

А.Е. Березин

Запорожский государственный медицинский университет

# Протеины внеклеточного матрикса как биомаркеры васкулярного ремоделирования и кардиоваскулярных клинических исходов

## (обзор литературы)

*Протеины внеклеточного матрикса включают различные разновидности пептидов и гликопептидов, таких как остеопонтин, остеопротегерин, остеоонектин, остеокальцин, склеростин и компоненты системы RANKL/RANK, основной биологической ролью которых является репозиция внеклеточного матрикса, моделирование костной ткани и регулирование ее эндокринной функции. Кроме того, протеины внеклеточного матрикса участвуют в эктопической кальцификации и могут играть ключевую роль в развитии атеросклероза, васкулярного ремоделирования, неоваскуляризации и малигнизации. Настоящий обзор посвящен обсуждению значения протеинов внеклеточного матрикса у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями и анализу прогностической ценности этих биомаркеров в стратификации риска кардиоваскулярных событий.*

**Ключевые слова:** протеины внеклеточного матрикса, остеопонтин, остеопротегерин, остеоонектин, остеокальцин, кардиоваскулярные заболевания.

### Введение

В последние десятилетия наметился существенный прогресс в понимании места и роли протеинов внеклеточного матрикса в регулировании процессов костной и эктопической минерализации, интегративной васкулярной функции и тканевой репарации (Березин А.Е., 2015а; Alford A.I., Hankenson K.D., 2006; Johnsen I.K., Beuschlein F., 2010). К настоящему времени принято было считать, что протеины внеклеточного матрикса являются мультифункциональными факторами роста, экспрессия которых подвергается регулированию со стороны микроокружения в ответ на изменение гормонального фона, воспалительный процесс, ишемию/гипоксию, повреждение тканей, электролитный дисбаланс, остеогенез и ангиопоз (Hauschka P.V. et al., 1989; David L. et al., 2009; Kassem M., Marie P.J., 2011; Drager J. et al., 2015). Имеются сведения об их участии в процессах клеточного роста и дифференцировки посредством модулирования активности и экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММП), их тканевых ингибиторов и ряда факторов роста (Hruska K.A. et al., 2005; Obert L. et al., 2009; Wright H.L. et al., 2009).

Настоящий обзор посвящен обсуждению роли протеинов внеклеточного матрикса у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями и анализу прогностической ценности данных биомаркеров в стратификации риска кардиоваскулярных событий.

### Биологическая роль протеинов внеклеточного матрикса

В состав протеинов внеклеточного матрикса обычно включают остеопонтин

(ОП), остеопротегерин (ОПГ), остеоонектин (ОН), остеокальцин (ОК), склеростин, а также компоненты RANKL (receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand — лиганд рецептора-активатора ядерного фактора  $\kappa$ B)/RANK (receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B — рецептор-активатор ядерного фактора  $\kappa$ B)-системы (Hofbauer L.C. et al., 2000). Основной биологической функцией протеинов внеклеточного матрикса является контроль над процессами минерализации костной ткани (Okamura H. et al., 2011). Несмотря на то что внутренние патофизиологические механизмы ремоделирования костной ткани не в полной мере определены, протеины внеклеточного матрикса рассматриваются как основные регуляторы ее формирования и резорбции, а также модуляторы воспалительного ответа, иммунного и метаболического контроля (Yasuda H. et al., 1998). Кроме того, они ответственны за реализацию эктопической кальцификации, затрагивающей сосудистую стенку, мягкие ткани, сухожилия, почки и клапанно-хордальный аппарат сердца (табл. 1).

Протеины внеклеточного матрикса широко экспрессированы на поверхности клеток различных типов, включая антигенпрезентирующие клетки (мононуклеары, макрофаги, дендритные клетки), преостеобласты/остеобласты, остеоциты, хондроциты, фибробласты, эндотелиальные клетки, гладкомышечные и эпителиальные клетки, а также в тканях скелетных мышц, молочных желез, паренхиматозных органов и плаценте (Zimmermann E.A., Ritchie R.O., 2015).

Все протеины внеклеточного матрикса реализуют свой непосредственный (регу-

лирование процессов минерализации) и дополнительный (ремоделирование тканей и регуляция активности адаптивной иммунной системы) биологический эффект через поверхностно-экспрессированные рецепторы, представленные CD44 и различными типами интегринов ( $\alpha$ v $\beta$ 1,  $\alpha$ v $\beta$ 3 и  $\alpha$ v $\beta$ 5,  $\alpha$ v $\beta$ 6,  $\alpha$ 4 $\beta$ 1,  $\alpha$ 5 $\beta$ 1,  $\alpha$ 8 $\beta$ 1,  $\alpha$ 9 $\beta$ 1) (Lund S.A. et al., 2013). Проведенные ранее исследования показали важную роль протеинов внеклеточного матрикса в формировании и прогрессировании атеросклероза, кардиоваскулярных и ревматических заболеваний, рассеянного склероза, воспалительных заболеваний кишечника, аутоиммунных и онкологических заболеваний (Wright H.L. et al., 2009).

### Остеопонтин

Остеопонтин (ОП, секреторный фосфопротеин-1 (SPP-1), 44 кДа, костный фосфопротеин, костный сиалопротеин-1 (BSP-1), 2аг, уронтин, протеин ранней Т-лимфоцитарной активации-1 (Eta-1)) представляет собой секреторный низкомолекулярный (молекулярная масса 41–75 кДа) гликопротеин внеклеточного матрикса. ОП является N-интегринсвязывающим лигандом, который принадлежит к семейству кислых секреторных протеинов, обогащенных цистеином (Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine — SPARC), непосредственно участвующих в регулировании процессов клеточной пролиферации, миграции, дифференцировки тканей, апоптозе, адгезии форменных элементов крови, ангиогенезе, тканевой репарации, ремоделировании внеклеточного матрикса. Кроме того, существуют доказательства участия ОП в онкогенезе

**Таблиця 1** Біологічні ефекти протеїнів внеклеточного матрикса

Протеїн	Основний ефект	Вторинний основний ефект	Додатковий ефект
ОП	Інгибування мінералізації костної тканини і ектопічних сайтів за счет зв'язування кристалів гідроксиапатита	Регулювання мінералізації і ектопічної кальцифікації тканин	Тканеве ремоделирування Воспалення Регулювання адаптивного імунітета
Система RANK/RANKL/ОПГ	Інгибування остеокластогенеза	Предотвращення резорбції костної тканини	Регулювання клеточного метаболізму і ремоделирування внеклеточного матрикса Моделювання вродженого і адаптивного імунітета
ОН	Підтримка остеобластогенеза	Регулювання фіброза Потенціювання репозиції внеклеточного матрикса	Регулювання клеточного метаболізму, гомеостазу глюкози, диференціювання міопрогениторних клеток
ОК	Проостеобластический ефект	Підтримка ендокринної функції костної тканини	Регулювання гомеостазу глюкози, фертильної функції, ендокринної активності адипоцитів і клеток гонад
Склеростин	Негативне регулювання росту костної тканини за счет інгибування остеобластогенеза	Регулювання формування і ремоделирування костної тканини	Регулювання васкулярної і тканевий кальцифікації

може являтися модулятором паракринних сигнальних систем, необхідних для клеточного метаболізму і ремоделирування внеклеточного матрикса. При этом ОПГ, как и ОП, способен оказывать непосредственное влияние на активность антигенпрезентирующих клеток (дендритные клетки, Т-лимфоциты, мононуклеары/макрофаги), а также потенцировать созревание В-лимфоцитов и продукцию ими антител (Yndestad A. et al., 2002; Ueland T. et al., 2005).

**Остеонектин**

Остеонектин (ОН, BM-40) представляет собой гликопротеин массой 32 кДа, принадлежащий к семейству матриксноклеточных цистеинсодержащих протеинов, экспрессирующийся в костной ткани и слизистой оболочке тонкой кишки (Ribeiro N. et al., 2014). Как и все протеины внеклеточного матрикса, ОН в высоких концентрациях широко представлен в различных эмбриональных тканях, тогда как в постнатальный период наблюдается прогрессивное снижение его экспрессии (Березин А.Е., 2015а).

Основная биологическая роль ОН состоит в поддержке остеобластогенеза, регуляции фиброза и репозиции внеклеточного матрикса (Dhore C.R. et al., 2001). Установлено, что ОН реализует свой потенциал путем последовательной стимуляции ряда факторов роста (трансформирующий фактор роста-β, фактор роста сосудистого эндотелия, фетальный фактор роста-β) (Bradshaw A.D., Sage E.H., 2001). При этом экспрессия ОН на поверхности остеобластов позитивно регулируется провоспалительными цитокинами, половыми гормонами, витамином D<sub>3</sub>, а также некоторыми факторами роста (инсулиноподобный фактор роста-1). ОН после связывания с тромбоспондином-1 принимает активное участие в процессах миграции клеток и ремоделировании внеклеточного матрикса путем стимуляции МПП-2 и вовлечения в этот процесс витронектина, энтасцина, а также деградации фибриллярного коллагена и коллагена IV типа. Кроме того, ОН совместно с миостатином, иризином и ОК выступает в роли корегулятора метаболической активности миопрогениторных клеток, способствуя их коммитированию в клетки с остеобластным фенотипом (Kawao N., Kaji H., 2015). Интересно, что ОН проявляет антиадгезивные качества, особенно ярко выраженные в культуре эндотелиоцитов сосудов. 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 тканевой транслугтаминазой (Murphy-Ullrich J.E., 2001). Последняя является специфическим энзимом, обеспечивающим разрушение перекрестных ковалентных связей между матриксными протеинами (Aeschlimann D. et al., 1995).

и метастазировании (Nagaraju G.P. et al., 2014).

К настоящему времени известны 3 типа изоформ ОП (ОП-а, ОП-б и ОП-с), образующихся в результате альтернативного сплайсинга, трансляции и разнообразной посттрансляционной модификации (Sarosiek K. et al., 2015). Несмотря на то что все изоформы ОП принимают участие в процессах формирования костной ткани, неоваскуляризации и воспаления, при одних и тех же патологических состояниях одновременная избыточная экспрессия ОП-а, ОП-б и ОП-с зачастую не выявляется (Coombes J.D., Sun W.K., 2014). Действительно, экспрессия изоформы ОП-с ассоциируется с ожирением и формированием сахарного диабета (СД) 2-го типа (Sarosiek K. et al., 2015). Напротив, изоформы ОП-а и ОП-б в большей степени вовлечены в процессы васкулярного ремоделирования и эктопической кальцификации. В целом, описанное клиническое значение полиморфизма гена ОП не вполне понятно, хотя полиморфизм промотора ОП ассоциируется с увеличением толщины комплекса интима — медиа (Sarosiek K. et al., 2015).

Для реализации биологического эффекта, ОП взаимодействует с интегринами посредством двух основных доменов Arg159-Gly-Asp161 (RGD) и Ser162-Val-Val-Tyr-Gly-Leu-Arg168 (SLAYGLR). RGD домен связывается с α(v)-содержащими интегринами, а SLAYGLR взаимодействует с αβ1, α4β7 и α9β1 интегринами (Ito K. et al., 2009). В результате ОП способен индуцировать транскрипцию интерлейкина (ИЛ)-6, хемотактантного моноцитарного протеина, повышать экспрессию матриксной РНК циклооксигеназы-2, а также супрессировать продукцию фактора некроза опухоли (ФНО)-α, интерферона γ, ИЛ-10 (Sarosiek K. et al., 2015). Кроме того, установлено, что

после транслокации в ядро клетки ОП способен взаимодействовать с р85α — регуляторной субъединицей сигнальных киназ, таких как фосфоинозитол-3-киназа, и негативно регулировать продукцию факторов роста (фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста-β, эпидермальный фактор роста, тромбоцитарный фактор роста). ОП обеспечивает протекцию молекулы Vcl-6 от деградации в протеосомах, предотвращает апоптоз, миграцию и дегрануляцию иммунокомпетентных клеток (Leaverworth J.W. et al., 2015). В целом, ОП рассматривают как медиатор, обеспечивающий негативное регулирование клеточного роста, дифференциации, адгезии и позитивную регуляцию репозиции внеклеточного матрикса, связанную с продукцией коллагена 1-го типа, проявляя при этом как про-, так и противовоспалительные качества.

**Остеопротегерин**

Остеопротегерин (ОПГ) принадлежит к суперсемейству рецепторов ФНО-α и является растворимым секреторным протеином, продуцируемым остеобластами, остеогенными стромальными стволовыми клетками и активированными мононуклеарами (Simonet W.S. et al., 1997). Основная биологическая роль ОПГ состоит в ингибировании остеобластогенеза и резорбции костной ткани (Liu W., Zhang X., 2015). Этот эффект реализуется путем взаимодействия ОПГ с RANKL, что в свою очередь предотвращает связывание ОПГ с RANK (Воусе В.Ф., Xing L., 2007). Установлено, что дисбаланс в системе RANKL/RANK/ОПГ, ассоциированный со снижением ОПГ и/или повышением уровня циркулирующего RANKL, является предиктором остеопороза и остеопении (Warren J.T. et al., 2015). В ряде исследований показано, что ОПГ

Таким образом, ОН принимает активное участие в трансляционных механизмах продукции ряда факторов роста, модулирующих процессы минерализации, смены фаз клеточной инфильтрации и резпитализации вновь образованных сосудов, что дает возможность многим исследователям рассматривать ОН как потенциальный тканевый протектор.

### Остеокальцин

Остеокальцин (ОК, костный Gla-протеин) представляет собой низкомолекулярный короткий (49 аминокислотных остатков) остеобластспецифический неколлагеновый протеин, продуцируемый и секретируемый остеобластами и остеоцитами (Baron R., Kleissel M., 2013). Синтез ОК находится под контролем активной формы витамина D<sub>3</sub> (1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>) (Wei J., Karsenty G., 2015). Секреция ОК происходит в ответ на остеобластическую дифференцировку или изменение микроокружения остеобластов в виде созревания остеоцитов (Fukumoto S., Martin T.J., 2009). При этом абсолютный пул вновь синтезированного ОК фиксируется в матриксе костной ткани и только незначительное его количество находится в периферической крови (Gaggero P. et al., 1992).

Основная биологическая роль ОК состоит в реализации проостеобластического эффекта и формировании костной ткани (Shao J. et al., 2015), что реализуется с помощью специфических ОК-рецепторов (GPCR6A-рецепторы) (Zhang Q. et al., 2015). Кроме того, ОК регулирует гомеостаз глюкозы, фертильную функцию, эндокринную активность адипоцитов и клеток гонад, а также чувствительность тканей к инсулину (Shao J. et al., 2015; Wei J., Karsenty G., 2015). Существуют доказательства того, что уровень циркулирующего ОК негативно коррелирует с массой жировой ткани и уровнем глюкозы натощак (Kindblom J.M. et al., 2009). При этом лептин способен оказывать потенцирующее влияние на процесс карбоксилирования ОК, обеспечивая таким образом взаимодействие эндокринных функций жировой и костной тканей (Reinehr T., Roth C.L., 2010; Chen X.X., Yang T., 2015).

Таким образом, ОК является не только регулятором остеобластогенеза, но и модулятором энергетического метаболизма. Вместе с тем роль ОК в эктопической минерализации и кальцификации мягких тканей не в полной мере ясна и требует детализации.

### Склеростин

Склеростин является низкомолекулярным сигнальным секреторным протеином, который широко экспрессирован на поверхности остеоцитов и рассматривается как один из важнейших регуляторов формирования, роста и эндокринной функции костной ткани, а также ремоделирования внеклеточного матрикса (Shao J. et al., 2015).

Биологический эффект склеростина реализуется путем ингибирования Wnt-сигнального каскада при помощи рецепторного взаимодействия с корцептором

LRP5/6, что приводит к супрессии формирования костной ткани. Таким образом, в отличие от ОПГ, специфически ингибирующего остеокластогенез, склеростин является эндогенным блоком остеобластогенеза (Mogea M. et al., 2015). Кроме того, склеростин играет ключевую роль в васкулярной и тканевой кальцификации (Mogea M. et al., 2015; Shao J. et al., 2015). Вероятно, именно благодаря воздействию данного протеина на Wnt/ $\beta$ -катенин внутриклеточный сигнальный механизм обеспечивает влияние костной ткани как эндокринного органа относительно функционирования кардиоваскулярной системы и жировой ткани (Shao J. et al., 2015).

### Система RANK/RANKL

Взаимодействие между RANKL и его рецептором RANK является необходимым механизмом для дифференцировки остеоцитов и резорбции костной ткани остеобластами, а также обеспечения контроля процессов минерализации костной ткани и эктопических сайтов в физиологических и патологических условиях. RANKL представляет собой гомотримерный трансмембранный протеин II типа, который экспрессируется на поверхности резидентных клеток (Boyce B.F., Xing L., 2007). Сывороточный RANK/RANKL идентифицируется как потенциальный и наиболее вероятный медиатор паракринных сигнальных механизмов, обеспечивающих внутриклеточный метаболизм широкого спектра клеток, включая иммунокомпетентные и антигенпрезентирующие клетки, а также репозицию внеклеточного матрикса (Anderson D.M. et al., 1997; Yndestad A. et al., 2002; Ueland T. et al., 2005). Выявлены разнообразные мутации RANKL, препятствующие распознаванию RANK молекулой ОПГ (Warren J.T. et al., 2015). Интересно, что в физиологических условиях взаимодействие RANKL/RANK самостоятельно не обеспечивает максимальной трансляции сигнала от представителей суперсемейства ФНО- $\alpha$ , поэтому при патологических состояниях система RANKL/RANK/ОПГ функционирует в присутствии корегуляторов. К последним относятся интегрин  $\beta$ 3, аденозинтрифосфатаза, кальмодулин II, ФНО рецептор-ассоциированный фактор (TRAF), ММП-9, паратиреоидный гормон, а также гормонально активная форма витамина D<sub>3</sub> (1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>) (Gu J. et al., 2015; Silva B.C., Bilezikian J.P., 2015).

### Механизмы эктопической васкулярной кальцификации

В отличие от минерализации костной ткани, васкулярная кальцификация является патологическим процессом, развивающимся вследствие дисрегуляции или неадекватной нейрогуморальной/метаболической контррегуляции микроокружения резидентных клеток (Drüeke T.B., 2005; Shroff R.C., Shanahan C.M., 2007). В результате системного/локального дисбаланса между ингибиторами и активаторами кальцификации васкулярная преципитация

и кальцификация носят прогрессивный характер и потенцируют патологическое васкулярное ремоделирование (Reynolds J.L. et al., 2004). Кроме того, указанный дисбаланс приводит к фенотипическим изменениям резидентных клеток, в том числе гладкомышечных клеток стенки сосудов, способствуя их трансформации в клетки с остеогенным потенциалом, способные продуцировать и секретировать гидроксиапатит, входящий в состав преципитатов (Drüeke T.B., 2005; Johnson R.C. et al., 2006). Вместе с тем, согласно современному представлению, фенотипической трансформации резидентных клеток в кальцийпродуцирующие остеоцитоподобные клетки недостаточно для реализации васкулярной кальцификации. Предполагается, что в этом процессе наряду с протеинами внеклеточного матрикса принимают активное участие специфические транскрипционные факторы роста, морфогенный протеин костной ткани, провоспалительные цитокины, половые гормоны, опосредующие формирование, рост и резорбцию эктопических микропреципитатов (Bostrom K. et al., 1993; Dhore C.R. et al., 2001).

Необходимо отметить, что происхождение клеток с остеогенным фенотипом, локализованных в стенке сосудов, не в полной мере изучено. Наиболее часто кандидатами в кальцийпродуцирующие клетки рассматривают гладкомышечные клетки сосудистой стенки, поскольку в экспериментальных условиях установлена идентичность механизмов, лежащих в основе процессов биоминерализации относительно последних и остеоцитов (Alves R.D. et al., 2014). Действительно, ММП-2 и -9, способствуя деградации эластина, приводят к активации MAP-киназы (митогенактивируемая протеинкиназа) сигнального пути и индукции Cbfa1/Runx2, что способствует трансформации гладкомышечных клеток стенки сосудов в остеобластоподобные клетки (Morhayim J. et al., 2015). Более того, экспрессия генов ММП-2 и -9 обеспечивает конститутивную взаимосвязь между резидентными клетками и патологическим васкулярным ремоделированием, ассоциированным с кальцификацией сосудистой стенки (Persy V., D'Haese P., 2009). При этом эктопическая тканевая минерализация часто позитивно соотносится с потерей минеральной плотности костной ткани (Shroff R.C., Shanahan C.M., 2007).

Интересно, что у пациентов с дисметаболическими заболеваниями, такими как СД 2-го типа, риск низкоэнергетических переломов повышается пропорционально увеличению плотности костной ткани, в отличие от лиц без данных заболеваний, у которых риск переломов соотносится с потерей минеральной плотности костной ткани. Существует предположение, что при СД 2-го типа конечные продукты гликирования могут оказывать супрессирующее влияние на формирование и рост костной ткани путем ингибирования остеобластогенеза, репозиции внеклеточного матрикса, повышения продукции остеоцитами склеростина. Кроме того, гипергли-

кемия способна индуцировать супрессию остеогенной дифференцировки мезенхимальных прогениторных клеток в остеобластические прекурсоры (Meier C. et al., 2015). В целом, низкоинтенсивная провоспалительная активация, свойственная СД 2-го типа, существенным образом опосредует деминерализацию костной ткани, что может приводить к повышению риска низкоэнергетических переломов на фоне повышения активности эктопических сайтов минерализации. Это, в свою очередь, интенсифицирует процессы атерогенеза, атеротромбоза и способствует повышению жесткости сосудистой стенки. Тем не менее вопрос относительно того, является ли взаимоотношение между сосудистой кальцификацией и минерализацией костной ткани разнонаправленными процессами, остается по-прежнему открытым (Yamamoto M., 2015).

Необходимо отметить, что существуют доказательства того, что в качестве кальцийпродуцирующих клеток могут выступать резидентные перициты сосудистой стенки, мезенхимальные прогениторные клетки и, возможно, периферические стволовые клетки (Yamamoto M., 2015). Следует отметить, что данные клетки реализуют свой остеогенный потенциал под воздействием провоспалительных цитокинов, продуктов оксидативного стресса, механических факторов (турбулентный поток крови, повышенное артериальное давление и напряжение сдвига на эндотелии), а также факторов роста, опосредующих ангиогенез и неоваскуляризацию (Evgard S. et al., 2015). При этом неоангиогенез способен непосредственно индуцировать эктопическую минерализацию через активированные сосудистые перициты (Stegen S. et al., 2015).

**Протеины внеклеточного матрикса при атеросклерозе и сосудистом ремоделировании**

К настоящему времени установлено, что сосудистая кальцификация превалирует у пациентов с атеросклерозом, дислипидемией, хроническими заболеваниями почек (Evgard S. et al., 2015) и реализуется в связи с дисбалансом факторов, модулирующих эктопическую минерализацию (Viegas C.S. et al., 2015). Активаторы и ингибиторы сосудистой кальцификации представлены в табл. 2.

Ключевым моментом в инициации процессов сосудистой кальцификации признается формирование остеогенного фенотипа клеток-мишеней. Последние экспрессируют широкий спектр регуляторных протеинов и сигнальных молекул (морфогенный протеин костной ткани, Mx2, ОПГ и ОП), свойственный остеобластам и хондроцитам. Остеогенно трансформированные клетки-мишени продуцируют гидроксипатит, который включается в эктопические депозиты. Результатом этого процесса является минерализация сосудистой стенки, индукция или модулирование атеромы, кальцификация покрышки атеромы, повышение жесткости сосудистой стенки с утратой ее демпфирующих свойств, что рассматривается как независимый предиктор кардиоваскулярных событий.

Существуют доказательства участия системы RANK/RANKL/ОПГ в отношении формирования и прогрессирования дисметаболических и кардиоваскулярных заболеваний, включая сердечную недостаточность, артериальную гипертензию (АГ), субклинический атеросклероз, атеротромботические события (Keams A.E. et al., 2008; Lopcar G et al., 2010; Leistner D.M. et al., 2012). При этом низкоинтенсивная провоспалительная активация рассматривается как наиболее существенный триггер в инициации сосудистой кальцификации. Действительно, результаты клинических исследований показали, что существует тесная взаимосвязь между выраженностью коронарного атеросклероза и повышением уровня циркулирующего ОПГ на фоне устойчивого тренда к снижению RANKL и отношения RANKL/ОПГ (Motovska Z. et al., 2015). Кроме того, получены доказательства прямой стимуляции продукции RANKL мононуклеарами со стороны С-реактивного протеина, который избыточно экспрессируется на поверхности мононуклеарных фагоцитов при широком спектре кардиоваскулярных и дисметаболических заболеваний. Необходимо отметить, что RANKL непосредственно стимулирует экспрессию и продукцию транскрипционных факторов, таких как TRAF6, субъединица р38 MAPK, активная субъединица Янус-киназы (JNK) IκB-α, субъединица р65 ядерного фактора транскрипции (nuclear factor — NF)-κB и различных протеинов внеклеточного матрикса.

В целом, RANKL/RANK/ОПГ-система с помощью внутриклеточных сигнальных механизмов оказывает контролирующее влияние на продукцию провоспалительных

цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-21 и ИЛ-23) (Schoppet M. et al., 2004; Doumouchtsis K.K. et al., 2007). В связи с этим система RANKL/RANK/ОПГ способна оказывать мощное универсальное репаративное и протективное воздействие при повреждении тканей различной природы. Действительно, предшествующие исследования, выполненные в экспериментальных моделях на животных, показали, что ОПГ предотвращает сосудистую кальцификацию (El Hadj Othmane T. et al., 2008). В клинических условиях снижение соотношения уровня циркулирующего растворимого комплекса RANKL и ОПГ хорошо ассоциируется с кальцификацией сосудистой стенки пациентов, находящихся на диализе (Doumouchtsis K.K. et al., 2007). Интересно, что повышение уровня ОПГ в плазме крови и зависимого от возраста снижения циркулирующего растворимого RANKL не может быть объяснено исключительно нарушениями элиминации последнего вследствие снижения ренального клиренса. Предполагается, что подобные взаимоотношения между ОПГ и его растворимым лигандом может отражать напряженность компенсаторных механизмов, модулирующих формирование и ремоделирование костной ткани, а также превентивующих эктопическую кальцификацию вследствие избыточной неконтролируемой минерализации. В целом, ОПГ представляет собой эндогенный сосудистый протектор (Hofbauer L.C., Schoppet M., 2004), а также суррогатный маркер сосудистого ремоделирования, асимптомного атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) с возможным предикторным потенциалом (Berezin A.E., Kremzer A.A., 2014b).

Отмечена тесная взаимосвязь ОН с выраженностью гипертрофии миокарда левого желудочка, аккумуляцией фибриллярного компонента во внеклеточном матриксе, гиперкоагуляцией, кальцификацией сосудистой стенки, снижением ее демпфирующих характеристик, а также с адгезией, пролиферацией и миграцией иммунокомпетентных и антигенпрезентирующих клеток (McCurdy S. et al., 2010). Установлено, что элевация циркулирующего ОН ассоциируется с повышением частоты кардиоваскулярной смерти в когорте пациентов с инфарктом миокарда вследствие разрыва стенки желудочка и манифестации сердечной недостаточности как в краткосрочной, так и в отдаленной перспективе (Schellings M.W. et al., 2009).

ОП рассматривается как суррогатный маркер атеросклеротического поражения артерий, формирования кальцифицирующих атером, сосудистой кальцификации и асимптомной ИБС (Mohamadpour A.H. et al., 2015; Gluba-Brzózka A. et al., 2014). ОП имеет ренальный клиренс и демонстрирует тесную ассоциацию со скоростью клубочковой фильтрации (Giachelli C.M. et al., 2005). Предшествующими исследованиями установлено, что ОП и хроническая болезнь почек обладают сопоставимой предикторной ценностью относительно риска развития ИБС (Chen J. et al., 2014; Berezin A.E., Kremzer A.A., 2013). Существуют доказа-

**Таблица 2** Активаторы и ингибиторы сосудистой кальцификации

Активаторы кальцификации	Ингибиторы кальцификации
Провоспалительные ИЛ	Витамин К-зависимый Gla-обогащенный протеин
ФНО-α и другие провоспалительные цитокины	Склеростин
ОК	Фетuin-A
Морфогенный протеин костной ткани	Сосудистый эндотелиальный фактор роста
Гиперфосфатемия	ОП
Витамин D <sub>3</sub>	ОПГ
Фрагменты паратиреоидного гормона	Гипергликемия
Продукты оксидативного стресса	Dickkopf-зависимый протеин 1
Половые стероиды	
Конечные продукты гликирования протеинов	
Клеточный фактор роста фибробластов-23	

тельства того, что элевация ОП хорошо соотносится с выраженностью низкоинтенсивного системного воспаления и эндотелиальной дисфункцией, являющихся установленными факторами неблагоприятного исхода кардиоваскулярных заболеваний (Mohamadpour A.H. et al., 2015).

Таким образом, протеины внеклеточного матрикса, играя важную роль в кардиоваскулярном ремоделировании и эктопической кальцификации, вероятно, имеют прогностическую ценность при стратификации пациентов в группу высокого риска неблагоприятных событий.

### Роль протеинов внеклеточного матрикса в модулировании «васкулярного» возраста пациентов

К настоящему времени установлено, что протеины внеклеточного матрикса обеспечивают не только структурную и функциональную целостность костной ткани, включены в процессы ее эндокринной и паракринной регуляции метаболизма, но и контролируют репаративный потенциал сердечно-сосудистой системы (Zimmermann E.A., Ritchie R.O., 2015). Это имеет серьезное биологическое значение относительно процессов старения и формирования так называемого васкулярного возраста пациентов, который существенным образом опосредуется интенсивностью свободнорадикального окисления, низкоинтенсивной провоспалительной активацией и дисметаболическими изменениями, свойственными лицам пожилого и старческого возраста (Drager J. et al., 2015; Gong X. et al., 2015). Несмотря на то что протеины внеклеточного матрикса выглядят привлекательно как протекторы васкулярного повреждения, их диагностическая и прогностическая роль для лиц старших возрастных групп не в полной мере изучена и представляется противоречивой. В частности, известно, что экспрессия ОП и эндотелиального фактора роста сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF) в резидентных клетках сосудистой стенки тесно ассоциируется с возрастом пациентов (Almeida M., 2012). При этом ОП и VEGF характеризуются разнонаправленным влиянием в отношении регулирования клеточного роста, ангиогенеза, апоптоза, ответа на гипоксическое и ишемическое повреждение (Gong X. et al., 2015; Ramchandani D., Weber G.F., 2015). При васкулярных заболеваниях эти цитокины участвуют в процессах ремоделирования сосудистой стенки и ангиогенеза, но при этом обладают различным влиянием по отношению к интенсивности воспалительной активации (Rodríguez A.I. et al., 2015). ОП супрессирует продукцию провоспалительных цитокинов, тогда как VEGF потенцирует ее (Ramchandani D., Weber G.F., 2015). Кроме того, при АГ ОП, посредством кальпонина-1 и смутелина-В, регулирует напряжение сдвига на эндотелии, которое, активируя NADPH-оксидазу 1 (Nox1) и MEF2B-Nox1-ROS-зависимую сигнальную систему,

способствует формированию дисфункции эндотелия (Rodríguez A.I. et al., 2015).

С другой стороны, напряжение сдвига на эндотелии в случае жесткости сосудистой стенки посредством активации Nox1 и MMP-9 снижает синтез актина и митотическую активность гладкомышечных клеток, что в свою очередь негативно сказывается на демпфирующих качествах сосудистой стенки. Особенно значимо этот эффект проявляется у пациентов с изолированной систолической АГ пожилого и старческого возраста (Rodríguez A.I. et al.; 2015 Chen J.R. et al., 2015). Вместе с тем все эти эффекты описаны в основном для пациентов с АГ, их роль при иных кардиоваскулярных и дисметаболических заболеваниях у лиц старших возрастных групп требует дополнительного изучения.

### Предикторная роль протеинов внеклеточного матрикса при мозговом инсульте

Прогностическая ценность протеинов внеклеточного матрикса как суррогатных маркеров атеросклеротического поражения артерий и васкулярной кальцификации отмечена в ряде клинических исследований. Доказано существование позитивной ассоциации между циркулирующим ОП и 7-дневной выживаемостью пациентов с мозговым ишемическим инсультом независимо от выполнения тромболитических процедур, наличия кардиоваскулярных факторов риска и возраста больных. Вместе с тем ОП и RANKL не продемонстрировали подобной ассоциации (Carbone F. et al., 2015). В целом, роль протеинов внеклеточного матрикса в стратификации пациентов с инсультом не вполне ясна.

### Протеины внеклеточного матрикса при сердечной недостаточности

В последние годы возрастает количество данных, подтверждающих возможную связь между системой RANKL/RANK/ОПГ и репаративным потенциалом, кардиоваскулярным ремоделированием, выраженностью дисфункции эндотелия у пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), однако предикторная ценность этих биомаркеров по-прежнему недостаточно изучена (Ueland T. et al., 2004). Ранее установлено, что уровень циркулирующего RANKL соотносится с плазменной концентрацией N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-MHUP) независимо от возраста, индекса массы тела и клиренса креатинина у пациентов с ХСН (Lopcar G. et al., 2010). При этом существуют предположения, что уровень циркулирующих ОПГ и RANKL у пациентов с ишемической кардиомиопатией тесно связан со стадией ХСН и зависит от коморбидных состояний (СД, ожирение), традиционных факторов кардиоваскулярного риска и проводимой терапии (Giaginis C. et al., 2012; Bjerre M. et al., 2014).

Установлено также, что прогностической ценностью в отношении риска кардиоваскулярной смерти у пациентов с ХСН обладает именно ОПГ, а не RANKL (Montagnana M. et al., 2013). В этой связи ОПГ рассматривают скорее как фактор, способствующий внеклеточному ремоделированию. Предполагается, что репаративный потенциал ОПГ может быть реализован путем активации ряда внутриклеточных сигнальных систем (ERK-1/2, MAP-киназа) NF-κB в прогениторных эндотелиальных и мезенхимальных клетках, что в свою очередь способствует их мобингу, дифференциации и пролиферации (Berezin A.E. et al., 2014; Berezin A.E., Kremzer A.A., 2014a).

Формирующийся проангиогенный фенотип преобладающего паттерна циркулирующих прогениторных клеток расценивают как основной индуктор эндогенной репарации тканей при ишемическом повреждении (Березин А.Е., Кремзер А.А., 2015). Вместе с тем диагностическая и прогностическая роль RANKL/ОПГ-зависимых прогениторных клеток различного происхождения у пациентов с ХСН требует дальнейшего изучения (Березин А.Е., 2015a).

Элевация циркулирующего ОП выявлена у пациентов с сердечной недостаточностью ишемической и неишемической этиологии, и в настоящее время дискутируется ее роль как прогностического индикатора данной патологии (Lok S.I. et al., 2015). Установлено, что уровень ОП независимо ассоциируется с показателями общей и кардиоваскулярной смерти, а также необходимостью повторной госпитализации вследствие прогрессирования ХСН при краткосрочном (до 1 года) и долгосрочном (до 5 лет) наблюдении (Behnes M. et al., 2013; Okamoto H. et al., 2013). Кроме того, предикторная ценность элевации ОП по отношению к риску летального исхода и повторной госпитализации оказалась выше, чем у NT-pro-MHUP (Behnes M. et al., 2013). С другой стороны, роль ОП при проведении биомаркер-контролируемой терапии ХСН не установлена, хотя и выглядит привлекательно.

Ранее проведенными исследованиями установлена тесная ассоциация между ОП и выраженностью кардиоваскулярного ремоделирования, провоспалительной активации, метаболическими нарушениями у пациентов с ХСН (Serebriany V.L. et al., 1999). Однако предикторная ценность ОП в популяции пациентов с сердечной недостаточностью различного происхождения не установлена (Березин А.Е., 2015б).

### Выводы

В заключение следует отметить, что, несмотря на возрастающее количество доказательств возможности использования протеинов внеклеточного матрикса как биомаркеров кардиоваскулярного ремоделирования, биомеханического стресса, провоспалительной активации, атерогенеза и васкулярной кальцификации, их предикторная ценность установлена только для пациентов с асимптомным атеросклерозом, субклинической ИБС, острой декомпенсированной или ХСН.

## Список использованной литературы

- Березин А.Е.** (2015а) Биологические маркеры кардиоваскулярных заболеваний. Часть 4. Диагностическое и прогностическое значение биомаркеров в стратификации пациентов с сердечной недостаточностью. Lambert Academic Publishing GmbH, Москва, 329 с.
- Березин А.Е.** (2015б) Биологические маркеры кардиоваскулярных заболеваний. Часть 6. Диагностическое и прогностическое значение биомаркеров в стратификации пациентов с кардиоренальным синдромом. Lambert Academic Publishing GmbH, Москва, 137 с.
- Березин А.Е., Крэмзер А.А.** (2015) Содержание циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической природы с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Кардиология, 1: 14–22.
- 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: 881–892.
- Alford A.I., Hankenson K.D.** (2006) Matricellular proteins: extracellular modulators of bone development, remodeling, and regeneration. *Bone*, 38(6): 749–757.
- Almeida M.** (2012) Aging mechanisms in bone. *Bonekey Rep.*, 1(1): 102.
- Alves R.D., Eijken M., van de Peppel J., van Leeuwen J.P.** (2014) Calcifying vascular smooth muscle cells and osteoblasts: independent cell types exhibiting extracellular matrix and biomineralization-related mimics. *BMC Genomics*, 15: 965.
- Anderson D.M., Maraskovsky E., Billingsley W.L., et al.** (1997) A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature*, 390: 175–179.
- Baron R., Kneissel M.** (2013) WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nature Medicine*, 19(2): 179–192.
- Behnes M., Brueckmann M., Lang S. et al.** (2013) Diagnostic and prognostic value of osteopontin in patients with acute congestive heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, 15(12): 1390–1400.
- Berezin A.E., Kremzer A.A.** (2013) Circulating osteopontin as a marker of early coronary vascular calcification in type two diabetes mellitus patients with known asymptomatic coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 229(2): 475–481.
- Berezin A.E., Kremzer A.A.** (2014a) Circulating endothelial progenitor cells as markers for severity of ischemic chronic heart failure. *J. Card. Fail.*, 20(6): 438–447.
- Berezin A.E., Kremzer A.A.** (2014b) Relationship between serum RANKL/osteoprotegerin complex and endothelial progenitor cells in ischemic chronic heart failure. *J. Cardiol. Ther.*, 1(8): 189–195.
- Berezin A.E., Kremzer A.A., Samura T.A., Martovitskaya Y.V.** (2014) Circulating endothelial-derived apoptotic microparticles in the patients with ischemic symptomatic chronic heart failure: relevance of pro-inflammatory activation and outcomes. *Int. Cardiovasc. Res. J.*, 8(3): 116–123.
- Bjerre M., Munk K., Sloth A.D. et al.** (2014) High osteoprotegerin levels predict MACCE in STEMI patients, but are not associated with myocardial salvage. *Scand. Cardiovasc. J.*, 48(4): 209–215.
- Bostrom K., Watson K.E., Horn S. et al.** (1993) Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J. Clin. Invest.*, 91: 1800–1809.
- Boyce B.F., Xing L.** (2007b) The RANKL/RANK/OPG pathway. *Curr. Osteoporos Rep.*, 5(3): 98–104.
- 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: 1049–1054.
- Carbone F., Vuilleumier N., Burger F. et al.** (2015) Serum OPN levels are up regulated and predict disability after an ischemic stroke. *Eur. J. Clin. Invest.*, 45(6): 579–586.
- Chen J., Lu Y., Huang D. et al.** (2014) Relationship of osteopontin and renal function with severity of coronary artery lesions. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 7(4): 1122–1127.
- Chen J.R., Lazarenko O.P., Blackburn M.L. et al.** (2015) p47phox-Nox2-dependent ROS signaling inhibits early bone development in mice but protects against skeletal aging. *J. Biol. Chem.*, 290(23): 14692–14704.
- Chen X.X., Yang T.** (2015) Roles of leptin in bone metabolism and bone diseases. *J. Bone Miner. Metab.* [Epub ahead of print].
- Coombes J.D., Syn W.K.** (2014) Differential osteopontin functions: the role of osteopontin isoforms. *Hepatology*, 62(1): 323–324.
- David L., Feige J.J., Bailly S.** (2009) Emerging role of bone morphogenetic proteins in angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 20(3): 203–212.
- Dhore C.R., Cleutjens J.P., Lutgens E. et al.** (2001) Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 21: 1998–2003.
- Doumouchtsis K.K., Kostakis A.I., Doumouchtsis S.K. et al.** (2007) sRANKL/osteoprotegerin complex and biochemical markers in a cohort of male and female hemodialysis patients. *J. Endocrinol. Invest.*, 30(9): 762–766.
- Drager J., Harvey E.J., Barrelet J.** (2015) Hypoxia signalling manipulation for bone regeneration. *Expert Rev. Mol. Med.*, 17: e6. doi: 10.1017.
- Drüeke T.B.** (2005) Pathophysiological aspects of vascular calcification in chronic renal failure. *Nephrologia*, 25(2): 96–99.
- El Hadj Othmane T., Speer G., Fekete B. et al.** (2008) Osteoprotegerin: regulator, protector and marker. *Orv. Hetil.*, 149(42): 1971–1980.
- Evrard S., Delanaye P., Kamel S. et al.** (2015) SFBC/SN joined working group on vascular calcifications. Vascular calcification: from pathophysiology to biomarkers. *Clin. Chim. Acta.*, 438: 401–414.
- Fukamoto S., Martin T.J.** (2009) Bone as an endocrine organ. *Trends Endocrinol. Metab.*, 20(5): 230–236.
- Garnero P., Grimaux M., Demiaux B. et al.** (1992) Measurement of serum osteocalcin with a human-specific two-site immunoradiometric assay. *J. Bone Miner. Res.*, 7(12): 1389–1398.
- Giachelli C.M., Speer M.Y., Li X. et al.** (2005) Regulation of vascular calcification: roles of phosphate and osteopontin. *Circ. Res.*, 96: 717–722.
- Giaginis C., Papadopoulou A., Zira A. et al.** (2012) Correlation of plasma osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of the nuclear factor  $\kappa$ B ligand (RANKL) levels with clinical risk factors in patients with advanced carotid atherosclerosis. *Med. Sci. Monit.*, 18(10): 597–604.
- Gluba-Brzózka A., Michalska-Kasiczak M., Franczyk-Skóra B. et al.** (2014) Markers of increased cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Lipids Health Dis.*, 13: 135.
- Gong X., Tong Q., Chen Z. et al.** (2015) Microvascular density and vascular endothelial growth factor and osteopontin expression during the implantation window in a controlled ovarian hyperstimulation rat model. *Exp. Ther. Med.*, 9(3): 773–779.
- Gu J., Tong X.S., Chen G.H. et al.** (2015) Effects of 1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$  on the formation and activity of osteoclasts in RAW264.7 cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 152: 25–33.
- Hauschka P.V., Lian J.B., Cole D.E., Gundberg C.M.** (1989) Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone. *Physiol. Rev.*, 69(3): 990–1047.
- Hofbauer L.C., Khosla S., Dunstan C.R. et al.** (2000) The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J. Bone Miner. Res.*, 15: 2–12.
- Hofbauer L.C., Schoppert M.** (2004) Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA*, 292(4): 490–495.
- Hruska K.A., Mathew S., Saab G.** (2005) Bone morphogenetic proteins in vascular calcification. *Circ. Res.*, 97(2): 105–114.
- Ito K., Kon S., Nakayama Y. et al.** (2009) The differential amino acid requirement within osteopontin in  $\alpha$ 4 and  $\alpha$ 9 integrin-mediated cell binding and migration. *Matrix Biol.*, 28(1): 11–19.
- Johnsen I.K., Beuschlein F.** (2010) Role of bone morphogenetic proteins in adrenal physiology and disease. *J. Mol. Endocrinol.*, 44(4): 203–211.
- Johnson R.C., Leopold J.A., Loscalzo J.** (2006) Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ. Res.*, 99(10): 1044–1059.
- Kassem M., Marie P.J.** (2011) Senescence-associated intrinsic mechanisms of osteoblast dysfunction. *Aging Cell*, 10: 191–197.
- Kawao N., Kaji H.** (2015) Interactions between muscle tissues and bone metabolism. *J. Cell Biochem.*, 116(5): 687–695.
- Kearns A.E., Khosla S., Kostenuik P.J.** (2008) Receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr. Rev.*, 29(2): 155–192.
- Kindblom J.M., Ohlsson C., Ljunggren O. et al.** (2009) Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men. *J. Bone Miner. Res.*, 24(5): 785–791.
- Leavenworth J.W., Verbinen B., Yin J. et al.** (2015) A p85 $\alpha$ -osteopontin axis couples the receptor ICOS to sustained Bcl-6 expression by follicular helper and regulatory T cells. *Nat. Immunol.*, 16(1): 96–106.
- Leistner D.M., Seeger F.H., Fischer A. et al.** (2012) Elevated levels of the mediator of catabolic bone remodeling RANKL in the bone marrow environment link chronic heart failure with osteoporosis. *Circ. Heart Fail.*, 5(6): 769–777.
- Liu W., Zhang X.** (2015) Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL)/RANK/osteoprotegerin system in bone and other tissues. *Mol. Med. Rep.*, 11(5): 3212–3218.
- Lok S.I., Nous F.M., van Kuik J. et al.** (2015) Myocardial fibrosis and pro-fibrotic markers in end-stage heart failure patients during continuous-flow left ventricular assist device support. *Eur. J. Cardiothorac Surg.* [Epub ahead of print].
- Loncar G., Bozic B., Cvorovic V. et al.** (2010) Relationship between RANKL and neuroendocrine activation in elderly males with heart failure. *Endocrine*, 37(1): 148–156.
- Lund S.A., Wilson C.L., Raines E.W. et al.** (2013) Osteopontin mediates macrophage chemotaxis via  $\alpha$ (4) and  $\alpha$ (9) integrins and survival via the  $\alpha$ (4) integrin. *J. Cell Biochem.*, 114(5): 1194–1202.
- McCurdy S., Baicu C.F., Heymans S., Bradshaw A.D.** (2010) Cardiac extracellular matrix remodeling: fibrillar collagens and secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC). *J. Mol. Cell Cardiol.*, 48(3): 544–549.
- Meier C., Schwartz A.V., Egger A., Lecka-Czernik B.** (2015) Effects of diabetes drugs on the skeleton. *Bone* [Epub ahead of print].
- Mohamadpour A.H., Abdollahmani L., Mirzaei H. et al.** (2015) Serum osteopontin concentrations in relation to coronary artery disease. *Arch. Med. Res.*, 46(2): 112–117.
- Montagnana M., Lippi G., Danese E., Guidi G.C.** (2013) The role of osteoprotegerin in cardiovascular disease. *Ann. Med.*, 45(3): 254–264.
- Morena M., Jaussent I., Dupuy A.M. et al.** (2015) Osteoprotegerin and sclerostin in chronic kidney disease prior to dialysis: potential partners in vascular calcifications. *Nephrol. Dial. Transplant.* [Epub ahead of print].
- Morhayim J., van de Peppel J., Demmers J.A. et al.** (2015) Proteomic signatures of extracellular vesicles secreted by nonmineralizing and mineralizing human osteoblasts and stimulation of tumor cell growth. *FASEB J.*, 29(1): 274–285.
- Motovska Z., Vichova T., Doktorova M. et al.** (2015) Serum Dickkopf-1 signaling and calcium deposition in aortic valve are significantly related to the presence of concomitant coronary atherosclerosis in patients with symptomatic calcified aortic stenosis. *J. Transl. Med.*, 13(1): 63.
- Murphy-Ullrich J.E.** (2001) The de-adhesive activity of matricellular proteins: is intermediate cell adhesion an adaptive state? *J. Clin. Invest.*, 107: 785–790.

**Murphy-Ullrich J.E., Lane T.F., Pallerio 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: 341–350.

**Nagaraju G.P., Dontula R., El-Rayes B.F., Lakka S.S.** (2014) Molecular mechanisms underlying the divergent roles of SPARC in human carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 35(5): 967–973.

**Obert L., Lepage D., Gindraux F., Garbuio P.** (2009) Bone morphogenetic proteins in soft-tissue reconstruction. *Injury*, 40(3): 17–20.

**Okamoto H., Hori M., Matsuzaki M. et al.** (2013) Minimal dose for effective clinical outcome and predictive factors for responsiveness to carvedilol: Japanese chronic heart failure (J-CHF) study. *Int. J. Cardiol.*, 164(2): 238–244.

**Okamura H., Yoshida K., Ochiai K., Haneji T.** (2011) Reduction of protein phosphatase 2A Cα enhances bone formation and osteoblast differentiation through the expression of bone-specific transcription factor Osterix. *Bone*, 49(3): 368–375.

**Persy V., D'Haese P.** (2009) Vascular calcification and bone disease: the calcification paradox. *Trends Mol. Med.*, 15(9): 405–416.

**Ramchandani D., Weber G.F.** (2015) Interactions between osteopontin and vascular endothelial growth factor: Implications for cancer. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1855(2): 202–222.

**Reinehr T., Roth C.L.** (2010) A new link between skeleton, obesity and insulin resistance: relationships between osteocalcin, leptin and insulin resistance in obese children before and after weight loss. *Int. J. Obesity*, 34(5): 852–858.

**Reynolds J.L., Joannides A.J., Skepper J.N. et al.** (2004) Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 15: 2857–2867.

**Ribeiro N., Sousa S.R., Brekken R.A., Monteiro F.J.** (2014) Role of SPARC in bone remodeling and cancer-related bone metastasis. *J. Cell Biochem.*, 115(1): 17–26.

**Rodríguez A.I., Csányi G., Ranayhossaini D.J. et al.** (2015) MEF2B-Nox1 signaling is critical for stretch-induced phenotypic modulation of vascular smooth muscle cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 35(2): 430–438.

**Sarosiak K., Jones E., Chipitsyna G. et al.** (2015) Osteopontin (OPN) isoforms, diabetes, obesity, and cancer; what is one got to do with the other? A new role for OPN. *J. Gastrointest. Surg.*, 19(4): 639–650.

**Schellings M.W., Vanhoutte D., Swinnen M. et al.** (2009) Absence of SPARC results in increased cardiac rupture and dysfunction after acute myocardial infarction. *J. Exp. Med.*, 206: 113–123.

**Schoppet M., Al-Fakhri N., Franke F.E. et al.** (2004) Localization of osteoprotegerin, tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, and receptor activator of nuclear factor-κB ligand in Mönckeberg's sclerosis and atherosclerosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 89(8): 4104–4112.

**Serebruany V.L., Murugesan S.R., Pothu- la A. et al.** (1999) Increased soluble platelet/endothelial cellular adhesion molecule-1 and osteonectin levels in patients with severe congestive heart failure. Independence of disease etiology, and antecedent aspirin therapy. *Eur. J. Heart Fail.*, 1(3): 243–249.

**Shao J., Wang Z., Yang T., et al.** (2015) Bone regulates glucose metabolism as an endocrine organ through osteocalcin. *Int. J. Endocrinol.*, 967673.

**Shroff R.C., Shanahan C.M.** (2007) The vascular biology of calcification. *Semin. Dial.*, 20(2): 103–109.

**Silva B.C., Bilezikian J.P.** (2015) Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 22: 41–50.

**Simonet W.S., Lacey D.L., Dunstan C.R. et al.** (1997) Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*, 89: 309–319.

**Stegen S., van Gestel N., Carmeliet G.** (2015) Bringing new life to damaged bone: the importance of angiogenesis in bone repair and regeneration. *Bone*, 70: 19–27.

**Ueland T., Jemtlund R., Godang K. et al.** (2004) The prognostic value of osteoprotegerin in patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 44: 1970–1976.

**Ueland T., Yndestad A., Øie E. et al.** (2005) Dysregulated osteoprotegerin/RANK ligand/RANK axis in clinical and experimental heart failure. *Circulation*, 111(19): 2461–2468.

**Viegas C.S., Rafael M.S., Enriquez J.L. et al.** (2015) Gla-rich protein acts as a calcification inhibitor in the human cardiovascular system. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 35(2): 399–408.

**Warren J.T., Zou W., Decker C.E. et al.** (2015) Correlating RANK ligand/RANK binding kinetics with osteoclast formation and function. *J. Cell Biochem.* [Epub ahead of print].

**Wei J., Karsenty G.** (2015) An overview of the metabolic functions of osteocalcin. *Curr. Osteoporos. Rep.* [Epub ahead of print].

**Wright H.L., McCarthy H.S., Middleton J., Marshall M.J.** (2009) RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease. *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.*, 2(1): 56–64.

**Yamamoto M.** (2015) Vascular calcification — pathological mechanism and clinical application. Vascular calcification as a clinical manifestation of bone-vascular axis. *Clin. Calcium*, 25(5): 655–660.

**Yasuda H., Shima N., Nakagawa N. et al.** (1998) Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95: 3597–3602.

**Yndestad A., Kristian D.J., Geir E.H. et al.** (2002) Increased gene expression of tumor necrosis factor superfamily ligands in peripheral blood mononuclear cells during chronic heart failure. *Cardiovasc. Res.*, 54: 175–182.

**Zhang Q., Riddle R.C., Clemens T.L.** (2015) Bone and the regulation of global energy balance. *J. Intern. Med.* [Epub ahead of print].

**Zimmermann E.A., Ritchie R.O.** (2015) Bone as a structural material. *Adv. Healthc. Mater.* [Epub ahead of print].

## Протеїни позаклітинного матриксу як біомаркери васкулярного ремоделювання і кардіоваскулярних клінічних подій (огляд літератури)

**О.Є. Березин**

**Резюме.** Протеїни позаклітинного матриксу включають різноманітні різновиди пеп-

тидів і глікопептидів, таких як остеопонтин, остеопротегерин, остеоонектин, остеокальцин, склеростин і компоненти системи RANKL/RANK, основною біологічною роллю яких є репозиція позаклітинного матриксу, моделювання кісткової тканини і регулювання її ендокринної функції. Крім того, протеїни позаклітинного матриксу беруть участь у ектопічній кальцифікації та можуть відігравати ключову роль у розвитку атеросклерозу, васкулярного ремоделювання, неоваскуляризації та малігнізації. Огляд присвячений обговоренню значення протеїнів позаклітинного матриксу у пацієнтів з кардіоваскулярними захворюваннями та аналізу прогностичної цінності цих біомаркерів у стратифікації ризику кардіоваскулярних подій.

**Ключові слова:** протеїни позаклітинного матриксу, остеопонтин, остеопротегерин, остеоонектин, остеокальцин, кардіоваскулярні захворювання.

## Matricellular proteins as biomarkers of vascular remodelling and cardiovascular clinical outcomes (review)

**A.E. Berezin**

**Summary.** Matricellular proteins include several peptides, glycopeptides, i.e. osteopontin, osteoprotegerin, osteonectin, osteocalcin, sclerostin, and components of RANKL/RANK system. The main biological role of matricellular proteins is bone and extracellular matrix development, modeling, and remodeling and regulation of bone endocrine function. More evidences indicate that matricellular proteins are involved in calcification at ectopic sites, and they might play a pivotal role in atherosclerosis, plaque formation, vascular remodeling and integrity, neovascularisation and malignancy. This review is dedicated the discussion of controversial role of the matricellular proteins among patients with cardiovascular disease and assay a predictive value of these proteins as biomarker at risk stratification cardiovascular events.

**Key words:** matricellular proteins, osteopontin, osteoprotegerin, osteonectin, osteocalcin, cardiovascular diseases.

### Адрес для переписки:

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

Получено 17.05.2015