



Материал поступил в редакцию: 17-10-2016
Материал принят к печати: 27-11-2016
УДК 6161;616-089;617.5

Aortopathy pathophysiology features in patients with bicuspid aortic valve.

Arystan Seidalin¹, Turlybek Tuganbekov², Vladimir Dikolayev^{2,3}, Serik Aitaliyev³

¹ «City Cardiological Center», department of Cardiac Surgery. Almaty, Kazakhstan

² «Astana Medical University». department of Surgery. Astana, Kazakhstan

³ «National Scientific Medical Research Center». department of Cardiac Surgery. Astana, Kazakhstan

Abstract

This review is devoted to one of the vital topics in cardiovascular surgery – pathophysiology of an aortopathy in case of bicuspid aortic valve. In the article reviewed the modern point of view on a problem considering new achievements in genetics, molecular biology and altered haemodynamic.

Key words: aortic aneurysm-bicuspid aortic valve-metalloproteinase.

J Clin Med Kaz 2016; 3(41):14-20. doi: 10.23950/1812-2892-2016-3-14-20

Corresponding author: Dikolayev Vladimir, National Scientific Medical Research Center, Kazakhstan, Astana. Tel: +77752249806. E-mail: dikolayevv@mail.ru

ЕКІ ЖАҚТАУЛЫ АОРТАЛЫҚ ҚАҚПАШАСЫ БАР ПАЦИЕНТТЕРДЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЯЛЫҚ АОРТОПАТИЯНЫҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ.

Сейдалин А.О.¹, Туғанбеков Т.У.², Диколаев В.Д.^{2,3}, Айталиев С.Е.³.

¹ «Қалалық кардиологиялық орталық», кардиохирургия бөлімшесі, Алматы, Қазақстан

² «Астана медицина университеті», хирургия кафедрасы, Астана, Қазақстан

³ «Ұлттық ғылыми медициналық орталық», кардиохирургия бөлімшесі, Астана, Қазақстан

Тұжырымдама

Әдебиетке болжамдалған шолу қантамырлық-жүрек хирургиясының өзекті тақырыптарының бірі – екі жақтаулы аорталық қақпашасы бар пациенттерде патофизиологиялық аортопатияның ерекшеліктеріне арналған. Мақалада генетикадағы, молекулалық биологиядағы, гемодинамика патологиясындағы жаңа жетістіктер ескеріле отырып, проблемаға заманауи тұрғыдағы көзқарас берілген.

Маңызды сөздер: аорта аневризмi - екі жақтаулы аорталық қақпаша - металлопротеиназдар.

ОСОБЕННОСТИ ПАТОФИЗИОЛОГИИ АОРТОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДВУСТВОРЧАТЫМ АОРТАЛЬНЫМ КЛАПАНОМ.

Сейдалин А.О.¹, Туғанбеков Т.У.², Диколаев В.Д.^{2,3}, Айталиев С.Е.³.

¹ «Городской кардиологический центр», отделение кардиохирургии, Алматы, Казахстан

² «Медицинский Университет Астана», кафедра хирургии, Астана, Казахстан

³ «Национальный научный медицинский центр», отделение кардиохирургии, Астана, Казахстан

Резюме.

Предполагаемый обзор литературы посвящен одной из актуальных тем в сердечно-сосудистой хирургии – патофизиологии аортопатии при двустворчатом аортальном клапане. В статье дан современный взгляд на проблему с учетом новых достижений в генетике, молекулярной биологии, патологии гемодинамики.

Ключевые слова: аневризма аорты - двустворчатый аортальный клапан - металлопротеиназы.

Введение

Двустворчатый аортальный клапан (ДАК) один самых распространенных врожденных пороков сердца, затрагивающий примерно 1-2% популяции населения [1]. ДАК может сочетаться со значительной дисфункцией аортального клапана (АК), что проявляется в формировании стеноза или недостаточности, а также иметь повышенную предрасположенность к развитию инфекционного эндокардита. Дополнительно ДАК также может сочетаться с патологией стенки аорты, которая включает коарктацию аорты, расслоение аорты, дилатацию аорты с последующим формированием аневризмы [2]. У многих пациентов с ДАК могут развиваться осложнения в течение жизни, что требует продолжительного наблюдения и своевременного хирургического вмешательства.

Аортопатия, ассоциированная с ДАК

Нормальная стенка аорты состоит из трех слоев: внутренний слой (интима), состоящий из эндотелиальных клеток; утолщенный средний слой (медия), состоящий из гладкомышечных клеток, погруженных в экстрацеллюлярный матрикс, а также примерно из 50 пластинок эластических и коллагеновых волокон, отвечающих за эластичность и силу растяжения аорты; плотный адвентициальный слой, состоящий из коллагеновых волокон [3].

Аневризма аорты - это увеличение размера аорты выше установленного порога в зависимости от возраста, пола и индекса массы тела. Среднегодовой прирост размера аневризмы восходящего отдела аорты составляет примерно от 0,1 до 1,0 см в год [4]. Результаты исследований в отношении распространенности аневризмы восходящего отдела аорты в сочетании с ДАК различны. ДАК и синдром Марфана несут жизнеугрожающие осложнения, такие как разрыв и расслоение, однако распространенность синдрома Марфана все еще остается достаточно низкой (0,01-0,02%) в сравнении с ДАК (0,5-1%) [5]. Как результат этого, частота встречаемости случаев аневризмы аорты в популяции среди пациентов с ДАК выше в сравнении с пациентами с синдромом Марфана [2]. Важно иметь в виду, что пациенты с большими размерами аорты имеют существенный риск смертности в течении 5 лет, особенно когда диаметр аорты достигает 6 см [6]. В связи с этим, оперативное вмешательство показано при достижении размера аневризмы аорты более 5

см или, когда имеется быстрое прогрессирование дилатации аорты более 0,5 см в год [4]. Однако при решении вопроса о вмешательстве должны быть учтены другие критерии, основанные на симптомах, семейном анамнезе, наличии расслоения.

Патофизиология

В большинстве случаев этиология аневризм восходящего отдела аорты (АВОА) остается неизвестной и часто определяется как идиопатическая [7]. В отличие от аневризм нисходящего отдела аорты, АВОА не всегда является результатом атеросклероза [8, 9]. АВОА может быть клиническим компонентом среди наследственных заболеваний, таких как синдром Марфана, Элерса-Данло. ДАК также является наследственным заболеванием с повышенным риском возникновения аневризмы восходящего отдела аорты.

Анатомические границы заболеваний ДАК

Развитие ДАК это часть большого спектра структурных патологий развития, включающих магистральные сосуды. АК и восходящий отдел аорты (ВОА) имеют общее развитие: оба развиваются из клеток нервного гребня [10]. Гладкомышечные клетки (ГМК), которые подвергаются апоптозу в среднем слое ВОА, также имеют происхождение из нервного гребня [11]. Ствол легочной артерии проявляет сходные с ВОА в сочетании с ДАК гистопатологические изменения [12, 13]. Частая взаимосвязь между ДАК и коарктацией аорты (КА) в сочетании или без синдрома Тернера может указывать на то, что заболевания магистральных сосудов, связанные с ДАК, распространяются до артериальной связки (рисунок 1) [14, 15].

Генетика

Несколько исследований, имеющих отношение к наследственности ДАК, выявили большой охват заболеваемости в семьях пациентов. Glick и Roberts отметили, что 17 пациентов (24%) из 171 членов семей, с 2-мя и более членами из одной семьи страдали стенозом АК, имеющими морфологию ДАК [16]. Huntington и др. используя ЭхоКГ скрининг 190 родственников первой линии родства пациентов с ДАК выявил 9,1% заболеваемость, предполагая, что ДАК имеет аутосомально-доминантный тип наследования с пониженной пенетрантностью [17]. Стрелли др. используя метод дисперсионного анализа обнаружил, что наследуемость ДАК составляет 89%. Исходя из этого, был сделан вывод, что ДАК является полностью генетически детерминированным признаком и мутации в различных генах ответственны за формирование порока [18]. Эпидемиологические исследования выявили, что ДАК является наследуемым признаком саутосомально-доминантным типом наследования с пониженной пенетрантностью и изменчивой экспрессивностью [19,20]. Преимущественное доминирование у мужчин (соотношение признака по полу - мужчины к женщинам 3:1), также как и сочетание ДАК с синдромом Тернера (признак 45X хромосомы) предполагает этиологию, связанную с X хромосомой [21]. В последующих исследованиях были найдены области в хромосомах 5q,13q, 18q, которые имеют более сильную связь с признаком ДАК [22]. Мутации в гене NOTCH1 (9q34-35) ведут к патологии передачи информации,

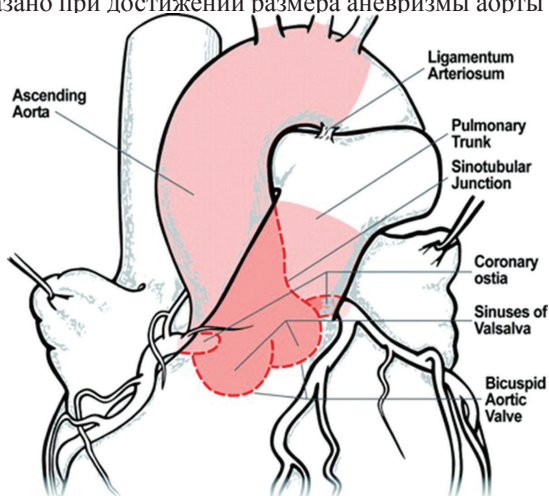


Рисунок 1 - Схематическое изображение анатомических границ патологии, сочетанных с ДАК (розовым цветом отмечены структуры, подверженных патологии)

которые ответственны не только за формирование ДАК, но и за ускоренный процесс кальцификации створок клапана (таблица 1) [23, 24]. Мутации в факторе транскрипции GATA6 были ассоциированы с врожденными пороками сердца, включая тетраду Фалло, общий артериальный ствол, дефект межпредсердной перегородки [25, 26]. Ген GATA6 участвует во внутриутробном формировании выходного тракта и деление данного гена в клетках нервного гребня у мышей приводит к внутриутробной летальности,

вследствие спектра патологий со стороны дуги аорты и внутрисердечных дефектов [27]. Lipi др. исследуя наследуемость в семьях ДАК, предположили связь между GATA6 и ДАК. Интересно, что локус GATA6 находится в 18qхромосоме, но в настоящее время не было обнаружено мутации в данном локусе у пациентов с ДАК [22].

Таблица 1 Мутации генов и фенотипические признаки патологии сердечно-сосудистой системы

Пораженный ген	Синдром	Фенотипические признаки патологии сердечно-сосудистой системы	Мутации генов и их проявления у пациентов с ДАК
NOTCH1		ДАК, кальцификация, ДАК с формированием аневризмы аорты.	R1108X, H1505del, T596M, P179N, A1343V, P1390T
GATA6		ДМПП, Тетрада Фалло	Обнаружение ДАК у матери пациента с ДМПП
FBN1	Синдром Марфана	Пролапс митрального клапана, аневризма аорты	Пониженное содержание FBN1
UFD1L	Синдром Ди Георга, велокардио-фациальный синдром	Тетрада Фалло, ДМЖП, правостороннее расположение дуги аорты, атипичное отхождение правой подключичной артерии	Нет данных
ACTA2		Аневризма грудного отдела и расслоение	Наследование ДАК у членов семьи
NOXA1	Синдром Bosley-Salih-Aloainy, дискинетический синдром Атабаски	Тетрада Фалло, ДАК, дефект межжелудочковой перегородки	Нет данных
KCNJ2	Синдром Андерсена	ДАК, ДАК с коарктацией аорты, стеноз клапана легочной артерии	R67W

Генетики также выявили нарушения в метаболизме компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) (эластин, коллаген, протеогликаны), которые могут приводить к порокам развития со стороны сердечно-сосудистой системы. Например, мутации в FBN1 - гликопротеин ЭЦМ, функцией которого является сохранение эластичности створок клапанов, стенки аорты, путем связывания ГМК к эластическим волокнам, были обнаружены у пациентов с синдромом Марфана. Дефицит фибриллина-1 приводит к отрыву ГМК от эластина и коллагена, индуцируя апоптоз и потерю структурной целостности матрикса [28-30]. Более того, низкое содержание FBN1 в стенке аорты было обнаружено также у пациентов с ДАК [31]. В 2-х исследованиях препаратов стенки аорты было показано снижение содержания фибриллина-1 у пациентов с ДАК в сравнении с пациентами с трехстворчатым аортальным клапаном (ТАК). Хотя пациенты с ДАК имеют схожие с синдромом Марфана гистопатологические находки, мутации в гене FBN1, кодирующем фибриллин-1 не найдено [32].

Другой вероятной причиной формирования ДАК может быть патология гена UFD1L в 22 хромосоме, приводящая к нарушению регуляции метаболизма убиквитина. ДАК сочетается с такими генетическими заболеваниями как синдром Ди Георга, велокардиофациальный синдром, которые развиваются в результате делеции в хромосоме 22q11.2 [33].

Мутации в гене ACTA2 (хромосома 10q), который кодирует α -актин ГМК, ассоциированы с

формированием аневризм грудного отдела аорты и ДАК. Патоморфологический анализ ткани аорты у пациентов с мутацией в гене ACTA2 показал накопление протеогликанов, фрагментацию и потерю эластических волокон, снижение количества ГМК в сочетании с дегенерацией стенки аорты [34]. Однако в настоящий момент остается неясной роль влияния мутации гена ACTA2 в формирование ДАК.

Существуют другие мутации генов, которые связаны с синдромами патологии аортального клапана. В качестве примера можно привести гомозиготную мутацию в гене NOXA1, которая ассоциирована с синдромами Bosley-Salih-Aloainy, дискинетическим синдромом Атабаски [35]. Интересен факт, что тяжелые пороки развития сердечно-сосудистой системы (тетрада Фалло, ДАК, дефект межжелудочковой перегородки и др.) встречаются в сочетании с данным синдромом. Среди всех пороков развития в этих синдромах ДАК встречался в 24% случаев. В настоящее время нет информации о мутации в гене NOXA1 у пациентов с ДАК.

Таким же образом гетерозиготная миссенс мутация в гене KCNJ2 связана с развитием синдрома Андерсена [36]. Эта редкая патология характеризуется пролонгированным QTинтервалом с желудочковыми аритмиями, преходящими параличами, дисморфизмом лица, сколиозом и др. Также имеются патологии со стороны сердечно-сосудистой системы: ДАК, ДАК с коарктацией аорты или стенозом клапана легочной артерии. Однако в настоящее время отсутствуют данные о влиянии данного гена на формирование ДАК.

Исследования на крысах показали, что отсутствие гена, кодирующего синтазу оксида азота, приводит к формированию ДАК [37]. По мнению Salah A. Mohamed и др. дисрегуляция эндотелиальной синтазы оксида азота приводит к дисрегуляции метаболизма оксида азота в определенных областях аорты, которая в свою очередь приводит к апоптозу ГМК посредством фермента HTRA2/Omi [38]. У людей с ДАК синтаза оксида азота в эндотелии менее выражена по сравнению с ТАК [39]. Оксид азота эндотелия играет важную роль в формировании клапанов и сосудов сердца во время эмбриогенеза.

Дегенерация в меди.

Gsell в 1928 г. ввел термин медианекроз и в последующем Erdheim определил 3 главных признака кистозного медианекроза: потеря ГМК невоспалительного характера, фрагментация эластических волокон, увеличение содержания базофильного вещества в истощенных клетками зонах меди ВОА [19, 40, 41]. Базофильное вещество матрикса состоит из протеогликанов, посредством которого клетки нервного гребня мигрируют во время эмбриогенеза [42]. Термин кистозный медианекроз – некорректный термин. Кисты на самом деле это некистозные образования меди, а некроз практически не встречается [43]. Общая толщина меди у пациентов с ДАК в сравнении с ТАК одинакова, однако, у пациентов с ДАК расстояния между эластическими пластинами больше и пластины тоньше и более фрагментированы [44]. Недавние результаты исследования в отношении потери и фрагментации эластических волокон противоречивы [45]. Как описывал Erdheim в нескольких исследованиях у пациентов с ДАК выявили потерю ГМК невоспалительного характера; у пациентов с синдромом Марфана примерно такую же степень апоптоза ГМК; сохранную плотность ГМК у пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты идиопатического генеза [46]. В недилатированных аортах у пациентов с ДАК имеется высокий риск возникновения апоптоза ГМК, особенно на конвексимальной поверхности. Учитывая вышеуказанное, можно предположить, что патология аорты у пациентов с ДАК возникает до формирования дилатации [47]. Конвексимальная область аорты особенно подвержена дегенерации меди, что подтверждается уменьшением коллагена, фрагментацией эластических волокон, снижением количества ГМК [48]. Повышенное содержание VcL-2 медиатора апоптоза в аорте у пациентов с ДАК вероятно играет роль в процессе саморазрушения ГМК [47].

ГМК ответственны за процесс ремоделирования меди аорты. Они продуцируют белки экстрацеллюлярного матрикса меди аорты: коллаген, эластин, ламинин, протеогликан, фибриллин, фибронектин и тенасцин [49, 50]. Патология транспорта белков, продуцируемыми ГМК, вероятно, является причиной структурных изменений в аорте у пациентов с синдромом Марфана и с ДАК [49]. В одном из исследований было показано накопление в ГМК фибриллина, фибронектина, тенасцина; сниженное содержание в экстрацеллюлярном матриксе белков, и деградация эластических мембран [49]. Дефект в транспорте белков может иметь двоякую роль в патогенезе, так как с одной стороны приводит к недостатку содержания белков в экстрацеллюлярном матриксе, с другой - к апоптозу ГМК. Данный механизм у пациентов с ДАК может связать воедино все гистопатологические находки дегенерации меди аорты.

Повышенная активность металлопротеиназ

Тканевой материал АВОА, взятый у пациентов с ДАК, имел повышенную активность и выраженность протеолитических ферментов (металлопротеиназ) в сравнении тканевым материалом пациентов с ТАК [31, 51]. Металлопротеиназы (МПП) - это группа ферментов, которые ответственны за сохранение гомеостаза соединительной ткани. В восходящем отделе аорты были найдены ферменты: желатиназы (желатиназа А (МПП-2), желатиназа В (МПП-9)), которые обладают функцией деградации IY типа коллагена и частично эластина [52]. МПП-2, МПП-9 синтезируются группой клеток, включая ГМК, в ответ на гемодинамические изменения и различный статус заболевания [53]. Их активность четко регулируется различными факторами. Тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМПП), из которых ТИМПП-1 является наиболее распространенным в аорте, синтезируется ГМК и фибробластами. ТИМПП действуют путем формирования прочных связей с МПП [52, 53]. Протеин-киназа 1 также является регулятором МПП, что было продемонстрировано различной выраженностью изоформ данного фермента в аневризмах восходящего отдела аорты у пациентов с ДАК в сравнении с ТАК и контрольной группой без аневризмы аорты [54].

Тканевой материал аневризм аорты в сочетании с ДАК показал повышенное содержание МПП -2 и соотношение МПП-2/ТИМПП-1, тогда как у аневризм аорты в сочетании с ТАК выявилось повышенное содержание МПП-13 (коллагеназа) и сниженное содержание ТИМПП-2 [55]. Simon W. Rabkin в метаанализе проведенных ранее исследований также резюмировал, что в группе пациентов с аневризмой грудной аорты в сочетании с ДАК имеется повышенное содержание МПП-2 и сниженное ТИМПП-1 в сравнении с другими группами [56]. Исследование материала у пациентов с синдромом Марфана выявило повышенное содержание МПП-12 (эластаза), ТИМПП-2 и в свою очередь сниженное содержание МПП-1, ТИМПП-3 [57]. Сравнительный анализ исследований в отношении анализа содержания МПП и ТИМПП показал противоречивые результаты, вероятно вследствие малой выборки и различных зон аорты, из которых были проведены исследования. Несмотря на особенности выраженности и активности МПП и ИМПП, имеется различный патофизиологический процесс в основе механизма развития аортопатии у пациентов с ДАК, синдромом Марфана и аневризмы аорты идиопатического генеза.

Гемодинамический фактор

Повышенная растяжимость стенки аорты играет роль в патогенезе аортопатии при ДАК. Растяжение давлением оказывается перпендикулярно к стенке аорты и одинаково распространяется вдоль всей окружности. Согласно закону Лапласа растяжение давлением увеличивается в прямой зависимости от увеличения радиуса аорты. Касательное давление оказывает воздействие параллельно стенке аорты путем трения об эндотелиальную поверхность компонентов крови, что в свою очередь вызывает каскад механизмов, результатом которых являются увеличение содержания МПП, деградация матрикса, апоптоз ГМК [58]. Касательное давление турбулентного потока через ДАК действует локально, вызывая воздействие на конвексимальную поверхность стенки восходящего отдела аорты [59].

ДАК с недостаточностью имеют больший ударный объем, приводящий к повышению давления растяжения стенки восходящего отдела аорты. Тяжесть степени недостаточности АК коррелирует со степенью дилатации корня аорты [60, 61]. Здесь может наблюдаться бимодальный эффект, который заключается в том, что увеличение корня аорты ведет к плохой коаптации створок аорты, что в свою очередь приводит к увеличению недостаточности. ДАК со стенозом вызывает образование высокоскоростного потока, который оказывает высокое давление на антелатеральную зону восходящего отдела аорты [62]. Доказательства зависимости степени дилатации корня аорты от степени стеноза АК в настоящее время противоречивы [61, 63, 64].

По мнению E. Girdauskas и др. в настоящий момент гемодинамическая теория аортопатии при ДАК занимает одно из главных мест в патогенезе [65]. S. Pastai др. резюмировали в своем исследовании, что пациенты с аневризмой аорты в сочетании с ДАК вследствие патологического потока

и измененных эластических свойств стенки аорты более чувствительны к формированию расслоения [66]. E. Wiltoni др. предположили, что гемодинамический фактор в формировании АВОА у пациентов с ДАК играет большую роль в сравнении с генетическим [67].

Выводы

При анализе исследований, проведенных в отношении патофизиологии процесса аортопатии в сочетании с ДАК, были выявлены сложные механизмы формирования аневризмы аорты. В настоящий момент невозможно определить единственный механизм аортопатии при ДАК. Учитывая вышеуказанное, необходимы дальнейшие совместные исследования в области генетики, молекулярной биологии, патофизиологии гемодинамики с целью определения механизма формирования аортопатии и предупреждения жизнеугрожающих осложнений.

Литература

1. Alan C. Braveman, Hasan Güven, Michael A. Beardslee et al. The bicuspid valve// Current Problem in Cardiology.-2005 Sep.-30(9). - P. 470-522.
2. Michelena HI., Khanna AD., Mahoney D. et al. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves// JAMA.-2011.-396.-P.1890-900.
3. Choudhury N., Bouchot O., Rouleau L. et al. Local mechanical and structural properties of healthy and diseased human ascending aorta tissue// Cardiovascular Pathology.-2009.-18.-P.83-91.
4. Elefteriades JA. Indications for aortic replacement// J. Thoracic cardiovascular surgery.-2010.-140.-6S.-P.5-9
5. Couzin-Frenkel J. Medicine, frightening risk of Marfan syndrome, and potential treatment, elucidated// Science.-2011.-332.-P.297
6. Davies RR., Gallo A., Coady MA. et al. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms// Ann. Thorac. Surg.-2006.-81.-P. 169-77.
7. Kirsch EWM, Radu NC., Allaire E., Loisanse DY. Pathobiology of idiopathic ascending aortic aneurysms//Asian Cardiovascular Thorac. Ann.-2006.-14.-P.254-260.
8. Pathophysiology of heart disease.// Lilly LS. 2nd edition, Baltimor, Md: Lippincott Williams&Wilkins.-1997
9. Agmon Y., Khandheria BK., Meissner i. et al. Is aortic dilatation an atherosclerosis-related process? Clinical, laboratory, and transesophageal echocardiographic correlates of thoracic aortic dimensions in the population with implications for thoracic aortic aneurysm formation// J. Am. Coll. Cardiol.-2003.-42.-P.1076-1083.
10. Kappetein AP., Gittenberger-de Groot AC., Zwinderman AH. et al. The neural crest as a possible pathogenetic factor in coarctation of the aorta and bicuspid aortic valve// J. Thoracic Cardiovascular Surg.-1991.-102.-P.830-836.
11. Bonderman D., Gharehbaghi-Schnell E., Wollenek G. et al. Mechanisms underlying aortic dilatation in congenital aortic valve malformation// Circulation.-1999.- 99.-P. 2138–2143
12. De Sa M., Moshkovitz Y., Butany J., David TE. Histologic abnormalities of the ascending aorta and pulmonary trunk in patients with bicuspid aortic valve disease: clinical relevance to the Ross procedure//J.Thorac.Cardiovasc. Surg.- 1999.-118.-P. 588–596.
13. Niwa K., Perloff JK., Bhuta SM. Structural abnormalities of great arterial walls in congenital heart disease: light and electron microscopic analyses//Circulation.-2001.- 103.-P. 393–400.
14. Becker AE., Becker MJ., Edwards JE. Anomalies associated with coarctation of aorta particular reference to infancy// Circulation.- 1970.- 41.-P. 1067–1075
15. Korpál-Szczyrska M., Aleszewicz-Baranowska J., Dorant B. et al. Cardiovascular malformations in Turner syndrome [in Polish]//EndokrynolDiabetolChorPrzemianyMateriiWiekuRozw.- 2005.- 11.-P. 211–214.
16. Glick BN., Roberts WC. Congenitally bicuspid aortic valve in multiply family members// Ann. J. Cardiol.-1994.-73.-73.-P.400-404.
17. Huntington K., Hunter A., Chan KA. Prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve// J Am CollCardiol.- 1997.-30. P. 1809-12.
18. Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ, et al. Bicuspid aortic valve is heritable// J AmCollCardiol.- 2004.-44.- P. 138-43.
19. Huntington K., Hunter AG., Chan KL. A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve// J Am CollCardiol.- 1997.- 30 P. 1809–1812
20. Clementi M., Notari L., Borghi A., Tenconi R. Familial congenital bicuspid aortic valve: a disorder of uncertain inheritance// Am J Med Genet.- 1996.- 62.-P. 336–338
21. Miller MJ., Geffner ME., Lippe BM et al. Echocardiography reveals a high incidence of bicuspid aortic valve in Turner syndrome// J Pediatr. 1983.- 102.-P. 47–50.
22. Martin LJ., Ramachandran V., Cripe LH. et al. Evidence in favor of linkage to human chromosomal regions 18q, 5q and 13q for bicuspid aortic valve and associated cardiovascular malformations// Hum Genet.- 2007.- 121.- P. 275–284

23. Garg V., Muth AN., Ransom JF et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease.// *Nature*.- 2005.- 437.- P. 270–274
24. Mohamed SA., Aherrahrou Z., Liptau H. et al. Novel missense mutations (p.T596M and p.P1797H) in NOTCH1 in patients with bicuspid aortic valve//*BiochemBiophys Res Commun*.- 2006.- 345.- P. 1460–1465.
25. Kodo K, Nishizawa T, Furutani M, et al. GATA6 mutations cause human cardiac outflow tract defects by disrupting semaphorin-plexin signaling// *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.- 2009.- 106(33).- P.13933–13938.
26. Maitra M, Koenig SN, Srivastava D, Garg V. Identification of GATA6 sequence variants in patients with congenital heart defects// *Pediatric Research*.- 2010.-68(4).-P.281–285.
27. Lepore JJ, Mericko PA, Cheng L, Lu MM, Morrisey EE, Parmacek MS. GATA-6 regulates semaphorin 3C and is required in cardiac neural crest for cardiovascular morphogenesis// *Journal of Clinical Investigation*.- 2006.-116(4).- P.929–939.
28. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene// *Nature*.- 1991.-352(6333).-P.337–339.
29. Dietz HC, Pyeritz RE. Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders// *Human Molecular Genetics*.- 1995.-4.-P.1799–1809.
30. Robinson PN, Booms P, Katzke S, et al. Mutations of FBN1 and genotype-phenotype correlations in Marfan syndrome and related fibrillinopathies// *Human Mutation*.- 2002.-20(3).-P.153–161.
31. Fedak PWM, De Sa MPL, Verma S, et al. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation// *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*.- 2003.-126(3).P. 797–805.
32. Robinson PN, Godfrey M. The molecular genetics of Marfan syndrome and related microfibrillopathies// *J Med Genet*.- 2000.- 37.P. 9–25.
33. Ben-Shachar S., Ou Z., Shaw CA. et al. 22q11.2 distal deletion: a recurrent genomic disorder distinct from DiGeorge syndrome and velocardiofacial syndrome// *Am J Hum Genet*.- 2008.- 82.-P. 214–221.
34. Guo DC., Pannu H., Tran-Fadulu V. et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections// *Nat Genet*.- 2007.- 39.- P. 1488–1493.
35. Tischfield MA, Bosley TM, Salih MAM. et al. Homozygous HOXA1 mutations disrupt human brainstem, inner ear, cardiovascular and cognitive development// *Nature Genetics*.- 2005.-37(10).-P.1035–1037.
36. Andelfinger G, Tapper AR, Welch RC. et al. KCNJ2 mutation results in Andersen syndrome with sex-specific cardiac and skeletal muscle phenotypes// *American Journal of Human Genetics*.- 2002.-71(3).- P.663–668.
37. Lee TC, Zhao YD, Courtman DW, Stewart DJ. Abnormal aortic valve development in mice lacking endothelial nitric oxide synthase// *Circulation*.- 2000.- 101.- P. 2345–2348.
38. Salah A. Mohamed, Arlo Radtke, RozaSarai et al. Locally different endothelial Nitric Oxide synthase protein levels in ascending aortic aneurysms of bicuspid and tricuspid aortic valve// *Cardiology research and practice*.- 2012.
39. Aicher D, Urbich C, Zeiher A, Dimmeler S, Schafers HJ. Endothelial nitric oxide synthase in bicuspid aortic valve disease// *Ann Thorac Surg*.- 2007.- 83.- P. 1290–1294.
40. Gsell O. Wandnekrosen der aorta als selbständige Erkrankung und ihre Beziehung zur spontanruptur.//*Virchow Archiv*.- 1928.- 270.-P. 1–36.
41. Erdheim J. Medionecrosis aortae idiopathica// *Virchows Arch*.- 1929.- 273.-P. 454–479
42. Morrison-Graham K, Schatteman GC, Bork T, Bowen-Pope DF, Weston JA. A PDGF receptor mutation in the mouse (Patch) perturbs the development of a non-neuronal subset of neural crest-derived cells// *Development*.- 1992.- 115.-P. 133–142.
43. Niwa K., Perloff JK., Bhuta SM. Structural abnormalities of great arterial walls in congenital heart disease: light and electron microscopic analyses// *Circulation*.- 2001.- 103.- P. 393–400.
44. Bauer M., Pasic M., Meyer R. et al. Morphometric analysis of aortic media in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve// *Ann Thorac Surg*.- 2002.- 74.-P. 58–62.
45. Collins MJ, Dev V, Strauss BH, Fedak PW, Butany J. Variation in the histopathological features of patients with ascending aortic aneurysms: a study of 111 surgically excised cases// *J ClinPathol*.- 2008.- 61.-P. 519–523.
46. Tang PCY, Coady MA, Lovoulos C. et al. Hyperplastic cellular remodeling of the media in ascending thoracic aortic aneurysms// *Circulation*.- 2005.- 112.-P. 1098–1105.
47. Della Corte A., Quarto C., Bancone C. et al. Spatiotemporal patterns of smooth muscle cell changes in ascending aortic dilatation with bicuspid and tricuspid aortic valve stenosis: focus on cell-matrix signaling// *J Thorac Cardiovasc Surg*.- 2008.- 135.- P. 8–18.
48. Cotrufo M, Della Corte A, De Santo LS. et al. Different patterns of extracellular matrix protein expression in the convexity and the concavity of the dilated aorta with bicuspid aortic valve: preliminary results// *J Thorac Cardiovasc Surg*.- 2005.- 130.- P. e501–e504.
49. Nataatmadja M, West M, West J. et al. Abnormal extracellular matrix protein transport associated with increased apoptosis of vascular smooth muscle cells in Marfan syndrome and bicuspid aortic valve thoracic aortic aneurysm// *Circulation*.- 2003.- 108.- P. II329–II334
50. Schmid F-X, Bielenberg K, Schneider A. et al. Ascending aortic aneurysm associated with bicuspid and tricuspid aortic valve: involvement and clinical relevance of smooth muscle cell apoptosis and expression of cell death-initiating proteins//*Eur J Cardiothorac Surg*.- 2003.- 23.-P. 537–543.
51. Boyum J., Fellinger EK., Schmoker JD. et al. Matrix metalloproteinase activity in thoracic aortic aneurysms associated with bicuspid and tricuspid aortic valves// *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004.- 127.- P. 686–691.
52. Wilton E, Jahangiri M. Post-stenotic aortic dilatation// *J Cardiothorac Surg*.- 2006.- 1.-P.7.
53. Dollery CM., McEwan JR., Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease//*Circ Res*.- 1995.- 77.-P. 863–868.

-
-
54. Jones JA., Stroud RE., Kaplan BS. et al. Differential protein kinase C isoform abundance in ascending aortic aneurysms from patients with bicuspid versus tricuspid aortic valves// *Circulation*.- 2007.- 116.- P. 144–149.
 55. Ikonomidis JS., Jones JA., Barbour JR et al. Expression of matrix metalloproteinases and endogenous inhibitors within ascending aortic aneurysms of patients with bicuspid or tricuspid aortic valves// *J ThoracCardiovasc Surg*.- 2007.- 133.- P. 1028–1036.
 56. Simon W. Rabkin. Differential expression of MMP-2, MMP-9 and TIMP proteins in thoracic aortic aneurysm – comparison with and without bicuspid aortic valve: a meta-analysis// *Vasa*.-2014.-43.- P. 433-442.
 57. Novaro GM., Tiong IY., Pearce GL et al. Features and predictors of ascending aortic dilatation in association with a congenital bicuspid aortic valve// *Am J Cardiol*.- 2003.- 92.- P. 99–101.
 58. Lehoux S, Tedgui A. Cellular mechanics and gene expression in blood vessels// *J Biomech*.- 2003.- 36.- P. 631–643.
 59. Robicsek F., ThubrikarMJ., Cook JW., Fowler B. The congenitally bicuspid aortic valve: how does it function? Why does it fail?// *Ann Thorac Surg*.- 2004.- 77.- P. 177–185.
 60. Keane MG., Wiegers SE., Plappert T. et al. Bicuspid aortic valves are associated with aortic dilatation out of proportion to coexistent valvular lesions// *Circulation*.- 2000.- 102.- P. III35–III39.
 61. Novaro GM., Tiong IY., Pearce GL. Features and predictors of ascending aortic dilatation in association with a congenital bicuspid aortic valve// *Am J Cardiol*.- 2003.- 92.- P. 99–101.
 62. Bauer M, Siniawski H, Pasic M, Schaumann B, Hetzer R. Different hemodynamic stress of the ascending aorta wall in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve// *J Card Surg*.- 2006.- 21.-P.218–220.
 63. Della Corte A., Bancone C., Quarto C. Predictors of ascending aortic dilatation with bicuspid aortic valve: a wide spectrum of disease expression//*Eur J Cardiothorac Surg*.- 2007.- 31.-P. 397–404.
 64. Linhartova K., Beranek V., Sefrna F. et al. Aortic stenosis severity is not a risk factor for poststenotic dilatation of the ascending aorta//*Circ J*.- 2007.- 71.- P. 84–88.
 65. Girdauskas E., Borger MA., Secknus MA., Girdauskas G., Kuntze T. Is aortopathy in bicuspid aortic valve disease a congenital defect or a result of abnormal hemodynamics? A critical reappraisal of a one-sided argument//*Eur J Cardiothorac Surg*.- 2011.- 39(6).- P. 809-14.
 66. Pasta S., Rinaudo A., Luca A. Difference in hemodynamic and wall stress of ascending thoracic aortic aneurysms with bicuspid and tricuspid aortic valve//*J Biomech*.- 2013.-46(10).- P. 1729-38.
 67. Wilton E., Bland M., Thompson M., Jahangiri M. Matrix metalloproteinase expression in the ascending aorta and aortic valve// *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg*.- 2008.-7(1).- P. 37-40