

ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ ДЕГЕНЕРАТИВНОГО АОРТАЛЬНОГО ПОРОКА

В. В. Чугунов^{1,2}, **А. Н. Молчанов**^{1,2}, **Л. А. Наумова**¹

¹ Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

² Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия

Цель – на основании опубликованных данных проанализировать факторы риска и патогенетические механизмы формирования дегенеративного аортального стеноза, а также возможность рассмотрения их как мишени для проведения консервативной терапии. **Материал и методы.** В работе использованы базы данных PubMed, Scopus, Cochrane Database of Systematic Reviews и др. с глубиной поиска 15 лет. Ключевые слова для поиска: дегенеративный стеноз аортального клапана, аортальный клапан. **Результаты.** В современной литературе дегенеративный стеноз аортального клапана рассматривается как многофакторный и многоступенчатый процесс, включающий такие этапы, как повреждение и развитие эндотелиальной дисфункции, накопление липидов, развитие асептического воспаления и дезадаптивной миофибробластической и остеогенной трансформации клапанных интерстициальных клеток, ведущей к фиброзу и кальцификации аортального клапана. При этом на каждом из этапов имеется своя мишень для замедления развития патологического процесса.

Ключевые слова: дегенеративный стеноз аортального клапана, аортальный клапан.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология;

14.01.26 Сердечно-сосудистая хирургия.

Автор для переписки: Чугунов Владимир Владимирович, e-mail: ruapostol@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Аортальный стеноз относится к распространенным порокам клапанов сердца, развитию которого более чем в 25 % случаев у пациентов старше 65 лет предшествует аортальный склероз [1]. У пациентов старше 70 лет частота встречаемости дегенеративного аортального стеноза составляет 70 % [2]. С учетом демографических тенденций (увеличение в мире числа людей старше 65 лет) предполагается рост к 2050 году

числа хирургических вмешательств в связи с развитием данной патологии до 850 тыс. пациентов, в то время как сегодня число таких операций достигает 300 тыс. Euro Heart Survey [3] установил, что у 44,6 % пациентов, которым проводилось хирургическое лечение, имеется значительный стеноз аортального клапана.

Предполагаемые предикторы развития дегенеративного стеноза аортального клапана аналогичны

RISK FACTORS AND PATHOGENESIS OF DEGENERATIVE AORTIC DISEASES

V. V. Chugunov^{1,2}, **A. N. Molchanov**^{1,2}, **L. A. Naumova**¹

¹ Surgut State University, Surgut, Russia

² District Cardiology Dispensary "Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery", Surgut, Russia

The study aims to analyze the published data on pathogenesis for the development of degenerative aortic valve stenosis as a possible target for conservative therapy. **Material and methods.** Literary sources from various databases such as PubMed, Scopus, Cochrane Database of Systematic Reviews with a search depth of 15 years are selected. "Degenerative aortic valve stenosis" and "aortic valve" are used as keywords. **Results.** Degenerative aortic valve stenosis is a multi-stage and multifactorial process. The pathological process includes stages: endothelial dysfunction and damage, lipid accumulation, aseptic inflammation, maladaptive myofibroblastic, and osteogenic transformation of valvular interstitial cells, which ultimately leads to fibrosis and calcification of the aortic valve. Each of the stages has its own target in order to slow down the pathological process.

Keywords: degenerative aortic valve stenosis, aortic valve.

Code: 14.03.03 Pathophysiology;

14.01.26 Cardiovascular Surgery.

Corresponding Author: Vladimir V. Chugunov, e-mail: ruapostol@gmail.com.

играющим роль в развитии атеросклероза. К ним относятся возраст, пол, курение, гиперхолестеринемия, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, лучевая терапия [4].

Для эффективного лечения дегенеративного стеноза аортального клапана необходимо его раннее выявление, и традиционно основной акцент в диагностике делается на эхокардиографическое выявление порока сердца. Однако в настоящее время ведутся исследования биомаркеров этого заболевания и возможных медикаментозных методов сдерживания его прогрессирования.

Цель – на основании опубликованных данных проанализировать факторы риска и патогенетические механизмы формирования дегенеративного аортального стеноза, а также возможность рассмотрения их как мишени для проведения консервативной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использованы базы данных PubMed, Scopus, Cochrane Database of Systematic Reviews и др. Глубина поиска – 15 лет. Ключевые слова для поиска: дегенеративный стеноз аортального клапана, аортальный клапан.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Дегенеративный стеноз аортального клапана – это длительный многолетний процесс, который включает накопление липидов, воспаление и развитие кальцификации в стенке аортального клапана [5]. Аортальный клапан с вентрикулярной и аортальной стороны покрыт эндотелием, под которым расположены несколько отличающиеся по гистологической характеристике в зависимости от стороны (вентрикулярная или аортальная) подэндотелиальный слой коллагена, мышечно-эластический и спонгиозный, или губчатый, слои. Спонгиозный слой, представленный преимущественно протеогликанами и меньшим количеством коллагеновых и эластических волокон, содержит наибольшее количество клеток: фибробластов, плохо дифференцированных мезенхимальных клеток и миофибробластов. Эндотелиальные клетки клапана похожи на эндотелий сосудов и определяют процессы проницаемости, в частности препятствуют субэндотелиальному проникновению липидов и моноцитов, а также тромбообразованию, участвуют в процессе воспаления. Образующиеся при этом провоспалительные цитокины меняют активность клеточных элементов клапана, или интерстициальных клеток [6–7]. Эти клетки имеют фибробластный фенотип и под влиянием микроокружения могут дифференцироваться в направлении как миофибробластов, так и остеобластов, ответственных за развитие клапанного склероза и кальцификации [8]. Интерстициальные клетки участвуют в процессах фиброобразования через ремоделирование матричных белков [9].

В настоящее время дегенеративный стеноз аортального клапана рассматривается как сложный многоступенчатый процесс, при котором имеют значение дисфункция эндотелия, субэндотелиальное накопление липидов, развитие асептического воспаления, чрезмерное производство и деградация внеклеточного матрикса, приводящие в итоге к кальцификации створок клапана [10]. Фиброзный слой аортального клапана, обращенный в сторону аорты, подвергается колебательному движению, которое активизирует

воспалительный процесс и приводит к повышенной экспрессии остеогенных факторов [11]. Целостность эндотелия является одним из условий сохранения клапанного гомеостаза [12]. Важнейшим фактором, повреждающим эндотелий, может быть избыточное гидродинамическое давление на клапан, которое рассматривается как инициальный механизм развития клапанного склероза [13–14]. Эндотелиальные повреждения характеризуются формированием своеобразных спаек между клапанными эндотелиальными клетками и подлежащей базальной мембраной и сопровождаются очаговой инфильтрацией макрофагами, отложениями кальция и липидов [15].

Локальные изменения кровотока, вызванные атеросклерозом, артериальной гипертензией или патологическими процессами самого клапана, приводят к изменению ламинарного кровотока на турбулентный, а он, в свою очередь, еще больше способствует дисфункции эндотелия. Данный факт согласуется с тем, что дегенеративный стеноз аортального клапана гораздо быстрее прогрессирует у людей с врожденным двустворчатым аортальным клапаном [16].

В интактном аортальном клапане коллагеновые волокна имеют организованную структуру, в дегенеративно измененном клапане количество коллагеновых волокон увеличивается, при этом волокна становятся все более плотными и дезорганизованными. Такое фиброзное ремоделирование клапанного матрикса управляется соотношением между двумя динамическими процессами – фиброзом и протеолизом. Первый связан с избыточным накоплением дезорганизованной волокнистой ткани, второй способствует активному ее разрушению. Нарушение динамического равновесия между этими процессами обуславливает и нарушение синтеза и деградации белков клапанного матрикса, ведет к его разрушению, формированию беспорядочно расположенных полостей и фиброзных ядер. Движущим механизмом этого процесса является индуцированная воспалением дифференцировка клапанных интерстициальных клеток в миофибробласты, в которых увеличивается экспрессия белков виментина и альфа-актин гладкомышечных клеток (SMA) [17]. В такой дифференцировке клапанных интерстициальных клеток ключевую роль играет трансформирующий фактор роста-1бета (TGF-1бета), который при помощи биохимических механизмов повышает экспрессию белков альфа-SMA и гладкомышечного белка 22-альфа (SM22a) [18]. Таким образом, TGF-1бета стимулирует миофибробласты, что приводит к фиброзу ткани клапана, увеличивая его жесткость [19]. Фиброз аортального клапана – это стадия, когда происходит утолщение створок без макроскопически видимого отложения кальция в клапанном матриксе [16].

К основным классам молекул, ответственных за деградацию клеток створок клапанного матрикса, относятся матриксные металлопротеиназы (ММП) и их тканевые ингибиторы (TIMP). ММП представляют собой семейство внеклеточных цинкзависимых эндопептидаз, переваривающих различные компоненты клапанного матрикса и участвующих практически во всех процессах ремоделирования ткани створок клапана. Плейотропные эффекты протеолитических ферментов ведут к усилению миграции воспалительных клеток, разрушению клапанного матрикса, активации/деактивации ряда сигнальных молекул, что обуславливает дегенеративные изменения коллагеновых во-

локон, предрасполагающие к кальцификации и ремоделированию створок клапана [20].

В дополнение к MMP и TIMP ремоделирование створок клапанного матрикса осуществляют также катепсины S/K/V, разрушающие эластин и в большой концентрации содержащиеся в пораженных клапанах [21]. Степень катепсин-опосредованной деградации створок клапанного матрикса регулируется их ингибитором – цистатином С, уровень которого также существенно повышен в пораженных клапанах [21]. Из-за протеазной активности катепсинов, а также других эластин-деградирующих веществ, эластические волокна пораженных клапанов подвергаются фрагментации и дезорганизации [22]. Это приводит к снижению содержания эластина в ткани клапана, увеличению содержания коллагена и увеличению жесткости ткани клапана, что, в свою очередь, снижает толерантность клапана к гидродинамическому удару, обуславливает повреждающее действие на эндотелий и ведет к патологической дифференцировке клапанных интерстициальных клеток [22].

Створки здорового аортального клапана почти лишены кровеносных сосудов, получение питательных веществ и кислорода происходит главным образом посредством диффузии [23]. Однако утолщение волокон створок клапанов вызывает гипоксию – ключевой фактор активации ангиогенных программ [24]. Неоваскуляризация в пораженном клапане коррелирует со степенью кальцификации [25]. Наиболее активный процесс ангиогенеза отмечается в очагах воспаления, где образуются крупные клеточные инфильтраты [25–26]. Ангиогенез усиливает поступление кислорода и питательных веществ в створки клапана, вызывая биоминерализацию аортального клапана, способствуя его окостенению за счет доставки циркулирующих остеогенных клеток-предшественников [27–29].

Уровень липопротеидов низкой плотности и липопротеина А коррелирует с патологическим ремоделированием аортального клапана [30], но только у пациентов моложе 70 лет [31]. В связи с этим выясняется возможность применения статинов для профилактики и лечения дегенеративного стеноза аортального клапана [32]. Помимо снижения уровня липидов статины уменьшают секрецию металлопротеиназ и провоспалительных цитокинов макрофагами и подавляют кальцификацию клапана *in vitro* [33]. Но статины не останавливают процесс склерозирования и кальцификации аортального клапана [34], не изменяют и даже повышают уровень сывороточного липопротеина А. Отсюда следует, что статины не могут использоваться в стандартной схеме лечения дегенеративного стеноза аортального клапана, но могут применяться на ранних стадиях развития патологического процесса [35].

Субэндотелиальный слой интактного аортального клапана содержит небольшое количество макрофагов и воспалительных клеток, в поврежденном клапане процесс хронического воспаления сопровождается обширной инфильтрацией макрофагами, Т-лимфоцитами и тучными клетками, высвобождающими большое количество хемоаттрактантов, в частности, таких как MCP-1 (моноцитарный хемотаксический протеин-1), CCL-2 (C-C motif ligand-2) и IL-8 (интерлейкин 8), усиливающих миграцию лейкоцитов [36]. Лейкоциты, взаимодействующие с молекулами адгезии и соответствующими лигандами на поверхности моноцитов и Т-клеток, опосредуют их трансэндотелиальную

миграцию [37]. Моноциты, проникая в субэндотелий, обильно его инфильтрируют и трансформируются в макрофаги, или «пенистые» клетки, под действием окисленного липопротеина низкой плотности [38].

Проникшие в субэндотелиальный слой иммунные клетки продуцируют провоспалительные и профибротические цитокины (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО-альфа (фактор некроза опухолей-альфа) и TGF-1 бета), стимулируют выработку активных форм кислорода и белков острой фазы, активацию протеолитических ферментов, дегрануляцию тучных клеток, пролиферацию иммунных клеток [39].

ФНО-альфа рассматривается в качестве основного индуктора воспалительного процесса, остеогенной дифференцировки клеток, апоптоза и биоминерализации. Повышенная экспрессия ФНО-альфа коррелирует со степенью отложения липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и индуцирует трансформацию миофибробластов в остеобласты, что приводит к образованию кальцифицированных конкрементов [40]. Экспериментальные исследования показали, что введение специфического ингибитора ФНО-альфа – Инфликсимаба – приводит к снижению экспрессии путей активации остеогенной трансформации миофибробластов и уменьшению отложений кальция в тканях клапана, но при этом никак не влияет на ожирение, уровень холестерина и уровень глюкозы в крови [41]. Установлено, что пациенты с тяжелым дегенеративным аортальным стенозом имеют повышенный уровень ФНО-альфа, который возвращается к нормальным значениям после протезирования аортального клапана [42].

Интерлейкины (ИЛ), наряду с ФНО-альфа, также вносят значительный вклад в прогрессирование хронического воспаления и остеогенную трансформацию клеток. Среди них к наиболее важным и изученным относятся ИЛ-1 бета, ИЛ-6, ИЛ-8, MCP-1/CCL2. Подобно ФНО-альфа, интерлейкины экспрессируют дополнительные пути активации остеогенной трансформации клапанного матрикса, а также межклеточное взаимодействие воспалительных клеток, что поддерживает воспалительный процесс и формирует порочный круг [43–44].

В настоящее время нет убедительных доказательств успешного применения статинов в лечении дегенеративного стеноза аортального клапана, однако общие с атеросклерозом патогенетические механизмы развития данного порока позволяют комплексно подходить к решению проблемы. Последние исследования рассматривают возможность комбинации статинов с препаратами антицитокинового действия, такими как инфликсимаб, канакинумаб, адалимумаб и этанерцепт. Комплексный эффект этих препаратов может препятствовать развитию воспалительного каскада [45–46].

Центральная роль MMP также может быть использована в терапевтических целях. Ингибиторы MMP потенциально могут применяться в качестве лечения или замедления прогрессирования не только дегенеративного стеноза аортального клапана, но и других сопутствующих заболеваний, таких как рак или атеросклероз [47–48]. Однако только один из этих препаратов прошел клинические испытания и имел значительные побочные эффекты и низкую эффективность [20]. В настоящее время продолжают разрабатываться более безопасного лекарства, но пока они безуспешны.

Было доказано, что ренин-ангиотензиновая система играет ключевую роль в регуляции артериального давления и участвует в развитии дегенеративного стеноза аортального клапана [47]. Основным эффектором является ангиотензин II, действующий через рецепторы: рецептор ангиотензина 1-го типа (AT1R) и рецептор ангиотензина 2-го типа (AT2R) [48]. Противовоспалительные, вазоконстриктивные и профибротические эффекты реализуются через рецепторы AT1R, а вазодилатационные, антифибротические и противовоспалительные эффекты реализуются через рецепторы AT2R [49]. Рецепторы AT1R в 4 раза чаще выявляются при стенозе аортального клапана и ассоциируются с дифференцировкой клапанных интерстициальных клеток в миофибробласты [50]. В связи с этим рецепторы ангиотензина II являются мишенью для медикаментозной терапии. В исследованиях по применению эналаприла, трандолаприла и рамиприла у пациентов с дегенеративным стенозом аортального клапана отмечены умеренная эффективность в отношении снижения конечного систолического давления в левом желудочке, объема и массы левого желудочка, а также улучшение переносимости физической нагрузки [51]. Некоторые ретроспективные исследования показали, что ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) замедляет кальцификацию клапана и улучшает выживаемость больных с дегенеративным стенозом аортального клапана, снижая риск сердечно-сосудистых событий [52], в то время как кандесартан в рандомизированных клинических исследованиях не показал в таких случаях своей эффективности [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, дегенеративный стеноз аортального клапана – это многоступенчатый и многофактор-

ный процесс. Он включает повреждение и развитие эндотелиальной дисфункции, накопление липидов, развитие асептического воспаления, миофибробластическую и остеогенную трансформацию клапанных интерстициальных клеток, что в конечном итоге приводит к фиброзу, а затем кальцификации аортального клапана. Значительные успехи, достигнутые в последние годы в изучении процессов, лежащих в основе развития дегенеративного стеноза аортального клапана, почти не отразились на результатах медикаментозной терапии, единственным способом лечения остается протезирование аортального клапана. Однако разработки по созданию более безопасных для применения лекарств, эффективных для лечения и профилактики дегенеративного аортального стеноза, все еще ведутся. Так, статины, ингибиторы протеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK-9) и ингибиторы адсорбции холестерина способны предотвращать как начало, так и прогрессирование атеросклероза, однако при дегенеративном стенозе аортального клапана их использование не так многообещающе. В отличие от статинов, иАПФ могут быть использованы на более поздних стадиях заболевания (миофибробластическая дифференцировка, фиброз). Еще одним потенциальным терапевтическим средством может быть антицитокиновая терапия, направленная на подавление воспаления, отложение ЛПНП и инфильтрацию клапанного матрикса макрофагами. Комбинирование гиполипидемических препаратов с антицитокиновыми препаратами и иАПФ может значительно замедлить прогрессирование патологии аортального клапана и, возможно, снизить частоту случаев протезирования аортального клапана.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Hull M. C., Morris C. G., Pepine C. J., Mendenhall N. Valvular Dysfunction and Carotid, Subclavian, and Coronary Artery Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma Treated with Radiation Therapy // *JAMA* 2003. No. 290. P. 2831–2837.
- Kon N. D., Westaby S., Amaraseena N., Pillai R., Cordell A. R. Comparison of Implantation Techniques Using Freestyle Stentless Porcine Aortic Valve // *The Annals of Thoracic Surgery*. 1995. No. 59. P. 857.
- lung B., Baron G., Butchart E. G. et al. A Prospective Survey of Patients with Valvular Heart Disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease // *European Heart Journal*. 2003. No. 24. P. 1231–1243.
- Yutzey K. E., Demer L. L., Body S. C. et al. Calcific Aortic Valve Disease: a Consensus Summary from the Alliance of Investigators on Calcific Aortic Valve Disease // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2014. No. 34. 2387–2393.
- Hutcheson J. D., Aikawa E., Merryman W. D. Potential Drug Targets for Calcific Aortic Valve Disease // *Nature Reviews Cardiology*. 2014. No. 11. P. 218–231.
- Gould S. T., Srigunapalan S., Simmons C. A., Anseth K. S. Hemodynamic and Cellular Response Feedback in Calcific Aortic Valve Disease // *Circulation Research*. 2013. No. 113. P. 186–197.
- Wang H., Leinwand L. A., Anseth K. S. Cardiac Valve Cells and their Microenvironment – Insights from In Vitro Studies // *Nature Reviews Cardiology*. 2014. No. 11. P. 715–727. DOI 10.1038/nrcardio.2014.162.
- Capoulade R., Mahmut A., Tastet L. et al. Impact of Plasma Lp-PLA2 Activity on the Progression of Aortic Stenosis: the PROGRESSA study // *JACC Cardiovascular Imaging*. 2014. No. 8. P. 26–33.
- Rutkovskiy A., Malashicheva A., Sullivan G. et al. Valve Interstitial Cells: the Key to Understanding the Pathophysiology of Heart Valve

REFERENCES

- Hull M. C., Morris C. G., Pepine C. J., Mendenhall N. Valvular Dysfunction and Carotid, Subclavian, and Coronary Artery Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma Treated with Radiation Therapy // *JAMA* 2003. No. 290. P. 2831–2837.
- Kon N. D., Westaby S., Amaraseena N., Pillai R., Cordell A. R. Comparison of Implantation Techniques Using Freestyle Stentless Porcine Aortic Valve // *The Annals of Thoracic Surgery*. 1995. No. 59. P. 857.
- lung B., Baron G., Butchart E. G. et al. A Prospective Survey of Patients with Valvular Heart Disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease // *European Heart Journal*. 2003. No. 24. P. 1231–1243.
- Yutzey K. E., Demer L. L., Body S. C. et al. Calcific Aortic Valve Disease: a Consensus Summary from the Alliance of Investigators on Calcific Aortic Valve Disease // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2014. No. 34. 2387–2393.
- Hutcheson J. D., Aikawa E., Merryman W. D. Potential Drug Targets for Calcific Aortic Valve Disease // *Nature Reviews Cardiology*. 2014. No. 11. P. 218–231.
- Gould S. T., Srigunapalan S., Simmons C. A., Anseth K. S. Hemodynamic and Cellular Response Feedback in Calcific Aortic Valve Disease // *Circulation Research*. 2013. No. 113. P. 186–197.
- Wang H., Leinwand L. A., Anseth K. S. Cardiac Valve Cells and their Microenvironment – Insights from In Vitro Studies // *Nature Reviews Cardiology*. 2014. No. 11. P. 715–727. DOI 10.1038/nrcardio.2014.162.
- Capoulade R., Mahmut A., Tastet L. et al. Impact of Plasma Lp-PLA2 Activity on the Progression of Aortic Stenosis: the PROGRESSA study // *JACC Cardiovascular Imaging*. 2014. No. 8. P. 26–33.
- Rutkovskiy A., Malashicheva A., Sullivan G. et al. Valve Interstitial Cells: the Key to Understanding the Pathophysiology of Heart Valve

- Calcification // *Journal of the American Heart Association*. 2017. No. 6. DOI 10.1161/JAHA.117.006339.
10. Cote N., Pibarot P., Clavel M. A. Incidence, Risk Factors, Clinical Impact, and Management of Bioprosthesis Structural Valve Degeneration // *Current Opinion in Cardiology*. 2017. No. 32. P. 123–129. DOI 10.1097/HCO.0000000000000372.
 11. Yip C. Y., Simmons C. A. The Aortic Valve Microenvironment and its Role in Calcific Aortic Valve Disease // *Cardiovascular Pathology*. 2011. No. 20. P. 177–182.
 12. Mathieu P., Boulanger M. C., Bouchareb R. Molecular Biology of Calcific Aortic Valve Disease: Towards New Pharmacological Therapies // *Expert Review Cardiovascular Therapy*. 2014. No. 12. P. 851–862.
 13. Gould S. T., Sriganapalan S., Simmons C. A. et al. Hemodynamic and Cellular Response Feedback in Calcific Aortic Valve Disease // *Circulation Research*. 2013. No. 113. P. 186–197. DOI 10.1161/CIRCRESAHA.112.300154.
 14. Dweck M. R., Boon N. A., Newby D. E. Calcific Aortic Stenosis a Disease of the Valve and the Myocardium // *Journal of the American College of Cardiology*. 2012. No. 60. P. 1854–1863. DOI 10.1016/j.jacc.2012.02.093.
 15. Michelena H. I., Prakash S. K., Corte A. D. et al. Bicuspid Aortic Valve: Identifying Knowledge Gaps and Rising to the Challenge from the International Bicuspid Aortic Valve Consortium (BAVCon) // *Circulation*. 2014. No. 129. P. 2691–2704. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007851.
 16. Coffey S., Cox B., Williams M. J. The Prevalence, Incidence, Progression, and Risks of Aortic Valve Sclerosis: a Systematic Review and Meta-Analysis // *Journal of the American College of Cardiology*. No. 63 (25). P. 2852–2861. DOI 10.1016/j.jacc.2014.04.018.
 17. Witt W., Jannasch A., Burkhard D. et al. Sphingosine-1-Phosphate Induces Contraction of Valvular Interstitial Cells from Porcine Aortic Valves // *Cardiovascular Research*. 2012. No. 93. P. 490–497. DOI 10.1093/cvr/cvs002.
 18. Chen J. H., Chen W. L., Sider K. L. et al. β -Catenin Mediates Mechanically Regulated, Transforming Growth Factor- β 1-Induced Myofibroblast Differentiation of Aortic Valve Interstitial Cells. Arteriosclerosis // *Thrombosis and Vascular Biology*. 2011. No. 31. P. 590–597. DOI 10.1161/ATVBAHA.110.220061.
 19. Wang H., Tibbitt M. W., Langer S. J. et al. Hydrogels Preserve Native Phenotypes of Valvular Fibroblasts through an Elasticity-Regulated PI3K/AKT Pathway // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. No. 110 (48). P. 19336–19341. DOI 10.1073/pnas.1306369110.
 20. Liu J., Khalil R. A. Matrix Metalloproteinase Inhibitors as Investigational and Therapeutic Tools in Unrestrained Tissue Remodeling and Pathological Disorders // *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2017. P. 355–420. DOI 10.1016/bs.pmbts.2017.04.003.
 21. Aikawa E., Aikawa M., Libby P. et al. Arterial and Aortic Valve Calcification Abolished by Elastolytic Cathepsin S Deficiency in Chronic Renal Disease // *Circulation*. No. 119 (13). P. 1785–1794. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.827972.
 22. Perrotta I., Russo E., Camastra C. et al. New Evidence for a Critical Role of Elastin in Calcification of Native Heart Valves: Immunohistochemical and Ultrastructural Study with Literature Review // *Histopathology*. No. 59 (3). P. 504–513. DOI 10.1111/j.1365-2559.2011.03977.x.
 23. Misfeld M., Sievers H. H. Heart Valve Macro- and Microstructure // *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. No. 362 (1484). P. 1421–1436. DOI 10.1098/rstb.2007.2125.
 24. Perrotta I., Moraca F. M., Sciangula A. et al. HIF-1 α and VEGF: Immunohistochemical Profile and Possible Function in Human Aortic Valve Stenosis // *Ultrastructural Pathology*. No. 39 (3). P. 198–206. DOI 10.3109/01913123.2014.991884.
 25. Syvaranta S., Helske S., Laine M., et al. Vascular Endothelial Growth Factor-Secreting Mast Cells and Myofibroblasts: a Novel Self-Perpetuating Angiogenic Pathway in Aortic Valve Stenosis // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. No. 30 (6). P. 1220–1227. DOI 10.1161/ATVBAHA.109.198267.
 26. Cote N., Mahmut A., Bosse Y. et al. Inflammation is Associated with the Remodeling of Calcific Aortic Valve Disease // *Inflammation*. No. 36 (3). P. 573–581. DOI 10.1007/s10753-012-9579-6.
 27. Dweck M. R., Boon N. A., Newby D. E. Calcific Aortic Stenosis a Disease of the Valve and the Myocardium // *Journal of the American College of Cardiology*. No. 60 (19). P. 1854–1863. DOI 10.1016/j.jacc.2012.02.093.

28. Liu X., Xu Z. Osteogenesis in Calcified Aortic Valve Disease: from Histopathological Observation Towards Molecular Understanding // *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. No. 122 (2). P. 156–161. DOI 10.1016/j.pbiomolbio.2016.02.002.
29. Parisi V., Leosco D., Ferro G. et al. The Lipid Theory in the Pathogenesis of Calcific Aortic Stenosis // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease*. No. 25 (6). P. 519–525. DOI 10.1016/j.numecd.2015.02.001.
30. Capoulade R., Chan K. L., Yeang C. et al. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Valve Stenosis // *Journal of the American College of Cardiology*. No. 66 (11). P. 1236–1246. DOI 10.1016/j.jacc.2015.07.020.
31. Mahabadi A. A., Kahlert P., Kahlert H. A. et al. Comparison of Lipoprotein(a)-Levels in Patients \geq 70 Years of Age with Versus Without Aortic Valve Stenosis (2018) // *The American Journal of Cardiology*. 2018. No. 122 (4). P. 645–649. DOI 10.1016/j.amjcard.2018.04.046.
32. Helske S., Otto C. M. Lipid Lowering in Aortic Stenosis: Still Some Light at the End of the Tunnel? // *Circulation*. No. 119 (20). P. 2653–2655. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.864421.
33. Osman L., Yacoub M. H., Latif N. et al. Role of Human Valve Interstitial Cells in Valve Calcification and Their Response to Atorvastatin // *Circulation*. 2006. No. 114. Sup. 1. P. 547–552. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.001115.
34. Teo K. K., Corsi D. J., Tam J. W. et al. Lipid Lowering on Progression of Mild to Moderate Aortic Stenosis: Meta-Analysis of the Randomized Placebo-Controlled Clinical Trials on 2344 Patients // *Canadian Journal of Cardiology*. No. 27 (6). P. 800–808. DOI 10.1016/j.cjca.2011.03.012.
35. Yeang C., Hung M. Y., Byun Y. S. et al. Effect of Therapeutic Interventions on Oxidized Phospholipids on Apolipoprotein B100 and Lipoprotein(a) // *Journal of Clinical Lipidology*. No. 10 (3). 594–603. DOI 10.1016/j.jacl.2016.01.005.
36. Steiner I., Stejskal V., Zacek P. Mast Cells in Calcific Aortic Stenosis // *Pathology – Research and Practice*. No. 214 (1). P. 163–168. DOI 10.1016/j.prp.2017.07.016.
37. Muller W. A. Mechanisms of Transendothelial Migration of Leukocytes // *Circulation Research*. No. 105 (3). P. 223–230. DOI 10.1161/CIRCRESAHA.109.200717.
38. Olsson M., Thyberg J., Nilsson J. Presence of Oxidized Low Density Lipoprotein in Nonrheumatic Stenotic Aortic Valves // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. No. 19 (5). P. 1218–1222.
39. Michaud M., Balardy L., Moulis G. et al. Proinflammatory Cytokines, Aging, and Age-Related Diseases // *Journal of the American Medical Directors Association*. No. 14 (12). P. 877–882. DOI 10.1016/j.jamda.2013.05.009.
40. Lin C. P., Huang P. H., Lai C. F. et al. Simvastatin Attenuates Oxidative Stress, NF- κ B Activation, and Artery Calcification in LDLR $^{-/-}$ Mice Fed with High Fat Diet Via Down-Regulation of Tumor Necrosis Factor- α and TNF Receptor 1 // *Public Library of Science ONE*. No. 10 (12). e0143686. DOI 10.1371/journal.pone.0143686.
41. Al-Aly Z., Shao J. S., Lai C. F. et al. Aortic MSx2-Wnt Calcification Cascade is Regulated by TNF-Alpha-Dependent Signals in Diabetic LDLR $^{-/-}$ Mice // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. No. 27 (12). P. 2589–2596. DOI 10.1161/ATVBAHA.107.153668.
42. Kastellanos S. S., Toumpoulis I. K., Aggeli C. et al. Time Course of C-Reactive Protein, Tumour Necrosis Factor-Alpha and Monocyte Chemoattractant Protein-1 Following the Surgical Treatment of Patients With Aortic Valve Stenosis // *Hellenic Journal Cardiology*. No. 48 (1). P. 5–14.
43. Nadlonek N., Lee J. H., Reece T. B. et al. Interleukin-1 Beta Induces an Inflammatory Phenotype in Human Aortic Valve Interstitial Cells Through Nuclear Factor Kappa Beta // *The Annals Thoracic Surgery*. No. 96 (1). P. 155–162. DOI 10.1016/j.athoracsur.2013.04.013.
44. Isoda K., Matsuki T., Kondo H. et al. Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist Induces Aortic Valve Disease in BALB/c Mice. *Arteriosclerosis // Thrombosis and Vascular Biology*. No. 30 (4). P. 708–715. DOI 10.1161/ATVBAHA-109.201749.
45. Wang W. G., He Y. F., Chen Y. L. et al. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Levels and Aortic Valve Calcification: A Prospective, Cross Sectional Study // *J Int Med Res*. No. 44 (4). P. 865–874. DOI 10.1177/0300060516648030.
46. Winer A., Adams S., Mignatti P. Matrix Metalloproteinase Inhibitors in Cancer Therapy: Turning Past Failures Into Future Successes // *Molecular Cancer Therapeutics*. No. 17 (6). P. 1147–1155. DOI 10.1158/1535-7163.MCT-17-0646
28. Liu X., Xu Z. Osteogenesis in Calcified Aortic Valve Disease: from Histopathological Observation Towards Molecular Understanding // *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. No. 122 (2). P. 156–161. DOI 10.1016/j.pbiomolbio.2016.02.002.
29. Parisi V., Leosco D., Ferro G. et al. The Lipid Theory in the Pathogenesis of Calcific Aortic Stenosis // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease*. No. 25 (6). P. 519–525. DOI 10.1016/j.numecd.2015.02.001.
30. Capoulade R., Chan K. L., Yeang C. et al. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Valve Stenosis // *Journal of the American College of Cardiology*. No. 66 (11). P. 1236–1246. DOI 10.1016/j.jacc.2015.07.020.
31. Mahabadi A. A., Kahlert P., Kahlert H. A. et al. Comparison of Lipoprotein(a)-Levels in Patients \geq 70 Years of Age with Versus Without Aortic Valve Stenosis (2018) // *The American Journal of Cardiology*. 2018. No. 122 (4). P. 645–649. DOI 10.1016/j.amjcard.2018.04.046.
32. Helske S., Otto C. M. Lipid Lowering in Aortic Stenosis: Still Some Light at the End of the Tunnel? // *Circulation*. No. 119 (20). P. 2653–2655. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.864421.
33. Osman L., Yacoub M. H., Latif N. et al. Role of Human Valve Interstitial Cells in Valve Calcification and Their Response to Atorvastatin // *Circulation*. 2006. No. 114. Sup. 1. P. 547–552. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.001115.
34. Teo K. K., Corsi D. J., Tam J. W. et al. Lipid Lowering on Progression of Mild to Moderate Aortic Stenosis: Meta-Analysis of the Randomized Placebo-Controlled Clinical Trials on 2344 Patients // *Canadian Journal of Cardiology*. No. 27 (6). P. 800–808. DOI 10.1016/j.cjca.2011.03.012.
35. Yeang C., Hung M. Y., Byun Y. S. et al. Effect of Therapeutic Interventions on Oxidized Phospholipids on Apolipoprotein B100 and Lipoprotein(a) // *Journal of Clinical Lipidology*. No. 10 (3). 594–603. DOI 10.1016/j.jacl.2016.01.005.
36. Steiner I., Stejskal V., Zacek P. Mast Cells in Calcific Aortic Stenosis // *Pathology – Research and Practice*. No. 214 (1). P. 163–168. DOI 10.1016/j.prp.2017.07.016.
37. Muller W. A. Mechanisms of Transendothelial Migration of Leukocytes // *Circulation Research*. No. 105 (3). P. 223–230. DOI 10.1161/CIRCRESAHA.109.200717.
38. Olsson M., Thyberg J., Nilsson J. Presence of Oxidized Low Density Lipoprotein in Nonrheumatic Stenotic Aortic Valves // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. No. 19 (5). P. 1218–1222.
39. Michaud M., Balardy L., Moulis G. et al. Proinflammatory Cytokines, Aging, and Age-Related Diseases // *Journal of the American Medical Directors Association*. No. 14 (12). P. 877–882. DOI 10.1016/j.jamda.2013.05.009.
40. Lin C. P., Huang P. H., Lai C. F. et al. Simvastatin Attenuates Oxidative Stress, NF- κ B Activation, and Artery Calcification in LDLR $^{-/-}$ Mice Fed with High Fat Diet Via Down-Regulation of Tumor Necrosis Factor- α and TNF Receptor 1 // *Public Library of Science ONE*. No. 10 (12). e0143686. DOI 10.1371/journal.pone.0143686.
41. Al-Aly Z., Shao J. S., Lai C. F. et al. Aortic MSx2-Wnt Calcification Cascade is Regulated by TNF-Alpha-Dependent Signals in Diabetic LDLR $^{-/-}$ Mice // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. No. 27 (12). P. 2589–2596. DOI 10.1161/ATVBAHA.107.153668.
42. Kastellanos S. S., Toumpoulis I. K., Aggeli C. et al. Time Course of C-Reactive Protein, Tumour Necrosis Factor-Alpha and Monocyte Chemoattractant Protein-1 Following the Surgical Treatment of Patients With Aortic Valve Stenosis // *Hellenic Journal Cardiology*. No. 48 (1). P. 5–14.
43. Nadlonek N., Lee J. H., Reece T. B. et al. Interleukin-1 Beta Induces an Inflammatory Phenotype in Human Aortic Valve Interstitial Cells Through Nuclear Factor Kappa Beta // *The Annals Thoracic Surgery*. No. 96 (1). P. 155–162. DOI 10.1016/j.athoracsur.2013.04.013.
44. Isoda K., Matsuki T., Kondo H. et al. Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist Induces Aortic Valve Disease in BALB/c Mice. *Arteriosclerosis // Thrombosis and Vascular Biology*. No. 30 (4). P. 708–715. DOI 10.1161/ATVBAHA-109.201749.
45. Wang W. G., He Y. F., Chen Y. L. et al. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Levels and Aortic Valve Calcification: A Prospective, Cross Sectional Study // *J Int Med Res*. No. 44 (4). P. 865–874. DOI 10.1177/0300060516648030.
46. Winer A., Adams S., Mignatti P. Matrix Metalloproteinase Inhibitors in Cancer Therapy: Turning Past Failures Into Future Successes // *Molecular Cancer Therapeutics*. No. 17 (6). P. 1147–1155. DOI 10.1158/1535-7163.MCT-17-0646

47. Dorman G., Cseh S., Hajdu I. et al. Matrix Metalloproteinase Inhibitors: a Critical Appraisal of Design Principles and Proposed Therapeutic Utility // *Drugs*. No. 70 (8). P. 949–964. DOI 10.2165/11318390-000000000-00000.
48. Peltonen T., Ohukainen P., Ruskoaho H. et al. Targeting Vasoactive Peptides for Managing Calcific Aortic Valve Disease // *Annals of Internal Medicine*. No. 49 (1). P. 63–74. DOI 10.1080/07853890.2016.1231933.
49. Karnik S. S., Unal H., Kemp J. R. et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIX. Angiotensin Receptors: Interpreters of Pathophysiological Angiotensinergic Stimuli // *Pharmacological Reviews*. No. 67. P. 754–819. DOI 10.1124/pr.114.010454.
50. Helske S., Lindstedt K. A., Laine M. et al. Induction of Local Angiotensin II Producing Systems in Stenotic Aortic Valves // *Journal of the American College of Cardiology*. No. 44 (9). P. 1859–1866. DOI 10.1016/j.jacc.2004.07.054.
51. Bull S., Loudon M., Francis J. M. et al. A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Trial of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Ramipril in Aortic Stenosis (RIAS trial) // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. No. 16 (8). P. 834–841. DOI 10.1093/ehjci/jev043.
52. Nadir M. A., Wei L., Elder D. H. et al. Impact of Renin-Angiotensin System Blockade Therapy on Outcome in Aortic Stenosis // *Journal of the American College of Cardiology*. No. 58 (6). P. 570–576. DOI 10.1016/j.jacc.2011.01.063.
53. Helske-Suihko S., Laine M., Lommi J. et al. Is Blockade of the Renin-Angiotensin System Able to Reverse the Structural and Functional Remodeling of the Left Ventricle in Severe Aortic Stenosis? // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. No. 65 (3). P. 233–240. DOI 10.1097/FJC.0000000000000182.
47. Dorman G., Cseh S., Hajdu I. et al. Matrix Metalloproteinase Inhibitors: a Critical Appraisal of Design Principles and Proposed Therapeutic Utility // *Drugs*. No. 70 (8). P. 949–964. DOI 10.2165/11318390-000000000-00000.
48. Peltonen T., Ohukainen P., Ruskoaho H. et al. Targeting Vasoactive Peptides for Managing Calcific Aortic Valve Disease // *Annals of Internal Medicine*. No. 49 (1). P. 63–74. DOI 10.1080/07853890.2016.1231933.
49. Karnik S. S., Unal H., Kemp J. R. et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIX. Angiotensin Receptors: Interpreters of Pathophysiological Angiotensinergic Stimuli // *Pharmacological Reviews*. No. 67. P. 754–819. DOI 10.1124/pr.114.010454.
50. Helske S., Lindstedt K. A., Laine M. et al. Induction of Local Angiotensin II Producing Systems in Stenotic Aortic Valves // *Journal of the American College of Cardiology*. No. 44 (9). P. 1859–1866. DOI 10.1016/j.jacc.2004.07.054.
51. Bull S., Loudon M., Francis J. M. et al. A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Trial of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Ramipril in Aortic Stenosis (RIAS trial) // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. No. 16 (8). P. 834–841. DOI 10.1093/ehjci/jev043.
52. Nadir M. A., Wei L., Elder D. H. et al. Impact of Renin-Angiotensin System Blockade Therapy on Outcome in Aortic Stenosis // *Journal of the American College of Cardiology*. No. 58 (6). P. 570–576. DOI 10.1016/j.jacc.2011.01.063.
53. Helske-Suihko S., Laine M., Lommi J. et al. Is Blockade of the Renin-Angiotensin System Able to Reverse the Structural and Functional Remodeling of the Left Ventricle in Severe Aortic Stenosis? // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. No. 65 (3). P. 233–240. DOI 10.1097/FJC.0000000000000182.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чугунов Владимир Владимирович – аспирант кафедры кардиологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; врач – сердечно-сосудистый хирург, Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0002-6777-0814.

E-mail: ruapostol@gmail.com

Молчанов Андрей Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; врач – сердечно-сосудистый хирург, Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0001-9419-1167.

E-mail: amolchanov432@gmail.com

Наумова Людмила Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0003-1145-3710.

E-mail: naumovala@yandex.ru

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir V. Chugunov – Postgraduate, Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University; Cardio-vascular Surgeon, District Cardiology Dispensary “Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery”, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0002-6777-0814.

E-mail: ruapostol@gmail.com

Andrey N. Molchanov – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University; Cardio-vascular Surgeon, District Cardiology Dispensary “Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery”, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0001-9419-1167.

E-mail: amolchanov432@gmail.com

Lyudmila A. Naumova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0003-1145-3710.

E-mail: naumovala@yandex.ru