

Abstract

УДК 616.12-06-02:616.126.5-007.2]-053.2-037

A. V. Kamenshchyk,  
Zaporizhzhya State Medical  
University, 26, Maiakovskogo ave.,  
69035 Zaporizhzhia, Ukraine

PROGNOSIS OF VALVULAR FIBROSIS DEVELOPMENT  
IN CHILDREN WITH BICUSPID AORTIC VALVE

**Introduction:** Bicuspid aortic valve (BAV) is the most common congenital heart disease (CHD) with low manifestation in children and with serious heart complications are developing beyond the pediatric age. The immune cells play an important protective role against fibrotic processes in myocardium. Genes of nuclear factor activated T-cells family (*NFATC*) are regulates transcriptional reactions by activating the Ca-dependent calcineurin pathway and involves both in tumors and heart valves formation as well as in immune response. Polymorphic variants of *NFATC1* gene has been revealed in some CHD including BAV.

**Objective of the study:** Determination of prognostic factors for the development of the aortic valve fibrosis based on the genetic, genealogical and immunological parameters in children with BAV.

**Materials and methods.** In 41 children with BAV and in 48 children of control group the peak aortic valve pressure gradient and velocity, the diameter of the aortic root (Ao), the ventricular septum depth (VSd) and the left ventricle posterior wall depth (LVPWd), genotyping of *rs11665469 NFATC1* gene polymorphism, level of oncologic diseases in probands pedigrees, absolute and relative values of CD25<sup>+</sup> activated interleukin-2 receptor-bearing subpopulation of lymphocytes by monoclonal antibodies and calcium level (Ca) were conducted.

**Results and discussion.** In children with BAV the valve leaflets fibrosis revealed in 41.5% of these patients that is was accompanied to significant dilation of aorta. In BAV patients the increased peak pressure gradient and velocity at valve, VSd and LVPWd thickening were marked. There is prevalence of *TT* genotype in *rs11665469 NFATC1* gene, an increase in relative and absolute CD25<sup>+</sup> values, decrease of Ca serum concentration and oncologic diseases accumulation in second generation of the probands relatives were detected.

**Conclusion:** By sequential logistic regression analysis the prognostic importance of serum Ca levels, peak pressure gradient at valve, and presence of *TT* genotype in *rs11665469* polymorphism *NFATC1* gene for the aortal valve fibrosis formation in children with BAV was detected.

**Key words:** bicuspid aortic valve; children, valvular fibrosis; *NFATC1* gene polymorphism, calcium, oncologic diseases in pedigree, peak pressure gradient, CD25<sup>+</sup> activated interleukin-2 receptor-bearing subpopulation of lymphocytes, prognosis.

Corresponding author: [andrei.kamens@gmail.com](mailto:andrei.kamens@gmail.com)

## Резюме

**А. В. Каменщик,**  
Запорізький державний медичний університет, проспект Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Запорізька область, Україна, 69000

**ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ КЛАПАННОГО ФІБРОЗУ У ДІТЕЙ З ДВОСТУЛКОВИМ АОРТАЛЬНИМ КЛАПАНОМ СЕРЦЯ**

Двостулковий аортальний клапан (ДАК) є однією з найчастіших вроджених вад серця, з безсимптомним перебігом у дитячому віці та формуванням критичних серцевих ускладнень у дорослих. Метою роботи стало встановлення прогностичних факторів розвитку фіброзу стенок аортального клапану у дітей з двостулковим аортальним клапаном, на підставі визначення внесків у його формування генетичної, генеалогічної та імунологічної складових цієї патології. В результаті проведеного дослідження за допомогою доплерокардіографії, імунологічного тестування методом моноклональних антитіл, молекулярно-генетичного аналізу та генеалогічного аналізу родоходів пробандів дітей з ДАК було встановлено наявність фіброзу стенок клапану у 41,5% пацієнтів з ДАК, а також підвищення пікового градієнту тиску та швидкості кровотоку, товщини задньої стінки лівого шлуночка та міжшлуночкової перегородки у порівнянні з дітьми групи контролю. У дітей з ДАК при генотипуванні поліморфізму *rs11665469* гену *NFATC1* встановлено суттєве відхилення від очікуваної гетерозиготності за рахунок переважання гомозиготних алелей *TT*, накопичення онкозахворювань у другому поколінні родичів пробандів, збільшення відносної та абсолютної кількості субпопуляції  $CD25^+$  інтерлейкін-2 рецепторнесучих активованих лімфоцитів та відносне зниження загального кальцію сироватки крові. За допомогою послідовного введення до рівняння логістичної регресії зазначених числових, а також категорійних змінних, що визначали наявність чи відсутність клапанного фіброзу та генотипу *TT* у поліморфізмі *rs11665469* гену *NFATC1* у дітей з ДАК було встановлене прогностичне значення рівнів сироваткового кальцію, генотипу *TT* зазначеного поліморфізму та пікового градієнту тиску на аортальному клапані у зазначеній категорії пацієнтів. Додатково було встановлене прогностичне значення субпопуляційних рівнів  $CD25^+$  інтерлейкін-2 рецепторнесучих активованих лімфоцитів та рівня онкозахворювань у другому поколінні родичів пробандів дітей з ДАК щодо наявності в них генотипу *TT* поліморфізму *rs11665469* гену *NFATC1*

**Ключові слова:** двостулковий аортальний клапан, діти, клапанний фіброз, поліморфізм гену *NFATC1*, кальцій, онкологічні захворювання у рододі,  $CD25^+$  інтерлейкін-2 рецепторнесучі активовані лімфоцити, прогноз.

**Автор, відповідальний за листування:** [andrei.kamens@gmail.com](mailto:andrei.kamens@gmail.com)

## Вступ

Двостулковий аортальний клапан серця (ДАК) є найчастішою вродженою вадою серця, що перебігає з мінімальними проявами у дитячому віці, та призводить до серйозних ускладнень у вигляді розшарування аорти та клапанного фіброзу [1]. У хворих на клапанний аортальний стеноз важкість перебігу хвороби зростає поступово протягом багатьох років. При

цьому адаптація лівого шлуночка до обструктивних змін відбувається за рахунок потовщення задньої стінки лівого шлуночка, що дозволяє зберігати оптимальний розмір серцевих камер при розвитку концентричної гіпертрофії, що є адаптаційним механізмом, який дозволяє підтримувати функцію шлуночків. Систолічна функція лівого шлуночка залишається незмінною протягом тривалого часу не дивлячись на

зростання градієнту тиску на аортальному клапані. У багатьох хворих ці компенсаторні механізми до кінця не реалізуються, що призводить до зниження систолічної функції, як результат – перевантаження тиском. Потовщення задньої стінки лівого шлуночка призводить до зниження резерву коронарного кровотоку та виникнення проявів ішемії міокарду. У подальшому, при прогресуванні стенозу, ці симптоми виникають у 35 % пацієнтів, синкопальні стани у 15 %, задишка та ознаки серцевої недостатності у 50 % хворих. Підкреслюється, що після появи симптомів термін виживання складає не більше 2–3 років [2, 3]. Отже, розвиток аортального стенозу є результатом тривалих патологічних процесів, що перебігають у більш молодому віці, що визначає необхідність ранньої діагностики у дітей та підлітків при вроджених станах, таких як двохстулковий аортальний клапан (ДАК), асоційованих з цим ускладненням [4–8]. Регуляція розвитку серцевих клапанів, у тому числі й клапану аорти, при внутрішньоутробному розвитку відбувається за умов високої транскрипційної активності, ключовими регуляторами якої є гени сімейства нуклеарного фактору активованих Т-клітин (*NFATC*) [9]. У постнатальному періоді ці гени регулюють Т-клітинну імунну відповідь, патологічні процеси онко- та лейкомогенезу, а також гіпертрофічні реакції в міокарді за рахунок активації сигнального шляху кальціневрину при участі кальцію, кальмодуліну та власне кальці неврину [10, 11]. У той же час поліморфні варіанти *NFATC1* переважають при деяких вроджених вадах серця (ВВС), а при ДАК зустрічаються у кожному 4 випадку [12, 13]. Слід також зазначити, що роль та прогностичне значення окремих біомаркерів та порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки, як й внесок поліморфних варіантів гену сигнального шляху кальціневрину *NFATC1* на ранніх стадіях формування фіброзу стулок аортального клапану у дітей з ДАК залишається недослідженою, що визначає актуальність проведеного дослідження.

**Мета дослідження:** Виходячи з вищевикладеного, метою дослідження стало встановлення прогностичних факторів розвитку фіброзу стулок аортального клапану, на підставі визначення генетичних, генеалогічних та імунологічних параметрів у дітей з ДАК.

**Матеріали та методи:** Дослідження проведено у 41 дитини з ДАК та 48 дітей групи кон-

тролю, що достовірно не відрізнялися за віком, індексом маси тіла (ІМТ) та гендерним розподілом та (вік:  $10,83 \pm 0,66$  р. та  $11,00 \pm 0,70$  р., ( $p > 0,05$ )), ІМТ:  $17,09 \pm 0,70$  кг/м<sup>2</sup> та  $17,93 \pm 0,93$  кг/м<sup>2</sup>,  $p > 0,05$ , хлопчики: 75 % та 56 %,  $p > 0,05$ , дівчатка: 25 % та 31 %, ( $p > 0,05$ )). Діагноз ДАК встановлювався за допомогою доплерехокардіографічного дослідження за допомогою сканера “Xario 100” (Toshiba, Японія) датчиком 2,5 МГц з визначенням стандартних ехокардіоскопічних параметрів, таких як діаметр аорти та легеневої артерії, подовжений та поперековий розміри лівого передсердя, подовжений та поперековий розміри правого передсердя, подовжений та поперековий розмір правого шлуночка, кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка, кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка, кінцевий діастолічний об’єм лівого шлуночка, кінцевий систолічний об’єм лівого шлуночка, ударний об’єм лівого шлуночка, фракція викиду лівого шлуночка, товщина міжшлуночкової перетинки, товщина задньої стінки лівого шлуночка, пікова швидкість кровотоку та піковий градієнт тиску на мітральному клапані, пікові швидкість кровотоку та градієнт тиску на трикуспідальному клапані, пікові швидкість кровотоку та градієнт тиску на аортальному клапані, швидкість кровотоку та градієнт тиску на клапані легеневої артерії. Візуалізація аортального клапану проводилась при двомірній ехокардіографії у парастернальному та трансторакальному положенні через основу серця. Фіброз стулок аортального клапану при ДАК діагностувався за наявності їх потовщення та рихлості ехосигналу. Медико-генетичне консультування родин дітей досліджуваних груп проводилось за допомогою складання родоводів пробандів, затвердженої наказом МОЗ України № 290 від 13.12.1999 р. У родоводах у 3 поколіннях визначався вік родичів пробандів, та наявність онкозахворювань. Визначалися частоти цих подій у родоводах відносно кожного покоління та родоводу в цілому. Для генотипування поліморфізму *rs11665469* гену *NFATC1*, були використані зразки тотальної ДНК людини, яку виділяли із цільної крові відповідно до інструкції виробника за допомогою комплекту реагентів «ДНК-експрес-кровь-плюс» («Литех», Росія). Генотипування за допомогою TaqMan проб здійснювали на ампліфікаторі CFX96™ Real-Time PCR Detection Systems («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США). Полімера-

зну ланцюгову реакцію для TaqMan генотипування проводили згідно з інструкцією Applied Biosystems (США). Для розрахунку очікуваної гетерозиготності (He) використовували формулу  $He = 1 - x_i^2$ , де  $x_i$  – частота 1-го алеля. Спостережану гетерозиготність (Ho) розраховували шляхом поділу числа гетерозигот на загальне число спостережень. Відносне відхилення очікуваної гетерозиготності від спостережної розраховували за формулою  $H = ((Ho - He)/He) * 100$  [14]. При імунологічному дослідженні I рівня за допомогою методу моноклональних антитіл визначались такі відносні та абсолютні показники набутого імунітету, і як CD3<sup>+</sup> (Т-лімфоцити загальні), CD4<sup>+</sup> (лімфоцити з хелперною функцією), CD8<sup>+</sup> (лімфоцити з супресорною функцією), CD4<sup>+</sup> / CD8<sup>+</sup> (імунорегуляторний індекс), CD19<sup>+</sup> (В-лімфоцити), CD16<sup>+</sup> (лімфоцити з кілерною функцією), CD25<sup>+</sup> (інтерлейкін-2 рецепторнесучі активовані лімфоцити)). Сироваткові концентрації загального кальцію визначалися за допомогою діагностичного набору Liquick Cor-Calcium (Польща) на аналізаторі електролітів “Easy Lite”, Medical Corporation (США). Статистична обробка даних проводилась з використанням статистичного пакету Statistica 13.0. Для оцінки достовірності розбіжностей між групами використовували t-критерій Стьюдента. Для визначення прогностичної важливості значущих факторів, у тому числі й категорійних

змінних, використовували багатокомпонентний логістичний регресійний аналіз.

**Результати та обговорення:**

За даними проведеного доплерехокардіографічного дослідження у дітей з ДАК порівняно з дітьми контрольної групи було встановлено підвищення пікового градієнту тиску (Аокл гр.) та швидкості кровотоку (Аокл.шв.) на аортальному клапані ( $1,48 \pm 0,13$  м/с та  $0,97 \pm 0,05$  м/с ( $p < 0,05$ ) й  $17,56 \pm 3,89$  мм. рт.ст. та  $3,38 \pm 0,33$  мм. рт.ст ( $p < 0,05$ )), збільшення товщини задньої стінки лівого шлуночка та міжшлуночкової перегородки ( $8,37 \pm 0,41$  мм, та  $7,21 \pm 0,26$  мм ( $p < 0,05$ ) й  $8,35 \pm 0,40$  мм та  $7,24 \pm 0,28$  мм, ( $p < 0,05$ )). Слід також зазначити, що у 17 з 41 дитини з ДАК (41,5%) був встановлений фіброз стулок аортального клапану. Особливостями морфо функціональних показників отриманих за даними доплерехокардіографічного дослідження у цієї категорії дітей стало достовірне переважання діаметру кореня аорти ( $24,69 \pm 0,92$  мм та  $20,73 \pm 0,78$  мм ( $p < 0,05$ )).

З урахуванням вищезазначеної плейотропної дії генів сімейства NFATC, як щодо участі в онкогенезі, так й в ембріогенетичному формуванні аортального клапану, було проаналізовано родоводи дітей з ДАК на наявність онкозахворювань у родичів пробандів. Ці дані наведені у таблиці 1.

**Таблиця 1 –Частота онкозахворювань у родоводах пробандів дітей з ДАК та у контрольній групі**

| Групи хворих | Розподіл кількості членів родоводу з онкозахворюваннями по поколіннях, n, (%) |                |           |
|--------------|---|----------------|-----------|
| ДАК          | Загальна кількість онкозахворювань  |                |           |
|              | 40 (5,5)*   |                |           |
|              | Розподіл по поколіннях родоводу   |                |           |
|              | I   | II             | III       |
|              | 4 (10)**  | 19 (47,5)      | 17 (42,5) |
| Контроль     | Загальна кількість онкозахворювань  |                |           |
|              | 79 (9,7)  |                |           |
|              | Розподіл по поколіннях родоводу   |                |           |
|              | I   | II             | III       |
|              | 6 (7,5) **  | 31 (39,2) ***- | 42 (53,2) |

Примітки: \* –  $p < 0,05$  між групами хворих у кожному поколінні;

\*\* –  $p < 0,05$  між II та I поколінням у кожній групі;

\*\*\* –  $p < 0,05$  між II та III поколінням у кожній групі;

I,II,III – номери поколінь родоводу

Як можна побачити з таблиці 1, у дітей з ДАК онкозаворювання (ОЗ) у родоводі мали місце у 40 осіб, що складало 5,5 % від загальної кількості усіх членів родоходу, достовірно не відрізняючись від цього показника у групі контролю (79 осіб та 9,7 % відповідно,  $p > 0,05$ ). У той же час, при розподілі ОЗ по поколіннях родоходу у зазначених двох групах дітей були встановлені певні розбіжності. У дітей з ДАК, як й у контрольній групі кількість ОЗ відносно їх загальної кількості у родоводі закономірно зростала з віком родичів пробандів при збільшенні порядкового номеру покоління складаючи відповідно 10 %, 47,5 % та 42,5 % у дітей з ДАК, та відповідно 7,5 %, 39,2 % та 53,2 % у контрольній групі. При цьому, у обох групах дітей розбіжності між відносною кількістю ОЗ у I та II поколіннях були достовірними (10 %, й 47,5 % ( $p < 0,05$ ) й 7,5 %,

та 39,2 % ( $p < 0,05$ ) відповідно), а між II та III поколіннями зберігали достовірні розбіжності лише у дітей групи контролю (39,2 % та 53,2 % ( $p < 0,05$ )), а в групі ДАК ставали недостовірними (47,5 % та 42,5 % ( $p > 0,05$ )), що свідчило про накопичення ОЗ у II поколінні родоходів родичів пробандів цієї категорії дітей.

У зв'язку з наявністю відносно більшої кількості ОЗ у більш молодому віці родичів пробандів дітей з ДАК та зазначеним вище впливом генів сімейства *NFATC* як на онкогенез й імунну відповідь, так й на формування серцевих клапанів, було зроблене припущення щодо можливості накопичення в них з подальшим успадкуванням певних його поліморфних варіантів та проведене генотипування поліморфізму *rs11665469* гену *NFATC1* у зазначених двох групах пацієнтів. Ці дані наведені у таблиці 2.

**Таблиця 2 – Розподіл генотипів поліморфізму *rs11665469* гену *NFATC1* у дітей з ДАК, та у групі контролю**

| Групи хворих     | Генотипи    |             |             |
|------------------|-------------|-------------|-------------|
|                  | СТ          | ТТ          | СС          |
| ДАК (n = 41)     | 9 (23,07%)* | 7 (17,95%)* | 23 (58,9%)  |
| Контроль(n = 48) | 28 (54,90%) | 1 (1,96 %)  | 22 (43,58%) |

Примітка: \* –  $p < 0,05$

Як можна побачити з таблиці 2, у дітей, що мали ДАК порівняно з групою контролю суттєво переважала поліморфна алель *ТТ* (17,95 % та 1,96 % відповідно ( $p < 0,05$ )), у той час, як у контрольній групі мале місце переважання алелі *СТ* (54,90 % та 23,07 % відповідно ( $p < 0,05$ )). При цьому, при наявності несуттєвих розбіжностей у частотах очікуваної гетерозиготності (табл. 3) у двох досліджуваних групах пацієнтів (0,57 та

0,51 відповідно,  $p > 0,05$ ), частота спостережуваної гетерозиготності у групі дітей з ДАК була суттєво нижчою, складаючи 0,23 проти 0,54 у групі контролю ( $p < 0,05$ ), а відносне відхилення від спостережуваної складало відповідно 59 % та 6% ( $p < 0,05$ ). Отже, у дітей, що мали ДАК спостерігалось переважання гомозиготних алелей *ТТ* гену *NFATC1*.

**Таблиця 3 – Частоти очікуваної і спостережуваної гетерозиготності та відносне відхилення від очікуваної (%) у дітей з ДАК порівняно із контрольною групою та іншими ВВС**

| Групи хворих     | Очікувана гетерозиготність | Спостережувана гетерозиготність | Відносне відхилення від очікуваної гетерозиготності |
|------------------|----------------------------|---------------------------------|---|
| ДАК (n=41)       | 0,57                       | 0,23*                           | 59 %*   |
| Контроль(n = 48) | 0,51                       | 0,54                            | 6%  |

Примітка: \* –  $p < 0,05$

Стан клітинного імунітету у дітей з ДАК наведений у таблиці 4. Як можна побачити з таблиці 4, у дітей з ДАК порівняно із групою контролю

спостерігалось суттєве зменшення як відносної, так й абсолютної кількості *cd25<sup>+</sup>* інтерлейкін-2 рецепторнесучих активованих лімфоцитів

(25,47 ± 1,18 % та 39,26 ± 6,41 % (p < 0,05) й 0,54 ± 0,03 x 10<sup>9</sup>/л й 0,70 ± 0,05 x 10<sup>9</sup>/л (p < 0,05)), що свідчило про зменшення проєктивної щодо розвитку фібротичних ускладнень дії імунної відповіді.[15]. Слід також відзначити, що у дітей з

групи ДАК, рівень загального кальцію сироватки крові був достовірно нижчим стосовно групи контролю (2,14 ± 0,09 ммоль/л та 2,46 ± 0,05 ммоль/л (p < 0,05)), що було також на нижній межі референтних значень (2,15–2,50 ммоль/л).

**Таблиця 4 – Показники клітинного імунітету (M ± m) у дітей з ДАК та у групі контролю**

| Показники імунітету              | ДАК (n = 20)  | Контроль (n = 30) |
|----------------------------------|---------------|-------------------|
| cd3+ ( % )                       | 65,95 ± 0,73  | 65,34 ± 0,85      |
| cd3+ (абс., 10 <sup>9</sup> /л)  | 1,49 ± 0,06   | 1,72 ± 0,10       |
| cd4+ ( % )                       | 36,90 ± 0,84  | 39,34 ± 3,19      |
| cd4+ (абс., 10 <sup>9</sup> /л ) | 0,84 ± 0,05   | 0,97 ± 0,07       |
| cd8+ ( % )                       | 29,45 ± 0,67  | 28,47 ± 0,57      |
| cd8+ (абс., 10 <sup>9</sup> /л)  | 0,67 ± 0,03   | 0,85 ± 0,08       |
| cd4+/ cd8+                       | 1,25 ± 0,02   | 1,23 ± 0,02       |
| cd19+ ( % )                      | 26,50 ± 0,97  | 26,28 ± 0,50      |
| cd19+(абс., 10 <sup>9</sup> /л)  | 0,61 ± 0,04   | 1,50 ± 0,81       |
| cd16+ ( % )                      | 22,95 ± 0,99  | 24,15 ± 1,12      |
| cd16+(абс., 10 <sup>9</sup> /л)  | 0,53 ± 0,03   | 1,42 ± 0,78       |
| cd25+ ( % )                      | 25,47 ± 1,18* | 39,26 ± 6,41      |
| cd25+(абс., 10 <sup>9</sup> /л)  | 0,54 ± 0,03*  | 0,70 ± 0,05       |
| cd95+ ( % )                      | 30,50 ± 1,41  | 28,23 ± 0,82      |
| cd95+(абс., 10 <sup>9</sup> /л)  | 0,67 ± 0,06   | 0,71 ± 0,06       |

Примітка: \* – p < 0,05

З урахуванням отриманих даних, з метою визначення прогностичних факторів формування фіброзу стулок аортального клапану у дітей з ДАК, числові змінні показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, клітинного імунітету, сироваткового кальцію, відносної кількості ОЗ у II поколінні родичів пробандів а також категоріальні змінні наявності генотипу *TT* у поліморфізмі *rs11665469* гену *NFATC1* були послідовно введені до рівняння логістичної моделі. Перша стосувалася предикторних факторів, що визначають наявність генотипу *TT* поліморфізму *rs11665469* гену *NFATC1* у дітей з ДАК (рис.1). При цьому рівняння логістичної регресії ( $\chi^2 = 7,62$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,02$ ) мало вигляд  $z = \exp(7,23 + (13,29)*x + (0,10)*y)/(1 + \exp(7,23))$ , де  $z$  – вірогідність наявності у хворого даного генотипу,  $x$  – абсолютна кількість  $CD25^+$ ,  $y$  – показник ОЗ II (%), при  $z > 1$  у хворого може бути наявним генотип *TT* поліморфізму *rs11665469* гену *NFATC1*. Друга достовірна регресійна модель ( $\chi^2 = 12,19$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,002$ ), визначала предикторні фактори форму-

вання клапанного фіброзу у даної категорії пацієнтів (рис.2). При цьому у якості предикторів виступали піковий градієнт тиску на аортальному клапані та сироваткова концентрація кальцію, а рівняння логістичної регресії мало вигляд  $z = \exp(-7,57 + (0,20)*x + (2,42)*y)/(1 + \exp(-7,57))$ , де  $z$  – вірогідність проявів фіброзу стулок аортального клапану (при  $z > 1$ ),  $x$  – концентрація загального кальцію (ммоль/л),  $y$  – градієнт тиску на аортальному клапані (мм. рт. ст.). Відповідний допоміжний підбір предикторів формування фіброзу стулок аортального клапану дозволив також виявити досить потужний вплив ( $\chi^2 = 9,32$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,009$ ) таких факторів як наявність генотипу *TT* поліморфізму *rs11665469* гену *NFATC1* (*TT* *rs11665469*) та градієнт тиску на аортальному клапані (Аоклгр., мм.рт.ст), при цьому рівняння логістичної регресії мало вигляд:  $z = \exp(-1,09 + (-1,51)*x + (0,095)*y)/(1 + \exp(-1,09))$ , де  $z$  – вірогідність наявності фіброзу стулок аортального клапану,  $x$  – Аоклгр (мм.рт.ст),  $y$  – наявність *TT* *rs11665469* ( $y = 1$  та  $y = 0$ ).

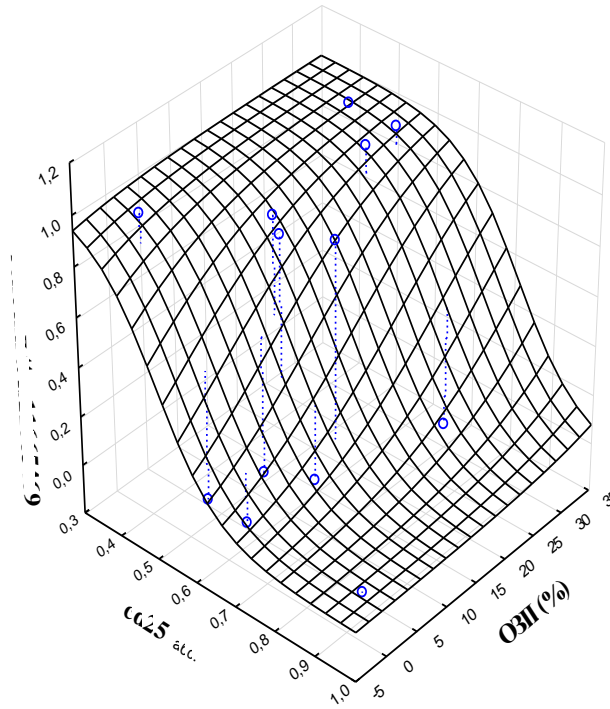


Рисунок 1 – Двофакторна регресійна модель впливу відносної кількості онкозахворювань у II поколінні родичів пробандів (ОЗП, %) та абсолютної кількості CD25<sup>+</sup> інтерлейкін-2 рецепторнесучих активованих лімфоцитів (CD25<sup>+</sup>абс.), на наявність генотипу *tt* поліморфізму rs11665469 гену *NFATC1* у дітей з ДАК

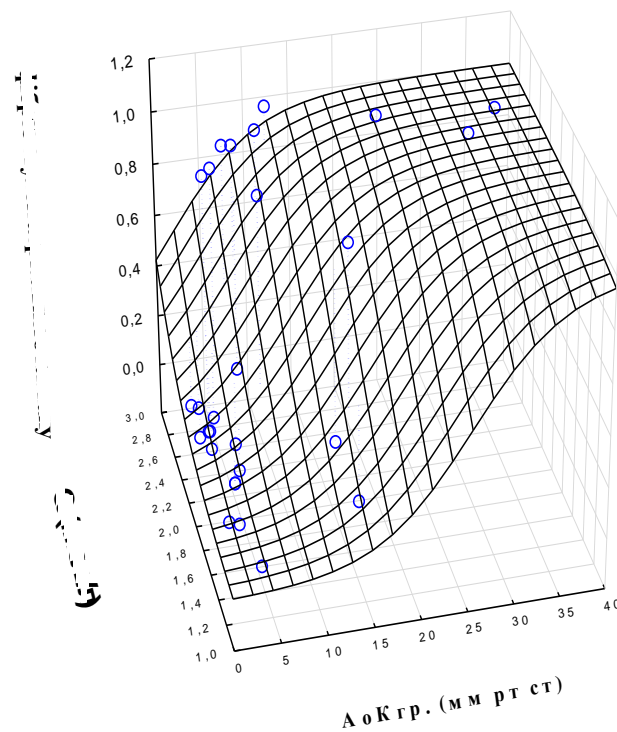


Рисунок 2 – Двофакторна регресійна модель впливу пікового градієнту тиску на аортальному клапані (АоКгр, мм.рт.ст.) та сироваткових концентрацій загального кальцію (Са, ммоль/л), на формування фіброзу стулок аортального клапану у дітей з ДАК

Таким чином, у дітей з ДАК при зростанні пікового градієнту тиску на аортальному клапані у поєднанні із тенденцією до зниження концентрацій сироваткового кальцію, а також при поєднанні зростання пікового градієнту тиску на клапані та наявності генотипу *TT* поліморфізму rs11665469 гену *NFATC1* виникають умови для формування серцевих ускладнень у вигляді фіб-

### Висновки

1. У дітей з ДАК має місце збільшення градієнту тиску та пікової швидкості кровотоку та пікового градієнту тиску на аортальному клапані, помірна гіпертрофія міокарду лівого шлуночка, переважає гомозиготний генотип *TT* поліморфізму rs11665469 гену *NFATC1*, спостерігається відносно зниження рівнів загального кальцію сироватки крові та CD25<sup>+</sup> інтерлейкін-2 рецепторнесучих активованих лімфоцитів, що супроводжується накопиченням онкозахворю-

### Перспективи подальших досліджень

Перспективами подальших досліджень є визначення рівнів експресії гену *NFATC1* у дітей з

розу стулок клапану. З іншого боку, накопичення онкозахворювань у другому поколінні родичів пробандів дітей з ДАК поряд із зниженням рівнів CD25<sup>+</sup> інтерлейкін-2 рецепторнесучих активованих лімфоцитів визначає наявність вищезазначеного поліморфізму та подальше формування в них фібротичних ускладнень.

вань у другому поколінні родичів пробандів.

2. У дітей з ДАК у 40 % випадків має місце фіброз стулок аортального клапану, що супроводжується збільшенням діаметру кореня аорти.

3. Предикторними факторами формування фіброзу стулок аортального клапану у дітей з ДАК є піковий градієнт кровотоку на клапані, рівень загального кальцію сироватки та наявність генотипу *TT* поліморфізму rs11665469 гену *NFATC1*.

ДАК та його предикторного значення щодо розвитку серцевих ускладнень у цієї категорії пацієнтів.

### References (список літератури)

1. Pedersen, MW, Groth KA, Mortensen KH, Brodersen J, Gravholt CH & Andersen NH. Clinical and pathophysiological aspects of bicuspid aortic valve disease. *Cardiology in the Young*, 2018;29 (1), 1–10.
2. Arnold CT, Wang Ng, Delgado YS, Bax Jeroen VJ. Bicuspid Aortic Valve Disease: New Insights. *Structural Heart*; 2017, 1:1-2, 9-17.
3. Michelena HI, Prakash SK, Della Corte A, Bissell MM,. Bicuspid aortic valve: identifying knowledge gaps and rising to the challenge from the international Bicuspid Aortic Valve Consortium (BAVCon). *Circulation*. 2014;129:2691–2704.
4. Mart CR, McNerny BE. Shape of the dilated aorta in children with bicuspid aortic valve. *Ann Pediatr Cardiol* 2013;6:126-31.
5. Zarate YA, Sellars E, Leopard T, Carlo WF, Tang X, Collins RT. Aortic dilation in pediatric patients. *Eur J Pediatr* 2015;174:1585-92.
6. Ruzmetov M, Shah JJ, Fortuna RS, Welke KF. The association between aortic valve leaflet morphology and patterns of aortic dilation in patients with bicuspid aortic valves. *Ann Thorac Surg* 2015;99:2101-7.
7. Niaz T, Poterucha JT, Johnson JN, Craviari C, Nienaber T, Palfreeman J, et al. Incidence, morphology, and progression of bicuspid aortic valve in pediatric and young adult subjects with coexisting congenital heart defects. *Congenit Heart Dis*. 2017;12:261-9.
8. Onan SH, Baykan A, Sezer S, Narin F, Mavili E, Baykan Z, Uzum K, Narin N. Evaluation of cardiovascular changes in children with BAVS. *Pediatr Cardiol*. 2016 Mar 20;37(3):472-81.
9. Bingruo Wu, Baldwin HS, Zhou B. Nfatc1 directs the endocardial progenitor cells to make heart valve primordium. *Trends in Cardiovascular Medicine*. Volume 23, Issue 8, Pages 294–300, November 2013.
10. Maillet M, Davis J, Auger-Messier M, York A, Osinska H, Piquereau J. Heart-specific deletion of CnB1 reveals multiple mechanisms whereby calcineurin regulates cardiac growth and function. *J Biol Chem*. 2010;285:6716–24



11. Parra V, Rothermel BA. Calcineurin signaling in the heart: The importance of time and place. *J Mol Cell Cardiol.* 2017 Feb;103:121-136.
12. Shen L, Li ZZ, Shen AD, Liu H, Bai S, Guo J, Yuan F, Li XF. Association of *NFATC1* gene polymorphism with ventricular septal defect in the Chinese Han population. *Chin Med J (Engl)*. 2013 Jan;126(1):78-81.
13. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2010. Association between nuclear factor of activated T cells 1 gene mutation and simple congenital heart disease in children. *Chin Med J.* 2010. Jul;38(7):621-4.
14. Nei M. Estimation of average heterozygosity and genetic distance from a small number of individuals. *Genetics*, 1978, 89: 583-590 .
15. Nevers T, Salvador AM, Velazquez F, Ngwenyama N, Carrillo-Salinas FJ, Aronovitz M, Blanton RM, Alcaide P . Th1 effector T cells selectively orchestrate cardiac fibrosis in nonischemic heart failure. *J Exp Med.* 2017 Nov 6; 214(11):3311-3329

**(received 17.08.2019, published online 29.09.2019)**

**(одержано 17.08.2019, опубліковано 29.09.2019)**