

РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПАТОФИЗИОЛОГИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

ДЕМКО ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-8982-5292, Researcher ID: O-9740-2015, SPIN-код: 6520-3233, Author ID: 608300; докт. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; заведующая легочно-аллергологическим центром КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А; телефон: +7 (913) 507 84 08; e-mail: demko64@mail.ru

СОБКО ЕЛЕНА АЛЬБЕРТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-9377-5213, Researcher ID: AAG-7668-2019, SPIN-код: 9132-6756, Author ID: 720783; докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; заведующая аллергологическим отделением КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А; телефон: +7 (923) 327 11 92; e-mail: sobko29@mail.ru

СОЛОВЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-1999-9534, Researcher xSQLD: M-3771-2014, SPIN-код: 8713-5470, Author ID: 716541; докт. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; врач-пульмонолог КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А; телефон: +7 (391) 220 04 95; e-mail: acad-prorector@krasgmu.ru

КРАПОШИНА АНГЕЛИНА ЮРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-6896-877X, Researcher ID: L-5636-2016, SPIN-код: 8829-9240, Author ID: 608302; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; врач-пульмонолог КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А; телефон: +7 (391) 228 34 69; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

ГОРДЕЕВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-0586-8349, Researcher ID: AAN-1580-2020, SPIN-код: 7914-7630, Author ID: 815871; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; врач-пульмонолог КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А; телефон: +7 (913) 199 06 53; e-mail: natagorday@yandex.ru

АНИКИН ДМИТРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-7418-897X, Researcher ID: AAN-8919-2021, SPIN-код: 3045-8493, Author ID: 1019131; ассистент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; врач-терапевт КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А; телефон: +7 983 140 27 37; e-mail: anikin27111994@mail.ru

Реферат. Введение. В патогенезе ряда заболеваний значительную роль играет окислительно-восстановительный дисбаланс, который обозначается как окислительный (оксидативный стресс) стресс. **Цель исследования** – обзор актуальной информации о патофизиологических механизмах влияния окислительного стресса на развитие сердечно-сосудистой патологии. **Материал и методы.** Проведен обзор опубликованных актуальных исследований, посвященных влиянию окислительного стресса на развитие и течение кардиоваскулярной патологии. **Результаты и их обсуждение.** Оксидативный стресс, нарушения антиоксидантной системы и воспаление рассматриваются в качестве ведущих звеньев патогенеза и факторов прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического характера, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и других. **Выводы.** Свободные радикалы путем поддержания физико-химических параметров биологических мембран, регуляции внутриклеточного гомеостаза и активности протеинкиназ принимают участие в ключевых биологических реакциях, таких как дифференцировка, пролиферация и апоптоз. Усиление реакций свободнорадикального окисления липидов приводит к поражению мембран и ферментативных систем, выступая в качестве пускового фактора скрытых генетически детерминированных изменений. Воспаление – патологический процесс неразрывно связанный с оксидативным стрессом, который развивается в тканях в ответ на их повреждение, вследствие воздействия агентов инфекционной и неинфекционной природы. Дезадаптивное воспаление приводит к систолической и диастолической дисфункции путем кардиоваскулярного ремоделирования. Окислительный стресс за счет повреждения эндотелиальной выстилки приводит к формированию эндотелиальной дисфункции. Совокупность описанных патологических процессов приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: окислительный стресс, воспаление, сердечная недостаточность, атеросклероз.

Для ссылки: Роль окислительного стресса в патофизиологии кардиоваскулярной патологии / И.В. Демко, Е.А. Собко, И.А. Соловьева [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2022. — Т. 15, вып. 1. — С.100–117. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).107-117.

THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

DEMKO IRINA V., ORCID ID: 0000-0001-8982-5292, Researcher ID: O-9740-2015, SPIN-код: 6520-3233, Author ID: 608300; D. Med. Sci., Professor, Head of Department of Advanced Internal Medicine and Immunology with Postgraduate Physician Training Course, Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, st. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of Pulmonology and Allergology Center, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital: st. Partizana Zheleznyaka 3A, Krasnoyarsk, 660022, Russia; tel: +7 (913) 507 84 08; e-mail: demko64@mail.ru

SOBKO ELENA A., ORCID ID: 0000-0002-9377-5213, Researcher ID: AAG-7668-2019, SPIN-код: 9132-6756, Author ID: 720783; D. Med. Sci., Professor, Department of Advanced Internal Medicine and Immunology with Postgraduate Physician Training Course, Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, st. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of the Department of Allergology, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital: st. Partizana Zheleznyaka 3A, Krasnoyarsk, 660022, Russia; tel: +7 (923) 327 11 92; e-mail: sobko29@mail.ru

SOLOVYIEVA IRINA A., ORCID ID: 0000-0002-1999-9534, Researcher ID: M-3771-2014, SPIN-код: 8713-5470, Author ID: 716541; D. Med. Sci., Associate Professor, Department of Advanced Internal Medicine and Immunology with Postgraduate Physician Training Course, Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, st. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital: st. Partizana Zheleznyaka 3A, Krasnoyarsk, 660022, Russia; tel: +7 (391) 220 04 95; e-mail: acad-prorektor@krasgmu.ru

KRAPOSHINA ANGELINA YU., ORCID ID: 0000-0001-6896-877X, Researcher ID: L-5636-2016, SPIN-код: 8829-9240, Author ID: 608302; C. Med. Sci., Associate Professor, Department of Advanced Internal Medicine and Immunology with Postgraduate Physician Training Course, Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, st. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital: st. Partizana Zheleznyaka 3A, Krasnoyarsk, 660022, Russia; tel: +7 (391) 228 34 69; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

GORDEEVA NATALYA V., ORCID ID: 0000-0002-0586-8349, Researcher ID: AAN-1580-2020, SPIN-код: 7914-7630, Author ID: 815871; C. Med. Sci., Associate Professor, Department of Advanced Internal Medicine and Immunology with Postgraduate Physician Training Course, Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, st. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital: st. Partizana Zheleznyaka 3A, Krasnoyarsk, 660022, Russia; tel: +7 (913) 199 06 53; e-mail: natagorday@yandex.ru

ANIKIN DMITRYA., ORCID ID: 0000-0002-7418-897X, Researcher ID: AAH-8919-2021, SPIN-код: 3045-8493, Author ID: 1019131; Assistant Professor, Department of Advanced Internal Medicine and Immunology with Postgraduate Physician Training Course, Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, st. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia; General Practitioner, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital: st. Partizana Zheleznyaka 3A, Krasnoyarsk, 660022, Russia; tel: +7 (983) 140 27 37; e-mail: anikin27111994@mail.ru

Abstract. Introduction. In the pathogenesis of a number of diseases, a significant role is played by redox imbalance, which is referred to as oxidative (oxidative stress) stress. **Aim.** The aim of the study is to review current information on the pathophysiological mechanisms of the influence of oxidative stress on the development of cardiovascular pathology.

Material and methods. A review of current published studies on the effect of oxidative stress on the development and course of cardiovascular pathology was carried out. **Results and discussion.** Oxidative stress, disorders of the antioxidant system, and inflammation are considered the leading links in the pathogenesis and progression factors of atherosclerotic cardiovascular diseases, heart failure, arterial hypertension, and others. **Conclusion.** By maintaining the physicochemical parameters of biological membranes regulating intracellular homeostasis and protein kinase activity, free radicals take part in key biological reactions, such as differentiation, proliferation, and apoptosis. Strengthening reactions of free radical oxidation of lipids leads to damage to membranes and enzymatic systems, acting as a trigger factor for hidden genetically determined changes. Inflammation is a pathological process inextricably linked with oxidative stress, which develops in tissues in response to their damage due to the action of agents of an infectious and non-infectious nature. Maladaptive inflammation leads to systolic and diastolic dysfunction through cardiovascular remodeling. Oxidative stress due to damage to the endothelial lining leads to the formation of endothelial dysfunction. The combination of the described pathological processes leads to cardiovascular diseases.

Key words: oxidative stress, inflammation, heart failure, atherosclerosis.

For reference: Demko IV, Sobko EA, Solovyeva IA, Kraposhina AY, Gordeeva NV, Anikin DA. The role of oxidative stress in the pathophysiology of cardiovascular pathology. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (1): 107–117. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).107-117.

Введение. Патогенез большинства заболеваний включает нарушение баланса между прооксидантами и компонентами системы антиоксидантной защиты, что приводит к формиро-

ванию окислительного (оксидативного) стресса. Термин «окислительный стресс» впервые был введен в терминологию Х. Зисом в 1985 г. Он определил окислительный стресс как «наруше-

ние баланса между окислителями и антиоксидантами в пользу первых» [1, 2].

Патологии, связанные с окислительным стрессом в организме, и в настоящий момент остаются актуальными, о чем свидетельствуют многочисленные научные исследования, в которых рассматриваются различные характеристики данного состояния, роль активных форм кислорода и

свободных радикалов как в здоровом организме, так и в развитии и возможности коррекции окислительного стресса при различных патологиях.

Окислительный стресс (основные понятия)

Последовательность внутриклеточных окислительно-восстановительных реакций с участием свободных радикалов является тонко регулируемым процессом (рис. 1).

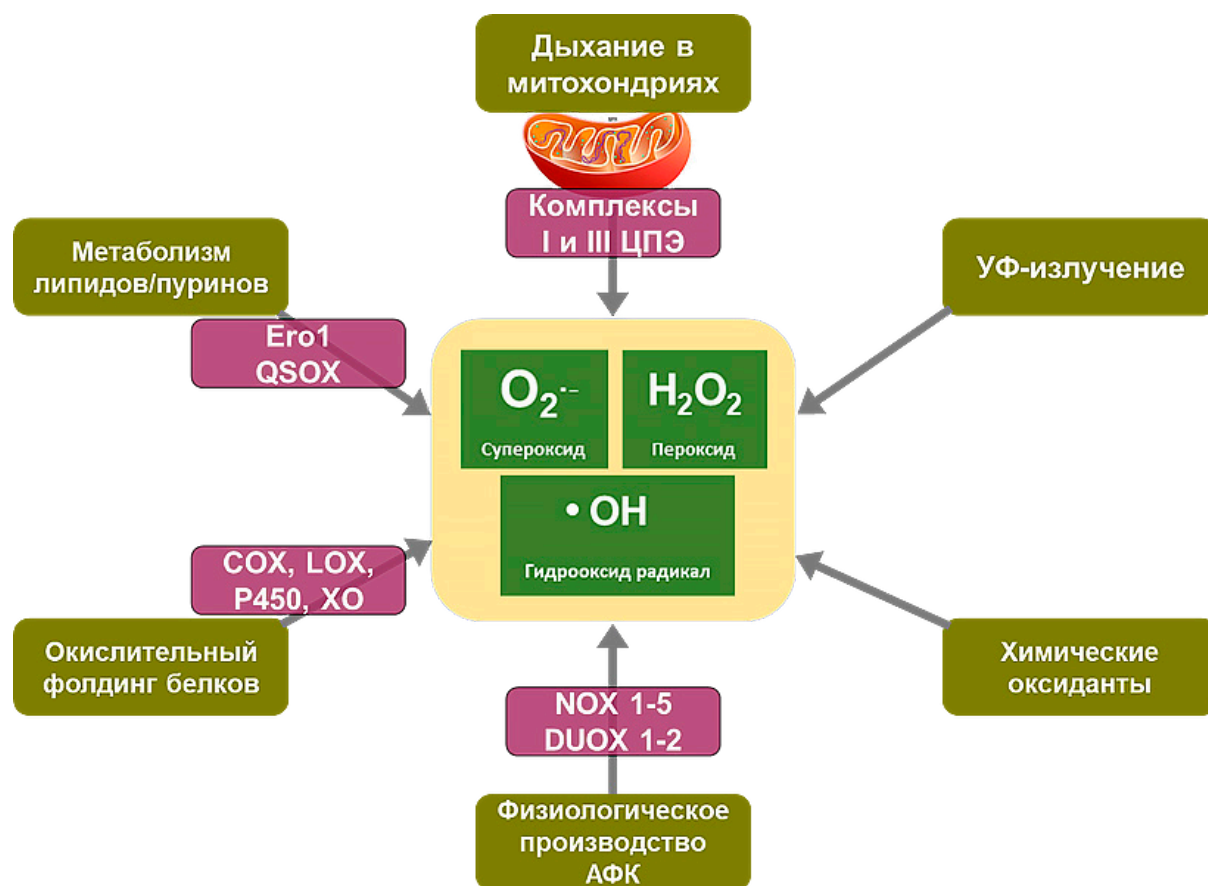


Рис. 1. Основные источники активных форм кислорода в организме [3 с модификациями]. Fig. 1. The main sources of reactive oxygen species in the body [3 with modifications].

Примечание: АФК – активные формы кислорода, ЦПЭ – цепь переноса электронов, Ero – endoplasmic reticulum oxidoreductin 1, QSOX – quiescin sulfhydryl oxidases, COX – cyclooxygenase, LOX – lipoxygenases, P450 – cytochrome P450, XO – xanthine oxidase, NOX – nitric oxide synthase, DUOX – dual oxidase, УФ-излучение – ультрафиолетовое излучение.

Существуют различные формы свободных радикалов, такие как активные формы кислорода, включая гидроксильный радикал ($\cdot\text{OH}$), супероксид ($\text{O}_2^{\cdot-}$), гидроперекись водорода (H_2O_2), и гипохлорит (HOCl), а также реактивные формы азота, включая оксид азота (NO), диоксид азота (NO_2), и нерадикальные пероксинитриты (ONOO^-) [4].

Свободные радикалы принимают участие в ключевых биологических реакциях, таких как дифференцировка, пролиферация и апоптоз, путем поддержания физико-химических параметров биологических мембран, регуляции внутриклеточного гомеостаза и активности протеинкиназ [5–7].

В свою очередь нарушение устойчивого баланса между интенсивностью свободнорадикального окисления и активностью антиоксидантной системы называется оксидативным стрессом [8–10].

ОС оказывает значимое влияние на развитие большого количества социально значимых заболеваний, в числе которых атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, ожирение, сахарный диабет и многие другие.

Основными участниками окислительного стресса являются реактивные формы кислорода, атакующие ключевые биологические молекулы: белки, нуклеиновые кислоты и липиды [11–14].

В первую очередь реактивные формы кислорода реагируют с неэтерифицированными жирными кислотами, запуская процессы перекисного окисления липидов. Усиление реакций перокси-

дации липидов приводит к поражению мембран и ферментативных систем, выступая в качестве пускового фактора скрытых генетически детерминированных изменений (рис. 2).

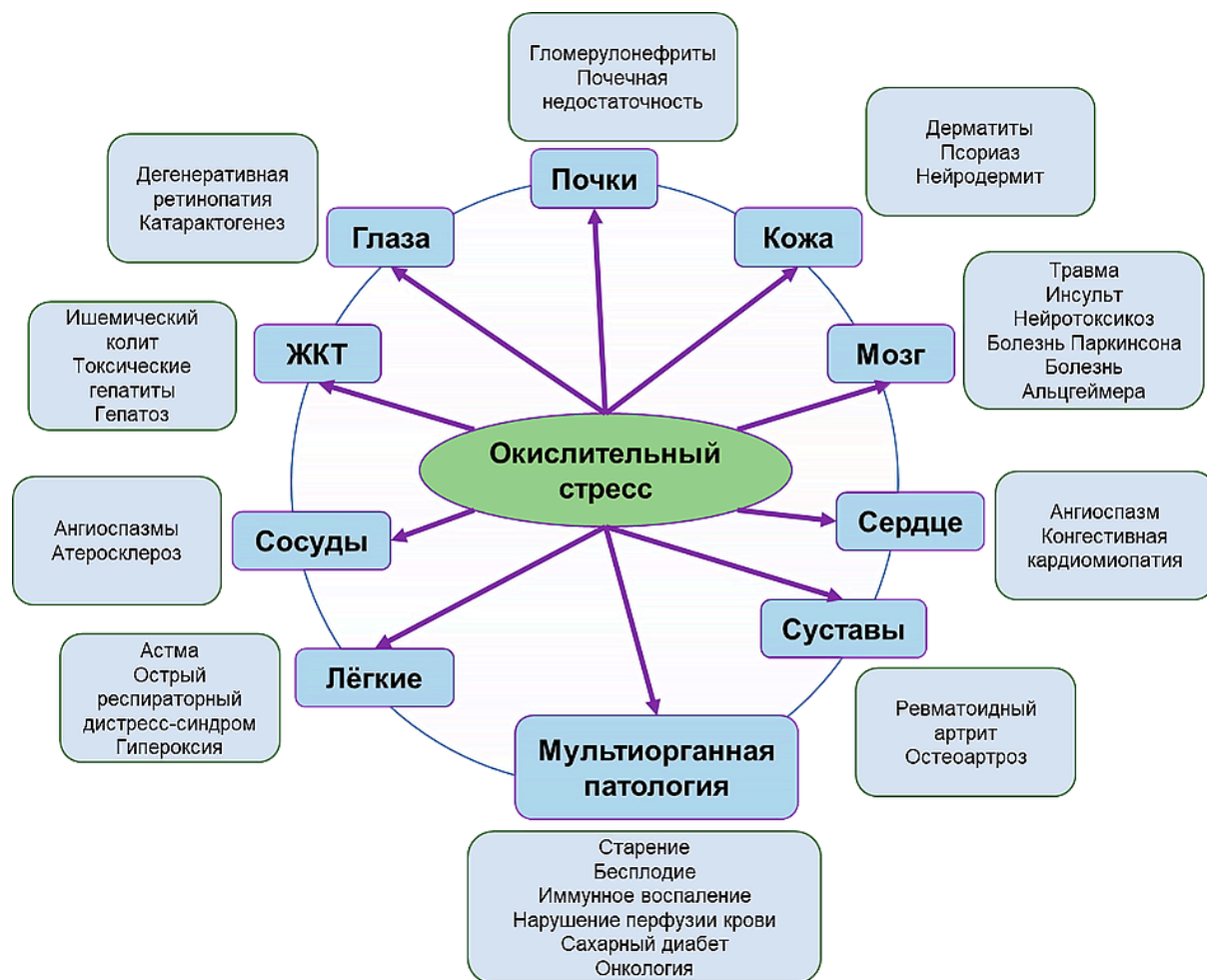


Рис. 2. Патофизиологические таргеты и последствия возрастного системного окислительного стресса [15 с модификациями].

Fig. 2. Pathophysiological targets and consequences of age-related systemic oxidative stress [15 with modifications].

Примечание: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Следует отметить, что активизация свободно-радикальных процессов в клетках и тканях внутренних органов вызывает усиление образования в них эндогенных альдегидов, что приводит к прогрессированию карбонильного стресса. В результате распада липопероксидов в окисленных липопротеинах низкой плотности, а также перекисного окисления арахидоновой, эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот образуются ненасыщенные альдегиды и малоновый диальдегид. В то же время они участвуют в образовании комплексов с аминокислотными группами молекул апо-В-100, что вызывает деформацию организации частиц липопротеинов низкой плотности. Кроме того, малоновый диальдегид запускает процесс карбонилирования редокс-белков. Среди продуктов перекисного окисления липидов значимая роль в нарушении строения и функции клеточных структур принадлежит также реактив-

ным формам азота, обладающим токсическим влиянием на клетки и ткани организма [16–18].

Дополнительные продукты окисления белков позиционируются в качестве маркеров выраженности окислительного стресса: увеличение их уровня в крови связано с развитием возраст-ассоциированных заболеваний.

Важное значение карбонильный стресс имеет в формировании внутриклеточных повреждений внутренних органов. В силу обширной распространенности протеинов и стабильности продуктов патологического действия реактивных форм кислорода и азота исходные окислительной модификации белков считаются надежными маркерами окислительного повреждения [19, 20].

В развитии окислительного стресса также играет роль активация матричных Zn- и Ca-зависимых металлопротеиназ, которые па-

тологически воздействуют на компартмент внеклеточного матрикса, регулируя его структурно-функциональные свойства при различных физиологических и патологических состояниях [21].

Воспаление неразрывно связано с окислительным стрессом, являясь скоординированным процессом. Процесс развивается в тканях в ответ на их повреждение вследствие воздействия агентов инфекционной и неинфекционной природы. Индукторы воспаления связываются с рецепторами и активируют биологические реакции в клетках (главным образом, макрофагах и тучных клетках) которые прямо или опосредованно действуют на сосудистую стенку и на клетки иммунной системы, определяя тем самым экссудацию и миграцию [22].

Важное значение имеет открытие и возможность использования на практике маркеров окислительного стресса. Имеются результаты исследований, где в качестве маркеров измеряли уровни малонового диальдегида плазмы крови, супероксиддисмутазы эритроцитов, каталазы и глутатионпероксидазы, мочевой кислоты и общий антиоксидантный статус [23, 24].

Селен-зависимая глутатионпероксидаза 1 представляет собой один из ключевых ферментов, нейтрализующих внутриклеточные реактивные формы кислорода и азота [25].

Окислительный стресс и сердечная недостаточность

Одной из ведущих причин смертности во всем мире является сердечная недостаточность [26]. Это оправдывает напряженную научно-исследовательскую деятельность, нацеленную на более детальное понимание патофизиологии сердечной недостаточности.

В последние годы окислительный стресс и воспаление рассматриваются в качестве ведущих патофизиологических звеньев и факторов прогрессирования сердечной недостаточности. В то время как реактивные формы кислорода и азота могут играть сигнальные роли в здоровом сердце, нерегулируемая и чрезмерная продукция этих молекул может приводить к окислительному стрессу и повреждению кардиомиоцитов [27, 28].

При этом реактивные формы кислорода и азота оказывают разрушительное действие на внутриклеточный компартмент, включая митохондрии, способствуя каскаду формирования свободных радикалов и повышению внутриклеточного окислительного стресса за счет трансформации путей, связанных с электрическим ремоделированием, промоции апоптоза, фрагментации и увеличения проницаемости внешней мембраны митохондрий, а также активации гипертрофии кардиомиоцитов, фиброза и влияния на воспалительные реакции. Эти процессы вызывают функциональную и структурную дезадаптацию, формируя порочный круг, способствуя быстрому прогрессированию сердечной недостаточности [29, 30].

Реактивные формы кислорода индуцируют нарушение клеточного ионного гомеостаза, оказывая негативное влияние на обмен кальция в кардиомиоцитах, что через фокальную триггерную активность либо через контуры повторного входа может способствовать развитию желудочковых аритмий [31, 32].

Окислительный стресс может влиять на электрическую проводимость сердца несколькими путями: во-первых, через участие в формировании фокального фиброза миокарда – анатомической структуре повторного входа, во-вторых, через влияние на экспрессию коннексина 43, который является основным компонентом щелевых соединений между кардиомиоцитами [33].

Окислительный стресс индуцирует апоптоз кардиомиоцитов, способствуя переходу от сердечной гипертрофии к сократительной дисфункции и сердечной недостаточности. Инициация апоптоза активируется по двум различным механизмам: экстраклеточному (внешнему) или внутреннему. При этом внешний путь реализуется через лиганды суперсемейства рецепторов апоптоза, такие как фактор некроза опухоли-α, а внутренний путь, определяемый повреждением внутриклеточных структур, регулируется белками семейства Bcl-2. Оба сигнальных пути могут модулировать реактивные формы кислорода [34, 35].

Ремоделирование внеклеточного матрикса и отложение коллагена являются ключевыми признаками перехода от компенсированной гипертрофии к систолической и диастолической дисфункции миокарда. Реактивные формы кислорода активируют трансформирующий фактор роста-β, который занимает ключевую позицию в формировании фиброза через ускоренную дифференцировку фибробластов [36]. Ряд исследований также подтвердили участие окислительного стресса в фиброзе сердца [37].

Сердечная недостаточность характеризуется системной воспалительной реакцией, о чем свидетельствует высокий уровень в плазме фактора некроза опухоли-α, интерлейкинов-6, 1 и других циркулирующих медиаторов воспаления, увеличивающих выработку реактивных форм кислорода и азота. Системную воспалительную реакцию можно рассматривать как попытку кардиомиоцитов противодействовать стрессовому фактору, чтобы восстановить гомеостаз. Однако когда воспаление сохраняется длительно, оно становится дезадаптивным, вызывая повреждение миокарда и прогрессирование сердечной недостаточности [38, 39].

Нельзя не отметить, что при повреждении кардиомиоцитов эндогенно происходит непрерывная стимуляция Toll-подобных рецепторов, которые необходимы для быстрого распознавания патогенов посредством экзогенных лигандов с последующей активацией защитных механизмов. В результате активации Toll-подобных рецепторов происходит индукция синтеза провоспалительных

тельных цитокинов и интерферонов, обеспечивающих реализацию реакций врожденного иммунитета, а также осуществляется экспрессия молекул, которые приводят к активации Т-лимфоцитов (развитие адаптивного иммунного ответа), что также способствует ремоделированию сердца [40].

Таким образом, в патогенезе сердечной недостаточности большое значение имеет окислительный стресс, который способствует субклинической воспалительной реакции и

развитию кардиоваскулярного ремоделирования, приводя к систолической и диастолической дисфункции.

Окислительный стресс и артериальная гипертензия.

Окислительный стресс влияет на множество сигнальных молекул и путей во многих клетках, тканях, органах и системах, он представляет собой общий молекулярный механизм, объединяющий многофакторную мозаику, лежащую в основе гипертензии (рис. 3).

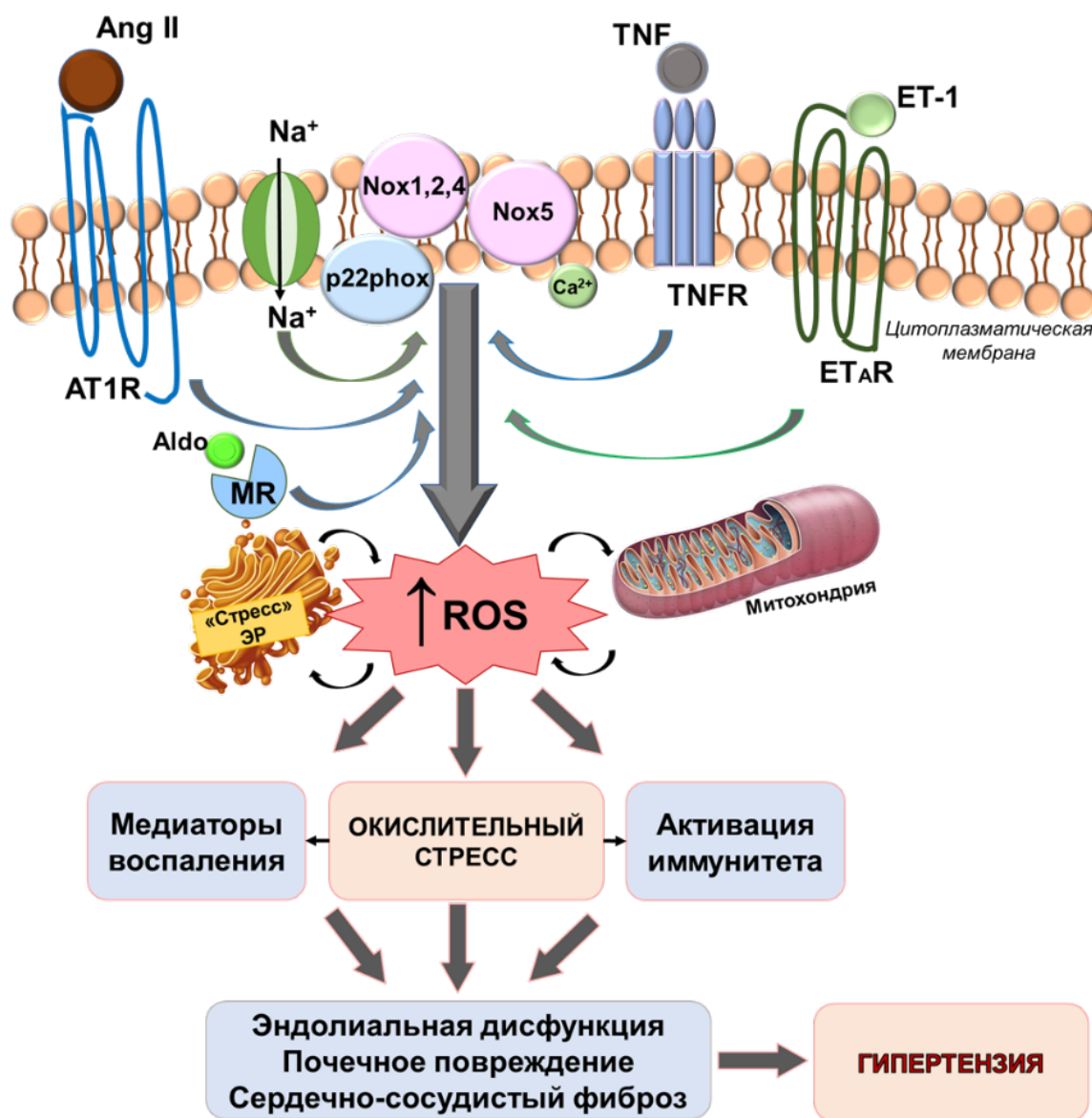


Рис. 3. Окислительный стресс как ключевой объединяющий фактор гипертензии [41 с модификациями].

Fig. 3. Oxidative stress as a unifying factor in hypertension [41 with modifications].

Примечание: Ang II – angiotensin II, AT1R – angiotensin II type 1 receptor, Aldo – aldosterone, MR – mineralocorticoid receptor, ROS – reactive oxygen species, Nox – NADPH oxidases, TNF – tumor necrosis factor, TNFR – tumor necrosis factor receptor, ET-1 – endothelin-1, ETAR – endothelin-1 type A receptor, ЭР – эндоплазматический ретикулум.

Общеизвестно, что в основе патогенеза артериальной гипертензии лежит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadrenalовой систем с развитием тканевой гипоксии,

приводящей к избыточному образованию различных продуктов метаболизма, в том числе и реактивных форм кислорода. Повышенное образование реактивных форм кислорода приводит к

снижению доступности NO и, как следствие, к сужению сосудов, что способствует прогрессированию артериальной гипертензии [41].

Развитие окислительного стресса чревато серьезными нарушениями: дезорганизацией эндотелиоцитов, кардиомиоцитов, миофибробластов, изменениями их функциональной активности, модификации которых лежат в основе гипертензивных поражений сосудистой стенки [42].

Доказано воздействие повышенного потребления соли и перегрузки миокарда давлением на иммунновоспалительные процессы с повышением уровня Т-хелперов лимфоцитов, которые, в свою очередь, могут активировать иммунный каскад, что запускает синтез провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли- α , интерлейкинов-6, 17 и интерферона- γ [43].

У больных артериальной гипертензией наблюдается повышение активности малонового диальдегида, который индуцирует развитие субклинического воспаления сосудистой стенки, а также отражает пероксидные изменения структуры липопротеинов низкой плотности [44].

Высокий уровень активности окислительных реакций свидетельствует о том, что артериальная гипертензия – одно из заболеваний, относящихся к окислительной патологии. Однако в патогенезе артериальной гипертензии остается много невыясненных и противоречивых вопросов, особенно в отношении сочетанных окислительных изменений.

Окислительный стресс и атеросклероз

В ряде исследований была продемонстрирована важная роль оксидативного стресса и нарушений антиоксидантной системы в развитии сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического характера [45–48]. Атеросклероз рассматривают как отдельный вид общепатологического процесса, который, в свою очередь, занимает промежуточное положение между паравоспалением и типичным воспалением продуктивного типа [49]. Формирование макрофагальной инфильтрации, образованной из мигрирующих в интиму артерий моноцитов, сближает атеросклероз с продуктивным воспалением (рис. 4).



Рис. 4. Оксидативный стресс в механизмах повреждения сосудов [50 с модификациями].

Fig. 4. Oxidative stress in the mechanisms of vascular damage [50 with modifications].

Примечание. ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, АФК – активные формы кислорода, АТФ – аденозинтрифосфат, НАДН – никотинамидадениндинуклеотид, НАДФН – никотинамидадениндинуклеотидфосфат, СОД – супероксиддисмутаза.

На различных стадиях атеросклероза в процесс могут вовлекаться CD8+ и CD4+Т-клетки, а также NK-клетки [51]. Однако не вызывает сомнения то, что при атеросклерозе макрофагальная инфильтрация сосудистой стенки прямо связана с изменениями метаболического гомеостаза и факторами тканевого старения [52].

Согласно распространенной свободнорадикальной теории атерогенеза, процесс атеросклероза связан с накоплением атерогенных липопротеинов низкой плотности в крови, нарушением барьерной функции эндотелия сосудов, миграцией в субэндотелиальное пространство моноцитов и липопротеинов низкой плотности, их поглощением моноцитами с помощью рецепторов-мусорщиков (scavenger receptor – SR с последующей трансформацией моноцитов в обогащенные холестерином «пенистые» клетки и другие виды макрофагов с признаками M1-фенотипа или M2-фенотипа, с последующим развитием фибриновых изменений, с переходом в стадии атероматоза и кальциноза с последующей окклюзией просвета артерий и риском развития тромбоэмболических осложнений [53–55]. Развитие окислительного стресса в эндотелии и макрофагах M1-фенотипа способствует дополнительной модификации липопротеинов низкой плотности, превращению их в лиганды рецепторов-мусорщиков [56].

Лектиноподобный рецептор является ключевым рецептором для окисленных липопротеинов низкой плотности на эндотелиоцитах и сосудистых миоцитах. Высокая концентрация реактивных форм кислорода, рецепторов для окисленных липопротеинов низкой плотности и провоспалительных цитокинов запускает повышенную экспрессию лектиноподобных рецепторов на этих клетках, что стимулирует большую генерацию реактивных форм кислорода за счет активации NADPH-зависимых оксидаз с последующей стимуляцией редокс-зависимых белков, например, митоген-активируемых киназ, их подтипов, киназ, регулируемых внеклеточными сигналами 1-го и 2-го типа, Jun N-терминальных киназ и транскрипционного фактора NF-κB, а также способствует биосинтезу многих белков, участвующих в атерогенезе.

Взаимодействие лектиноподобных рецепторов с рецепторами окисленных липопротеинов низкой плотности инициирует в клетках процесс апоптоза и повреждение эндотелиальной выстилки с формированием эндотелиальной дисфункции. При этом происходит формирование порочного круга и прогрессирование атеросклероза [57–59].

Сегодня активно изучается редокс-чувствительная сигнальная система Keap1/Nrf2/ARE, регулирующая уровень внутриклеточных антиоксидантов, с целью синтезировать молекулы для ее активации. В ряде исследований демонстрируется антиатерогенное действие фактора ядерной транскрипции Nrf2 путем усиления синтеза белка UCP3

(uncoupling protein 3) для снижения продукции реактивных форм кислорода в митохондриях [60].

Заключение.

На данном этапе медицинской науки ясно определено значение окислительного (оксидативного) стресса как одного из ключевых патофизиологических механизмов при многих состояниях: воспалении, эндотелиальной дисфункции, сердечно-сосудистых заболеваниях и других.

С учетом вышесказанного, безусловно, перспективным является изучение механизмов развития, разработка методов диагностики и коррекции окислительного стресса при развитии патологических состояний с целью подбора эффективных схем лечения и профилактики осложнений при заболеваниях, связанных с окислительным стрессом.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Статья подготовлена при поддержке внутривузовского гранта «Разработка интегрированной интеллектуальной системы взаимодействия «врач-пациент» при бронхиальной астме и коморбидной патологии». Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jones D. Redox Pioneer: Professor Helmut Sies. *Antioxidants & Redox signaling*. 2014; 18 (21): 2459–2468. DOI: 10.1089/ars.2014.6037.
2. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *H Redox Biol*. 2015; (4): 180–183. DOI: 10.1016/j.redox.2015.01.002.
3. Podgorska A, Burian M, Szal BA. Extracellular but extra-ordinarily important for cells: apoplastic reactive oxygen species metabolism. *Front Plant Sci*. 2017; (8): 1353. DOI: 10.3389/fpls.2017.01353.
4. Schrieber M, Chandel N. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol*. 2014; 24 (10): 453–462. DOI: 10.1016/j.cub.2014.03.034.
5. Lenoir O, Flosseau K, Ma FX, et al. Specific control of pancreatic endocrine β- and δ-cell mass by class IIa histone deacetylases HDAC4, HDAC5, and HDAC9. *Diabetes*. 2011; 60: 2861–2871. DOI: 10.2337/db11-0440.
6. Cassuto J, Dou H, Czikora I, et al. Peroxynitrite disrupts endothelial caveolae leading to eNOS uncoupling and diminished flow-mediated dilation in coronary arterioles of diabetic patients. *Diabetes*. 2014; 63 (4): 1381–1393. DOI: 10.2337/db13-0577.

7. Cadenas S. Mitochondrial uncoupling, ROS generation and cardioprotection. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 2018; 1859 (9): 940–950. DOI: 10.1016/j.bbabi.2018.05.019.
8. Bibli S, Zhou Z, Zukunft S, et al. Tyrosine phosphorylation of eNOS regulates myocardial survival after an ischaemic insult: role of PYK2. *Cardiovascular Research.* 2017; 113: 926–937. DOI: 10.1093/cvr/cvx058.
9. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. Роль окислительного стресса в развитии гинекологических заболеваний // *Акушерство и гинекология.* – 2021. – №2. – С.150–156. [Il'ina IYu, Dobrohotova YuE. Rol' oksislitel'nogo stressa v razvitii ginekologicheskikh zabolevanij [Role of oxidative stress in the development of gynecological diseases]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology]. 2021; 2: 150–156. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/aig.2021.2.150-156.
10. Черданцев Д.В., Николаева Л.П., Степаненко А.В., и др. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* – 2010. – №5. – С.127–130. [Cherdancev DV, Nikolaeva LP, Stepanenko AV, Dyatlov VYu. Rol' oksislitel'nogo stressa v patogeneze sosudistyh oslozhenij saharnogo diabeta [The role of oxidative stress in the pathogenesis of vascular complications of diabetes mellitus]. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij* [Journal of Basic and Applied Research International]. 2010; 5: 127–130. (In Russ.)].
11. Ni HM, Williams JA, Ding WX. Mitochondrial dynamics and mitochondrial quality control. *Redox Biol.* 2015; (4): 6–13. DOI: 10.1016/j.redox.2014.11.006.
12. Brand M. Mitochondrial generation of superoxide and hydrogen peroxide as the source of mitochondrial redox signaling. *Free Radic Biol Med.* 2016; 100: 14–31. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.001.
13. Seddon M, Looi YH, Shah AM. Oxidative stress and redox signalling in cardiac hypertrophy and heart failure. *Heart.* 2007; 93: 903–907. DOI: 10.1136/hrt.2005.068270.
14. Залетова Т.С. Патофизиология ожирения и ассоциированной с ним сердечно-сосудистой патологии // *Вопросы диетологии.* – 2014. – Т. 4, №1. – С.29–33. [Zaletova TS. Patofiziologiya ozhireniya i associirovannoj s nim serdechno-sosudistoj patologii [Pathophysiology of obesity and associated cardiovascular pathology]. *Voprosy dietologii* [Dietetics Journal]. 2014; 4 (1): 29–33. (In Russ.)].
15. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов С.О., и др. Роль окислительного стресса в патогенезе андрологических заболеваний. Тиокто-вая (альфа-липоевая) кислота – новые грани фармакотерапевтических опций в современной андрологической практике // *Эффективная фармакотерапия.* – 2018. – № 9. – С.20–37. [Tyuzikov IA, Kalinchenko SYu, Vorslov SO, Tishova YuA. Rol' oksislitel'nogo stressa v patogeneze andrologicheskikh zabolevanij. Tioktovaya (al'fa-lipoevaya) kislota – novye grani farmakoterapevticheskikh opcij v sovremennoj andrologicheskoy praktike [Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Andrological Diseases. Thioctic (Alpha-Lipoic) Acid (Espan-Lipon) – New Edges of Pharmacotherapeutic Options in Modern Andrological Practice]. *Effektivnaya farmakoterapiya* [Effective pharmacotherapy]. 2018; 9: 20–37. (In Russ.)].
16. Dutta EH, Behnia F, Boldogh I, et al. Oxidative stress damage-associated molecular signaling pathways differentiate spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the membranes. *Mol Hum Reprod.* 2016; 22 (2): 143–157. DOI: 10.1093/molehr/gav074.
17. Forstermann U, Sessa WS. Nitric oxide syntheses: regulation and function. *European Heart Journal.* 2012; 33 (7): 829–837. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs304.
18. Ахминеева А.Х. Белковый оксидативный стресс при сочетанной респираторно-кардиальной коморбидности // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* – 2015. – № 4. – С.8–12. [Ahmineeva AH. Belkovyj oksidativnyj stress pri sochetannoј respiratorno-kardial'noj komorbidnosti [Protein oxidative stress in combined respiratory-cardiac comorbidity]. *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»* [Kursk scientific and practical bulletin «Man and his health»]. 2015; (4): 8–12. (In Russ.)].
19. Горшунова Н.К., Рахманова О.В. Оксидативный стресс и его разновидности в патогенезе артериальной гипертонии // *Современные проблемы науки и образования.* – 2018. – № 3. – С.67. [Gorshunova NK, Rahmanova OV. Oksidativnyj stress i ego raznovidnosti v patogeneze arterial'noj gipertonii [Oxidative stress and its variations in the pathogenesis of arterial hypertension]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2018; (3): 67. (In Russ.)].
20. Tenkorang MA, Snyder B, Cunningham RL. Sex-related differences in oxidative stress and neurodegeneration. *Steroids.* 2018; 133: 21–27. DOI: 10.1016/j.steroids.2017.12.010.
21. Магомедов М.М., Магомедов А.А. Роль окислительного стресса и матричных металлопротеиназ в патогенезе трофических язв // *Современные проблемы науки и образования.* – 2019. – №1. – С.39. [Magomedov MM, Magomedov AA. Rol' oksislitel'nogo stressa i matriksnyh metalloproteinaz v patogeneze

- troficheskikh yazv [The role of oxidative stress and matrix metalloproteinases in the pathogenesis of trophic ulcers]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2019; 1: 39. (In Russ.).
22. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008; 454 (7203): 428–435. DOI: 10.1038/nature07201.
 23. Sanchez-Rodriguez MA, Zacarias-Flores M, Arronte-Rosales A, et al. Association between hot flashes severity and oxidative stress among Mexican postmenopausal women: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2019; 14 (9): e0214264. DOI: 10.1371/journal.pone.0214264.
 24. Романенко И.А., Полятыкина Т.С., Маврычева Н.В., и др. Динамика метаболических показателей, маркеров окислительного стресса и повреждения сосудистой стенки при лечении больных ожирением с преддиабетом // *Клиническая медицина*. – 2016. – Т.94, №3. – С.221–224. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-3-221-224. [Romanenko IA, Polyatykina TS, Mavrycheva NV, Budnikova NV, Grinshtejn VB. Dinamika metabolicheskikh pokazatelej, markerov oksiditel'nogo stressa i povrezhdeniya sosudistoj stenki pri lechenii bol'nyh ozhireniem s prediabetom [Dynamics of metabolic characteristics, markers of oxidative stress and vascular wall damage during treatment of obese pre-diabetic patients]. *Klinicheskaya medicina* [Clinical Medicine]. 2016; 94 (3): 221–224. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-3-221-224. (In Russ.).]
 25. Jun-Won Y. Glutathione peroxidase-1 inhibits transcription of regenerating islet-derived protein-2 in pancreatic islets. *Free Radic Biol Med*. 2019; 134: 385–393. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.024.
 26. Нестеров В.С., Урванцева И.А. Хроническая сердечная недостаточность: современные проблемы и пути их решения // *Лечащий врач*. – 2018. – №7. – С.11–14. [Nesterov VS, Urvanceva IA. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost': sovremennye problemy i puti ih resheniya [Chronic heart failure: modern problems and their solutions]. *Lechaschij vrach* [Lechaschi vrach]. 2018; (7): 11–14. (In Russ.).]
 27. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011; 301: H2181–H2190. DOI:10.1152/ajpheart.00554.2011.
 28. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: 263–271. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
 29. Aimo A, Castiglione V, Borrelli C, et al. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: From pathophysiology to therapeutic strategies. *Eur J Prev Cardiol*. 2020; 27 (5): 494–510. DOI: 10.1177/2047487319870344.
 30. Zhou B, Tian R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure. *J Clin Invest*. 2018; 128 (9): 3716–3726. DOI: 10.1172/JCI120849.
 31. Beckendorf L, Linke WA. Emerging importance of oxidative stress in regulating striated muscle elasticity. *J Muscle Res Cell Motil*. 2015; 36: 25–36. DOI: 10.1007/s10974-014-9392-y.
 32. Adameova A, Anureet S, Adameova ND. A. Role of Oxidative Stress in the Genesis of Ventricular Arrhythmias. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (12): 4200. DOI: 10.3390/ijms21124200.
 33. Morotti S, Grandi E. Quantitative systems models illuminate arrhythmia mechanisms in heart failure: Role of the Na⁺ - Ca²⁺ / calmodulin-dependent protein kinase II-reactive oxygen species feedback. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2019; 11 (2): e1434. DOI: 10.1002/wsbm.1434.
 34. Yang W, Wang BH, Wang I, et al. Inhibition of Apoptosis Signal-Regulating Kinase 1 Attenuates Myocyte Hypertrophy and Fibroblast Collagen Synthesis. *Heart Lung Circ*. 2019; 28 (3): 495–504. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.12.001.
 35. Masi S, Virdis A. Angiotensin II and vascular damage in hypertension: Role of oxidative stress and sympathetic activation. *Vascul Pharmacol*. 2019; 115: 13–17. DOI: 10.1016/j.vph.2019.01.004.
 36. Liu RM. Reciprocal regulation of TGF- β and reactive oxygen species: A perverse cycle for fibrosis. *Desai Redox Biol*. 2015; 6: 565–577. DOI: 10.1016/j.redox.2015.09.009.
 37. Sinphitukkul K, Manotham K, Eiam-Ong S. Aldosterone nongenomically induces angiotensin II receptor dimerization in rat kidney: role of mineralocorticoid receptor and NADPH oxidase. *Arch Med Sci*. 2019; 15 (6): 1589–1598. DOI: 10.5114/aoms.2019.87135.
 38. Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling. *Nat Reviews Cardiol*. 2014; 11: 255. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.28.
 39. Mann DL. Innate immunity and the failing heart: The cytokine hypothesis revisited. *Circ Res*. 2015; 116: 1254–1268. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302317.
 40. Liu L, Wang Y, Cao ZY, et al. Up-regulated TLR4 in cardiomyocytes exacerbates heart failure after long-term myocardial infarction. *J Cell Mol Med*. 2015; 19: 2728–2740. DOI: 10.1111/jcmm.12659.
 41. Rhian MT, Francisco JR, Rheure A, et al. Oxidative Stress: A Unifying Paradigm in Hypertension. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020; 36: 659–670. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.02.081.

42. Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Севостьянова И.В., и др. Белковый оксидативный стресс при сочетанной респираторно-кардиальной коморбидности // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2015. – №4. – С.8–12. [Ahmineeva AH, Polunina OS, Sevost'yanova IV, Voronina LP, Polunina EA. Belkovyj oksidativnyj stress pri sochetannoj respiratorno-kardial'noj komorbidnosti [Protein oxidative stress in combined respiratory-cardiac comorbidity]. Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e» [Kursk scientific and practical bulletin «Man and his health»]. 2015; 4: 8–12. (In Russ.)].
43. Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic Th-17 cells. *Nature*. 2013; 496 (7446): 496–518. DOI: 10.1038/nature11868.
44. Горшунова Н.К., Мауер С.С. Взаимодействие вазотонических биоэффекторов в патогенезе эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии на фоне старения // Успехи геронтологии. – 2012. – Т.25, №3. – С.461–467. DOI: 10.1134/S2079057013020070. [Gorshunova NK, Mauer SS. Vzaimodejstvie vazotonicheskikh bioeffektorov v patogeneze endotelial'noj disfunkcii pri arterial'noj gipertenzii na fone starenija [Interaction of vasotonic bioeffectors in endothelial dysfunction pathogenesis due to arterial hypertension on aging]. Uspekhi gerontologii [Advances in gerontology]. 2012; 25 (3): 461–467. (In Russ.)]. DOI: 10.1134/S2079057013020070.
45. Senoner T, Dichtl W. Oxidative stress in cardiovascular diseases: still a therapeutic target? *Nutrients*. 2019; 11 (9): 2090. DOI: 10.3390/nu11092090.
46. Liakopoulos V, Roumeliotis S, Gorny X, et al. Oxidative stress in hemodialysis patients: a review of the literature. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2017; 2017: 3081856. DOI: 10.1155/2017/3081856.
47. Cabello-Verrugio C, Simon F, Trollet C, et al. Oxidative stress in disease and aging: mechanisms and therapies. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017: 4310469. DOI: 10.1155/2017/4310469.
48. Бенимецкая К.С., Атюков П.А., Астраков С.В. Новые возможности гиполлипидемической терапии // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – №4. – С.65–81. [Benimeckaya KS, Atyukov PA, Astrakov SV. Noveye vozmozhnosti gipolipidemicheskoy terapii [New possibilities of hypolipidemic therapy]. Sibirskoe medicinskoe obozrenie [Siberian Medical Review]. 2017; 4: 65–81. (In Russ.)]. DOI: 10.20333/2500136-2017-4-65-81.
49. Gusev EYu, Zotova NV. Cellular stress and general pathological processes. *Curr. Pharmac. Design*. 2019; 25: 251–297. DOI: 10.2174/1381612825666190319114641.
50. Durham AL, Speer MY, Scatena M. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness. *Cardiovasc Res*. 2018; 114: 590–600. DOI: 10.1093/cvr/cvy010.
51. Kyaw T, Peter K, Li Y, et al. Cytotoxic lymphocytes and atherosclerosis: significance, mechanisms and therapeutic challenges. *Br J Pharmacol*. 2017; 174 (22): 3956–3972. DOI: 10.1111/bph.13845.
52. Bergheanu SC, Bodde MC, Jukema JW, et al. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Neth Heart J*. 2017; 25 (4): 231–242. DOI: 10.1007/s12471-017-0959-2.
53. Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Johnson RJ, et al. Role of the immune system in hypertension. *Physiol Rev*. 2017; 97: 1127–1164. DOI: 10.1152/physrev.00031.2016.
54. Tabas I, Bornfeldt KE. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis. *Circ Res*. 2016; 118 (4): 653–667. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306256.
55. Alshaarawy O, Elbaz HA, Andrew ME. The association of urinary polycyclic aromatic hydrocarbon biomarkers and cardiovascular disease in the US population. *Environ Int*. 2016; 89: 174–178. DOI: 10.1016/j.envint.2016.02.006.
56. Habib A, Finn AV. The role of iron metabolism as a mediator of macrophage inflammation and lipid handling in atherosclerosis. *Front. Pharmacol*. 2014; 5: 195. DOI: 10.3389/fphar.2014.00195.
57. Siqueira J, Abdul ZI, Russell DA, et al. Clinical and preclinical use of LOX-1-specific antibodies in diagnostics and therapeutics. *J. Cardiovasc. Transl. Res*. 2015; 8 (8): 458–465. DOI: 10.1007/s12265-015-9655-z.
58. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В. Физиологическая и патогенетическая роль рецепторов-мусорщиков у человека // Медицинская иммунология. – 2020. – Т.22, №1. С.7–48. [Gusev EYu, Zotova NV. Fiziologicheskaya i patogeneticheskaya rol' receptorov-musorshchikov u cheloveka [Physiological and pathogenic role of scavenger receptors in humans]. Medicinskaya immunologiya [Medical Immunology]. 2020; 22 (1): 7–48. (In Russ.)]. DOI: 10.15789/15630625-PAP-1893.
59. Zani IA, Stephen SL, Mughal NA. Ryanodine receptor structure and function in health and disease. *Cells*. 2015; 4 (2): 178–201. DOI: 10.1007/978-981-10-7757-911.
60. Meng-Chen L. The Keap1-Nrf2-ARE Pathway As a Potential Preventive and Therapeutic Target: An Update. *L Meng-Chen*. 2016; 36 (5): 924–963. DOI: 10.1002/med.21396.