

УДК 616.71-007.234

https://doi.org/10.33619/2414-2948/84/39

## ОСТЕОПОНТИН КАК ПРЕДИКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЛУЧАЕВ У БОЛЬНЫХ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

© **Чынгышпаев Д. Ш.**, ORCID: 0000-0002-2368-1174, Международная высшая школа  
медицины, г. Бишкек, Кыргызстан, daniluha@mail.ru

© **Узаков О. Ж.**, ORCID: 0000-0002-3221-1641, Международная высшая школа медицины,  
г. Бишкек, Кыргызстан, oroz7@mail.ru

## OSTEOPONTIN AS A PREDICTOR OF ADVERSE EVENTS IN PATIENTS WITH COMORBID PATHOLOGY

© **Chyngyshpaev D.**, ORCID: 0000-0002-2368-1174, International Higher School of Medicine,  
Bishkek, Kyrgyzstan, daniluha@mail.ru

© **Uzakov O.**, ORCID: 0000-0002-3221-1641, International Higher School of Medicine,  
Bishkek, Kyrgyzstan, oroz7@mail.ru

*Аннотация.* Даны сведения о результатах обследования 78 женщин в возрасте от 50 до 65 лет. Исследовалась природа коморбидной патологии: хроническую сердечную недостаточность, сахарный диабет 2 типа и остеопороз. Установлено, что остеопонтин является независимым фактором риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и переломов костей у женщин с коморбидной патологией. В течение 36 месяцев проспективного наблюдения у пациенток с коморбидной патологией и уровнем ОПН >21,4 нг/мл значительно чаще регистрировались неблагоприятные сердечно-сосудистые события и остеопоретические переломы. У пациенток 2-й группы с уровнем ОПН >21,4 нг/мл по сравнению с группой с концентрацией ОПН  $\leq$ 21,4 нг/мл, риск кумулятивной (объединенной частоты комбинированной конечной точки кардиоваскулярных событий) был повышен (ОШ=6,200 [95% ДИ 2,258-17,024;  $p=0,001$ ]). Раздельный анализ показал существенное повышение риска неблагоприятных событий в течение 36 месяцев при концентрации ОПН >21,4 нг/мл: прогрессирование ХСН (ОШ=4,073 [95% ДИ 1,575-10,531;  $p=0,023$ ]) и остеопоретических переломов костей (ОШ=0,81 [95% ДИ 0,72-0,90;  $p=0,01$ ]); риски ИМ (ОШ=4,343 [95% ДИ 0,463-40,751;  $p=0,162$ ]), мозгового инсульта (ОШ=1,178 [95% ДИ 0,315-31,860;  $p=0,498$ ]) и декомпенсации ХСН (ОШ=1,938 [95% ДИ 0,696-5,391;  $p=0,083$ ]) повышались несущественно. Уровень ОПН >21,4 нг/мл (чувствительность-83%, специфичность-62%) позволяет с высокой вероятностью прогнозировать наступление неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС с СД 2 типа и остеопорозом.

*Abstract.* Information about the results of the examination of 78 women aged 50 to 65 years is given. The nature of comorbid pathology was studied: chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus and osteoporosis. It has been established that osteopontin is an independent risk factor for the development of adverse cardiovascular events and bone fractures in women with comorbid pathology. During 36 months of prospective follow-up, patients with comorbid pathology and OPN level >21.4 ng/ml were significantly more likely to have adverse cardiovascular events and osteoporotic fractures. In patients of the 2nd group with an AKI level of >21.4 ng/ml compared with the group with an AKI concentration of  $\leq$ 21.4 ng/ml, the risk of cumulative (combined frequency of the combined end point of cardiovascular events) was increased (OR = 6.200 [95% CI 2.258-17.024;  $p=0.001$ ]). Separate analysis showed a significant increase in the risk of adverse events within 36 months at an AKI concentration of >21.4 ng/ml: progression of CHF (OR=4.073 [95% CI

1.575–10.531;  $p=0.023$ ) and osteoporotic bone fractures (OR=0.81 [95% CI 0.72-0.90;  $p=0.01$ ]); risks of MI (OR=4.343 [95% CI 0.463-40.751;  $p=0.162$ ]), stroke (OR=1.178 [95% CI 0.315-31.860;  $p=0.498$ ]), and decompensation of CHF (OR=1.938 [95% CI 0.696-5.391;  $p=0.083$ ]) increased insignificantly. The level of acute renal failure  $>21.4$  ng/ml (sensitivity-83%, specificity-62%) makes it possible to predict the onset of adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease with type 2 diabetes and osteoporosis with a high probability.

*Ключевые слова:* патология, сердечно-сосудистые заболевания, коморбидная патология, остеокальцин, остеопороз.

*Keywords:* pathology, cardiovascular diseases, comorbid pathology, osteopontin, osteoporosis.

В последнее время, помимо классических сердечно-сосудистых факторов риска, активно изучаются новые механизмы кардиоваскулярной патологии, включая воспаление, протромботические факторы и генные мутации с оценкой не только риска, но и в качестве возможной терапевтической цели для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1-3]. Несколько биологических процессов способствуют патогенезу ССЗ. В частности, было продемонстрировано, что противовоспалительное лечение у экспериментальных животных оказывает заживляющее действие и уменьшает повреждение миокарда при ишемии [4-5]. Кроме того, недавние клинические исследования показали, что воспалительная активность способствует повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний [6-7]. Например, повышение уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) было признано независимым предиктором как рецидивирующей ишемии, так и смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [8], и снижение вЧСРБ на фоне терапии розувастатином значительно снижало частоту основных сердечно-сосудистых событий в здоровых контрольных группах без гиперлипидемии [9]. В исследовании Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) применение препарата канакинумаб, который является ингибитором IL-1 $\beta$ , приводило к снижению частоты рецидивирующего нефатального инфаркта миокарда (ИМ), нефатального инсульта, или сердечно-сосудистой смерти среди пациентов со стабильной ИБС и уровнем вЧСРБ  $>2$  мг/л [7]. Снижение уровня вЧСРБ приводит к снижению сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой смертности и смерти от всех причин [7]. Эти данные свидетельствуют о том, что воспаление влияет на патогенез ССЗ, и что противовоспалительная терапия потенциально клинически применима для профилактики и лечения кардиоваскулярной патологии.

Остеопонтин (ОПН) является белком, который опосредует различные биологические функции [10-11]. Протеин функционирует как провоспалительный цитокин и способствует клеточно-опосредованным иммунным реакциям [12-13]. В дополнение к своим провоспалительным эффектам, ОПН также обладает защитными функциями, такими как биоминерализация [12, 14] и заживление ран [11]. ОПН участвует в патогенезе ряда заболеваний, включая ИМ, атеросклероз, повреждение почек, сахарный диабет (СД) [15-16], а также является сильным предиктором неблагоприятных исходов у пациентов с ССЗ [17-19]. Таким образом, ОПН является не только фактором риска, но и потенциальной терапевтической мишенью при ССЗ.

ОПН имеет двуликий фенотип, зависящий от патологического состояния ряда ССЗ. ОПН практически не выражен в физиологических условиях [16], но при ряде патологических состояний его уровень заметно возрастает [16, 20]. Основным источником ОПН варьирует в зависимости от органа и патологических состояний. Острое повышение ОПН играет защитную роль, включая заживление ран и неоваскуляризацию [10, 16]. Напротив,

хроническое увеличение ОПН является предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий независимо от традиционных факторов риска [11, 17, 21, 22].

В сердце человека после ИМ макрофаги, проникающие в инфарктный миокард, составляют основной источник ОПН [23]. ОПН почти не образуется в здоровом сердце, но его экспрессия заметно увеличивается после ИМ. В экспериментальных моделях хронического вирусного миокардита или некроза миокарда путем трансдиафрагмального замораживания-оттаивания инфильтрирующие макрофаги также были зарегистрированы в качестве основного источника ОПН [20]. ОПН был вовлечен в множественные функции макрофагов, включая фагоцитоз, хемотаксис, ангиогенез, выработку цитокинов и экспрессию индуцируемой синтазы оксида азота [24]. ОПН усиливает фагоцитоз через интегрин [25] и индуцирует миграцию макрофагов через взаимодействие С-концевого фрагмента с поверхностными рецепторами CD44 [26]. ОПН, секретируемый активированными макрофагами, непосредственно способствует фагоцитарному клиренсу погибших клеток и репаративному фиброзу при заживлении ран [28]. ОПН также индуцирует дифференцировку сердечных фибробластов [29].

Кардиомиоциты также были выявлены как основной источник ОПН при заболеваниях сердца. Экспрессия ОПН повышена в гипертрофированном миокарде [30], где он модулирует активацию р38-киназы и развитие гипертрофии миокарда в ответ на хроническую перегрузку давлением у мышей [31]. Сообщалось, что увеличение экспрессии ОПН при диабетической кардиомиопатии активирует апоптоз кардиомиоцитов, гипертрофию и фиброз путем модуляции активности протеинкиназы С. Подавление экспрессии ОПН улучшает функцию сердца и уменьшает фиброз миокарда у экспериментальных мышей [32].

Повышенная экспрессия ОПН защищает сердце после ИМ и играет протективную роль в регуляции ремоделирования ЛЖ после ИМ, способствуя синтезу и накоплению коллагена [23]. Внеклеточный матрикс (ВКМ) играет важную роль в патологическом ремоделировании миокарда [33-34], поскольку способствует развитию дисфункции ЛЖ и прогрессированию сердечной недостаточности [33-34]. Сердечные фибробласты играют фундаментальную роль в ремоделировании тканей после ИМ путем модуляции отложения ВКМ [35-36]. Кроме того, экспрессия ОПН повышается не только в макрофагах, но и в гладкомышечных и эндотелиальных клетках в коронарных атеросклеротических бляшках человека [37].

Таким образом, ОПН участвует в патогенезе ряда сердечно-сосудистых заболеваний, и основной источник и роль ОПН зависит от патологических состояний. Для того чтобы использовать ОПН в качестве терапевтической мишени, необходимо понимать индукцию и прогностическую роль ОПН при различных патологических состояниях сердечно-сосудистой системы.

*Цель исследования* - изучить прогностическую роль остеопонтина для стратификации риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и переломов костей у женщин с коморбидной патологией, включающей хроническую сердечную недостаточность (ХСН), СД 2 типа и остеопороз.

#### *Материалы и методы*

Для изучения предикторной роли ОПН в стратификации риска развития отдаленных (36-месячных) неблагоприятных кардиоваскулярных и остеопоретических событий обследовано 78 женщин возрасте от 50 до 65 лет (средний возраст 57,1±4,9 лет) с ХСН, СД 2 типа и остеопорозом, представленных в двух группах. В 1-ю группу (n=39) вошли пациентки с исходным уровнем ОПН ≤ 21,4 нг/мл, во 2-ю группу (n=39) включены пациентки с уровнем ОПН > 21,4 нг/мл (табл.1). В группу контроля вошли 35 женщин в постменопаузе, возрасте

50–65 лет (средний возраст  $56,0 \pm 4,1$  лет), без клинических нарушений гемодинамики, углеводного и минерального обмена. Все пациентки наблюдались на амбулаторном этапе по поводу ХСН I–III ФК (по NYHA), СД 2 типа и остеопороза. У всех обследуемых в стандартных условиях при обследовании в поликлинике брались пробы крови. Содержание сывороточного ОПН определялось твердофазным иммуноферментным методом (ELISA). За первичную конечную точку была принята смерть от сердечно-сосудистых причин. За комбинированную конечную точку принимали смерть от общих причин, нефатальный инфаркт миокарда, мозговой инсульт, случаи госпитализации с декомпенсацией ХСН, остеопоретические переломы костей.

Функциональный класс тяжести ХСН оценивался по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA, 1964 г.). Для объективизации идентификации ФК ХСН использовался тест 6-минутной ходьбы.

Таблица 1

ИСХОДНАЯ КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК,  
 РАСПРЕДЕЛЕННЫХ ПО ГРУППАМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЕЙ ОСТЕОПОНТИНА

Показатель	Группа 1 ОПН $\leq 21,4$ нг/мл n=39	Группа 2 ОПН $>21,4$ нг/мл n=39	p-value
Возраст, годы	56,4 $\pm$ 3,2	57,8 $\pm$ 4,2	0,856
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,7 $\pm$ 3,9	29,2,4 $\pm$ 3,5	0,735
ХСН, n (%)			
ФК I	17 (43,6)	13 (33,3)	0,021
ФК II	20 (51,3)	18 (46,2)	0,314
ФК III	2 (5,1)	8 (20,5)	0,001
ФВ ЛЖ, %	46,4 $\pm$ 3,8	44,4 $\pm$ 4,1	0,289
АГ, n (%)	25 (64,1)	23 (59,0)	0,403
АД сист., мм рт. ст.	130,1 $\pm$ 8,4	131,5 $\pm$ 7,1	0,856
АД диаст., мм рт. ст.	84,7 $\pm$ 3,3	85,5 $\pm$ 3,8	0,897
Стенокардия напряжения II–III ФК, n (%)	19 (48,7)	22 (56,4)	0,097
Перенесенный ИМ, n (%)	5 (12,8)	7 (17,9)	0,348
ОНМК, n (%)	2 (5,1)	3 (7,7)	0,781
ТЭЛА, n (%)	2 (5,1)	2 (5,1)	1,000
Остеопоретические переломы, n (%)	5 (12,8)	6 (15,4)	0,520

*Примечание:* ОПН – остеопонтин, ИМТ - индекс массы тела, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК - функциональный класс, ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка, АГ - артериальная гипертензия, АД - артериальное давление, ЧСС - частота сердечных сокращений, ИМ - инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

Состояние внутрисердечной гемодинамики оценивалось по данным ЭхоКГ, проводимой по стандартному протоколу. У пациенток СД 2 типа компенсация углеводного обмена оценивалась по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c). Минеральная плотность костной ткани (МПК) оценивалась рентгенологически методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела (шейки) бедренной кости. Состояние МПК характеризовалась по T–критерию: диагноз остеопороза идентифицировался при показателе T–критерия  $< -2,5$  SD, снижение МПК по T–критерию более чем на 1 SD — рассматривалось как остеопения.

В исследование не включались пациентки с гемодинамически значимыми поражениями клапанов сердца, перикардитами, миокардитами, болезнями соединительной ткани, печени, онкологической патологией. Протокол исследования одобрен локальным этическим

комитетом. Все пациентки дали свое письменное информированное согласие на участие в проспективном исследовании и использование результатов наблюдения.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA. Определяли среднее значение и стандартную ошибку среднего значения исследуемых количественных переменных ( $M \pm m$ ). Для выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек использовали метод логистической регрессии. Для выявления факторов, оказывающих значимое влияние на течение и прогноз заболевания, производился расчет отношения шансов (ОШ). Для выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек использовали ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом AUC (площади под кривой). Значимым считали значение площади под ROC-кривой, превышающее 0,70. Для проведения корреляционного анализа был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Spearman R). Критический уровень значимости  $p$  для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

### Результаты

В настоящем исследовании во всех случаях диагностировалась ХСН (во 2-й группе III ФК по NYHA регистрировался чаще по сравнению с 1-й группой,  $p=0,001$ ), ассоциированная с СД 2 типа и остеопорозом. Анализ развития коморбидной патологии показал, что на момент включения в исследование пациентки были сопоставимы по перенесенным ранее крупноочаговому инфаркту миокарда (ИМ) ( $p=0,348$ ), острому нарушению мозгового кровообращения ( $p=0,784$ ), тромбоэмболии легочной артерии ( $p=1,000$ ), остеопоретическим переломам тел позвонков или проксимального отдела бедренной кости ( $p=0,520$ ).

Неблагоприятные события в течение 36 месяцев проспективного наблюдения у пациенток с коморбидной патологией представлены в табл. 2. У женщин с уровнем ОПН  $>21,4$  нг/мл значимо чаще регистрировались неблагоприятные сердечно-сосудистые события и остеопоретические переломы. Во 2-й группе 2 пациентки умерли на фоне декомпенсированной СН. В контрольной группе случаи фатальных событий отсутствовали.

Таблица 2

#### НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ СОБЫТИЯ И ОСТЕОПОРЕТИЧЕСКИЕ ПЕРЕЛОМЫ В ТЕЧЕНИЕ 36 МЕСЯЦЕВ НАБЛЮДЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ОСТЕОПОНТИНА (n, %)

Неблагоприятное событие	Группа 1 ОПН $\leq 21,4$ нг/мл n=39	Группа 2 ОПН $>21,4$ нг/мл n=39	p-value
Общее количество пациенток с неблагоприятными ССС, n (%)	15 (38,5)	31 (79,5)	0,001
Прогрессирование ХСН (по данным ТШХ), n (%)	11 (28,2)	24 (61,5)	0,001
Повторные госпитализации, n (%)	8 (20,5)	13 (33,3)	0,012
ТЭЛА, n (%)	1 (2,6)	2 (5,1)	0,072
ОКС, n (%)	1 (2,6)	4 (10,3)	0,021
ОНМК n (%)	1 (2,6)	3 (7,7)	0,042
Остеопоретические переломы, n (%)	4 (10,3)	15 (38,5)	0,001

Примечание: ССС - сердечно-сосудистые события, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ТШХ - тест шестиминутной ходьбы, ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии, ОКС - острый коронарный синдром, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

Установлено высокодостоверное ( $p<0,001$ ) повышение уровня экспрессии ОПН у пациенток 1-й и 2-й групп по сравнению с группой контроля ( $7,2 \pm 1,9$  нг/мл,  $p=0,001$ ).

Анализ отношения шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) влияния повышенной активации ОПН был рассчитан отдельно для каждого фактора риска. У пациенток 2-й группы с уровнем ОПН  $>21,4$  нг/мл по сравнению с группой с концентрацией ОПН  $\leq 21,4$  нг/мл, риск кумулятивной (объединенной частоты комбинированной конечной точки кардиоваскулярных событий) был повышен (ОШ=6,200 [95% ДИ 2,258-17,024;  $p=0,001$ ]). Раздельный анализ показал существенное повышение риска неблагоприятных событий в течение 36 месяцев при концентрации ОПН  $>21,4$  нг/мл: прогрессирование ХСН (ОШ=4,073 [95% ДИ 1,575-10,531;  $p=0,023$ ]) и остеопоротических переломов костей (ОШ=0,81 [95% ДИ 0,72-0,90;  $p=0,01$ ]); риски ИМ (ОШ=4,343 [95% ДИ 0,463-40,751;  $p=0,162$ ]), мозгового инсульта (ОШ=1,178 [95% ДИ 0,315-31,860;  $p=0,498$ ]) и декомпенсации ХСН (ОШ=1,938 [95% ДИ 0,696-5,391;  $p=0,083$ ]) повышались несущественно.

Применение ROC-анализа по значению ОПН выявило, что уровень маркера  $>21,4$  нг/мл (чувствительность-83%, специфичность-62%) позволяет с высокой вероятностью прогнозировать наступление неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС с СД 2 типа и остеопорозом. Площадь под кривой АИС для ОПН составила 0,87 (95% ДИ [0,76-0,98;  $p=0,001$ ]), что превышает аналогичный показатель для классических конвенционных факторов риска. Следовательно, скрининг уровня в крови ОПН можно использовать в качестве независимого маркера стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при рассматриваемой коморбидной патологии.

Оценка диагностической и прогностической значимости нарушений МПК при повышенной экспрессии ОПН в условиях развития ХСН у пациенток с СД 2 типа и остеопорозом по данным ROC-анализа показала, что минеральная плотность костной ткани по Т – критерию =  $-2,5$  SD имеет прогностическую значимость в отношении кумулятивной точки (площадь под кривой 0,63 (95% ДИ 0,53-0,81;  $p=0,03$ ), предсказывая вероятность наступления неблагоприятных клинических событий с чувствительностью 72,1%, специфичностью 42,1%. При принятии за CUT-OFF значения МПК  $>-2,5$  SD по Т-критерию чувствительность теста составила 79,2%, специфичность - 61% (площадь под кривой 0,69 (95% ДИ 0,57-0,84;  $p=0,01$ )).

Кроме того, у пациенток с ОПН  $>21,4$  нг/мл регистрировалась большая частота ( $p=0,001$ ) переломов костей. При этом у пациенток с уровнем дефицита МПК  $>-2,5$  SD по Т-критерию регистрировалась большая в 1,5 раза частота неблагоприятных клинических событий (включая повторные ИМ, декомпенсацию ХСН, инсульты) и переломы костей.

#### Обсуждение

Было показано, что ряд стимулов, которые играют важную роль в патогенезе ХСН, способствует экспрессии ОПН, включая цитокины, активные формы кислорода (АФК), ангиотензин II, высокий уровень глюкозы и гипоксию [16, 23, 38].

Ангиотензин II повышает экспрессию ОПН у взрослых крыс сердечными фибробластами путем АФК-опосредованной активации путей, а интрелейкин-1 $\beta$  и фактор некроза опухоли- $\alpha$  дополнительно действуют синергически с ангиотензином II, еще больше увеличивая экспрессию ОПН [39]. Ангиотензин II активировал митоген-активированный протеинкиназный путь с последующей индукцией экспрессии ОПН в микрососудистых эндотелиальных клетках сердца [39]. Интересно, что блокирование ангиотензина II ингибирует экспрессию ОПН в неинфарктной зоне сердца после ИМ [38]. Назначение олесартана, который является блокатором рецепторов ангиотензина II, значительно снижает уровень ОПН в плазме у пациентов с артериальной гипертензией [39].

Кроме того, гипергликемия и гипоксия синергетически увеличивают экспрессию ОПН в гладкомышечных или эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек [16, 40]. Таким образом, механизмы, регулирующие экспрессию ОПН, варьируются между типами клеток и патологиями, что приводит к сложности влияния на ОПН как терапевтической мишени при сердечно-сосудистых заболеваниях. Накопленные данные свидетельствуют о том, что ОПН является мощным биомаркером и медиатором при сердечно-сосудистых заболеваниях. Уровни ОПН в плазме существенно изменялись у пациентов, перенесших успешную реперфузию после острого ИМ передней стенки, и они начали увеличиваться на второй день, достигнув пика на третий день и сохраняясь до 14-го дня (420 нг/мл в контрольной группе против 1139 нг/мл в группе больных на третий день) [41].

Уровни ОПН в плазме также повышались у пациентов со стабильной ИБС [42, 43], а фракция выброса ЛЖ обратно коррелирована с уровнями ОПН в плазме у этих пациентов [42, 44]. Кроме того, у пациентов со стабильной ИБС и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на оптимальной медикаментозной терапии уровни ОПН в плазме являлись независимыми предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [17].

Сердечные фибробласты играют фундаментальную роль в процессе ремоделирования тканей после ИМ, модулируя состав внеклеточного матрикса. Трансформирующий фактора роста- $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) индуцирует дифференцировку фибробластов в миофибробласты под влиянием ОПН [45].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) являются протеазами внеклеточного матрикса и играют фундаментальную роль в ремоделировании при некоторых сердечно-сосудистых патологических состояниях, включая гипертрофию, вызванную перегрузкой давлением, ИМ и ХСН [45, 46]. ММП отвечают за деградацию коллагена во внеклеточном матриксе, а активация ММП вызывает снижение прочности сердечной ткани на растяжение и вызывает систолическую и диастолическую дисфункцию [47]. ОПН вызывает повышение регуляции тканевых ингибиторов ММП и коллагена и снижение экспрессии ММП-1 в сердечных фибробластах [48]. ОПН ингибирует интерлейкин- $1\beta$ -индуцированную активацию ММП-2 и ММП-9 через вовлечение интегринов  $\beta 3$  и активацию протеинкиназы. Ингибирование ММП уменьшает дилатацию и дисфункцию ЛЖ после ИМ [27].

Сообщается также, что ОПН участвует в ангиогенезе, который является важным процессом в постишемическом восстановлении после ИМ. Ангиогенез усиливает снабжение кислородом и питательными веществами, необходимыми для процесса заживления ран, и уменьшает тяжесть ишемических событий [49]. ОПН играет важную роль в постишемической неоваскуляризации [50] и повышается у пациентов с заболеванием периферических артерий или сахарным диабетом (СД) [51]. Подавление экспрессии ОПН снижает ангиогенез в сердечно-сосудистых эндотелиальных клетках после ИМ, что приводит к неблагоприятному ремоделированию после ИМ [52].

Таким образом, ОПН оказывает комплексное влияние на ремоделирование сердца после ИМ. Ингибирование ОПН может не только уменьшить чрезмерный фиброз, но и способствовать активности ММП и ингибировать ангиогенез. Кроме того, основной источник ОПН в хронической фазе ИМ остается неясным.

Увеличение экспрессии ОПН в тканях аорты наблюдалось на некоторых гипертензивных животных моделях, и его экспрессия коррелировала с систолическим артериальным давлением [53]. Экспрессия ОПН способствует выработке ММП-2 в гладкомышечных клетках сосудов с последующим их ремоделированием [53]. Влияние ОПН на ММП противоположно в сердечных фибробластах и клетках гладкой мускулатуры сосудов, и действие ОПН может быть зависимым от клеток-мишеней. Кроме того, ОПН играет

существенную роль в модуляции компенсаторной гипертрофии сердца в ответ на хроническую перегрузку давлением, а регуляция ММР остеопонтином важна для этого процесса [31].

По данным исследователей уровни ОПН в плазме были повышены у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и коррелировали с тяжестью заболевания. Кроме того, уровни ОПН в плазме являлись предикторами летального исхода в течение четырех лет наблюдения у этих пациентов (382 нг/мл для контрольных субъектов против 532 нг/мл для пациентов с ХСН; и 479 нг/мл для I/II функционального класса (ФК) ХСН по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) против 672 нг/мл для ФК ХСН класса III/IV) [54]. Экспрессия ОПН увеличивается в миокарде пациентов с гипертонической болезнью и СН по сравнению с контрольной группой, а увеличение экспрессии ОПН обратно коррелирует с фракцией выброса ЛЖ [55]. Кроме того, сывороточные уровни ОПН являются предикторами желудочковой тахикардии и фибрилляции предсердий у пациентов с ХСН [56].

Однако основной источник ОПН при ХСН остается неясным. ХСН является сложным заболеванием, поражая несколько органов, и, таким образом, экспрессия ОПН может увеличиваться не только в сердце, но и в других органах, включая почки, легкие и печень. Выяснение основного источника и индуктора ОПН приведет к новым методам лечения ХСН.

Таким образом, расшифровка патогенетических механизмов, определяющих взаимосвязь факторов риска континуума коморбидной патологии, представленной ХСН, СД 2 типа и остеопорозом, имеет важное значение для разработки инновационных более эффективных и перспективных подходов персонализированной диагностики, профилактики и лечения этих заболеваний. Установленная в настоящей работе прогностическая роль нового биомаркера остеопонтина с риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и остеопоретических переломов при коморбидной патологии, включающей ХСН, СД 2 типа и остеопороз, позволяют не только совершенствовать стратификацию риска вовлеченности конвенционных и неконвенционных факторов риска в развитие указанных заболеваний, но и обеспечивают полноценный контроль в качестве объективного независимого критерия эффективности патогенетической терапии. При этом прогноз у женщин с ХСН, ассоциированной с СД, представляется актуальным для тактики ведения декомпенсированной СН, составляющих большинство среди госпитализированных в стационары пациентов.

#### *Список литературы:*

1. Dhindsa D. S., Sandesara P. B., Shapiro M. D., Wong N. D. The evolving understanding and approach to residual cardiovascular risk management // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2020. V. 7. P. 88. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00088>
2. Arnett D. K., Blumenthal R. S., Albert M. A., Buroker A. B., Goldberger Z. D., Hahn E. J., Ziaeian B. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. V. 74. №10. P. 1376-1414.
3. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis // *Nature*. 2021. V. 592. №7855. P. 524-533. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>
4. Martínez-Hervás S., González-Navarro H. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease: signaling pathways and mechanisms // *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2019. V. 72. №9. P. 767-773. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.03.007>



5. Lutgens E., Atzler D., Döring Y., Duchene J., Steffens S., Weber C. Immunotherapy for cardiovascular disease // *European heart journal*. 2019. V. 40. №48. P. 3937-3946. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz283>
6. Nidorf S. M., Fiolet A. T., Mosterd A., Eikelboom J. W., Schut A., Opstal T. S., Thompson P. L. Colchicine in patients with chronic coronary disease // *New England journal of medicine*. 2020. V. 383. №19. P. 1838-1847. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021372>
7. Ridker P. M., Everett B. M., Thuren T., MacFadyen J. G., Chang W. H., Ballantyne C., Glynn R. J. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease // *New England journal of medicine*. 2017. V. 377. №12. P. 1119-1131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>
8. Yousuf O., Mohanty B. D., Martin S. S., Joshi P. H., Blaha M. J., Nasir K., Budoff M. J. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? // *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. V. 62. №5. P. 397-408. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.016>
9. Ridker P. M., Danielson E., Fonseca F. A., Genest J., Gotto Jr A. M., Kastelein J. J., Glynn R. J. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // *New England journal of medicine*. 2008. V. 359. №21. P. 2195-2207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807646>
10. Yee Lok Z. S., Lyle A. N. Osteopontin in vascular disease: Friend or foe // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2019. V. 39. №4. P. 613-622.
11. Abdelaziz Mohamed I., Gadeau A. P., Hasan A., Abdulrahman N., Mraiche F. Osteopontin: a promising therapeutic target in cardiac fibrosis // *Cells*. 2019. V. 8. №12. P. 1558. <https://doi.org/10.3390/cells8121558>
12. Icer M. A., Gezmen-Karadag M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin // *Clinical biochemistry*. 2018. V. 59. P. 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.07.003>
13. Cho H. J., Cho H. J., Kim H. S. Osteopontin: a multifunctional protein at the crossroads of inflammation, atherosclerosis, and vascular calcification // *Current atherosclerosis reports*. 2009. V. 11. №3. P. 206-213. <https://doi.org/10.1007/s11883-009-0032-8>
14. Si J., Wang C., Zhang D., Wang B., Hou W., Zhou Y. Osteopontin in bone metabolism and bone diseases // *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2020. V. 26. P. e919159-1. <https://doi.org/10.12659/MSM.919159>
15. Singh M., Foster C. R., Dalal S., Singh K. Osteopontin: role in extracellular matrix deposition and myocardial remodeling post-MI // *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2010. V. 48. №3. P. 538-543. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2009.06.015>
16. Shirakawa K., Sano M. Sodium-glucose Co-transporter 2 inhibitors correct metabolic maladaptation of proximal tubular epithelial cells in high-glucose conditions // *International journal of molecular sciences*. 2020. V. 21. №20. P. 7676. <https://doi.org/10.3390/ijms21207676>
17. Abdalrhim A. D., Marroush T. S., Austin E. E., Gersh B. J., Solak N., Rizvi S. A., Kullo I. J. Plasma osteopontin levels and adverse cardiovascular outcomes in the PEACE trial // *PloS one*. 2016. V. 11. №6. P. e0156965. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156965>
18. Klingel K., Kandolf R. Osteopontin: a biomarker to predict the outcome of inflammatory heart disease // *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2010. V. 36. №02. P. 195-202. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1251504>
19. Yousefi K., Irion C. I., Takeuchi L. M., Ding W., Lambert G., Eisenberg T., Shehadeh L. A. Osteopontin promotes left ventricular diastolic dysfunction through a mitochondrial pathway // *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. V. 73. №21. P. 2705-2718.
20. Szalay G., Sauter M., Haberland M., Zuegel U., Steinmeyer A., Kandolf R., Klingel K. Osteopontin: a fibrosis-related marker molecule in cardiac remodeling of enterovirus myocarditis in

the susceptible host // *Circulation research*. 2009. V. 104. №7. P. 851-859.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.193805>

21. Carbone F., Rigamonti F., Burger F., Roth A., Bertolotto M., Spinella G., Montecucco F. Serum levels of osteopontin predict major adverse cardiovascular events in patients with severe carotid artery stenosis // *International Journal of Cardiology*. 2018. V. 255. P. 195-199.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.008>

22. Bjerre M., Pedersen S. H., Møgelvang R., Lindberg S., Jensen J. S., Galatius S., Flyvbjerg A. High osteopontin levels predict long-term outcome after STEMI and primary percutaneous coronary intervention // *European journal of preventive cardiology*. 2013. V. 20. №6. P. 922-929.  
<https://doi.org/10.1177/2047487313487083>

23. Shirakawa K., Endo J., Kataoka M., Katsumata Y., Yoshida N., Yamamoto T., Sano M. IL (interleukin)-10–STAT3–galectin-3 axis is essential for osteopontin-producing reparative macrophage polarization after myocardial infarction // *Circulation*. 2018. V. 138. №18. P. 2021-2035. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035047>

24. Rittling S. R. Osteopontin in macrophage function // *Expert reviews in molecular medicine*. 2011. V. 13. <https://doi.org/10.1017/S1462399411001839>

25. Schack L., Stapulionis R., Christensen B., Kofod-Olsen E., Sørensen U. B. S., Vorup-Jensen T., Höllsberg P. Osteopontin enhances phagocytosis through a novel osteopontin receptor, the  $\alpha X\beta 2$  integrin // *The Journal of Immunology*. 2009. V. 182. №11. P. 6943-6950.  
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900065>

26. Weber G. F., Zawaideh S., Hikita S., Kumar V. A., Cantor H., Ashkar S. Phosphorylation-dependent interaction of osteopontin with its receptors regulates macrophage migration and activation // *Journal of leukocyte biology*. 2002. V. 72. №4. P. 752-761.  
<https://doi.org/10.1189/jlb.72.4.752>

27. Krishnamurthy P., Peterson J. T., Subramanian V., Singh M., Singh K. Inhibition of matrix metalloproteinases improves left ventricular function in mice lacking osteopontin after myocardial infarction // *Molecular and cellular biochemistry*. 2009. V. 322. №1. P. 53-62.  
<https://doi.org/10.1007/s11010-008-9939-6>

28. Hulsmans M., Sager H. B., Roh J. D., Valero-Muñoz M., Houstis N. E., Iwamoto Y., Nahrendorf M. Cardiac macrophages promote diastolic dysfunction // *Journal of Experimental Medicine*. 2018. V. 215. №2. P. 423-440. <https://doi.org/10.1084/jem.20171274>

29. Lenga Y., Koh A., Perera A. S., McCulloch C. A., Sodek J., Zohar R. Osteopontin expression is required for myofibroblast differentiation // *Circulation research*. 2008. V. 102. №3. P. 319-327. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.160408>

30. Graf K., Do Y. S., Ashizawa N., Meehan W. P., Giachelli C. M., Marboe C. C., Hsueh W. A. Myocardial osteopontin expression is associated with left ventricular hypertrophy // *Circulation*. 1997. V. 96. №9. P. 3063-3071. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.9.3063>

31. Xie Z., Singh M., Singh K. Osteopontin modulates myocardial hypertrophy in response to chronic pressure overload in mice // *Hypertension*. 2004. V. 44. №6. P. 826-831.  
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000148458.03202.48>

32. Subramanian V., Krishnamurthy P., Singh K., Singh M. Lack of osteopontin improves cardiac function in streptozotocin-induced diabetic mice // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2007. V. 292. №1. P. H673-H683.  
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00569.2006>

33. Frangogiannis N. G. The extracellular matrix in ischemic and nonischemic heart failure // *Circulation research*. 2019. V. 125. №1. P. 117-146.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.311148>

34. Li L., Zhao Q., Kong W. Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis // *Matrix biology*. 2018. V. 68. P. 490-506. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.013>
35. Burke R. M., Villar K. N. B., Small E. M. Fibroblast contributions to ischemic cardiac remodeling // *Cellular signalling*. 2021. V. 77. P. 109824. <https://doi.org/10.1016%2Fj.cellsig.2020.109824>
36. Humeres C., Frangogiannis N. G. Fibroblasts in the infarcted, remodeling, and failing heart // *JACC: Basic to Translational Science*. 2019. V. 4. №3. P. 449-467. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2019.02.006>
37. O'Brien E. R., Garvin M. R., Stewart D. K., Hinohara T., Simpson J. B., Schwartz S. M., Giachelli C. M. Osteopontin is synthesized by macrophage, smooth muscle, and endothelial cells in primary and restenotic human coronary atherosclerotic plaques // *Arteriosclerosis and thrombosis: A journal of vascular biology*. 1994. V. 14. №10. P. 1648-1656. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.14.10.1648>
38. Kusuyama T., Yoshiyama M., Omura T., Nishiya D., Enomoto S., Matsumoto R., Yoshikawa J. Angiotensin blockade inhibits osteopontin expression in non-infarcted myocardium after myocardial infarction // *Journal of pharmacological sciences*. 2005. V. 98. №3. P. 283-289. <https://doi.org/10.1254/jphs.fp0050056>
39. Xie Z., Pimental D. R., Lohan S., Vasertriger A., Pligavko C., Colucci W. S., Singh K. Regulation of angiotensin II - stimulated osteopontin expression in cardiac microvascular endothelial cells: Role of p42/44 mitogen - activated protein kinase and reactive oxygen species // *Journal of cellular physiology*. 2001. V 188. №1. P. 132-138. <https://doi.org/10.1002/jcp.1104>
40. Sodhi C. P., Phadke S. A., Battle D., Sahai A. Hypoxia stimulates osteopontin expression and proliferation of cultured vascular smooth muscle cells: potentiation by high glucose // *Diabetes*. 2001. V. 50. №6. P. 1482-1490. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.6.1482>
41. Suezawa C., Kusachi S., Murakami T., Toeda K., Hirohata S., Nakamura K., Shiratori Y. Time-dependent changes in plasma osteopontin levels in patients with anterior-wall acute myocardial infarction after successful reperfusion: correlation with left-ventricular volume and function // *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2005. V. 145. №1. P. 33-40. <https://doi.org/10.1016/j.lab.2004.08.007>
42. Tamura A., Shingai M., Aso N., Hazuku, T., Nasu M. Osteopontin is released from the heart into the coronary circulation in patients with a previous anterior wall myocardial infarction // *Circulation journal*. 2003. V. 67. №9. P. 742-744. <https://doi.org/10.1253/circj.67.742>
43. Maniatis K., Siasos G., Oikonomou E., Vavuranakis M., Zaromytidou M., Mourouzis K., Tousoulis D. Osteoprotegerin and osteopontin serum levels are associated with vascular function and inflammation in coronary artery disease patients // *Current Vascular Pharmacology*. 2020. V. 18. №5. P. 523-530. <https://doi.org/10.2174/1570161117666191022095246>
44. Georgiadou P., Iliodromitis E. K., Kolokathis F., Varounis C., Gizas V., Mavroidis M., Kremastinos D. T. Osteopontin as a novel prognostic marker in stable ischaemic heart disease: a 3-year follow-up study // *European journal of clinical investigation*. 2010. V. 40. №4. P. 288-293. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02257.x>
45. Lenga Y., Koh A., Perera A. S., McCulloch C. A., Sodek J., Zohar R. Osteopontin expression is required for myofibroblast differentiation // *Circulation research*. 2008. V. 102. №3. P. 319-327. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.160408>
46. Spinale F. G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function // *Physiological reviews*. 2007. V. 87. №4. P. 1285-1342. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2007>

47. Mujumdar V. S., Smiley L. M., Tyagi S. C. Activation of matrix metalloproteinase dilates and decreases cardiac tensile strength // *International journal of cardiology*. 2001. V. 79. №2-3. P. 277-286. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(01\)00449-1](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(01)00449-1)
48. Pardo A., Gibson K., Cisneros J., Richards T. J., Yang Y., Becerril C., Kaminski N. Up-regulation and profibrotic role of osteopontin in human idiopathic pulmonary fibrosis // *PLoS medicine*. 2005. V. 2. №9. P. e251. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020251>
49. Elsmann P., Vant Hof A. W. J., De Boer M. J., Hoorntje J. C. A., Suryapranata H., Dambrink J. H. E., Zijlstra F. Role of collateral circulation in the acute phase of ST-segment-elevation myocardial infarction treated with primary coronary intervention // *European Heart Journal*. 2004. V. 25. №10. P. 854-858. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.03.005>
50. Lyle A. N., Joseph G., Fan A. E., Weiss D., Landázuri N., Taylor W. R. Reactive oxygen species regulate osteopontin expression in a murine model of postischemic neovascularization // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2012. V. 32. №6. P. 1383-1391. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.248922>
51. Kahles F., Findeisen H. M., Bruemmer D. Osteopontin: A novel regulator at the cross roads of inflammation, obesity and diabetes // *Molecular metabolism*. 2014. V. 3. №4. P. 384-393. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.03.004>
52. Zhao X., Johnson J. N., Singh K., Singh M. Impairment of myocardial angiogenic response in the absence of osteopontin // *Microcirculation*. 2007. V. 14. №3. P. 233-240.
53. Seo K. W., Lee S. J., Ye B. H., Kim Y. W., Bae S. S., Kim C. D. Mechanical stretch enhances the expression and activity of osteopontin and MMP-2 via the Akt1/AP-1 pathways in VSMC // *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2015. V. 85. P. 13-24. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.05.006>
54. Rosenberg M., Zugck C., Nelles M., Juenger C., Frank D., Remppis A., Frey N. Osteopontin, a new prognostic biomarker in patients with chronic heart failure // *Circulation: Heart Failure*. 2008. V. 1. №1. P. 43-49. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.107.746172>
55. López B., González A., Lindner D., Westermann D., Ravassa S., Beaumont J., Díez J. Osteopontin-mediated myocardial fibrosis in heart failure: a role for lysyl oxidase? // *Cardiovascular research*. 2013. V. 99. №1. P. 111-120. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt100>
56. Francia P. et al. Osteopontin and galectin-3 predict the risk of ventricular tachycardia and fibrillation in heart failure patients with implantable defibrillators // *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2014. V. 25. №6. P. 609-616. <https://doi.org/10.1111/jce.12364>

#### References:

1. Dhindsa, D. S., Sandesara, P. B., Shapiro, M. D., & Wong, N. D. (2020). The evolving understanding and approach to residual cardiovascular risk management. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7, 88. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00088>
2. Arnett, D. K., Blumenthal, R. S., Albert, M. A., Buroker, A. B., Goldberger, Z. D., Hahn, E. J., ... & Ziaeian, B. (2019). 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(10), 1376-1414.
3. Libby, P. (2021). The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*, 592(7855), 524-533. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>
4. Martínez-Hervás, S., & González-Navarro, H. (2019). Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease: signaling pathways and mechanisms. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 72(9), 767-773. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.03.007>

5. Lutgens, E., Atzler, D., Döring, Y., Duchene, J., Steffens, S., & Weber, C. (2019). Immunotherapy for cardiovascular disease. *European heart journal*, 40(48), 3937-3946. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz283>
6. Nidorf, S. M., Fiolet, A. T., Mosterd, A., Eikelboom, J. W., Schut, A., Opstal, T. S., ... & Thompson, P. L. (2020). Colchicine in patients with chronic coronary disease. *New England journal of medicine*, 383(19), 1838-1847. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021372>
7. Ridker, P. M., Everett, B. M., Thuren, T., MacFadyen, J. G., Chang, W. H., Ballantyne, C., ... & Glynn, R. J. (2017). Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *New England journal of medicine*, 377(12), 1119-1131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>
8. Yousuf, O., Mohanty, B. D., Martin, S. S., Joshi, P. H., Blaha, M. J., Nasir, K., ... & Budoff, M. J. (2013). High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link?. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(5), 397-408. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.016>
9. Ridker, P. M., Danielson, E., Fonseca, F. A., Genest, J., Gotto Jr, A. M., Kastelein, J. J., ... & Glynn, R. J. (2008). Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *New England journal of medicine*, 359(21), 2195-2207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807646>
10. Yee Lok, Z. S., & Lyle, A. N. (2019). Osteopontin in vascular disease: Friend or foe. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*, 39(4), 613-622.
11. Abdelaziz Mohamed, I., Gadeau, A. P., Hasan, A., Abdulrahman, N., & Mraiche, F. (2019). Osteopontin: a promising therapeutic target in cardiac fibrosis. *Cells*, 8(12), 1558. <https://doi.org/10.3390/cells8121558>
12. Icer, M. A., & Gezmen-Karadag, M. (2018). The multiple functions and mechanisms of osteopontin. *Clinical biochemistry*, 59, 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.07.003>
13. Cho, H. J., Cho, H. J., & Kim, H. S. (2009). Osteopontin: a multifunctional protein at the crossroads of inflammation, atherosclerosis, and vascular calcification. *Current atherosclerosis reports*, 11(3), 206-213. <https://doi.org/10.1007/s11883-009-0032-8>
14. Si, J., Wang, C., Zhang, D., Wang, B., Hou, W., & Zhou, Y. (2020). Osteopontin in bone metabolism and bone diseases. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 26, e919159-1. <https://doi.org/10.12659/2FMSM.919159>
15. Singh, M., Foster, C. R., Dalal, S., & Singh, K. (2010). Osteopontin: role in extracellular matrix deposition and myocardial remodeling post-MI. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 48(3), 538-543. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2009.06.015>
16. Shirakawa, K., & Sano, M. (2020). Sodium-glucose Co-transporter 2 inhibitors correct metabolic maladaptation of proximal tubular epithelial cells in high-glucose conditions. *International journal of molecular sciences*, 21(20), 7676. <https://doi.org/10.3390/ijms21207676>
17. Abdalrhim, A. D., Marroush, T. S., Austin, E. E., Gersh, B. J., Solak, N., Rizvi, S. A., ... & Kullo, I. J. (2016). Plasma osteopontin levels and adverse cardiovascular outcomes in the PEACE trial. *PloS one*, 11(6), e0156965. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156965>
18. Klingel, K., & Kandolf, R. (2010, March). Osteopontin: a biomarker to predict the outcome of inflammatory heart disease. In *Seminars in thrombosis and hemostasis* (Vol. 36, No. 02, pp. 195-202). <https://doi.org/10.1055/s-0030-1251504>
19. Yousefi, K., Irion, C. I., Takeuchi, L. M., Ding, W., Lambert, G., Eisenberg, T., ... & Shehadeh, L. A. (2019). Osteopontin promotes left ventricular diastolic dysfunction through a mitochondrial pathway. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(21), 2705-2718.
20. Szalay, G., Sauter, M., Haberland, M., Zuegel, U., Steinmeyer, A., Kandolf, R., & Klingel, K. (2009). Osteopontin: a fibrosis-related marker molecule in cardiac remodeling of enterovirus

myocarditis in the susceptible host. *Circulation research*, 104(7), 851-859. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.193805>

21. Carbone, F., Rigamonti, F., Burger, F., Roth, A., Bertolotto, M., Spinella, G., ... & Montecucco, F. (2018). Serum levels of osteopontin predict major adverse cardiovascular events in patients with severe carotid artery stenosis. *International Journal of Cardiology*, 255, 195-199. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.008>

22. Bjerre, M., Pedersen, S. H., Møgelvang, R., Lindberg, S., Jensen, J. S., Galatius, S., & Flyvbjerg, A. (2013). High osteopontin levels predict long-term outcome after STEMI and primary percutaneous coronary intervention. *European journal of preventive cardiology*, 20(6), 922-929. <https://doi.org/10.1177/2047487313487083>

23. Shirakawa, K., Endo, J., Kataoka, M., Katsumata, Y., Yoshida, N., Yamamoto, T., ... & Sano, M. (2018). IL (interleukin)-10–STAT3–galectin-3 axis is essential for osteopontin-producing reparative macrophage polarization after myocardial infarction. *Circulation*, 138(18), 2021-2035. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035047>

24. Rittling, S. R. (2011). Osteopontin in macrophage function. *Expert reviews in molecular medicine*, 13. <https://doi.org/10.1017/S1462399411001839>

25. Schack, L., Stapulionis, R., Christensen, B., Kofod-Olsen, E., Sørensen, U. B. S., Vorup-Jensen, T., ... & Höllsberg, P. (2009). Osteopontin enhances phagocytosis through a novel osteopontin receptor, the  $\alpha X\beta 2$  integrin. *The Journal of Immunology*, 182(11), 6943-6950. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900065>

26. Weber, G. F., Zawaideh, S., Hikita, S., Kumar, V. A., Cantor, H., & Ashkar, S. (2002). Phosphorylation-dependent interaction of osteopontin with its receptors regulates macrophage migration and activation. *Journal of leukocyte biology*, 72(4), 752-761. <https://doi.org/10.1189/jlb.72.4.752>

27. Krishnamurthy, P., Peterson, J. T., Subramanian, V., Singh, M., & Singh, K. (2009). Inhibition of matrix metalloproteinases improves left ventricular function in mice lacking osteopontin after myocardial infarction. *Molecular and cellular biochemistry*, 322(1), 53-62. <https://doi.org/10.1007/s11010-008-9939-6>

28. Hulsmans, M., Sager, H. B., Roh, J. D., Valero-Muñoz, M., Houstis, N. E., Iwamoto, Y., ... & Nahrendorf, M. (2018). Cardiac macrophages promote diastolic dysfunction. *Journal of Experimental Medicine*, 215(2), 423-440. <https://doi.org/10.1084/jem.20171274>

29. Lenga, Y., Koh, A., Perera, A. S., McCulloch, C. A., Sodek, J., & Zohar, R. (2008). Osteopontin expression is required for myofibroblast differentiation. *Circulation research*, 102(3), 319-327. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.160408>

30. Graf, K., Do, Y. S., Ashizawa, N., Meehan, W. P., Giachelli, C. M., Marboe, C. C., ... & Hsueh, W. A. (1997). Myocardial osteopontin expression is associated with left ventricular hypertrophy. *Circulation*, 96(9), 3063-3071. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.9.3063>

31. Xie, Z., Singh, M., & Singh, K. (2004). Osteopontin modulates myocardial hypertrophy in response to chronic pressure overload in mice. *Hypertension*, 44(6), 826-831. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000148458.03202.48>

32. Subramanian, V., Krishnamurthy, P., Singh, K., & Singh, M. (2007). Lack of osteopontin improves cardiac function in streptozotocin-induced diabetic mice. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 292(1), H673-H683. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00569.2006>

33. Frangogiannis, N. G. (2019). The extracellular matrix in ischemic and nonischemic heart failure. *Circulation research*, 125(1), 117-146. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.311148>

34. Li, L., Zhao, Q., & Kong, W. (2018). Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis. *Matrix biology*, 68, 490-506. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.013>
35. Burke, R. M., Villar, K. N. B., & Small, E. M. (2021). Fibroblast contributions to ischemic cardiac remodeling. *Cellular signalling*, 77, 109824. <https://doi.org/10.1016%2Fj.cellsig.2020.109824>
36. Humeres, C., & Frangogiannis, N. G. (2019). Fibroblasts in the infarcted, remodeling, and failing heart. *JACC: Basic to Translational Science*, 4(3), 449-467. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2019.02.006>
37. O'Brien, E. R., Garvin, M. R., Stewart, D. K., Hinohara, T., Simpson, J. B., Schwartz, S. M., & Giachelli, C. M. (1994). Osteopontin is synthesized by macrophage, smooth muscle, and endothelial cells in primary and restenotic human coronary atherosclerotic plaques. *Arteriosclerosis and thrombosis: A journal of vascular biology*, 14(10), 1648-1656. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.14.10.1648>
38. Kusuyama, T., Yoshiyama, M., Omura, T., Nishiya, D., Enomoto, S., Matsumoto, R., ... & Yoshikawa, J. (2005). Angiotensin blockade inhibits osteopontin expression in non-infarcted myocardium after myocardial infarction. *Journal of pharmacological sciences*, 98(3), 283-289. <https://doi.org/10.1254/jphs.fp0050056>
39. Xie, Z., Pimental, D. R., Lohan, S., Vasertriger, A., Pligavko, C., Colucci, W. S., & Singh, K. (2001). Regulation of angiotensin II-stimulated osteopontin expression in cardiac microvascular endothelial cells: Role of p42/44 mitogen-activated protein kinase and reactive oxygen species. *Journal of cellular physiology*, 188(1), 132-138. <https://doi.org/10.1002/jcp.1104>
40. Sodhi, C. P., Phadke, S. A., Battle, D., & Sahai, A. (2001). Hypoxia stimulates osteopontin expression and proliferation of cultured vascular smooth muscle cells: potentiation by high glucose. *Diabetes*, 50(6), 1482-1490. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.6.1482>
41. Suezawa, C., Kusachi, S., Murakami, T., Toeda, K., Hirohata, S., Nakamura, K., ... & Shiratori, Y. (2005). Time-dependent changes in plasma osteopontin levels in patients with anterior-wall acute myocardial infarction after successful reperfusion: correlation with left-ventricular volume and function. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 145(1), 33-40. <https://doi.org/10.1016/j.lab.2004.08.007>
42. Tamura, A., Shingai, M., Aso, N., Hazuku, T., & Nasu, M. (2003). Osteopontin is released from the heart into the coronary circulation in patients with a previous anterior wall myocardial infarction. *Circulation journal*, 67(9), 742-744. <https://doi.org/10.1253/circj.67.742>
43. Maniatis, K., Siasos, G., Oikonomou, E., Vavuranakis, M., Zaromytidou, M., Mourouzis, K., ... & Tousoulis, D. (2020). Osteoprotegerin and osteopontin serum levels are associated with vascular function and inflammation in coronary artery disease patients. *Current Vascular Pharmacology*, 18(5), 523-530. <https://doi.org/10.2174/1570161117666191022095246>
44. Georgiadou, P., Iliodromitis, E. K., Kolokathis, F., Varounis, C., Gizas, V., Mavroidis, M., ... & Kremastinos, D. T. (2010). Osteopontin as a novel prognostic marker in stable ischaemic heart disease: a 3-year follow-up study. *European journal of clinical investigation*, 40(4), 288-293. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02257.x>
45. Lenga, Y., Koh, A., Perera, A. S., McCulloch, C. A., Sodek, J., & Zohar, R. (2008). Osteopontin expression is required for myofibroblast differentiation. *Circulation research*, 102(3), 319-327. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.160408>
46. Spinale, F. G. (2007). Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiological reviews*, 87(4), 1285-1342. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2007>

47. Mujumdar, V. S., Smiley, L. M., & Tyagi, S. C. (2001). Activation of matrix metalloproteinase dilates and decreases cardiac tensile strength. *International journal of cardiology*, 79(2-3), 277-286. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(01\)00449-1](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(01)00449-1)
48. Pardo, A., Gibson, K., Cisneros, J., Richards, T. J., Yang, Y., Becerril, C., ... & Kaminski, N. (2005). Up-regulation and profibrotic role of osteopontin in human idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS medicine*, 2(9), e251. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020251>
49. Elsman, P., Vant Hof, A. W. J., De Boer, M. J., Hoorntje, J. C. A., Suryapranata, H., Dambrink, J. H. E., & Zijlstra, F. (2004). Role of collateral circulation in the acute phase of ST-segment-elevation myocardial infarction treated with primary coronary intervention. *European Heart Journal*, 25(10), 854-858. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.03.005>
50. Lyle, A. N., Joseph, G., Fan, A. E., Weiss, D., Landázuri, N., & Taylor, W. R. (2012). Reactive oxygen species regulate osteopontin expression in a murine model of postischemic neovascularization. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 32(6), 1383-1391. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.248922>
51. Kahles, F., Findeisen, H. M., & Bruemmer, D. (2014). Osteopontin: A novel regulator at the cross roads of inflammation, obesity and diabetes. *Molecular metabolism*, 3(4), 384-393. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.03.004>
52. Zhao, X., Johnson, J. N., Singh, K., & Singh, M. (2007). Impairment of myocardial angiogenic response in the absence of osteopontin. *Microcirculation*, 14(3), 233-240.
53. Seo, K. W., Lee, S. J., Ye, B. H., Kim, Y. W., Bae, S. S., & Kim, C. D. (2015). Mechanical stretch enhances the expression and activity of osteopontin and MMP-2 via the Akt1/AP-1 pathways in VSMC. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 85, 13-24. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.05.006>
54. Rosenberg, M., Zugck, C., Nelles, M., Juenger, C., Frank, D., Remppis, A., ... & Frey, N. (2008). Osteopontin, a new prognostic biomarker in patients with chronic heart failure. *Circulation: Heart Failure*, 1(1), 43-49. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.107.746172>
55. López, B., González, A., Lindner, D., Westermann, D., Ravassa, S., Beaumont, J., ... & Díez, J. (2013). Osteopontin-mediated myocardial fibrosis in heart failure: a role for lysyl oxidase?. *Cardiovascular research*, 99(1), 111-120. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt100>
56. Francia, P., Adduci, C., Semprini, L., Borro, M., Ricotta, A., Sensini, I., ... & Volpe, M. (2014). Osteopontin and galectin-3 predict the risk of ventricular tachycardia and fibrillation in heart failure patients with implantable defibrillators. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 25(6), 609-616. <https://doi.org/10.1111/jce.12364>

Работа поступила  
в редакцию 28.09.2022 г.

Принята к публикации  
12.10.2022 г.

Ссылка для цитирования:

Чынгышпаев Д. Ш., Узиков О. Ж. Остеопонтин как предиктфактор неблагоприятных случаев у больных с коморбидной патологией // Бюллетень науки и практики. 2022. Т. 8. №11. С. 315-330. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/84/39>

Cite as (APA):

Chyngyshpaev, D., & Uzakov, O. (2022). Osteopontin as a Predictor of Adverse Events in Patients with Comorbid Pathology. *Bulletin of Science and Practice*, 8(11), 315-330. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/84/39>