

Остеопонтин как новый биологический маркер сердечно-сосудистого ремоделирования

А.Е. Березин, Т.А. Панасенко, Е.Ю. Корецкая

Запорожский государственный медицинский университет

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *матриксные металлопротеиназы, внеклеточный матрикс, сердечно-сосудистое ремоделирование, остеопонтин*

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 [42]. В физиологическом смысле это означает, что своеобразие процессов ремоделирования сердца и сосудов является в равной мере атрибутом клеточных и внеклеточных регуляторных процессов [36]. Описано достаточно большое количество молекулярных индукторов (ангиотензин-II, катехоламины, субъединица р38 MAP-киназы, фактор-2 пролиферации миоцитов), регуляторов (фактор $\kappa\beta$; трансформирующий фактор роста- β 1, протеинкиназа-C, янускиназа-1, интегрин $\alpha\beta$ 1, инсулиноподобный фактор роста-1) и сигнальных систем (кардиотропонин-1, PPR γ -рецепторы), детерминирующих процессы сердечно-сосудистого ремоделирования [15, 25, 37]. Тем не менее, клеточная и/или внутриклеточная экспрессия, а также уровень презентации специфических рецепторов к вышеуказанным молекулам зачастую регулируются более тонкими механизмами [23, 45]. В связи с этим на протяжении нескольких десятилетий продолжает повышаться интерес к матриксным металлопротеиназам (ММП) – клеточным ферментативным продуцентам, вовлекающим внеклеточный матрикс в процессы структурно-функционального ремоделирования, чаще всего путем деградации цепей коллагена [4, 39, 56]. 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 ферментов. Филогенетически активность конституциональных форм ММП наиболее высока в течение всего периода эмбриогенеза, а затем после рождения ребенка 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 [4]. ММП модулируют деградацию компонентов внеклеточного матрикса посредством связывания со специфическими рецепторами, экспрессия которых, в свою очередь, опосредуется уровнем ряда провоспалительных цитокинов, нейропептидов, интегринных, факторов роста и индукторов апоптоза [4, 52, 56, 64]. В экспериментальных условиях было 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 остеопонтин (ОП), тенасцин-C, тенасцин-X, остеонектин, тромбоспондин-1 и тромбоспондин-2 [2, 5, 7, 19, 40]. В связи с этим большой интерес представляет изучение биологической роли РА ММП в процессах сердечно-сосудистого ремоделирования, особенно ассоциированного с атеротромботическими событиями, в том числе инфарктом миокарда, а также сахарным диабетом, кардиомиопатиями и миокардитом [4, 8].

Настоящий обзор посвящен обсуждению значения остеопонтина как нового маркера сердечно-сосудистого ремоделирования.

Биологическая роль остеопонтина

ОП, также как и остеоонектин, является гликопротеидом, относящимся к классу матриксно-клеточных белков [8]. Его биологическое значение подвергалось наиболее активному изучению из всех представителей класса РА ММП. ОП широко представлен в эмбриональных тканях, в постнатальный период обнаруживается в достаточно низких концентрациях в почках, костной и эпителиальной тканях [13, 17, 59]. Дефицит ОП сопровождается выраженной дезорганизацией внеклеточного матрикса и ассоциирован с нарушением синтеза коллагена I типа [34]. К настоящему времени описан полиморфизм гена ОП, клиническое значение которого не ясно [51]. Напротив, полиморфизм промотора ОП ассоциируется с увеличением толщины комплекса интима – медиа [11].

ОП является многофункциональным протеином, участвующим не только в процессах реконструкции костной ткани, но и занимает важное место в продукции цитокинов, регулировании клеточной миграции, адгезии и дифференциации различных клеток [8], в том числе макрофагов, эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток, лимфоцитов и фибробластов, а также проявляет про- и противовоспалительные качества [1, 9, 13, 41, 46–48]. Так, в ряде исследований было показано, что ОП способен связываться с интегринами $\alpha\upsilon\beta 1$, $\alpha\upsilon\beta 3$ и $\alpha\upsilon\beta 5$, 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* [10, 35, 38, 45, 68]. Кроме того, установлена ассоциация между содержанием ОП, с одной стороны, и жесткостью сосудистой стенки и кальцификацией атеромы, с другой [28, 63]. По данным Р. Klusonov и соавторов [29], 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 [27].

Остеопонтин и кардиальное ремоделирование

Концентрация ОП существенно возрастает при опухолевом росте, метастазировании, атеросклерозе, инфаркте миокарда, инсульте, а

также при новообразовании интимы после сосудистых реконструкций, сердечной недостаточности [12, 14, 18, 60, 61], гипоксии, сахарном диабете и курении [3, 29], кардиомиопатиях при наследственных мышечных дистрофиях, в том числе дистрофии Дюшена [62], а также ожирении [21]. Причем до конца не ясно, реализуется ли эффект ОП в отношении внеклеточного матрикса посредством вовлечения ММП или косвенным образом через ингибирование протеинкиназы-С и интерлейкин- 1β [67]. Интересно, что содержание ОП хорошо коррелирует с риском развития артериальной окклюзии и тромбоза, а также выраженностью кальцификации атеромы [58].

Уникальностью ОП является отсутствие его экспрессии в миокарде в постнатальный период [8]. В экспериментальных условиях было показано, что восстановление его продукции возможно только как ответ на повреждение или митотическую стимуляцию [22]. В модели инфаркта миокарда было установлено, что ОП накапливается практически исключительно в интерстициальной ткани после ее клеточной инфильтрации, достигая максимальных концентраций к 2–3-м суткам постинфарктного периода [49]. Кроме того, ОП экспрессируется в гипертрофированном миокарде и локализуется преимущественно вокруг миофибробластов соединительной ткани [44, 53]. Q. Yu и соавторы [69] показали, что стимуляция Th1-лимфоцитов ИЛ-18 через *toll-like*-рецепторы приводит к повышению экспрессии ОП, что ассоциируется с внеклеточным накоплением фибриллярного коллагена и манифестацией диастолической дисфункции. Получены данные о существовании тесной взаимосвязи между экспрессией ОП, содержанием ММП-2 и ММП-9, с одной стороны, и тяжестью постинфарктной дилатации и систолической дисфункции левого желудочка – с другой [31]. 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 [22]. В экспериментальных условиях F. Kramer и соавторы [30] установили, что содержание в плазме ОП, ММП-2 и тканевого ингибитора металлопротеиназы тесно коррелирует с тяжестью сердечной недостаточности. Аналогичные результаты были получены и в клинических условиях. Так, по данным S. Del Ry и соавторов [12], циркулирующий ОП идентифицируется в плазме крови больных с сердечной недостаточностью в концентрациях, тесно ассоциирующихся с тяжестью клинической картины заболевания и выраженностью цитокиновой активации. H. Szejima и соавторы [55] установили, что CD4+ Т-лимфоциты способны экспрессировать на своей поверхности ОП пропорционально тяжести и по функциональному классу сердечной недостаточности NYHA. Более того, содержание в плазме крови CD4+ Т-лимфоцитов, экспрессирующих ОП, негативно коррелирует с величиной фракции выброса левого желудочка и позитивно – с концентрацией мозгового натрийуретического пептида в плазме – известного маркера неблагоприятного прогноза.

Предполагается, что ОП наряду с другими РА ММП, факторами роста и нейрогормонами может принимать участие в патогенезе кардиомиопатии Такотсубо [26]. Кроме того, установлено, что экспрессия мРНК ОП может быть редуцирована в результате использования антагониста ангиотензиновых рецепторов 2-го типа кандесартана [24]. Аналогичные данные получены и для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, и антагонистов рецепторов альдостерона [71]. Предполагают, что ангиотензин II способен реализовывать свои митотические и пролиферативные качества посредством активации мРНК. 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 [33].

Участие остеопонтина в регулировании процессов васкулярного ремоделирования

Кроме кардиального ремоделирования, ОП принимает активное участие в атерогенезе, в частности обеспечивая кальцификацию атеромы и стабильность покрышки в плечевой области [54]. Вместе с тем, негативная роль ОП в кальцификации медики была описана и у пациентов с терминальной почечной дисфункцией,

находящихся на гемодиализе [65]. В экспериментальных условиях S. Sakurabayashi-Kitade и соавторы [50] показали, что содержание ОП в интимае и медики артерий подвергается *up-regulation* после воздействия альдостерона и ангиотензина II. Авторы исследования полагают, что ОП обуславливает пролиферацию гладкомышечных клеток и деградацию эластической мембраны медики артерий, что рассматривается как одна из начальных стадий васкулярного ремоделирования. Получены данные о непосредственном участии ОП в гипертрофии медики 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 [16, 32, 70]. Существуют попытки рассматривать ОП как один из центральных элементов возникновения и прогрессирования пролиферативной ретинопатии при сахарном диабете [6]. По данным J. Golledge и соавторов [20], содержание ОП позитивно коррелирует с риском возникновения аневризм абдоминального отдела аорты. В целом, по мнению многих исследователей, ОП представляется как один из наиболее весомых кандидатов на роль маркера патологического сердечно-сосудистого ремоделирования [57, 70].

В заключение необходимо отметить, что, по мнению большинства исследователей, именно ОП может рассматриваться как наиболее перспективная мишень для последующего лабораторного мониторинга с целью оценки избыточности сердечно-сосудистого ремоделирования и его клинической прогностической ценности. Полагают, что ОП соответствует ряду условий: наличие циркулирующей составляющей в плазме крови, короткая молекула, облегчающая идентификацию и создание скрининговых тест-систем, однозначность в интерпретации полученных данных, доказательства существования ассоциации между ОП и рисками неблагоприятных исходов у пациентов с инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, дилатационной кардиомиопатией и в ряде случаев с миокардитами.

Литература

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

2. Basu A., Kligman L.H., Samulewicz S.J. et al. Impaired wound healing in mice deficient in a matricellular protein SPARC (osteonectin BM-40) // *BMC Cell Biol.* – 2001. – Vol. 2. – 15 p.
3. Bellovici M., Ketelslegers J.M., Colson A. et al. Smoking is associated with increased levels of osteopontin in type 2 diabetic patients: preliminary results // *Diabetes & Metabolism.* – 2006. – Vol. 32 (5). – P. 485-486.
4. Bornstein P., Sage E.H. Matricellular proteins: extracellular modulators of cell function // *Curr. Opin. Cell. Biol.* – 2002. – Vol. 14. – P. 608-616.
5. Bradshaw A.D., Reed M.J., Sage E.H. SPARC-null mice exhibit accelerated cutaneous wound closure // *J. Histochem. Cytochem.* – 2002. – Vol. 50. – P. 1-10.
6. Chidlow G., Wood J.P., Manavis J. et al. Expression of osteopontin in the rat retina: effects of excitotoxic and ischemic injuries // *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2008. – Vol. 49 (2). – P. 762-771.
7. Chiquet-Ehrismann R., Chiquet M. Tenascins: regulation and putative functions during pathological stress // *J. Pathol.* – 2003. – Vol. 200. – P. 488-499.
8. Cho H.J., Cho H.J., Kim H.S. Osteopontin: a multifunctional protein at the crossroads of inflammation, atherosclerosis, and vascular calcification // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2009. – Vol. 11 (3). – P. 206-213.
9. Crawford H.C., Matrisian L.M., Liaw L. Distinct roles of osteopontin in host defense activity and tumor survival during squamous cell carcinoma progression in vivo // *Cancer Res.* – 1998. – Vol. 58. – P. 5206-5215.
10. De Borst M.H., Prakash J., Sandovici M. et al. c-Jun NH2-terminal kinase is crucially involved in renal tubulo-interstitial inflammation // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2009. – Vol. 331 (3). – P. 896-905.
11. de las Fuentes L., Gu C.C., Mathews S.J. et al. Osteopontin promoter polymorphism is associated with increased carotid intima-media thickness // *J. Amer. Soc. Echocardiogr.* – 2008. – Vol. 21 (8). – P. 954-960.
12. Del Ry S., Maltini M., Poletti R. et al. Osteopontin plasma level are elevated in patients with chronic heart failure in relation to clinical severity and cytokine expression // *Eur. J. Heart Failure (Suppl.1)*. – 2004. – Vol. 3. – 23 p.
13. Denhardt D.T., Noda M., O'Regan A.W. et al. Osteopontin as a means to cope with environmental insults: regulation of inflammation, tissue remodeling, and cell survival // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 107. – P. 1055-1061.
14. Ellison J.A., Velier J.J., Spera P. et al. Osteopontin and its integrin receptor alpha(v)beta3 are upregulated during formation of the glial scar after focal stroke // *Stroke.* – 1998. – Vol. 29. – P. 1698-1706.
15. Ellmers L.J., Scott N.J.A., Medicherla S. et al. Transforming growth factor- β blockade down-regulates the renin-angiotensin system and modifies cardiac remodeling after myocardial infarction // *Endocrinology.* – 2008. – Vol. 149 (11). – P. 5828-5834.
16. Gauer S., Hauser I.A., Obermüller N. et al. Synergistic induction of osteopontin by aldosterone and inflammatory cytokines in mesangial cells // *J. Cell. Biochem.* – 2008. – Vol. 103 (2). – P. 615-623.
17. Giachelli C.M., Schwartz S.M., Liaw L. Molecular and cellular biology of osteopontin // *Trends Cardiovasc. Med.* – 1995. – Vol. 5. – P. 88-95.
18. Giachelli C.M., Bae N., Almeida M. et al. Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaques // *J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 92. – P. 1686-1696.
19. Giachelli C.M., Steitz S. Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization // *Matrix. Biol.* – 2000. – Vol. 19. – P. 615-622.
20. Golledge J., Muller J., Shephard N. et al. Association between osteopontin and human abdominal aortic aneurysm // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27(3). – P. 655-660.
21. Gómez-Ambrosi J., Catalán V., Ramírez B. et al. Plasma osteopontin levels and expression in adipose tissue are increased in obesity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92 (9). – P. 3719-3727.
22. Graf K., Do Y.S., Ashizawa N. et al. Myocardial osteopontin expression is associated with left ventricular hypertrophy // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 3063-3071.
23. Guilherme A., Torres K., Czech M.P. Cross-talk between insulin receptor and integrin 5 β 1 signaling pathways // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273 (36). – P. 22899-22903.
24. Hatanaka Y., Umekawa T., Iguchi M. et al. Evaluation of the crystal inhibitory effect of angiotensin II type I receptor blocker in ethylene glycol treated rat kidney // *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.* – 2005. – Vol. 96 (4). – P. 487-494.
25. Huang Z., Taylor L., Liu B. et al. Modulation by bradykinin of angiotensin type 1 receptor-evoked RhoA activation of connective tissue growth factor expression in human lung fibroblasts // *Amer. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2006. – Vol. 290 (6). – P. 1291-1299.
26. Izumi Y., Okatani H., Shiota M. et al. Effects of metoprolol on epinephrine-induced takotsubo-like left ventricular dysfunction in non-human primates // *Hypertens. Res.* – 2009. – Vol. 32 (5). – P. 339-346.
27. Jalvy S., Renault M.A., Leen L.L. et al. Autocrine expression of osteopontin contributes to PDGF-mediated arterial smooth muscle cell migration // *Cardiovasc. Res.* – 2007. – Vol. 75 (4). – P. 738-747.
28. Kerr P.G., Guerin A.P. Arterial calcification and stiffness in chronic kidney disease // *CEPP.* – 2007. – Vol. 34 (7). – P. 683-687.
29. Klusonová P., Reháková L., Borchert G. et al. Chronic intermittent hypoxia induces 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in rat heart // *Endocrinology.* – 2009. – Vol. 150 (9). – P. 4270-4277.
30. Kramer F., Sandner P., Klein M. et al. Plasma concentrations of matrix metalloproteinase-2, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and osteopontin reflect severity of heart failure in DOCA-salt hypertensive rat // *Biomarkers.* – 2008. – Vol. 13 (3). – P. 270-281.
31. Krishnamurthy P., Peterson J.T., Subramanian V. et al. Inhibition of matrix metalloproteinases improves left ventricular function in mice lacking osteopontin after myocardial infarction // *Mol. Cell. Biochem.* – 2009. – Vol. 322 (1-2). – P. 53-62.
32. Lea W.B., Kwak E.S., Luther J.M. et al. Aldosterone antagonism or synthase inhibition reduces end-organ damage induced by treatment with angiotensin and high salt // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 75 (9). – P. 936-944.
33. Lehmann S., Walther T., Kempfert J. et al. Mechanical strain and the aortic valve: influence on fibroblasts, extracellular matrix, and potential stenosis // *Ann. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 88 (5). – P. 1476-1483.
34. Liaw L., Birk D.E., Ballas C.B. et al. Altered wound healing in mice lacking a functional osteopontin gene (supp1) // *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 101. – P. 1468-1478.
35. Liaw L., Skinner M.P., Raines E.W. et al. The adhesive and migratory effects of osteopontin are mediated via distinct cell surface integrins: Role of α v β 3 in smooth muscle migration to osteopontin // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 95 (2). – P. 713-724.
36. Lips D.J., deWindt L.J., van Kraaij D.J.W. et al. Molecular determinants of myocardial hypertrophy and failure: alternative pathways for beneficial and maladaptive hypertrophy // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24 (10). – P. 883-896.
37. Louis H., Kakou A., Regnault V. et al. Role of α 1 β 1-integrin in arterial stiffness and angiotensin-induced arterial wall hypertrophy in mice // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 293 (4). – P. 2597-2604.
38. Malyanar U.M., Almeida M., Johnson R.J. et al. Osteopontin regulation in cultured rat renal epithelial cells // *Kidney Int.* – 1997. – Vol. 51(6). – P. 1766-1773.
39. Manabe I., Shindo T., Nagai R. Gene expression in fibroblasts and fibrosis involvement in cardiac hypertrophy // *Circ. Res.* –

2002. – Vol. 91 (12). – P. 1103-1113.
40. Mao J.R., Taylor G., Dean W.B. et al. Tenascin-X deficiency mimics Ehlers-Danlos syndrome in mice through alteration of collagen deposition // *Nat. Genet.* – 2002. – Vol. 30. – P. 421-425.
41. Mazzali M., Kipari T., Ophascharoensuk V. et al. Osteopontin – a molecule for all seasons // *Q. J. M.* – 2002. – Vol. 95. – P. 3-13.
42. Miner E.C., Miller W.L. A look between the cardiomyocytes: the extracellular matrix in heart failure // *Mayo Clin. Proc.* – 2006. – Vol. 81 (1). – P. 71-76.
43. Murphy-Ullrich J.E. The de-adhesive activity of matricellular proteins: is intermediate cell adhesion an adaptive state? // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 107. – P. 785-790.
44. Murry C.E., Giachelli C.M., Schwartz S.M. et al. Macrophages express osteopontin during repair of myocardial necrosis // *Amer. J. Pathol.* – 1994. – Vol. 145. – P. 1450-1462.
45. Nagasaki T., Ishimura E., Shioi A. et al. Osteopontin gene expression and protein synthesis in cultured rat mesangial cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1997. – Vol. 233 (1). – P. 81-85.
46. Nasu K., Ishida T., Setoguchi M. et al. Expression of wild-type and mutated rabbit osteopontin in *Escherichia coli*, and their effects on adhesion and migration of P388D1 cells // *Biochem. J.* – 1995. – Vol. 307 (Pt 1). – P. 257-265.
47. Nau G.J., Liaw L., Chupp G.L. et al. Attenuated host resistance against mycobacterium bovis BCG infection in mice lacking osteopontin // *Infect. Immun.* – 1999. – Vol. 67. – P. 4223-4230.
48. O'Brien E.R., Garvin M.R., Stewart D.K. et al. Osteopontin is synthesized by macrophage, smooth muscle, and endothelial cells in primary and restenotic human coronary atherosclerotic plaques // *Arterioscler. Thromb.* – 1994. – Vol. 14. – P. 1648-1656.
49. Rocha R., Rudolph A.E., Friedrich G.E. et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2002. – Vol. 283. – P. 1802-1810.
50. Sakurabayashi-Kitade S., Aoka Y., Nagashima H. et al. Aldosterone blockade by Spironolactone improves the hypertensive vascular hypertrophy and remodeling in angiotensin II over-producing transgenic mice // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 206 (1). – P. 54-60.
51. Schmidt-Petersen K., Brand E., Telgmann R. et al. Osteopontin gene variation and cardio/cerebrovascular disease phenotypes // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 206 (1). – P. 209-215.
52. Schnee J.M., Hsueh W.A. Angiotensin II, adhesion, and cardiac fibrosis // *Cardiovasc. Res.* – 2000. – Vol. 46 (2). – P. 264-268.
53. Singh K., Sirokman G., Communal C. et al. Myocardial osteopontin expression coincides with the development of heart failure // *Hypertension.* – 1999. – Vol. 33. – P. 663-670.
54. Sinha S., Eddington H., Kalra P.A. Vascular calcification: lessons from scientific models // *J. Ren. Care.* – 2009. – Vol. 35 (Suppl. 1). – P. 51-56.
55. Soejima H., Irie A., Fukunaga T. et al. Osteopontin expression of circulating T cells and plasma osteopontin levels are increased in relation to severity of heart failure // *Circ. J.* – 2007. – Vol. 71(12). – P. 1879-1884.
56. Sussman M.A., McCulloch A., Borg T.K. Dance band on the titanic: biomechanical signaling in cardiac hypertrophy // *Circ. Res.* – 2002. – Vol. 91 (10). – P. 888-898.
57. Szalay G., Sauter M., Haberland M. et al. Osteopontin: a fibrosis-related marker molecule in cardiac remodeling of enterovirus myocarditis in the susceptible host // *Circ Res.* – 2009. – Vol. 104 (7). – P. 851-859.
58. Takahashi F., Kumasaka T., Nagaoka T. Osteopontin expression in pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by gastric carcinoma // *Pathol. Int.* – 2009. – Vol. 59 (10). – P. 752-756.
59. Thayer J.M., Giachelli C.M., Mirkes P.E. et al. Expression of osteopontin in the head process late in gastrulation in the rat // *J. Exp. Zool.* – 1995. – Vol. 272. – P. 240-244.
60. Trueblood N.A., Xie Z., Communal C. et al. Exaggerated left ventricular dilation and reduced collagen deposition after myocardial infarction in mice lacking osteopontin // *Circ. Res.* – 2001. – Vol. 88. – P. 1080-1087.
61. Tuck A.B., O'Malley F.P., Singhal H. et al. Osteopontin and p53 expression are associated with tumor progression in a case of synchronous, bilateral, invasive mammary carcinomas // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 1997. – Vol. 121. – P. 578-584.
62. Vetrone S.A., Montecino-Rodriguez E., Kudryashova E. et al. Osteopontin promotes fibrosis in dystrophic mouse muscle by modulating immune cell subsets and intramuscular TGF-beta // *J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 119 (6). – P. 1583-1594.
63. Wallin R., Wajih N., G. Greenwood T. et al. Arterial calcification: A review of mechanisms, animal models, and the prospects for therapy // *Med. Res. Rev.* – 2001. – Vol. 21 (4). – P. 274-301
64. Wang B.-W., Chang H., Kuan P. et al. Angiotensin II activates myostatin expression in cultured rat neonatal cardiomyocytes via p38 MAP kinase and myocyte enhance factor 2 pathway // *J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 197 (1). – P. 85-93.
65. Wang N., Yang J., Yu X. et al. Radial artery calcification in end-stage renal disease patients is associated with deposition of osteopontin and diminished expression of alpha-smooth muscle actin // *Nephrology (Carlton).* – 2008. – Vol. 13 (5). – P. 367-375.
66. Wang Y., Chen B., Shen D. et al. Osteopontin protects against cardiac ischemia-reperfusion injury through late preconditioning // *Heart Vessels.* – 2009. – Vol. 24 (2). – P. 116-123.
67. Xie Z., Singh M., Siwik D.A. et al. Osteopontin inhibits interleukin-1beta-stimulated increases in matrix metalloproteinase activity in adult rat cardiac fibroblasts: role of protein kinase C-zeta // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278. – P. 48546-48552.
68. Yan Y.P., Lang B.T., Vemuganti R. et al. Persistent migration of neuroblasts from the subventricular zone to the injured striatum mediated by osteopontin following intracerebral hemorrhage // *J. Neurochem.* – 2009. – Vol. 109 (6). – P. 1624-1635.
69. Yu Q., Vazquez R., Khojini E.V. et al. IL-18 induction of osteopontin mediates cardiac fibrosis and diastolic dysfunction in mice // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2009. – Vol. 297 (1). – P. 76-85.
70. Zahradka P. Novel role for osteopontin in cardiac fibrosis // *Circ. Res.* – 2008. – Vol. 102 (3). – P. 270-272.
71. Zhang Y.L., Zhou S.X., Lei J. et al. Blockades of angiotensin and aldosterone reduce osteopontin expression and interstitial fibrosis infiltration in rats with myocardial infarction // *Chin. Med. J. (Engl).* – 2008. – Vol. 121 (21). – P. 2192-2196.

Поступила 10.02.2010 г.

Osteopontin as novel biological marker of cardiovascular remodeling

A.E. Berezin, T.A. Panasenko, E.Yu. Koretskaya

Biological role of main extracellular matrix metalloproteinases activity regulators is discussed. The value of osteopontin as main modulator of structural and functional organization of extracellular matrix and possible markers of cardiovascular remodeling is elucidated.