

Роль дисметаболизма кальция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний

Майлян Д. Э., Коломиец В. В.

В обзоре представлены данные о причинах дисрегуляции метаболизма кальция и его ассоциации с основными элементами сердечно-сосудистого континуума. Особое внимание уделялось его роли в регуляции эндотелиальной функции, системного воспаления, сократительной способности миокарда, обмена липидов и углеводов, нарушение которых обуславливает инициацию и прогрессирование таких заболеваний, как эссенциальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность. Также систематизированы данные о роли и способах коррекции дисметаболизма кальция в профилактике и лечении данных патологий.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):78–85

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-78-85>

Ключевые слова: кальций, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, патогенез.

Конфликт интересов: не заявлен.

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Донецкая Народная Республика.

Майлян Д. Э.* — ассистент кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0003-4428-022X, Коломиец В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0003-1074-4479.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
majlyan@narod.ru

[Ca²⁺]_i — внутриклеточный уровень кальция, Са — кальций, Са²⁺ — ионы кальция, СаD — комбинированные добавки кальция и витамина D, СаМКII — кальций/кальмодулин-зависимая протеинкиназа II, NCX — натрий-кальциевый обменник, PKA — цАМФ-зависимая протеинкиназа, PKC — протеинкиназа C, RDA — рекомендованная норма суточного потребления, RyR — рианодин-чувствительные рецепторы, SERCA — кальций-активируемая АТФаза, АД — артериальное давление, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СР — саркоплазматический ретикулум, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭГ — эссенциальная гипертензия.

Рукопись получена 13.04.2019

Рецензия получена 08.05.2019

Принята к публикации 15.05.2019



The role of calcium metabolism dysregulation in the pathogenesis of cardiovascular diseases

Mailian D. E., Kolomiets V. V.

The review presents data on the causes of dysregulation of calcium metabolism and its association with the main elements of the cardiovascular continuum. Particular attention was paid to its role in the regulation of endothelial function, systemic inflammation, myocardial contractility, lipid and carbohydrate metabolism, the disruption of which determines the initiation and progression of diseases such as essential hypertension and chronic heart failure. We also systematized data on the role and methods of calcium dysmetabolism correcting in the prevention and treatment of these pathologies.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(9):78–85

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-78-85>

Key words: calcium, cardiovascular disease, arterial hypertension, chronic heart failure, pathogenesis.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Donetsk People's Republic.

Mailian D. E. ORCID: 0000-0003-4428-022X, Kolomiets V. V. ORCID: 0000-0003-1074-4479.

Received: 13.04.2019 **Revision Received:** 08.05.2019 **Accepted:** 15.05.2019

По данным Росстата, несмотря на снижение показателя, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) сохраняет за собой первое место среди причин летальных исходов в Российской Федерации [1], в 2017г достигнув 588 на 100 тыс. населения. Исходя из этого, большое внимание отдается разработке новых методов профилактики и лечения данной группы заболеваний. Известно, что этиологию большинства ССЗ, включая пандемию XXI века — хроническую сердечную недостаточность (ХСН) с сохраненной систолической функцией левого желудочка, отчетливо выделить невозможно. Данный факт обуславливает необходимость изучения патогенетических механизмов их возникновения, прогрессирования и, соответственно, точек приложения, влияние на которые позволило бы остановить формирование сердечно-сосудистого континуума. В последнее время

большое внимание уделяется изучению состояния обмена электролитов, таких как кальций (Са) и магний, обеспечивающих функционирование многих систем организма. Обмен Са традиционно рассматривается в качестве одного из звеньев патогенетической цепи как в отношении патологии костной ткани, почек, так и сердечно-сосудистой системы. Установлено, что дисметаболизм Са может оказывать влияние на ожирение, инсулинорезистентность, сосудистый тонус, эндотелиальную функцию, системное воспаление, липидный обмен, а также сократительную способность миокарда [2], что обуславливает необходимость поиска способов его коррекции. В том числе остаются актуальными вопросы необходимости и безопасности заместительной терапии препаратами Са, возможности влияния на его внутримиеокардиальный и почечный обмен.

Основные причины дисметаболизма Са

В норме содержание Са в организме человека варьирует от 1000 до 1200 г, около 99% данного макроэлемента депонировано в костной ткани, а оставшийся 1% — во вне- и внутриклеточном пространствах. Кроме этого, 1% костного Са находится в постоянном свободном обмене с Са внеклеточного пространства, поддерживая его концентрацию в узком диапазоне за счет процессов резорбции костной ткани и остеогенеза [2]. Этот элемент влияет на функционирование большинства клеток, принимая участие в проведении нервного импульса, сокращении мышечных клеток, процессах коагуляции и секреции гормонов [3].

Баланс Са жестко регулируется процессами абсорбции в кишечнике, почечной экскреции и костным обменом, которые контролируются балансом кальцитропных гормонов. Дисметаболизм Са может быть объяснен несколькими основными механизмами: недостаточным поступлением с пищей в связи с нутритивным дисбалансом или наличием синдромов мальабсорбции и мальдигестии, повышенным выведением в связи с увеличением фильтрации и/или снижением реабсорбции, а также дисрегуляцией внутриклеточного обмена, связанного как с нарушением поступления и выведения макронутриента, так и с дисбалансом гормональной регуляции и дисгомеостазом его естественных антагонистов, таких как магний [4].

Основной причиной дефицита Са является недостаток в рационе питания. Согласно рекомендациям Dietary Reference Intakes института медицины национальной академии наук США, рекомендованная норма суточного потребления (RDA) Са составляет от 1000 до 1300 мг в зависимости от пола и возраста [5]. Множество исследований, посвященных количественной оценке потребления этого макронутриента, показали значительные отклонения полученных величин от RDA. Эпидемиологические исследования, проведенные в Польше, Германии, Австрии и Франции, показали, что уровни суточного потребления Са соответствовали значениям менее 50% от RDA. При этом пациенты пожилого и старческого возраста имели более низкие показатели: 362–402 мг/сут. при RDA 1300 мг [5]. Особое внимание к полученным данным обусловлено ассоциацией низкого потребления Са с некоторыми патологическими состояниями, включая остеопороз, рак толстого кишечника и сердечно-сосудистые заболевания.

Дополнительными факторами, влияющими на метаболизм макронутриента, особенно, у пациентов пожилого и старческого возраста, являются эссенциальная гипертензия (ЭГ) и ХСН, которые могут приводить к снижению реабсорбции Са как путем нейрогуморальной активации и ретенции натрия и воды, так и в связи с применением петлевых диуретиков [3].

Из остальных причин дисметаболизма Са можно выделить гипер- и гипопаратиреоз, нарушение обмена кальцитриола, патологию костной ткани, дефицит эстрогенов, а также редкие генетически детерминированные нарушения, приводящие к снижению реабсорбции Са, например, нефронофтиз [5, 6].

Регуляция абсорбции и экскреции Са в условиях дефицита его потребления

Главным регулятором метаболизма Са является паратгормон, который секретируется паращитовидными железами в ответ на уменьшение плазменной концентрации ионизированного Са. Паратгормон позволяет увеличить плазменную концентрацию Са тремя способами: стимуляцией костной резорбции, увеличением активной почечной канальцевой реабсорбции Са из ультрафильтрата и увеличением всасывания Са и фосфата в кишечнике как непосредственно, так и путем стимуляции продукции кальцитриола [3]. Транскрипция генов паратгормона увеличивается в ответ на гипокальциемию, повышение выработки глюкокортикоидов и эстрогенов, введение агонистов адренергических рецепторов, допамина и простагландина E₂, а гиперкальциемия ведет к внутриклеточному разрушению гормона [7].

Поддержание гомеостаза Са также обеспечивает активная форма витамина D — кальцитриол, который взаимодействует с целевыми рецепторами, увеличивая поглощение Са в тонком кишечнике. Система кальцитриол-рецептор витамина D₃ является основополагающей для поддержания базального и паратгормон-стимулированного остеокластогенеза [7]. Зрелые остеокласты высвобождают Са и фосфор из костной ткани для сохранения их адекватной концентрации в плазме крови [8].

При нормальном потреблении Са только около 40% всасывается в кишечнике. В то же время потери Са посредством кишечной секреции составляют приблизительно 200 мг/сут., а его чистое поглощение составляет приблизительно 20%. Хотя концентрация Са в плазме крови может сохраняться в референтном диапазоне посредством резорбции костной ткани, его экзогенное поступление является единственным источником, призванным пополнить костное депо. Поглощение данного макронутриента происходит преимущественно в двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишке путем активного кальцитриол-зависимого трансцеллюлярного и пассивного парацеллюлярного транспорта.

В условиях нутритивного дефицита Са и отсутствия дефицита витамина D происходит увеличение эффективности активного пути абсорбции в ответ на стимуляцию продукции кальцитриола. Подобная реакция представляет собой важный компенсаторный механизм, который может быть нивелирован при дефиците витамина D, его ко-фактора — магния

и первичной или вторичной дисфункции паращитовидных желез [3, 4]. Подобные патологические состояния часто сочетаются с дефицитом Са у пациентов пожилого и старческого возраста с ЭГ и ХСН.

Важным элементом поддержания гомеостаза Са является модуляция его выведения почками. Количество Са, экскретируемого с мочой, обычно колеблется от 100 до 200 мг в сутки, 99% профильтрованного Са подвергается реабсорбции. Причем около 60-70% реабсорбируется в проксимальном канальце, 20% — в петле Генле, 10% — в дистальном извитом канальце и 5% — в собирательной трубке [3].

В проксимальном канальце осуществляется реабсорбция Са путем пассивного транспорта по току натрия и воды. Пассивный парацеллюлярный путь составляют приблизительно 85-90% реабсорбции Са в этом сегменте нефрона, а на активный паратгормон- и кальцитонин-зависимый транспорт приходится всего 10-15% [3]. Реабсорбция Са продолжается в толстом сегменте восходящего колена, где происходит поглощение 20% профильтрованного элемента посредством как парацеллюлярного, так и паратгормон- и кальцитриол-зависимого трансцеллюлярного транспорта. Котранспортер Na-K-Cl и калиевые каналы внешнего мозгового слоя, обеспечивая электронеутральную реабсорбцию ионов натрия и хлора, усиливают парацеллюлярное движение Са [5]. Также непосредственное участие в реабсорбции данного элемента принимают Са-чувствительные рецепторы базолатеральной мембраны, увеличивая проходимость парацеллюлярного пространства для Са и не оказывая влияния на транспорт других катионов и анионов [9].

В отличие от проксимального канальца и восходящего колена петли Генле, реабсорбция Са в дистальном извитом канальце происходит исключительно трансцеллюлярным путём и регулируется рецепторами переносчика *vanilloid-5*, кальбиндином-D28k, Na-Са обменником (NCX) и Са-АТФазой 1b [10].

В условиях дефицита Са происходит снижение фильтрации и стимуляция его реабсорбции путем модуляции пара- и трансцеллюлярных путей. Основными механизмами увеличения реабсорбции микроэлемента является активация паратгормон- и кальцитриол-зависимых механизмов, а также изменение активности Са-чувствительных рецепторов, NCX и котранспортера Na-K-Cl, что способствует компенсации потерь элемента.

Нейрогуморальная гиперактивация, а также ретенция натрия и воды, как основные патогенетические механизмы ЭГ и ХСН, приводят к увеличению потерь Са за счет снижения компенсаторных механизмов, влияя как на процессы фильтрации, так и на его реабсорбцию на всех этапах. Важную роль играет снижение пассивной реабсорбции, которая зависит от котранспортера Na-K-Cl и NCX. Применение диуретиков, исключая тиазидные и тиазидопо-

добные, приводит к еще более значительному снижению реабсорбции Са [3].

Гомеостаз внеклеточного Са жестко контролируется процессами резорбции костной ткани и остеогенеза. Основным регуляторным механизмом этих процессов является система RANKL-RANK-остеопротегерин, в которой остеопротегерин блокирует остеокластогенез путем блокады взаимодействия RANKL-RANK [11]. В условиях дефицита Са происходит нарушение соотношения остеопротегерин/RANKL в сторону увеличения экспрессии последнего, что приводит к инициации резорбции костной ткани и высвобождения ионизированного Са. При дефиците витамина D, магния и эстрогенов, что часто встречается у пациентов пожилого и старческого возраста с ЭГ и ХСН, возможна дисрегуляция данного механизма, приводящая к уменьшению его компенсаторных возможностей.

Дисметаболизм Са и ожирение

Данные исследований *in vitro* и испытаний, проведенных на животных, свидетельствуют о том, что достаточное потребление Са подавляет липогенез и стимулирует липолиз и термогенез, тем самым увеличивая расход энергии и окисление липидов [12]. Одно из предложенных объяснений механизмов этих эффектов заключается в том, что при низком потреблении Са повышается сыровоточный уровень кальцитриола, который стимулирует приток Са в адипоциты путем его захвата мембранными рецепторами витамина D. Повышение внутриклеточного уровня кальция ($[Ca^{2+}]_i$) способствует липогенезу и торможению липолиза вследствие повышения активности синтазы жирных кислот и подавления экспрессии гормон-чувствительной липазы [13]. Кальцитриол также действует через классические ядерные рецепторы витамина D в адипоцитах, подавляя экспрессию разобщающего белка 2 типа и таким образом повышает эффективность использования энергии. Регуляция разобщающих белков 2 типа и $[Ca^{2+}]_i$ кальцитриолом, по-видимому, оказывает дополнительное влияние на энергетический обмен, приводя к апоптозу адипоцитов. Напротив, увеличение потребления Са может снизить уровень кальцитриола в плазме крови, и, соответственно, привести к торможению липогенеза и стимуляции липолиза [14].

Дисметаболизм Са и инсулинорезистентность

Связь между дефицитом потреблением Са и повышенной распространенностью сахарного диабета 2 типа (СД2) и/или инсулинорезистентности [15] была обнаружена в нескольких обсервационных когортных исследованиях [16, 17]. Pittas AG, et al. (2007) выявили увеличение относительного риска развития СД2 на 21 при сравнении групп с высоким и низким потреблением Са [17]. В проспективном 21-летнем

исследовании была установлена связь между увеличением потребления молочных продуктов и снижением риска развития СД2.

Несмотря на эпидемиологические данные, существует только ограниченное количество исследований о влиянии пищевых добавок Са на чувствительность к инсулину [15]. Стоит отметить, что эффективность заместительной терапии Са может зависеть от базального уровня резистентности к инсулину. При этом ежедневный прием комбинированных добавок Са и витамина D (CaD) приводит к значимому повышению чувствительности к инсулину только у пациентов с изначально установленным нарушением толерантности к глюкозе [16].

Механизм влияния Са на резистентность к инсулину пока не уточнен. Существуют доказательства того, что вызванное экзогенным дефицитом Са увеличение $[Ca^{2+}]_i$ в адипоцитах и других клетках-мишенях инсулина может повышать резистентность к инсулину путем фосфорилирования транспортера глюкозы 4 типа и других субстратов, чувствительных к инсулину, что снижает эффективность инсулин-опосредованного поглощения глюкозы [18].

Дисметаболизм Са и дислипидемия

Влияние гомеостаза Са на липидный обмен является до конца не ясным. В некоторых исследованиях с использованием Са-содержащих пищевых добавок было обнаружено значимое снижение общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности или увеличение холестерина липопротеинов высокой плотности [19]. В то же время в других исследованиях такие эффекты не выявлялись [20].

Омыление свободных жирных кислот Са в тонком кишечнике и снижение абсорбции липидов может объяснить влияние Са на липидный профиль [19]. Снижение абсорбции жирных кислот может снизить уровень общего холестерина в плазме крови за счет увеличения поглощения липопротеинов низкой плотности печенью. Са также может способствовать трансформации холестерина в желчные кислоты, увеличивая его экскрецию с калом [19]. Таким образом, дефицит Са может приводить к инициации или усугублению дислипидемии.

Дисметаболизм Са и системное воспаление

Некоторые исследования показали, что увеличение потребления Са может способствовать подавлению воспалительного ответа, связанного с ожирением [21, 22]. Увеличение содержания Са в диетическом рационе у пациентов с избыточной массой тела приводит к значимому снижению уровня воспалительных маркеров (фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-6 и моноцитарного хемоаттрактного протеина-1 моноцитов) и повышению уровня адипонектина на 20% [22].

Са-зависимая модуляция воспалительного стресса, вероятно, частично обусловлена снижением количества адипоцитов путем ускорения липолиза и торможения липогенеза. Тем не менее, было показано, что данный макронутриент может оказывать дополнительные эффекты путем подавления продукции кальцитриола [21]. Повышенные уровни кальцитриола в плазме крови, в дополнение к увеличению $[Ca^{2+}]_i$, по-видимому, усиливают продукцию активных форм кислорода за счет увеличения активности митохондриального расщепления. Эти два механизма модулируют выработку и высвобождение цитокинов в условиях дисметаболизма Са [21, 22].

Дисметаболизм Са и артериальная гипертензия

В различных эпидемиологических исследованиях сообщалось об обратной зависимости между потреблением Са и артериальным давлением (АД), что выражалось в повышении АД и увеличении риска развития ЭГ при дефиците потребления Са [23].

Рандомизированные клинические испытания, в которых оценивались эффекты дополнительного приема Са, выявили умеренное снижение АД. Van Mierlo LA, et al. (2006) при проведении метаанализа 40 рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих влияние добавок Са, обнаружили значимое снижение АД в ответ на их применение [23]. Причем было отмечено, что увеличение потребления Са оказывает большее гипотензивное действие у людей, которые регулярно получают небольшие дозы препаратов Са, пациентов с ЭГ или с высоким риском ее развития, в том числе солевых чувствительных людей и беременных женщин.

Reid IR, et al. (2010) [24] провели рандомизированное контролируемое исследование эффекта пищевых добавок Са у 323 здоровых мужчин в течение двух лет. Несмотря на то, что наблюдались тенденции к снижению систолического и диастолического АД в группах с дополнительным приемом Са, стоит также отметить, что значимой корреляции между цифрами АД и дозой Са выявлено не было.

Имеющиеся в настоящее время данные дают основание для утверждения, что диета, содержащая рекомендуемое количество молочных продуктов, может снизить риск развития ЭГ [25]. Защитное влияние нутритивного Са на АД может быть частично объяснено торможением продукции кальцитриола, в результате чего уменьшается вход и накопление Са в гладкомышечных клетках сосудов, учитывая тот факт, что увеличение $[Ca^{2+}]_i$ в гладкомышечных клетках сосудов может приводить к вазоконстрикции и как следствие к повышению АД. Также Са снижает активность ренин-ангиотензиновой системы и оптимизирует натрий-калиевый баланс, что, в свою очередь, может быть потенциальным механизмом снижения АД, важным в условиях ЭГ и ХСН.

Дисметаболизм Са и дисфункция миокарда

Ионы Са (Ca^{2+}) играют основную роль в регулировании сопряжения возбуждения-сокращения и в модуляции систолической и диастолической функции сердца. Количество Ca^{2+} , доставляемых в цитоплазму, и скорость их элиминации из цитоплазмы являются двумя основными факторами, определяющими скорость, интенсивность и продолжительность сокращения кардиомиоцитов [26]. Ca^{2+} -зависимая передача сигнала в процессе возбуждения-сокращения состоит из четырех этапов. Во-первых, ток Ca^{2+} генерируется Ca^{2+} -каналами L-типа, экспрессируемыми в Т-трубочках, и инициируется деполяризацией мембраны. Во-вторых, Ca^{2+} диффундируют через узкую соединительную зону, активируя рианодин-чувствительные каналы (RyR) и генерируя импульсы тока Ca^{2+} , что значительно усиливает исходный триггерный сигнал Ca^{2+} . Этот процесс известен как Ca^{2+} -индуцированное высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума (СР). В-третьих, Ca^{2+} , высвобождаясь из СР, затем диффундирует в цитоплазму для активирования сокращения кардиомиоцита путем связывания Ca^{2+} с тропонином-С. Наконец, Ca^{2+} транспортируется обратно в СР с помощью Ca^{2+} -активируемой АТФазы (SERCA) и из клетки через NCX. Дефицит Са и сбой на уровне хотя бы одного из вышеперечисленных этапов может вызвать дисфункцию миокарда.

Внутриклеточный гомеостаз Ca^{2+} в кардиомиоцитах регулируется процессами фосфорилирования и дефосфорилирования нескольких ключевых Ca^{2+} -связанных протеинов, которые опосредованно контролируются состоянием общего гомеостаза Са. Одной из важных регуляторных киназ является цАМФ-зависимая протеинкиназа (РКА), которая регулирует Ca^{2+} -каналы L-типа, RyR и фосфоламбан. Несмотря на то, что активность РКА при дисфункции миокарда не изменяется, все же может отмечаться локальное увеличение активности в макромолекулярном сигнальном комплексе в условиях ХСН [27].

Другой важной регуляторной киназой является Ca^{2+} /кальмодулин-зависимая протеинкиназа II (СаМКII) [28]. СаМКII представляет собой протеинкиназу, которая модулирует несколько внутриклеточных Ca^{2+} -связанных протеинов, таких как RyR, фосфоламбан, Ca^{2+} -каналы L-типа, а также каналы ионизированного натрия. СаМКII напрямую связана с RyR и модулирует их активность. Фосфорилирование фосфоламбана через СаМКII или РКА усиливает поглощение Ca^{2+} СР за счет повышенной активности SERCA. Установлено, что активность СаМКII значительно возрастает в кардиомиоцитах при дисфункции миокарда и обратно пропорционально коррелирует с величиной фракции выброса левого желудочка [29]. Как РКА, так и СаМКII могут активироваться

β -адренергической стимуляцией, увеличение которой отмечается у пациентов с ЭГ и ХСН, как следствие нейрогуморальной дисрегуляции.

Наконец, множественные изоформы протеинкиназы С (РКС) также могут играть роль в регуляции тока Ca^{2+} . РКС- α является доминантной изоформой РКС в миокарде, и ее активность запускается активацией $\text{G}\alpha_q$ -связанных рецепторов (рецептора ангиотензина II, эндотелина-1 и α -адренергического рецептора) [30]. РКС- α может фосфорилировать ингибитор протеинфосфатазы 1, в результате чего повышается ее активность, что приводит к дефосфорилированию фосфоламбана и, таким образом, к снижению активности SERCA. Уровень РКС- α повышается при дисфункции миокарда [31]. Активность РКС- α изменяется на фоне увеличения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводя к нарушению внутриклеточного метаболизма Са и, соответственно, к дерегуляции сопряжения возбуждения-сокращения, приводя к дисфункции миокарда. Роль других изоформ РКС в регуляции тока Ca^{2+} остается неизвестной.

Низкое поступление Са с пищевыми продуктами может приводить к снижению активности основного регулятора внутриклеточного обмена Са — Са-чувствительного рецептора (СаSR), приводя к нарушению основных этапов внутриклеточного метаболизма элемента [5]. Влияние дефицита Са на внутримиекардиальный обмен остаётся не до конца изученным. В условиях снижения потребления Са увеличение концентрации ПТГ приводит к возрастанию $[\text{Ca}^{2+}]_i$ путем активации РКА и соответственно активации RyR и дефосфорилированию фосфоламбана, определяя изменение Ca^{2+} -транзиента [27]. Данный механизм может приводить к нарушению расслабления кардиомиоцитов, приводя к диастолической дисфункции.

Использование флуоресцентных индикаторов $[\text{Ca}^{2+}]_i$, которые отражают изменения свободного $[\text{Ca}^{2+}]_i$, необходимые для активации сократительных белков, дало возможность определить значение изменений $[\text{Ca}^{2+}]_i$ и их роль в формировании ХСН [30]. При дисфункции миокарда снижение амплитуды Ca^{2+} -транзиента подразумевает снижение высвобождения Ca^{2+} из СР и снижение сократительной способности миокарда [31]. Снижение амплитуды Ca^{2+} -транзиента связано с уменьшением сопряжения возбуждения-сокращения и снижением содержания Ca^{2+} в СР [26]. Кроме того, Ca^{2+} -транзиент при дисфункции миокарда имеет пониженную скорость удаления Ca^{2+} из цитоплазмы [31]. Снижение скорости восстановления Ca^{2+} -транзиента связано с выраженной задержкой расслабления поврежденных кардиомиоцитов. Следовательно, сохраняется высокий $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в покое, что приводит к диастолической дисфункции [28, 29].

Изменение $[Ca^{2+}]_i$ зависит от частоты сердечных сокращений и наиболее вероятно при высокой частоте сердечных сокращений [32]. В норме амплитуда Ca^{2+} -транзientа выше при более высокой частоте стимуляции. Однако при ХСН амплитуда Ca^{2+} -транзientа снижается при более высоких скоростях стимуляции, приводя к уменьшению сократительной способности на более высоких частотах [26, 28]. Также может происходить увеличение $[Ca^{2+}]_i$ в покое со снижением Ca^{2+} -транзientа на высоких частотах, что приводит к увеличению конечного диастолического напряжения и снижению активного формирования напряжения, связанного с нарушением релаксации миокарда [26]. Отрицательное значение отношения сила-частота, выявляемое при ХСН как в исследованиях *in vivo*, так и *in vitro*, контрастирует с его положительным значением, определяемым при отсутствии дисфункции миокарда, и связано с измененным внутриклеточным гомеостазом Ca^{2+} , а также с неспособностью увеличивать содержание Ca^{2+} в СР при повышении частоты стимуляции [32].

Таким образом, нарушение интрамиокардиального обмена Са, ассоциированное как с дефицитом макронутриента, так и с дисбалансом регулирующих его систем, может быть основополагающим элементом в формировании ХСН, особенно, при наличии диастолической дисфункции миокарда, обусловленной ЭГ. Напротив, наличие дисфункции миокарда может приводить к изменению динамики амплитуды Ca^{2+} -транзientа, что может вести к усугублению дисметаболизма Са и ХСН.

Коррекция дисметаболизма Са

Интерес к возможностям заместительной терапии препаратами Са значительно возрос со времен проведения Auckland Calcium Study, в котором впервые было введено понятие о том, что пищевые добавки Са могут повышать риск сердечно-сосудистых катастроф [33].

Результаты испытаний пищевых добавок Са были неоднозначными. Мета-анализ 15 рандомизированных исследований показал, что прием Са был ассоциирован с увеличением риска инфаркта миокарда на 27% по сравнению с плацебо [34]. Однако Lewis JR, et al. (2014) не обнаружили влияния приема Са на толщину интима-медиа или атеросклероз сонных артерий у пожилых женщин [35]. В то время как в этих исследованиях оценивалось влияние только добавок Са, в клинической практике данный макронутриент часто назначается в комбинации с витамином D. Если витамин D оказывает защитное действие относительно ССЗ, он может ослабить возможные негативные воздействия Са на сердечно-сосудистую систему [36].

За исключением значительного исследования Women's Health Initiative, только в нескольких неболь-

ших исследованиях изучался эффект применения СаД [34]. Тем не менее, результаты исследования Women's Health Initiative были неопределенными. Первоначально Zittermann A, et al. (2011) обнаружили, что использование СаД не было ассоциировано с изменением риска сердечно-сосудистых катастроф [37]. Однако при проведении метаанализа, который включал вторичный анализ данных Women's Health Initiative с исключением участников, которые самостоятельно принимали пищевые добавки Са, и результатами семи других исследований, Bolland MJ, et al. (2011) обнаружили, что применение СаД увеличивало риск развития инфаркта миокарда на 24% по сравнению с плацебо [20]. Также не были подтверждены предположения об эффективности СаД в первичной профилактике ХСН [38].

Таким образом, на данный момент нет возможности рассматривать заместительную терапию препаратами Са как средство коррекции метаболизма Са, призванное профилировать развитие и прогрессирование ССЗ.

Важной, особенно в условиях ЭГ и ХСН, является коррекция потерь Са, как вызванных самими ССЗ, так и усугубляющихся вследствие применения диуретиков. Наиболее используемыми диуретическими препаратами являются петлевые, тиазидные и тиазидоподобные диуретики. Применение петлевых диуретиков приводит к снижению реабсорбции Са в толстой восходящей части петли Генле, что приводит к увеличению его потерь, причем кальциурический эффект является дозозависимым. Обратным действием обладают как тиазидные, так и тиазидоподобные диуретики, демонстрирующие Са-сберегающий эффект, объясняемый повышением его дистальной реабсорбции, что может быть полезным в условиях увеличенных потерь элемента. Также в последнее время в качестве препаратов, обладающих диуретическими свойствами, рассматриваются ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, которые не приводят к изменениям экскреции Са, что может быть объяснено сохраненной активностью натрий-глюкозного ко-транспортера 1 типа, а также реабсорбцией Са в дистальной части нефрона [39]. Учитывая Са-нейтральный диуретический эффект ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, они могут рассматриваться как препараты, способные поддерживать гомеостаз элемента.

Коррекция внутримыокардиального обмена Ca^{2+} представляет собой перспективное направление. На данный момент имеются сведения о влиянии на данный процесс селективных блокаторов β_1 -адренорецепторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II. β_1 -адренореноблокаторы оказывают влияние на интрамиокардиальный обмен Са путём блокады таргетных рецепторов, приводя

к РКА- и/или CaMKII-зависимому снижению фосфорилирования RyR, что может улучшать сократительную способность кардиомиоцитов [40]. При этом ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II, как было показано в исследованиях на животных, снижают экспрессию CaMKII, что коррелирует с уменьшением гипертрофии миокарда. Изменение экспрессии CaMKII, кроме влияния на RyR, коррелирует и с другими дисгомеостатическими интрамиокардиальными процессами, в том числе обеспечивая влияние на экспрессию генов, выраженность воспаления и активность фибробластов [41]. Подобный эффект данных препаратов может улучшать как диастолическую, так и диастолическую функцию миокарда.

Влияние на систему Т-трубочек кардиомиоцитов возможно путем снижения механического напряжения и, соответственно, активности стресс- или деформация-зависимого сигналинга, который приводит к их разрушению. Возможными способами коррекции этого механизма является как ресинхронизирующая терапия, так и снижение пост- и преднагрузки на камеры сердца медикаментозными методами, что является доказанным для силденафила и β 1-адренореноблокаторов [42]. Ранолазин путем ингибирования позднего тока ионов натрия в клетки миокарда может снижать активность NCX, хотя данный эффект не показал значимого влияния на процессы расслабления миокарда у пациентов с ХСН с сохраненной систолической функцией [43].

Одним из препаратов, имеющих прямое влияние на интрамиокардиальный обмен Са, является лево-симендан. Его эффект заключается в сенситизации тропонина-С к Ca^{2+} и опосредованном ингибировании

фосфодиэстеразы-3 увеличении активности SERCA, что приводит к увеличению систолической функции миокарда у пациентов с ХСН и низкой фракцией выброса [44]. Несмотря на это, положительный инотропный эффект данного препарата не приводит к увеличению выживаемости, а в некоторых исследованиях показал даже повышение смертности у пациентов после острой сердечной недостаточности [45].

Важная роль Са в развитии как систолической, так и диастолической дисфункции, обуславливает необходимость поиска новых препаратов и коррекции известной консервативной терапии ЭГ и ХСН, которые позволяют оптимизировать гомеостаз и внутриклеточный обмен Са.

Заключение

Са играет важную роль в патогенетических механизмах развития и прогрессирования ССЗ, включая ЭГ и ХСН. Дисметаболизм Са, инициируемый недостаточным его потреблением, избыточным выведением или дисрегуляцией его интрамиокардиального обмена, является основой для инициации или усугубления патогенетических механизмов возникновения и прогрессирования ЭГ и ХСН. Несмотря на множество исследований, целью которых было выявление пользы и методов коррекции основных звеньев гомеостаза Са, остается множество нерешенных вопросов, что открывает перспективы для дальнейших исследований.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Russia in figures. 2018: Statistical handbook. Moscow: Rosstat, 2018. p. 522. (In Russ.) Россия в цифрах. 2018: Краткий статистический сборник. Москва: Росстат, 2018. 522 с. ISBN 978-5-89476-450-4.
- Waldman T, Sarbaziha R, Merz CN, Shufelt C. Calcium supplements and cardiovascular disease: A review. *Am J Lifestyle Med.* 2015;9(4):298-307. doi:10.1177/1559827613512593.
- Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:1257-72. doi:10.2215/CJN.09750913.
- Keller J, Schinke T. The role of the gastrointestinal tract in calcium homeostasis and bone remodeling. *Osteoporos Int.* 2013;24:2737-48. doi:10.1007/s00198-013-2335-4.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):53-8. doi:10.1210/jc.2010-2704.
- Goodman WG, Quarles LD. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: Lessons from molecular genetics. *Kidney Int.* 2008;74:276-88. doi:10.1038/sj.ki.5002287.
- Trehan N. Vitamin D deficiency. *Crit Pathw Cardiol.* 2017;16(3):109-18. doi:10.1097/HPC.0000000000000122.
- Felsenfeld A, Rodriguez M, Levine B. New insights in regulation of calcium homeostasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013;22:371-6. doi:10.1097/MNH.0b013e328362141e.
- Houillier P. Calcium-sensing in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013;22:566-71. doi:10.1097/MNH.0b013e3283636ff5f.
- Toka HR, Al-Romaih K, Koshy JM. Deficiency of the calcium-sensing receptor in the kidney causes parathyroid hormone-independent hypocalciuria. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1879-90. doi:10.1681/ASN.2012030323.
- Infante M, Fabi A, Cognetti F. RANKL/RANK/OPG system beyond bone remodeling: involvement in breast cancer and clinical perspectives. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019;38(1):12. doi:10.1186/s13046-018-1001-2.
- Torres MR, Ferreira TS, Carvalho DC, et al. Dietary calcium intake and its relationship with adiposity and metabolic profile in hypertensive patients. *Nutrition.* 2011;27(6):666-71. doi:10.1016/j.nut.2010.07.012.
- Puntus T, Schneider B, Meran J. Influence of age and gender on associations of body mass index with bone mineral density, bone turnover markers and circulating calcium-regulating and bone-active sex hormones. *Bone.* 2011;49:824-9. doi:10.1016/j.bone.2011.06.003.
- Hae-Jeung L, Jang-ik C. Intakes of Dairy Products and Calcium and Obesity in Korean Adults: Korean National Health and Nutrition Examination Surveys 2007-2009. *PLoS One.* 2014;9(6):e99085. doi:10.1371/journal.pone.0099085.
- Lorenzo C, Hanley AJ, Rewers MJ, et al. Calcium and phosphate concentrations and future development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetologia.* 2014;57(7):1366-74. doi:10.1007/s00125-014-3241-9.
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2017-29. doi:10.1210/jc.2007-0298.
- Shalleh M, Shidfar F, Haghani H, et al. The influence of calcium supplement on body composition, weight loss and insulin resistance in obese adults receiving low calorie diet. *J Res Med Sci.* 2010;15(4):191-201.
- Balu D, Ouyang J, Parakhia RA, et al. Ca^{2+} effects on glucose transport and fatty acid oxidation in L6 skeletal muscle cell cultures. *Biochem Biophys Rep.* 2016;5:365-73. doi:10.1016/j.bbrep.2016.01.007.
- Heshmati J, Sepidarkish M, Namazi N, et al. Impact of Dietary Calcium Supplement on Circulating Lipoprotein Concentrations and Atherogenic Indices in Overweight and Obese

- Individuals: A Systematic Review. *J Diet Suppl.* 2018;21:1-11. doi:10.1080/19390211.2018.1440685.
20. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:d2040. doi:10.1136/bmj.d2040.
 21. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, et al. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study. *Am Heart J.* 2011;162(4):597-605. doi:10.1016/j.ahj.2011.06.012.
 22. Stancliffe RA, Thorpe T, Zemel MB. Dairy attenuates oxidative and inflammatory stress in metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(2):422-30. doi:10.3945/ajcn.111.013342.
 23. VanMierlo LA, Arends LR, Streppel MT. Blood pressure response to calcium supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens.* 2006;20:571-80.
 24. Reid IR, Ames R, Mason B, Bolland MJ. Effects of calcium supplementation on lipids, blood pressure, and body composition in healthy older men: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(1):131-9. doi:10.1038/sj.jhh.1002038.
 25. Cormick G, Ciapponi A, Cafferata ML, et al. Calcium supplementation for prevention of primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;6:CD010037. doi:10.1002/14651858.CD010037.
 26. Molina CE, Abu-Taha IH, Wang Q. Profibrotic, Electrical, and Calcium-Handling Remodeling of the Atria in Heart Failure Patients With and Without Atrial Fibrillation. *Front Physiol.* 2018;9:1383. doi:10.3389/fphys.2018.01383.
 27. Vinogradova TM, Kobrinsky E, Lakatta EG. Dual Activation of Phosphodiesterases 3 and 4 Regulates Basal Spontaneous Beating Rate of Cardiac Pacemaker Cells. *Front Physiol.* 2018;9:1301. doi:10.3389/fphys.2018.01301.
 28. Maier LS. Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) in the heart. *Adv Exp Med Biol.* 2012;740:685-702. doi:10.1007/978-94-007-2888-2_30.
 29. Sossalla S, Fluschnik N. Inhibition of elevated Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II improves contractility in human failing myocardium. *CircRes.* 2010;107(9):1150-61. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.220418.
 30. Mora MT, Ferrero JM, Gomez JF, et al. Ca²⁺ Cycling Impairment in Heart Failure Is Exacerbated by Fibrosis: Insights Gained From Mechanistic Simulations. *Front Physiol.* 2018;9:1194. doi:10.3389/fphys.2018.01194.
 31. Singh RM, Cummings E, Pantos C. Protein kinase C and cardiac dysfunction: a review. *Heart Fail Rev.* 2017 Nov;22(6):843-59. doi:10.1007/s10741-017-9634-3.
 32. Lou Q, Fedorov VV, Glukhov AV. Transmural heterogeneity and remodeling of ventricular excitation-contraction coupling in human heart failure. *Circulation.* 2011;123:1881-90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.989707.
 33. Radford LT, Bolland MJ, Mason B. The Auckland calcium study: 5-year post-trial follow-up. *Osteoporos Int.* 2014;25(1):297-304. doi:10.1007/s00198-013-2526-z.
 34. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c3691. doi:10.1136/bmj.c3691.
 35. Lewis JR, Zhu K, Thompson PL, Prince RL. The effects of 3 years of calcium supplementation on common carotid artery intimal medial thickness and carotid atherosclerosis in older women: an ancillary study of the CAIFOS randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2014;29(3):534-41. doi:10.1002/jbmr.2117.
 36. Challoumas D, Stavrou A, Pericleous A. Effects of combined vitamin D — calcium supplements on the cardiovascular system: should we be cautious? *Atherosclerosis.* 2015;238(2):388-98. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.050.
 37. Zittermann A et al. Calcium supplementation and vitamin D: a trigger for adverse cardiovascular events? *Future Cardiol.* 2011;7(6):725-7. doi:10.2217/fca.1165.
 38. Donneyong MM. Risk of heart failure among postmenopausal women: a secondary analysis of the randomized trial of vitamin D plus calcium of the women's health initiative. *Circ Heart Fail.* 2015;8(1):49-56. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001738.
 39. Alexander RT, Dimke H. Effect of diuretics on renal tubular transport of calcium and magnesium. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;312(6):998-1015. doi:10.1152/ajprenal.00032.2017.
 40. Shan J, Betzenhauser MJ, Kushnir A. Role of chronic ryanodine receptor phosphorylation in heart failure and beta-adrenergic receptor blockade in mice. *J Clin Invest.* 2010;120:4375-87. doi:10.1172/JCI37649.
 41. Currie S, Elliott EB. Two candidates at the heart of dysfunction: The ryanodine receptor and calcium/calmodulin protein kinase II as potential targets for therapeutic intervention—An in vivo perspective. *Pharmacol Ther.* 2011;131:204-20. doi:10.1016/j.pharmthera.2011.02.006.
 42. Chen B, Li Y, Jiang S, Xie YP. beta-Adrenergic receptor antagonists ameliorate myocyte T-tubule remodeling following myocardial infarction. *FASEB J.* 2012;26:2531-7. doi:10.1096/fj.11-199505.
 43. Maier LS, Layug B, Karwatowska-Prokopczuk E. RAnoLazIne for the treatment of diastolic heart failure in patients with preserved ejection fraction: the RALI-DHF proof-of-concept study. *JACC Heart Fail.* 2013;1:115-22. doi:10.1016/j.jchf.2012.12.002.
 44. Orstavik O, Ata SH, Riise J. Inhibition of phosphodiesterase-3 by levosimendan is sufficient to account for its inotropic effect in failing human heart. *Br J Pharmacol.* 2014;171(23):5169-81. doi:10.1111/bph.12647.
 45. Teerlink JR, Metra M, Zaca V. Agents with inotropic properties for the management of acute heart failure syndromes. Traditional agents and beyond. *Heart Fail Rev.* 2009;14(4):243-53. doi:10.1007/s10741-009-9153-y.