

УДК 616.12-007.2-07:577.112-053.1

А. В. Каменщик, О. Г. Іванько, А. В. Федченко

Нуклеарний фактор активованих Т-клітин (NFATc) як можливий діагностичний і прогностичний маркер при клапанних вроджених вадах серця та гіпертрофії міокарда

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: вроджені вади серця, гіпертрофія лівого шлуночка, генетичний поліморфізм, фактори транскрипції NFATc.

З метою визначення можливої ролі поліморфізму генів сімейства NFATc у формуванні клапанних вад серця здійснили огляд фахової літератури. Визначили, що експресія генів сімейства нуклеарних факторів активованих Т-клітин (NFATc 1-4) при серцево-судинних порушеннях, які супроводжують як вроджені вади серця (переважно з ураженням клапанів), так і артеріальну гіпертензію, має адаптивний і стрес-індукований щодо відповідних гемодинамічних навантажень характер. Враховуючи, що зазначені протеїни відіграють критичну роль у формуванні серцевих структур і розвитку патологічної гіпертрофії міокарда та судинної стінки, вони разом із сигнальними факторами активації можуть бути доволі перспективними біологічними маркерами під час раннього клінічного прогнозування розвитку серцево-судинних порушень у пацієнтів з окремими вродженими вадами серця (насамперед з аномаліями клапанів) та артеріальною гіпертензією.

Нуклеарный фактор активированных Т-клеток (NFATc) как возможный диагностический и прогностический маркер при клапанных врожденных пороках сердца и гипертрофии миокарда

А. В. Каменщик, О. Г. Іванько, А. В. Федченко

С целью определения возможной роли полиморфизма генов семейства NFATc в формировании клапанных пороков сердца провели обзор специализированной литературы. Установили, что экспрессия генов семейства нуклеарных факторов активированных Т-клеток (NFATc 1-4) при сердечно-сосудистых нарушениях, сопровождающих как врожденные пороки сердца (преимущественно с поражением клапанов), так и артериальную гипертензию, имеет адаптивный и стресс-индуцированный по соответствующим гемодинамическим нагрузкам характер. Учитывая, что указанные протеины играют критическую роль в формировании сердечных структур и развитии патологической гипертрофии миокарда и сосудистой стенки, они вместе с сигнальными факторами активации могут быть весьма перспективными биологическими маркерами при раннем клиническом прогнозировании развития сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с отдельными врожденными пороками сердца (прежде всего с аномалиями клапанов) и артериальной гипертонией.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, гипертрофия левого желудочка, генетический полиморфизм, факторы транскрипции NFATc.

Патология. – 2015. – №1 (33). – С. 4–7

Nuclear factor of activated T-cells (NFATc) as a possible diagnostic and prognostic marker in congenital valvular diseases and myocardial hypertrophy

А. В. Каменщик, О. Г. Іванько, А. В. Федченко

Aim. The nuclear factor of activated T-cells (NFATc 1-4) family gene expression against the background of cardiovascular disorders, accompanying both congenital heart diseases (mainly ones involving valvular defects) and arterial hypertension, is adaptive and stress-induced by the respective hemodynamic stress.

Results. In this regard, given the fact that these proteins play a critical role in both formation of the cardiac structures and, at the same time, development of pathological myocardial and vascular wall hypertrophy, they, along with the signaling activating factors, can be regarded as quite promising biological markers for early clinical prediction of development of the cardiovascular disorders in patients with certain congenital heart diseases (especially with valve anomalies) or hypertension.

Key words: Congenital Heart Defects, Left Ventricular Hypertrophy, Genetic Polymorphism, NFATc Transcription Factors.

Pathologia. 2015; №1 (33): 4–7

Вроджені вади серця (ВВС) у дітей останнім часом привертають увагу медичної спільноти. Постійне збільшення захворюваності може бути пов'язане як із впливом довкілля та збільшенням відповідної генотоксичної дії, так і з поширенням внутрішньоутробних інфекцій із відповідним впливом на геном під час формування серцевих структур. Водночас у загальній структурі ВВС відзначають збільшення кількості серцевих вад, що супроводжуються клапанними аномаліями, а, як відомо, наслідки цих вад, зокрема гострі серцево-судинні події, виникають переважно у дорослому віці. Так, за даними

Benson D. Woodrow [1], цитомегаловірусна інфекція робить суттєвий внесок у розвиток як ВВС, так і інших аномалій розвитку в дітей із частотою від 4 до 50 на 1000 пологів та від 4 до 10 на 1000 народжених живими дітей із рівнем діагностики 40% на першому році життя. Однак, наприклад, двостулковий клапан аорти, що є найбільш поширеною вродженою вагою клапанів серця, при цьому не враховується, хоча й характеризується найбільшою захворюваністю і смертністю в уражених осіб і має поширеність від 10 до 20 випадків на 1000 населення [2].

Слід також відзначити, що багато досліджень та оглядів засвідчують генетичне походження вроджених вад серця та роль окремих генів і компаундів у їх формуванні. Формування клапанів серця відбувається в ембріональний період внутрішньоутробного розвитку дитини на 3–5 тижні гестації [3,4]. Визначення місця формування серцевих клапанів у серці ембріона потребує певної активації сигнальних шляхів, що починається з активації так званого міокардіального каркасного морфогенетичного протеїну 2 (Vmp2) й надалі активації гена іншої сигнальної молекули – Tbx2 [5]. Водночас за межами зони формування клапанів кардіогенні сигнальні шляхи активують іншу сигнальну молекулу Tbx20, що послідовно активує Neu1 та Neu2 та, відповідно, пригнічує Tbx2. Отже, гени сигнальних молекул Tbx20, Neu1 та Neu2 пригнічують активацію Vmp2 та Tbx2 в зоні формування серцевих клапанів [6]. В ендокарді фактор Notch1 також пригнічує Vmp2 за участі Neu1 та Neu2. Одночасно фактор NeuL визначає ендотеліальну ділянку в ендокарді атріовентрикулярного каналу, що є компетентною до формування тканини клапанів серця [7].

Останнім часом сигнальні шляхи, які контролюють розвиток ендокардіального ендотелію, доволі докладно вивчили [8]. Встановили, що ці процеси індуються за допомогою інтегративного ланцюга за участю трансформуючого чинника росту (TGF)- β та гена сигнального фактора Notch [9]. Визначили, що нуклеарний фактор активованих Т-клітин 1 (NFATC1) активується чинником росту ендотелію судин (VEGF) і регулює відповідну ендотеліально-мезенхімальну трансформацію, підтримує ендокардіальну проліферацію й наступне видовження стулок клапанів серця [10,24].

Отже, генетична регуляція морфогенезу клапанів серця є консервативним, складним, високоорганізованим у часі та просторі процесом. Як десинхронізація, так і порушення функціональної інтеграції в каскаді названих ланцюгових взаємодій під час формування серцевих клапанів призводять до відповідних аномалій розвитку серцевих структур у пацієнтів із вродженими вадами серця [11].

Мета роботи

На основі відомостей сучасної фахової літератури простежити можливу роль поліморфізму генів сімейства NFATC у формуванні клапанних вад серця.

Нині відомі 5 членів групи NFATC, що характеризуються еволюційно-консервативним ДНК-з'єднувальним доменом, що складається приблизно з 300 амінокислотних залишків. Завдяки контролю Са-кальмодулін-залежною протеїн-фосфатазою (кальціневрином) щонайменше 5 NFATC протеїнів можна вважати чинниками транскрипції з дещо різними властивостями [12]. Уперше ці фактори (NFATc1-NFATc4) ідентифіковані в лімфоцитах як нуклеарний комплекс, що приєднується до промотора інтерлейкіну-2 та відіграє ключову роль в індукційній експресії генів активованих Т-клітин.

Виявлено, що продукція NFATc5 регулюється тільки осмотичним стресом. Слід також відзначити, що експре-

сія NFAT протеїнів не обмежується лише Т-клітинами, а встановлена також у багатьох як імунних, так і неімунних клітинах, де вони переважно регулюють швидку активацію генів у високодиференційованих тканинах. Найвищу активність NFAT протеїнів зафіксували у хондроцитах, міоцитах, адипоцитах, кератиноцитах, ендотеліальних клітинах під час диференціації та розвитку клапанів серця та судин, гіпертрофічних реакціях кісток і серцевих м'язів [13,14].

Виявили деякі клінічні фенотипи, що пов'язані з поліморфізмами NFAT протеїнів. Так, встановили значущу кореляцію між трьома поліморфізмами гена NFATc1 (rs7240256, rs11665469, rs754505) і виникненням дефекту міжшлуночкової перетинки (ДМШП) серця в одній китайській популяції [15]. При дослідженні 7 регіону в екзоні гена NFATc1 визначили 2 ділянки, що траплялись у 58% пацієнтів із ВВС та у 74% їхніх здорових батьків і сибсів. Гомозиготні форми відповідних алелей встановили у 2 із 24 хворих із ДМШП, 3 із 18 осіб, які мали дефект міжпередсердної перетинки (ДМП), а також в 1 із 4 пацієнтів із двостулковим клапаном аорти; при інших ВВС названі поліморфізми не відзначали [16,17].

У деяких дослідженнях доведена роль NFATC протеїнів у розвитку серцевої дисфункції та патологічної гіпертрофії міокарда. Показано, що всі 4 кальціневрин-залежні ізоформи знаходяться в активному стані в міокарді пацієнтів з аортальним стенозом, але попередня активація NFAT шляхом перевантаження тиском зникає після припинення відповідної стимуляції. Механічним сенсором у міокарді, що активує NFAT-протеїни, є синдекан-4. Ангіотензин-2 здатен активувати NFATc1 і NFATc4, а норепінефрин, відповідно, – NFATc1 й NFATc2 [18–21]. На мишачій моделі виявили, що цитоскелетний протеїн анексин А7 (AnpA7), який взаємодіє з Са (2+), незважаючи на функціональну недостатність, суттєво підвищує нуклеарну локалізацію NFATc1 та його транскрипційну активність у міокарді як у контролі, так і після бета-адренергічної стимуляції ізопротеренолом, що підкреслює важливу роль анексину А7 і NFAT-протеїнів у гіпертрофічній відповіді в умовах кардіального стресу [22].

В іншому дослідженні встановлено, що наявність поліморфізму із заміною гліцину на аланін у 160 позиції NFATc4-протеїну (G160A) асоційована зі збільшенням маси та потовщенням стінки міокарда лівого шлуночка [23].

Відзначимо, що нині доведена роль поліморфізмів NFATc4 у формуванні патологічної асиметричної гіпертрофії міокарда у спортсменів. Так, отримані вірогідно більші частоти в розподілі алелей гена NFATc4 (Gly160Ala поліморфізм) у підгрупах спортсменів із гіпертрофією міокарда та значущі кореляції названих алелей із товщиною задньої стінки лівого шлуночка в діастолі, а також більші частоти у спортсменів із товщиною задньої стінки лівого шлуночка понад 12 мм та інверсією зубця Т [25,26].

Протягом експериментальних досліджень доведено, що ендотелін-1 є прямим активатором NFATc3 в умовах хронічної гіпоксії з наступною гіпертрофією гладких

м'язів судин, потовщенням судинної стінки та гіпертензією [27,28]. Під час клініко-генетичних досліджень виявили асоціації з рівнями артеріального тиску алеля rs 7149586 гена NFATc4 у жінок і rs 1955915 у чоловіків [29].

Висновки

Аналіз фахової літератури дає можливість зробити висновок, що експресія генів сімейства нуклеарних факторів активованих Т-клітин (NFATc 1-4) при серцево-судинних порушеннях, які супроводжують як вроджені вади серця (переважно з ураженням клапанів), так і артеріальну гіпертензію, має адаптивний і

стрес-індукований щодо відповідних гемодинамічних навантажень характер.

Враховуючи, що названі протеїни відіграють критичну роль як у формуванні серцевих структур, так і розвитку патологічної гіпертрофії міокарда та судинної стінки, вони разом із сигнальними факторами активації можуть бути доволі перспективними біологічними маркерами протягом раннього клінічного прогнозування розвитку серцево-судинних порушень у пацієнтів з окремими вродженими вадами серця (насамперед з аномаліями клапанів) та артеріальною гіпертензією.

Список літератури

- Benson D.W. Genetic Origins of Pediatric Heart Disease / D.W. Benson // *Pediatr. Cardiol.* – 2010. – №31. – P. 422–429.
- Outcomes in Adults With Bicuspid Aortic Valves / N. Tzemos, J. Therrien, J. Yip, et al. // *JAMA.* – 2008. – Vol. 300(11). – P. 1317–1325.
- Lack of primary cilia primes shear-induced endothelial-to-mesenchymal transition / A.D. Egorova, P.P. Khedoe, M.J. Goumans, et al. // *Circ. Res.* – 2011. – №108. – P. 1093–1101.
- Pompa J.L. Coordinating tissue interactions: Notch signaling in cardiac development and disease / J.L. Pompa, J.A. Epstein // *Dev Cell.* – 2012. – №22. – P. 244–254.
- Expression of chick Tbx-2, Tbx-3, and Tbx-5 genes during early heart development: Evidence for BMP2 induction of Tbx2 / M. Yamada, J.P. Revelli, G. Eichele, et al. // *Dev Biol.* – 2000. – №228. – P. 95–105.
- Tbx20 is essential for cardiac chamber differentiation and repression of Tbx2 / M.K. Singh, V.M. Christoffels, J.M. Dias, et al. // *Development.* – 2005. – №132. – P. 2697–2707.
- Integration of a Notch-dependent mesenchymal gene program and Bmp2-driven cell invasiveness regulates murine cardiac valve formation / L. Luna Zurita, B. Prados, J. Greg Bessa, et al. // *J Clin Invest.* – 2010. – №120. – P. 3493–3507.
- Lim J. Epithelial-mesenchymal transitions: Insights from development / J. Lim, J.P. Thiery // *Development.* – 2012. – №139. – P. 3471–3486.
- TGF- β and BMP signaling in cardiac cushion formation: Lessons from mice and chicken / B.P. Kruithof, S.N. Duim, A.T. Moerkamp, M.J. Goumans // *Differentiation.* – 2012. – №84. – P. 89–102.
- Partitioning the heart: Mechanisms of cardiac septation and valve development / C.J. Lin, C.Y. Lin, C.H. Chen, B. Zhou, C.P. Chang // *Development.* – 2012. – №139. – P. 3277–3299.
- Srivastava D. Making or breaking the heart: From lineage determination to morphogenesis / D. Srivastava // *Cell.* – 2006. – №126. – P. 1037–1048.
- NFATc1/ α A: The other Face of NFAT Factors in Lymphocytes / E. Serfling, A. Avots, S. Klein-Hessling, et al. // *Cell Communication and Signaling.* – 2012. – №10. – P. 16.
- Expression and regulation of NFAT (nuclear factors of activated T cells) in human CD34 cells: down-regulation upon myeloid differentiation / A. Kiani, I. Habermann, M. Haase, et al. // *Journal of Leukocyte Biology.* – 2004. – Vol. 76. – №5. – P. 1057–1065.
- Macian F. Nfat proteins: key regulators of T-cell development and function / F. Macian // *Nature reviews. Immunology.* – 2005. – Vol. 5. – P. 472–484.
- Association of NFATc1 gene polymorphism with ventricular septal defect in the Chinese Han population / L. Shen, Z.Z. Li, A.D. Shen, et al. // *Chin Med J (Engl).* – 2013. – №126(1). – P. 78–81.
- Zhi B.Z. Association between nuclear factor of activated T cells 1 gene mutation and simple congenital heart disease in children / B.Z. Zhi // *Chin Med. J.* – 2010. – №38(7). – P. 621–624.
- High-resolution analysis of copy number variants in adults with simple-to-moderate congenital heart disease / W. Zhao, G. Niu, B. Shen, et al. // *Am J Med. Genet A.* – 2013. – №161A(12). – P. 3087–3094.
- Lunde I.G. Molecular mechanisms of heart failure: Nuclear Factor of Activated T-cell (NFAT) signaling in myocardial hypertrophy and dysfunction: dissertation for the degree of Philosophiae Doctor (PhD) / I.G. Lunde // Series of dissertations submitted to the Faculty of Medicine, University of Oslo. – 2011. – №1307.
- Kehat I. Molecular pathways underlying cardiac remodeling during pathophysiological stimulation / I. Kehat, J.D. Molkentin // *Circulation.* – 2010. – №122. – P. 2727–2735.
- Regression of pressure-induced left ventricular hypertrophy is characterized by a distinct gene expression profile / W.E. Stansfield, P.C. Charles, R.H. Tang, et al. // *J Thorac Cardiovasc. Surg.* – 2009. – №137. – P. 232–238.
- Serumsyndecan-4 is a novel biomarker for patients with chronic heart failure / R. Takahashi, K. Negishi, A. Watanabe, et al. // *J Cardiol.* – 2011. – №57. – P. 325–332.
- Annexin A7 deficiency potentiates cardiac NFAT activity promoting hypertrophic signaling / J. Voelkl, I. Alesutan, T. Pakladok, et al. // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2014. – №445(1). – P. 244–249.
- Polymorphisms of genes of the cardiac calcineurin pathway and cardiac hypertrophy / O. Poirier, V. Nicaud, T. McDonagh, et al. // *FEur J Hum Genet.* – 2003. – №11(9). – P. 659–664.
- Bingruo W. Nfatc1 directs the endocardial progenitor cells to make heart valve primordium / W. Bingruo, H.S. Baldwin, B. Zhou // *Trends in Cardiovascular Medicine.* – 2013. – Vol. 23. – P. 294–300.
- Клініко-генетические аспекты формирования «патологического спортивного сердца» у высококвалифицированных спортсменов / А.Г. Федотова, И.В. Астратенкова, Е.В. Линде и др. // *Вестник спортивной науки.* – 2009. – №2. – С. 32–37.
- Влияние полиморфизмов генов ACE, PPARA, PPARD и NFATC4 на клинико-функциональные характеристики «спортивного сердца» / Е.В. Линде, И.И. Ахметов, З.Г. Орджоникидзе и др. // *Международный журнал интервенционной кардиологии.* – 2009. – №17. – С. 50–56.
- NFATc3 contributes to intermittent hypoxia-induced arterial remodeling in mice / S. Frutos, E. Caldwell, C.H. Nitta, et al. // *Am J Physiol Heart Circ. Physiol.* – 2010. – №299(2). – P. 356–363.
- NFATc3 is required for intermittent hypoxia-induced hypertension / S. Frutos, L. Duling, D. Alò, et al. // *Am J Physiol Heart Circ. Physiol.* – 2008. – №294(5). – P. 2382–2390.
- Половкова О.Г. Роль генов сигнального пути кальцинеурина в развитии ремоделирования миокарда у больных ишемической болезнью сердца : автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н. / О.Г. Половкова. – Томск, 2013. – 23 с.

References

- Benson, D. Woodrow. (2010) Genetic Origins of Pediatric Heart Disease. *Pediatr. Cardiol.*, 31, 422–429. doi: 10.1007/s00246-009-9607-y.
- Tzemos, N., Therrien, J., Yip, J., Thanassoulis, G., Tremblay, S., Jamorski, M. T., et al. (2008) Outcomes in Adults With

- Bicuspid Aortic Valves. *JAMA*, 300(11), 1317–1325. doi: 10.1001/jama.300.11.1317.
3. Egorova, A. D., Khedoe, P. P., Goumans, M. J., Yoder, B. K., Nauli, S. M., Dijke, P., et al. (2011) Lack of primary cilia primes shear-induced endothelial-to-mesenchymal transition. *Circ. Res.*, 108, 1093–1101. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.231860.
 4. Pompa, J. L., & Epstein, J. A. (2012) Coordinating tissue interactions: Notch signaling in cardiac development and disease. *Dev Cell.*, 22, 244–254. doi: 10.1016/j.devcel.2012.01.014.
 5. Yamada M., Revelli, J. P., Eichele, G., Barron, M., & Schwartz, R. J. (2000) Expression of chick Tbx-2, Tbx-3, and Tbx-5 genes during early heart development: Evidence for BMP2 induction of Tbx2. *Dev Biol.*, 228, 95–105. doi:10.1006/dbio.2000.9927.
 6. Singh, M. K., Christoffels, V. M., Dias, J. M., Trowe, M. O., Petry, M., Schuster-Gossler, K., et al. (2005) Tbx20 is essential for cardiac chamber differentiation and repression of Tbx2. *Development*, 132, 2697–2707.
 7. LunaZurita, L., Prados, B., GregBessa, J., Luxan, G., delMonte, G., Benguria, A., et al. (2010) Integration of a Notch-dependent mesenchymal gene program and Bmp2-driven cell invasiveness regulates murine cardiac valve formation. *J Clin Invest*, 120, 3493–3507. doi: 10.1172/JCI42666.
 8. Lim, J., & Thiery, J. P. (2012) Epithelial-mesenchymal transitions: Insights from development. *Development*, 139, 3471–3486. doi: 10.1242/dev.071209.
 9. Kruithof, B. P., Duim, S. N., Moerkamp, A. T., & Goumans, M. J. (2012) TGF- β and BMP signaling in cardiac cushion formation: Lessons from mice and chicken. *Differentiation*, 84, 89–102. doi:10.1016/j.diff.2012.04.003.
 10. Lin, C. J., Lin, C. Y., Chen, C. H., Zhou, B., & Chang, C.P. (2012) Partitioning the heart: Mechanisms of cardiac septation and valve development. *Development*, 139, 3277–3299. doi: 10.1242/dev.063495.
 11. Srivastava, D. (2006) Making or breaking the heart: From lineage determination to morphogenesis. *Cell*, 126, 1037–1048. doi:10.1016/j.cell.2006.09.003.
 12. Serfling, E., Avots, A., Klein-Hessling, S., Rudolf, R., Vaeth, M., & Berberich-Siebelt, F. (2012) NFATc1/ α A: The other Face of NFAT Factors in Lymphocytes. *Cell Communication and Signaling*, 10, 16. doi: 10.1186/1478-811X-10-16.
 13. Kiani, A., Habermann, I., Haase, M., Feldmann, S., Boxberger, S., Sanchez-Fernandez, M., et al. (2004) Expression and regulation of NFAT (nuclear factors of activated T cells) in human CD34 cells: down-regulation upon myeloid differentiation. *Journal of Leukocyte Biology*, 76(5), 1057–1065.
 14. Macian, F. (2005) Nfat proteins: key regulators of T-cell development and function. *Nature reviews. Immunology*, 5, 472–484.
 15. Shen, L., Li, Z. Z., Shen, A. D., Liu, H., Bai, S., Guo, J., et al. (2013) Association of NFATc1 gene polymorphism with ventricular septal defect in the Chinese Han population. *Chin Med J (Engl)*, 126(1), 78–81.
 16. Zhi, B. Z. (2010) Association between nuclear factor of activated T cells 1 gene mutation and simple congenital heart disease in children. *Chin Med. J.*, 38(7), 621–624.
 17. Zhao, W., Niu, G., Shen, B., Zheng, Y., Gong, F., Wang, X., et al. (2013) High-resolution analysis of copy number variants in adults with simple-to-moderate congenital heart disease. *Am J Med. Genet A*, 161A(12), 3087–3094. doi: 10.1002/ajmg.a.36177.
 18. Lunde, I. G. (2011) Molecular mechanisms of heart failure: Nuclear Factor of Activated T-cell (NFAT) signaling in myocardial hypertrophy and dysfunction: dissertation for the degree of Philosophiae Doctor (PhD). *Series of dissertations submitted to the Faculty of Medicine, University of Oslo*, 1307.
 19. Kehat, I., & Molkenkin, J. D. (2010) Molecular pathways underlying cardiac remodeling during pathophysiological stimulation. *Circulation*, 122, 2727–2735. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.942268.
 20. Stansfield, W. E., Charles, P. C., Tang, R. H., Rojas, M., Bhati, R., Moss, N. C., et al. (2009) Regression of pressure-induced left ventricular hypertrophy is characterized by a distinct gene expression profile. *J Thorac Cardiovasc. Surg.*, 137, 232–238. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.08.019.
 21. Takahashi, R., Negishi, K., Watanabe, A., Arai, M., Naganuma, F., Ohyama, Y., & Kurabayash, M. (2011) Serumsyndecan-4 is a novel biomarker for patients with chronic heart failure. *J Cardiol*, 57, 325–332. doi: 10.1016/j.jcc.2011.01.012.
 22. Voelkl, J., Alesutan, I., Pakladok, T., Viereck, R., Feger, M., Mia, S., et al. (2014) Annexin A7 deficiency potentiates cardiac NFAT activity promoting hypertrophic signaling. *J Biochem Biophys Res Commun*, 445(1), 244–249. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.01.186.
 23. Poirier, O., Nicaud, V., McDonagh, T., Dargie, H. J., Desnos, M., Dorent, R., et al. (2003) Polymorphisms of genes of the cardiac calcineurin pathway and cardiac hypertrophy. *FEur J Hum Genet*, 11(9), 659–664.
 24. Bingruo, W., Baldwin, H.S., & Zhou, B. (2013) Nfatc1 directs the endocardial progenitor cells to make heart valve primordium. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 23, 294–300. doi: 10.1016/j.tem.2013.04.003.
 25. Linde, E. V., Ahmetov, I. I., Orjonikidze, Z. Y., Asratenkova, I. V., & Fedotova, A. G. (2009) Kliniko-genealogicheskie aspekty formirovaniya «patologicheskogo sportivnogo serdtsa» u vysoko-kvalifitsirovannykh sportsmenov [Clinical and genetic aspects for «pathologic sport heart» pathogenesis in elite athletes]. *Vestnik sportivnoy nauki*, 2, 32–37. [in Russian].
 26. Linde, E. V., Ahmetov, I. I., Orjonikidze, Z. Y., Asratenkova, I. V., & Fedotova, A. G. (2009) Vliyanie polimorfizmof genov ACE, PPARA, PPARD i NFATC4 na kliniko-funktsionalnye kharakteristiki «sportivnogo serdtsa» [Influence of polymorphisms of ACE RRARA, PPARD and NFATC4 on clinical and functional characteristics of the «athlete's heart»]. *Mezhdunarodnyy zhurnal interventzionnoy kardiologii*, 17, 50–56. [in Russian].
 27. Frutos, S., Caldwell, E., Nitta, C. H., Kanagy, N. L., Wang, J., Wang, W., et al. (2010) NFATc3 contributes to intermittent hypoxia-induced arterial remodeling in mice. *Am J Physiol Heart Circ. Physiol*, 299(2), 356–363. doi: 10.1152/ajpheart.00341.2010.
 28. Frutos, S., Duling, L., Alò, D., Berry, T., Jackson-Weaver, O., Walker, M., et al. (2008) NFATc3 is required for intermittent hypoxia-induced hypertension. *Am J Physiol Heart Circ. Physiol*, 294(5), 2382–2390. doi: 10.1152/ajpheart.00132.2008.
 29. Polovkova, O. G. (2013) *Rol` genov signal`nogo puti kalcineurina v razvitti remodelirovaniya miokarda u bolnykh ishemicheskoy bolezni u serdtsa* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Role of calcineurin signaling pathway genes in the development of myocardial remodeling in patients with coronary heart disease] (Extended abstract of candidate's thesis). Tomsk [in Russian].

Відомості про авторів:

Каменщик А.В., к. мед. н., асистент каф. госпітальної педіатрії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: kamenshchyk@mail.ru.
 Іванько О.Г., д. мед. н., професор, зав. каф. пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет.
 Федченко А.В., аспірант, асистент каф. пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Каменщик А.В., к. мед. н., асистент каф. госпитальной педиатрии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: kamenshchyk@mail.ru.

Иванько О.Г., д. мед. н., профессор, зав. каф. пропедевтики детских болезней, Запорожский государственный медицинский университет.
 Федченко А.В., аспирант, ассистент каф. пропедевтики детских болезней, Запорожский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Kamenshchyk A.V., MD, PhD, Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: kamenshchyk@mail.ru.
 Ivanko O.G., MD, PhD, DSci, Head of the Department of Propedeutics of Children Diseases, Zaporizhzhia State Medical University.
 Fedchenko A.V., Postgraduate student, Assistant of the Department of Propedeutics of Children Diseases, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 23.03.2015 р.