

## РОЛЬ СИСТЕМЫ ОСТЕОПРОТЕГЕРИНА /RANKL/RANK В ПАТОГЕНЕЗЕ АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА

Иртыга О.Б.<sup>1</sup>, Жидулева Е.В.<sup>1</sup>, Муртазалиева П.М.<sup>1</sup>, Сибгатуллина Ю.С.<sup>1</sup>, Крук Л.П.<sup>2</sup>, Солнцев В.Н.<sup>1</sup>, Шишкова А.А.<sup>1</sup>, Малашичева А.Б.<sup>1,2</sup>, Моисеева О.М.<sup>1</sup>

**Цель.** Оценить концентрацию остеопротегерина (OPG) и растворимого лиганда рецептора активатора фактора транскрипции каппа-В (sRANKL) в сыворотке крови у больных с различной степенью тяжести аортального стеноза (АС).

**Материал и методы.** Обследовано 247 больных с АС различной степени тяжести: 46 пациентов с легкой степенью тяжести, 53 пациента с умеренным АС и 149 с тяжелым АС. Из них 132 (53%) пациента с бicuspidальным аортальным клапаном (БАК) и 115 (47%) с трикуспидальным аортальным клапаном (ТАК). Контрольную группу составили 58 пациентов без клапанной патологии сердца и ишемической болезни сердца. У всех пациентов определяли липидный профиль, сывороточный уровень С-реактивного белка (СРБ), OPG и sRANKL.

**Результаты.** Во всех исследуемых группах больных с АС выявлено повышение содержания sRANKL в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой (БАК =0,37 [0,32;0,53] пмоль/л, ТАК =0,38 [0,33;0,50] пмоль/л, контрольная группа 0,30 [0,21;0,39] пмоль/л;  $p < 0,0001$ ). Концентрация OPG была повышена только у больных с ТАК: 6,99 [5,19;9,90] пмоль/л; по сравнению с 5,23 [4,30;7,09] пмоль/л у пациентов с БАК ( $p = 0,0008$ ). Высказана гипотеза, что рост концентрации OPG является компенсаторным и возникает в ответ на повышение уровня или нарушение чувствительности к sRANKL.

**Заключение.** Развитие АС сопряжено с нарушениями в системе OPG/RANKL, а выявление этих изменений может иметь важное диагностическое и прогностическое значение, особенно у пациентов с ТАК.

Российский кардиологический журнал 2018, 2 (154): 39–43  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-39-43>

**Ключевые слова:** аортальный стеноз, кальциноз, биомаркеры, остеопротегерин, sRANKL.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия.

Иртыга О.Б.\* — к.м.н., в.н.с. НИЛ кардиомиопатий, Жидулева Е.В. — н.с. НИЛ соединительно-тканых дисплазий, Муртазалиева П.М. — аспирант по специальности “кардиология”, врач-кардиолог кардиологического отделения консультативно-диагностического центра, Сибгатуллина Ю.С. — ординатор по специальности “кардиология”, врач-терапевт приемного отделения лечебно-реабилитационного комплекса № 1, Крук Л.П. — студентка 5 курса, Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, направление “лечебное дело”, Солнцев В.Н. — с.н.с. НИЛ математического моделирования, Шишкова А.А. — ординатор по специальности “кардиология”, Малашичева А.Б. — зав. НИЛ молекулярной кардиологии, к.б.н., доцент кафедры эмбриологии биологического факультета, Моисеева О.М. — д.м.н., директор Института сердца и сосудов, зав. НИО некоронарогенных заболеваний сердца.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): olgir@yandex.ru

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, АК — аортальный клапан, АС — аортальный стеноз, БАК — бicuspidальный аортальный клапан, OPG — остеопротегерин, sRANKL — растворимый лиганд рецептора активатора фактора транскрипции каппа-В, ТАК — трикуспидальный аортальный клапан.

Рукопись получена 09.02.2018

Рецензия получена 12.02.2018

Принята к публикации 19.02.2018

## THE ROLE OF OSTEOPROTEGERIN SYSTEM /RANKL/RANK IN PATHOGENESIS OF AORTIC STENOSIS

Irtyuga O. B.<sup>1</sup>, Zhiduleva E. V.<sup>1</sup>, Murtazalieva P. M.<sup>1</sup>, Sibagatullina Yu. S.<sup>1</sup>, Kruk L. P.<sup>2</sup>, Solntsev V. N.<sup>1</sup>, Shishkova A. A.<sup>1</sup>, Malashicheva A. B.<sup>1,2</sup>, Moiseeva O. M.<sup>1</sup>

**Aim.** To assess the concentrations of osteoprotegerin (OPG) and soluble ligand of the receptor of transcription activator factor kappa-B (sRANKL) in the blood serum of patients with various grade of aortic stenosis (AS) severity.

**Material and methods.** Totally, 247 AS patients studied of various grade: 46 — mild, 53 — moderate and 149 — severe. Of those 132 (53%) with bicuspid aortic valve (BAV) and 115 (47%) with tricuspid (TAV). Controls were 58 patients with no valvular pathology or coronary heart disease. All patients underwent lipid profile measurement, serum C-reactive protein (CRP) and OPG, sRANKL.

**Results.** In all studied groups of AS patients there was increased level of sRANKL in blood serum, comparing to controls (BAV =0,37 [0,32;0,53] pM/L, TAV =0,38 [0,33;0,50] pM/L, controls 0,30 [0,21;0,39] pM/L;  $p < 0,0001$ ). Concentration of OPG was increased only in TAV: 6,99 [5,19;9,90] pM/L; comparing to 5,23 [4,30;7,09] pM/L in BAV ( $p = 0,0008$ ). A hypothesis proposed that OPG concentration

increase is compensatory and takes place as a response to the increase of the concentration or due to loss of sensitivity to sRANKL.

**Conclusion.** Development of AS is related to disorders in OPG/RANKL system, and these revealed changes might have significant diagnostic and predictive value, especially in TAV.

Russ J Cardiol 2018, 2 (154): 39–43

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-39-43>

**Key words:** aortic stenosis, calcinosis, biomarkers, osteoprotegerin, sRANKL.

<sup>1</sup>Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; <sup>2</sup>Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia.

Развитие аортального стеноза (АС), наиболее распространенного в настоящее время порока сердца, тесно связано с процессом кальцификации аортального клапана (АК). Известно, что у каждого пятидесятого человека старше 65 лет выявляется кальциноз АК с формированием АС. Появление и прогрессирование симптомов, которые регистрируются у 80%

пациентов с АС, требуют обсуждения хирургических методов лечения для предотвращения летального исхода и улучшения качества жизни [1, 2]. Наиболее значимым предиктором прогрессирования АС на сегодняшний день признан индекс кальцификации АК. Процесс отложения кальция в АК имеет мультифакторную природу, в котором принимают

Таблица 1

Клиническая и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов

	0	1	3	p	Значимые различия
	БАК 132 (53%)	ТАК 115 (47%)	Контроль 57		
Возраст, лет	58 [52;62]	62 [59;65]	56 [54;58]	<0,0001	0 vs 1; 1 vs 3
Пол, м:ж	1,1:1 [70;62]	1:1 [59;57]	1:1 [30;27]	0,9	
АГ, n (%)	98 (74)	98 (85)	20 (36)	<0,0001	
Систолическое АД, максимальное, мм рт.ст.	160 [140;180]	180 [160;200]	130 [120;145]	<0,0001	0 vs 1; 0 vs 3 1 vs 3
Диастолическое АД, максимальное, мм рт.ст.	100 [90;100]	100 [90;110]	82 [80;90]	<0,0001	0 vs 3; 1 vs 3
Систолическое АД, офисное, мм рт.ст.	130 [120;143]	140 [125;150]	130 [120;149]	0,01	0 vs 1
Диастолическое АД, офисное, мм рт.ст.	80 [70;85]	80 [75;90]	84 [80;90]	0,001	0 vs 3
Сахарный диабет, n (%)	19 (14)	28 (25)	0	0,004	
ХОБЛ, n (%)	24 (18)	24 (21)	0	0,78	
Курение, n (%)	42 (32)	42 (37)	4 (9)	0,002	
Максимальная скорость на АК, м/с	4,2 [3,3;4,9]	4,2 [3,2;4,7]	1,3 [1,1;1,4]	<0,0001	0 vs 3; 1 vs 3
Средний градиент на АК, мм рт.ст.	43 [27;57]	43 [22;54]	—	0,57	
AVA, см <sup>2</sup>	1,0 [0,8;1,4]	1,0 [0,7;1,3]	—	0,39	
ФВ ЛЖ, %	64 [60;69]	64 [60;68]	65 [61;68]	0,47	
Атеросклеротическое поражение коронарных артерий, n (%)	19 (15)	35 (35)	0	0,0005	
Терапия статинами, n (%)	66 (54)	63 (63)	0	0,19	
Терапия иАПФ, n (%)	67 (55)	55 (51)	10 (50)	0,83	
Общий холестерин, ммоль/л	5,28 [4,46;6,30]	5,10 [4,10;5,82]	5,49 [4,86;6,31]	0,06	
Холестерин-ЛПВП, ммоль/л	1,23 [0,99;1,46]	1,22 [1,01;1,51]	1,45 [1,16;1,55]	0,09	
Холестерин-ЛПНП, ммоль/л	3,24 [2,60;4,13]	3,16 [2,48;3,84]	2,54 [1,57;3,36]	0,0003	0 vs 3; 1 vs 3
Триглицериды, ммоль/л	1,32 [0,96;1,83]	1,42 [1,02;1,75]	1,31 [0,86;1,81]	0,57	
СРБ, мг/л	1,4 [0,8;2,5]	2,4 [1,4;4,8]	1,2 [0,9;2,0]	0,0001	0 vs 1; 1 vs 3
OPG, пмоль/л	5,98 [4,60;7,85]	6,99 [5,19;9,90]	5,23 [4,30;7,09]	0,0008	0 vs 1; 1 vs 3
sRANKL, пмоль/л	0,37 [0,32;0,53]	0,38 [0,33;0,50]	0,30 [0,21;0,39]	<0,0001	0 vs 3; 1 vs 3

**Сокращения:** AVA — площадь отверстия аортального клапана, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — аортальный клапан, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

участие несколько патологических систем, влияющих на прогрессирование заболевания. Система остеопротегерин/RANKL/RANK является одной из них. Ранее опубликованные исследования показывают, что взаимодействие RANKL/RANK может стимулировать кальцификацию как сосудистой стенки, так и клапанов сердца. OPG действует как рецептор-приманка для проостеокластического RANKL и поэтому может ингибировать процесс кальцификации [3, 4]. Коэффициент соотношения OPG/RANKL определяет направленность воздействия системы сигналинга на остеокласты. Ранее на примере обсле-

дования пациентов с тяжелым АС нами продемонстрировано, что несмотря на различия в патогенезе АС у пациентов с бicuspidальным (БАК) и трикуспидальным клапанами (ТАК), процесс кальцификации аортального клапана с участием системы OPG/RANKL/RANK имеет общие механизмы [5-7]. Однако открытым остается вопрос, сохраняется ли подобный паттерн у больных с легким и умеренным АС. Поэтому оценка уровня циркулирующих маркеров кальцификации у пациентов с различной степенью тяжести АС и различными вариантами морфологии АК и послужила целью настоящей работы.

### Материал и методы

Исследование проводилось на базе ФГБУ “НМИЦ имени В.А. Алмазова”. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. В основную группу вошли 247 пациентов с АС различной степени тяжести (табл. 1). Контрольную группу составили 58 пациентов (табл. 1). Пациенты контрольной группы не имели клапанной патологии, фенотипических признаков наследственных нарушений соединительной ткани и ишемической болезни сердца в анамнезе. Пациенты с инфекционным эндокардитом и ревматической болезнью сердца в исследование не включались. Тяжесть АС оценивалась по стандартному протоколу трансторакального эхокардиографического исследования на аппарате Vivid 7 (GE, США) согласно Европейским/Американским рекомендациям по эхокардиографии [8]. Оперативное лечение в связи с формированием тяжелого симптомного стеноза проведено у 133 пациентов. Наличие БАК у 74 пациентов подтверждено на основании интраоперационной биопсии. Основным критерием отбора пациентов в исследование была пиковая скорость на АК ( $V_{max}$ ) более 2,0 м/с. В зависимости от анатомических особенностей АК, пациенты были разделены на 2 подгруппы: первая подгруппа — пациенты с трехстворчатым клапаном (ТАК), вторая подгруппа — пациенты с БАК. В зависимости от степени тяжести пациенты были разделены на три группы: у пациентов с легким АС  $V_{max}$  2,0–2,9 м/с, у пациентов с умеренным АС  $V_{max}$  3,0–3,9 м/с и у пациентов с тяжелым АС  $V_{max}$  больше 4 м/с. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Сывороточная концентрация остеопротегерина (42-0402 Biomedica Osteoprotgerin) и растворимого лиганда рецептора активатора фактора транскрипции каппа-В (4442-0452 Biomedica sRANKL) определялись методом ручного планшетного иммуноферментного анализа (ИФА) с детекцией на планшетном ридере “BioRad 690”. Сывороточный уровень С-реактивного белка оценивали на автоматическом биохимическом анализаторе “Cobas Integra 400+” турбидиметрическим методом. Содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) в сыворотке крови определяли с использованием стандартных наборов реактивов фирмы “Abbott Clinical Chemistry”. ОХС и ТГ определяли энзиматическим методом, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП хромогенным методом.

Статистическая обработка данных проведена с использованием статистического пакета STATISTICA 10 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Поскольку распре-

деление практически всех количественных показателей оказалось далеким от нормального, характеристики подгрупп представлены в виде медианы  $Me$  и квартилей (25 и 75 процентиля). Учитывая принцип Бонферрони, при наличии множества сравнений пороговым значением критерия значимости установлено значение 0,01. Для выявления различий между подгруппами по количественным показателям использовались непараметрические критерии Манна-Уитни и Крускала-Уоллеса. Для качественных показателей использовался метод хи-квадрат и точный критерий Фишера. Для оценки корреляций между количественными показателями использовался коэффициент корреляции Спирмена.

### Результаты

Подавляющее большинство пациентов имели тяжелый стеноз (149 человек). Кроме того, в анализ включены 46 пациентов с АС легкой степени тяжести и 53 пациента с умеренным АС. Соотношение пациентов с АС в зависимости от наличия или отсутствия БАК было практически равным с незначительным превалированием пациентов с БАК, составивших 53% от общего числа обследованных. Пациенты с ТАК оказались значительно старше и имели более высокий индекс массы тела, чем пациенты с БАК и пациенты контрольной группы (табл. 1). В анамнезе у 85% больных с ТАК присутствовала артериальная гипертензия (АГ), в то время как в подгруппе БАК анамнестические указания на АГ фигурировали лишь у 74% больных. В контрольной группе также в 36% случаев верифицирована АГ. Максимальные цифры артериального давления (АД), а также цифры офисного АД были значительно выше у пациентов с ТАК. При этом данные эхокардиографического исследования у пациентов с АС в двух исследуемых подгруппах не различались, в том числе и по степени тяжести АС (табл. 1).

По результатам анализа концентраций OPG выявлено значимое его повышение у пациентов с ТАК (табл. 1). Вместе с тем, только в подгруппе пациентов с БАК концентрация OPG была тесно связана с тяжестью АС ( $r=0,2$ ,  $p<0,05$ ; рис. 1). Концентрация sRANKL в сравнении с контрольной группой была повышена как в группе пациентов с ТАК, так и с БАК и не различалась в зависимости от этиологии заболевания. Только у пациентов контрольной группы, не имеющих АС, продемонстрированы характерные для физиологического процесса изменения соотношения OPG/sRANKL: при повышении скорости на аортальном клапане (АК) повышается концентрация OPG, блокирующая взаимодействие RANKL с собственным рецептором, в связи с чем снижается концентрация sRANKL ( $r=0,35$  и  $r=-0,38$ , соответственно,  $p<0,05$ ). В отличие от пациентов с АС в контрольной группе прослеживается отрицательная

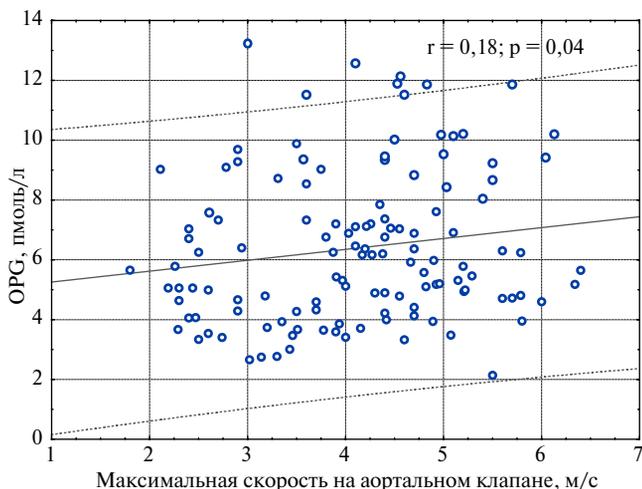


Рис. 1. Взаимосвязь OPG и максимальной скорости на АК у пациентов с БАК.

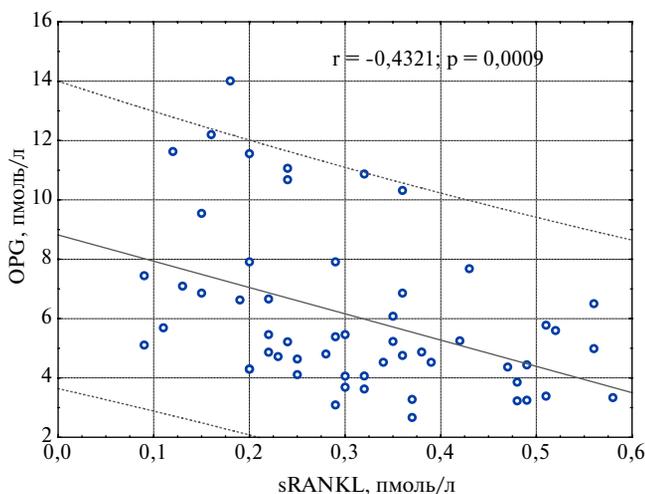


Рис. 2. Взаимосвязь sRANKL и OPG в контрольной группе.

корреляционная зависимость между концентрацией OPG и sRANKL ( $r = -0,4321$ ,  $p = 0,0009$ ; рис. 2). Таким образом, подтверждено значение OPG в качестве цитокина, подавляющего повышение sRANKL и блокирующего процесс кальцификации. Следовательно, формирование AC связано с нарушением этих компенсаторных механизмов.

### Обсуждение

На сегодняшний день известно, что кальцификация АК с формированием его стеноза является активным, сложным и многофакторным процессом, который определяется генетическими предикторами, активностью хронического воспаления с отложением липидов и их окислением, готовностью к остеобластной дифференцировке с отложением депозитов кальция. Несмотря на высокую социальную значимость AC, до сих пор не разработаны фармакотерапевтические методы, позволяющие сдерживать прогрессиру-

вание кальциноза АК. Основная причина отсутствия в настоящее время таргетных препаратов заключается в том, что существующих знаний о механизмах формирования AC недостаточно для понимания ключевых звеньев его патогенеза, на которые можно было бы воздействовать с помощью лекарственных средств. Другим значимым ограничением в тактике ведения пациентов с AC является его диагностика и оценка степени тяжести, которые в настоящее время базируются только на инструментальных методах исследования [9]. В этом случае определение уровня циркулирующих биомаркеров может предоставить дополнительную информацию как для понимания патогенетических механизмов развития AC и выявления новых мишеней для терапевтического воздействия, так и в качестве дополнительных методов диагностики и оценки прогноза заболевания. За последнее десятилетие исследован целый ряд биомаркеров как в периферической крови, так и в тканях сердца. В основном эти биомаркеры отражают процессы хронического воспаления, возникающие в ответ на повреждение эндотелия окисленными липопротеидами низкой плотности. Другая группа биомаркеров ассоциируется со второй стадией формирования AC фиброзом. При фиброзе отмечаются изменения уровня мозгового натрийуретического пептида и высокочувствительного сердечного тропонина. Наконец, третья, наиболее информативная группа биомаркеров, непосредственно отвечает за кальциноз АК. Именно к третьей группе относятся описанные в настоящем исследовании OPG и sRANKL. Однако, из вышеперечисленных биомаркеров только уровень мозгового натрийуретического пептида включен в критерий отбора пациентов на кардиохирургическое вмешательство [10].

В настоящей работе, так же как и в работах Akat K и Lis G, et al., получены более высокие значения концентрации OPG у пациентов с ТАК и AC по сравнению с группой контроля [3, 11]. У пациентов с БАК повышение OPG было не настолько значимо. Основной причиной более высокого уровня OPG в сыворотке крови у пациентов с ТАК, вероятно, является наличие атеросклеротического поражения сосудов различных локализаций, что подтверждается результатами Gamal RM, et al. и Siasos G, et al. продемонстрировавшими повышение OPG у пациентов с атеросклерозом, по сравнению с контрольной группой без атеросклероза [12, 13]. Однако Fojt R, et al. выявили более высокие концентрации OPG в тканях пациентов с AC без сопутствующего атеросклероза, что лишним раз указывает на возможное несоответствие между уровнем биомаркера в сыворотке крови и тканях сердца [4]. С другой стороны, еще одной причиной более высоких значений OPG может быть модифицирующее действие сопутствующей терапии статинами, которые в большей степени принимали

пациенты с ТАК. Третьей возможной причиной повышения OPG у пациентов с ТАК может быть АГ, которая чаще верифицировалась у пациентов без врожденного порока сердца. И, наконец, последней возможной причиной является более пожилой возраст пациентов с ТАК. Blázquez-Medela AM, et al. выявили зависимость между уровнем OPG в сыворотке крови и возрастом обследованных, а также систолическим и диастолическим давлением [14]. В свою очередь, Uzui H, et al. продемонстрировали снижение OPG у пациентов с АГ на фоне терапии ольмесартаном и азелнидипином, объясняя это влиянием антигипертензивной терапии [15]. Вместе с тем, нельзя исключить, что основным механизмом снижения концентрации OPG у этих пациентов была нормализация АД.

У пациентов с БАК, так же как и в контрольной группе, отмечалась связь между OPG и тяжестью АС. Но если в контрольной группе при увеличении скорости на АК повышение OPG сопровождалось снижением sRANKL, то в группе пациентов с БАК концентрация sRANKL оставалась высокой. Таким образом, у пациентов с БАК существуют дополнительные факторы прогрессирования АС в отличие от пациентов с ТАК и контрольной группой, что может объяснять более раннее развитие АС у пациентов с врожденным пороком сердца. Одним из возможных механизмов формирования АС, учитывая результаты настоящей

работы, является нарушение чувствительности OPG к RANKL, второй возможной причиной является повышение концентрации sRANKL у больных с АС. Gamal RM, et al. анализируя активность системы OPG/RANKL сделал вывод, что повышение OPG является компенсаторным механизмом, направленным на нейтрализацию sRANKL, а соотношение OPG/RANKL может рассматриваться как диагностический индикатор тяжести сосудистой кальцификации и атеросклероза [12]. Подобной гипотезой можно объяснить и данные, полученные в нашем исследовании.

### Заключение

Таким образом, в результате настоящего исследования показано, что развитие АС сопряжено с нарушениями в системе OPG/RANKL, а выявление этих изменений может иметь важное диагностическое и прогностическое значение при АС. Однако для понимания механизмов кальцификации и диагностической ценности циркулирующих биомаркеров необходимы дополнительные исследования, параллельно анализирующие уровень маркеров кальцификации в сыворотке крови и тканях аортального клапана.

**Благодарность.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 18-015-00016).

### Литература

- Schweighofer N, Aigelsreiter A, Trummer O, et al. Direct comparison of regulators of calcification between bone and vessels in humans. *Bone* 2016; 88: 31-8. DOI: 10.1016/j.bone.2016.04.016.
- Pasipoularides A. Calcific aortic valve disease: part 1 — molecular pathogenetic aspects, hemodynamics, and adaptive feedbacks. *J Cardiovasc Transl Res* 2016; 9 (2): 102-18. DOI: 10.1007/s12265-016-9679-z.
- Lis GJ, Czubek U, Jasek-Gajda E, et al. Influence of osteoclasts and osteoprotegerin on the mode of calcific degeneration of aortic valves. *Pol Arch Med Wewn* 2016; 126 (3): 149-58. DOI: 10.20452/pamw.3326.
- Fojt R, Pirk J, Kamenicky P, et al. Values of osteoprotegerin in aortic valve tissue in patients with significant aortic stenosis depend on the existence of concomitant coronary artery disease. *Cardiovasc Pathol* 2016; 25 (3): 181-4. DOI: 10.1016/j.carpath.2015.12.003.
- Irtiyuga O, Malashicheva A, Zhiduleva E, et al. NOTCH1 mutations in aortic stenosis association with osteoprotegerin/RANK/RANKL. *BioMed Res Int* 2017; 2017:6917907. DOI: 10.1155/2017/6917907.
- Irtiyuga OB, Zhiduleva EV, Dubrovskaya OB, et al. Concentration of osteoprotegerin and RANKL in blood serum of patients with aortic stenosis. *Kardiologiya* 2014; 54 (6): 44-8. (In Russ.) Иртыуга О. Б., Жидулева Е. В., Дубровская О. Б. и др. Концентрация остеопротегерина и растворимого лиганда рецептора активатора фактора транскрипции капла В в сыворотке крови у пациентов с аортальным стенозом. *Кардиология* 2014; 54 (6): 44-8. DOI: 10.18565/cardio.2014.6.44-8.
- Irtiyuga OB, Zhiduleva EV, Murtazalieva PM, et al. Pathogenetic mechanisms of calcification of the aortic valve: analysis of own data. *Translational Medicine* 2016; 3 (1): 21-8. (In Russ.) Иртыуга О. Б., Жидулева Е. В., Муртазалиева П. М. и др. Патогенетические механизмы кальцификации аортального клапана: анализ собственных данных. *Трансляционная медицина* 2016; 3 (1): 22-8. DOI: 10.18705/2311-4495-2016-3-1-21-28.
- Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 1-23. DOI: 10.1016/j.echo.2008.11.029.
- Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16006. DOI: 10.1038/nrdp.2016.6.
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 38 (36): 2739-91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391
- 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): 862-4. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.10.065.
- Gamal RM, Gamal WM, Ghandour AM, et al. Study of the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand system association with inflammation and atherosclerosis in systemic sclerosis. *Immunol Invest* 2018 Jan 16: 1-10. DOI: 10.1080/08820139.2017.1423499.
- Siasos G, Oikonomou E, Maniatis K, et al. Prognostic significance of arterial stiffness and osteoprotegerin in patients with stable coronary artery disease. *Eur J Clin Invest* 2018; e12890. DOI: 10.1111/eci.12890.
- Blázquez-Medela AM, Garcia-Ortiz L, Gomez-Marcos MA, et al. Osteoprotegerin is associated with cardiovascular risk in hypertension and/or diabetes. *Eur J Clin Invest* 2012; 42 (5): 548-56. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2011.02619.x.
- Uzui H, Morishita T, Nakano A, et al. Effects of combination therapy with olmesartan and azelnidipine on serum osteoprotegerin in patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014; 19 (3): 304-9. DOI: 10.1177/1074248413511692.