

Регуляторы активности матриксных металлопротеиназ как новые биологические маркеры кардиоваскулярного ремоделирования (обзор литературы)

А.Е. Березин

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме. В обзоре рассматривается биологическая роль основных регуляторов активности матриксных металлопротеиназ. Обсуждается значение тенасцина, остеопонтина, тромбоспондина, остеонектина как модуляторов структурно-функциональной организации внеклеточного матрикса и возможных маркеров кардиоваскулярного ремоделирования.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, внеклеточный матрикс, кардиоваскулярное ремоделирование, остеопонтин, тенасцин, тромбоспондин, остеонектин.

К настоящему времени установлено, что структурно-функциональная организация внеклеточного матрикса не только в значительной мере определяет характер пространственной кардиоваскулярной цитоархитектоники, но обеспечивает и регулирует межклеточное взаимодействие (Miner E.C., Miller W.L., 2006). В физиологическом смысле это означает, что своеобразии процессов ремоделирования сердца и сосудов является в равной мере атрибутом клеточных и внеклеточных регуляторных процессов (Lips D.J. et al., 2003). Описано достаточно большое количество молекулярных индукторов (ангиотензин II, катехоламины, субъединица р38 MAP-киназы, фактор-2 пролиферации миоцитов), регуляторов (транскрипционный фактор NF- κ B; трансформирующий фактор роста- β_1 , протеинкиназа C, янускиназа 1, интегрин α 2 β 1, инсулинодобный фактор роста-1) и сигнальных систем (кардиотропонин-1, PPR γ -рецепторы), детерминирующих процессы кардиоваскулярного ремоделирования (Border W.A., Noble N.A., 1994; Ivaska J. et al., 1994; Shakibaei M. et al., 1999; Freed D.H. et al., 2003; Lips D.J. et al., 2003; Hein L., 2005; Wang J. et al., 2005; Huang Z. et al., 2006; Louis H. et al., 2007; Caglayan E. et al., 2008; Ellmers L.J. et al., 2008; Wang B.W. et al., 2008). Тем не менее, клеточная и/или внутриклеточная экспрессия, а также уровень презентации специфических рецепторов к вышеуказанным молекулам зачастую регулируется более тонкими механизмами (Graf K. et al., 1995; Liaw L. et al., 1995; Guilherme A. et al., 1998; Nagasaki T. et al., 1997). В этой связи на протяжении нескольких десятилетий продолжает повышаться интерес к матриксным металлопротеиназам (ММП) — клеточным энзимам, вовлекающих внеклеточный матрикс в процессы структурно-функционального ремоделирования, чаще всего путем деградации

цепей коллагена (Bornstein P., Sage E.H., 2002; Manabe I. et al., 2002; Sussman M.A. et al., 2002). Уже идентифицировано более тридцати представителей этого обширного семейства, однако для большинства из них до сих пор четко не определена их физиологическая роль. Установлено, что последняя может зависеть не только от вида ткани, но и определяться уровнем локальной экспрессии конституциональной и индуцибельной форм этих энзимов. Филлогенетически активность конституциональных форм ММП наиболее высока в течение всего периода эмбриогенеза, а затем после рождения прогрессивно снижается и остается достаточно низкой на протяжении всей жизни. Экспрессия индуцибельных ММП ассоциируется чаще всего с опухолевым ростом, травмами, различными воспалительными процессами, требующими модификации внеклеточного матрикса, биологическая роль которого сводится к обеспечению локализации участка поражения (Bornstein P., Sage E.H., 2002). ММП модулируют деградацию компонентов внеклеточного матрикса посредством связывания со специфическими рецепторами, экспрессия которых, в свою очередь, опосредуется уровнем ряда провоспалительных цитокинов, нейропептидов, интегринов, факторов роста и индукторов апоптоза (Schnee J.M., Hsueh W.A., 2000; Murphy-Ullrich J.E., 2001; Ross R.S., Borg T.K., 2001; Bornstein P., Sage E.H., 2002; Cowling R.T. et al., 2002; Sussman M.A. et al., 2002; Wang B.W. et al., 2008). В экспериментальных условиях показано, что фенотипические проявления нарушения обмена внеклеточного коллагена чаще всего определяются не столько собственно первичным дефицитом или избытком ММП, сколько экспрессией регуляторов активности (РА) ММП, такими как тенасцин-С (tenascin-C — TN-C), тенасцин-Х (tenascin-X — TN-X), тромбоспондин-1

(thrombospondin-1 — TC-1) и тромбоспондин-2 (thrombospondin-2 — TC-2), остеонектин (osteonectin, синонимы: SPARC, BM 40) и остеопонтин (Kyriakides T.R. et al., 1998a; Kyriakides T.R. et al., 1999; Giachelli C.M., Steitz S., 2000; Basu A. et al., 2001; Bradshaw A.D. et al., 2002; Mao J.R. et al., 2002; Chiquet-Ehrismann R., Chiquet M., 2003). В этой связи большой интерес представляет изучение биологической роли РА-ММП в процессах кардиоваскулярного ремоделирования, особенно ассоциированного с атеротромботическими событиями, в том числе инфарктом миокарда (ИМ), сахарным диабетом и кардиомиопатиями, чему и посвящен настоящий обзор.

Семейство тенасцинов

Семейство тенасцинов включает достаточно большое количество ММП, среди которых наибольшее значение имеют изоформы TN-C, TN-X, тенасцин-R, тенасцин-Y и тенасцин-W (Jones F.S., Jones P.L., 2000a,b). К настоящему времени только две из них (TN-C и TN-X) идентифицированы как РА-ММП. Как и для всех представителей ММП, TN-C свойственна наиболее высокая экспрессия в период эмбриогенеза с последующим прогрессивным снижением после рождения (Crossin K.L. et al., 1986). Повышение его продукции обычно ассоциировано с инфекционными заболеваниями, опухолевым ростом (Jones F.S., Jones P.L., 2000b; Chiquet-Ehrismann R., Chiquet M., 2003), артериальной гипертензией и атеротромботическими событиями, чаще всего с ИМ (Imanaka-Yoshida K. et al., 2001). Установлено, что TN-C модулирует адгезивные качества различных типов клеток к внеклеточному матриксу (Imanaka-Yoshida K. et al., 2001), а также участвует в процессах клеточной цитотоксичности. Необходимо отметить,

что TN-C способен регулировать экспрессию собственных рецепторов на поверхности клеток по механизму up- and down-regulation, что лежит в основе феномена деадгезии (Jones P.L., Jones F.S., 2000b; Murphy-Ullrich J.E., 2001; Chiquet-Ehrismann R., Chiquet M., 2003). Последняя играет важную роль в фазовых механизмах клеточной инфильтрации и обеспечении межклеточной кооперации. Кроме того, установлено, что TN-C способен регулировать активность гена промотора коллагеназы фибробластов после связывания со специфическим лигандом, в качестве которого выступает фибронектин (Tremble P. et al., 1994). В сердце взрослого человека при физиологических условиях TN-C выявляется только в хордах папиллярных мышц клапанов (Sato I., Shimada K., 2001). Реэкспрессия TN-C возможна при кардиомиопатии преимущественно дилатационного типа, миокардите, ИМ, а также при феномене гибернации миокарда (Tamura A. et al., 1996; Willems I.E. et al., 1996; Imanaka-Yoshida K. et al., 2002; Frangogiannis N.G. et al., 2002) и при дегенеративных изменениях аортального клапана (Lehmann S. et al., 2009). При этом по данным K. Imanaka-Yoshida и соавторов (2002) концентрация TN-C в плазме крови хорошо и устойчиво коррелирует с активностью миокардита и может быть использована для мониторинга тяжести заболевания. У пациентов с ИМ TN-C идентифицируется в особенно высоких концентрациях в пограничной области между зоной ишемии и относительно интактным миокардом уже после формирования участка некроза. Показано, что TN-C способен ослаблять кооперационное взаимодействие кардиомиоцитов и внеклеточного матрикса путем реализации механизма фокальной адгезии (Murphy-Ullrich J.E. et al., 1991), способствуя неоангиогенезу и лейкоцитарной инфильтрации зоны ишемии и повреждения (Tremble P. et al., 1994). Кроме того, TN-C путем стимуляции транскрипции MMP (особенно MMP-9) модулирует процессы деградации коллагенового матрикса, что ассоциируется с повышением риска подострого разрыва миокарда и прогрессирующей постинфарктной дилатации (Heumans S. et al., 1999; Rohde L.E. et al., 1999; Ducharme A. et al., 2000). С другой стороны, избыточная экспрессия TN-C приводит к увеличению продукции внеклеточного матрикса миофибробластами (Weber K.T., 2000). Последний процесс рассматривается как ключевой этап в формировании адекватного рубца, повышения пассивно-эластических качеств стенки желудка, что лежит в основе предотвращения его аневризматической трансформации (Oberhauser A.F. et al., 1998). Напротив, R. Majumdar и соавторы (2007) установили, что TN-C может рассматриваться как валидный маркер формирования аневризмы аорты. Таким образом, роль TN-C в процессах кардиоваскулярного ремоделирования выглядит противоречивой и неопределенной, что требует проведения дополнительных исследований в этом направлении.

В отличие от TN-C, базальный уровень продукции TN-X в постнатальный период сохраняется на довольно высоком уровне (Bristow J. et al., 1993; Geffroy C. et al., 1995). В экспериментальных условиях на knock-out мышах показано, что TN-X эффективно предотвращает рост и метастазирование опухолей (Matsumoto K. et al., 2001; 2002), способствует пролиферации эндотелиальных клеток посредством стимулирования специфического фактора роста (vascular endothelial growth factor B — VEGF B) (Ikuta T. et al., 2000, 2001), а также принимает непосредственное участие в синтезе цепей коллагена (Mao J.R. et al., 2002). Причем дефицит TN-X способствует клинической манифестации синдрома гипермобильности суставов или одного из вариантов синдрома Элерса — Данло (Ehlers — Danlos) (Schalkwijk J. et al., 2001). В миокарде конституциональная форма TN-X представлена в течение всего периода жизни (Matsumoto K. et al., 1994). Установлено, что экспрессия TN-X ассоциируется со снижением активности MMP-2 и -9 (Matsumoto K. et al., 2001). Однако роль TN-X в процессах кардиоваскулярного ремоделирования и снижения устойчивости покрышки атеромы до конца не изучена.

Таким образом, система PA-MMP теназинов как маркеров ремоделирования выглядит достаточно привлекательно, поскольку доказана тесная взаимосвязь между TN-C и риском аневризматической трансформации стенки желудка, а также подострого его разрыва в когорте пациентов, перенесших ИМ. С другой стороны содержание TN-C у пациентов с кардиомиопатией дилатационного типа и миокардитами хорошо ассоциируется с выраженностью сферической трансформации полости левого желудочка — мощного предиктора неблагоприятного прогноза. Вместе с тем отсутствие однозначной интерпретации измененной концентрации теназинов и особенно TN-C в плазме крови создает серьезные препятствия для широкого внедрения экспресс-анализа этих PA-MMP в клиническую практику.

Остеонектин

Остеонектин (ОН) представляет собой гликопротеин массой 32 кДа, принадлежащий к семейству матриксно-клеточных цистеинсодержащих протеинов, откуда и второе его название: SPARC (Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine — кислый секреторный протеин, богатый цистеином) (Lape T.F., Sage E.H., 1994). Как все MMP, ОН в высоких концентрациях широко представлен в различных эмбриональных тканях, тогда как в постнатальный период наблюдается его прогрессивное снижение. У взрослых здоровых лиц сохраняется высокая экспрессия ОН только в костной ткани и слизистой оболочке тонкой кишки (Holland P.W. et al., 1987; Sage H. et al., 1989).

Локальная продукция ОН доказана при злокачественном опухолевом росте (Porter P.L. et al., 1995; Rempel S.A. et al., 1998; 1999), метастазировании (Led-

da F. et al., 1997; Massi D. et al., 1999) и при ИМ (Stanton L.W. et al., 2000; Komatsubara I. et al., 2003). ОН после связывания стромбоспондином-1 принимает активное участие в процессах миграции клеток и ремоделировании внеклеточного матрикса путем стимуляции MMP-2 (Gilles C. et al., 1998; Jacob K. et al., 1999) и вовлечения в этот процесс витронектина, энтасцина, а также деградации фибриллярного коллагена и коллагена IV типа (Brekken R.A., Sage E.H., 2001). Отметим, что ОН проявляет антиадгезивные качества, особенно ярко выраженные в культуре эндотелиоцитов сосудов (Murphy-Ullrich J.E. et al., 1995). Оказалось, что ОН способствует сферической трансформации эндотелиоцитов, что, в свою очередь, повышает их антиадгезивные свойства (Murphy-Ullrich J.E. et al., 1995). При этом восстановление адгезивного потенциала клеток эндотелия достигается после деградации ОН трансглутаминазой. Последняя является специфическим энзимом, обеспечивающим разрушение перекрестных ковалентных связей между матриксными протеинами (Aeschlimann D. et al., 1995).

Экспрессия ОН в миокарде взрослого человека практически отсутствует (Komatsubara I. et al., 2003). Напротив, ИМ ассоциируется с повышением локального синтеза ОН в перинфарктной зоне, достигающей максимальных значений к 14-м суткам постинфарктного периода. Полагают, что этот механизм имеет прямое отношение к формированию эффективного рубца, поскольку непосредственно связан с продукцией и накоплением однородных фибриллярных коллагеновых нитей (I тип коллагена). Интересно, что дифференциация и ремоделирование внеклеточного коллагенового матрикса, связанные с повышением синтеза I типа коллагена путем экспрессии mPNC ОН, может подвергаться модуляции по механизму up-regulation со стороны β-адренергических рецепторов (Masson S. et al., 1998). Установлено, что ОН реализует свой потенциал путем последовательной стимуляции ряда ростковых факторов (трансформирующий фактор роста-β, фактор роста сосудистого эндотелия, плацентарный фактор роста) (Kupprion C. et al., 1998; Yan Q., Sage E.H., 1999; Bradshaw A.D., Sage E.H., 2001), а также путем интенсификации лейкоцитарной инфильтрации зоны инфарктирования и индукции неоангиогенеза (Carmeliet P., Collen D., 2000; Carmeliet P., Jain R.K., 2000; Edelberg J.M. et al., 2003). Участие ОН в трансляционных механизмах продукции ряда факторов роста, участвующих в процессах смены фаз клеточной инфильтрации и эпителизации вновь образованных сосудов, часто рассматривают как доказательство его протекторных качеств, способствующих предотвращению избыточной постинфарктной дилатации и разрыву стенки миокарда желудка (Edelberg J.M. et al., 2003). Тем не менее, окончательная роль ОН в процессах ремоделирования внеклеточного матрикса при различных кардиоваскулярных заболеваниях не установлена.

Остеопонтин

Остеопонтин (ОП) также, как и ОН, является гликопротеином, относящимся к классу матрично-клеточных белков (Cho H.J. et al., 2009). Его биологическое значение подвергалось наиболее активному изучению из всех представителей класса РА-ММП. ОП широко представлен в эмбриональных тканях, а также в постнатальный период выявляется в достаточной концентрации в почках, костной и эпителиальной тканях (Denhardt D.T., Guo X., 1993; Giachelli C. et al., 1995; Thayer J.M. et al., 1995). Дефицит ОП сопровождается выраженной дезорганизацией внеклеточного матрикса и ассоциирован с нарушением синтеза коллагена I типа (Liaw L. et al., 1998). К настоящему времени описан полиморфизм гена ОП, клиническое значение которого не установлено (Schmidt-Petersen K. et al., 2009). Напротив, полиморфизм промотора ОП ассоциируется с увеличением толщины комплекса интима — меди (de las Fuentes L. et al., 2008).

ОП является многофункциональным протеином, участвующим не только в процессах реконструкции костной ткани, но и занимающим важное место в продукции цитокинов, регулировании клеточной миграции, адгезии и дифференциации различных клеток (Cho H.J. et al., 2009), в том числе макрофагов, эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток, лимфоцитов и фибробластов, а также проявляет про- и противовоспалительные качества (O'Brien E.R. et al., 1994; Nasu K. et al., 1995; Crawford H.C. et al., 1998; Giachelli C.M. et al., 1998; Nau G.J. et al., 1999; Ashkar S. et al., 2000; Denhardt D.T. et al., 2001; Mazzali M. et al., 2002;). Так, в ряде исследований показано, что ОП способен связываться с интегринами $\alpha v \beta 1$, $\alpha v \beta 3$ и $\alpha v \beta 5$, а также активировать миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток путем привлечения ряда цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-2; хемоаттрактантный моноцитарный протеин) и факторов роста (трансформирующий фактор роста- β , эпидермальный фактор роста, тромбоцитарный фактор роста) по механизму up-regulation (Liaw L. et al., 1995; Malyankar U.M. et al., 1997; Nagasaki T. et al., 1997; de Borst M.H. et al., 2009; Yan Y.P. et al., 2009). Кроме того, установлена ассоциация между содержанием ОП, с одной стороны, и жесткостью сосудистой стенки и кальцификацией атеромы — с другой (Wallin R. et al., 2001; Kerr P.G., Guerin A.P., 2007). По данным P. Klusonová и соавторов (2009), содержание ОП позитивно коррелирует с экспрессией мРНК циклооксигеназы-2 и провоспалительными цитокинами. Таким образом, ОП может играть ключевую аутокринную роль в регулировании процессов клеточной миграции (Jaly S. et al., 2007).

Концентрация ОП существенно возрастает при опухолевом росте, метастазировании, атеросклерозе, ИМ, инсульте, а также при новообразовании интимы после сосудистых реконструкций, сердечной недостаточности (Giachelli C.M. et al., 1993; Tuck A.V. et al., 1997; Ellison J.A. et al.,

1998; Trueblood N.A. et al., 2001; Del Ry S. et al., 2004), гипоксии, сахарном диабете и курении (Bellovic M. et al., 2006; Klusonová P. et al., 2009), кардиопатии, при наследственной мышечной дистрофии, в том числе дистрофии Дюшена (Vetroni S.A. et al., 2009), ожирении (Gómez-Ambrosi J. et al., 2007). Причем до конца не установлено, реализуется ли эффект ОП в отношении внеклеточного матрикса посредством вовлечения ММП или косвенным образом через ингибирование протеинкиназы С и ИЛ-1 β (Xie Z. et al., 2003). Интересно, что содержание ОП хорошо коррелирует с риском артериальной окклюзии и тромбоза, а также выраженной кальцификации атеромы (Takahashi F. et al., 2009).

Уникальностью ОП является отсутствие его экспрессии в миокарде в постнатальный период (Cho H.J. et al., 2009). В экспериментальных условиях показано, что восстановление его продукции возможно только как ответ на повреждение или митотическую стимуляцию (Graf K. et al., 1997). В модели ИМ установлено, что ОП накапливается практически исключительно в интерстициальной ткани после клеточной инфильтрации, достигая максимальных концентраций к 2–3 суткам постинфарктного периода (Rocha R. et al., 2002). Кроме того, ОП экспрессируется в гипертрофированном миокарде и локализуется преимущественно вокруг миофибробластов соединительной ткани (Murphy C.E. et al., 1994; Singh K. et al., 1994; Williams E.V. et al., 1995). Результаты Q. Yu и соавторов (2009) показывают, что стимуляция Th1-лимфоцитов ИЛ-18 через toll-like-рецепторы приводит к повышению экспрессии ОП, что ассоциируется с внеклеточным накоплением фибриллярного коллагена, и манифестации диастолической дисфункции. Получены данные о существовании тесной взаимосвязи между экспрессией ОП, содержанием ММП-2 и -9, с одной стороны, и тяжестью постинфарктной дилатации и систолической дисфункции левого желудочка — с другой (Krishnamurthy P. et al., 2009). Авторы полагают, что ОП является связующим звеном между провоспалительной активацией и нарушением релаксационной способности миокарда, играющей важную роль в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности. Кроме того, установлено, что ОП экспрессируется в миокарде пациентов с ишемической, гипертрофической и дилатационной кардиомиопатией, причем основным источником его продукции являются кардиомиоциты, а интенсивность синтеза ОП не коррелирует с выраженностью клеточной инфильтрации интерстиция (Graf K. et al., 1997). В экспериментальных условиях F. Kramer и соавторы (2008) установили, что содержание в плазме крови ОП, ММП-2 и тканевого ингибитора металлопротеиназы хорошо коррелирует с тяжестью сердечной недостаточности. Аналогичные результаты получены и в клинических условиях. Так, по данным S. Del Ry и соавторов (2004) циркулирующий ОП идентифицируется в плазме крови

больных с сердечной недостаточностью в концентрациях, тесно ассоциирующихся с тяжестью клинической картины заболевания и выраженностью цитокиновой активации. H. Soejima и соавторы (2007) установили, что CD4⁺ Т-лимфоциты способны экспрессировать ОП на своей поверхности пропорционально тяжести и функциональному классу сердечной недостаточности по NYHA (New York Heart Association — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация). Более того, содержание в плазме крови CD4⁺ Т-лимфоцитов, экспрессирующих ОП, негативно коррелирует с величиной фракции выброса левого желудочка и позитивно — с плазменной концентрацией мозгового натрийуретического пептида, известного маркера неблагоприятного прогноза.

Предполагается, что ОП наряду с другими РА-ММП, факторами роста и нейроморфонами может принимать участие в патогенезе кардиомиопатии Такотсубо (Izumi Y. et al., 2009). Кроме того, установлено, что экспрессия мРНК ОП может быть редуцирована в результате использования антагониста рецепторов к ангиотензину II кандесартана (Hatanaka Y. et al., 2005). Аналогичные данные получены и для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов альдостерона (Zhang Y.L. et al., 2008). Предполагают, что ангиотензин II способен реализовывать свои митотические и пролиферативные качества посредством активации мРНК ОП. Необходимо отметить, что в ряде исследований показана патогенетическая роль ОП в формировании и прогрессировании дегенеративных процессов в клапанно-хордальном аппарате, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста (Lehmann S. et al., 2009).

Кроме кардиального ремоделирования, ОП принимает активное участие в атерогенезе, в частности обеспечивая кальцификацию атеромы и стабильность покрышки в плечевой области (Zahradka P., 2008; Sinha S. et al., 2009). Вместе с тем негативная роль ОП в кальцификации меди описана и у пациентов с терминальной почечной дисфункцией, находящихся на гемодиализе (Wang N. et al., 2008). В экспериментальных условиях S. Sakurabayashi-Kitade и соавторы (2009) показали, что содержание ОП в интимае и меди артерий возрастает после воздействия альдостерона и ангиотензина II вследствие феномена up-regulation. Авторы исследования полагают, что ОП обуславливает пролиферацию гладкомышечных клеток и деградацию эластической мембраны меди, что рассматривается как одна из начальных стадий васкулярного ремоделирования. Получены данные о непосредственном участии ОП в гипертрофии меди артериол клубочка почек и сосудов петли Генле, а также пролиферации и выселении мезангиоцитов, что ассоциируется с прогрессированием канальцевой дисфункции и нефроангиосклерозом у пациентов с хроническим заболеванием почек (Gauer S. et al., 2008; Zahradka P., 2008; Lea W.B. et al., 2009). Существуют попытки

рассматривать ОП как один из центральных элементов возникновения и прогрессирования пролиферативной ретинопатии при сахарном диабете (Chidlow G. et al., 2008). По данным J. Golledge и соавторов (2007), содержание ОП позитивно коррелирует с риском возникновения аневризмы абдоминального отдела аорты. В целом, по мнению многих исследователей, ОП представляется как один из наиболее весомых кандидатов на роль маркера патологического кардиоваскулярного ремоделирования (Zahradka P., 2008; Szalay G. et al., 2009).

Тромбоспондины

Тромбоспондины (ТС) принадлежат к семейству внеклеточных гликопротеинов и насчитывают пять изоформ. Наиболее изученными из них являются ТС-1 и ТС-2. В высоких концентрациях ТС-1 и ТС-2 выявляются только в период эмбриогенеза, определяя, главным образом, процессы роста и дифференцировки ткани плода (Iruela-Arispe M.L. et al., 1993; Kyriakides T.R. et al., 1998b; Tooley P.A. et al., 1998). В постнатальный период их содержание в тканях чрезвычайно низкое. ТС реализуют свой биологический потенциал посредством связывания со специфическими мембранными рецепторами и, иногда, с цитокинами, регулируя, таким образом, фенотипические особенности клеточной и внеклеточной архитектоники (Moura R. et al., 2007). Основная роль ТС-1 заключается в активации трансформирующего фактора роста-β, а также регулировании ангиогенеза и клеточной адгезии (Crawford S.E., et al., 1998b). Причем *in vivo* ТС-1 обычно супрессирует неоангиогенез и клеточную адгезию путем индукции апоптоза эндотелиоцитов и миофибробластов (Greenwood J.A., Murphy-Ullrich J.E., 1998; Murphy-Ullrich J.E., Höök M., 1989; Good D.J. et al., 1990; Iruela-Arispe M.L. et al., 1999; Lawler J., 2002), а также обладает способностью к повышению количества лейкоцитов в пе-

риферической крови (Agah A. et al., 2002). Для ТС-2 описаны аналогичные эффекты (Murphy-Ullrich J.E. et al., 1993; Pellerin S. et al., 1994; Yang Z. et al., 2000). Установлено, что низкая экспрессия ТС-2 фибробластами ассоциируется с нарушением привлечения во внеклеточный матрикс ряда его компонентов, таких как фибронектин, который, в свою очередь, обеспечивает коммуникацию с TN-C и ММП (Cleutjens J. et al., 1999). В миокарде взрослого человека ТС-1 и ТС-2 обычно вовлекаются в процессы патологического ремоделирования, особенно после ИМ, и в этом случае выявляются в высоких концентрациях (Yang Z. et al., 2001). Установлено, что ТС-2 способствует снижению активности ММП-2 и накоплению аномальных фибрилл коллагена. Причем между содержанием ТС-2 и риском возникновения разрыва стенки миокарда желудочка в первые 3 сут постинфарктного периода установлена прямая взаимосвязь (Lee T. et al., 2003). Основная биологическая роль ТС-1 и ТС-2 сводится к регулированию состава, целостности и пространственной конфигурации внеклеточного матрикса как основного компонента, обеспечивающего эффективное сохранение пассивно-эластических качеств стенки миокарда (Spinale F.G., 2002; Lee T. et al., 2003). В таблице суммированы известные к настоящему времени данные о характере регулирующего влияния матриксно-клеточных протеинов на ММП и о их возможном клиническом значении.

В заключение необходимо отметить, что, по мнению большинства исследователей, именно ТС-2 и ОП могли бы быть рассмотрены как особенно перспективные мишени для последующего лабораторного мониторинга с целью оценки избыточности кардиоваскулярного ремоделирования и его клинической и прогностической ценности. Полагают, что оба РА-ММП соответствуют ряду условий, позволяющих предпочесть в этом отношении именно их:

наличие циркулирующей составляющей в плазме крови, короткая молекула, облегчающая их идентификацию и создание скрининговых тест-систем, существование однозначности в интерпретации полученных данных, доказательство существования ассоциации между ТС-2 и ОП и рисками неблагоприятных исходов у пациентов с ИМ, сердечной недостаточностью, дилатационной кардиомиопатией и в ряде случаев — с миокардитами.

Литература

Aeschlimann D., Kaupp O., Paulsson M. (1995) Transglutaminase-catalyzed matrix cross-linking in differentiating cartilage: identification of osteonectin as a major glutaminy substrate. *J. Cell. Biol.*, 129(3): 881–892.

Agah A., Kyriakides T.R., Lawler J., Bornstein P. (2002) The lack of thrombospondin-1 (TSP1) dictates the course of wound healing in double-TSP1/TSP2-null mice. *Am. J. Pathol.*, 161(3): 831–839.

Ashkar S., Weber G.F., Panoutsakopoulou V. et al. (2000) Eta-1 (osteopontin): an early component of type-1 (cell-mediated) immunity. *Science*; 287(5454): 860–864.

Basu A., Kligman L.H., Samulewicz S.J., Howe C.C. (2001) Impaired wound healing in mice deficient in a matricellular protein SPARC (osteonection BM-40). *BMC Cell. Biol.*, 2: 15.

Bellovici M., Ketelslegers J.M., Colson A. et al. (2006) Smoking is associated with increased levels of osteopontin in type 2 diabetic patients: preliminary results. *Diabetes Metab.*, 32(5 Pt 1): 485–486.

Border W.A., Noble N.A. (1994) Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N. Engl. J. Med.*, 331(19):1286–1292.

Bornstein P., Sage E.H. (2002) Matricellular proteins: extracellular modulators of cell function. *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 14(5): 608–616.

Bradshaw A.D., Reed M.J., Sage E.H. (2002) SPARC-null mice exhibit accelerated cutaneous wound closure. *J. Histochem. Cytochem.*, 50(1): 1–10.

Bradshaw A.D., Sage E.H. (2001) SPARC, a matricellular protein that functions in cellular differentiation and tissue response to injury. *J. Clin. Invest.*, 107(9): 1049–1054.

Brekken R.A., Sage E.H. (2001) SPARC, a matricellular protein: at the crossroads of cell-matrix communication. *Matrix. Biol.*, 19(8): 816–827.

Bristow J., Tee M.K., Gitelman S.E. et al. (1993) Tenascin-X: a novel extracellular matrix protein encoded by the human XB gene overlapping P450c21B. *J. Cell. Biol.*, 122(1): 265–278.

Caglayan E., Stauber B., Collins A.R. et al. (2008) Differential roles of cardiomyocyte and macrophage peroxisome proliferator-activated receptor {gamma} in cardiac fibrosis. *Diabetes*, 57(9): 2470–2479.

Carmeliet P., Collen D. (2000) Transgenic mouse models in angiogenesis and cardiovascular disease. *J. Pathol.*; 190(3): 387–405.

Carmeliet P., Jain R.K. (2000) Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*, 407(6801): 249–257.

Chidlow G., Wood J.P., Manavis J. et al. (2008) Expression of osteopontin in the rat retina: effects of excitotoxic and ischemic injuries. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.*, 49(2): 762–771.

Chiquet-Ehrismann R., Chiquet M. (2003) Tenascins: regulation and putative functions during pathological stress. *J. Pathol.*, 200(4): 488–499.

Cho H.J., Cho H.J., Kim H.S. (2009) Osteopontin: a multifunctional protein at the crossroads of inflammation, atherosclerosis, and vascular calcification. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 11(3): 206–213.

Cleutjens J., Huynen F., Smits J. et al. (1999) Thrombospondin-2 deficiency in mice results in cardiac rupture early after myocardial infarction. *Circ. Res.*, 100(Suppl.):156.

Таблица Характер регулирующего влияния матриксно-клеточных протеинов на ММП		
РА-ММП	ММП	Клиническое значение
TN-C	Повышение активности ММП-9	Предотвращение аневризматической трансформации стенки миокарда желудочка Высокий риск кальцификации аортального и митрального клапана Высокий риск развития дегенеративных процессов в клапанно-хордальном аппарате
TN-X	Снижение активности ММП-2 и -9	Не установлено
ОН	Повышение активности ММП-2	Предотвращение избыточной постинфарктной дилатации и разрыва стенки миокарда желудочка Высокий риск кальцификации аортального и митрального клапана
ОП	Снижение активности ММП-2 и -9	Избыточная ранняя постинфарктная дилатация Сферическая трансформация полости левого желудочка Высокий риск формирования аневризм сердца и абдоминального отдела аорты Высокий риск артериальной окклюзии и тромбоза Утолщение комплекса интима – медиа магистральных артерий Высокий риск кальцификации меди у пациентов с терминальной почечной дисфункцией, находящихся на гемодиализе Высокий риск возникновения и прогрессирования пролиферативной ретинопатии при сахарном диабете
ТС-1	Повышение активности ММП-2	Не установлено
ТС-2	Снижение активности ММП-2	Повышение риска разрыва стенки миокарда желудочка в первые 3 сут постинфарктного периода

- Cowling R.T., Gurantz D., Peng J. et al.** (2002) Transcription factor NF-kappa B is necessary for up-regulation of type 1 angiotensin II receptor mRNA in rat cardiac fibroblasts treated with tumor necrosis factor-alpha or interleukin-1beta. *J. Biol. Chem.*, 277(8): 5719–5724.
- Crawford H.C., Matrisian L.M., Liaw L.** (1998a) Distinct roles of osteopontin in host defense activity and tumor survival during squamous cell carcinoma progression *in vivo*. *Cancer Res.*, 58(22): 5206–5215.
- Crawford S.E., Stellmach V., Murphy-Ullrich J.E. et al.** (1998b) Thrombospondin-1 is a major activator of TGF-beta1 *in vivo*. *Cell*, 93(7): 1159–1170.
- Crossin K.L., Hoffman S., Grumet M. et al.** (1986) Site-restricted expression of cytostatin during development of the chicken embryo. *J. Cell. Biol.*, 102(5): 1917–1930.
- de Borst M.H., Prakash J., Sandovici M. et al.** (2009) c-Jun NH2-terminal kinase is crucially involved in renal tubulo-interstitial inflammation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 331(3): 896–905.
- de las Fuentes L., Gu C.C., Mathews S.J. et al.** (2008) Osteopontin promoter polymorphism is associated with increased carotid intima-media thickness. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 21(8): 954–960.
- Del Ry S., Maltini M., Poletti R. et al.** (2004) Osteopontin plasma level are elevated in patients with chronic heart failure in relation to clinical severity and cytokine expression. *Eur. J. Heart Fail.*, 3(suppl.1): 23–24.
- Denhardt D.T., Guo X.** (1993) Osteopontin: a protein with diverse functions. *FASEB J.*, 7(15): 1475–1482.
- Denhardt D.T., Noda M., O'Regan A.W. et al.** (2001) Osteopontin as a means to cope with environmental insults: regulation of inflammation, tissue remodeling, and cell survival. *J. Clin. Invest.*, 107(9): 1055–1061.
- Ducharme A., Frantz S., Aikawa M. et al.** (2000) Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuates left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction. *J. Clin. Invest.*, 106(1): 55–62.
- Edelberg J.M., Cai D., Xaymardan M.** (2003) Translation of PDGF cardioprotective pathways. *Cardiovasc Toxicol.*, 3(1): 27–35.
- Ellison J.A., Veller J.J., Spera P. et al.** (1998) Osteopontin and its integrin receptor alpha(v) beta3 are upregulated during formation of the glial scar after focal stroke. *Stroke*, 29(8): 1698–1706.
- Elmers L.J., Scott N.J., Medicherla S. et al.** (2008) Transforming growth factor-(beta) blockade down-regulates the renin-angiotensin system and modifies cardiac remodeling after myocardial infarction. *Endocrinology*, 149(11): 5828–5834.
- Frangogiannis N.G., Shimoni S., Chang S.M. et al.** (2002) Active interstitial remodeling: an important process in the hibernating human myocardium. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 39(9): 1468–1474.
- Freed D.H., Borowiec A.M., Angelovska T., Dixon I.M.** (2003) Induction of protein synthesis in cardiac fibroblasts by cardiotrophin-1: integration of multiple signaling pathways. *Cardiovasc. Res.*, 60(2): 365–375.
- Gauer S., Hauser I.A., Obermüller N. et al.** (2008) Synergistic induction of osteopontin by aldosterone and inflammatory cytokines in mesangial cells. *J. Cell. Biochem.*, 103(2): 615–623.
- Geffrotin C., Garrido J.J., Tremet L., Vaiman M.** (1995) Distinct tissue distribution in pigs of tenascin-X and tenascin-C transcripts. *Eur. J. Biochem.*, 231(1): 83–92.
- Giachelli C., Schwartz S.M., Liaw L.** (1995) Molecular and cellular biology of osteopontin: potential role in cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc. Med.*, 5(3): 88–95.
- Giachelli C.M., Bae N., Almeida M. et al.** (1993) Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaques. *J. Clin. Invest.*, 92(4): 1686–1696.
- Giachelli C.M., Lombardi D., Johnson R.J. et al.** (1998) Evidence for a role of osteopontin in macrophage infiltration in response to pathological stimuli *in vivo*. *Am. J. Pathol.*, 152(2): 353–358.
- Giachelli C.M., Steitz S.** (2000) Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization. *Matrix. Biol.*, 19(7): 615–621.
- Gilles C., Bassuk J.A., Pulyaeva H. et al.** (1998) SPARC/osteonection induces matrix metalloproteinase 2 activation in human breast cancer cell lines. *Cancer Res.*, 58(23): 5529–5536.
- Golledge J., Muller J., Shephard N. et al.** (2007) Association between osteopontin and human abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27(3): 655–660.
- Gómez-Ambrosi J., Catalán V., Ramírez B. et al.** (2007) Plasma osteopontin levels and expression in adipose tissue are increased in obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 92(9): 3719–3727.
- Good D.J., Polverini P.J., Rastinejad F. et al.** (1990) A tumor suppressor-dependent inhibitor of angiogenesis is immunologically and functionally indistinguishable from a fragment of thrombospondin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87(17): 6624–6628.
- Graf K., Do Y.S., Ashizawa N. et al.** (1997) Myocardial osteopontin expression is associated with left ventricular hypertrophy. *Circulation*, 96(9): 3063–3071.
- Greenwood J.A., Murphy-Ullrich J.E.** (1998) Signaling of de-adhesion in cellular regulation and motility. *Microsc. Res. Tech.*, 43(5): 420–432.
- Guilherme A., Torres K., Czech M.P.** (1998) Cross-talk between insulin receptor and integrin 5β1 signaling pathways. *J. Biol. Chem.*, 273(36): 22899–22903.
- Hatanaka Y., Umekawa T., Iguchi M., Kurita T.** (2005) Evaluation of the crystal inhibitory effect of angiotensin II type I receptor blocker in ethylene glycol treated rat kidney. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 96(4): 487–494.
- Hein L.** (2005) Angiotensin II and cell-matrix adhesion: PKCepsilon is essential. *Cardiovasc Res.*, 67(1): 6–8.
- Heymans S., Lutun A., Nuyens D. et al.** (1999) Inhibition of plasminogen activators or matrix metalloproteinases prevents cardiac rupture but impairs therapeutic angiogenesis and causes cardiac failure. *Nat. Med.*, 5(10): 1135–1142.
- Holland P.W., Harper S.J., McVey J.H., Hogan B.L.** (1987) *In vivo* expression of mRNA for the Ca⁺⁺-binding protein SPARC (osteonection) revealed by *in situ* hybridization. *J. Cell. Biol.*, 105(1): 473–482.
- Huang Z., Taylor L., Liu B. et al.** (2006) Modulation by bradykinin of angiotensin type 1 receptor-evoked RhoA activation of connective tissue growth factor expression in human lung fibroblasts. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 290(6): L1291–L1299.
- Ikuta T., Ariga H., Matsumoto K.** (2000) Extracellular matrix tenascin-X in combination with vascular endothelial growth factor B enhances endothelial cell proliferation. *Genes Cells*, 5(11): 913–927.
- Ikuta T., Ariga H., Matsumoto K.I.** (2001) Effect of tenascin-X together with vascular endothelial growth factor A on cell proliferation in cultured embryonic hearts. *Biol. Pharm. Bull.*, 24: 1320–1323.
- Imanaka-Yoshida K., Hiroe M., Nishikawa T. et al.** (2001) Tenascin-C modulates adhesion of cardiomyocytes to extracellular matrix during tissue remodeling after myocardial infarction. *Lab. Invest.*, 81(7): 1015–1014.
- Imanaka-Yoshida K., Hiroe M., Yasutomi Y. et al.** (2002) Tenascin-C is a useful marker for disease activity in myocarditis. *J. Pathol.*, 197(3): 388–394.
- Iruela-Arispe M.L., Liska D.J., Sage E.H., Bornstein P.** (1993) Differential expression of thrombospondin 1, 2, and 3 during murine development. *Dev. Dyn.*, 197(1): 40–56.
- Iruela-Arispe M.L., Lombardo M., Krutzsch H.C. et al.** (1999) Inhibition of angiogenesis by thrombospondin-1 is mediated by 2 independent regions within the type 1 repeats. *Circulation*, 100: 1423–1431.
- Ivaska J., Reunanen H., Westermarck J. et al.** (1999) Integrin alpha2beta1 mediates isoform-specific activation of p38 and upregulation of collagen gene transcription by a mechanism involving the alpha2 cytoplasmic tail. *J. Cell. Biol.*, 147(2): 401–416.
- Izumi Y., Okatani H., Shiota M. et al.** (2009) Effects of metoprolol on epinephrine-induced takotsubo-like left ventricular dysfunction in non-human primates. *Hypertens. Res.*, 32(5): 339–346.
- Jacob K., Webber M., Benayahu D., Kleinman H.K.** (1999) Osteonection promotes prostate cancer cell migration and invasion: a possible mechanism for metastasis to bone. *Cancer Res.*, 59(17): 4453–4457.
- Jalvy S., Renault M.A., Leen L.L. et al.** (2007) Autocrine expression of osteopontin contributes to PDGF-mediated arterial smooth muscle cell migration. *Cardiovasc. Res.*, 75(4): 738–747.
- Jones F.S., Jones P.L.** (2000a) The tenascin family of ECM glycoproteins: structure, function, and regulation during embryonic development and tissue remodeling. *Dev. Dyn.*, 218(2): 235–259.
- Jones P.L., Jones F.S.** (2000b) Tenascin-C in development and disease: gene regulation and cell function. *Matrix Biol.*, 19(7): 581–596.
- Kerr P.G., Guerin A.P.** (2007) Arterial calcification and stiffness in chronic kidney disease. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 34(7): 683–687.
- Klusonová P., Reháková L., Borchert G. et al.** (2009) Chronic intermittent hypoxia induces 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in rat heart. *Endocrinology*, 150(9): 4270–4277.
- Komatsubara I., Murakami T., Kusachi S. et al.** (2003) Spatially and temporally different expression of osteonection and osteopontin in the infarct zone of experimentally induced myocardial infarction in rats. *Cardiovasc. Pathol.*, 12(4): 186–194.
- Kramer F., Sandner P., Klein M., Krahn T.** (2008) Plasma concentrations of matrix metalloproteinase-2, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and osteopontin reflect severity of heart failure in DOCA-salt hypertensive rat. *Biomarkers*, 13(3): 270–281.
- Krishnamurthy P., Peterson J.T., Subramanian V. et al.** (2009) Inhibition of matrix metalloproteinases improves left ventricular function in mice lacking osteopontin after myocardial infarction. *Mol. Cell. Biochem.*, 322(1–2): 53–62.
- Kupprion C., Motamed K., Sage E.H.** (1998) SPARC (BM-40, osteonection) inhibits the mitogenic effect of vascular endothelial growth factor on microvascular endothelial cells. *J. Biol. Chem.*, 273(45): 29635–29640.
- Kyriakides T.R., Tam J.W., Bornstein P.** (1999) Accelerated wound healing in mice with a disruption of the thrombospondin 2 gene. *J. Invest. Dermatol.*, 113(5): 782–787.
- Kyriakides T.R., Zhu Y.H., Smith L.T. et al.** (1998a) Mice that lack thrombospondin 2 display connective tissue abnormalities that are associated with disordered collagen fibrillogenesis, an increased vascular density, and a bleeding diathesis. *J. Cell. Biol.*, 140(2): 419–430.
- Kyriakides T.R., Zhu Y.H., Yang Z., Bornstein P.** (1998b) The distribution of the matricellular protein thrombospondin 2 in tissues of embryonic and adult mice. *J. Histochem. Cytochem.*, 46(9): 1007–1015.
- Lane T.F., Sage E.H.** (1994) The biology of SPARC, a protein that modulates cell-matrix interactions. *FASEB J.*, 8(2): 163–173.
- Lawler J.** (2002) Thrombospondin-1 as an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *J. Cell. Mol. Med.*, 6(1): 1–12.
- Lea W.B., Kwak E.S., Luther J.M. et al.** (2009) Aldosterone antagonism or synthase inhibition reduces end-organ damage induced by treatment with angiotensin and high salt. *Kidney Int.*, 75(9): 936–944.
- Ledda F., Bravo A.I., Adris S. et al.** (1997) The expression of the secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) is associated with the neoplastic progression of human melanoma. *J. Invest. Dermatol.*, 108(2): 210–214.

- Lee T., Esemuede N., Sumpio B.E., Gahtan V.** (2003) Thrombospondin-1 induces matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells. *J. Vasc. Surg.*, 38(1): 147–154.
- Lehmann S., Walther T., Kempfert J. et al.** (2009) Mechanical strain and the aortic valve: influence on fibroblasts, extracellular matrix, and potential stenosis. *Ann Thorac Surg.*, 88(5): 1476–1483.
- Liaw L., Birk D.E., Ballas C.B. et al.** (1998) Altered wound healing in mice lacking a functional osteopontin gene (spp1). *J. Clin. Invest.*, 101(7): 1468–1478.
- Liaw L., Skinner M.P., Raines E.W. et al.** (1995) The adhesive and migratory effects of osteopontin are mediated via distinct cell surface integrins. Role of alpha v beta 3 in smooth muscle migration to osteopontin *in vitro*. *J. Clin. Invest.*, 95(2): 713–724.
- Lips D.J., deWindt L.J., van Kraaij D.J., Doevendans P.A.** (2003) Molecular determinants of myocardial hypertrophy and failure: alternative pathways for beneficial and maladaptive hypertrophy. *Eur. Heart J.*, 24(10): 883–896.
- Louis H., Kakou A., Regnault V. et al.** (2007) Role of alpha1beta1-integrin in arterial stiffness and angiotensin-induced arterial wall hypertrophy in mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 293(4): H2597–H2604.
- Majumdar R., Miller D.V., Ballman K.V. et al.** (2007) Elevated expressions of osteopontin and tenascin C in ascending aortic aneurysms are associated with trileaflet aortic valves as compared with bicuspid aortic valves. *Cardiovasc. Pathol.*, 16(3): 144–150.
- Malyankar U.M., Almeida M., Johnson R.J. et al.** (1997) Osteopontin regulation in cultured rat renal epithelial cells. *Kidney Int.*, 51(6): 1766–1773.
- Manabe I., Shindo T., Nagai R.** (2002) Gene expression in fibroblasts and fibrosis: involvement in cardiac hypertrophy. *Circ. Res.*, 91(12): 1103–1113.
- Mao J.R., Taylor G., Dean W.B. et al.** (2002) Tenascin-X deficiency mimics Ehlers-Danlos syndrome in mice through alteration of collagen deposition. *Nat. Genet.*, 30(4): 421–425.
- Massi D., Franchi A., Borgognoni L. et al.** (1999) Osteonectin expression correlates with clinical outcome in thin cutaneous malignant melanomas. *Hum. Pathol.*, 30(3): 339–344.
- Masson S., Arosio B., Luvarà G. et al.** (1998) Remodelling of cardiac extracellular matrix during beta-adrenergic stimulation: upregulation of SPARC in the myocardium of adult rats. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 30(8): 1505–1514.
- Matsumoto K., Saga Y., Ikemura T. et al.** (1994) The distribution of tenascin-X is distinct and often reciprocal to that of tenascin-C. *J. Cell. Biol.*, 125(2): 483–493.
- Matsumoto K., Takahashi K., Yoshiki A. et al.** (2002) Invasion of melanoma in double knockout mice lacking tenascin-X and tenascin-C. *Jpn. J. Cancer Res.* 93(9): 968–975.
- Matsumoto K., Takayama N., Ohnishi J. et al.** (2001) Tumour invasion and metastasis are promoted in mice deficient in tenascin-X. *Genes Cells.*, 6(12): 1101–1111.
- Mazzali M., Kipari T., Ophascharoensuk V. et al.** (2002) Osteopontin — a molecule for all seasons. *QJM*, 95(1): 3–13.
- Miner E.C., Miller W.L.** (2006) A Look between the cardiomyocytes: the extracellular matrix in heart failure. *Mayo Clin. Proc.*, 81(1): 71–76.
- Moura R., Tjwa M., Vandervoort P. et al.** (2007) Thrombospondin-1 activates medial smooth muscle cells and triggers neointima formation upon mouse carotid artery ligation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27(10): 2163–2169.
- Murphy-Ullrich J.E.** (2001) The de-adhesive activity of matricellular proteins: is intermediate cell adhesion an adaptive state? *J. Clin. Invest.*, 107(7): 785–790.
- Murphy-Ullrich J.E., Gurusiddappa S., Frazier W.A., Höök M.** (1993) Heparin-binding peptides from thrombospondins 1 and 2 contain focal adhesion-labilizing activity. *J. Biol. Chem.*, 268(35): 26784–26789.
- Murphy-Ullrich J.E., Höök M.** (1989) Thrombospondin modulates focal adhesions in endothelial cells. *J. Cell. Biol.*, 109(3): 1309–1319.
- Murphy-Ullrich J.E., Lane T.F., Paller M.A., Sage E.H.** (1995) SPARC mediates focal adhesion disassembly in endothelial cells through a follistatin-like region and the Ca(2+)-binding EF-hand. *J. Cell Biochem.*, 57(2): 341–350.
- Murphy-Ullrich J.E., Lightner V.A., Aukhil I. et al.** (1991) Focal adhesion integrity is downregulated by the alternatively spliced domain of human tenascin. *J. Cell. Biol.*, 115(4): 1127–1136.
- Murry C.E., Giachelli C.M., Schwartz S.M., Vracko R.** (1994) Macrophages express osteopontin during repair of myocardial necrosis. *Am. J. Pathol.*, 145(6): 1450–1462.
- Nagasaki T., Ishimura E., Shioi A. et al.** (1997) Osteopontin gene expression and protein synthesis in cultured rat mesangial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 233(1): 81–85.
- Nasu K., Ishida T., Setoguchi M. et al.** (1995) Expression of wild-type and mutated rabbit osteopontin in *Escherichia coli*, and their effects on adhesion and migration of P388D1 cells. *Biochem. J.*, 307(Pt 1): 257–265.
- Nau G.J., Liaw L., Chupp G.L. et al.** (1999) Attenuated host resistance against *Mycobacterium bovis* BCG infection in mice lacking osteopontin. *Infect Immun.*, 67(8): 4223–4230.
- O'Brien E.R., Garvin M.R., Stewart D.K. et al.** (1994) Osteopontin is synthesized by macrophage, smooth muscle, and endothelial cells in primary and restenotic human coronary atherosclerotic plaques. *Arterioscler. Thromb.*, 14(10): 1648–1656.
- Oberhauser A.F., Marszałek P.E., Erickson H.P., Fernandez J.M.** (1998) The molecular elasticity of the extracellular matrix protein tenascin. *Nature*, 393(6681): 181–185.
- Pellerin S., Lafeuillade B., Chambaz E.M., Feige J.J.** (1994) Distinct effects of thrombospondin-1 and ClSP/thrombospondin-2 on adrenocortical cell spreading. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 106(1–2): 181–186.
- Porter P.L., Sage E.H., Lane T.F. et al.** (1995) Distribution of SPARC in normal and neoplastic human tissue. *J. Histochem. Cytochem.*, 43(8): 791–800.
- Rempel S.A., Ge S., Gutiérrez J.A.** (1999) SPARC: a potential diagnostic marker of invasive meningiomas. *Clin. Cancer Res.*, 5(2): 237–241.
- Rempel S.A., Golembieski W.A., Ge S. et al.** (1998) SPARC: a signal of astrocytic neoplastic transformation and reactive response in human primary and xenograft gliomas. *J. Neuropathol Exp. Neurol.*, 57(12): 1112–1121.
- Rocha R., Rudolph A.E., Friedrich G.E. et al.** (2002) Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 283(5): H1802–H1810.
- Rohde L.E., Ducharme A., Arroyo L.H. et al.** (1999) Matrix metalloproteinase inhibition attenuates early left ventricular enlargement after experimental myocardial infarction in mice. *Circulation*, 99(23): 3063–3070.
- Ross R.S., Borg T.K.** (2001) Integrins and the myocardium. *Circ. Res.*, 88(11): 1112–1119.
- Sage H., Vernon R.B., Decker J. et al.** (1989) Distribution of the calcium-binding protein SPARC in tissues of embryonic and adult mice. *J. Histochem. Cytochem.*, 37(6): 819–829.
- Sakurabayashi-Kitade S., Aoka Y., Nagashima H. et al.** (2009) Aldosterone blockade by Spirinolactone improves the hypertensive vascular hypertrophy and remodeling in angiotensin II overproducing transgenic mice. *Atherosclerosis*, 206(1): 54–60.
- Sato I., Shimada K.** (2001) Quantitative analysis of tenascin in chordae tendineae of human left ventricular papillary muscle with aging. *Ann. Anat.*, 183(5): 443–448.
- Schalkwijk J., Zweers M.C., Steijlen P.M. et al.** (2001) A recessive form of the Ehlers-Danlos syndrome caused by tenascin-X deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 345(16): 1167–1175.
- Schmidt-Petersen K., Brand E., Telgmann R. et al.** (2009) Osteopontin gene variation and cardio/cerebrovascular disease phenotypes. *Atherosclerosis*, 206(1): 209–215.
- Schnee J.M., Hsueh W.A.** (2000) Angiotensin II, adhesion, and cardiac fibrosis. *Cardiovasc. Res.*, 46(2): 264–268.
- Shakibaei M., John T., De Souza P. et al.** (1999) Signal transduction by beta1 integrin receptors in human chondrocytes *in vitro*: collaboration with the insulin-like growth factor-I receptor. *Biochem. J.*, 342: 615–623.
- Singh K., Sirokman G., Communal C. et al.** (1999) Myocardial osteopontin expression coincides with the development of heart failure. *Hypertension*, 33(2): 663–670.
- Sinha S., Eddington H., Kalra P.A.** (2009) Vascular calcification: lessons from scientific models. *J. Ren. Care.*, 35(Suppl. 1): 51–56.
- Soejima H., Irie A., Fukunaga T. et al.** (2007) Osteopontin expression of circulating T cells and plasma osteopontin levels are increased in relation to severity of heart failure. *Circ. J.*, 71(12): 1879–1884.
- Spinale F.G.** (2002) Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart. *Circ. Res.*, 90(5): 520–530.
- Stanton L.W., Garrard L.J., Damm D. et al.** (2000) Altered patterns of gene expression in response to myocardial infarction. *Circ. Res.*, 86(9): 939–945.
- Sussman M.A., McCulloch A., Borg T.K.** (2002) Dance band on the Titanic: biomechanical signaling in cardiac hypertrophy. *Circ. Res.*, 91(10): 888–898.
- Szalay G., Sauter M., Haberland M. et al.** (2009) Osteopontin: a fibrosis-related marker molecule in cardiac remodeling of enterovirus myocarditis in the susceptible host. *Circ. Res.*, 104(7): 851–859.
- Takahashi F., Kumasaka T., Nagaoka T. et al.** (2009) Osteopontin expression in pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by gastric carcinoma. *Pathol. Int.*, 59(10): 752–756.
- Tamura A., Kusachi S., Nogami K. et al.** (1996) Tenascin expression in endomyocardial biopsy specimens in patients with dilated cardiomyopathy: distribution along margin of fibrotic lesions. *Heart*, 75(3): 291–294.
- Thayer J.M., Giachelli C.M., Mirkes P.E., Schwartz S.M.** (1995) Expression of osteopontin in the head process late in gastrulation in the rat. *J. Exp. Zool.*, 272(3): 240–244.
- Tooney P.A., Sakai T., Sakai K. et al.** (1998) Restricted localization of thrombospondin-2 protein during mouse embryogenesis: a comparison to thrombospondin-1. *Matrix. Biol.*, 17(2): 131–143.
- Tremble P., Chicquet-Ehrismann R., Werb Z.** (1994) The extracellular matrix ligands fibronectin and tenascin collaborate in regulating collagenase gene expression in fibroblasts. *Mol. Biol. Cell.*, 5(4): 439–453.
- Trueblood N.A., Xie Z., Communal C. et al.** (2001) Exaggerated left ventricular dilation and reduced collagen deposition after myocardial infarction in mice lacking osteopontin. *Circ. Res.*, 88(10): 1080–1087.
- Tuck A.B., O'Malley F.P., Singhal H. et al.** (1997) Osteopontin and p53 expression are associated with tumor progression in a case of synchronous, bilateral, invasive mammary carcinomas. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 121(6): 578–584.
- Vetroni S.A., Montecino-Rodriguez E., Kudryashova E. et al.** (2009) Osteopontin promotes fibrosis in dystrophic mouse muscle by modulating immune cell subsets and intramuscular TGF-beta. *J. Clin. Invest.*, 119(6): 1583–1594.
- Wallin R., Wajih N., Greenwood G.T., Sane D.C.** (2001) Arterial calcification: a review of mechanisms, animal models, and the prospects for therapy. *Med. Res. Rev.*, 21(4): 274–301.
- Wang B.W., Chang H., Kuan P., Shyu K.G.** (2008) Angiotensin II activates myostatin expression in cultured rat neonatal cardiomyocytes via p38 MAP kinase and myocyte enhance factor 2 pathway. *J. Endocrinol.*, 197(1): 85–93.

Wang J., Parada P., Arles A. et al. (2005) Convergence of protein kinase C and JAK-STAT signalling on transcription factor GATA-4. *Mol. Cell Biol.*, 25(22): 9829–9844.

Wang N., Yang J., Yu X. et al. (2008) Renal artery calcification in end-stage renal disease patients is associated with deposition of osteopontin and diminished expression of alpha-smooth muscle actin. *Nephrology (Carlton)*, 13(5): 367–375.

Weber K.T. (2000) Fibrosis and hypertensive heart disease. *Curr. Opin. Cardiol.*, 15(4): 264–272.

Williams I.E., Arends J.W., Daemen M.J. (1996) Tenascin and fibronectin expression in healing human myocardial scars. *J. Pathol.*, 179(3): 321–325.

Williams E.B., Helpert I., Wickline S. et al. (1995) Osteopontin expression is increased in the heritable cardiomyopathy of Syrian hamsters. *Circulation*, 92(4): 705–709.

Xie Z., Singh M., Shrik D.A. et al. (2003) Osteopontin inhibits interleukin-1beta-stimulated increases in matrix metalloproteinase activity in adult rat cardiac fibroblasts: role of protein kinase C-zeta. *J. Biol. Chem.*, 278(49): 48546–48552.

Yan Q., Sage E.H. (1999) SPARC, a matricellular glycoprotein with important biological functions. *J. Histochem. Cytochem.*, 47(12): 1495–1506.

Yan Y.P., Lang B.T., Vemuganti R., Dempsey R.J. (2009) Persistent migration of neuroblasts from the subventricular zone to the injured striatum mediated by osteopontin following intracerebral hemorrhage. *J. Neurochem.*, 109(6): 1624–1635.

Yang Z., Kyriakides T.R., Bornstein P. (2000) Matricellular proteins as modulators of cell-matrix interactions: adhesive defect in thrombospondin 2-null fibroblasts is a consequence of increased levels of matrix metalloproteinase-2. *Mol. Biol. Cell.*, 11(10): 3353–3364.

Yang Z., Strickland D.K., Bornstein P. (2001) Extracellular matrix metalloproteinase 2 levels are regulated by the low density lipoprotein-related

scavenger receptor and thrombospondin 2. *J. Biol. Chem.*, 276(11): 8403–8410.

Yu Q., Vazquez R., Khojini E.V. et al. (2009) IL-18 induction of osteopontin mediates cardiac fibrosis and diastolic dysfunction in mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 297(1): H76–H85.

Zahradka P. (2008) Novel role for osteopontin in cardiac fibrosis. *Circ. Res.*, 102(3): 270–272.

Zhang Y.L., Zhou S.X., Lei J. et al. (2008) Blockades of angiotensin and aldosterone reduce osteopontin expression and interstitial fibrosis infiltration in rats with myocardial infarction. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 12 (21): 2192–2196.

Регулятори активності матриксних металопротеїназ як нові біологічні маркери кардіоваскулярного ремоделювання (огляд літератури)

О.Є. Березін

Резюме. В огляді розглядається біологічна роль основних регуляторів активності матриксних металопротеїназ. Обговорюється значення тенасцину, остеопонтину, тромбоспондину, остеонектину як модуляторів структурно-функціональної організації позаклітинного матриксу та можливих маркерів кардіоваскулярного ремоделювання.

Ключові слова: матриксні металопротеїнази, позаклітинний матрикс, кардіоваску-

лярне ремоделювання, остеопонтин, тенасцин, тромбоспондин, остеонектин.

Extracellular matrix metalloproteinases activity regulators as novel biological markers of cardiovascular remodelling (review)

A.E. Berezin

Summary. Biological role of main extracellular matrix metalloproteinases activity regulators are discussed. The value of osteopontin, tenascin, thrombospondin, and osteonectin as main modulators of structural and functional organization of extracellular matrix and possible markers of cardiovascular remodeling are elucidated.

Key words: matrix metalloproteinases, extracellular matrix, cardiovascular remodelling, osteopontin, tenascin, thrombospondin, osteonectin.

Адрес для переписки:

Березин Александр Евгеньевич
69121, Запорожье, а/я 6323
Запорожский государственный
медицинский университет,
кафедра внутренних болезней № 2

Реферативна інформація

Столичні педіатри і терапевти стануть лікарями вторинного контакту



У медичній галузі Києва на цей рік заплановано початок масштабних структурних перетворень. Начальник Головного управління охорони здоров'я м. Києва Раїса Моїсєнко зауважила, що замінити нам поліклініки — це фактично змішана система первинної та вторинної ланки. Така гібридна форма ускладнює життя і пацієнтам, і лікарям. До того ж вона не дає можливості ефективно використовувати і без того обмежені кошти та ресурси, наявні у міській владі на фінансування медичної галузі.

Р. Моїсєнко обіцяє змінити ситуацію та змістити акцент на розвиток первинної ланки, забезпечити киян сімейними лікарями. «Проте робитиметься все без революцій, — обіцяють у Київському управлінні охорони здоров'я. — По-перше, хочуть всіх заспокоїти: жодних масштабних «перезадів» не буде. Ось є поліклініка, у якій в одній будівлі працюють лікарі: і дільничні, і вузької спеціалізації. Нам потрібно на юридичному рівні розподілити її на центр первинної медико-санітарної допомоги і діагностичний центр. Тобто фізично лікарі залишаться працювати в тому самому приміщенні, але буде утворено дві різні юридичні особи», — зауважила вона.

«Центри первинної медико-санітарної допомоги створюватимуть на базі і дитячих, і дорослих поліклінік. А такі фахівці, як хірурги, стоматологи, акушери-гінекологи, залишаться у статусі лікарів первинного контакту. Все це передбачено концепцією реформування галузі охорони здоров'я, яку затвердило МОЗ».

Р. Моїсєнко також зазначила, що сімейні лікарі не залишать без роботи столичних педіатрів і терапевтів. «Посади педіатрів і терапевтів ніхто не ліквідує. Але якщо вони не бажатимуть працювати сімейними лікарями, то набудуть статусу лікарів вторинного контакту і працюватимуть у діагностичних центрах, де буде сконцентровано вузькопрофільних фахівців: невропатологів, офтальмологів, педіатрів, терапевтів, хірургів, стоматологів, акушерів-гінекологів та ін. Тобто дільничний терапевт може стати терапевтом, який не обслуговує громадян на дільниці, але є консультантом для сімейного лікаря. Те саме стосуватиметься і педіатрів», — підсумувала начальниця Головного управління охорони здоров'я м. Києва.

За матеріалами www.moz.gov.ua

Медицинському персоналу заборонять курити на робочому місці

Медицинським працівникам АР Крим заборонять курити на території лікувально-профілактичних закладів. Об'явив Ігорь Шпак, виконуючий обов'язки міністра здоров'я АР Крим на прес-конференції, що відбулася 4 лютого 2011 г. в Сімферополі.

Он пояснив, що нововведення заплановано в рамках боротьби з курінням, котрою першими повинні почати працівники галузі охорони здоров'я.

І. Шпак також відзначив, що в АР Крим необхідно зменшити кількість громадських місць для куріння, і цей питання в найближчому майбутньому потрібно розглянути на рівні парламенту автономії. При цьому виконуючий обов'язки міністра здоров'я АР Крим нагадав, що зараз в автономії рак легкого займає 2-е місце в структурі онкологічної патології (після рака шкіри).

По матеріалам www.e-crimea.info