

////////////////////////////////////

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КАЛЬЦИФИКАЦИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА: АНАЛИЗ СОБСТВЕННЫХ ДАННЫХ

**Иртюга О.Б., Жидулева Е.В., Муртазалиева П.П.,
Малашичева А.Б., Моисеева О.М.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

Контактная информация:

Иртюга Ольга Борисовна,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккурагова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: olgir@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию 22.09.2015
и принята к печати 20.10.2015.*

////////////////////////////////////

Резюме

Аортальный стеноз (АС) остается одним из наиболее распространенных пороков сердца, несмотря на совершенствование диагностических методов и изменение терапевтических подходов. К сожалению, единственным радикальным методом лечения АС на настоящий момент является протезирование аортального клапана (АК). Основной причиной отсутствия эффективной лекарственной терапии, способной повлиять на прогрессирование АС, являются пробелы в понимании патогенетических механизмов формирования АС. В данном обзоре объединены наиболее активно обсуждаемые в последние годы возможные механизмы формирования кальциноза АК. Также продемонстрированы результаты собственных исследований, проводимых на базе СЗФМИЦ имени В.А. Алмазова с 2010 года и позволяющих оценить вклад определенных звеньев патогенеза в развитие кальциноза АК.

Ключевые слова: аортальный стеноз, кальциноз, патогенез.

Для цитирования: Иртюга О.Б., Жидулева Е.В., Муртазалиева П.П., Малашичева А.Б., Моисеева О.М. Патогенетические механизмы развития кальциноза аортального клапана: взгляд клинициста. Трансляционная медицина. 2016; 3 (1): 21–28.

////////////////////////////////////
**PATHOGENETIC MECHANISMS OF
CALCIFICATION OF THE AORTIC VALVE:
ANALYSIS OF OWN DATA**

**Irtyuga O.B., Zhiduleva E.V., Murtazalieva P.M.,
Malashicheva A.B., Moiseeva O.M.**

Federal Almazov North-West Medical Research Centre,
Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Olga B. Irtyuga,
Federal Almazov North-West Medical Re-
search Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: olgir@yandex.ru

*Received 22 September 2015; accepted
20 October 2015.*

////////////////////////////////////
Abstract

Aortic stenosis (AS) remains one of the most common valvular heart diseases despite the improvement of diagnostic techniques and changing therapeutic approaches. Unfortunately, the only radical treatment of AS nowadays is aortic valve replacement. The main reason for the lack of effective drug therapy that could affect the progression of AS are gaps in the understanding of the pathogenic mechanisms of aortic stenosis formation. This review combines the most discussed possible mechanisms of aortic valve calcification in recent years. Also it contains the results of our studies at the Federal Almazov North-West Medical Research Centre since 2010, allowing to estimate the contribution of different links of the pathogenesis to the development of aortic valve calcification.

Key words: aortic stenosis, calcification, pathogenesis.

For citation: Irtyuga OB, Zhiduleva EV, Murtazalieva PM, Malashicheva AB, Moiseeva OM. Pathogenetic mechanisms of calcification of the aortic valve: a view of the clinician. Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2016; 3 (1): 21-28.

Введение

Несмотря на то, что у пациентов в возрасте от 50 до 59 лет аортальный стеноз (АО) встречается в 0,2 % случаев, его частота увеличивается с возрастом и достигает 2,8 % в популяции старше 75 лет, а у пациентов старше 80 лет — 9,8 % [1, 2]. В ряде популяционных исследований продемонстрирована ассоциация между возрастом и кальцификацией аортального клапана. Учитывая данный факт, а также изменение демографической ситуации с повсеместным постарением населения можно предположить, что в ближайшее время произойдет значительное увеличение пациентов с АС. К сожалению, единственным радикальным методом лечения тяжелого АС, позволяющим предотвратить летальный исход и улучшить общее состояние пациента, по-прежнему остается протезирование аортального клапана. Отсутствие эффективной лекарственной терапии во многом обусловлено пробелами в изучении патогенеза данного заболевания.

Условно процесс формирования АС можно разделить на 3 стадии: первая, обусловленная воспалительными изменениями в полулунных клапанах, вторая, с развитием фиброза, и, наконец, третья стадия, которая характеризуется формированием кальциноза АК (Рис. 1).

В свою очередь, кальциноз АК также претерпевает несколько стадий, первая из которых начинается с легкой кальцификации клапана (так называемый аортальный склероз) и ассоциируется с увеличением рисков неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 50 % даже при нормальном открытии створок клапана [4]. В дальнейшем аортальный склероз может переходить в стадию умеренной кальцификации, и, наконец, в третьей стадии тяжелая кальцификация створок АК может приводить к обструкции выходного тракта левого желудочка, не позволяющей адекватно увеличивать сердечный выброс во время физической нагрузки (Рис. 2).

Рисунок 1. Адаптировано из: Calcific Aortic Stenosis. A Disease of the Valve and the Myocardium [3].

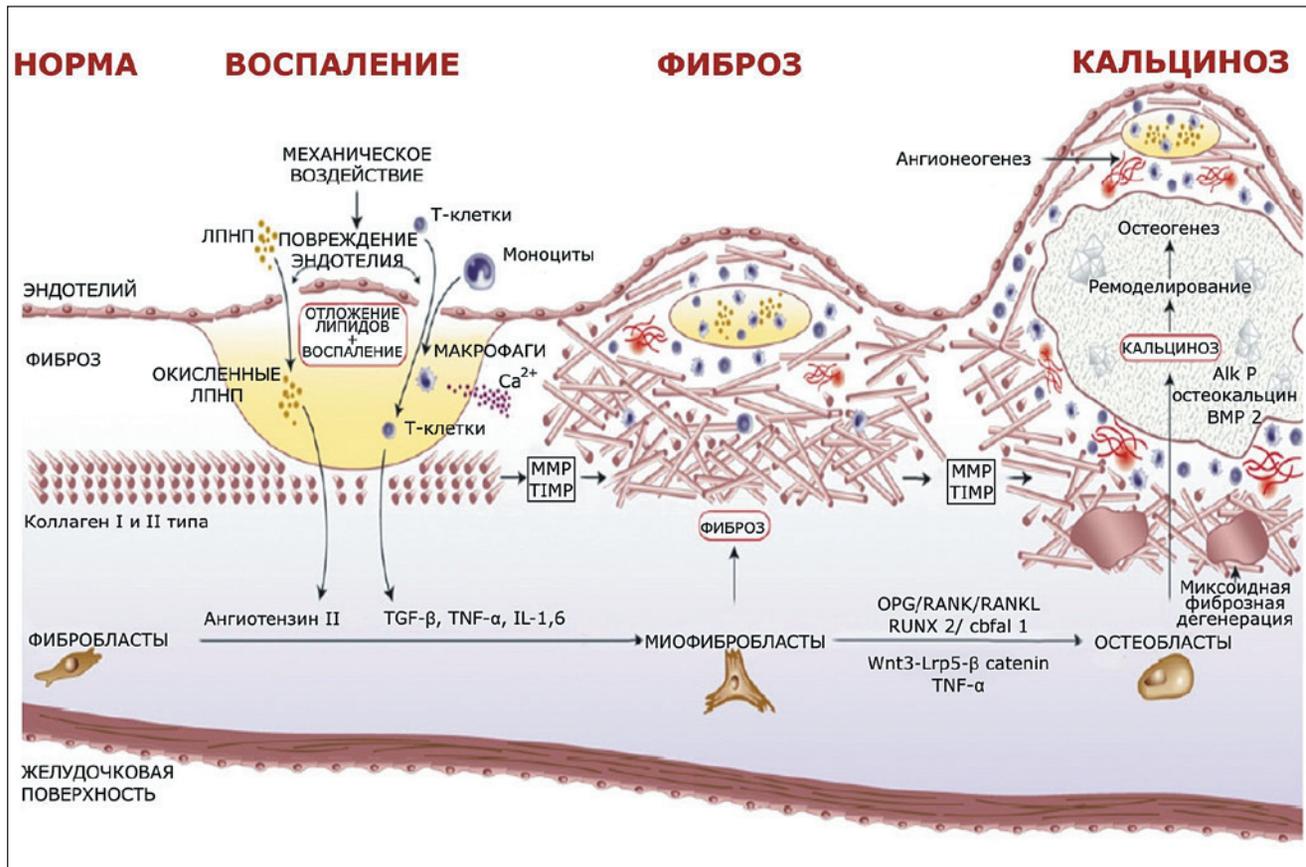


Рисунок 2. Адаптировано из: Emerging medical treatments for aortic stenosis: statins, angiotensin converting enzyme inhibitors, or both? [5].

Ранняя стадия	Средняя стадия	Поздняя стадия
<ul style="list-style-type: none"> • Механическое повреждение 	<ul style="list-style-type: none"> • Ранняя минерализация • Формирование кальцинатов 	<ul style="list-style-type: none"> • Выраженная кальцификация • Ограничение подвижности створок



При появлении симптомов сердечной недостаточности летальность пациентов с тяжелым АС может достигать 50 % в течение 2 лет. Отсутствие эффективной лекарственной терапии, направленной на сдерживание темпов прогрессирования порока,

делает проблему помощи больным с кальцинозом АК особо актуальной [6]. Несмотря на известные этапы патогенеза АС, факторы, определяющие переход из одной стадии в другую, до сих пор недостаточно изучены и вызывают ряд вопросов, ре-

шение которых позволило бы влиять на процесс формирования порока. К настоящему времени известно, что формирование и прогрессирование АС зависят от активности воспалительного процесса, анатомии аортального клапана, генетических и клинических факторов.

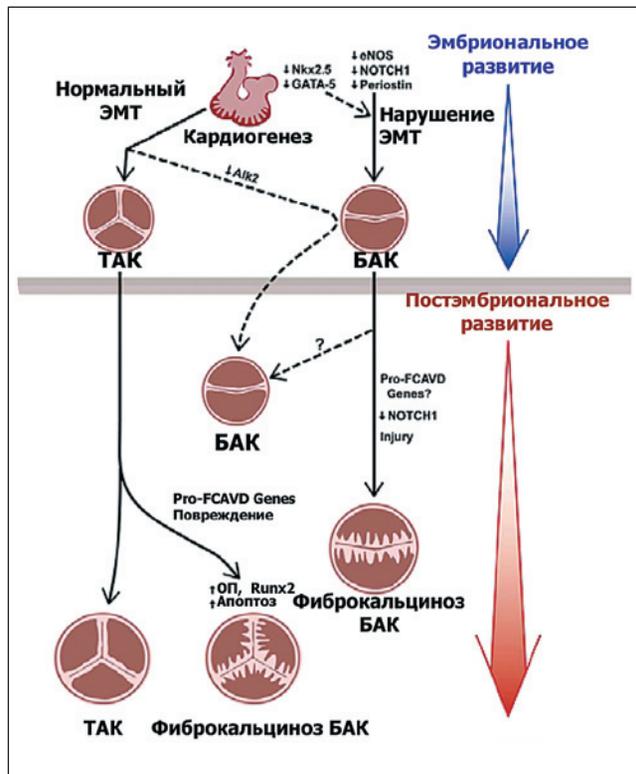
Генетические факторы

Кальцификация АК у большинства пациентов происходит при наличии нормального трехстворчатого клапана. Вместе с тем двустворчатый аортальный клапан (БАК) диагностируется интраоперационно у 60 % пациентов в возрасте до 70 лет и в 40 % — в возрасте 70 лет и старше [7]. При этом частота встречаемости БАК в популяции варьирует от 1 до 2 %. На сегодняшний день БАК рассматривается как наследственная патология, имеющая аутосомно-доминантный тип наследования, с различной пенетрантностью в отдельных семьях, что является неопровержимым доказательством вклада генетических факторов в развитие БАК и АС. Однако специфические дефекты одиночных генов, отвечающих за формирование БАК, до сих пор не идентифицированы [8]. Изменения в системе Notch-сигналинга — один из возможных механизмов формирования БАК. Ранее опубликованы данные об ассоциации *NOTCH1*-мутаций с различными кардиоваскулярными фенотипами, такими как БАК, аневризма аорты и коарктация аорты [3, 9–11].

Ген *NOTCH1* — один из белков Notch-сигнального пути, который регулирует многочисленные клеточные процессы и участвует в процессе дифференциации эндотелиальных и интерстициальных клеток в кардио- и васкулогенезе [12]. Кроме того, данный сигнальный путь регулирует процессы кальцификации АК и принимает участие в формировании АС [9, 13].

Вместе с тем, исследования R. Weiss с соавторами показали, что кальцификация даже трикуспидального АК может происходить вследствие увеличения концентрации остеопонтин, Runx2 и активации апоптоза независимо от Notch-сигналинга (Рис. 3) [14]. Ранее также сообщалось о семейном характере наследования кальцификации трехстворчатого аортального клапана [15]. Известно, что процесс кальцификации аортального клапана регулируется многочисленными генами, ответственными за функциональное состояние эндотелия, накопление атерогенных липопротеинов, развитие воспалительных реакций, ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, неоваскулогенез и эктопическое отложение кальция [16]. Однако несмотря на то, что генетические факторы играют ключевую роль в формировании кальциноза АК,

Рисунок 3. Адаптировано из: Osteoprotegerin Inhibits Aortic Valve Calcification and Preserves Valve Function in Hypercholesterolemic Mice [14].
ОП — остеопонтин, ЭМТ — эпителиально-мезенхимальная трансформация



регулируя дифференцировку миофибробластов при аортальном стенозе, без дополнительных, традиционных факторов риска процессы кальцификации не запускаются.

Клинические факторы

К клиническим факторам, ассоциированным с развитием кальциноза АК, относятся атеросклероз и ишемическая болезнь сердца. В популяционных исследованиях продемонстрирована связь развития дегенеративного АС с пожилым возрастом, мужским полом, повышением липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеина (а), артериальной гипертензией, курением, диабетом и метаболическим синдромом [17, 18].

Пациенты с анамнезом нарушений кальциевого метаболизма, почечной недостаточностью и облучением медиастанальной области, также относятся к группе высокого риска развития АС [19]. С другой стороны, прогрессирование порока от аортального склероза до гемодинамически значимого АС может происходить в течение 2–5 лет у 10–15 % пациентов и детерминируются следующими факторами: пожилой возраст, мужской пол, тяжесть стеноза и степень кальцификации клапана [18, 20].

Во многих исследованиях последних лет артериальная гипертензия описана как один из основных факторов риска АС. Результаты собственных исследований показали, что наибольшее влияние на развитие и прогрессирование АС оказывают возраст, мужской пол, артериальная гипертензия, которая диагностировалась у более, чем 80 % пациентов с АС [21, 22]. Учитывая неопровержимый вклад факторов риска в развитии АС, активно проводятся исследования, направленные на замедление темпов прогрессирования АС путем воздействия на модифицируемые факторы риска, в том числе и с помощью антигипертензивных лекарственных препаратов [23, 24]. Результаты первого из них, рандомизированного клинического исследования, весьма обнадеживают, так как демонстрируют безопасность приема рамиприла пациентами с бессимптомным умеренным и тяжелым АС, а также позитивное влияние препарата на выраженность гипертрофии левого желудочка. Однако данное исследование было малочисленным и так же, как в ряде других исследований, не подтвердило влияния препарата на темпы прогрессирования АС [23, 24].

Воспаление

Накопленные в последние годы результаты исследований показали, что дегенеративные изменения АК, не являются пассивным процессом [25–27]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что активный воспалительный процесс может приводить к формированию костной ткани и кальцификации АК [28, 29]. Важную роль в активации клеточного сигналинга, ведущего к кальцификации клапанов, играют липиды и, в первую очередь, окисленные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП Ох-), которые были идентифицированы в 1999 г. М. Olsson с соавторами в кальцифицированных клапанах [30]. Таким образом, АС и атеросклеротическое поражение сосудистой стенки имеют общие звенья патогенеза: повреждение эндотелия, накопление «атерогенных липопротеинов», развитие иммуновоспалительного процесса и кальцификация [25]. Общими являются и основные факторы риска, в частности, С-реактивный белок, который используется в качестве основного биомаркера прогрессирования атеросклероза [31], применяется для оценки степени тяжести и прогноза АС [32]. Однако по результатам исследований, выполненных в СЗФМИЦ имени В.А. Алмазова, не выявлено связи между эхокардиографическими показателями, характеризующими степень тяжести АС, и уровнем С-реактивного белка [21, 22]. Подобный факт можно объяснить наличием сопутствующей медикаментозной терапии и, в частности, приемом

статинов. Кроме того, несмотря на общность патогенеза кальциноза АК и атеросклероза, между механизмами формирования этих заболеваний существуют принципиальные различия: для клапанного поражения характерна более ранняя и быстрая кальцификация, отсутствие гладкомышечных клеток, а следовательно, и их пролиферации, относительно редкое вовлечение в процесс коронарных артерий (только в 40 % случаев). Различия в патогенезе подтверждают и отрицательные результаты рандомизированных исследований. В частности, применение статинов у пациентов с АС снижает только риск развития сердечно-сосудистых осложнений, не влияя на темпы прогрессирования основного заболевания [33]. Поэтому в существующих рекомендациях дополнительно отмечено, что профилактическое применение статинов у пациентов АС и сопутствующей гиперлипидемией не может воздействовать на прогрессирование кальцификации АК [34].

Система «остеопротегерин/RANKL/RANK»

Большинство гистологических и молекулярно-биологических исследований последнего десятилетия подтверждают гипотезу о развитии кальциноза АК в рамках механизмов сходных с остеогенезом [35–37]. Кальцификацию клапана связывают с появлением остеобластоподобных клеток, экспрессирующих маркеры скелетных остеобластов, моно- и многоядерные клеток, отвечающих за дифференциацию остеокластов [38]

Остеопротегерин/RANKL/RANK представляет собой еще один сигнальный путь, потенциально участвующий в кальцификации АК. Роль этого сигнального пути в метаболизме костной ткани ранее широко освещалась. RANKL представляет собой трансмембранный гликопротеин, цитокин семейства фактора некроза опухолей, продуцируемый клетками остеобластного ряда и активированными Т-лимфоцитами, который, связываясь с рецептором RANK, подает сигнал для дифференцировки клеток-предшественников и созревания остеокластов [39]. Остеопротегерин (ОПГ) также относится к цитокинам суперсемейства фактора некроза опухолей и продуцируется остеобластами. Будучи рецептором к RANKL, он блокирует его взаимодействие с собственным рецептором (RANK), препятствуя таким образом остеокластогенезу [40]. RANKL, продуцируемый в свою очередь лимфоцитами и макрофагами, способствует переходу миофибробластов в остеобласты в АК. В присутствии окисленных липидов продукция RANKL увеличивается как в АК, так и в костной ткани [41, 42]. В нашем исследовании также продемонстрировано

повышение концентрации sRANKL в сыворотке крови у больных с тяжелым АС, преимущественно у пациентов с БАК, что служит дополнительным подтверждением участия RANKL в развитии кальциноза АК [21, 22]. Сопоставимые с контрольной группой концентрации sRANKL у больных АС на фоне трикуспидального АК, можно объяснить модифицирующим влиянием лекарственной терапии и, в первую очередь, терапии статинами, которые в основном получали пациенты с нормальным АК. Кроме того, различия в сывороточных концентрациях sRANKL у больных с бicuspidальным и трикуспидальным АК подтверждает теорию о роли генетических факторов в патологической дифференцировке миофибробластов при формировании АС, которые реализуются через систему ОПГ/RANKL/RANK.

В отличие от RANKL, экспрессия которого увеличивается в АК при развитии кальциноза, экспрессия ОПГ достоверно снижается, что свидетельствует о нарушении ингибирующего влияния ОПГ на процессы кальцификации [40]. Добавление экзогенного RANKL в культуру аортальных миофибробластов ускоряет их переход в остеогенный фенотип. Установлена также способность ОПГ блокировать остеогенную дифференцировку посредством прямого влияния на RANKL. В частности, добавление ОПГ нокаутным мышам *Ldlr-/-ApoB100/100* с гиперхолестеринемией способствует снижению кальцификации в стенозированном АК [14]. ОПГ может влиять и на выраженность воспалительного процесса за счет снижения экспрессии хемоаттрактивного протеина-1 в ткани клапана [14].

Однако по данным регистра СЗФМИЦ у больных с тяжелым АС выявлено повышение сывороточной концентрации ОПГ по сравнению с контрольной группой [21, 22]. Выявленные различия можно объяснить тем, что анализ концентрации ОПГ проводился не в тканях, а в периферической крови. Поэтому на его содержание могли влиять многочисленные факторы, в том числе сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, заболевания почек. К аналогичному заключению пришли K. Akat и соавторы (2010), также продемонстрировавшие повышение концентрации ОПГ у пациентов с тяжелым АС в сыворотке крови [35].

Представленные данные наглядно демонстрируют общность патогенетических механизмов кальциноза АК с сосудистым атеросклерозом и резорпцией костной ткани. В пользу этой гипотезы свидетельствуют и результаты небольших ретроспективных исследований, продемонстрировав-

ших связь между применением бисфосфонатов и замедлением темпов прогрессирования АС [43, 44]. Вместе с тем, дальнейшие исследования эффективности бисфосфонатов у более чем 800 пациентов с АС, к сожалению, не подтвердили возлагаемые надежды на данный класс препаратов, так как последние не влияли на темпы прогрессирования заболевания [45].

Таким образом, на сегодняшний день не существует лекарственной терапии, способной остановить прогрессирование АС. Поэтому единственным радикальным методом лечения остается протезирование АК. Однако с учетом увеличения продолжительности жизни населения, сопровождающегося ежегодным ростом числа пациентов с дегенеративным АС и, соответственно, неуклонным увеличением количества операций по поводу этого порока, проблема АС приобретает важное медико-социальное значение и требует разработки оптимальных методов профилактики и лечения, основанных на патогенезе развития заболевания.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Enevoldsen GW, Schirmer H, Heggelund G, et al. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. *Heart*. 2013; 99: 396-400.
2. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 630-634.
3. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific Aortic Stenosis. A Disease of the Valve and the Myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(19): 1854-1863.
4. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med*. 1999; 341: 142-147.
5. Newby DE, Cowell SJ and Boon NA. Emerging medical treatments for aortic stenosis: statins, angiotensin converting enzyme inhibitors, or both? *Heart*. 2006; 92(6): 729-734.
6. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1686-1695.
7. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation*. 2005; 111: 920-925.
8. Owens DS, O'Brien KD. Clinical and genetic risk factors for calcific valve disease. In: Otto CM, Bonow RO, editors. *Valvular heart disease: a companion to Braunwald's heart disease*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Science. 2014; 53-62.
9. Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature*. 2005; 437: 270-274.

10. McBride KL, Riley MF, Zender GA, et al. NOTCH1 mutations in individuals with left ventricular outflow tract malformations reduce ligand-induced signaling. *Hum Mol Genet.* 2008; 17: 2886-2893.
11. Freylikhman O, Tatarinova T, Smolina N, et al. Variants in the NOTCH1 gene in patients with aortic coarctation. *Congenit Heart Dis.* 2014; 9(5): 391-396.
12. Nemir M, Pedrazzini T. Functional role of Notch signaling in the developing and postnatal heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2008; 45: 495-504.
13. Theodoris CV, Li M, White MP, et al. Human Disease Modeling Reveals Integrated Transcriptional and Epigenetic Mechanisms of NOTCH1. Haploinsufficiency. *Cell.* 2015; 12; 160: 1072-1086.
14. Weiss RM, Lund DD, Chu Y, et al. Osteoprotegerin Inhibits Aortic Valve Calcification and Preserves Valve Function in Hypercholesterolemic Mice. *PLoS One.* 2013; 8(6): e65201.
15. Probst V, Le Scouarnec S, Legendre A, et al. Familial aggregation of calcific aortic valve stenosis in the western part of France. *Circulation.* 2006; 113: 856-860.
16. Bossé Y, Miqdad A., Fournier D. et al. Refining Molecular Pathways Leading to Calcific Aortic Valve Stenosis by Studying Gene Expression Profile of Normal and Calcified Stenotic Human Aortic Valves. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009; 2: 489-498.
17. Katz R, Wong ND, Kronmal R, et al. Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation.* 2006; 113: 2113-2119.
18. Owens DS, Katz R, Takasu J, et al. Incidence and progression of aortic valve calcium in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Cardiol* 2010; 105: 701-708.
19. Kurtz CE, Otto CM. Aortic stenosis: clinical aspects of diagnosis and management, with 10 illustrative case reports from a 25-year experience. *Medicine (Baltimore).* 2010; 89: 349-379.
20. Novaro GM, Katz R, Aviles RJ, et al. Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve disease: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 1992-1998.
21. Irtyuga OB, Zhiduleva EV, Kazakova EE, Moiseeva OM. Pathogenesis of aortic stenosis in hypertensive patients. Arterial'naya Hyperterneziya=Arterial Hypertension. 2013; 19(6): 495-501. In Russian. [Иртыуга О.Б., Жидулева Е.В., Казакова Е.Е., и др. Особенности патогенеза аортального стеноза у пациентов с артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия 2013; 19(6): 495-501].
22. Irtyuga OB, Zhiduleva EV, Dubrovskaya OB, et al. The concentration of osteoprotegerin and RANKL in the serum of patients with aortic stenosis. *Kardiologiya=Cardiology.* 2014; 6: 44-8. In Russian. [Иртыуга О.Б., Жидулева Е.В., Дубровская О.Б., и др. Концентрация остеопротегерина и растворимого лиганда рецептора активатора фактора транскрипции каппа В в сыворотке крови у пациентов с аортальным стенозом. Кардиология. 2014; 6: 44-48].
23. Davin L, Dulgheru R, Lancellotti P. ACE inhibitors in aortic stenosis: no fear just hope. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015; 16(8): 828-830.
24. Gosavi S, Channa R, Mukherjee D. Systemic Hypertension in Patients with Aortic Stenosis: Clinical Implications and Principles of Pharmacological Therapy. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2015; 13(1): 50-53.
25. Parisi V, Leosco D, Ferro G, et al. The lipid theory in the pathogenesis of calcific aortic stenosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015; 25(6): 519-525.
26. O'Brien KD. Pathogenesis of calcific aortic valve disease: a disease process comes of age (and a good deal more). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26: 1721-1728.
27. Natorska J, Marek G, Hlawaty M, et al. Evidence for tissue factor expression in aortic valves in patients with aortic stenosis. *Pol Arch Med Wewn.* 2009; 10: 636-643.
28. Rajamannan NM. Calcific aortic stenosis: a disease ready for prime time. *Circulation.* 2006; 114: 2007-2009.
29. Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation.* 2003; 107: 2181-2184.
30. Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 1218-1222.
31. Willerson JT., Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation.* 2004; 109: 2-10.
32. Beckmann E, Grau JB, Sainger R, et al. Insights into the Use of Biomarkers in Calcific Aortic Valve Disease. *J Heart Valve Dis.* 2010; 19(4): 441-452.
33. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2008; 359(13): 1343-1356.
34. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 64: 1763.
35. Akat K., Kaden JJ., Schmitz F. et al. Calcium metabolism in adults with severe aortic valve stenosis and preserved renal function. *Am J Cardiol.* 2010; 105(6): 862-864.
36. Tyson KL, Reynolds JL, McNair R, et al. Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 489-494.
37. Dhore CR, Cleutjens JP, Lutgens E, et al. Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 1998-2003.
38. Lieb W, Gona P, Larson MG, et al. Biomarkers of the osteoprotegerin pathway: clinical correlates, subclinical disease, incident cardiovascular disease, and mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30: 1849-1854.
39. Nakagawa N, Kinosaki M, Yamaguchi K, et al. RANK is the essential signaling receptor for osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998; 253: 395-400.
40. Kaden JJ., Bickelhaupt S., Grobholz R. et al. Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification. *J Mol Cell Cardiol.* 2004; 36: 57-66.
41. Graham LS, Parhami F, Tintut Y, et al. Oxidized lipids enhance RANKL production by T lymphocytes: implications for lipid-induced bone loss. *Clin Immunol.* 2009; 133: 265-275.
42. Graham LS, Tintut Y, Parhami F, et al. Bone density and hyperlipidemia: the T-lymphocyte connection. *J Bone Miner Res.* 2010; 25: 2460-2469.
43. Sterbakova G., Vyskocil V., Linhartova K. Bisphosphonates in calcific aortic stenosis: association with slower progression in mild disease - a pilot retrospective study. *Car-*

diology. 2010; 117: 184-189.

44. Innamimithu AL, Katz W.E. Effect of bisphosphonates on the progression of degenerative aortic stenosis. *Echocardiography*. 2011; 28: 1-7.

46. Aksoy O, Cam A, Goel SS, et al. Do bisphosphonates slow the progression of aortic stenosis? *J Am Coll Cardiol*. 2012; 17; 59(16): 1452-1459.

Информация об авторах:

Иртыга Ольга Борисовна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИО некоронарогенных заболеваний ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Жидулева Екатерина Викторовна — младший научный сотрудник НИО некоронарогенных заболеваний ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Муртазалиева Патимат Муртазалиевна — клинический ординатор ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Малашичева Анна Борисовна — кандидат биологических наук, заведующая НИЛ молекулярной кардиологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Моисеева Ольга Михайловна — доктор медицинских наук, заместитель директора Института сердца и сосудов, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Olga B. Irtyuga, MD, PhD. Lead Researcher of the Department of noncoronary disease. Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Ekaterina V. Zhiduleva, MD, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Patimat M. Murtazalieva, MD, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Anna B. Malashicheva, PhD, Head of Molecular Cardiology Laboratory. Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Olga M. Moiseeva, Professor, Head of the Department of Non-coronary diseases, Federal Almazov North-West Medical Research Centre.