

КАЛЬЦИНИРУЮЩАЯ БОЛЕЗНЬ КЛАПАНОВ СЕРДЦА И КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.126.3

DOI: 10.15275/kreatkard.2016.02.01

Генетические предикторы кальцинирующей болезни клапанов сердца

*А.В. Понасенко¹, А.Г. Кутихин¹, М.В. Хуторная¹, А.Е. Южалин², А.В. Цепоккина¹,
А.С. Головкин¹, О.Л. Барбараш¹*

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»;
Сосновый б-р, 6, г. Кемерово, 650002, Российская Федерация;

² Оксфордский институт радиационной онкологии; Рузвельт драйв, ОХ3 7DQ, Оксфорд, Великобритания

Понасенко Анастасия Валериевна, канд. мед. наук, заведующий лабораторией, e-mail: ponaav@kemcardio.ru;

Кутихин Антон Геннадьевич, мл. науч. сотр.;

Хуторная Мария Владимировна, мл. науч. сотр.;

Южалин Арсений Евгеньевич, аспирант;

Цепоккина Анна Викторовна, мл. науч. сотр.;

Головкин Алексей Сергеевич, доктор мед. наук, ст. науч. сотр.;

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, директор НИИ КПССЗ

Кальцификация клапанов сердца предшествует развитию стеноза клапанов и может представлять собой важный ранний фенотип клапанных пороков. Известно, что развитие кальцификации клапанов часто происходит у членов одной и той же семьи, однако четкие геномные предикторные маркеры этого процесса до сих пор не определены. Цель обзора – оценить изученность влияния полиморфизма генов на развитие аортального стеноза и кальцификации клапанов сердца. По результатам проведенных исследований все ранее описанные геномные предикторы могут быть разделены на три группы в соответствии с уровнем доказательности их связи с данным патологическим процессом. Можно сделать вывод, что вариабельные сайты генов *APOB* (rs1042031 и rs6725189), *ACE* (rs4340), *IL10* (rs1800896 и rs1800872) и *LPA* (rs10455872) могут быть ассоциированы со стенозом аортального клапана с относительно высоким уровнем доказательности. Ряд других полиморфных вариантов, таких как сайт rs1042636 *CaSR*, сайты rs3024491, rs3021094, rs1554286 и rs3024498 *IL10*, а также rs662 *PON1*, rs2276288 *MYO7A*, rs5194 *AGTR1* и rs2071307 *ELN*, могут быть ассоциированы с аортальным стенозом. В то же время описанные корреляции полиморфных участков rs17659543 и rs13415097 *IL1F9* с риском развития кальцификации митрального клапана имеют умеренный уровень доказательности. Некоторые вариантные аллели генов сигнального пути кальциевых каналов (*RUNX2* и *SACNA1C*) ассоциированы с кальцификацией клапанов с умеренным уровнем доказательности. Наконец, низкий уровень доказательности имеют выявленные отдельными авторами ассоциации между аортальным стенозом и вариабельные сайты rs1544410 *VDR*, rs6254 *PTH* и rs1800871 *IL10*, и аллели $\epsilon 2$ и $\epsilon 4$ гена *APOE*, с кальцинозом митрального клапана сердца ассоциирован rs4340 гена *ACE*.

Ключевые слова: кальцификация; клапаны сердца; аортальный стеноз; митральное кольцо; митральный клапан; полиморфизм генов; генетическая предрасположенность.

Genetic predictors of calcific valvular heart disease

*A.V. Ponasenko¹, A.G. Kutikhin¹, M.V. Khutornaya¹, A.E. Yuzhalin², A.V. Tsepokina¹,
A.S. Golovkin¹, O.L. Barbarash¹*

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Sosnovyy bul'var, 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation;

² Oxford Institute for Radiation Oncology; Roosevelt Drive, Oxford, OX3 7DQ, United Kingdom

Ponassenko Anastasiya Valerievna, MD, PhD, Chief of Laboratory, e-mail: ponaav@kemcardio.ru;
Kutikhin Anton Gennad'evich, Junior Research Associate;
Khutornaya Mariya Vladimirovna, Junior Research Associate;
Yuzhalin Arseniy Evgen'evich, Postgraduate;
Tsepokina Anna Viktorovna, Junior Research Associate;
Golovkin Aleksey Sergeevich, MD, DM, Senior Research Associate;
Barbarash Ol'ga Leonidovna, MD, DM, Professor, Director of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Valvular calcification precedes the development of valvular stenosis and may represent an important early phenotype for valvular heart disease. It is known that development of valvular calcification is likely to occur among members of a family. However, the knowledge about the role of genomic predictive markers in valvular calcification is still elusive. Aims of this review are to assess the impact of gene polymorphisms on risk and severity of aortic stenosis and heart valve calcification. According to the results of the investigations carried out, all polymorphisms may be divided into the three groups conferring the level of evidence of their association with these diseases. It is possible to conclude that *APOB* (rs1042031, and rs6725189), *ACE* (rs4340), *IL10* (rs1800896 and rs1800872), and *LPA* (rs10455872) gene polymorphisms may be associated with aortic stenosis with a relatively high level of evidence. A number of other polymorphisms, such as rs1042636 polymorphism within the *CaSR* gene, rs3024491, rs3021094, rs1554286, and rs3024498 polymorphisms within the *IL10* gene, rs662 polymorphism within the *PON1* gene, rs2276288 polymorphism within the *MYO7A* gene, rs5194 polymorphism within the *AGTR1* gene, and rs2071307 polymorphism within the *ELN* gene, may be associated with aortic stenosis whilst rs17659543 and rs13415097 polymorphisms within the *IL1F9* gene may correlate with a risk of mitral annular calcification with a moderate level of evidence. Certain polymorphisms within the genes of calcium signaling pathway (*RUNX2* and *CACNA1C*) are also associated with heart valve calcification with a moderate level of evidence. Finally, rs1544410 polymorphism within the *VDR* gene, E2 and E4 alleles within the *APOE* gene, rs6254 polymorphism within the *PTH* gene, and rs1800871 polymorphism within the *IL10* gene may be associated with aortic stenosis, whereas rs4340 polymorphism within the *ACE* gene correlates with mitral annular calcification with a low level of evidence.

Keywords: calcification; heart valves; aortic stenosis; mitral annular; mitral valve; gene polymorphisms; genetic susceptibility.

Введение

Увеличение среднего возраста жителей («старение» населения) в большинстве стран мира сопровождается ростом числа хронических заболеваний, в частности кальцинированных пороков клапанов сердца [1]. Термин «кальцинирующая болезнь клапанов сердца» (англ. calcific valvular heart disease) (КБКС) был предложен W. Roberts в 1970 г., тогда как первое упоминание о кальцинозе аортального клапана (АК) было сделано S. Bonet еще в 1679 г., а J. Monckerg в 1904 г. в своей исследовательской статье описал два случая массивной петрификации АК у пожилых людей [2]. Кальцинирующая болезнь клапанов сердца — это возрастной дегенеративный процесс, который отмечается уже к 40–50 годам, в дальнейшем спонтанно прогрессирующий и сопровождающийся развитием гемодинамических нарушений. Кальцификация клапанов сердца предшествует

развитию их стеноза и может представлять собой важный ранний фенотип клапанных пороков [3]. Формированию КБКС способствует первичная деформация клапана в результате атеросклероза с липоидозом, микротромбозами и местным нарушением гемодинамики [1].

Несмотря на то что КБКС, как правило, рассматривается как пассивный, нерегулируемый и дегенеративный процесс, в исследованиях последних лет показано, что механизмы ее развития могут регулироваться аналогично механизмам физиологической минерализации костей [3, 4]. Этиология и патогенез КБКС обусловлены сочетанием многофакторных расстройств, таких как эндотелиальная дисфункция, накопление липидов или инфильтрация тканей воспалительными клетками. Наследование нескольких генов предрасположенности, а также многочисленные экологические детерминанты увеличивают

риск развития КБКС [5–8]. Кроме того, на развитие этой патологии могут влиять принадлежность к мужскому полу, пожилой возраст, артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, высокий уровень липопротеина (а) (ЛП_а) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), избыточный вес, ожирение, хроническая болезнь почек и врожденные пороки развития АК [9–11]. Таким образом, КБКС и ишемическая болезнь сердца (ИБС) имеют общие факторы риска, и не удивителен тот факт, что КБКС доказанно ассоциирована с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [12]. В то же время у многих пациентов с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска могут развиваться ИБС или заболевания периферических артерий, однако они не страдают от КБКС, и около половины пациентов с выраженным КБКС не имеют ИБС, что, вероятно, объясняется различием в механизмах развития КБКС и ИБС [13].

В соответствии с современными представлениями КБКС – это активный клеточный процесс, ассоциированный с пролиферативными и воспалительными изменениями, накоплением липидов и остеогенными изменениями митрального и аортального клапанов [14]. При этом в настоящее время не существует путей эффективной профилактики развития КБКС, и единственным вариантом лечения является протезирование клапана [14]. По локализации КБКС можно разделить на кальцифицирующий аортальный стеноз (КАС) и кальцификацию митрального клапана (КМК). По разным оценкам, КАС поражает 2–7% населения в возрасте старше 65 лет [14]. По данным отечественных авторов [15], КМК встречается примерно в 6% случаев при выполнении плановой эхокардиографии, при этом заболеваемость резко увеличивается с возрастом.

Процессы развития КБКС на молекулярном уровне в настоящее время изучены в недостаточной мере. Из ранее опублико-

ванных данных известно, что развитие КБКС часто происходит у членов одной и той же семьи [16, 17], однако четкие геномные предикторные маркеры этого процесса до сих пор не определены. Поэтому идентификация генов-кандидатов КБКС может помочь в выявлении механизмов развития клапанных пороков и привести к значительному улучшению профилактики и лечения этой патологии.

Известно, что субстратом эволюционного отбора и факторами причинно-следственных связей многих заболеваний человека являются индивидуальные различия в комплементарных нуклеотидах (аденин – тимин, гуанин – цитозин), составляющих ДНК. Данные различия называются однонуклеотидными полиморфизмами (англ. single nucleotide polymorphisms (SNP)) и используются, чтобы обеспечить доказательство наличия связи между генотипом и фенотипом [18]. Так как ДНК каждого человека состоит более чем из 3 млрд нуклеотидных пар, то, соответственно, вероятно обнаружение как минимум такого же количества и однонуклеотидных полиморфизмов (полиморфный сайт). Поскольку человек имеет диплоидный набор хромосом, то по каждому полиморфному сайту возможны два гомозиготных генотипа («часто встречаемый вариант», ранее обозначаемый как «дикого типа», и «вариантный») и гетерозиготный генотип (имеющий в своем составе один «часто встречаемый» нуклеотид и один «вариантный»). Состояние гена в виде «варианта» по нуклеотидному составу (вариантные гомо- и гетерозиготные аллели) может приводить к изменениям структуры и/или функции кодируемого белка, сплайсинга или может оказывать влияние на стабильность мРНК [18, 19]. Это, в свою очередь, может вести к увеличению или уменьшению выраженности функции того или иного белка, что может непосредственно влиять на соответствующий механизм гомеостаза и риск развития того или иного заболевания. Однонуклеотидные полиморфизмы могут

определяться при помощи различных технологий генотипирования, которые в настоящий момент достаточно доступны и в рутинной лабораторной практике. Для всеобщего понимания и удобства введен универсальный код для каждого полиморфизма (rs...), где rs — сокращение от «reference SNP», а далее идет цифровой идентификационный номер (англ. ID number).

Ранее нами был опубликован обзор литературы, основанный на имеющихся на тот момент (сентябрь 2013 г.) зарегистрированных в базе PubMed англоязычных публикациях по анализируемой проблеме [7]. Однако в данный обзор не был включен анализ публикаций отечественных авторов, и, соответственно, он не освещает уровень исследований в отношении проблемы КБКС в России. За прошедшее время в зарубежных публикациях также появились новые направления исследований по описываемой проблеме. Таким образом, целью данного обзора явилась оценка влияния однонуклеотидных полиморфизмов на риск формирования КБКС; оценка распространенности полиморфизмов генов-кандидатов в различных популяциях и представление списка полиморфизмов, которые возможно рекомендовать для дальнейшего изучения с точки зрения их влияния на развитие КБКС на основе анализа научных данных отечественных и зарубежных авторов.

Материал и методы

В обзор были включены данные всех релевантных статей, опубликованных до декабря 2015 г. и представленных в базах данных PubMed и Google Scholar. Поисковые запросы задавались посредством следующих вариантов сочетания слов на различных позициях.

Для русскоязычных публикаций: первая позиция — «кальциноз», «кальцинирование», «кальцификация», «аортальный клапан», «аортальный стеноз», «аортальный склероз», «митральный клапан», «стеноз

митрального клапана», «стеноз кольца митрального клапана», «кальцификация клапанов», «кальцинирующая болезнь клапанов сердца». Вторая позиция — «полиморфизм(ы)», «однонуклеотидный(е) полиморфизм(ы)», «мутация(и)», «аллель(и)», «генотип(ы)», «генетические варианты», «геномные варианты» или «предрасположенность».

Для англоязычных публикаций: первая позиция — «calcific», «calcified», «calcification», «aortic calcification», «aortic stenosis», «aortic sclerosis», «mitral calcification», «mitral stenosis» или «mitral sclerosis», «calcific valvular heart disease». Вторая позиция (опускалась в случае «aortic calcification», «aortic stenosis», «aortic sclerosis», «mitral calcification», «mitral stenosis» или «mitral annular sclerosis» на первой позиции) — «valve», «valvular» или «valvar». Третья позиция — «polymorphism(s)», «SNP(s)», «variant(s)», «mutation(s)», «allele(s)», «genotype(s)», «genetic variation», «genomic variation» или «predisposition».

В соответствии с результатами поиска проанализировано 25 релевантных статей (20 статей относительно КАС, 4 — относительно КМК и КАС, 1 — относительно КМК). Проведение метаанализа было невозможным, поскольку в абсолютном большинстве опубликованных работ описаны исследования различных генных полиморфизмов, поэтому проведен сравнительный анализ.

Результаты

Одним из основных механизмов патогенеза КБКС представляется зависимость патологической кальцификации тканей от изменения структуры рецептора к витамину D (англ. vitamin D receptor (*VDR*)) [20]. Через данный рецептор происходит связывание с витамином D, который увеличивает всасывание кальция в кишечнике, отложение кальция в костной ткани и снижает концентрацию паратиреоидного гормона, обеспечивающего повышение уровня кальция в крови [20]. В то же время ослабление

депонирования витамина D в костях и его всасывания в кишечнике в результате изменения структуры или экспрессии его рецептора может быть причиной эктопической минерализации тканей [21]. Первое исследование, посвященное связи полиморфизма гена *VDR* с КАС, было опубликовано в 2001 г. [22]. J.R. Orllepp et al. предположили, что сайт rs1544410 гена *VDR* может коррелировать с КАС. Авторы включили в исследование 100 пациентов с КАС и 100 человек контрольной группы (сопоставимых по полу, возрасту и наличию ИБС). Им удалось установить, что аллель В данного полиморфного сайта является фактором риска развития КАС (56% в опытной группе, 40% – в контрольной, $p=0,001$) [22]. При этом было установлено, что аллель В может быть связан со сниженной абсорбцией кальция, сниженной минеральной плотностью кости, ускоренной потерей костной массы и повышенной секрецией паратгормона [22]. Однако в 2009 г. F. Schmitz et al. исследовали связь с КАС сайтов rs1544410 и rs1073810 гена *VDR* и rs6254 гена *PTH*, кодирующего паратиреоидный гормон, на выборке J.R. Orllepp et al. [22, 23]. В отличие от J.R. Orllepp et al., они не обнаружили статистически значимой корреляции между полиморфизмами гена *VDR* и КАС, но показали, что генотип А/А сайта rs6254 *PTH* ассоциирован с повышенной вероятностью возникновения этой патологии (20,1% в опытной группе, 13,2% – в контрольной, $p=0,007$) [23].

Кальцийчувствительный рецептор (*CaSR*) является вторым важным звеном, стимулирующим реабсорбцию кальция в почках и ингибирующим секрецию паратиреоидного гормона в паращитовидной железе [24]. F. Turkmen et al. стали первыми, кто изучил связь полиморфизма гена *CaSR* с КАС [25]. В их работе, включившей 41 пациента на хроническом гемодиализе (21 пациент с КАС и 20 пациентов контрольной группы без КАС), генотип А/Г сайта rs1042636 был ассоциирован с повышенным риском развития КАС (42,9%

в опытной группе, 15% – в контрольной, $\chi^2=3,840$, $p=0,050$) [25]. Как было предположено авторами, ускоренное накопление кальция на поверхности эндотелия может быть потенциальным механизмом этой связи.

Аполипопротеины и интерлейкины, представляющие собой универсальные маркеры липидного метаболизма и воспаления соответственно, принимают участие в развитии КБКС путем регулирования отложения липидов и врожденного иммунного ответа [26]. N. Gaudreault et al. провели репликационное исследование, включившее 457 пациентов с КАС и 3294 здоровых человека контрольной группы [13]. Авторы генотипировали 52 полиморфизма по 7 генам (гены аполипопротеинов В и Е (*APOB*, *APOE*), ген фактора роста соединительной ткани (*CTGF*), ген интерлейкина-10 (*IL10*), ген паратгормона (*PTH*), ген трансформирующего фактора роста бета-1 (*TGFBI*) и ген рецептора витамина D (*VDR*)) и обнаружили, что несколько полиморфных сайтов генов *APOB* (rs1042031 и rs6725189) и *IL10* (rs1800896, rs1800872, rs3024491, rs3021094, rs1554286 и rs3024498) статистически значимо ассоциированы с КАС. Было показано, что полиморфизм *APOB* связан с тяжестью заболевания, тогда как для полиморфизмов других 5 генов такой связи не установлено [13]. S.D. Avakian et al. оценили распространенность частоты встречаемости аллельных вариантов отдельных полиморфных сайтов генов, кодирующих аполипопротеины А, В и Е (*APOAI*, *APOB* и *APOE*), у 62 пациентов без сахарного диабета с КАС и среди 62 здоровых лиц группы контроля [27]. В соответствии с результатами этой работы аллель $\epsilon 2$ гена *APOE* ассоциирован с повышенным риском развития КАС (32% в опытной группе, 14% – в контрольной, $p=0,034$) [27]. В другой работе – G.M. Novaro et al. оценили связь аллелей и генотипов гена *APOE* с клапанными пороками у 802 человек (включая 43 пациентов с КАС, 165 – с КМК, 594 пациентов

группы контроля, подвергшихся трансторакальной эхокардиографии по поводу других сердечно-сосудистых заболеваний) [28]. Авторами установлено, что аллель $\epsilon 4$ является независимым фактором риска КАС (40% в опытной группе, 27% – в контрольной, ОШ 1,94, 95% ДИ 1,01–3,71, $p=0,046$). Вызываемые этим компаунд-гетерозиготным полиморфизмом изменения липидного профиля были обозначены в качестве потенциального механизма такой корреляции; тем не менее решение этого вопроса все еще остается неясным [27]. В то же время стоит отметить, что J.R. Ortlepp et al., в отличие от S.D. Avakian et al. и G.M. Novaro et al., не выявили связи аллелей и генотипов гена *APOE* с вероятностью возникновения данной патологии при обследовании 538 пациентов с КАС и 536 здоровых индивидуумов контрольной группы [27–29].

V.J. Arsenault et al. в своей работе показали значение полиморфизма в сайте rs10455872 гена липопротеина (а) (*LPA*) при развитии КАС [30]. В частности, данный сайт был связан с увеличением риска КАС (ОШ 1,57, 95% ДИ 1,02–2,42) после корректировки на возраст, пол, курение. Это подтвердилось в репликационном исследовании: сайт rs10455872 показал положительную ассоциацию с КАС (ОШ 1,57, 95% ДИ 1,10–2,26) [29]. Полногеномное исследование, проведенное G. Thanassoulis et al. на выборке в 6942 человека, выявило роль полиморфного сайта rs10455872 гена *LPA* при развитии КАС (ОШ на минорный аллель G 2,05, 95% ДИ 1,63–2,57) [31], что в последующем подтвердилось при репликации на европейской, афроамериканской и латиноамериканской когортах ($p<0,05$ для всех сравнений). Так, в проспективном анализе данный сайт гена *LPA* был также ассоциирован с КАС (относительный риск (ОР) на минорный аллель G 1,68; 95% ДИ 1,32–2,15) у шведов с зарегистрированным клинически аортальным стенозом из зарегистрированного регистра Malmö Diet and Cancer Study (MDCS); эти результаты были также реплицированы

на независимых когортах шведов и датчан [32, 33]. Исследователи продемонстрировали, что уровень *LPA*, частично детерминируемый сайтом rs10455872, ассоциирован с КАС, что свидетельствует о его причинной роли [31]. Кроме того, G. Thanassoulis et al. также показали, что полиморфные сайты rs17659543 и rs13415097, расположенные около гена провоспалительного интерлейкина 36 гамма (*IL1F9*), входящего в кластер генов на второй хромосоме цитокинового семейства интерлейкина-1, статистически значимо ассоциированы с КМК ($p=1,5\times 10^{-8}$ и $p=1,8\times 10^{-8}$ соответственно) [31].

P.R. Kamstrup et al. объединили данные двух проспективных популяционных исследований – Copenhagen City Heart Study (1991–2011; 10 803 обследованных) и Copenhagen General Population Study (2003–2011; 66 877 обследованных) [32]. Всего 77 680 датчан наблюдались на протяжении 20 лет, в течение которых 454 пациентам был поставлен диагноз КАС. В этом исследовании носители минорного аллеля G сайта rs10455872 гена *LPA* имели повышенную вероятность возникновения КАС (ОШ 1,6, 95% ДИ 1,2–2,0 и ОШ 1,5, 95% ДИ 0,5–4,8 для гетеро- и вариантных гомозигот соответственно). Носители минорного аллеля G сайта rs10455872 имели повышенный уровень *LPA*, что может объяснить эту связь (более того, генотип сайта rs10455872 определял 28% уровня *LPA* плазмы крови) [32]. Наконец, V.J. Arsenault et al. исследовали 1435 полиморфных сайтов генов, ассоциированных с уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (*GALNT2*, *LPL*, *ABCA1*, *APOA5*, *SCARB1*, *LIPC*, *CETP*, *LCAT*, *LIPG*, *APOC4* и *PLTP*) на выборке из 382 пациентов с КАС и 401 здорового человека контрольной группы [33]. Статистически значимых связей выявлено не было, и авторы сделали вывод, что полиморфизмы генов, кодирующих участвующие в метаболизме ЛПВП белки, не изменяют риск развития КАС [33].

Проведенное в 2004 г. в отношении полиморфизмов генов врожденного иммун-

ного ответа исследование J.R. Ortlepp et al. выявило, что аллель G полиморфизма rs1800896, аллель C rs1800871 и C rs1800872 гена *IL10* могут являться рисковыми предикторами тяжести КАС [34]. Продолжение поиска генетических ассоциаций в этом направлении нашло отражение в работе группы исследователей под руководством N. Gaudreault [13]. Показано, что имеются значительные генетические различия между пациентами с КАС и контрольной группой по промоторному сайту rs1800872 гена *IL10*, ответственного за регуляцию выработки кодированного противовоспалительного цитокина. Авторы определили, что частота минорного аллеля A rs1800872 у пациентов с КАС выше по сравнению с аналогичной частотой в контрольной группе (30% против 20, $p=6,2 \times 10^{-11}$). Также, продемонстрировано, что аллели rs1800896, rs1800871 и rs1800872, связанные с низкой продукцией *IL10*, формируют гаплотип (АТА), ассоциированный с высокой степенью кальцификации. При этом корреляции между отдельно взятым сайтом rs1800871 и КБКС определено не было [13]. В 2015 г. Y. An et al. подтвердили данные об ассоциации полиморфизмов гена *IL10* с КБКС [5]. В этом исследовании проведен анализ ассоциаций двух сайтов гена *IL10* (rs1800871 и rs1800872) с КАС или КМК у представителей трех народностей общим числом 1065 человек (605 – народность хан, 192 – уйгуры, 268 – казахи), проживающих в Китае. Установлено, что сайт rs1800871 связан с клапанной кальцификацией у населения хан и казахов по рецессивной модели наследования ($p < 0,001$ и $p = 0,031$ соответственно). В то же время rs1800872 ассоциирован с клапанной кальцификацией как для населения хан и казахов, так и уйгуров ($p < 0,001$, $p = 0,023$, $p = 0,009$ соответственно) по доминантной модели наследования, а разница оставалась статистически значимой и после многовариантного регулирования [5].

Поскольку гипертензия является фактором риска КБКС [35], логичны исследова-

ния в направлении экспрессии ангиотензинпревращающего фермента в развитии данного заболевания. V. Davutoglu, M. Nacak обследовали 82 пациента с КМК и 154 здоровых индивидуума контрольной группы [36]. Ими показано, что аллель I сайта rs4340 гена ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*) ассоциирован с повышенным риском развития КМК ($\chi^2=6,2$, $df=2$, $p=0,043$). F.S. Ertas et al. выявили статистически значимое влияние на тяжесть КАС аллеля D сайта rs4340 гена *ACE* (ОШ 3,2, 95% ДИ 1,5–7,2) при обследовании 305 пациентов с КАС [37].

Сигнальный путь через белки Klotho- β -Klotho-FGF-23 играет важную роль в фосфорно-кальциевом гомеостазе, влияя на синтез витамина D и всасывание фосфатов. Изменения в экспрессии этих белков могут влиять на развитие КБКС [38]. В исследовании N. Tangri et al. [39] было включено 1389 пациентов с КМК или КАС и 2139 здоровых лиц контрольной группы из Framingham Heart Study Offspring Cohort. Но вопреки выдвинутой гипотезе авторы не выявили связи полиморфизмов генов *Klotho*, β -*Klotho* и гена, кодирующего фактор роста фибробластов 23 (FGF-23), составляющих сигнальный путь Klotho- β -Klotho-FGF-23, с КБКС.

L.M. Moura et al. [40] впервые исследовали связь полиморфизмов гена антиоксидантного фермента параоксоназы *PON1* (сайты rs854560 и rs662) с КАС на выборке из 67 пациентов с этим заболеванием и на 251 здоровом человеке из контрольной группы. В соответствии с результатами их исследования аллель R сайта rs662 может быть рассмотрен как фактор риска развития КАС (83,2% в опытной группе, 72,9% – в контрольной, $p=0,01$). Кроме того, аллель R показан как предиктор скорости развития КАС (ОШ 1,35, 95% ДИ 1,1–1,7, $p=0,003$) в анализе многофакторной логической регрессии с введением поправок на пол, возраст, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, степени кальцификации клапана, гипертрофии

ЛЖ, применение статинов и исходную тяжесть КАС.

В том же году S.G. Ellis et al. провели исследование, включившее 265 пациентов с КАС и 961 человека контрольной группы [41]. Все образцы ДНК были генотипированы по 660 генным полиморфным сайтам, три из которых были статистически значимо ассоциированы с КАС (rs2276288 гена одного из типов миозина (*MYO7A*), $p=0,001$; rs5194 гена рецептора к ангиотензину II 1-го типа (*AGTR1*), $p=0,004$; и rs2071307 гена эластина (*ELN*), $p=0,005$) [41].

Наконец, коллектив американских авторов опубликовал результаты, показывающие, что мутации в гене раннего эмбрионального развития *NOTCH1* могут вызывать дефект развития АК, а затем осаждение кальция, вызывающего КАС [42]. В более поздних работах V. Garg et al. и K. Bosse et al. также представлены сигнальные пути *Notch1* в качестве причин развития КАС [43, 44]. В 2013 г. у канадцев французского происхождения было проведено генотипирование 14 молекулярных вариантов гена *NOTCH1*, в том числе редких мутаций [45]. Полиморфный сайт rs13290979, расположенный в интроне 2-го гена *NOTCH1*, продемонстрировал ассоциацию с КАС ($p=0,003$), и связь оставалась значимой после коррекции на множественные сравнения. Тем не менее после учета стратификации на контрольную группу эта ассоциация не являлась значимой ($p=0,088$) [45].

В завершение в ноябре 2015 г. была опубликована работа S. Guaique-Olarte et al., представляющая собой метаанализ двух полногеномных исследований по 474 и 486 случаев из исследовательских центров в Квебеке (Канада) и Париже (Франция) соответственно [46]. Авторы данного исследования определили 25 полиморфизмов генов предрасположенности. Сигнальный путь метаболизма кальция был самым крупным набором генов, имеющим умеренные ассоциативные связи с КАС. Два полиморфизма, расположенные в гене

RUNX2, кодирующем остеогенный транскрипционный фактор, продемонстрировали ассоциативную связь (ассоциативное исследование генома, $p=5,33 \times 10^{-5}$) с КАС [46]. Ген *CACNA1C*, кодирующий субъединицу потенциалзависимого кальциевого канала, был также связан с КБКС. Аналогично уровни экспрессии мРНК генов *RUNX2* и *CACNA1C* были выше у лиц, имеющих КБКС [46].

Обсуждение

В результате анализа опубликованных литературных данных об отечественных исследованиях в области поиска геномных предикторов развития КБКС мы не обнаружили какой-либо информации по данной проблеме. Русскоязычные публикации в основном касаются клинических характеристик [1, 47] и методов хирургического лечения [15] данного заболевания, тогда как информация о генах-кандидатах КБКС [2] частично отражает состояние вопроса в зарубежных изданиях, опубликованных на момент написания авторами соответствующих обзоров. На сегодняшний день известно о предрасположенности к развитию КБКС среди родственников. Изучение родословных позволило исключить сцепленное с полом наследование и считать КБКС заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования [16], но большая часть вопросов до конца не выяснена. Исследователи в основном сходятся во мнении, что КБКС следует рассматривать как отдельную и четко очерченную нозологическую форму с тонко регулируемым патогенетическим развитием. Тем не менее еще в 1999 г. отечественные ученые указывали на малое количество исследований в данной области, характерное для нашей страны [47]. Но и эти публикации в большинстве принадлежат кардиохирургам, а споры об этиологии кальцинозов клапанов сердца не утихают с 1904 г. [47]. Однако в отечественной литературе вопросы генетических предикторов и поиск генов-кандидатов обсуждаются только с позиции ссылок на за-

рубежные источники, представленные в настоящем обзоре [48, 49].

В то же время и опубликованные по проблеме изучения генетических предикторов КБКС статьи неоднозначны. Данные литературы имеют ряд несоответствий. Так, J.R. Ortлеpp et al. [22] идентифицировали аллель В полиморфного сайта rs1544410 гена *VDR* в качестве фактора риска развития КАС, однако его последователи (F. Schmitz et al. [23] и N. Gaudreault et al. [13]) не выявили такой связи на выборках большего размера. Более того, F. Schmitz et al. [23] обследовали пациентов из выборки той же клиники, что и J.R. Ortлеpp et al. [22], поэтому можно говорить об отсутствии популяционных различий между этими двумя исследованиями. Кроме того, N. Gaudreault et al. исследовали еще 19 полиморфных сайтов гена *VDR*, но не обнаружили статистически значимой связи с КАС [13], что свидетельствует об их (в лучшем случае) небольшой роли в развитии этого заболевания. Положительные результаты, полученные в первом исследовании J.R. Ortлеpp et al. [22], могли быть случайными вследствие неадекватного размера выборки, и это можно рассматривать как классический пример преждевременности интерпретации при построении выводов.

Кроме того, S.D. Avakian et al. выявили, что аллель $\epsilon 2$ гена *APOE* – фактор риска развития КАС [27], в то время как G.M. Novaro et al. получили аналогичные результаты по аллели $\epsilon 4$ [28], а J.R. Ortлеpp et al. [30] и N. Gaudreault et al. [13] не обнаружили никакой корреляции между вариантами гена *APOE* с КАС. Различия по статистически значимым аллелям могут зависеть от популяции, поскольку возможно, что различные аллели одного полиморфного сайта ассоциированы с КАС в бразильской [27] и американской популяциях [28], как это часто происходит с отдельными вариантами генов и носит популяционный приспособительный характер. Другими причинами подобных различий между

результатами при исследованиях могут быть различия по гендерно-возрастным и клинико-патологическим характеристикам либо по иным факторам, оказывающим влияние при интерпретации результатов исследований.

Помимо этого, два различных исследования, проведенных в турецкой популяции V. Davutoglu, M. Nacak и F.S. Ertas et al., идентифицировали как факторы риска клапанного стеноза обратные друг другу аллели сайта rs4340 гена *ACE* [36, 37]; однако они исследовали различные заболевания (КМК и КАС), и возможно, что оба аллеля одного полиморфного сайта противоположно ассоциированы с риском развития двух схожих, но все же разных клапанных патологий. Также существуют несоответствия в результатах различных исследований при изучении ассоциаций полиморфных сайтов гена *IL10*. Так, J.R. Ortлеpp et al. идентифицировали варианты аллели сайтов rs1800896, rs1800871 и rs1800872 как факторы риска тяжести КАС [34]. В противоположность, N. Gaudreault et al. продемонстрировали протективный эффект вариантного аллеля сайта rs1800896 и не выявили корреляции сайта rs1800871 и КАС во франко-канадской популяции [13]. Наконец, F. Schmitz et al. выявили положительную связь генотипа А/А сайта rs6254 гена *PTH* с КАС в отличие от N. Gaudreault et al., которые не получили аналогичных результатов [13, 23].

Тем не менее все эти несоответствия могут быть объяснены популяционной зависимостью связей или рядом иных причин, указанных выше.

При этом в отношении генов *TGFBI*, *CTGF*, *LPA* и *APOB* результаты различных исследований были сопоставимы. В том числе P. Nordstrom et al. и N. Gaudreault et al. не выявили связи полиморфизма гена *TGFBI* с КАС [13, 50], а J.R. Ortлеpp et al. и N. Gaudreault et al. не нашли корреляции между этим заболеванием и полиморфными сайтами гена *CTGF* [13, 34]. Тем не менее G. Thanassoulis et al. и P.R. Kamstrup et al.

получили схожие положительные результаты в отношении сайта rs10455872 гена *LPA* [31, 32], а S.D. Avakian et al. и N. Gaudreault et al. обнаружили связь полиморфизма гена *APOB* с КАС [13, 27]. В отношении других генных полиморфизмов имеются лишь единичные работы.

Все описанные ассоциации полиморфных сайтов, включенных в данный обзор генов, могут быть разделены на три группы в соответствии с уровнем доказательности их связи с клапанным стенозом. Можно сделать вывод, что для полиморфных сайтов гена *APOB* (rs1042031 и rs6725189), гена *ACE* (rs4340), гена *IL10* (rs1800896 и rs1800872) и гена *LPA* (rs10455872) описаны ассоциации с клапанным стенозом с относительно высоким уровнем доказательности, поскольку положительная связь с этой патологией была выявлена более чем в одной работе и не было исследований с отрицательным результатом. Гены сигнального пути кальциевых каналов (*RUNX2* и *CACNA1C*), результаты ассоциаций с которыми получены в двух полногеномных исследованиях с достаточным объемом выборок, ассоциированы с КБКС также с относительно высоким уровнем доказательности. Ряд других полиморфных сайтов, таких как rs1042636 гена *CaSR*, сайты rs3024491, rs3021094, rs1554286 и rs3024498 гена *IL10*, rs662 гена *PON1*, rs2276288 гена *MYO7A*, rs5194 гена *AGTR1* и rs2071307 гена *ELN*, могут быть ассоциированы с АС, а полиморфные сайты rs17659543 и rs13415097 гена *IL1F9* могут коррелировать с риском развития КМК с умеренным уровнем доказательности, поскольку их связь была подтверждена лишь в одном исследовании, однако отрицательных результатов в их отношении получено не было. Наконец, полиморфные сайты rs1544410 гена *VDR*, rs6254 гена *PTH* и rs1800871 гена *IL10*, а также аллели $\epsilon 2$ и $\epsilon 4$ гена *APOE* могут быть ассоциированы с КАС с низким уровнем доказательности, поскольку касательно них были получены как положительные, так и отрицательные

результаты в отношении 1:1. В то же время интегративная система этих генных полиморфных сайтов могла бы быть полезной в профилактике стеноза нативных и протезированных клапанов через определение групп риска и специфические профилактические мероприятия для них.

К сожалению, представляется невозможным сравнить полногеномные исследования и традиционные исследования типа случай-контроль по данной проблеме, поскольку на сегодняшний день полногеномных исследований недостаточно. Генетическая предрасположенность к развитию клапанного стеноза определенно может существовать; тем не менее к настоящему времени идентифицировано лишь несколько протективных и рискованных генотипов и аллелей. Кроме того, существует особый интерес в расшифровке геномных маркеров риска кальцификации биологических протезов клапанов сердца, однако таких исследований пока описано не было.

Выводы

Исследование связи между определенными генными полиморфизмами и риском развития клапанного кальцинированного стеноза довольно перспективно для идентификации групп риска и разработки системы профилактических мер, что может помочь снизить заболеваемость и смертность от этой патологии. Определение геномных предикторов КБС может быть достаточно ценным для практической кардиологии и кардиохирургии. Основными ограничениями проанализированных нами работ являются гетерогенность различных популяций, часто малый размер выборки и несоответствие методов генотипирования. Проведенных к настоящему времени релевантных исследований довольно мало. Результаты исследований по связи полиморфизма генов с КАС или КМК должны быть реплицированы на выборках большего объема. Дальнейшие исследования в различных популяциях на больших выборках и полногеномные ис-

следования необходимы для подтверждения ранее полученных результатов.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Литература

1. Егоров И.В. Сенильный аортальный стеноз: современное состояние проблемы (к 110-летию публикации И.Г. Менкеберга). *Consilium medicum*. 2014; 16 (1): 17–23.
2. Лутай М.И., Голикова И.П. Кальциноз венечных артерий, аорты клапанов сердца и ишемическая болезнь сердца: патофизиология, взаимосвязь, прогноз, стратификация риска. *Український кардіологічний журнал*. 2015; 2: 99–112.
3. Monckerg J.G. Der normale histologische Bau und die Sklerose Aortenklappen. *Virchows Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med.* 1904; 176: 472.
4. Schoen F.J., Levy R.J. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 79: 1072–80.
5. An Y., Wang Y.T., Ma Y.T., Wulasihan M., Huang Y. et al. IL-10 genetic polymorphisms were associated with valvular calcification in han, uygur and kazak populations in Xinjiang, China. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0128965.
6. Furukawa K. Recent advances in research on human aortic valve calcification. *J. Pharmacol. Sci.* 2014; 124: 129–37.
7. Kutikhin A.G., Yuzhalin A.E., Brusina E.B., Ponasenko A.V., Golovkin A.S., Barbarash O.L. Genetic predisposition to calcific aortic stenosis and mitral annular calcification. *Mol. Biol. Rep.* 2014; 41 (9): 5645–63.
8. Мартынович Т.В., Акимова Н.С., Федотов Э.А., Шварц Ю.Г. Полиморфизм генов, ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском, и когнитивные функции пациентов с хронической сердечной недостаточностью и здоровых лиц. Пилотное исследование. *Сердечная недостаточность*. 2015; 2: 93–9.
9. Rajatnann M., Evans F.J., Aikawa E., Grande-Allen K.J., Demer L.L. et al. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: a review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update. *Circulation*. 2011; 124: 1783–91.
10. Fox C.S. Vasan R.S., Parise H., Levy D., O'Donnell C.J. Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003; 107: 1492–6.
11. Li C., Xu S., Gotlieb A.I. The response to valve injury. A paradigm to understand the pathogenesis of heart valve disease. *Cardiovasc. Pathol.* 2011; 20: 183–90.
12. Cosmi J.E., Kort S., Tunick P.A., Rosenzweig B.P., Freedberg R.S. et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with «benign» aortic valve thickening. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 2345–7.
13. Gaudreault N., Ducharme V., Lamontagne M., Gauthier-Olarte S., Mathieu P. et al. Replication of genetic association studies in aortic stenosis in adults. *Am. J. Cardiol.* 2011; 108 (9): 1305–10.
14. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F., Antunes M.J., Barón-Esquivias G. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2451–96.
15. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Фатулаев З.Ф., Кемова С.Ш. Реконструкция фиброзного кольца митрального клапана при распространенном кальцинозе в сочетании с хирургическим лечением ишемической болезни сердца. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2014; 15 (5): 53–8.
16. Probst V., Le Scouarnec S., Legendre A., Jousseau V., Jaafar P. et al. Familial aggregation of calcific aortic valve stenosis in the western part of France. *Circulation*. 2006; 113 (6): 856–60.
17. Bella J.N., Tang W., Kraja A., Rao D.C., Hunt S.C. et al. Genome-wide linkage mapping for valve calcification susceptibility loci in hypertensive sibships: the Hypertension Genetic Epidemiology Network Study. *Hypertension*. 2007; 49: 453–60.
18. Duran C., Appleby N., Vardy M., Imelfort M., Edwards D., Batley J. Single nucleotide polymorphism discovery in barley using auto SNPdb. *Plant. Biotechnol. J.* 2009; 7 (4): 326–33.
19. Tierney M.J., Medcalf R.L. Plasminogen activator inhibitor type 2 contains mRNA instability elements within exon 4 of the coding region. Sequence homology to coding region instability determinants in other mRNAs. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 13675–84.
20. Mozos I., Marginean O. Links between vitamin D deficiency and cardiovascular diseases. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 109275.
21. Schmidt N., Brandsch C., Kühne H., Thiele A., Hirche F., Stangl G.I. Vitamin D receptor deficiency and low vitamin D diet stimulate aortic calcification and osteogenic key factor expression in mice. *PLoS One*. 2012; 7 (4): e35316.
22. Ortlepp J.R., Hoffmann R., Ohme F., Lauscher J., Bleckmann F. et al. The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic valve stenosis. *Heart*. 2001; 85: 635–8.
23. Schmitz F., Ewering S., Zerres K., Klomfass S., Hoffmann R., Ortlepp J.R. Parathyroid hormone gene variant and calcific aortic stenosis. *J. Heart Valve Dis.* 2009; 18: 262–7.
24. Alfadda T.I., Saleh A.M., Houillier P., Geibel J.P. Calcium-sensing receptor 20 years later. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2014; 307 (3): C221–31.
25. Turkmen F., Ozdemir A., Sevenc C., Eren P.A., Demiral S. Calcium-sensing receptor gene polymorphisms and cardiac valvular calcification in patients with chronic renal failure: a pilot study. *Hemodial. Int.* 2009; 13: 176–80.

26. Mathieu P., Boulanger M.C. Basic mechanisms of calcific aortic valve disease. *Can. J. Cardiol.* 2014; 30 (9): 982–93.
27. Avakian S.D., Annicchino-Bizzacchi J.M., Grinberg M., Ramires J.A., Mansura A.P. Apolipoproteins AI, B, and E polymorphisms in severe aortic valve stenosis. *Clin. Genet.* 2001; 60: 381–4.
28. Novaro G.M., Sachar R., Pearce G.L., Sprecher D.L., Griffin B.P. Association between apolipoprotein E alleles and calcific valvular heart disease. *Circulation.* 2003; 108 (15): 1804–8.
29. Arsenault B.J., Boekholdt S.M., Dubé M.P., Rhéaume E., Wareham N.J. et al. Lipoprotein (a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2014; 7 (3): 304–10.
30. Ortlepp J.R., Pillich M., Mevissen V., Krantz C., Kimmel M., Autschbach R. et al. APOE alleles are not associated with calcific aortic stenosis. *Heart.* 2006; 92: 1463–6.
31. Thanassoulis G., Campbell C.Y., Owens D.S., Smith J.G., Smith A.V. Genetic associations with valvular calcification and aortic. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (6): 503–12.
32. Kamstrup P.R., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Elevated lipoprotein (a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (5): 470–7.
33. Arsenault B.J., Dubé M.P., Brodeur M.R. Evaluation of links between high-density lipoprotein genetics, functionality, and aortic valve stenosis risk in humans. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34: 457–62.
34. Ortlepp J.R., Schmitz F., Mevissen V., Weiss S., Huster J. et al. The amount of calcium-deficient hexagonal hydroxyapatite in aortic valves is influenced by gender and associated with genetic polymorphisms in patients with severe calcific aortic stenosis. *Eur. Heart J.* 2004; 25 (6): 514–22.
35. Goldberg S.H., Elmariah S., Miller M.A., Fuster V. Insights into degenerative aortic valve disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50 (13): 1205–13.
36. Davutoglu V., Nacak M. Influence of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism on rheumatic valve involvement, valve severity and subsequent valve calcification. *J. Heart Valve Dis.* 2005; 14: 277–81.
37. Ertas F.S., Hasan T., Ozdol C., Gulec S., Atmaca Y. et al. Relationship between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and severity of aortic valve calcification. *Mayo Clin. Proc.* 2007; 82: 944–50.
38. Mattoo R.L. The roles of fibroblast growth factor (FGF)-23, α -Klotho and furin protease in calcium and phosphate homeostasis: a mini-review. *Indian J. Clin. Biochem.* 2014; 29 (1): 8–12.
39. Tangri N., Alam A., Wooten E.C., Huggins G.S. Lack of association of Klotho gene variants with valvular and vascular calcification in Caucasians: a candidate gene study of the Framingham Offspring Cohort. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 3998–4002.
40. Moura L.M., Faria S., Brito M., Pinto F.J., Kristensen S.D. et al. Relationship of PON1 192 and 55 gene polymorphisms to calcific valvular aortic stenosis. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* 2012; 2: 123–32.
41. Ellis S.G., Dushman-Ellis S., Luke M.M., Murugesan G., Kottke-Marchant K. et al. Pilot candidate gene analysis of patients ≥ 60 years old with aortic stenosis involving a tricuspid aortic valve. *Am. J. Cardiol.* 2012; 110: 88–92.
42. Garg V., Muth A.N., Ransom J.F., Schluterman M.K., Barnes R. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature.* 2005; 437: 270–4.
43. Garg V. Molecular genetics of aortic valve disease. *Curr. Opin. Cardiology.* 2006; 213: 180–4.
44. Bosse K., Hans C.P., Zhao N., Koenig S.N., Huang N. et al. Endothelial nitric oxide signaling regulates Notch1 in aortic valve disease. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2013; 60: 27–35.
45. Ducharme V., Guauque-Olarte S., Gaudreault N., Pibarot P., Mathieu P., Bossé Y. NOTCH1 genetic variants in patients with tricuspid calcific aortic valve stenosis. *J. Heart Valve Dis.* 2013; 22 (2): 142–9.
46. Guauque-Olarte S., Messika-Zeitoun D., Droit A., Lamontagne M., Tremblay-Marchand J. et al. Calcium signaling pathway genes RUNX2 and CACNA1C are associated with calcific aortic valve disease. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2015; 8 (6): 812–22.
47. Егоров И.В., Шостак Н.А., Артюхина Е.А. Аортальный стеноз дегенеративного генеза – проблема на пересечении мнений. *Российский кардиологический журнал.* 1999; 4: 50–3.
48. Цурко В.В. Остеопороз, кальцификация ткани и атерогенез: роль кальция и витамина D в пусковом механизме. *Клиническая геронтология.* 2009; 15 (2): 3–8.
49. Чипигина Н.С., Урвачева Г.М., Шостак Н.А. Клиническое значение идиопатического кальциноза кольца митрального клапана. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2011; 7 (4): 483–6.
50. Nordström P., Glader C.A., Dahlén G., Birgander L.S., Lorentzon R. et al. Oestrogen receptor alpha gene polymorphism is related to aortic valve sclerosis in postmenopausal women. *J. Intern. Med.* 2003; 254: 140–6.

References

1. Egorov I.V. Senile aortic stenosis: current state of problem (to the 110th anniversary of the I.G. Menkeberg's publication). *Consilium medicum.* 2014; 16 (1): 17–23 (in Russian).
2. Lutay M.I., Golikova I.P. Calcification of the coronary arteries, aorta, heart valves and ischemic heart disease: pathophysiology, relationship, prognosis, risk stratification. *Ukrain's'kyj kardiologichnyj zhurnal.* 2015; 2: 99–112 (in Russian).
3. Monckerg J.G. Der normale histologische Bau und die Sklerose Aortenklappen. *Virchows Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med.* 1904; 176: 472.
4. Schoen F.J., Levy R.J. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 79: 1072–80.

5. An Y., Wang Y.T., Ma Y.T., Wulasihan M., Huang Y. et al. IL-10 genetic polymorphisms were associated with valvular calcification in han, uigur and kazak populations in Xinjiang, China. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0128965.
6. Furukawa K. Recent advances in research on human aortic valve calcification. *J. Pharmacol. Sci.* 2014; 124: 129–37.
7. Kutikhin A.G., Yuzhalin A.E., Brusina E.B., Ponasenko A.V., Golovkin A.S., Barbarash O.L. Genetic predisposition to calcific aortic stenosis and mitral annular calcification. *Mol. Biol. Rep.* 2014; 41 (9): 5645–63.
8. Martynovich T.V., Akimova N.S., Fedotov E.A., Shvarts Yu.G. Polymorphism of genes associated with increased cardiovascular risk and cognitive functions in patients with chronic heart failure and healthy individuals. A pilot study. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2015; 2: 93–9 (in Russian).
9. Rajamannan M., Evans F.J., Aikawa E., Grande-Allen K.J., Demer L.L. et al. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: a review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update. *Circulation*. 2011; 124: 1783–91.
10. Fox C.S. Vasan R.S., Parise H., Levy D., O'Donnell C.J. Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003; 107: 1492–6.
11. Li C., Xu S., Gottlieb A.I. The response to valve injury. A paradigm to understand the pathogenesis of heart valve disease. *Cardiovasc. Pathol.* 2011; 20: 183–90.
12. Cosmi J.E., Kort S., Tunick P.A., Rosenzweig B.P., Freedberg R.S. et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with «benign» aortic valve thickening. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 2345–7.
13. Gaudreault N., Ducharme V., Lamontagne M., Gouaque-Olarte S., Mathieu P. et al. Replication of genetic association studies in aortic stenosis in adults. *Am. J. Cardiol.* 2011; 108 (9): 1305–10.
14. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F., Antunes M.J., Barón-Esquivias G. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2451–96.
15. Bockeria L.A., Bockeria O.L., Fatulaev Z.F., Kemovala S.Sh. Reconstruction of the fibrous ring of the mitral valve in advanced calcification in conjunction with surgical treatment of coronary heart disease. *Bulleten' Nauchnogo Tsentra Serdechno-Sosudistoy Khirurgii imeni A.N. Bakuleva Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk.* 2014; 15 (5): 53–8 (in Russian).
16. Probst V., Le Scouarnec S., Legendre A., Jousseau V., Jaafar P. et al. Familial aggregation of calcific aortic valve stenosis in the western part of France. *Circulation*. 2006; 113 (6): 856–60.
17. Bella J.N., Tang W., Kraja A., Rao D.C., Hunt S.C. et al. Genome-wide linkage mapping for valve calcification susceptibility loci in hypertensive sibships: the Hypertension Genetic Epidemiology Network Study. *Hypertension*. 2007; 49: 453–60.
18. Duran C., Appleby N., Vardy M., Imelfort M., Edwards D., Batley J. Single nucleotide polymorphism discovery in barley using auto SNPdb. *Plant. Biotechnol. J.* 2009; 7 (4): 326–33.
19. Tierney M.J., Medcalf R.L. Plasminogen activator inhibitor type 2 contains mRNA instability elements within exon 4 of the coding region. Sequence homology to coding region instability determinants in other mRNAs. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 13675–84.
20. Mozos I., Marginean O. Links between vitamin D deficiency and cardiovascular diseases. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 109275.
21. Schmidt N., Brandsch C., Kühne H., Thiele A., Hirche F., Stangl G.I. Vitamin D receptor deficiency and low vitamin D diet stimulate aortic calcification and osteogenic key factor expression in mice. *PLoS One*. 2012; 7 (4): e35316.
22. Ortlepp J.R., Hoffmann R., Ohme F., Lauscher J., Bleckmann F. et al. The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic valve stenosis. *Heart*. 2001; 85: 635–8.
23. Schmitz F., Ewering S., Zerres K., Klomfass S., Hoffmann R., Ortlepp J.R. Parathyroid hormone gene variant and calcific aortic stenosis. *J. Heart Valve Dis.* 2009; 18: 262–7.
24. Alfadda T.I., Saleh A.M., Houillier P., Geibel J.P. Calcium-sensing receptor 20 years later. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2014; 307 (3): C221–31.
25. Turkmen F., Ozdemir A., Sevinc C., Eren P.A., Demiral S. Calcium-sensing receptor gene polymorphisms and cardiac valvular calcification in patients with chronic renal failure: a pilot study. *Hemodial. Int.* 2009; 13: 176–80.
26. Mathieu P., Boulanger M.C. Basic mechanisms of calcific aortic valve disease. *Can. J. Cardiol.* 2014; 30 (9): 982–93.
27. Avakian S.D., Annicchino-Bizzacchi J.M., Grinberg M., Ramires J.A., Mansura A.P. Apolipoproteins AI, B, and E polymorphisms in severe aortic valve stenosis. *Clin. Genet.* 2001; 60: 381–4.
28. Novaro G.M., Sachar R., Pearce G.L., Sprecher D.L., Griffin B.P. Association between apolipoprotein E alleles and calcific valvular heart disease. *Circulation*. 2003; 108 (15): 1804–8.
29. Arsenaault B.J., Boekholdt S.M., Dubé M.P., Rhéaume E., Wareham N.J. et al. Lipoprotein (a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2014; 7 (3): 304–10.
30. Ortlepp J.R., Pillich M., Mevissen V., Krantz C., Kimmel M., Autschbach R. et al. APOE alleles are not associated with calcific aortic stenosis. *Heart*. 2006; 92: 1463–6.
31. Thanassoulis G., Campbell C.Y., Owens D.S., Smith J.G., Smith A.V. Genetic associations with

- valvular calcification and aortic. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (6): 503–12.
32. Kamstrup P.R., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Elevated lipoprotein (a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (5): 470–7.
 33. Arsenault B.J., Dubé M.P., Brodeur M.R. Evaluation of links between high-density lipoprotein genetics, functionality, and aortic valve stenosis risk in humans. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34: 457–62.
 34. Ortlepp J.R., Schmitz F., Mevissen V., Weiss S., Huster J. et al. The amount of calcium-deficient hexagonal hydroxyapatite in aortic valves is influenced by gender and associated with genetic polymorphisms in patients with severe calcific aortic stenosis. *Eur. Heart J.* 2004; 25 (6): 514–22.
 35. Goldberg S.H., Elmariah S., Miller M.A., Fuster V. Insights into degenerative aortic valve disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50 (13): 1205–13.
 36. Davutoglu V., Nacak M. Influence of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism on rheumatic valve involvement, valve severity and subsequent valve calcification. *J. Heart Valve Dis.* 2005; 14: 277–81.
 37. Ertas F.S., Hasan T., Ozdol C., Gulec S., Atmaca Y. et al. Relationship between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and severity of aortic valve calcification. *Mayo Clin. Proc.* 2007; 82: 944–50.
 38. Mattoo R.L. The roles of fibroblast growth factor (FGF)-23, α -Klotho and furin protease in calcium and phosphate homeostasis: a mini-review. *Indian J. Clin. Biochem.* 2014; 29 (1): 8–12.
 39. Tangri N., Alam A., Wooten E.C., Huggins G.S. Lack of association of Klotho gene variants with valvular and vascular calcification in Caucasians: a candidate gene study of the Framingham Offspring Cohort. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 3998–4002.
 40. Moura L.M., Faria S., Brito M., Pinto F.J., Kristensen S.D. et al. Relationship of PON1 192 and 55 gene polymorphisms to calcific valvular aortic stenosis. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* 2012; 2: 123–32.
 41. Ellis S.G., Dushman-Ellis S., Luke M.M., Murugesan G., Kottke-Marchant K. et al. Pilot candidate gene analysis of patients ≥ 60 years old with aortic stenosis involving a tricuspid aortic valve. *Am. J. Cardiol.* 2012; 110: 88–92.
 42. Garg V., Muth A.N., Ransom J.F., Schluterman M.K., Barnes R. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature.* 2005; 437: 270–4.
 43. Garg V. Molecular genetics of aortic valve disease. *Curr. Opin. Cardiology.* 2006; 213: 180–4.
 44. Bosse K., Hans C.P., Zhao N., Koenig S.N., Huang N. et al. Endothelial nitric oxide signaling regulates Notch1 in aortic valve disease. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2013; 60: 27–35.
 45. Ducharme V., Guauque-Olarte S., Gaudreault N., Pibarot P., Mathieu P., Bossé Y. NOTCH1 genetic variants in patients with tricuspid calcific aortic valve stenosis. *J. Heart Valve Dis.* 2013; 22 (2): 142–9.
 46. Guauque-Olarte S., Messika-Zeitoun D., Droit A., Lamontagne M., Tremblay-Marchand J. et al. Calcium signaling pathway genes RUNX2 and CACNA1C are associated with calcific aortic valve disease. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2015; 8 (6): 812–22.
 47. Egorov I.V., Shostak N.A., Artyukhina E.A. Aortic stenosis is a degenerative genesis – the problem at the intersection of opinions. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 1999; 4: 50–3 (in Russian).
 48. Tsurko V.V. Osteoporosis, tissue calcification and atherogenesis: the trigger role of calcium and vitamin D. *Klinicheskaya gerontologiya.* 2009; 15 (2): 3–8 (in Russian).
 49. Chipigina N.S., Urvacheva G.M., Shostak N.A. Clinical importance of idiopathic mitral annular calcification. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2011; 7 (4): 483–6 (in Russian).
 50. Nordström P., Glader C.A., Dahlén G., Birgander L.S., Lorentzon R. et al. Oestrogen receptor alpha gene polymorphism is related to aortic valve sclerosis in postmenopausal women. *J. Intern. Med.* 2003; 254: 140–6.

Поступила 01.06.2016