УДК: 576.32/35

Пушкарёв Б.С., Терешков П.П., Витковский Ю.А.

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА КАЛЬЦИЕВЫХ ИОННЫХ КАНАЛОВ НА ВНУТРИКЛЕТОЧНУЮ КОНЦЕНТРАЦИЮ ИОНОВ КАЛЬЦИЯ У ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000 г. Чита, ул. Горького, 39а.

Цель исследования. *Определить влияние генетического полиморфизма кальциевых ионных каналов на внутриклеточную концентрацию ионов кальция у здоровых и больных артериальной гипертензией.*
Материалы и методы. *Исследование проведено в группах носителей различных генотипов полиморфизма кальциевых каналов A50615794G (rs11079919) в гене CACNA1G: здоровых (n=157); больных гипертонической болезнью I стадии (n=90); больных гипертонической болезнью II-III стадии (n=126). Выполнено измерение внутриклеточного Ca^{2+} лимфоцитов крови при помощи спектрофлюориметра с использованием индикатора Ca^{2+} Quin-2.*
Результаты. *Выявлено, что в группах с гипертонической болезнью чаще встречается генотип GG SNP A50615794G гена потенциал-управляемых кальциевых каналов CACNA1G (rs11079919) по сравнению с контролем, а также что у носителей генотипа GG концентрация внутриклеточного Ca^{2+} больше, чем у носителей генотипов AG, а также AA. Подтверждено, что концентрация внутриклеточного Ca^{2+} увеличивается с возрастанием тяжести артериальной гипертензии.*
Заключение. *Встречаемость генотипов GG SNP CACNA1G A50615794G (rs11079919) у пациентов с гипертонической болезнью чаще, чем у здоровых лиц. Носительство генотипа GG SNP CACNA1G A50615794G (rs11079919) предрасполагает к развитию артериальной гипертензии и гипертрофии миокарда, увеличивая риск их развития более чем в 2 раза. У больных гипертонической болезнью, независимо от ее стадии, внутриклеточная концентрация ионов кальция внутри лимфоцитов выше, чем у здоровых волонтеров. Содержание ионов кальция в группе пациентов-носителей генотипа GG выше, чем у пациентов генотипов AA и AG SNP CACNA1G A50615794G (rs11079919).*
Ключевые слова: *генетический полиморфизм, кальциевые ионные каналы, артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда, сосуды, гладкая мускулатура сосудов, мышечное сокращение.*

Pushkarev B.S., Tereshkov P.P., Vitkovskiy YU.A.

CALCIUM ION CHANNELS GENETIC POLYMORPHISM INFLUENSE FOR CALCIUM IONS INTRACELULAR CONCENTRATION IN HEALTHY AND PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Chita state medical Academy, Chita, Russia, Gorky St., 39a, 672000

The aim of the research. *To detect calcium ion channels genetic polymorphism influence for the intracellular concentration of calcium in healthy and patients with arterial hypertension.*
Materials and methods*. Research was carried out in groups: healthy (n = 157); patients with arterial hypertension (hypertension, stage I) (n = 90); hypertension, stage II-III (n = 126) - carriers of various genotypes of the calcium channels A50615794G polymorphism (rs11079919) in the CACNA1G gene. The measurement of intracellular Ca^{2+} of blood lymphocytes by indicator Ca^{2+} Quin-2 on spectrofluorimeter was made.*
Results. *The GG genotype of SNP A50615794G CACNA1G gene (rs11079919) in the groups with hypertensive disease, are more common than in carriers of the AA and AG genotypes was obtained. Genotype GG carriers higher levels of intracellular calcium concentration was revealed.*
Conclusion*. Frequencies of genotypes GG SNP CACNA1G A50615794G (rs11079919) in patients with hypertension higher in comparison with healthy individuals. The genotype GG SNP CACNA1G A50615794G (rs11079919) carrying predisposition to the development of arterial hypertension and myocardial hypertrophy increases risk more than 2 times. Intracellular concentration of calcium ions inside the lymphocytes in patients with hypertensive disease, regardless of their hypertension stage, is higher than in healthy volunteers. The content of calcium ions in the group of patients carrying genotype GG is higher in comparison with patients` genotypes AA and AG of SNP CACNA1G A50615794G (rs11079919).*
Keywords: *genetic polymorphism, calcium ion channels, myocardial hypertrophy, blood vessels, essential hypertension, vascular smooth muscle, muscle contraction.*

Каналы Ca^{2+} обеспечивают регуляцию сосудистого тонуса, участвуя в механизмах сокращения и расслабления гладкой мускулатуры сосудов. Общеизвестно, что Ca^{2+}, поступающий в цитоплазму гладкомышечной клетки и кардиомиоцита, является триггером высвобождения Ca^{2+} из внутриклеточных хранилищ, что обусловливает особенности мышечного сокращения и повышает тонус сосудов при хронической артериальной гипертензии [1, 2, 3].

Известны ассоциации генетического полиморфизма кальциевых ионных каналов с патологией сердечно-сосудистой системы [4-13]. Ранее описана модель прогнозирования артериальной гипертензии с использованием сведений о полиморфизме кальциевых каналов *A50615794G* (rs11079919) в гене *CACNA1G* [14]. Определение влияния этого генетического полиморфизма на концентрацию внутриклеточного кальция позволило бы внести уточнения в патогенез артериальной гипертензии.

Цель исследования – определить влияние генетического полиморфизма кальциевых ионных каналов *A50615794G* (rs11079919) в гене *CACNA1G* на внутриклеточную концентрацию ионов кальция у здоровых и больных артериальной гипертензией.

Материалы и методы. В настоящее исследование включено 90 пациентов с гипертонической болезнью I стадии (44 мужчины и 46 женщин), а также 126 пациентов с гипертонической болезнью II-III стадии (61 мужчина и 65 женщин). Контрольную группу составили 157 здоровых лиц (79 мужчин и 78 женщин). Возраст участников исследования составил от 25 до 60 лет. Все исследуемые – представители европеоидной расы. Критерии включения: наличие артериальной гипертензии с длительностью заболевания от 3 до 15 лет. Критерии исключения: ревматизм, врождённые и приобретённые пороки развития, воспалительные заболевания сердца (перикардиты, эндокардиты, миокардиты и др.), сахарный диабет и другие эндокринные заболевания.

Взятие венозной крови испытуемых осуществлялось в вакуумные пластиковые пробирки с ЭДТА (для генетических исследований) и пробирки с гепарином (для определения уровня внутриклеточного Ca^{2+}).

Диагностику SNP гена кальциевых каналов *CACNA1G A50615794G* (rs11079919) производили методом Real-Time PCR комплектами реактивов фирмы НПК «СИНТОЛ» (Москва, Россия). Выделение ДНК из лейкоцитов крови здоровых и больных осуществляли набором реагентов «Проба Рапид-Генетика» ООО «ДНК-Технология» (Москва). Амплификацию и детекцию участков генов выполняли на амплификаторе «ДТ-96» (Москва, Россия).

Оценку содержания внутриклеточного кальция осуществляли методом спектрофлюориметрии, предложенным R.Y. Tsien et al. [15] в нашей модификации. Для этого лимфоциты крови выделяли на градиенте плотности с использованием раствора фиколл-урографин (ρ=1,077) центрифугированием при 400 g в течение 20 минут. Выделенные лимфоциты трёхкратно отмывались забуференным раствором NaCl 0,9%, pH-7,4, не содержащем Ca^{2+} и Mg^{2+}. Подсчёт количества выделенных лимфоцитов производили на гематологическом анализаторе COULTER ACT diff производства компании Beckman Coulter Inc. (США). Количество клеток доводили до 10^3/мкл с помощью забуференного раствора NaCl 0,9%, pH-7,4. После подсчёта лимфоциты лизировали путём 60 минутной заморозки при температуре - 40°C и последующей разморозки. Лизат лимфоцитов разделяли на 2 равные части: часть № 1 – контроль базовой флюоресценции лизата лимфоцитов без экспозиции с Quin-2; часть № 2 – лизат лимфоцитов после экспозиции с Quin-2. Индикатор Ca^{2+} – Quin-2 соединялся с Ca^{2+} в процессе инкубации в течение 30 минут при 37°C. Для калибровки спектрофлюориметра использовали раствор хлорида кальция с конечным содержанием Ca^{2+} 10, 50, 100 и 150 мкмоль.

Для приготовления растворов использовалась вода, очищенная до значений сопротивления более 15 мОм-см с помощью системы MilliQ (Millipore Corp., США). В качестве растворителя для базового раствора Quin-2 применялся диметилсульфоксид (ДМСО). Для получения базового раствора, 1 мг Quin-2 добавляли в 1 мл ДМСО. Рабочий раствор приготовлен из базового, методом разведения раствором NaCl 0,9% до конечной концентрации 50 мкмоль. Рабочий раствор Quin-2 вносили в лизат клеток в соотношении 1:1.

После инкубации каждый образец, а также калибровочные растворы вводили при помощи шприца в кювету спектрофлюориметра Shimadzu RF-10Axl, производства Shimadzu Corporation (Япония) для измерения их флюоресценции. Стандартными настройками системы спектрофлюориметра служили следующие: 339 нм, возбуждение с 4-нм щелями; эмиссия на 492 нм, щели на 10 уровне. Длина волны возбуждения 339 нм выбрана, потому что при ней Quin-2 и его комплексы адсорбируют Ca^{2+} и Mg^{2+} в равной степени; тогда как более длинные волны уменьшают чувствительность к связыванию Ca^{2+}, а более короткие волны больше возбуждают фоновую клеточную аутофлюоресценцию. Расчёт концентрации внутриклеточного кальция в лимфоцитах ($[Ca^{2+}]_i$) основывался на флюоресценции контрольной (ФЛБ), опытной пробы (ФЛ), количестве лимфоцитов (КЛ) и проводился по формуле: $[Ca^{2+}]_i$=(ФЛ-ФЛБ)/КЛ (клеток/мкл).

Статистическая обработка осуществлялась при помощи электронных программ Microsoft Excel 2007, STATISTICA 6,0 (StatSoft Inc., США), с определением статистической значимости различий при $p<0,05$. Сравнение групп выполнено дисперсионным анализом Краскела-Уоллиса [16].

Результаты. Для полиморфизма *A50615794G* (rs11079919) в гене *CACNA1G* получены все искомые генотипы и аллели.

Обнаружено, что у пациентов с гипертонической болезнью аллели A и G полиморфизма *CACNA1G A50615794G* встречалась с частотой, равной около 0,500, тогда как в контрольной группе аллель A выявлялась с частотой 0,742, а аллель G – 0,258 ($\chi2=27,11$, $p<0,01$) (табл. 1). Генотипы полиморфизма *A50615794G* гена кальциевых потенциал-управляемых каналов *CACNA1G* определялись с частотами: AA – 0,356, AG – 0,311, GG – 0,333, тогда как в контрольной группе: AA – 0,573; AG – 0,338; GG – 0,089 ($\chi2=32,00$, $p<0,001$) (табл. 2). Однако частотное соотношение генотипов в группе пациентов гипертонической болезнью I стадии ($\chi2=12,82$, $p<0,001$) не подчинялось эквилибриуму Харди-Вайнберга, хотя в контрольной группе равновесие сохранено ($\chi2=2,19$, $p>0,05$) (табл. 3, 4).

Таблица 1

Встречаемость аллелей полиморфизма *CACNA1G A50615794G* у здоровых и больных гипертонической болезнью I стадии (тест χ^2, df = 1)

Аллели	**Артериальная гипертензия**	**Контроль**			**OR**	
	n = 90	n = 157	χ^2	p	знач.	95% CI
Аллель *A*	0,511	0,742	27,11	<0,001	0,36	0,25 – 0,53
Аллель *G*	0,489	0,258			2,75	1,87 – 4,05

Таблица 2

Встречаемость генотипов полиморфизма *CACNA1G A50615794G* у здоровых и больных гипертонической болезнью I стадии (тест $\chi2$, df = 2)

Генотипы	**Артериальная гипертензия**	**Контроль**			**OR**	
	n = 90	n = 157	χ^2	p	знач.	95% CI
Генотип *AA*	0,356	0,573	24,76	<0,001	0,41	0,24 – 0,70
Генотип *AG*	0,311	0,338			0,89	0,51 – 1,54
Генотип *GG*	0,333	0,089			5,11	2,5 – 10,3

Таблица 3

Соответствие частот генотипов SNP *CACNA1G A50615794G* здоровых лиц равновесию Харди-Вайнберга (тест $\chi2$, df = 1)

Генотипы	**Контроль**	**HWE**		
	n = 157			
Генотип *AA*	0,573	0,551	χ^2	p
Генотип *AG*	0,338	0,383	2,19	>0,05
Генотип *GG*	0,089	0,067		

Таблица 4

Соответствие частот генотипов SNP *CACNA1G A50615794G* у больных гипертонической болезнью I стадии равновесию Харди-Вайнберга (тест χ2, df = 1)

Генотипы	Контроль	HWE		
	n = 90			
Генотип *AA*	0,356	0,261	χ^2 12,82	p <0,001
Генотип *AG*	0,311	0,500		
Генотип *GG*	0,333	0,239		

Выявлено, что у пациентов, страдающих гипертонической болезнью II-III стадии, аллели *A* и *G* полиморфизма *CACNA1G A50615794G* встречалась с частотами 0,429 и 0,571, что достоверно отличалось от соответствующих результатов контрольной группы (χ2=57,36, p<0,01) (табл. 5). Генотипы полиморфизма *A50615794G* гена кальциевых потенциал-управляемых каналов *CACNA1G* определялись с частотами: *AA* – 0,325, *AG* – 0,206, *GG* – 0,468, что также отличалось от аналогичных показателей контрольной группы (χ2=52,53, p<0,01) (табл. 6). Частотное соотношение генотипов у пациентов с гипертонической болезнью II-III стадии (χ2=42,20, p<0,001), как и у пациентов с I стадией данного заболевания, не подчинялось равновесию Харди-Вайнберга (табл. 7).

Таблица 5

Встречаемость аллелей полиморфизма *CACNA1G A50615794G* у здоровых и больных гипертонической болезнью II-III стадии (тест χ2, df = 1)

Аллели	Артериальная гипертензия	Контроль			OR	
	n = 126	n = 157	χ^2 57,36	p <0,001	знач.	95% CI
Аллель *A*	0,429	0,742			0,26	0,18 – 0,37
Аллель *G*	0,571	0,258			3,84	2,69 – 5,47

Таблица 6

Встречаемость генотипов полиморфизма *CACNA1G A50615794G* у здоровых и больных гипертонической болезнью II-III стадии (тест χ2, df = 2)

Генотипы	Артериальная гипертензия	Контроль			OR	
	n = 126	n = 157	χ^2 52,53	p <0,001	знач.	95% CI
Генотип *AA*	0,325	0,573			0,36	0,22 – 0,59
Генотип *AG*	0,206	0,338			0,51	0,30 – 0,88
Генотип *GG*	0,468	0,089			8,99	4,7 – 17,3

Таблица 7

Соответствие частот генотипов SNP *CACNA1G A50615794G* у больных гипертонической болезнью II-III стадии равновесию Харди-Вайнберга (тест χ2, df = 1)

Генотипы	Контроль	HWE		
	n = 126			
Генотип *AA*	0,325	0,184	χ^2 42,20	p <0,001
Генотип *AG*	0,206	0,490		
Генотип *GG*	0,468	0,327		

При сравнении групп пациентов с гипертонической болезнью I стадии и II-III стадии, выявлены различия в распределении частот генотипов при построении рецессивной модели наследования (генотипы *AA+AG* с генотипом *GG*). В группе с I стадией гипертонической болезни частота генотипов *AA+AG* – 0,667, а генотипа *GG* составила 0,333, при этом в группе со II-III стадией ее значения находились на уровне 0,532 и 0,468 соответственно (табл. 8).

Таблица 8

Рецессивная модель соответствия частот генотипов полиморфизма *CACNA1G A50615794G* групп пациентов с гипертонической болезнью I стадии и II-III стадии (тест $\chi 2$, df = 1)

Генотипы	**Гипертоническая болезнь I стадии**	**Гипертоническая болезнь II-III стадии**	χ^2 3,94	p=0,05	**OR**	
	n = 90	n = 126			знач.	95% CI
AA+AG	0,667	0,532			0,57	0,3 –0,9
GG	0,333	0,468			1,76	1,0 – 3,1

Нами изучено содержание внутриклеточного Ca^{2+} у здоровых и больных ГБ в зависимости от генотипов *CACNA1G A50615794G.* Установлено, что в группах больных - носителей генотипа *GG,* концентрация внутриклеточного Ca^{2+} значительно выше при внутригрупповом сравнении с носителями AA, а также AG и составляла 110 [107;119] нмоль/кл в группе с гипертонической болезнью I стадии (H = 6,22; p < 0,05) и 118 [116;123] нмоль/кл в группе пациентов с II-III стадией ГБ (H = 13,12; p < 0,01), тогда как значимых различий концентрации внутриклеточного Ca^{2+} внутри контрольной группы не выявлено (H = 3,96; p > 0,05). В межгрупповом сравнении установлено, что с прогрессированием заболевания концентрация внутриклеточного Ca^{2+} возрастает, при этом разница медиан концентрации Ca^{2+} в группах здоровых и больных гипертонической болезнью II-III значительно выше у носителей генотипа *GG* и составляет 18 нмоль/кл (Табл. 9).

Таблица 9

Концентрация внутриклеточного Ca^{2+} в исследуемых группах у носителей различных генотипов SNP *A50615794G* (rs11079919) в гене *CACNA1G*

Генотип	**$[Ca^{2+}]_i$ Me [25%;75%]**			**H; p**	
	Зд	ГБ I	ГБ II-III		
AA	99 [97;101]	109 [97;112]	112 [111;117]	H=33,43; p <0,01	H =65,49 p <0,01
AG	100 [94;107]	111 [99;113]	113 [106;120]	H=21,17; p <0,01	
GG	100 [99;105]	110 [107;119]	118 [116;123]	H=35,51; p <0,01	
H; p	H =3,96; p>0,05	H =6,22; p <0,05	H =13,12; p <0,01		
	H =127,46; p <0,01				

Примечание: $[Ca^{2+}]_i$ – концентрация внутриклеточного Ca^{2+}(нмоль/кл.); Зд – группа здоровых; ГБ I – группа с гипертонической болезнью I стадии; ГБ II–III – группа с гипертонической болезнью II-III стадии; Me – медиана; H – H критерий Краскела-Уоллиса; p – уровень значимости.

Обсуждение. Общеизвестно, что гипертоническая болезнь является мультифакториальным заболеванием с грозными осложнениями, ведущими к инвалидизации и смерти [17]. Генетические факторы вносят в развитие артериальной гипертензии значительный вклад [18]. Однако роль полиморфизма кальциевых ионных каналов *A50615794G* (rs11079919) *CACNA1G* в патогенезе артериальной гипертензии не описана в литературе. В силу того, что данный SNP находится в интронной области гена, можно предположить значительные изменения, возникающие в итоге в аминокислотной последовательности α_1-субъединицы каналов Т-типа, а значит и в транспорте ионов Ca^{2+} через них, так как α_1-субъединица – порообразующая. Исследуемый тип каналов $Ca_v3.1$ имеется как на мембранах лимфоцитов, так и в гладкомышечных клетках сосудистой стенки [19]. Таким образом, выявленное в исследова-

нии влияние SNP *A50615794G* (rs11079919) *CACNA1G* на концентрацию внутриклеточного Ca^{2+} лимфоцитов возможно экстраполировать на клетки гладкомышечной ткани сосудов. В силу того, что SNP *A50615794G* (rs11079919) *CACNA1G* обуславливает развитие каналопатии, которая сопровождается повышенной проницаемостью для ионов Ca^{2+}. Это, в свою очередь, влечет за собой повышение количества Ca^{2+} и, тем самым, пролонгирует наличие его триггерных концентраций в цитоплазме. Последнее приводит к высвобождению кальция из саркоплазматического ретикулума и способствует гипертонусу гладкомышечной ткани сосудов, а также кардиомиоцитов с последующей их гипертрофией. Утолщение стенки коронарных сосудов приводит к сужению их просвета, что обедняет кровоснабжение сердца и впоследствии может привести к ишемии и инфаркту миокарда.

В результате нарушения функции каналов Т-типа, обусловленных генотипом *GG* SNP *A50615794G* (rs11079919) *CACNA1G* проявляется другое значимое патогенетическое звено артериальной гипертензии – нарушение кальциевой сигнализации, т.к. каналы Т-типа имеют физиологическую функцию по обеспечению защиты клеток от гипертрофии, осуществляемую через NOS3-зависимый механизм [20]. Эта своеобразная каналопатия снижает образование сильного естественного вазодилататора – оксида азота (NO) и претендует на роль одного из важных звеньев патогенеза артериальной гипертензии, т.к. преобладание вазоконстрикторных влияний, возникшее в результате дефицита NO, приводит к повышению гладкомышечного тонуса артериол и прекапилляров. Таким образом, полученные новые данные отражают взаимосвязь генетического полиморфизма *A50615794G* (rs11079919) *CACNA1G*, артериальной гипертензии и гипертрофии миокарда.

Выводы:

1. Встречаемость генотипов *GG* SNP *CACNA1G A50615794G* (rs11079919) у пациентов с гипертонической болезнью чаще, чем у здоровых лиц.
2. Носительство генотипа *GG* SNP *CACNA1G A50615794G* (rs11079919) предрасполагает к развитию артериальной гипертензии и гипертрофии миокарда, увеличивая риск их развития более чем в 2 раза.
3. У больных гипертонической болезнью, независимо от ее стадии, внутриклеточная концентрация ионов кальция внутри лимфоцитов выше, чем у здоровых волонтеров. Содержание ионов кальция в группе пациентов-носителей генотипа *GG* выше, чем у пациентов генотипов AA и AG SNP *CACNA1G A50615794G* (rs11079919).

Литература:

1. Liu Z., Khalil R.A. Evolving mechanisms of vascular smooth muscle contraction highlight key targets in vascular disease. Biochem. Pharmacol. 2018. 153. 91-122. DOI 10.1016/j.bcp.2018.02.012.
2. Abd El-Rahman R.R., Harraz O.F., Brett S.E., Anfinogenova Y., Mufti R.E., Goldman D., Welsh D.G. Identification of L- and T-type Ca2+ channels in rat cerebral arteries: role in myogenic tone development. Biochem. Pharmacol. 2013. 304 (1). 58–71. DOI 10.1152/ajpheart.00476.2012.
3. Gilbert G., Courtois A., Dubois M., Cussac L.A., Ducret T., Lory P., Marthan R., Savineau J.P., Quignard J.F. T-type voltage AGted calcium channels are involved in endothelium-dependent relaxation of mice pulmonary artery. Biochem. Pharmacol. 2017. 138. 61–72. DOI 10.1016/j.bcp.2017.04.021.
4. Splawski I., Timothy K.W., Sharpe L.M., Decher N., Kumar P., Bloise R., Napolitano C., Schwartz P.J., Joseph R.M., Condouris K., Tager-Flusberg H., Priori S.G., Sanguinetti M.C., Keating M.T. CaV1.2 Calcium Channel Dysfunction Causes a Multisystem Disorder Including Arrhythmia and Autism. Cell. 2004. 119. 19–31. DOI 10.1016/j.cell.2004.09.011.
5. Antzelevitch C., Pollevick G.D., Cordeiro J.M., Casis O., Sanguinetti M.C., Aizawa Y., Guerchicoff A., Pfeiffer R., Oliva A., Wollnik B., Gelber P., Bonaros E.P. Jr., Burashnikov E., Wu Y., Sargent J.D., Schickel S., Oberheiden R., Bhatia A., Hsu L.F., Haïssaguerre M., Schimpf R., Borggrefe M., Wolpert C. Loss-of-Function Mutations in the Cardiac Calcium Channel Under-

lie a New Clinical Entity Characterized by ST-Segment Elevation, Short QT Intervals, and Sudden Cardiac Death. Circulation. 2007. 115. 442–449. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA. 106.668392.
6. El-Battrawy I., Zhao Z., Lan H., Li X., Yücel G., Lang S., Sattler K., Schünemann J.D., Zimmermann W.H., CyAGnek L., Utikal J., Wieland T., Bieback K., Bauer R., Ratte A., Pribe-Wolferts R., Rapti K., Nowak D., Wittig J., Thomas D., Most P., Katus H.A., Ravens U., Schmidt C., Borggrefe M., Zhou X.B., Müller O.J., Akin I. Ion Channel Dysfunctions in Dilated Cardiomyopathy in Limb-Girdle Muscular Dystrophy. Circ. Genom. Precis. Med. 2018. 11 (3). e001893. DOI: 10.1161/CIRCGEN.117.001893.
7. Zhu Y.B., Luo J.W., Jiang F., Liu G. Genetic analysis of sick sinus syndrome in a family harboring compound CACNA1C and TTN mutations. Mol. Med. Rep. 2018. 17 (5). 7073-7080. DOI 10.3892/mmr.2018.8773.
8. RanAGraju A., Krishnan S., Aparna G., Sankaran S., Mannan A.U., Rao B.H. Genetic variants in post myocardial infarction patients presenting with electrical storm of unstable ventricular tachycardia. Indian Pacing Electrophysiol. J. 2018. 18(3). 91–94. DOI 10.1016/j.ipej.2018.01.003.
9. AGo H., Wang F., Wang W., Makarewich C.A., Zhang H., Kubo H., Berretta R.M., Barr L.A., Molkentin J.D., Houser S.R. Ca(2+) influx through L-type Ca(2+) channels and transient receptor potential channels activates pathological hypertrophy signaling. J. Mol. Cell Cardiol. 2012. 53 (5). 657–667. DOI 10.1016/j.yjmcc.2012.08.005.
10. Sankhe S., Manousakidi S., Antigny F., Arthur Ataam J., Bentebbal S., Ruchon Y., Lecerf F., Sabourin J., Price L., Fadel E., Dorfmüller P., Eddahibi S., Humbert M., Perros F., Capuano V. T-type Ca2+ channels elicit pro-proliferative and anti-apoptotic responses through impaired PP2A/Akt1 signaling in PASMCs from patients with pulmonary arterial hypertension. Biochim. Biophys. Acta. 2017. 1864 (10). 1631–1641. DOI 10.1016/j.bbamcr.2017.06.018.
11. Bodi I., Nakayama H., Schwartz A. Tetrodotoxin-sensitive Ca2+ Currents, but No T-type Currents in Normal, Hypertrophied, and Failing Mouse Cardiomyocytes. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2016. 68 (6). 452–464. DOI 10.1097/FJC.0000000000000432.
12. Duan H., Lu Y., Yan S., Qiao L., Hua Y., Li Y., Zhou K., Wang C.A. delayed diagnosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with a mutant of RYR2 at c.7580T>G for 6 years in a 9-year-old child. Medicine (Baltimore). 2018. 97 (16). e0368. DOI 10.1097/MD.0000000000010368.
13. Jessica S., Angèle B., Catherine R.M., Mélanie L., Ana-Maria G., Jean-Pierre B., Frédéric P., Marc H., Fabrice A. Ca2+ handling remodeling and STIM1L/Orai1/TRPC1/TRPC4 upregulation in monocrotaline-induced right ventricular hypertrophy. J. Mol. Cell Cardiol. 2018. 118. 208–224. DOI 10.1016/j.yjmcc.2018.04.003.
14. Пушкарёв Б.С., Большакова О.В., Голомазова В.П., Емельянов А.С., Марковский А.В., Витковский Ю.А. Модель прогнозирования артериальной гипертензии у клинически здоровых лиц на основе анализа генетического полиморфизма кальциевых каналов. Врач-аспирант. 2017. 3.1 (82). 165–170.
15. Tsien R.Y., Pozzan T., Rink T.J. Calcium homeostasis in intact lymphocytes: cytoplasmic free calcium monitored with a new, intracellularly trapped fluorescent indicator. J Cell Biol. 1982. 94 (2). 325–334.
16. Kruskal W.H., Wallis W.A. Use of ranks in one-criterion variance analysis. Journal of the American Statistical Association. 1952. 47 (260). 583–621. DOI 10.2307/2280779.
17. Williams B. [et al.]. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018. 39 (33). 3021-3104. DOI 10.1093/eurheartj/ehy339.
18. Waken R.J., de Las Fuentes L., Rao D.C. A Review of the Genetics of Hypertension with a Focus on Gene-Environment Interactions. Curr Hypertens Rep. 2017. 19 (3). 23. DOI 10.1007/s11906-017-0718-1.

19. Wang H., Zhang X., Xue L., Xing J., Jouvin M.H., Putney J.W., Anderson M.P., Trebak M., Kinet J.P. Low-Voltage-Activated CaV3.1 Calcium Channels Shape T Helper Cell Cytokine Profiles. Immunity. 2016. 44 (4). 782–794. DOI 10.1016/j.immuni.2016.01.015.
20. Nakayama H., Bodi I., Correll R.N., Chen X., Lorenz J., Houser S.R., Robbins J., Schwartz A., Molkentin J.D. Alpha1G-dependent T-type Ca2+ current antagonizes cardiac hypertrophy through a NOS3-dependent mechanism in mice. J Clin Invest. 2009. 119 (12). 3787-3796. DOI 10.1172/JCI39724.

References:

1. Liu Z., Khalil R.A. Evolving mechanisms of vascular smooth muscle contraction highlight key targets in vascular disease. Biochem. Pharmacol. 2018. 153. 91-122. DOI 10.1016/j. bcp.2018.02.012.
2. Abd El-Rahman R.R., Harraz O.F., Brett S.E., Anfinogenova Y., Mufti R.E., Goldman D., Welsh D.G. Identification of L- and T-type Ca2+ channels in rat cerebral arteries: role in myogenic tone development. Biochem. Pharmacol. 2013. 304 (1). 58–71. DOI 10.1152/ajpheart. 00476.2012.
3. Gilbert G., Courtois A., Dubois M., Cussac L.A., Ducret T., Lory P., Marthan R., Savineau J.P., Quignard J.F. T-type voltage AGted calcium channels are involved in endothelium-dependent relaxation of mice pulmonary artery. Biochem. Pharmacol. 2017. 138. 61–72. DOI 10.1016/j.bcp.2017.04.021.
4. Splawski I., Timothy K.W., Sharpe L.M., Decher N., Kumar P., Bloise R., Napolitano C., Schwartz P.J., Joseph R.M., Condouris K., Tager-Flusberg H., Priori S.G., Sanguinetti M.C., Keating M.T. CaV1.2 Calcium Channel Dysfunction Causes a Multisystem Disorder Including Arrhythmia and Autism. Cell. 2004. 119. 19–31. DOI 10.1016/j.cell.2004.09.011.
5. Antzelevitch C., Pollevick G.D., Cordeiro J.M., Casis O., Sanguinetti M.C., Aizawa Y., Guerchicoff A., Pfeiffer R., Oliva A., Wollnik B., Gelber P., Bonaros E.P. Jr., Burashnikov E., Wu Y., Sargent J.D., Schickel S., Oberheiden R., Bhatia A., Hsu L.F., Haïssaguerre M., Schimpf R., Borggrefe M., Wolpert C. Loss-of-Function Mutations in the Cardiac Calcium Channel Underlie a New Clinical Entity Characterized by ST-Segment Elevation, Short QT Intervals, and Sudden Cardiac Death. Circulation. 2007. 115. 442–449. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA. 106.668392.
6. El-Battrawy I., Zhao Z., Lan H., Li X., Yücel G., Lang S., Sattler K., Schünemann J.D., Zimmermann W.H., CyAGnek L., Utikal J., Wieland T., Bieback K., Bauer R., Ratte A., Pribe-Wolferts R., Rapti K., Nowak D., Wittig J., Thomas D., Most P., Katus H.A., Ravens U., Schmidt C., Borggrefe M., Zhou X.B., Müller O.J., Akin I. Ion Channel Dysfunctions in Dilated Cardiomyopathy in Limb-Girdle Muscular Dystrophy. Circ. Genom. Precis. Med. 2018. 11 (3). e001893. DOI: 10.1161/CIRCGEN.117.001893.
7. Zhu Y.B., Luo J.W., Jiang F., Liu G. Genetic analysis of sick sinus syndrome in a family harboring compound CACNA1C and TTN mutations. Mol. Med. Rep. 2018. 17 (5). 7073-7080. DOI 10.3892/mmr.2018.8773.
8. RanAGraju A., Krishnan S., Aparna G., Sankaran S., Mannan A.U., Rao B.H. Genetic variants in post myocardial infarction patients presenting with electrical storm of unstable ventricular tachycardia. Indian Pacing Electrophysiol. J. 2018. 18 (3). 91–94. DOI 10.1016/j.ipej.2018.01.003.
9. AGo H., Wang F., Wang W., Makarewich C.A., Zhang H., Kubo H., Berretta R.M., Barr L.A., Molkentin J.D., Houser S.R. Ca(2+) influx through L-type Ca(2+) channels and transient receptor potential channels activates pathological hypertrophy signaling. J. Mol. Cell Cardiol. 2012. 53 (5). 657–667. DOI 10.1016/j.yjmcc.2012.08.005.
10. Sankhe S., Manousakidi S., Antigny F., Arthur Ataam J., Bentebbal S., Ruchon Y., Lecerf F., Sabourin J., Price L., Fadel E., Dorfmüller P., Eddahibi S., Humbert M., Perros F., Capuano V. T-type Ca2+ channels elicit pro-proliferative and anti-apoptotic responses through impaired

PP2A/Akt1 signaling in PASMCs from patients with pulmonary arterial hypertension. Biochim. Biophys. Acta. 2017. 1864 (10). 1631–1641. DOI 10.1016/j.bbamcr.2017.06.018.
11. Bodi I., Nakayama H., Schwartz A. Tetrodotoxin-sensitive Ca2+ Currents, but No T-type Currents in Normal, Hypertrophied, and Failing Mouse Cardiomyocytes. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2016. 68(6). 452–464. DOI 10.1097/FJC.0000000000000432.
12. Duan H., Lu Y., Yan S., Qiao L., Hua Y., Li Y., Zhou K., Wang C.A. delayed diagnosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with a mutant of RYR2 at c.7580T>G for 6 years in a 9-year-old child. Medicine (Baltimore). 2018. 97 (16). e0368. DOI 10.1097/MD.0000000000010368.
13. Jessica S., Angèle B., Catherine R.M., Mélanie L., Ana-Maria G., Jean-Pierre B., Frédéric P., Marc H., Fabrice A. Ca2+ handling remodeling and STIM1L/Orai1/TRPC1/TRPC4 upregulation in monocrotaline-induced right ventricular hypertrophy. J. Mol. Cell Cardiol. 2018. 118. 208–224. DOI 10.1016/j.yjmcc.2018.04.003.
14. Pushkarev B.S., Bol'shakova O.V., Golomazova V.P., Emel'yanov A.S., Markovskiy A.V., Vitkovskiy YU.A. Arterial hypertension model for predicting in clinically healthy individuals based on an analysis of the genetic polymorphism of calcium channels. Vrach-aspirant. 2017. 3.1 (82). 165–170. in Russian.
15. Tsien R.Y., Pozzan T., Rink T.J. Calcium homeostasis in intact lymphocytes: cytoplasmic free calcium monitored with a new, intracellularly trapped fluorescent indicator. J Cell Biol. 1982. 94 (2). 325–334.
16. Kruskal W.H., Wallis W.A. Use of ranks in one-criterion variance analysis. Journal of the American Statistical Association. 1952. 47 (260). 583–621. DOI 10.2307/2280779.
17. Williams B. [et al.]. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018. 39 (33). 3021-3104. DOI 10.1093/eurheartj/ehy339.
18. Waken R.J., de Las Fuentes L., Rao D.C. A Review of the Genetics of Hypertension with a Focus on Gene-Environment Interactions. Curr Hypertens Rep. 2017. 19 (3). 23. DOI 10.1007/s11906-017-0718-1.
19. Wang H., Zhang X., Xue L., Xing J., Jouvin M.H., Putney J.W., Anderson M.P., Trebak M., Kinet J.P. Low-Voltage-Activated CaV3.1 Calcium Channels Shape T Helper Cell Cytokine Profiles. Immunity. 2016. 44 (4). 782–794. DOI 10.1016/j.immuni.2016.01.015.
20. Nakayama H., Bodi I., Correll R.N., Chen X., Lorenz J., Houser S.R., Robbins J., Schwartz A., Molkentin J.D. Alpha1G-dependent T-type Ca2+ current antagonizes cardiac hypertrophy through a NOS3-dependent mechanism in mice. J Clin Invest. 2009. 119 (12). 3787-3796. DOI 10.1172/JCI39724.