

<https://doi.org/10.56936/18291775-2026.41-14>

УДК: 612.11:612.015.3:616.1:578.834

HMGB1 И КАЛЬЦИЙ-РЕГУЛИРУЮЩАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ СИСТЕМА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ИНДУЦИРОВАННЫМИ SARS-COV-2 ВИРУСОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Арутюнян К.Р., Абраамян Э.Т., Адамян С.Г., Тер-Маркосян А.С.
ЕГМУ, Кафедра физиологии

Получена: 01.04.2026, рецензирована: 16.04.2026, принята: 30.04.2026

Ключевые слова: SARS-CoV-2, HMGB1, ионный состав крови, кальций-регулирующая гормональная система.

В 2019 году SARS-CoV-2 вирус вызвал пандемию COVID-19 с высокой степенью летального исхода. Связываясь с рецепторами ангиотензин-конвертирующего фактора-2 [51, 52, 67], рецептором конечных продуктов гликирования (RAGE) и/или толл-подобными рецепторами 4 (TLR-4) [4, 5, 31, 43, 66], вирус провоцировал развитие мультиорганных повреждений (легочная ткань, сердечно-сосудистая, нервная, эндокринная системы, клетки крови и т.д.) [20, 51]. Нарушения сердечно-сосудистой деятельности при COVID-19, в основном, проявлялись в двух формах: прямое деструктивное поражение миокарда вирусом [3, 35] и “цитокиновым штормом” - усиленным выбросом аларминов групп Damage-associated molecular patterns (DAMPs) и Pathogen associated molecular patterns (PAMPs) [3, 34].

Влияние HMGB1 (High mobility group box 1 protein) - алармина иммунитета группы DAMPs - на различные клетки (микрофаги, макрофаги, альвеолоциты, кардиомиоциты и пр.) зависит от его дозы [15] и от внутриклеточной или внеклеточной локализации [25, 37]. Его временная и дозозависимая секреция может увеличиваться под действием экзогенных факторов (SARS-CoV-2, бактериальный липополисахарид) и эндогенных факторов (фактор некроза опухоли, интерлейкины, γ -интерферон, белки теплового шока, S100A8/A9 и пр.) [15, 45]. Процесс осуществляется путем активации кальций-кальмодулин-зависимой протеинкиназы C (CaMKK) [17, 66]

Внеклеточный HMGB1 взаимодействует с РНК

SARS-CoV-2 вируса, активирует Pattern recognition receptors (PRR) инфицированных клеток и запускает «цитокиновый шторм» [65]. Алармин вызывает гиперсекрецию ангиотензин-конвертирующего фермента, приводит к системной гипертензии, на фоне которой развивается гипертрофия сердечной мышцы и хроническая недостаточность [58]. Связываясь с RAGE, алармин провоцирует воспалительную реакцию в сердечной ткани, фиброз и гибель клеток миокарда [7]. Увеличение уровня HMGB1 в крови при COVID-19 инфекции и сохраняющийся его высокий уровень после выздоровления значительно увеличивают риск развития инфаркта миокарда как в остром периоде, так и в пост-инфекционном периоде [50]. Есть мнение [38, 50, 59], что активация HMGB1 в пораженных тканях (например, в легочной) происходит позднее, чем других цитокинов, поэтому его концентрация остается высокой даже в пост-инфекционном периоде. Выявлена прямая корреляция между уровнем HMGB1 в крови и тяжестью реактивности организма на SARS-CoV-2-вирус [54, 65]. Подавление продукции HMGB1 значительно уменьшает смертность среди инфицированных пациентов [16, 54]. Показано, что гаптоглобин, тромбомодулин, реверсатрол, гепарин, метформин и статины блокируют связывание HMGB1 с RAGE и/или TLR4 рецепторами и улучшают исход лечения [5, 31, 43, 66].

Для обеспечения мембранного потенциала, процессов возбуждения (деполяризация, реполяризация) и электромеханического сопряжения миокарда важное значение имеет электролитный (Ca^{2+} , Na^{+} , K^{+} и др.) состав крови. Ионы Ca^{2+} играют важную роль в деполяризации пейсмекерных кардиомиоцитов, в проведении электрического импульса и в сократительной функции сердечной мышцы. Нарушения кальциевого гомеостаза (гипо- и гиперкальциемия) могут стать причиной развития многих сердечно-сосудистых патологий (нарушения сердечного ритма, гипертензия, гипертрофия сердечной мышцы, сердечная недостаточность и пр.) [41, 46].

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

К.Р. Арутюнян

ЕГМУ, кафедра физиологии

Адрес: РА, Ереван, 0025, ул. Корюна, 2

Эл. почта: knarikharutunyan@yahoo.com

Тел.: (+374) 93 79 02 82

Учитывая вышеизложенное, целью настоящей работы явился анализ мировой литературы, посвященный изучению HMGB1 во взаимосвязи с кальций-регулирующей гормональной системой и их роли в механизмах развития сердечно-сосудистых патологий при COVID-19 инфекции.

HMGB1. HMGB1 оказывает двоякое действие (Janus face) на сердечную мышцу: с одной стороны, алармин вовлекается в процессы модуляции воспалительного процесса [26, 49], а с другой - является мощным провоспалительным цитокином, ускоряющим ишемическое повреждение ткани [37, 68]. Его регенеративное репаративное влияние обусловлено активацией ангиогенеза и неоваскуляризацией инфарктной зоны миокарда [26, 40], а повреждающее действие связано с развитием патологической гипертрофии миокарда, кардиомиопатии, хронической сердечной недостаточности [59].

Выявлено, что длительная активация HMGB1-RAGE оси при миокардитах оказывает отрицательное инотропное действие на изолированные кардиомиоциты крыс [56] и приводит к развитию хронической сердечной недостаточности [23, 57]. По мнению некоторых исследователей [68], HMGB1 первоначально увеличивает частоту кальциевых спайков, затем истощает резервы Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме и приводит к уменьшению сократительной функции кардиомиоцитов. Активация оси COVID-19 инфекция - HMGB1 - воспалительный процесс в миокарде нарушает кальциевый гомеостаз, что может стать причиной сердечной недостаточности [12, 23, 57, 60]. Гипокальциемия может быть следствием нарушения паратиреоидный гормон - витамин D - кальциевой оси, но может развиться и как самостоятельный эффект в ответ на цитокиновое повреждение сердечной мышцы [30, 41, 48]. По данным мета-анализа [12], тяжесть протекания COVID-19 инфекции и частота смертельного исхода коррелируют с низким уровнем кальция в крови, и поддержание кальциевого гомеостаза в клетке имеет важное значение при ишемии и перфузионном повреждении миокарда [59, 69]. Обсуждается также версия, что поскольку Ca^{2+} участвует в сигнализации SARS-CoV-2-вируса в host-клетки, то блокада кальциевых каналов может иметь некоторое положительное значение в стратегии антивирусной защиты [9, 30].

Кальций-регулирующая гормональная система. Кальциевый гомеостаз в организме регулируется кальций-регулирующей гормональной системой - паратиреоидный гормон (ПТГ), витамин D и кальцитонин.

Многими исследованиями [2, 11, 19, 29, 62, 64] показано модуляторное/протекторное воздействие физиологических концентраций ПТГ на сердце. ПТГ поддерживает ритм и амплитуду сердечных сокращений при кардиомиопатии и хронической сердечной недостаточности, в то время как гипо- и гиперпаратиреоз являются причинами развития сердечных патологий [10]. Обсуждается также феномен подавления секреции HMGB1 паратиреоидным гормоном в костной ткани [14, 36, 63]. Одним из симптомов COVID-19 инфекции является гипокальциемия, которая может быть следствием дисбаланса ПТГ-витамин D оси [6, 69] и зависит как от остроты реакции организма на SARS-CoV-2-вирус, так и от сопутствующих факторов (печеночные, почечные нарушения, концентрация цитокинов, хемокинов и т. д.). Данные литературы [1] свидетельствуют о непосредственном подавлении функций паратиреоидной железы SARS-CoV-2-вирусом. В то же время респираторный алкалоз, возникающий вследствие тахипноэ, кислородной терапии и искусственной вентиляции легких при COVID-19 инфекции, приводит к подавлению чувствительности канальцевых рецепторов почек к паратиреоидному гормону и, соответственно, к усилению выведения ионов кальция с мочой [6]. Согласно результатам авторов, регуляция уровня кальция в крови паратиреоидным гормоном и витамином D имеет важное терапевтическое значение для модуляции иммунного ответа при инфекционных заболеваниях, включая COVID-19. Предположительно, повышение концентрации паратиреоидного гормона при COVID-19 инфекции может иметь кардиопротекторное значение, направленное на поддержание гомеостаза кальция [2, 29].

Известно, что гипокальциемия запускает синтез паратиреоидного гормона и конвертацию витамина D в активную форму гормона - D_3 в организме [27, 39]. Витамин D является мощным противовоспалительным агентом, поддерживающим матрикс сердечной ткани при ишемии и инфарктах миокарда [18, 24]. Его положительное действие связано с ингибированием ангиотензиновых рецепторов, уменьшением секреции провоспалительных факторов (цитокины, интерлейкины, фактор некроза опухолей и т. д.) и усилением чувствительности к инсулину в миокарде [22, 24]. Эффект витамина D в острой фазе COVID-19 инфекции проявляется в предотвращении репликации вируса, развития тромбозов и аритмии [21, 22], а в постинфекционном периоде - в подавлении развития миокардитов и хронической сердечной недостаточности [21, 28, 53, 61] и

может быть рекомендован в качестве иммуномодулятора и кардиопротектора [28, 44, 47].

Кальцитонин – гормон, понижающий уровень кальция в крови. Его высокий уровень положительно коррелирует с уровнем цитокинов в крови при системных воспалениях, инфекциях и сепсисе [8]. Одним из маркеров тяжести протекания COVID-19 инфекции является повышенный уровень прокальцитонина в крови [32, 42]. Выявлена прямая корреляция между концентрацией прокальцитонина и смертностью среди пациентов с COVID-19 [32]. При бактериальных инфекциях секреция прокальцитонина увеличивается и длительно поддерживается интерлейкинами (IL-1 β , IL-6) и фактором некроза опухолей [42]. В то же время, γ -интерферон, продукция которого увеличивается при вирусных заболеваниях, подавляет выработку прокальцитонина [55].

Необходимо отметить, что COVID-19 инфекция сопровождается не только нарушением кальциевого гомеостаза, но и сдвигами в концентрациях ионов Na^+ и K^+ в крови [13, 33]. Связываясь с ангиотензин-конвертирующими рецепторами-2, SARS-CoV-2-вирус активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, увеличивает реабсорбцию ионов Na^+ и секрецию

ионов K^+ в почечных канальцах, что приводит к нарушению полярности кардиомиоцитов и развитию аритмии. Параллельно с этим, экспрессия вирусных белков (виropорин, Qrf3a-протеин) в клетках сердца является причиной усиленного выброса провоспалительных факторов в межклеточное пространство и провоцирует «цитокиновый шторм».

Вышеизложенное свидетельствует о том, что COVID-19 инфекция сопровождается не только мощным воспалительным процессом и «цитокиновым штормом», но и сдвигами концентрации HMGB1, электролитного баланса (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) и кальций-регулирующей гормональной системы в организме. Теоретическая мощная база данных, а также проведение глубоких экспериментальных и клинических исследований с целью выявления оси SARS-CoV-2-вирус - HMGB1 - уровень Ca^{2+} – кальций-регулирующие гормоны может стать предпосылкой для правильного выбора стратегии лечения COVID-19 инфекции у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми патологиями.

Работа выполнена при финансовой поддержке КВОН РА в рамках научного проекта № 21Т-3А112.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abobaker A., Alzwi A. The effect of COVID-19 on parathyroid glands. J. Infect. Public Health, 2021 Jun;14(6):724-725. doi: 10.1016/j.jiph.2021.04.002. Epub 2021 Apr 12. PMID: 34020212; PMCID: PMC8040319
2. Adamyan S.H., Harutyunyan K.R., Abrahamyan H.T., Khudaverdyan D.N., Mkrtchian S., Ter-Markosyan A.S. Can the calcium-regulating hormones counteract the detrimental impact of pro-inflammatory damage-associated molecular patterns in the development of heart failure? J. Investig. Med., 2021, v. 69(6):1148-1152. doi: 10.1136/jim-2020-001754
3. Adegate E.A., Eid N., Singh J. Mechanisms of COVID-19-induced heart failure: a short review. Heart Fail. Rev., 2021 Mar, 26(2):363-369. doi: 10.1007/s10741-020-10037-x. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33191474; PMCID: PMC7666972
4. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Alblihed M., Cruz-Martins N., Batiha G.E.-S. COVID-19 and risk of acute ischemic stroke and acute lung injury in patients with type ii diabetes mellitus: the anti-inflammatory role of metformin. Front. Med., 2021;8:110. doi: 10.3389/fmed.2021.644295
5. Andersson U., Ottestad W. & Tracey K.J. Extracellular HMGB1: a therapeutic target in severe pulmonary inflammation including COVID-19? Mol. Med., 26, 42 2020. <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00172-4>
6. Bandyopadhyay U., Sen D., Ahuja D., Mahapatra S.P., Biswas D., Maiti R., Chakraborty S. Interplay of calcium, vitamin D, and parathormone in the milieu of infections and immunity: Reassessed in the context of COVID-19, J. of Steroid Biochem. and Mol. Biol., 245, 2025, 106624. ISSN 0960-0760. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2024.106624>
7. Bangert A., Andrassy M., Müller A.M., et al. Critical role of RAGE and HMGB1 in inflammatory heart disease. Immunology and Inflammation, 2015, (2) E155-E164. <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1522288113>
8. Becker K.L., E.S. Nylén, J.C. White, B. Müller, R.H. Snider. Procalcitonin and the Calcitonin Gene Family of Peptides in Inflammation, Infection, and Sepsis: A Journey from Calcitonin Back to Its Precursors, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 89, Issue 4, 1 April 2004, pp 1512-1525. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021444>
9. Berlansky S., Sallinger M., Grabmayr H., Humer C., Bernhard A., Fahrner M., Frischauf I. Calcium Signals during SARS-CoV-2 Infection: Assessing the Potential of Emerging Therapies. Cells, 2022 Jan 12, 11(2):253. doi: 10.3390/cells11020253. PMID: 35053369; PMCID: PMC8773957
10. Brown S.J., Ruppe M.D., Tabatabai L.S. The Parathyroid Gland and Heart Disease. Methodist Debakey Cardiovasc. J., 2017 Apr-Jun;13(2):49-54. doi: 10.14797/mdcj-13-2-49. PMID: 28740581; PMCID: PMC5512678
11. Brunner Stefan, Tobias Weinberger, Bruno C. Huber, Alexander Segeth, Marc-Michael Zaruba, Hans D. Theiss, Gerald Assmann, Nadja Herbach, Ruediger Wanke, Josef Mueller-Hoecker, Wolfgang-Michael Franz. The cardioprotective effects of parathyroid hormone are independent of endogenous granulocyte-colony stimulating factor release. Cardiovascular Research, v. 93, Issue 2, 1 February 2012, pp 330-339. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr303>
12. Cappellini, Fabrizio, Brivio, Rinaldo, Casati, Marco, Cavallero, Annalisa, Contro, Ernesto and Brambilla, Paolo. "Low levels of total and ionized calcium in blood of COVID-19 patients" Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), v. 58, no. 9, 2020, pp. e171-e173. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0611>
13. Causton H.C. SARS-CoV2 Infection and the Importance of Potassium Balance. Front Med. (Lausanne), 2021 Oct 27;8:744697. doi: 10.3389/fmed.2021.744697. PMID: 34778307; PMCID: PMC8578622
14. Charoonpatrapong K., Shah R., Robling A.G., Alvarez M., Clapp D.W., Chen S., Kopp R.P., Pavalko F.M., Yu J., Bidwell J.P. HMGB1 expression and release by bone cells. J. Cell Physiol., 2006 May;207(2):480-90. doi: 10.1002/jcp.20577. PMID: 16419037
15. Chen G., Chen D.Z., Li J., Czura C.J., Tracey K.J., Sama A.E., Wang H. Pathogenic role of HMGB1 in SARS? Med. Hypotheses, 2004;63(4):691-5. doi: 10.1016/j.mehy.2004.01.037. PMID: 15325019; PMCID: PMC7127179
16. Chen L., Long X., Xu Q., Tan J., Wang G., Cao Y. et al. Elevated serum levels

- of S100A8/A9 and HMGB1 at hospital admission are correlated with inferior clinical outcomes in COVID-19 patients. *Cell Mol. Immunol.*, 2020; 17: 992-4. doi: 10.1038/s41423-020-0492
17. Chen R., Kang R., Tang D. The mechanism of HMGB1 secretion and release. *Exp. Mol. Med.*, 54, 91-102, 2022. <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00736-w>
 18. Danik J.S., Manson J.E. Vitamin d and cardiovascular disease. *Curr. Treat Options Cardiovasc. Med.*, 2012 Aug;14(4):14-24. doi: 10.1007/s11936-012-0183-8. PMID: 22689009; PMCID: PMC3449318
 19. Datta T., Przyklenk K., Datta N.S. Parathyroid Hormone-Related Peptide: A Novel Endocrine Cardioprotective "Conditioning Mimetic". *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, 2017 Nov;22(6):529-537. doi: 10.1177/1074248417702976. Epub 2017 Apr 12. PMID: 28403647
 20. Ding X., Li S., Zhu L. Potential effects of HMGB1 on viral replication and virus infection-induced inflammatory responses: A promising therapeutic target for virus infection-induced inflammatory diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2021 Dec; 62: 54-61. doi: 10.1016/j.cytogr.2021.08.003. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34503914
 21. Driggin E., Madhavan M.V., Gupta A. The role of vitamin D in cardiovascular disease and COVID-19. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 2022 Apr;23(2):293-297. doi: 10.1007/s11154-021-09674-w. Epub 2022 Mar 2. PMID: 35233703; PMCID: PMC8888268
 22. Driggin E., Madhavan M.V., Gupta A. The role of vitamin D in cardiovascular disease and COVID-19. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 2022 Apr;23(2):293-297. doi: 10.1007/s11154-021-09674-w. Epub 2022 Mar 2. PMID: 35233703; PMCID: PMC8888268
 23. Du D., Yan J., Ren J., Lv H., Li Y., Xu S., Wang Y., Ma S., Qu J., Tang W., Hu Z., Yu S. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of glycyrrhizin derivatives as potent high-mobility group box-1 inhibitors with anti-heart-failure activity in vivo. *J. Med. Chem.*, 2013; 56(1):97-108. [PubMed: 23199028]
 24. Ferder M., Inserra F., Manucha W., Ferder L. The world pandemic of vitamin D deficiency could possibly be explained by cellular inflammatory response activity induced by the renin-angiotensin system. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 2013 Jun 1;304(11):C1027-39
 25. Foglio E., Pellegrini L., Russo M.A., Limana F. HMGB1-Mediated Activation of the Inflammatory-Reparative Response Following Myocardial Infarction. *Cells*, 2022, 10;11(2):216. doi: 10.3390/cells11020216. PMID: 35053332; PMCID: PMC8773872
 26. Germani A., Limana F., Capogrossi M.C. Pivotal advances: high-mobility group box 1 protein—a cytokine with a role in cardiac repair. *J. Leukoc. Biol.*, 2007; 81(1):41-45. [PubMed: 16940333]
 27. Goltzman D., Mannstadt M., Marcocci C. Physiology of the Calcium-Parathyroid Hormone-Vitamin D Axis. *Front. Horm. Res.*, 2018;50:1-13. doi: 10.1159/000486060. Epub 2018 Mar 29. PMID: 29597231
 28. Gomaa AA, Abdel-Wadood YA, Thabet RH, Gomaa GA. Pharmacological evaluation of vitamin D in COVID-19 and long COVID-19: recent studies confirm clinical validation and highlight metformin to improve VDR sensitivity and efficacy. *Inflammopharmacology*. 2024 Feb;32(1):249-271. doi: 10.1007/s10787-023-01383-x. Epub 2023 Nov 13. PMID: 37957515; PMCID: PMC10907442
 29. Harutyunyan K.R., Abrahamyan H.T., Adamyan S.H., Mkrtchian S., Ter-Markosyan A.S. Calcium-Regulating Hormonal System and HMGB1 in Cardiomyopathies. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2023;23(1):115-121. doi: 10.2174/1871530322666220817110538. PMID: 35980074
 30. Hendy G.N., Canaff L. Calcium-sensing receptor, proinflammatory cytokines and calcium homeostasis. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 2016 Jan;49:37-43. doi: 10.1016/j.semcdb.2015.11.006. Epub 2015 Nov 21. PMID: 26612442
 31. Hippensteel J.A., Lariviere W.B., Colbert J.F., Langouët-Astrié C.J., Schmidt E.P. Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2020; 319:L211-L217. doi: 10.1152/ajplung.00199.2020
 32. Hu R., Han C., Pei S., Yin M., Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2020 Aug;56(2):106051. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106051. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32534186; PMCID: PMC7286278
 33. Hu W., Lv X., Li C., Xu Y., Qi Y., Zhang Z., Li M., Cai F., Liu D., Yue J., Ye M., Chen Q., Shi K. Disorders of sodium balance and its clinical implications in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study. *Intern Emerg. Med.*, 2021 Jun;16(4):853-862. doi: 10.1007/s11739-020-02515-9. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33064253; PMCID: PMC7563904
 34. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, *Lancet*, 2020; 395:497-506. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1828>
 35. Inciardi R.M., Adamo M., Lupi L., Cani D.S., Di Pasquale M., Tomasoni D., Italia L., Zaccone G., Tedino C., Fabbriatore D., Curnis A., Faggiano P., Gorga E., Lombardi C.M., Milesi G., Vizzardi E., Volpini M., Nodari S., Specchia C., Maroldi R., Bezzi M., Metra M. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur. Heart J.*, 2020 May 14;41(19):1821-1829. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa388. Erratum in: *Eur Heart J.* 2020 Dec 21;41(48):4591. PMID: 32383763; PMCID: PMC7239204
 36. Jieping Yang, Rita Shah, Alexander G. Robling, Evan Templeton, Huan Yang, Kevin J. Tracey, Joseph P. Bidwell. HMGB1 is a bone-active cytokine. 2007; <https://doi.org/10.1002/jcp.21268>
 37. Kang R., Chen R., Zhang Q., Hou W., Wu S., Fan X., Yan Z., Sun X., Wang H., Tang D. HMGB1 in health and disease. 2014 Jan. 01; 40:Article 533. Available from: <https://academicworks.medicine.hofstra.edu/publications/533>.
 38. Karki R., Lee S., Mall R., Pandian N., Wang Y., Sharma B.R., Malireddi R.S., Yang D., Trifkovic S., Steele J.A. et al. ZBP1-dependent inflammatory cell death, PANoptosis, and cytokine storm disrupt IFN therapeutic efficacy during coronavirus infection. *Sci. Immunol.*, 2022;7:eabo6294
 39. Khundmiri S.J., Murray R.D., Lederer E. PTH and Vitamin D. *Compr. Physiol.*, 2016 Mar 15;6(2):561-601. doi: 10.1002/cphy.c140071. PMID: 27065162; PMCID: PMC11163478
 40. Limana F., Esposito G., Fasanaro P., Foglio E., Arcelli D., Voellenkle C., Di Carlo A., Avitabile D., Martelli F., Russo M.A., Pompilio G., Germani A., M. C.C. Transcriptional profiling of HMGB1- induced myocardial repair identifies a key role for Notch signaling. *Mol. Ther.*, 2013; 21(10): 1841-1851. [PubMed: 23760446]
 41. Lind Lars, Carlstedt Fredrik, Rastad Jonas, Stiernström Hans, Stridsberg Mats, Ljunggren Östen, Wide Leif, Larsson Anders, Hellman Per, Ljunghall Sverker. Hypocalcemia and parathyroid hormone secretion in critically ill patients. *Critical Care Medicine*, 28(1):pp 93-99, January 2000
 42. Lippi G., Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin. Chim. Acta*, 2020 Jun;505:190-191. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.004. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32145275; PMCID: PMC7094472
 43. Luo P., Qiu L., Liu Y., Liu X.-L., Zheng J.-L., Xue H.-Y., Liu W.-H., Liu D., Li J. Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in a retrospective analysis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2020; 103: 69. doi: 10.4269/ajtmh.20-0375
 44. Mandal S.K., Tare M., Deepa P.R. Covid-19 infection and metabolic comorbidities: mitigating role of nutritional sufficiency and drug - nutraceutical combinations of vitamin D. *Human Nutrition & Metabolism*, v. 31, 2023, 200179, ISSN 2666-1497, <https://doi.org/10.1016/j.hnm.2022.200179>
 45. Moreira F.R.R., D'arc M., Mariani D. et al. Epidemiological dynamics of SARS-CoV-2 VOC Gamma in Rio de Janeiro, Brazil. *Virus Evol.*, 2021;7(2). doi:10.1093/ve/veab087
 46. Peana D., Domeier T.L. Cardiomyocyte Ca²⁺ homeostasis as a therapeutic target in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2017 Apr;33:17-26. doi: 10.1016/j.coph.2017.03.005. Epub 2017 Apr 22. PMID: 28437711; PMCID: PMC5567788
 47. Purnama D.I., Kusuma W.L.F., Purnama D.K. et al. The role of vitamin D and cardiovascular risk in COVID-19 patients. *Cardiovasc. Metab. Sci.*, 2021; 32(3): 149-156. doi:10.35366/101309
 48. Raesi Ahmad, Ebrahim Saedi Dezaki, Hamideh Moosapour Farzaneh Saeidifard, Zahra Habibi, Fereidoun Rahmani, Soleiman Kheiri, Elham Taheri. Hypocalcemia in Covid-19: A Prognostic Marker for Severe Disease. <https://doi.org/10.30699/ijp.2020.130491.2442>
 49. Raucchi A., Di Maggio S., Scavella F., D'Ambrosio A., Bianchi M.E., Capogrossi M.C. The Janus face of HMGB1 in heart disease: a necessary update. *Cell Mol. Life Sci.*, 2019 Jan;76(2):211-229. doi: 10.1007/s00018-018-2930-9. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30306212; PMCID: PMC6339675

50. Revoredo V.A.R., Fraga-Junior V.S., Palazzo M., Recardo N., Tasmó A., Danielle A.S. Rodrigues, Priscila Sh. et al. HMGB1 correlates with severity and death of COVID-19 patients. medRxiv 2022.05.26.22275611;doi: <https://doi.org/10.1101/2022.05.26.22275611>
51. Roberts C.M., Levi M., McKee M., Schilling R., Lim W.S., Grocott M.P.W. COVID-19: a complex multisystem disorder. *Br. J. Anaesth.*, 2020 Sep;125(3):238-242. doi: 10.1016/j.bja.2020.06.013. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32731958; PMCID: PMC7305919
52. Sanchis-Gomar F., Lavie C.J., Perez-Quilis C., Henry B.M., Lippi G. Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Antihypertensives (Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) in Coronavirus Disease 2019. *Mayo Clin. Proc.*, 2020 Jun;95(6):1222-1230. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.03.026. Epub 2020 Apr 4. PMID: 32376099; PMCID: PMC7129862
53. Sartini M., Del Puente F., Carbone A., Schinca E., Ottria G., Dupont C., Piccinini C., Oliva M., Cristina M.L. The Effect of Vitamin D Supplementation Post COVID-19 Infection and Related Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 2024, 16, 3794. <https://doi.org/10.3390/nu16223794>
54. Street M.E. HMGB1: A Possible Crucial Therapeutic Target for COVID-19? *Horm. Res. Paediatr.*, 2020;93(2):73-75. doi: 10.1159/000508291. Epub 2020 May 6. PMID: 32375153; PMCID: PMC7251586
55. Tong-Minh K., van der Does Y., Engelen S. et al. High procalcitonin levels associated with increased intensive care unit admission and mortality in patients with a COVID-19 infection in the emergency department. *BMC Infect. Dis.*, 22, 165, 2022. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07144-5>
56. Tzeng HP, Fan J, Vallejo JG, et al. Negative inotropic effects of high-mobility group box 1 protein in isolated contracting cardiac myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294:H1490-6.
57. Volz H.C., Kaya Z., Katus H.A., Andrassy M. The role of HMGB1/RAGE in inflammatory cardiomyopathy. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2010a; 36(2):185-194. [PubMed: 20414834]
58. Wahid A., Chen W., Wang X., Tang X. High-mobility group box 1 serves as an inflammation driver of cardiovascular disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, 139,111555, ISSN 0753-3322, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111555>
59. Wang H., Yang H., Czura C.J., Sama A.E., Tracey K.J. HMGB1 as a late mediator of lethal systemic inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001;164:1768-1773
60. Wang Ruiying, Min Wang, Shuaibing He, Guibo Sun, Xiaobo Sun. Targeting Calcium Homeostasis in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: An Overview of Regulatory Mechanisms and Therapeutic Reagents. *Frontiers in Pharmacology*, June 2020. Sec. Cardiovascular and Smooth Muscle Pharmacology, v. 11, 2020. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00872>
61. Wardani I.S., Hatta M., Mubin R.H., Bukhari A., Mulyanto., Massi M.N., Djaharuddin I., Bahar B., Aminuddin Wahyuni S. Serum vitamin D receptor and High Mobility Group Box-1 (HMGB1) levels in HIV-infected patients with different immunodeficiency status: A cross-sectional study. *Ann. Med. Surg. (Lond)*, 2021 Feb 12;63:102174. doi: 10.1016/j.amsu.2021.02.020. PMID: 33664952; PMCID: PMC7900012
62. Wider J., Undyala V.V.R., Lanske B., Datta N.S., Przyklenk K. Parathyroid Hormone-Related Peptide and Its Analog, Abaloparatide, Attenuate Lethal Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *J. Clin. Med.*, 2022 Apr 19;11(9):2273. doi: 10.3390/jcm11092273. PMID: 35566399; PMCID: PMC9105604
63. Wolf M., Lossdörfer S., Abuduwali N., Jäger A. Potential role of high mobility group box protein 1 and intermittent PTH (1-34) in periodontal tissue repair following orthodontic tooth movement in rats. *Clin. Oral Investig.*, 2013 Apr;17(3):989-997. doi: 10.1007/s00784-012-0777-2. Epub 2012 Jul 10. PMID: 22777389
64. Wu G., Wu T., Xu B., Shi Y., Cheng Z., Zhang X., Wang X., Zong G. Effect of parathyroid hormone on cardiac function in rats with cardiomyopathy. *Experimental and Therapeutic Medicine* 16, no. 4 (2018): 2859-2866. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6528>
65. Wulandari S., Hartono, Wibawa T. The role of HMGB1 in COVID-19-induced cytokine storm and its potential therapeutic targets: A review. *Immunology*, 2023 Jun;169(2):117-131. doi: 10.1111/imm.13623. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36571562; PMCID: PMC9880760
66. Yang J., Huang C., Yang J., Jiang H., Ding J. Statins attenuate high mobility group box-1 protein induced vascular endothelial activation: a key role for TLR4/NF- κ B signaling pathway. *Mol. Cell Biochem.*, 2010, 345: 189-195. doi: 10.1007/s11010-010-0572-9
67. Yao Y., Guo D., Yang S., Jin Y., He L., Chen J. et al. HMGB1 gene polymorphism is associated with hypertension in Han Chinese population. *Clin. Exp. Hypertens.*, 2015;37((2)):166-71
68. Zhai C.L., Zhang M.Q., Zhang Y., Xu H.X., Wang J.M., An G.P., Wang Y.Y., Li L. Glycyrrhizin protects rat heart against ischemia-reperfusion injury through blockade of HMGB1-dependent phosphoJNK/Bax pathway. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2012, 33(12):1477-1487. [PubMed: 23064724]
69. Zhou X., Chen D., Wang L., Zhao Y., Wei L., Chen Z., Yang B. Low serum calcium: a new, important indicator of COVID-19 patients from mild/moderate to severe/critical. *Biosci. Rep.*, 2020 Nov 30;40(12):BSR20202690. doi: 10.1042/BSR20202690. Epub ahead of print. PMID: 33252122; PMCID: PMC7755121

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

HMGB1-Ը ԵՎ ԿԱԼՑԻՈՒՄ-ԿԱՐԳԱՎՈՐԻՉ ՀՈՐՄՈՆԱԼ ՀԱՍՏԱԿԱՐԳԸ SARS-COV-2 ՎԻՐՈՒՍՈՎ ՍԱԿԱԾՎԱԾ ՍԻՐՏ-ԱՆՈԹԱՅԻՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐՈՎ ԲՈՒԺԱՌՈՒՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ (ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ԱԿՆԱՐԿ)

Հարությունյան Բ.Ռ., Աբրահամյան Յ.Տ., Ադամյան Ս.Յ., Տեր-Մարկոսյան Ա.Ս.
ԵՊԲՀ, ֆիզիոլոգիայի ամբիոն

Բանալի բառեր՝ SARS-COV-2, HMGB1, արյան իոնային կազմ, կալցիում-կարգավորիչ հորմոնալ համակարգ:

Բնածին և հարմարվողական իմունիտետի ակտիվացումը, ի պատասխան տարբեր պաթոգեն, հիպօքսիկ, մեխանիկական, ապոպտոզային և այլ գործոնների ազդեցության, ուղեկցվում է իմունային պարմիների ((Damage-associated molecular patterns (DAMPs) և Pathogen associated molecular patterns (PAMPs)) արտազատմամբ, որոնք ուղղված են ախտահարված բջիջների պաշտպանությանը: Միևնույն ժամանակ արյան մեջ ներբջջային կամ արտաբջջային միջավայրում պարմիների անվերահսկելի առավելագույն խտությունները հանգեցնում են բջջային, այդ թվում՝ միոկարդի բջիջների վնասման: Կալցիումի հոմեոստազի խանգարումը COVID-19 հիվանդության վատ ելքի հանգեցնող գործոններից մեկն է, հատկապես սիրտ-անոթային պաթոլոգիաներ ունեցող անհատների շրջանում: Կալցիումի

հոմեոստազի կարգավորումը պայմանավորված է արյան մեջ կալցիում-կարգավորիչ հորմոնների (պարաթիրոիդ հորմոն, վիտամին D, կալցիտոնին) մակարդակով, որոնք որոշակի պայմաններում կարող են կարդիոպրոտեկտիվ ազդեցություն ունենալ: Այս աշխատանքի նպատակն է վերլուծել համաշխարհային գիտական գրականությունը, որը վերաբերում է COVID-19-ի պայմաններում սիրտ-անոթային պաթոլոգիաների զարգացման մեխանիզմներում HMGB1-ի և կալցիում-կարգավորիչ հորմոնալ համակարգի դերի ուսումնասիրությանը: Մասնագիտական գրականության վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ COVID-19-ի վարակն ուղեկցվում է ոչ միայն հզոր բորբոքային գործընթացով և ցիտոկինային «փոթորկով», այլև արյան մեջ HMGB1-ի կոնցենտրացիայի, էլեկտրոլիտային հավասարակշռության (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) և կալցիում-կարգավորիչ հորմոնալ համակարգի տեղաշարժերով:

SUMMARY

HMGB1 AND THE CALCIUM-REGULATING HORMONAL SYSTEM IN PATIENTS WITH SARS-COV-2 VIRUS INDUCED CARDIOVASCULAR DISEASES (REVIEW)

Harutyunyan K.R., Abrahamyan Sh.T., Adamyan S.G., Ter-Markosyan A.S.
YSMU, Department of Physiology

Keywords: SARS-COV-2, HMGB1, blood ion composition, calcium-regulating hormonal system.

Activation of the innate and adaptive immunity in response to various pathogenic, hypoxic, mechanical, apoptotic, and other destructive factors is accompanied by the release of immune alarmins ((Damage-associated molecular patterns (DAMPs) and Pathogen associated molecular patterns (PAMPs)), which are aimed at protecting host cells. At the same time, uncontrolled high concentrations of alarmins in the blood, intracellular, or extracellular environment lead to generalized cellular damage, including myocardial cells. Disruption of calcium homeostasis is one of the factors contributing to worsening outcomes in COVID-19 infection, especially in individuals with cardiovascular

pathologies. Regulation of calcium homeostasis correlates with the level of calcium-regulating hormones (parathyroid hormone, vitamin D, calcitonin) in the blood, which, under certain conditions, can have a cardio-protective effect. The aim of this work was to analyze the scientific literature on study of HMGB1 in relation to the calcium-regulating hormonal system and their role in the mechanisms of development of cardio-vascular pathologies in COVID-19. The literature review shows that COVID-19 infection is accompanied not only by a powerful inflammatory process and a cytokine “storm”, but also by shifts in the concentration of HMGB1, electrolyte balance (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}), and the calcium-regulating hormonal system in blood.