

DOI 10.22363/2313-0245-2025-29-1-27-39

EDN ETIJIQ

REVIEW

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Современные представления о роли кальпаинов в мышцах

Д.В. Муженя¹  , С.П. Лысенков² , А.Р. Тугуз¹ , Д.С. Шумилов¹ ¹Адыгейский государственный университет, г. Майкоп, Российская Федерация²Майкопский государственный технологический университет, Медицинский институт, г. Майкоп, Российская Федерация dmuzhenya@mail.ru

Аннотация. *Актуальность.* Изучение и понимание физиологических процессов, протекающих в мышцах во время физических нагрузок, является одним из актуальных направлений в современной физиологии спорта. Расширение современных теоретических и практических знаний показывает, что классические представления о физиологических процессах, протекающих в мышцах в условиях нагрузок, не дают исчерпывающей информации. Необходимо проведение дополнительного анализа и систематизации существующих данных с целью выявления ключевых элементов, воздействуя на которые мы можем регулировать направление и степень тех или иных физиологических процессов. Одним из таких кандидатов может быть семейство белков кальпаинов (CAPN). Несмотря на то, что вначале их ассоциировали как регуляторы передачи сигналов, однако в настоящее время их рассматривают как протеазы, которые участвуют в обороте миофибрилярного белка, протеолитическом расщеплении саркомерных и цитоскелетных белков. Хотя CAPN часто характеризуются как «вредные» деградирующие протеазы при патологических состояниях, включая сердечно-сосудистые заболевания, кальпаины на самом деле являются процессинговыми, а не деградирующими протеазами. Они отличаются от других основных внутриклеточных протеолитических компонентов тем, что действуют путем протеолитического процессинга, вызывая модуляцию или модификацию активности, локализации или структуры белка. Например, CAPN способны регулировать активность NOS, подавляя продукцию оксида азота во время мышечных сокращений, что позволяет предотвратить негативные последствия, вызванные его гиперпродукцией. Они способны снижать сократительную активность мышц путем воздействия на так называемые «триады». Кальпаины важны и в репаративных процессах в мышцах после физических нагрузок, регулируя процессы восстановления клеточных мембран и перестройки белковых компонентов мышечного волокна. Еще одной отличительной чертой от классических протеолитических систем, таких как убиквитин-протеасомная и аутофагическая, которым необходима АТФ, является то, что кальпаины — АТФ независимые. Однако неконтролируемая активность кальпаинов может приводить к запуску целого каскада проапоптотических систем, приводящих к апоптозу и гибели миоцитов. Выводы. Кальпаины играют важную роль в физиологических процессах, происходящих в мышцах как в норме, так и при различных патологиях. Функции кальпаинов не ограничиваются только протеолизом (расщеплением белков) — они гораздо шире. Поэтому изучение

© Муженя Д.В., Лысенков С.П., Тугуз А.Р., Шумилов Д.С., 2025

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

этих ферментов является важным направлением исследований. Оно поможет нам выявить информативные мишени для разработки методов лечения и контроля состояния мышц после интенсивных нагрузок.

Ключевые слова: кальпаин, кальций, мышечное сокращение, работоспособность, утомление, апоптоз

Информация о финансировании. Авторы не получали финансовую поддержку для исследования, написания и публикации данной статьи.

Вклад авторов. Муженя Д.В. — разработка идеи, обработка материала, анализ полученных данных, написание текста рукописи; Лысенков С.П. — разработка идеи и редактирование черновой версии статьи; Тугуз А.Р. — анализ и редактирование черновой версии статьи; Шумилов Д.С. — обработка материала, анализ полученных данных. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Этическое утверждение — неприменимо.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 16.05.2024. Принята 07.08.2024.

Для цитирования: Муженя Д.В., Лысенков С.П., Тугуз А.Р., Шумилов Д.С. Современные представления о роли кальпаинов в мышцах // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2025. Т. 29. № 1. С. 27—39. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-1-27-39. EDN ETIJIQ

Modern understanding of the role of calpains in muscles

Dmitriy V. Muzhenya¹  , Sergey P. Lysenkov² , Aminat R. Tuguz¹ , Dmitriy S. Shumilov¹ 

¹Adyghe State University», Maikop, Russian Federation

²Maikop State Technological University, Maikop, Russian Federation

 dmuzhenya@mail.ru

Abstract. Relevance. The study and understanding of the physiological processes that occur in muscles during physical activity is a crucial area in modern sports physiology. As our theoretical and practical knowledge expands, we realize that the classical ideas about these physiological processes under stress conditions do not provide complete information. To fully comprehend these processes, we need to conduct further analysis and systematize the existing data. This will help us identify key elements that we can influence to regulate the direction and extent of certain physiological processes. One such candidate for this regulation is the calpain protein family (CAPN). Initially, they were associated with regulating signal transmission, but now they are considered proteases involved in the turnover of myofibrillar protein and the proteolytic cleavage of sarcomeric and cytoskeletal proteins. CAPNs are often seen as «harmful» degrading proteases in pathological conditions, such as cardiovascular diseases. However, in reality, they are processing proteases rather than degrading ones. They differ from other major intracellular proteolytic components because they act through proteolytic processing, causing changes in protein activity, localization, or structure. For example, CAPNs can regulate the activity of NOS by suppressing the production of nitric oxide during muscle contractions. This helps prevent the negative consequences caused by excess nitric oxide production. They also reduce the

contractile activity of muscles by acting on structures called «triads». Calpains play a significant role in the reparative processes of muscles after physical activity. They regulate the processes of cell membrane repair and the restructuring of protein components in muscle fibers. Another notable difference from classical proteolysis systems, such as ubiquitin — proteasome and autophagic systems that require ATP, is that calpains are ATP-independent. However, uncontrolled activity of calpains can trigger a cascade of proapoptotic systems leading to apoptosis and the death of myocytes. *Conclusion.* Calpains play an important role in the physiological processes that occur in muscles both in a healthy state and in various pathologies. Thus, the functions of calpains are not limited only to proteolysis (protein breakdown) — they are much broader. Therefore, the study of these enzymes is an important area of research. It will help us identify informative targets for developing treatment methods and monitoring muscle health after intense exercise.

Keywords: calpain, calcium, muscle contraction, performance, fatigue, apoptosis

Funding. The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

Author contributions. Muzhenya D.V. — developing an idea, processing the material, analyzing the data obtained, writing the text of the manuscript; Lysenkov S.P. — development of the idea and editing of the draft version of the article; Tuguz A.R. — analysis and editing of the draft version of the article; Shumilov D.S. — processing the material, analyzing the data obtained. All authors made a significant contribution to the development of the concept and manuscript writing, read and approved the final version before publication.

Conflicts of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Ethics approval — not applicable.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication — not applicable.

Received 16.05.2024. Accepted 07.08.2024.

For citation: Muzhenya DV, Lysenkov SP, Tuguz AR, Shumilov DS. Modern understanding of the role of calpains in muscles. *RUDN Journal of Medicine*. 2025;29(1):27—39. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-1-27-39. EDN ETIJQ

Введение

Одной из важнейших функциональных систем организма, лимитирующей и определяющей физическую работоспособность, а также интенсивность и длительность реакций целостного организма на спортивную и физическую нагрузку в целом, является мышечная система. Центральным вопросом современной физиологии является понимание механизмов утомления и адаптации мышц к нагрузке различной интенсивности.

Развитие современной приборной базы позволяет легко зафиксировать эффективность мышечной работы с помощью электромиографии, где отмечается изменение ее активности или истощение сократительной функции. Однако применение данного

физиологического метода проблематично, потому что согласно современным представлениям, например, утомление в данном контексте может включать в себя несколько составляющих элементов, каждое из которых является следствием течения различных физиологических процессов. Это снижает вероятность установления первопричины мышечного утомления. Поэтому современные исследования все больше направлены на изучение и понимание более глубоких механизмов, как биохимических, так и функциональных, в развитии утомления, а также их последствий при воздействии сверхнагрузок.

Следует отметить, что мышцы по своей природе являются «высокопластичной» тканью, которая подвергается постоянной трансформации в ответ

на изменение уровня физической активности: гипертрофия волокон, вызванная силовыми упражнениями, или атрофия волокон, возникающая в результате длительных периодов мышечного бездействия [1–4]. Данный процесс обусловлен балансом между процессами синтеза белка и его деградацией, находящийся под контролем протеолитических систем (аутофагия, убиквитин-протеасомная система, каспаза-3) [5, 6]. Однако по современным литературным данным существует еще одна важная и перспективная для изучения протеолитическая система — кальпаиновая [7, 8]. Кальпаины могут вносить огромный вклад не только в регуляцию физиологических процессов в мышцах в ответ, как на физические нагрузки, так и на длительные периоды мышечного бездействия, но и влиять на работу других протеолитических систем организма. Однако роль этой системы в мышцах остается малоизученной. Поэтому в рамках данного обзора нами проведен литературный анализ роли кальпаинов в скелетных мышцах при физических нагрузках.

Общие представления о кальпаинах

Кальпаины (CaPN) представляют собой семейство нелизосомальных протеаз, которые повсеместно экспрессируются у млекопитающих, включающие 15 изоформ: CAPN1–CAPN3, CAPN5–CAPN16. Следует отметить, что все изоформы содержат ядро цистеиновой протеазы [9, 10]. Однако есть исключение — CAPN4, представляющий собой субъединицу в 28 кДа, у которой отсутствует цистеиновое протеолитическое ядро. Из-за этого CAPN4 не распознается как независимая изоформа кальпаина и реклассифицирована как субъединица кальпаина 1 (CAPNS1) [11].

В скелетных мышцах существуют три преобладающие изоформы кальпаина: CAPN1, CAPN2, и CAPN3 [11–14]. Альтернативные названия CAPN1 и CAPN2 — μ -кальпаин и m -кальпаин соответственно. CAPN3 иногда упоминается в литературе как p94, так как обладает молекулярной массой 94 кДа [15]. В отличие от CAPN1 и CAPN2 CAPN3 существует в виде гомодимера с двумя

субъединицами и способен выполнять не только протеолитическую функцию, как другие изоформы. Следует также отметить, что кальпаин-3 довольно стабилен в скелетных мышцах и не ингибируется кальпастатином [16, 17].

Одним из ключевых активаторов всех кальпаинов является кальций. Концентрации Ca^{2+} , индуцирующие конформационные изменения как μ -, так и m -кальпаина, по крайней мере на порядок выше величины фактических концентраций этого иона в клетках. Так, для активации CAPN1 необходима концентрация Ca^{2+} 0,5–2 мкМ и 50–150 мкМ для CAPN2 соответственно [18].

Однако существуют и другие способы активации. Например, кальпаины способны к аутопротеолизу. Это осуществляется путем удаления N-концевого домена [19], что позволяет активироваться при низких концентрациях Ca^{2+} в клетке. Так, аутопротеолиз CAPN2 приводит к 25-кратному снижению количества Ca^{2+} , необходимого для полумаксимальной активации [20]. Согласно литературным данным, аутопротеолиз соответствует начальной активации кальпаинов, поэтому аутолизированные формы CAPN1 и CAPN2 часто используются в качестве маркеров активации кальпаина в скелетных мышцах [21, 22]. Кроме того, усилить действие кальпаинов также может накопление АФК, что вызывает конформационные изменения в структуре белков скелетных мышц, повышая тем самым их восприимчивость к кальпаинам [23, 24]. С другой стороны, некоторые киназы и фосфатазы могут усиливать восприимчивость специфических кальпаиновых субстратов к действию кальпаинов путем их фосфорилирования или дефосфорилирования. Например, протеинкиназа-С (РКС) может фосфорилировать тропонин-И, повышая восприимчивость к деградации кальпаином [25]. Все это приводит к ускорению процесса расщепления саркомерных и цитоскелетных белков, что приводит к разборке миофибрилл и запуску процесса деградации миофибриллярных белков через протеасомный комплекс.

Согласно исследованиям Т. Raastad et al. (2010) активность кальпаина увеличилась в 3 раза сразу после интенсивной тренировки с эксцентричными

упражнениями, а повышенная активность кальпаина сохранялась в течение 95 ч после завершения тренировки. Большая часть активности кальпаина отмечена в миофибриллярной фракции (то есть нерастворимой) [24]. Несмотря на то, что вначале их ассоциировали как регуляторы передачи сигналов, однако в настоящее время их рассматривают как протеазы, которые участвуют в обороте миофибриллярного белка, протеолитическом расщеплении саркомерных и нижеуказанных цитоскелетных белков: деградация десмина, винкулина, талина, дистрофина и спектрина; белков Z-дисков и высвобождение альфа-актинина; C-белка, который охватывает толстые нити; тропонина Т и тропомиозина; деградация М-белков наряду с деградацией C-белка [25, 26].

Следует отметить, что впервые роль кальпаинов трактовалась как инициаторов протеолитической деградации в посмертных условиях, когда после остановки синтеза АТФ в скелетных мышцах прекращалась работа классических протеолитических систем, таких как убиквитин-протеасомная и аутофагическая, а кальпаины продолжали функционировать [27]. Однако несмотря на это, деградация белка продолжалась вследствие утечки кальция из саркоплазматического ретикулума (SR) и последующей активации кальпаинов, что послужило основой для понимания их функции в скелетных мышцах [27, 28].

Хотя они часто характеризуются как «вредные» деградирующие протеазы при патологических состояниях, включая сердечно-сосудистые заболевания, кальпаины на самом деле являются процессинговыми, а не деградирующими протеазами. Кальпаины отличаются от других основных внутриклеточных протеолитических компонентов тем, что действуют путем протеолитического процессинга, вызывая модуляцию или модификацию активности, специфичности, локализации или структуры белка.

Роль кальпаинов в физиологических процессах

Возникающие «микротравмы» скелетных мышц под воздействием физических нагрузок приводят к частичному повреждению миофибрилл и, как

следствие, в этих условиях кальпаины производят локальный демонтаж поврежденных участков, тем самым ускоряя синтез новых белков и процесс восстановления (Рис. 1, пункт 4) [29, 30]. В эксперименте на грызунах в ответ на однократную тренировку на выносливость отмечено, что скорость расщепления тропомиозина и α -актинина под действием кальпаина увеличилась на 48 % и 103 % соответственно [31]. Возможно, кальпаины играют важную роль для образования новых изоформ миозина в миофибриллярном аппарате. Например, полностью собранная молекула миозина обладает большим размером (~520 кДа), и поэтому для внедрения этой крупной белковой структуры в упакованный миофибриллярный аппарат необходимо его частичная разборка [29, 32, 33]. С другой стороны, кальпаины играют важную роль в процессе восстановления мембраны путем расщепления дисферлина. В экспериментальной модели на мышцах, нокаутированных по гену дисферлина, установлено значительное снижение восстановления повреждений в мембранах мышечных волокон в ответ на эксцентричную нагрузку. Это позволяет предположить, что недостаток дисферлина не позволяет кальпаинам его расщепить до мини-дисферлина, который необходим для восстановления мембран [34].

В тоже время они могут влиять на уровень продукции оксида азота. Оксид азота является одним из ключевых элементов в мышечном сокращении при физиологических нагрузках: усиливает высвобождение ацетилхолина из пресинаптической мембраны, стимулирует выход кальция из плазматического ретикулума, а также увеличивает эффективность работы микроциркуляторного русла и скорости отдачи кислорода. Однако ситуация меняется при больших мышечных нагрузках и гиперпродукции NO. Гиперпродукция NO в результате физических нагрузок (концентрации NO в тканях $>10^{-6}$ М), согласно литературным данным, может оказывать прямое негативное влияние на дыхательную цепь митохондрий [35,36], также в присутствии высоких концентраций H_2O_2 NO может образовывать сильнейший окислитель пероксинитрит — $ONOO^-$.

Согласно литературным данным e-NOS образует комплекс с HSP90, который является субстратом для кальпаина (Рис. 1, пункт 2) [37]. В результате работы CAPN происходит дестабилизация комплекса и ингибирование e-NOS. Интересный факт, что HSP90 необходим также для работы домена, связывающего гормоны. Например, его разрушение приводит к снижению активности глюкокортикоидов [38]. С другой стороны, n-NOS связана с $\alpha 1$ -синтрофином, белком дистрофинового комплекса, содержащим PSD-95. Поэтому активация кальпаина вызывает деградацию дистрофина, и как следствие, деактивацию n-NOS (Рис. 1, пункт 3). Все это приводит к резкому снижению свободной концентрации оксида азота в условиях длительной нагрузки. Поэтому кальпаины являются одними из ключевых регуляторов продукции оксида азота в мышцах наряду с буферными системами азота, предотвращая его гиперпродукцию.

Кальпаины также могут напрямую участвовать в снижении мышечной силы при длительных нагрузках (Рис. 1, пункт 1). В мышцах существуют так называемые «триады» — место соединения Т-системы и эндоплазматического ретикула (ER), способствующие высвобождению Ca^{2+} в ответ на потенциал действия [39, 40]. В состав этого комплекса входят дигидропиридиновые рецепторы (DHPR), которые являются медленными потенциал чувствительными Са-каналами L-типа, передающими электрический сигнал на мембрану саркоплазматического ретикула. В исследовании K. Kanzaki, et al. (2107) доказано, что фармакологическое ингибирование кальпаинов предотвращает уменьшение мышечной активности, вызванное длительной нагрузкой. Это обусловлено тем, что не происходит снижение содержания белка junctophilin 1 (JP1) и junctophilin 2 (JP2), который расположен в DHPR [41]. Junctophilins проходят через мембрану «Т» образных канальцев и связывают ER, что необходимо для формирования тройничного соединения [42, 43]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что в норме кальпаины играют важную защитную роль в мышцах в ответ на нагрузку, предотвращая развитие негативных процессов в миофибриллах, а также участвуя в репаративных процессах.

Отдельный интерес представляют данные о роли CAPN3 в мышцах. Во-первых, в отличие от других кальпаинов он может активироваться не только при физиологических субмикромольных концентрациях кальция, но даже и в отсутствии кальция с помощью Na^+ [44, 45]. Во-вторых, CAPN3 не подавляется кальпастатином — белком, который организм вырабатывает для блокирования кальпаинов. В-третьих, CAPN3 может функционировать в роли, отличной от протеолиза [46–48]. Данный факт впервые отмечен у пациентов с дистрофией мышц нижнего пояса конечностей типа 2A (LGMD2A), которая развивается из-за мутаций в гене CAPN3. Оценка локализации мутаций в гене CAPN3 показала, что у нескольких пациентов с LGMD2A имелись мутации в областях гена, которые не влияли на протеолитическую активность CAPN3 [49, 50]. Это открытие привело к созданию мышей с нокаутом, содержащих мутантный ген CAPN3, который делает CAPN3 протеолитически неактивным, но структурно неповрежденным. В результате эксперимента у мутантных мышей в процессе восстановления после физических нагрузок происходило нормальное восстановление триадных соединений между коннектином и титином с функционирующими каналами для высвобождения Ca^{2+} в скелетных мышцах [50–52]. Также у мышей с нокаутом CAPN3 выявлено снижение экспрессии генов, связанных с фенотипом медленных волокон, активности рецептора рианоцина (RyR) и, как следствие, нарушение высвобождения Ca^{2+} из саркоплазматического ретикула, что привело к блокаде передачи сигналов через Ca^{2+} -путь кальмодулин-зависимой протеинкиназы (CaMK), который отвечает за повышенную регуляцию транскрипции генов, участвующих в окислительном метаболизме [45, 48, 51–53]. В исследовании K.R. Villani, et. al (2024) опубликованном в 2024 году, было обнаружено, что у мышей с полностью инактивированным геном CAPN3 в покое и при выполнении упражнений на выносливость нарушен кальциевый гомеостаз и его поступление в клетку. Также были выявлены негативные изменения в структуре саркоплазматического ретикула после нагрузки [54].

Таким образом, можно заключить, что кальпаины, и в частности CAPN-3, выполняют важнейшую функцию в поддержании клеточного гомеостаза. Они не только контролируют оборот миофибриллярных белков, но и помогают поддерживать оптимальный уровень кальция в клетке.

Патологическая роль кальпаинов в мышцах

Однако действие длительных физических нагрузок может спровоцировать развитие патологических процессов, что вызывает кардинальные структурные изменения в мышцах вследствие неконтролируемой активности кальпаинов. Основными классическими путями роста концентрации кальция в клетке, согласно литературным данным, являются либо высвобождение из внутриклеточных запасов, либо приток из внеклеточного пространства [55, 56]. Ключевую роль в регуляции внутри клетки играет плазматический ретикулум, который высвобождает кальций через инозитол 1, 4, 5-трифосфат (IP3) рецепторы или рианодиновые рецепторы, активируемые циклической АДФ — рибозой [56–58]. Однако во время блокировки этих каналов в клетке может наблюдаться значительный выброс ионов кальция. Возникает вопрос, откуда высвобождается данный потенциал во время интенсивных физических нагрузок? Например, при интенсивных физических нагрузках пиковый показатель концентрации кальция может достигать до 120 мкМ в мышечных волокнах с медленными сокращениями и 358 мкМ в мышечных волокнах с быстрыми сокращениями [59]. Согласно литературным данным цитозольный кальций также может увеличиваться вследствие активации вторичного мессенджера — никотиновой кислоты адениндинуклеотидфосфата (NAADP) [60].

NAADP активирует выход кальция из кислых эндолизосомальных запасов [61–64]. Интересен факт о том, что лизосомы могут действовать не только по отдельности, но и совместно с ER. При их активации может возникать сначала локальный всплеск выхода ионов кальция, а затем «триггерное» высвобождение Ca^{2+} , которое вторично

рекрутирует IP3R или RyR, вызывая так называемый «глобальный цитозольный сигнал» Ca^{2+} . [60, 61, 65]. Можно предположить, что в условиях активации кислых лизосом и триггерного взаимодействия с рецепторами плазматического ретикулума может отмечаться резкий рост активности кальпаина. Следует также отметить, что некоторые цитокины способны активировать кальпаин-2 посредством усиления стресса плазматического ретикулума [66]. В свою очередь кальпаин-2 способен усиливать продукцию целого ряда цитокинов, таких как IL-6, IL-12 и IL-17, способствуя развитию воспалительного ответа (Рис. 1) [67, 68]. Мы уже отмечали, что кальпаины уникальны тем, что они непосредственно распознают субстраты, которые АТФ независимы. Кроме того, усилить действие кальпаинов также может накопление АФК, что вызывает конформационные изменения в структуре белков скелетных мышц, повышая тем самым их восприимчивость к кальпаинам [69–71].

С другой стороны, некоторые киназы и фосфатазы могут усиливать восприимчивость специфических кальпаиновых субстратов путем их фосфорилирования или дефосфорилирования. Например, протеинкиназа C (PKC) может фосфорилировать тропонин-I, повышая восприимчивость к деградации кальпаином [69]. Все это приводит к ускорению процесса расщепления саркомерных и цитоскелетных белков, что приводит к разборке миофибрилл и запуску процесса деградации миофибриллярных белков через протеасомный комплекс. Еще одной мишенью для кальпаина является каспаза-3 (Рис. 1, пункт 5). В эксперименте на мышцах с сепсисом кальпаин вызывал активацию каспазы-3 в миокарде и апоптоз путем уменьшения связывания Hsp90-Akt. Следует также отметить, что каспаза-3 в синергии с кальпаином — 3 ингибируют кальпаистатин, главный антагонист кальпаина [66].

Неконтролируемая активность кальпаинов может оказывать влияние и на процесс апоптоза (Рис. 1, пункт 5), путем расщепления ключевых регуляторов апоптотического пути, таких как Bcl-2: Bcl_{XL}, Bid и XIAP (X-сцепленный ингибитор апоптоза) [72, 73]. На фоне продолжающихся негатив-

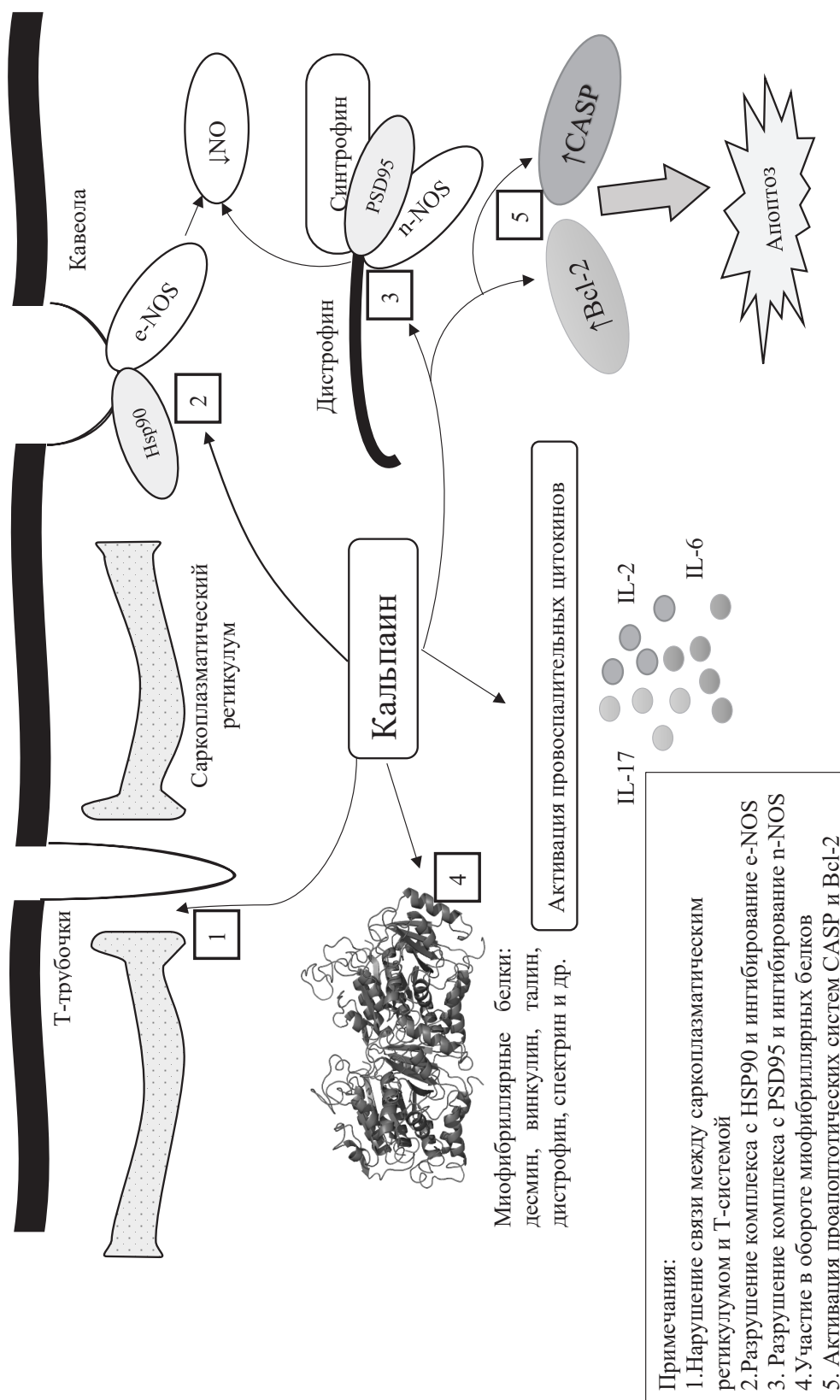


Рис. 1. Функции кальпаина в мышечных клетках

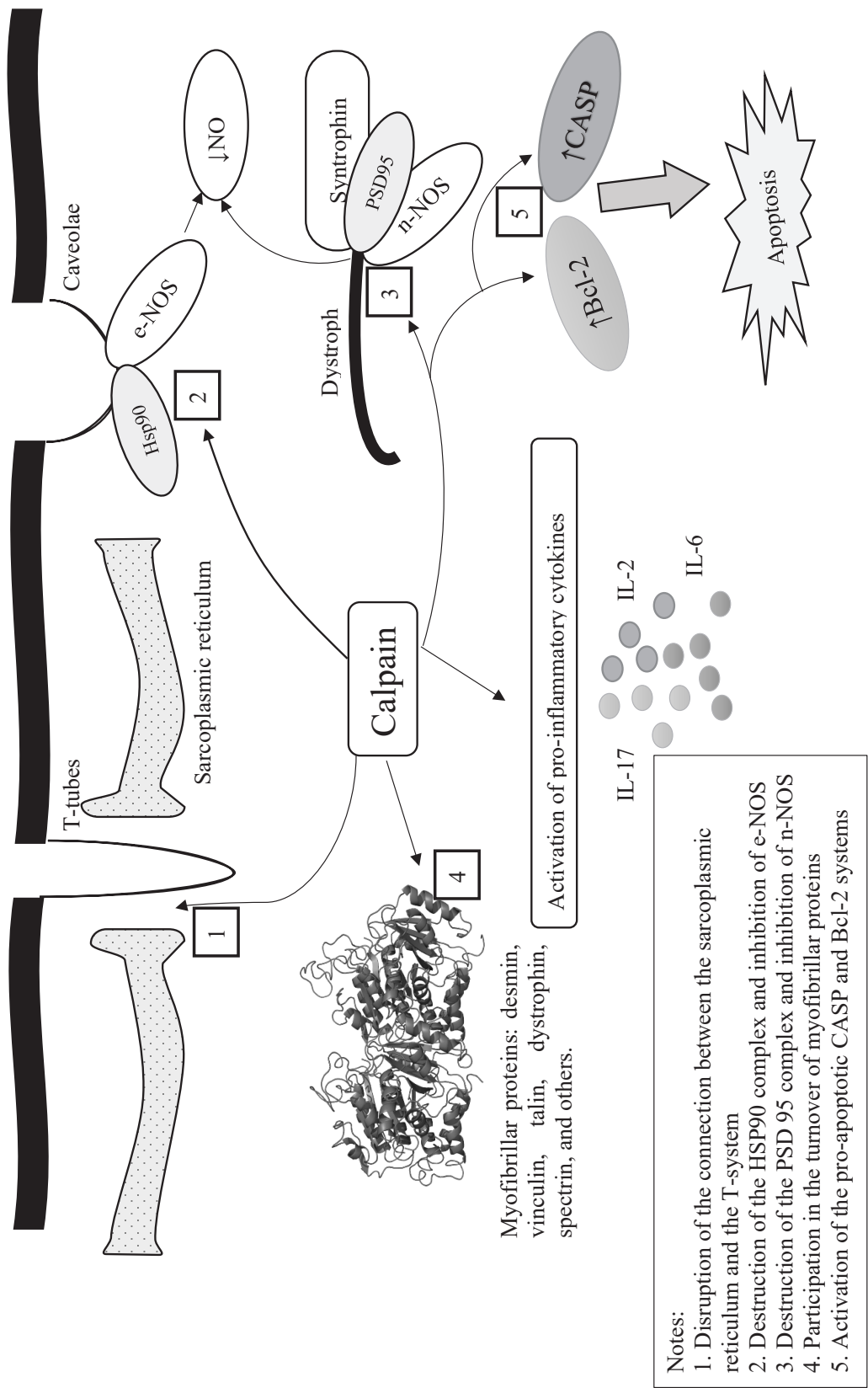


Fig.1. The role of Calpain in muscle cells

ных процессов в митохондриях (увеличение АФК и концентрации кальция, нарушение дыхательной цепи) при длительных физических нагрузках и росте активности кальпаинов происходит активация проапоптотических белков, таких как Вах и Вак. В норме они существуют в виде неактивных мономеров, при этом Вах локализуется в цитозоле, а Вак находится в митохондриальной фракции. Они увеличивают проницаемость наружной мембраны митохондрий, вызывая высвобождение кофакторов межмембранной пространственно-резидентной каспазы в цитоплазму [74,75]. Вследствие дестабилизации мембраны митохондрии цитохром-С способен выходить в цитозоль и запускать процесс сборки комплекса, активирующего каспазы вместе с фактором, повышающего активность апоптоз-протеазы 1(Араф-1) и каспазы 9, так называемой «апоптосомы» [76]. Еще одним фактором, влияющим на процесс апоптоза в клетке, является фактор индуцированного апоптоза (AIF). Кальпаины способствуют высвобождению AIF из митохондрий, который потом переходит в ядро и вызывает конденсацию хроматина и деградацию ДНК [77,78]. На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что данный процесс запускается в результате неконтролируемой активности кальпаинов. Данный эффект возникает вследствие активации кислых лизосом и триггерного взаимодействия с плазматическим ретикулумом, а также неконтролируемого притока экзогенного кальция из-за нарушения целостности клеточной мембраны.

Выводы

В соответствии с вышеизложенным кальпаины являются важным компонентом в физиологических процессах, протекающих в мышцах как в норме, так и при патологии. В норме кальпаин, по-видимому, может выполнять протективную роль, путем первичного окисления сократительных белков, а разрушая «триады» и нарушая механизм мышечного сокращения защищает мышцу от дальнейшей перегрузки и гибели. С другой стороны, гиперпродукция оксида азота при мышечных нагрузках может иметь

большой негативный эффект, а кальпаины могут быть эффективным механизмом по его регуляции. Однако неконтролируемая активность кальпаинов может приводить к запуску целого каскада проапоптотических систем, приводящих к апоптозу и гибели миоцитов. Таким образом, перечень функций кальпаинов не ограничивается только протеолизом специфических белков, а намного шире, многие из которых еще предстоит изучить. Поэтому проведение дальнейших исследований в этой области является важным направлением, которое может помочь выявить информативные мишени для терапии и контроля состояния мышц после интенсивных и сверхинтенсивных физических нагрузок.

Библиографический список/References

1. Lavin KM, Coen PM, Baptista LC, Bell MB, Drummer D, Harper SA, Lixandrão ME, McAdam JS, O'Bryan SM, Ramos S, Roberts LM, Vega RB, Goodpaster BH, Bamman MM, Buford TW. State of Knowledge on Molecular Adaptations to Exercise in Humans: Historical Perspectives and Future Directions. *Comprehensive Physiology*. 2022;12(2):3193—3279. doi: 10.1002/cphy.c200033
2. Quadrilatero J, Alway SE, Dupont-Versteegden EE. Skeletal muscle apoptotic response to physical activity: potential mechanisms for protection. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2011;36(5):608—617. doi: 10.1139/h11-064
3. Sanford JA, Nogiec CD, Lindholm ME, Adkins JN, Amar D, Dasari S, Drugan JK, Fernández FM, Radom-Aizik S, Schenk S, Snyder MP, Tracy RP, Vanderboom P, Trappe S, Walsh MJ. Molecular Transducers of Physical Activity Consortium. Molecular Transducers of Physical Activity Consortium (MoTrPAC): Mapping the Dynamic Responses to Exercise. *Cell*. 2020;181(7):1464—1474. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.004.
4. Fonova EA, Zhalsanova IZ, Skryabin NA. Current aspects and approaches to molecular diagnostics of hereditary neuromuscular diseases. *RUDN Journal of Medicine*. 2024;28(2):282—292. doi: 10.22363/2313-0245-2024-28-1-282-292
5. Solomon V, Goldberg AL. Importance of the ATP-ubiquitin-proteasome pathway in the degradation of soluble and myofibrillar proteins in rabbit muscle extracts. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;271(43):26690—26697. doi: 10.1074/jbc.271.43.26690
6. Sorimachi H, Ono Y. Regulation and physiological roles of the calpain system in muscular disorders. *Cardiovascular Research*. 2012;96(1):11—22. doi: 10.1093/cvr/cvs157
7. Hyatt HW, Powers SK. The Role of Calpains in Skeletal Muscle Remodeling with Exercise and Inactivity-induced Atrophy. *International Journal of Sports Medicine*. 2020;41(14):994—1008. doi: 10.1055/a-1199-7662

8. Ono Y, Saido TC, Sorimachi H. Calpain research for drug discovery: Challenges and potential. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2016;15:854—876. doi:10.1038/nrd.2016.212
9. Dókus LE, Yousef M, Bánóczy Z. Modulators of calpain activity: inhibitors and activators as potential drugs. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2020;15(4):471—486. doi: 10.1080/17460441.2020.1722638
10. Murphy RM, Verburg E, Lamb GD. Ca²⁺ activation of diffusible and bound pools of mu-calpain in rat skeletal muscle. *Journal of Physiology*. 2006;576(Pt2):595—612. doi: 10.1113/jphysiol.2006.114090
11. Mukund K, Subramaniam S. Skeletal muscle: A review of molecular structure and function, in health and disease. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*. 2020;12(1):e1462. doi: 10.1002/wsbm.1462
12. Campbell RL, Davies PL. Structure-function relationships in calpains. *Biochemical Journal*. 2012;447(3):335—351. doi: 10.1042/BJ20120921
13. Sáez ME, Ramirez-Lorca R, Moron FJ, Ruiz A. The therapeutic potential of the calpain family: new aspects. *Drug Discovery Today*. 2006;11(19—20):917—923. doi: 10.1016/j.drudis.2006.08.009
14. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*. 2010;140(6):771—776. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.006
15. Edmunds T, Nagainis PA, Sathe SK, Thompson VF, Goll DE. Comparison of the autolyzed and unautolyzed forms of mu- and m-calpain from bovine skeletal muscle. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1991;1077(2):197—208. doi: 10.1016/0167-4838(91)90059-9
16. Beckmann JS, Spencer M. Calpain 3, the «gatekeeper» of proper sarcomere assembly, turnover and maintenance. *Neuromuscular Disorders*. 2008;18(12):913—921. doi: 10.1016/j.nmd.2008.08.005
17. Kramerova I, Kudryashova E, Ermolova N, Saenz A, Jaka O, López de Munain A, Spencer MJ. Impaired calcium calmodulin kinase signaling and muscle adaptation response in the absence of calpain 3. *Human Molecular Genetics*. 2012;21:3193—3204. doi: 10.1093/hmg/dds144
18. Goll DE, Thompson VF, Li H, Wei W, Cong J The calpain system. *Physiological Reviews*. 2003;83:731—801. doi: 10.1152/physrev.00029.2002
19. Baki A, Tompa P, Alexa A, Molnár O, Friedrich P. Autolysis parallels activation of mu-calpain. *Biochemical Journal*. 1996;318(Pt3):897—901. doi: 10.1042/bj3180897
20. Nagainis PA, Wolfe FH, Sathe SK, Goll DE. Autolysis of the millimolar Ca²⁺-requiring form of the Ca²⁺-dependent proteinase from chicken skeletal muscle. *Biochemistry and Cell Biology*. 1988;66(10):1023—1031. doi: 10.1139/o88-118
21. Murphy RM. Calpains, skeletal muscle function and exercise. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2010;37(3):385—391. doi: 10.1111/j.1440-1681.2009.05310.x
22. Kishimoto A, Mikawa K, Hashimoto K, Yasuda I, Tanaka S, Tominaga M, Kuroda T, Nishizuka Y. Limited proteolysis of protein kinase C subspecies by calcium-dependent neutral protease (calpain). *Journal of Biological Chemistry*. 1989;264(7):4088—4092. PMID: 2537303
23. Smuder AJ, Kavazis AN, Hudson MB, Nelson WB, Powers SK. Oxidation enhances myofibrillar protein degradation via calpain and caspase-3. *Free Radical Biology and Medicine*. 2010;49(7):1152—1160. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.06.025
24. Raastad T, Owe SG, Paulsen G, Enns D, Overgaard K, Crameri R, Kiil S, Belcastro A, Bergersen L, Hallén J. Changes in calpain activity, muscle structure, and function after eccentric exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2010;42(1):86—95. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181ac7afa
25. Purintrapiban J, Wang MC, Forsberg NE. Degradation of sarcomeric and cytoskeletal proteins in cultured skeletal muscle cells. *Comparative Biochemistry and Physiology B*. 2003;136(3):393—401. doi: 10.1016/s1096-4959(03)00201-x
26. Huang J, Forsberg NE. Role of calpain in skeletal-muscle protein degradation. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1998;95(21):12100—12105. doi: 10.1073/pnas.95.21.12100
27. Koochmaria M. The role of Ca(2+)-dependent proteases (calpains) in post mortem proteolysis and meat tenderness. *Biochimie*. 1992;74(3):239—245. doi: 10.1016/0300-9084(92)90122-u
28. Bartoli M, Richard I. Calpains in muscle wasting. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2005;37(10):2115—2133. doi: 10.1016/j.biocel.2004.12.012
29. Goll DE, Neti G, Mares SW, Thompson VF. Myofibrillar protein turnover: the proteasome and the calpains. *Journal of Animal Science*. 2008;86(14): E19—35. doi: 10.2527/jas.2007-0395
30. Kumar V, Atherton P, Smith K, Rennie MJ. Human muscle protein synthesis and breakdown during and after exercise. *Journal of Applied Physiology (1985)*. 2009;106(6):2026—2039. doi: 10.1152/japplphysiol.91481.2008
31. Lek A, Evesson FJ, Lemckert FA, Redpath GM, Lueders AK, Turnbull L, Whitchurch CB, North KN, Cooper ST. Calpains, cleaved mini-dysferlinC72, and L-type channels underpin calcium-dependent muscle membrane repair. *Journal of Neuroscience*. 2013;33(12):5085—5094. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3560-12.2013
32. Belcastro AN. Skeletal muscle calcium-activated neutral protease (calpain) with exercise. *Journal of Applied Physiology (1985)*. 1993;74(3):1381—1386. doi: 10.1152/jappl.1993.74.3.1381
33. Lametsch R, Roepstorff P, Møller HS, Bendixen E. Identification of myofibrillar substrates for μ-calpain. *Meat Science*. 2004;68(4):515—521. doi: 10.1016/j.meatsci.2004.03.018
34. Roche JA, Lovering RM, Bloch RJ. Impaired recovery of dysferlin-null skeletal muscle after contraction-induced injury in vivo. *Neuroreport*. 2008;19(16):1579—1584. doi: 10.1097/WNR.0b013e328311ca35
35. Indo HP, Yen HC, Nakanishi I, Matsumoto K, Tamura M, Nagano Y. A mitochondrial superoxide theory for oxidative stress diseases and aging. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2015;56(1):1—7. doi: 10.3164/jcbrn.14-42
36. Lysenkov SP, Muzhenya DV, Tuguz AR, Urakova TU, Shumilov DS, Thakushinov IA, Thakushinov RA, Tatarkova EA, Urakova DM. Cholinergic deficiency in the cholinergic system as a pathogenetic link in the formation of various syndromes in COVID-19. *Chinese Journal of Physiology*. 2023;66(1):1—13. doi: 10.4103/cjop.CJOP-D-22-00072
37. Aversa M, Stifanese R, De Tullio R, Salamino F, Bertuccio M, Pontremoli S, Melloni E. Proteolytic degradation of nitric oxide synthase isoforms by calpain is modulated by the expression levels of HSP90. *FEBS Journal*. 2007;274(23):6116—6127. doi: 10.1111/j.1742-4658.2007.06133.x

38. Bellocq A, Doublier S, Suberville S, Perez J, Escoubet B, Fouqueray B, Puyol DR, Baud L. Somatostatin increases glucocorticoid binding and signaling in macrophages by blocking the calpain-specific cleavage of Hsp 90. *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274(52):36891—36896. doi: 10.1074/jbc.274.52.36891
39. Corona BT, Balog EM, Doyle JA, Rupp JC, Luke RC, Ingalls CP. Junctophilin damage contributes to early strength deficits and EC coupling failure after eccentric contractions. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2010;298:365—376. doi: 10.1152/ajpcell.00365.2009
40. Franzini-Armstrong C, Jorgensen AO. Structure and development of E-C coupling units in skeletal muscle. *Annual Review of Physiology*. 1994;56:509—534. doi:10.1146/annurev.ph.56.030194.002453
41. Kanzaki K, Watanabe D, Kuratani M, Yamada T, Matsunaga S, Wada M. Role of calpain in eccentric contraction-induced proteolysis of Ca²⁺-regulatory proteins and force depression in rat fast-twitch skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology* (1985). 2017;122(2):396—405. doi: 10.1152/jappphysiol.00270.2016
42. Setterberg IE, Le C, Frisk M, Li J, Louch WE. The Physiology and Pathophysiology of T-Tubules in the Heart. *Frontiers in Physiology*. 2021;12:718404. doi: 10.3389/fphys.2021.718404
43. Hall DD, Takeshima H, Song LS. Structure, Function, and Regulation of the Junctophilin Family. *Annual Review of Physiology*. 2024;86:123—147. doi: 10.1146/annurev-physiol-042022-014926
44. Michel LY, Hoenderop JG, Bindels RJ. Calpain-3-mediated regulation of the Na⁺-Ca²⁺ exchanger isoform 3. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*. 2016;468(2):243—55. doi: 10.1007/s00424-015-1747-8
45. Vermaelen M, Sirvent P, Raynaud F, Astier C, Mercier J, Lacampagne A, Cazorla O. Differential localization of autolyzed calpains 1 and 2 in slow and fast skeletal muscles in the early phase of atrophy. *American Journal of Physiology-cell Physiology*. 2007;292(5):1723—1731. doi: 10.1152/ajpcell.00398.2006
46. Ojima K, Ono Y, Ottenheijm C, Hata S, Suzuki H, Granzier H, Sorimachi H. Non-proteolytic functions of calpain-3 in sarcoplasmic reticulum in skeletal muscles. *Journal of Molecular Biology*. 2011;407(3):439—449. doi: 10.1016/j.jmb.2011.01.057
47. Jude JA, Wylam ME, Walseth TF, Kannan MS. Calcium signaling in airway smooth muscle. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008;5(1):15—22. doi: 10.1513/pats.200704-047VS
48. Chen L, Tang F, Gao H, Zhang X, Li X, Xiao D. CAPN3: A musclespecific calpain with an important role in the pathogenesis of diseases (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. 2021;48(5):203. doi: 10.3892/ijmm.2021.5036
49. Aguti S, Gallus GN, Bianchi S, Salvatore S, Rubegni A, Berti G, Formichi P, De Stefano N, Malandrini A, Lopercolo D. Novel Biomarkers for Limb Girdle Muscular Dystrophy (LGMD). *Cells*. 2024;13(4):329. doi: 10.3390/cells13040329
50. Fougereousse F, Bullen P, Herasse M, Lindsay S, Richard I, Wilson D, Suel L, Durand M, Robson S, Abitbol M, Beckmann JS, Strachan T. Human-mouse differences in the embryonic expression patterns of developmental control genes and disease genes. *Human Molecular Genetics*. 2000;9(2):165—173. doi: 10.1093/hmg/9.2.165
51. Şahin İO, Karataş E, Demir M, Tan B, Per H, Özkul Y, Dündar M. A retrospective study on the clinical and molecular outcomes of calpainopathy in a Turkish patient cohort. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2023;54(1):86—98. doi: 10.55730/1300-0144.5769
52. Kramerova I, Torres JA, Eskin A, Nelson SF, Spencer MJ. Calpain 3 and CaMKII β signaling are required to induce HSP70 necessary for adaptive muscle growth after atrophy. *Human Molecular Genetics*. 2018;27:1642—1653. doi: 10.1093/hmg/ddy071
53. Lynch K, Fernandez G, Pappalardo A, Peluso JJ. Basic fibroblast growth factor inhibits apoptosis of spontaneously immortalized granulosa cells by regulating intracellular free calcium levels through a protein kinase Cdelta-dependent pathway. *Endocrinology*. 2000;141(11):4209—4217. doi: 10.1210/endo.141.11.7742
54. Villani KR, Zhong R, Henley-Beasley CS, Rastelli G, Boncompagni S, Barton ER, Wei-LaPierre L. Loss of calpain 3 dysregulates store-operated calcium entry and its exercise response in mice. *BioRxiv*. 2024:2024.01.12.575391. doi: 10.1101/2024.01.12.575391
55. Berridge MJ, Lipp P, Bootman MD. The versatility and universality of calcium signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2000;1(1):11—21. doi: 10.1038/35036035
56. Lee HC, Walseth TF, Bratt GT, Hayes RN, Clapper DL. Structural determination of a cyclic metabolite of NAD⁺ with intracellular Ca²⁺-mobilizing activity. *Journal of Biological Chemistry*. 1989;264(3):1608—1615. PMID: 2912976
57. Ernst IM, Fliegert R, Guse AH. Adenine Dinucleotide Second Messengers and T-lymphocyte Calcium Signaling. *Frontiers in Immunology*. 2013;4:259. doi: 10.3389/fimmu.2013.00259
58. Baylor SM, Hollingworth S. Sarcoplasmic reticulum calcium release compared in slow-twitch and fast-twitch fibres of mouse muscle. *Journal of Physiology*. 2003;551(Pt1):125—138. doi: 10.1113/jphysiol.2003.041608
59. Galione A, Parrington J, Funnell T. Physiological roles of NAADP-mediated Ca²⁺ signaling. *Science China Life Sciences*. 2011;54(8):725—732. doi: 10.1007/s11427-011-4207-5
60. Guse AH. Enzymology of Ca²⁺-Mobilizing Second Messengers Derived from NAD: From NAD Glycohydrolases to (Dual) NADPH Oxidases. *Cells*. 2023;12(4):675. doi: 10.3390/cells12040675
61. Lee HC, Aarhus R. A derivative of NADP mobilizes calcium stores insensitive to inositol trisphosphate and cyclic ADP-ribose. *Journal of Biological Chemistry*. 1995;270(5):2152—2157. doi: 10.1074/jbc.270.5.2152
62. Churchill GC, Okada Y, Thomas JM, Genazzani AA, Patel S, Galione A. NAADP mobilizes Ca(2+) from reserve granules, lysosome-related organelles, in sea urchin eggs. *Cell*. 2002;111(5):703—708. doi: 10.1016/s0092-8674(02)01082-6
63. Calcraft PJ, Ruas M, Pan Z, Cheng X, Arredouani A, Hao X, Tang J, Rietdorf K, Teboul L, Chuang KT, Lin P, Xiao R, Wang C, Zhu Y, Lin Y, Wyatt CN, Parrington J, Ma J, Evans AM, Galione A, Zhu MX. NAADP mobilizes calcium from acidic organelles through two-pore channels. *Nature*. 2009;459(7246):596—600. doi: 10.1038/nature08030
64. Aley PK, Singh N, Brailoiu GC, Brailoiu E, Churchill GC. Nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate (NAADP) is a second messenger in muscarinic receptor-induced contraction of guinea pig trachea. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(16):10986—10993. doi: 10.1074/jbc.M113.458620

65. Han Y, Weinman S, Boldogh I, Walker RK, Brasier AR. Tumor necrosis factor- α -inducible IkappaB α proteolysis mediated by cytosolic m-calpain. A mechanism parallel to the ubiquitin-proteasome pathway for nuclear factor-kappaB activation. *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274:787—794. doi: 10.1074/jbc.274.2.787
66. Iguchi-Hashimoto M, Usui T, Yoshifuji H, Shimizu M, Kobayashi S, Ito Y, Murakami K, Shiomi A, Yukawa N, Kawabata D, Nojima T, Ohmura K, Fujii T, Mimori T. Overexpression of a minimal domain of calpastatin suppresses IL-6 production and Th17 development via reduced NF- κ B and increased STAT5 signals. *PLoS One*. 2011;6:e27020. doi: 10.1371/journal.pone.0027020
67. Kishimoto A, Mikawa K, Hashimoto K, Yasuda I, Tanaka S, Tominaga M, Kuroda T, Nishizuka Y. Limited proteolysis of protein kinase C subspecies by calcium-dependent neutral protease (calpain). *Journal of Biological Chemistry*. 1989;264(7):4088—4092.
68. Vasilev F, Limatola N, Chun JT, Santella L. Contributions of subolemmal acidic vesicles and microvilli to the intracellular Ca²⁺ increase in the sea urchin eggs at fertilization. *International Journal of Biological Sciences*. 2019;15(4):757—775. doi: 10.7150/ijbs.28461
69. Talbert EE, Smuder AJ, Min K, Kwon OS, Powers SK. Calpain and caspase-3 play required roles in immobilization-induced limb muscle atrophy. *Journal of Applied Physiology* (1985). 2013;114(10):1482—1489. doi: 10.1152/jap.00925.2012
70. Lovochkina ED. Diagnostic and prognostic role of cardiac pathology multicomplex autoimmune biological markers. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;27(1):71—82. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-71-82
71. Mandic A, Viktorsson K, Strandberg L, Heiden T, Hansson J, Linder S, Shoshan MC. Calpain-mediated Bid cleavage and calpain-independent Bak modulation: two separate pathways in cisplatin-induced apoptosis. *Molecular and Cellular Biology*. 2002;22(9):3003—3013. doi: 10.1128/MCB.22.9.3003-3013.2002
72. Kobayashi S, Yamashita K, Takeoka T, Ohtsuki T, Suzuki Y, Takahashi R, Yamamoto K, Kaufmann SH, Uchiyama T, Sasada M, Takahashi A. Calpain-mediated X-linked inhibitor of apoptosis degradation in neutrophil apoptosis and its impairment in chronic neutrophilic leukemia. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(37):33968—33977. doi: 10.1074/jbc.M203350200
73. Bernardi P, Petronilli V, Di Lisa F, Forte M. A mitochondrial perspective on cell death. *Trends in Biochemical Sciences*. 2001;26(2):112—7. doi: 10.1016/s0968—0004(00)01745-x
74. Todt F, Cakir Z, Reichenbach F, Emschermann F, Lauterwasser J, Kaiser A, Ichim G, Tait SW, Frank S, Langer HF, Edlich F. Differential retrotranslocation of mitochondrial Bax and Bak. *EMBO Journal*. 2015;34(1):67—80. doi: 10.15252/embj.201488806
75. Garrido C, Galluzzi L, Brunet M, Puig PE, Didelot C, Kroemer G. Mechanisms of cytochrome c release from mitochondria. *Cell Death Differentiation*. 2006;13(9):1423—1433. doi: 10.1038/sj.cdd.4401950
76. Polster BM, Basañez G, Ettxebarria A, Hardwick JM, Nicholls DG. Calpain I induces cleavage and release of apoptosis-inducing factor from isolated mitochondria. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(8):6447—54. doi: 10.1074/jbc.M413269200
77. Cregan SP, Dawson VL, Slack RS. Role of AIF in caspase-dependent and caspase-independent cell death. *Oncogene*. 2004;23(16):2785—2796. doi: 10.1038/sj.onc.1207517
78. Guo BS, Cheung KK, Yeung SS, Zhang BT, Yeung EW. Electrical stimulation influences satellite cell proliferation and apoptosis in unloading-induced muscle atrophy in mice. *PLoS One*. 2012;7(1):e30348. doi: 10.1371/journal.pone.0030348

Ответственный за переписку: Муженя Дмитрий Витальевич — старший научный сотрудник иммуногенетической лаборатории, ФГБОУ ВО «Адыгейский государственный университет», Российская Федерация 385000, г. Майкоп, ул. Первомайская, 208, E-mail: dmuzhenya@mail.ru

Муженя Д.В. SPIN7910-6021, ORCID 0000-0002-4379-0634
 Лысенков С.П. SPIN 6665-0686, ORCID 0000-0003-1179-8938
 Тугуз А.Р. SPIN 5351-3387, ORCID 0000-0002-7493-7192
 Шумилов Д.С. SPIN 7173-2685, ORCID 0000-0001-9636-6311

Corresponding author: Muzhenya Dmitriy Vitalevich — senior researcher at the immunogenetic laboratory, Adyghe State University, 385000, Pervomaiskaya, 208, Maikop, Russian Federation. E-mail: dmuzhenya@mail.ru.

Muzhenya D.V. ORCID 0000-0002-4379-0634
 Lysenkov S.P. ORCID 0000-0003-1179-8938
 Tuguz A.R. ORCID 0000-0002-7493-7192
 Shumilov D.S. ORCID 0000-0001-9636-6311