

Клеточные и молекулярные механизмы формирования кальцинирующей болезни аортального клапана

Щеглова Е. В.¹, Байкулова М. Х.², Боева О. И.¹

В обзоре приведены современные данные о патогенезе кальцинирующей болезни аортального клапана (КБАК) — широко распространенном заболевании с неблагоприятным прогнозом. В настоящее время отсутствуют эффективные терапевтические методы профилактики и лечения данной патологии, за исключением операции по замене клапана. Рассмотрена роль генетических и наследственных факторов в возникновении КБАК, ведущие патогенетические механизмы описаны с учетом стадии заболевания. В частности, в фазе инициации кальциноза ведущую роль играют процессы депонирования окисленных липопротеинов в створках клапана и локальное воспаление. В фазе прогрессирования доминирует активная эктопическая кальцификация, подобная процессу формирования костной ткани. Изучение патогенеза КБАК представляется целесообразным с точки зрения перспективы разработки новых эффективных лечебно-профилактических подходов.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):86–91

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-86-91>

Ключевые слова: кальциноз аортального клапана, аортальный стеноз, патогенез, липиды, кальций, гены.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, Ставрополь; ²ГБУЗ СК Краевой клинический кардиологический диспансер, Ставрополь, Россия.

Щеглова Е. В. — к.м.н., доцент кафедры клинической физиологии, кардиологии с курсом интроскопии, ORCID: 0000-0002-2664-3675, Байкулова М. Х. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-9749-0058, Боева О. И. — д.м.н., доцент, руководитель центра клинических исследований, профилактической медицины, кардиологии, зав. кафедрой медицинской радиологии с курсом дополнительного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-8699-1233.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): smets_82@mail.ru

АК — аортальный клапан, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КАС — кальцинированный аортальный стеноз, КБАК — кальцинирующая болезнь аортального клапана, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ТГ — триглицериды.

Рукопись получена 17.07.2019

Рецензия получена 07.08.2019

Принята к публикации 14.08.2019



Cellular and molecular mechanisms of calcific aortic valve disease

Shcheglova E. V.¹, Baykulova M. Kh.², Boeva O. I.¹

The review provides current data on the pathogenesis of calcific aortic valve disease (CAVD) — a widespread disease with unfavorable prognosis. Currently, there are no effective therapeutic methods for the prevention and treatment of this pathology with the exception of valve replacement surgery. The role of genetic and hereditary factors in the occurrence of CAVD is considered, the leading pathogenetic mechanisms are described taking into account the stage of the disease. In particular, in the initiation phase of calcification, deposition of oxidized lipoproteins in the cusps and local inflammation plays the leading role. In the progression phase, active ectopic calcification dominates, similar to the process of bone formation. The study of the pathogenesis of CAVD seems appropriate taking into account the prospect of developing new effective therapeutic and prophylactic approaches.

Russian Journal of Cardiology. 2019; 24 (9):86–91

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-86-91>

Key words: aortic valve calcification, aortic stenosis, pathogenesis, lipids, calcium, genes.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹Stavropol State Medical University, Stavropol; ²Regional Clinical Cardiology Dispensary, Stavropol, Russia.

Shcheglova E. V. ORCID: 0000-0002-2664-3675, Baykulova M. Kh. ORCID: 0000-0001-9749-0058, Boeva O. I. ORCID: 0000-0002-8699-1233.

Received: 17.07.2019 Revision Received: 07.08.2019 Accepted: 14.08.2019

Кальцинирующая болезнь аортального клапана (КБАК) представляет собой прогрессирующий фиброз и кальцификацию аортальных полулуний, что приводит к повышению жесткости клапанных створок, уменьшению просвета клапана и формированию кальцинированного аортального стеноза (КАС).

КБАК является наиболее распространенной клапанной патологией сердца. В популяции старше 65 лет кальциноз аортального клапана (АК) присутствует у каждого четвертого, а частота аортального

стеноза составляет 2-9% случаев, увеличиваясь до 48% у лиц старше 85 лет [1]. КБАК независимо от степени тяжести ассоциируется с риском возникновения инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения, сердечной недостаточности и внезапной смерти [2], а выраженный КАС, помимо этого, повышает риск желудочно-кишечных кровотечений (так называемый “синдром Хейда”) [3].

Долгое время общепринятой была “механическая теория” аортального кальциноза, сформулированная Иоганном Георгом Менкебергом в 1904г [4]. Пред-

ставления о патогенезе КБАК существенно эволюционировали на протяжении последнего столетия. Кардиологи советской и позднее российской школ рассматривали КБАК как одно из проявлений атеросклероза [5]. Согласно мнению западных исследователей, в большинстве случаев развитие КБАК у взрослых являлось результатом идиопатической кальцификации и дистрофических изменений нормального клапана, либо было следствием ревматического поражения клапана, либо кальцификации и фиброза врожденного двустворчатого АК [6]. В 90-х годах было доказано, что клапанный кальциноз представляет собой активный патологический процесс, включающий хроническое воспаление, липидную инфильтрацию [7], образование кальциевых депозитов, активацию ренин-ангиотензиновой системы [8]. В наши дни не теряют своей актуальности все приведенные выше теории формирования КБАК. Целью настоящего обзора является обобщение современных данных о патогенезе КБАК.

Как уже упоминалось, длительное время доминировала “атеросклеротическая теория” патогенеза КБАК. Действительно, кальциноз АК и атеросклероз сосудов имеют ряд общих черт. К общим факторам риска относят пожилой и старческий возраст, мужской пол, повышенный индекс массы тела, курение, дислипидемию [9]. В популяции больных КБАК выявлено повышение средних значений общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНПН), триглицеридов (ТГ) и липопротеина(а) [10]. Причем уровень ОХС оказался даже выше, чем у больных ишемической болезнью сердца, перенесших операцию коронарного шунтирования. Степень кальцификации АК, согласно данным Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), тесно коррелирует с сывороточным уровнем липопротеина(а) вне зависимости от этнической принадлежности [8]. Этиотропная роль ЛПНП в повышении риска развития сосудистого и клапанного кальциноза показана в Cardiovascular Health Study [11]. Дислипидемия также может рассматриваться как связующее звено между потерей костной ткани и сердечно-сосудистой и клапанной кальцификацией: пациенты с более низкой плотностью костной ткани и остеопорозом страдают более тяжелым атеросклерозом и клапанным кальцинозом [12]. В исследованиях *in vitro* в препаратах, удаленных при операции замены клапана, обнаружены окисленные ЛПНП, Т-клетки и макрофаги в субэндотелиальном слое фиброзной оболочки в непосредственной близости от кальциевых депозитов [13]. В эксперименте на животных показано, что гиперлипидемия на фоне гиперхолестериновой диеты усиливает окислительный стресс в эндотелии створок АК, что проявляется повышением содержания в нем окисленных ЛПНП и воспалительной инфильтрацией тучными клет-

ками, макрофагами и Т-лимфоцитами [14]. Эти гистологические находки сформировали гипотезу о том, что комплексы из внеклеточных окисленных липидов и матричных везикул, высвобождающихся из клапанных миофибробластов, могут образовывать ядра, на которых впоследствии осаждается кальций с образованием очагов кальцификации. *In vitro* исследования, продемонстрировавшие, что окисленные ЛНПН инициируют минерализацию в изолированных интерстициальных клетках АК [15], также подтверждают значение окисленных ЛПНП в патогенезе клапанной кальцификации. Было показано, что мелкие плотные частицы ЛПНП, обладающие особой способностью проникать в ткани и более подверженные процессам окисления, были единственной липидной субфракцией, откладывающейся в АК [16]. Относительно большая фракция мелких плотных ЛПНП у пациентов с метаболическим синдромом может объяснить более высокую скорость прогрессирования КАС в этой группе пациентов.

Клиническая ассоциация ЛПНП и КБАК была оценена в когорте из 6942 больных в исследовании CHARG [17]. В этом исследовании генетически обусловленное повышение ХС ЛПНП, но не ХС ЛПВП или триглицеридов, было связано с увеличением частоты как кальциноза АК, так и кальцинированного аортального стеноза в течение следующих 15 лет наблюдения.

Роль ЛПВП в формировании КБАК требует уточнения. С одной стороны, антиатерогенные и противовоспалительные свойства данной фракции предположительно препятствуют формированию и прогрессированию заболевания. Установлено, что увеличение соотношения ОХС/ХС ЛПВП и низкий сывороточный уровень холестерина ЛПВП связаны с быстрым прогрессированием КАС [18]. Более того, в человеческих клапанах, пораженных кальцинозом, содержание ЛПВП снижено [19]. Потенциальная протективная роль ЛПВП при КАС может реализоваться через предупреждение окисления ЛПНП, активацию экспрессии молекул адгезии, увеличение продукции оксида азота и ингибирование апоптоза [20]. Тем не менее, другие данные свидетельствуют, что ЛПВП могут способствовать развитию КАС. В удаленных стенозированных человеческих клапанах аполипопротеин А1, содержащийся в ЛПВП, локализовался внутри кальцинатов и инициировал продукцию амилоида, который способствовал трансформации интерстициальных клеток в остеобласты [21]. Исследования, проведенные на кроликах с гиперхолестеринемией, показали, что введение стимулятора апоА1 вызывает кальцификацию АК и формирование КАС, при этом происходит как утолщение створок, так и сужение просвета клапана [22]. Высказано предположение, что ЛПВП, депонирующиеся в АК, модифицируются таким образом, что способствуют отло-

жению липидов в клапане, трансформации их в амилоидное вещество с последующим формированием очагов кальцификации.

Поскольку КБАК в большинстве случаев развивается на фоне гиперлипидемии, логично предположить, что медикаментозная коррекция нарушений липидного обмена могла бы замедлить прогрессирование заболевания или даже вызвать его регресс, что наблюдается, например, на фоне применения статинов при атеросклерозе. В нескольких экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что статины способны блокировать сигнальные молекулы, инициирующие формирование участков костной ткани в клапане. Более того, Rajamannan NM обнаружила, что аторвастатин у мышей с гиперхолестеринемией сокращает липид-ассоциированный окислительный стресс и повышает активность эндогенной синтетазы оксида азота [14]. У пациентов со склерозом АК и легким аортальным стенозом аторвастатин в дозе 20 мг/сут. уменьшает плазменные уровни индукторов кальцификации — остеопонтина и остеопротегрина [23]. В другом исследовании 4105 больных с аортальным склерозом получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или статины на протяжении 1078 ± 615 дней. Применение именно статинов на ранних стадиях КБАК помогало отсрочить формирование аортального стеноза [24]. В рандомизированном исследовании RAAVE пациентов с асимптомным умеренным и выраженным КАС и повышенным уровнем холестерина лечили розувастатином. По истечении 18 мес. наблюдения отмечалась редукция и косвенных лабораторных признаков активности КБАК, включая снижение уровней С-реактивного протеина, интерлейкина 6, sCD40L [25]. Однако, существуют данные проспективных плацебо-контролируемых исследований, свидетельствующие об отсутствии эффекта терапии статинами при КБАК. В исследовании SALTIRE аторвастатин в высокой дозе не останавливал прогрессирование клапанной патологии и не способствовал ее регрессу [26]. Еще два крупных исследования — SEAS (с симвастатином и эзетимибом) и ASTRONOMER (с розувастатином) — не смогли выявить достоверного протективного эффекта статинов в отношении прогрессирования КАС [27].

Суммируя приведенные данные, можно утверждать, что участие липидов в патогенезе КБАК неоспоримо. Однако несмотря на сходство многих predisposing факторов, трудно считать КАС одним из проявлений атеросклероза, поскольку имеются значимые клиничко-морфологические различия данных процессов. В частности, при возникновении и прогрессировании КБАК выявляется более ранняя и массивная кальцификация по сравнению с атеромой. В измененном АК практически не определяются гладкомышечные клетки характерные для атероскле-

ротического поражения. Кальцификация створок при КБАК сопровождается повышением их жесткости, в противоположность этому при коронарном атеросклерозе ключевым моментом является разрыхление, нестабильность атеросклеротической бляшки. Согласно эпидемиологическим исследованиям, лишь 40% больных КАС имеют гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий, и, наоборот, только у 2% пациентов с тяжелой ИБС выявляется КАС [28]. Наконец, липидснижающая терапия статинами замедляет прогрессирование атеросклероза и способствует регрессу атеросклеротических бляшек, тогда как эффективность данных препаратов при КБАК является спорной.

Процесс формирования аортального стеноза может быть условно разделён на два этапа: фазу инициации, когда превалируют липидная инфильтрация, повреждение и воспаление в клапане, и фазу прогрессирования, когда активируются факторы про-кальцификации и про-остеогенеза. Нормальный аортальный клапан состоит из трех створок, каждая из которых тонкая (менее 1 мм), гладкая, гибкая и подвижная [14]. При КБАК створки утолщаются, склерозируются, кальцифицируются и теряют подвижность; в створках откладываются липидные депозиты, рядом с которыми формируются микрокальцинаты [29]. Считается, что формирование микрокальцинатов обусловлено гибелью клеток и высвобождением апоптотических телец в данных областях. Апоптотические тельца морфологически схожи с матриксными везикулами костей, содержащими компоненты, необходимые для образования кальциевых кристаллов (ионы кальция и неорганического фосфата) и иглоподобных кристаллов гидроксиапатита. В кости разрастающиеся кристаллы гидроксиапатита прокалывают мембрану везикулы и выходят во внеклеточный матрикс, формируя ядра кальцификации [30]. Схожие процессы протекают при КБАК в толще створок аортального клапана. Более того, депозиты гидроксиапатита провоцируют провоспалительный ответ макрофагов создавая порочный круг “кальцификация-воспаление” в дебюте заболевания [31]. В фазе прогрессирования КБАК липидная инфильтрация и локальное воспаление отходят на второй план, уступая место процессам активной оссификации. Формирование костной ткани начинается с построения коллагенового матрикса, образующего каркас для дальнейшей кальцификации. Со временем каркас обрастает кальциевыми кристаллами, трансформируясь в костную пластину. Схожие процессы, опосредуемые схожими белками и клеточными медиаторами, происходят в аортальном клапане при КБАК [32]. При аортальном стенозе коллаген накапливается в АК, создавая предрасположенность к кальцификации, которая в последующем начинает доминировать. Эти фибротические

процессы в толще клапана протекают на фоне снижения продукции оксида азота, повреждения эндотелия [20], активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Локально в клапане происходит преобразование ангиотензина I в ангиотензин II, который далее оказывает профибротический эффект, взаимодействуя с рецепторами к ангиотензину II 1 типа, и антифибротический и противовоспалительный эффект, связываясь с рецепторами 2 типа. Однако в клапанах, пораженных кальцинозом, преобладает экспрессия рецепторов 1 типа, что делает фибротические процессы доминирующими [33]. Кроме этого, активированная РААС на системном уровне способствует возникновению и персистенции артериальной гипертензии с повышением механической нагрузки на аортальный клапан [34].

Инициированная фиброзом, клапанная кальцификация прогрессирует при участии клеток с остеогенным фенотипом. В пользу этой гипотезы свидетельствуют генетические исследования, продемонстрировавшие повышенную клапанную экспрессию некоторых остеобласт-специфичных протеинов включая фактор транскрипции *Cbfa1/Runx2*, необходимый для дифференцировки остеобластов и их функционирования [35]. Ряд других экстрацеллюлярных матриксных белков, тесно ассоциированных с функцией остеобластов и с формированием костей скелета, также обнаруживаются в АК при кальцинозе. Это прежде всего остеопонтин и костный сиалопротеин, экскреция которых увеличена в 7 раз в пораженных клапанах [36].

Причины и пути появления остеобласт-подобных клеток в АК в настоящее время изучаются. Исследования *in vitro* обнаружили мультипотентные клетки в клапанных пластинках, которые далее приобретают остеобластоподобный фенотип. Вероятнее всего, предшественниками остеобластов в клапане являются миофибробласты, наиболее распространенные и пластичные в плане дифференцировки клетки в аортальных полулуниях. Дифференцировка происходит в присутствии факторов роста и ряда других молекул: интерлейкинов, фактора некроза опухолей, инсулиноподобного фактора роста, трансформирующего фактора роста и т.д. [37]. Системная регуляция процессов кальцификации, как костной, так и клапанной, и сосудистой, тесно связана с кальциевым гомеостазом: имеется обратная корреляция между плотностью костной ткани и интенсивностью сосудистой кальцификации.

Остеопороз, независимо от возраста, повышает риск развития сосудистой кальцификации и даже кардиоваскулярной смерти. Проспективное исследование с 25639 участниками продемонстрировало достоверную обратную зависимость между минеральной плотностью костной ткани и риском развития аортального стеноза у пожилых женщин [38].

Заболевания, сопровождающиеся потерей костной массы, такие как почечная недостаточность или болезнь Педжета, также сопровождаются эктопической сосудистой кальцификацией [39, 40]. Данные изменения были названы “парадоксом кальцификации”, когда на фоне дефицита кальция в костях активируются сигнальные пути, способствующие депонированию кальция в сосудистые стенки и клапаны сердца.

Клапанная кальцификация, однажды возникнув, потенцирует дальнейшее формирование кальциатов. Этот самоподдерживающийся цикл кальцификации и разрушения клапана является центральным звеном прогрессирования заболевания и формирования стеноза: депозиты кальция повышают механическое напряжение на клапане, это ведёт к стресс-индуцированной активации сигнальных молекул и запуску дифференцировки остеобластов с образованием в створках костной ткани [41].

Некоторые публикации свидетельствуют о влиянии генетических факторов на развитие клапанного аортального кальциноза. КБАК долгое время отождествляли с наличием врожденного двустворчатого аортального клапана, поскольку при данном пороке кальциноз встречается чаще и возникает раньше. Существует гипотеза о генетической обусловленности двустворчатого АК: в результате сканирования генома у 38 семей по трем хромосомным локусам: 18q, 5q и 13q были найдены гены, вероятно, предрасполагающие к данному пороку [42]. Probst V, et al. в 2006г впервые продемонстрировали семейную предрасположенность к кальцинозу трехстворчатого АК в популяции на западе Франции [43].

Конкретные генетические предикторы кальцификации нормального трехстворчатого аортального клапана в настоящее время не названы, и современные геномные исследования направлены на поиск точечных маркеров, позволяющих предвидеть возможность развития КБАК. В 2005г впервые был описан “ген клапанной кальцификации” — *NOTCH1* в хромосоме 9q34-35. Мутация в этой области приводит к формированию как двустворчатого АК, так и к ускоренной кальцификации нормального АК [44]. Комплексный анализ генетических предикторов аортального и митрального кальциноза, основанный на результатах нескольких десятков научных работ, представлен в статье Кутихина А.Г. и др. Генетические полиморфизмы, были разделены авторами на три группы: с высокой, умеренной и низкой степенью доказанности влияния на риск кальциноза. Генетические полиморфизмы аполипопротеина В (*XbaI*, rs1042031, rs6725189), ангиотензинпревращающего фермента (rs4340), интерлейкина 10 (rs1800896 и rs1800872) и липопротеина А (rs10455872) оказались ассоциированы с КАК с высокой степенью достоверности. Такие маркеры, как *PvuII* гена эстро-

генового рецептора α , rs1042636 гена кальциевого рецептора, полиморфизмы rs3024491, rs3021094, rs1554286 и rs3024498 гена интерлейкина 10, rs2276288 гена миозина 7A, rs5194 гена рецептора ангиотензина 1 типа, rs2071307 гена эндотелина, rs17659543 и rs13415097 гена интерлейкина 1 коррелируют с риском КАС с умеренной степенью доказанности. Полиморфизмы rs1544410 гена рецептора витамина Д, rs6254 гена паратиреоидного гормона и rs1800871 гена интерлейкина 10 могут быть ассоциированы с КБАК с невысоким уровнем достоверности [45]. Однако большинство из представленных исследований имеют недостатки, не позволяющие сделать однозначных выводов о предикторной роли того или иного генетического полиморфизма. Во-первых, количество обследованных пациентов зачастую невелико, что может быть причиной ложноположительного результата. Во-вторых, исследовали как правило один или несколько полиморфных маркеров каждого гена, что недостаточно для получения полной информации. Необходимо типировать все генетические вариации, включая гаплотипы. Кроме того, даже при наличии определенного результата в исследованиях по принципу “случай-контроль”, имеются трудности в его трактовке: не ясно, сам генетический маркер влияет на риск заболевания, или его действие опосредуется традиционными факторами риска. Это касается в первую очередь генов, регулирующих липидный обмен, мутации которых повышают риск дислипидемии, имеющей значение в возникновении КБАК.

В данном обзоре литературы затронуты отдельные аспекты патогенеза КБАК — весьма сложного процесса с участием многих компонентов и механизмов. Вместе с тем, каждый отдельно взятый фактор может иметь свое практическое значение в клинике. Так, выделение пациентов с генетической предрасположенностью к данному заболеванию позволит сформировать группы для активного наблюдения и профилактики аортального стеноза. Инициация КБАК с депонирования липидов и эндотелиальной дисфункции при отсутствии эффекта от применения

статинов указывает на необходимость поиска новых лекарственных молекул, блокирующих возникновение и прогрессирование патологического процесса через влияние на липидный обмен. Нередкое сочетание эктопической клапанной оксификации с остеопенией позволило предположить эффективность бисфосфонатов и деносумаба при КБАК и обосновать необходимость выполнения масштабного клинического исследования SALTIRE II (Effect of Drugs Used to Treat Osteoporosis on the Progression of Calcific Aortic Stenosis) [46]. Возможными терапевтическими мишенями являются и провоспалительные цитокины — интерлейкин 6 или ФНО α , ингибиторы которых успешно используются в лечении ревматоидного артрита. Блокаторы РААС, предпочтительно блокаторы рецепторов ангиотензина 1 типа, также имеют потенциал в лечении КБАК за счет способности подавлять процессы фиброза в ткани АК и миокарде левого желудочка, а также благодаря антигипертензивному эффекту [47].

Заключение

Таким образом, КБАК — это широко распространенное заболевание с неблагоприятным прогнозом. Генетические и наследственные факторы создают предрасположенность к возникновению КБАК. В фазе инициации кальциноза ведущую роль играют процессы депонирования окисленных липопротеинов в створках клапана и локальное воспаление. В фазе прогрессирования доминирует активная эктопическая кальцификация, схожая с процессом формирования костной ткани. В настоящее время отсутствуют эффективные терапевтические методы профилактики и лечения данной болезни за исключением операции по замене клапана. Детальное изучение патогенеза КБАК создает основу для разработки новых эффективных лечебно-профилактических подходов.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Peeters FECM, Meex SJR, Dweck MR, et al. Calcific aortic valve stenosis: hard disease in the heart: A biomolecular approach towards diagnosis and treatment. *Eur Heart J*. 2018;39(28):2618-24. doi:10.1093/eurheartj/ehx653.
- Lucena CM, Santos RP. Association between Aortic Valve Sclerosis and Adverse Cardiovascular Events. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(1):99. doi:10.5935/abc.20150081.
- Hudzik B, Wilczek K, Gasior M. Heyde syndrome: gastrointestinal bleeding and aortic stenosis. *CMAJ*. 2016;188(2):135-8. doi:10.1503/cmaj.150194.
- Moncheberg JG. Der normale histologische Bau und die Sclerose Aortenklappen. *Virchows Archiv fur pathologische Anatomie und Physiologie und fur Klinische Medizin*. 1904;176:472-96. doi.org/10.1007/bf02041318.
- Egorov IV, Shostak NA, Artyuhina EA. Aortic stenosis of degenerative genesis — a problem at the intersection of opinions. *Russian Journal of Cardiology*. 1999;4:50-3. (In Russ.) Егоров И.В., Шостак Н.А., Артюхина Е.А. Аортальный стеноз дегенеративного генеза — проблема на пересечении мнений. *Российский кардиологический журнал*. 1999;4:50-3.
- Braunwald E. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* (Volume 2) — Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1988. 13-41 p. ISBN-10: 0721619541 ISBN-13: 978-0721619545.
- Hulin A, Hego A, Lancellotti P, et al. Advances in pathophysiology of calcific aortic valve disease propose novel molecular therapeutic targets. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:21. doi:10.3389/fcvm.2018.00021.
- Rajamannan NM, Moura L. The lipid hypothesis in calcific aortic valve disease: the role of the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:774-6. doi:10.1161/ATVBAHA.116.307435.
- Coffey S, Cox B, Williams MJ. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25):2852-61. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.018.
- Sathyamurthy I, Alex S. Calcific aortic valve disease: is it another face of atherosclerosis? *Indian heart journal*. 2015;67(5):503-6. doi:10.1016/j.ihj.2015.07.033.
- Ferreira-González I, Pinar-Sopena J, Ribera A et al. Prevalence of calcific aortic valve disease in the elderly and associated risk factors: a population-based study in a Mediterranean area. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(6):1022-30. doi:10.1177/2047487312451238.
- Ye C, Xu M, Wang S, et al. Decreased Bone Mineral Density Is an Independent Predictor for the Development of Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154740. doi:10.1371/journal.pone.0154740.

13. Parisi V, Leosco D, Ferro G, et al. The lipid theory in the pathogenesis of calcific aortic stenosis. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2015;25:519-25. doi:10.1016/j.numecd.2015.02.001.
14. Rajamannan NM. Oxidative-mechanical stress signals stem cell niche mediated Lrp5 osteogenesis in eNOS(-/-) null mice. *J Cell Biochem*. 2012;113(5):1623-34. doi:10.1002/jcb.24031.
15. Nadlonek NA, Lee JH, Weyant MJ. ox-LDL induces PIT-1 expression in human aortic valve interstitial cells. *J Surg Res*. 2013;184:6-9. doi:10.1016/j.jss.2013.05.001.
16. Mohty D, Pibarot P, Despres JP. Association between plasma LDL particle size, valvular accumulation of oxidized LDL and inflammation in patients with aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:187-93. doi:10.1161/ATVBAHA.107.154989.
17. Smith J, Luk GK, Schulz CA, et al. Cohorts for heart and aging research in genetic epidemiology (CHARGE) extracoronary calcium working group. Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis. *J Am Med Assoc*. 2014;312:1764-71. doi:10.1001/jama.2014.13959.
18. Olgun Küçük H, Küçük U, Demirtaş C, Özdemir M. Role of serum high density lipoprotein levels and functions in calcific aortic valve stenosis progression. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(12):22543-9.
19. Lommi JI, Kovanen T, Jauhainen M. High-density lipoproteins (HDL) are present in stenotic aortic valves and may interfere with the mechanisms of valvular calcification. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):538-44. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.08.027.
20. El Accaoui RN, Gould ST, Hajj GP, et al. Aortic valve sclerosis in mice deficient in endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306:H1302-13. doi:10.1152/ajpheart.00392.2013.
21. Audet A, Cote N, Couture C, et al. Amyloid substance within stenotic aortic valves promotes mineralization. *Histopathology*. 2012;61:610-9. doi:10.1111/j.1365-2559.2012.04265.x.
22. Trapeaux J, Busseuil D, Shi Y, et al. Improvement of aortic valve stenosis by ApoA-I mimetic therapy is associated with decreased aortic root and valve remodelling in mice. *Br J Pharmacol*. 2013;169(7):1587-99. doi:10.1111/bph.12236.
23. Dimitrow PP. Aortic stenosis: new pathophysiological mechanisms and their therapeutic implications. *Pol Arch Med Wewn*. 2014;124(12):723-30. doi:10.20452/pamw.2562.
24. Ardehali R, Leeper NJ, Wilson AM, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on the progression of aortic sclerosis and mortality. *J Heart Valve Dis*. 2012;21(3):337-43.
25. Akin I, Nienaber CA. Is there evidence for statins in the treatment of aortic valve stenosis? *World J Cardiol*. 2017;9(8):667-72. doi:10.4330/wjc.v9.i8.667.
26. De Vecchis R, Di Biase G, Esposito C, et al. Statin use for nonrheumatic calcific aortic valve stenosis: a review with meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2013;14(8):559-67. doi:10.2459/JCM.0b013e3283587267.
27. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, et al. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation*. 2010;121:306-14. doi:10.1161/circulationaha.109.900027.
28. Chumakova OS, Selezneva ND, Evdokimova MA, et al. Prognostic value of aortic stenosis in patients after exacerbation of ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 2011;51(1):23-31. (In Russ.) Чумакова О.С., Селезнева Н.Д., Евдокимова М.А. и др. Прогностическое значение аортального стеноза у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2011;51(1):23-31.
29. Bonetti A, Marchini M, Ortolani F. Ectopic mineralization in heart valves: new insights from *in vivo* and *in vitro* procalcific models and promising perspectives on noncalcifiable bioengineered valves. *J Thorac Dis*. 2019;11(5):2126-43. doi:10.21037/jtd.2019.04.78.
30. New SE, Aikawa E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification. *Circ Res*. 2011;108:1381-91. doi:10.1161/circresaha.110.234146.
31. Kim KM. Calcification of matrix vesicles in human aortic valve and aortic media. *Fed Proc*. 1976;35:156-62.
32. Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*. 2001;103:1522-30. doi:10.1161/01.CIR.103.11.1522.
33. Pelttonen T, Napankangas J, Ohtonen P, et al. (Pro)renin receptors and angiotensin converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis in human aortic valve stenosis. *Atherosclerosis*. 2011;216:35-43. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.018.
34. Capoulade R, Clavel MA, Mathieu P, et al. Impact of hypertension and renin-angiotensin system inhibitors in aortic stenosis. *Eur J Clin Invest*. 2013;43:1262-72. doi:10.1111/eci.12169.
35. Kostyunin AE, Yuzhalin AE, Ovcharenko EA, et al. Development of calcific aortic valve disease: Do we know enough for new clinical trials? *J Mol Cell Cardiol*. 2019;132:189-209. doi:10.1016/j.yjmcc.2019.05.016.
36. Leopold JA. Cellular mechanisms of aortic valve calcification. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(4):605-14. doi:10.1161/circinterventions.112.971028.
37. Towler DA. Molecular and cellular aspects of calcific aortic valve disease. *Circ Res*. 2013;113(2):198-208. doi:10.1161/circresaha.113.300155.
38. Qua X, Huang X, Jin F. Bone mineral density and all-cause, cardiovascular and stroke mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol*. 2013;166(2):385-93. doi:10.1016/j.ijcard.2011.10.114.
39. Patel KK, Shah SY, Arrigain S, et al. Characteristics and outcomes of patients with aortic stenosis and chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(3):e009980. doi:10.1161/JAHA.118.009980.
40. Dweck MR, Khaw HJ, Sng GKZ, et al. Aortic stenosis, atherosclerosis, and skeletal bone: is there a common link with calcification and inflammation? *Eur Heart J*. 2013;34(21):1567-74. doi:10.1093/eurheartj/ehd034.
41. Pawade TA, Newby DE, Dweck MR, et al. Calcification in Aortic Stenosis: *J Am Coll Card*. 2015;66(5):561-77. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.066.
42. Debiec R, Sall H, Samani N, et al. Genetic insights into bicuspid aortic valve disease. *Cardiology in Review*. 2017;25(4):158-64. doi:10.1097/CRD.0000000000000147.
43. Probst V, Le Scouarnec S, Legendre A, et al. Familial aggregation of calcific aortic valve stenosis in the western part of France. *Circulation*. 2006;113:856-60. doi:10.1161/circulationaha.105.569467.
44. Lee SP. Understanding the Natural History of Bicuspid Aortic Valve: Are We Close to Understanding It? *J Cardiovasc Imaging*. 2019;27(2):119-21. doi:10.4250/jcvi.2019.27.e21.
45. Kutikhin AG, Yuzhalin AE, Brusina EB, et al. Genetic predisposition to calcific aortic stenosis and mitral annular calcification. *Mol Biol Rep*. 2014;41(9):5645-63. doi:10.1007/s11033-014-3434-9.
46. University of Edinburgh. Study Investigating the Effect of Drugs Used to Treat Osteoporosis on the Progression of Calcific Aortic Stenosis (SALTIRE II). 2014. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02132026> (May 27, 2014).
47. Kang TS, Park S. Antihypertensive Treatment in Severe Aortic Stenosis. *J Cardiovasc Imaging*. 2018;26(2):45-53. doi:10.4250/jcvi.2018.26.e9.