

# ОСТЕОПОНТИН ЯК МАРКЕР СУДИННОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

О.О. Крахмалова, О.А. Гетман, Л.М. Самохіна, Д.М. Калашник, О.М. Колеснікова, Т.Н. Бондар  
ДУ «Національний Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»

## ОСТЕОПОНТИН КАК МАРКЕР СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОБСТРУКТИВНОМ ЗАБОЛЕВАНИИ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Е.О. Крахмалова, Е.А. Гетман, Л.М. Самохина, Д.Н. Калашник, Е.Н. Колесникова, Т.Н. Бондар  
ГУ «Национальный Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины»

## OSTEOPONTIN AS A MARKER OF VASCULAR REMODELING IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE COMBINED WITH THE ISCHEMIC HEART DISEASE

O.O. Krahmalova, O.A. Hetman, L.M. Samokhina, D.M. Kalashnyk, O.M. Kolesnikova, T.N. Bondar  
SI "L.T. Maloy National Institute of Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"

**Резюме.** У статті наведено аналіз змісту остеопонтину як потенційного маркера судинного ремоделювання у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця.

Для вивчення ролі остеопонтину обстежено 43 хворих, із них з ХОЗЛ+ІХС (n=19) віком (63,9±2,3) рр., ХОЗЛ (n=18) віком (60,3±2,1) рр., ІХС (n=6) віком (64,5±3,8) рр. Усім хворим проведено загальне клінічне дослідження, спірографію, ехокардіографію, визначення рівня остеопонтину в сироватці крові.

Встановлено, що при ХОЗЛ вміст остеопонтину більший, порівняно з ІХС, ХОЗЛ+ІХС, що може бути пов'язано з його участю в розвитку запальної реакції, вказує на пошкодження ендотеліальних клітин і розвиток фіброзу. Високий вміст остеопонтину у пацієнтів з ІХС може бути зумовлений значним впливом куріння і пов'язаний зі збільшенням його експресії у позаклітинному матриксі.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, ішемічна хвороба серця, системне запалення, остеопонтин.

**Резюме.** В статье приведен анализ содержания остеопонтина, как потенциального маркера сосудистого ремоделирования у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с ишемической болезнью сердца.

Для изучения роли остеопонтина обследовано 43 больных, из них с ХОЗЛ+ИБС (n=19) в возрасте (63,9±2,3) г. ХОЗЛ (n=18) в возрасте (60,3±2,1) г., ИБС (n=6) в возрасте (64,5±3,8) г. Всем больным проведено общее клиническое исследование, спирометрия, эхокардиография, определение уровня остеопонтина в сыворотке крови.

Установлено, что при ХОЗЛ содержание остеопонтина больше по сравнению с ИБС, ХОЗЛ+ИБС, может быть связано с его участием в развитии воспалительной реакции, указывает на повреждение эндотелиальных клеток и развитие фиброза. Высокое содержание остеопонтина у пациентов с ИБС может быть обусловлено значительным влиянием курения и связан с увеличением его экспрессии внеклеточной матриксы.

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, ишемическая болезнь сердца, системное воспаление, остеопонтин.

**Summary.** This article provides the analysis of the osteopontin as a potential marker of vascular remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with coronary artery disease.

To study the role of osteopontin 43 patients have been examined, including COPD+CHD (n=19) aged (63.9±2.3), COPD patients (n=18) aged (60.3±2.1), coronary artery disease (n=6) aged (64.5±3.8). All the patients underwent a general clinical research, spirometry, echocardiography, osteopontin level in the blood serum.

It has been established that the content of osteopontin in patients with COPD is higher than CAD and COPD+CHD that may be associated with its participation in the development of inflammatory response and indicate the endothelial cells damage and the development of fibrosis. High concentration of osteopontin in patients with coronary artery disease may be caused by the significant influence of smoking and is associated with an increase in its expression of the extracellular matrix.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart disease, systemic inflammation, osteopontin.

### Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Остеопонтин - один з протеїнів позаклітинного матриксу [7, 12, 16]. Він є хемотаксичним цитокином [20]. Остеопонтин виділяється багатьма типами клітин, в тому числі остеокластами, лімфоцитами, макрофагами, клітинами гладких м'язів судин, фібробластами [10]. Він бере участь у ремоделюванні позаклітинного матриксу [17, 20]. Остеопонтин є плейотропним протеїном клітинного матриксу, який бере участь у ряді біологічних процесів, включаючи відновлення, метастазування, запалення [10]. Вплив остеопонтину віддзеркалюється на клітинній сигналізації, регуляції клітинного циклу, функціонуванні імунної системи [17]. Його цитокінові властивості включають активацію клітин, міграцію і клітин-матриксні взаємодії з Т-лімфоцитами, макрофагами і фібробластами [7]. Остеопонтин збільшує експресію Т-клітинами інтерферону- $\gamma$  і саме цей інтерферон індукує остео-

понтин в моноцит/макрофагах. Остеопонтин, як і багато інших протеїнів позаклітинного матриксу (фібронектин, вітро-нектин, тромбоспондин, фібриноген і тенасцин), взаємодіє з різними підтипами інтегринів [1]. Ці протеїни містять різні послідовності для потенційного зв'язування клітин, проте одна з найбільш частих включає амінокислотну послідовність Arg-Gly-Asp, яку називають «універсальним клітинним сайтом впізнавання» або «універсальний сигнал розпізнавання клітин». Таким чином, остеопонтин може брати участь в багатьох фізіологічних процесах.

Циркулюючі рівні остеопонтину є одним з біомаркерів різних захворювань, зокрема раку, астми, ремоделювання серця після інфаркту міокарда, легеневого фіброзу [10]. Посилення активності остеопонтину в умовах ремоделювання тканини показано в різних органах і при різних системних захворюваннях, включаючи серцево-судинні.

Остеопонтін представлений в кардіоміоцитах [16]. Він є ключовим фактором в активації серцево-судинної реконструкції [19]. SPP1 ген, який кодує остеопонтін, характеризує активовані фібробласти, присутні на ділянках ремоделювання [1]. Характер участі остеопонтину в прояві патогенетичних факторів ХОЗЛ на фоні ІХС невідомий.

Всі форми хронічної легеневої гіпертензії (ЛГ) характеризуються структурними та фібропроліферативними змінами у великих і малих легеневиx артеріях через ремоделювання судин [10]. Модернізація може впливати на всі шари стінки судин і включає в себе зміни у фенотипі та функціональній поведінці кожного з основних типів клітин в стінці судини. Існує позитивна кореляція між плазматичною концентрацією остеопонтину і середнім тиском в легеневій артерії, а також відсотком медіальної товщини стінки і відсотком площі стіни в легеневій артерії [19]. Посилення проліферації і міграції клітин, деяких типів клітин є ключовими компонентами судинного ремоделювання, що спостерігається при ЛГ [10]. Характер участі остеопонтину в розвитку патогенезу ЛГ на фоні ХОЗЛ в поєднанні з ІХС лишається не визначеним.

**Мета** роботи – дослідити вміст остеопонтину у пацієнтів з ХОЗЛ на фоні ІХС з акцентом на наявність легеневої гіпертензії.

### Матеріали і методи

Обстежено 43 хворих, із них з ХОЗЛ+ІХС (n=19) віком (63,9±2,3) рр., ХОЗЛ (n=18) віком (60,3±2,1) рр., ІХС (n=6) віком (64,5±3,8) рр. Додатково відзначено наявність ГХ у 17 пацієнтів, з них при ХОЗЛ+ІХС – у 7, при ХОЗЛ – у 7 і при ІХС – у 3.

Діагноз ХОЗЛ встановлювали відповідно з критеріями GOLD (2011) та Наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. Виключали хворих на ХОЗЛ у фазі загострення та з тяжкою серцевою патологією. Дослідження функції зовнішнього дихання проводили вранці натще на апараті «Спіроком професійний» (Україна) ТУ У 33.1-02066769-005-2002 №258. ІХС діагностували згідно з рекомендаціями Українського товариства кардіологів.

Для дослідження остеопонтину проводили відбір плазми крові з використанням цитрату натрію, тому що цей протеїн може бути розщеплений в зразках сироватки крові або гепарин-плазмі [18]. Остеопонтін присутній у цільній крові, розщеплюється у процесі згортання крові і в результаті розщеплення тромбіном можуть утворюватися фрагменти, які мають біологічну активність, відмінну від загального протеїну. Дослідження остеопонтину в плазмі крові є гарантією отримання більш стабільних результатів, а його вимірювання в сироватці крові менш надійне [22].

Аналіз вмісту остеопонтину в плазмі крові виконано з використанням набору реагентів для імуноферментного аналізу "Osteopontin (human), ELISA kit" виробництва Enzo Life Science (Швейцарія), каталожний № ADI-900-142 Lot.N 06121218A. В якості контрольного матеріалу використано остеопонтін в діапазоні концентрацій 2-32 нг/мл. Вимірювали оптичну густину за допомогою напівавтоматичного імуноферментного мікропланшетного аналізатора ImmunoChem-2010 виробництва High technology INC (США).

Статистичну обробку отриманих даних проводили за методом Стьюдента-Фішера з використанням програмного забезпечення Excel.

### Результати та їх обговорення

Результати дослідження представлені в таблиці 1.

Виявлено, що вміст остеопонтину вище при ХОЗЛ, порівняно з пацієнтами з сумісною патологією і ІХС, хоча ці відмінності мають лише характер тенденції. Оцінка наявності ГХ у досліджених групах хворих не дозволила виявити зміни

**Таблиця 1. Вміст остеопонтину в плазмі крові пацієнтів з ХОЗЛ у поєднанні з ІХС**

Діагноз	ХОЗЛ (n=18)	ХОЗЛ+ІХС (n=19)	ІХС (n=6)
Вміст остеопонтину, нг/мл	51,36±6,64	48,83±2,93	43,68±5,28
Вік	60,3±2,1	63,9±2,3	64,5±3,8
Куріння, пачко-років	18,8±3,5	23,4±3,7	30,1±2,8

у вмісті остеопонтину (не показано).

Слід зауважити, що внутрішньолaboratorні рівні остеопонтину, визначені фірмою-виробником з використанням даного набору реагентів, становлять: 4,36±0,13 нг/мл (низький), 11,36±0,42 (середній), 30,55±1,77 (високий). Рівні остеопонтину, отримані в результаті міжlaboratorного аналізу, визначені з використанням даного набору реагентів, мають наступні межі: 5,05±0,41 нг/мл (низький), 12,27±1,12 (середній), 26,00±2,62 нг/мл (високий). Контрольний рівень, встановлений в результаті дослідження здорових суб'єктів Департаментом нефрології і гіпертензії (Германія), становить 23,7±2,8 нг/мл [21].

Отримані нами дані, на перший погляд, не узгоджуються з контрольними даними фірми-виробника і Департаменту нефрології і гіпертензії (Германія), якщо брати до уваги той факт, що вміст остеопонтину прямо корелює з активністю запального процесу, тому що в дослідженні, проведеному нами, виключали хворих з гострою стадією захворювання, тобто вміст остеопонтину не можна вважати високим за цим критерієм. Але наявність більшого вмісту остеопонтину при ХОЗЛ, порівняно з іншими групами хворих може бути пов'язана саме з його участю в розвитку запальної реакції [8, 12, 19]. Відомо, що при астмі вміст остеопонтину в мокроті підвищений, пов'язаний з тяжкістю хвороби і є посередником ремоделювання і запалення. Вміст остеопонтину, як рівні ІЛ-6, ІЛ-10, аланінамінотрансферази та ядерного фактора κВ і мієлопероксидази, у легенях вимірюють в якості замінників системного запалення [5]. В цьому аспекті можна відзначити, що гранульома легень пов'язана з численними умовами, в тому числі запальними захворюваннями [20]. Остеопонтін - гранульома-промоторний хемокин, експресія його мРНК в тканинах легень збільшуються при гранульоматозі різної етіології [7, 20]. При цьому у мишей дикого типу остеопонтін збільшений в 20 разів при гранульоматозі за 60 днів. Дефіцит остеопонтину у нульових мишей погіршує формування гранульоми. Враховуючи те, що в нашому дослідженні не виявлено збільшення вмісту остеопонтину в десятки разів, можна говорити про відсутність розвитку гранульоматозу.

Відомо також, що тромбін-активуєчий інгібітор фібринолізу, який забезпечує частковий протеоліз фібрину і негативно впливає на процеси фібринолізу, може регулювати запальні реакції через його здатність пригнічувати комплекс С3а і С5а і остеопонтін [4]. Відсутність зниження вмісту остеопонтину, порівняно з встановленими нормами у обстежених груп хворих, вказує на обмеження експресії вказаного інгібітору.

Слід зазначити, що куріння може змінити запальну картину захворювання [8]. Пов'язані з курінням хвороби легень є однією з провідних причин смерті в усьому світі [13]. Відомо, що рівень остеопонтину значно вищий у курців астматиків, порівняно з астматиками некурцями [8]. SPP1 (ген остеопонтину) сильно виражений в дим-патогенних легеневиx антигенних клітинах мишей і необхідний для Т-хелперних відповідей при емфіземі, в тому числі через пригнічення експресії фактора транскрипції Irf7 [13]. Високий вміст остеопонтину у пацієнтів з ІХС може бути зумовлений саме значним впливом куріння. До того ж, у пацієнтів із

сумісною патологією рівень остеопонтину має проміжне значення, порівняно з групами ХОЗЛ і ІХС, що безпосередньо пов'язано зі стажем курця.

Крім того, експресія остеопонтину у позаклітинному матриці збільшується з тяжкістю СН [16]. Можна припустити, що виявлений нами високий вміст остеопонтину при ІХС пов'язаний з цим фактором.

Слід зауважити, що остеопонтин збільшується з віком [18]. Вік - джерело мультиколінеарності, оскільки цей показник значно і позитивно корелює з остеопонтинном. Урахування віку значно знижує стандартну помилку, збільшує точність оцінки. Таким чином, високий вміст остеопонтину у обстежених нами хворих може бути безпосередньо обумовлений їх похилим віком.

Є дані, які свідчать, що середній плазмовий рівень остеопонтину у людей становить 49,9 нг / мл [18]. При цьому розбіжність пов'язується з використанням різних комерційних ELISA-наборів. Крім того, вказують, що навіть при використанні ідентичних ELISA-систем плазмові рівні остеопонтину можна порівнювати тільки з обережністю. Враховуючи близькість цього середнього плазмового рівня до визначеного нами у всіх групах хворих, можна свідчити, що цей рівень остеопонтину узгоджується з відсутністю гострого запального процесу. Але він не може бути контрольним, тому що не узгоджується з похилим віком хворих, великим стажем курців та/або наявністю СН, факторами, які можуть призводити до зростання вмісту остеопонтину. При цьому слід зазначити, що рівні остеопонтину не завжди залежать від таких факторів, як вік, звичка до куріння та ін. [22]. Це стосується, наприклад, наявності епітеліальної злоякісної плевральної мезотеліоми.

Остеопонтин пов'язаний з фіброзом [8]. Він може служити корисним маркером профібротичних фіброblastів [1]. Пошкодження ендотеліальних клітин передують розвитку фіброзу і, вважають, є ініціюючою подією [2]. У блеомицин-індукованій моделі фіброзу між першим і другим тижнем відбувається підвищення експресії маркерів пошкодження судин MMP12 і фактора фон Віллебранда. Зростає вміст селектину, ССЛ хемокінів і запальних медіаторів. На другому і четвертому тижні ендотеліальні клітини надекспресують фіброзні медіатори, включаючи фактор росту сполучної тканини, інгібітор активатора плазміногену-1, остеопонтин, фібронектин і специфічний протеїн-1 фіброblastів.

Слід зазначити, що коли оцінюють серйозний стан захворювання, то говорять про остеопонтин сироватки крові на рівні > 100 нг / мл, який вважають незалежним фактором ризику тяжкості тифозних пацієнтів [14]. Сироватковий остеопонтин > 100 нг/мл - негативний прогностичний критерій 96% важких ускладнень. Відсутність значного збільшення експресії фіброзних генів (матричних металопротеїнази, остеопонтину), яка може бути пов'язана з розвитком звичайної інтерстиціальної пневмонії, характеризує попередження розвитку ідіопатичного фіброзу легень, сприяє їх виживаності [3]. Сироваткові рівні матричної металопротеїнази (ММП) -1, тканинного інгібітора металопротеїнази (ТІМП) -1, остеопонтину, інтерлейкіну (ІЛ) -2 $\alpha$  (ІЛ-2 $\alpha$ ) і антагоністу рецептора ІЛ-1 значно збільшені за умов раптово виникаючого дифузного інтерстиціального захворювання легень, часто пов'язаного з колагеновими хворобами [6]. Сироваткові рівні ТІМП-3, ММП-9, остеопонтину, ІЛ-2 $\alpha$ , ММП-1 і ММП-8 значно збільшені у пацієнтів, які згодом гинуть.

Слід зазначити, що наявність компенсаційної ГХ з гіпертрофією серця корелює з підвищенням окисного стресу (остеопонтин і експресія генів NOX4), нормальною систолічною функцією, тиском наповнення, діастолічною жорсткістю [23]. Підвищення експресії генів остеопонтину відзначають в екстрактах легень й підвищенні рівня остеопон-

тину - в плазмі крові пацієнтів з ЛАГ [10]. Експресія мРНК остеопонтину зростає у відповідь на гіпоксію в легенях шурів і мишей, саме в легеневій артерії поряд з іншими протеїнами ендоплазматичного ретикулуму, цитокінами / хемокінами і сприяє артеріальному ремодельованню при хронічній гіпоксичній ЛГ. Наявність ГХ, виявлена у багатьох пацієнтів у всіх групах хворих, вказує на можливу зумовленість пов'язаних з нею змін гіпоксичною складовою патогенезу ХОЗЛ та ІХС. Для виявлення більш суттєвих закономірностей взаємозв'язку розвитку ЛГ і вмісту остеопонтину необхідно розширення дослідження з диференціюванням її стадій.

Крім того, проведення подальших досліджень має особливе значення з урахуванням впливу шкідливих факторів зовнішнього середовища на функціонування легень. Так, наприклад, оксиду церію СеО (2) вихлопних газів дизельних двигунів індукує відповідь легень, пов'язану зі стійким легеневим запаленням і клітинними сигналами, які можуть призвести до легеневого фіброзу [9]. При цьому показана участь остеопонтину.

### Висновки

1. У пацієнтів ХОЗЛ, ХОЗЛ+ІХС та ІХС виявлено високий вміст остеопонтину, який може бути безпосередньо зумовлений похилим віком.
2. При ХОЗЛ вміст остеопонтину більший, порівняно з ІХС, ХОЗЛ+ІХС, що може бути пов'язано з його участю в розвитку запальної реакції, вказує на пошкодження ендотеліальних клітин і розвиток фіброзу.
3. Високий вміст остеопонтину у пацієнтів з ІХС може бути зумовлений значним впливом куріння і пов'язаний зі збільшенням його експресії у позаклітинному матриці.

**Перспективним** є дослідження вмісту остеопонтину при ХОЗЛ на фоні ІХС з проявами ЛГ різної стадії вираження та оцінкою впливу шкідливих факторів зовнішнього середовища. Це також сприятиме виявленню механізмів, які сприяють переходу від ГХ серця до серцевої недостатності, які на сьогодні з'ясовані не в повній мірі, особливо в поєднанні з ХОЗЛ.

### Література

1. Qualitative rather than quantitative changes are hallmarks of fibroblasts in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. / Tsukui T, Ueha S, Abe J, Hashimoto S, Shichino S, Shimaoka T, Shand FH, Arakawa Y, Oshima K, Hattori M, Inagaki Y, Tomura M, Matsushima K. // *Am J Pathol.* 2013 Sep;183(3):758-73.
2. Endothelial cells recruit macrophages and contribute to a fibrotic milieu in Bleomycin lung injury. / Leach HG, Chrobak I, Han R, Trojanowska M. // *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013 Jul 25.
3. Expression of cilium-associated genes defines novel molecular subtypes of idiopathic pulmonary fibrosis. / Yang IV, Coldren CD, Leach SM, Seibold MA, Murphy E, Lin J, Rosen R, Neidermyer AJ, McKean DF, Groshong SD, Cool C, Cosgrove GP, Lynch DA, Brown KK, Schwarz MI, Fingerlin TE, Schwartz DA. // *Thorax.* 2013 Jun 19. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202943.
4. Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor Protects Against Acute Lung Injury by Inhibiting the Complement System. / Naito M, Taguchi O, Kobayashi T, Takagi T, D'Alessandro-Gabazza CN, Matsushima Y, Boveda Ruiz D, Gil-Bernabe P, Matsumoto T, Chelakkot Govindalayathil AL, Toda M, Yasukawa A, Hataji O, Morser J, Takei Y, Gabazza EC. // *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013 May 30.
5. Cumulative effects of bone and soft tissue injury on systemic inflammation: a pilot study. / Pfeifer R, Darwiche S, Kohut L, Billiar TR, Pape HC. // *Clin Orthop Relat Res.* 2013 Sep;471(9):2815-21. doi: 10.1007/s11999-013-2908-8.
6. Serum biomarker analysis of collagen disease patients with acute-onset diffuse interstitial lung disease. / Oka S, Furukawa H, Shimada K, Hayakawa H, Fukui N, Tsuchiya N, Tohma S. // *BMC Immunol.* 2013 Feb 14;14:9. doi: 10.1186/1471-2172-14-9.

7. The role of PPAR $\gamma$  in carbon nanotube-elicited granulomatous lung inflammation / Isham Huizar,<sup>1</sup> Anagha Malur,<sup>1</sup> Janki Patel,<sup>1</sup> Matthew McPeck,<sup>1</sup> Larry Dobbs,<sup>2</sup> Christopher Wingard,<sup>3</sup> Barbara P Barna,<sup>1</sup> and Mary Jane Thomassen<sup>1,4</sup> // *Respir Res.* 2013; 14(1): 7. doi: 10.1186/1465-9921-14-7
8. Increased levels of osteopontin in sputum supernatant of smoking asthmatics. / Hillas G, Loukides S, Kostikas K, Simoes D, Petta V, Konstantellou E, Emmanouil P, Papiris S, Koulouris N, Bakakos P. // *Cytokine.* 2013 Jan;61(1):251-5. doi: 10.1016/j.cyto.2012.10.002.
9. Induction of pulmonary fibrosis by cerium oxide nanoparticles. / Ma JY, Mercer RR, Barger M, Schwegler-Berry D, Scabilloni J, Ma JK, Castranova V. // *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012 Aug 1;262(3):255-64. doi: 10.1016/j.taap.2012.05.005.
10. Osteopontin is an endogenous modulator of the constitutively activated phenotype of pulmonary adventitial fibroblasts in hypoxic pulmonary hypertension. / Anwar A, Li M, Frid MG, Kumar B, Gerasimovskaya EV, Riddle SR, McKeon BA, Thukaram R, Meyrick BO, Fini MA, Stenmark KR. // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012 Jul 1;303(1):L1-L11. doi: 10.1152/ajplung.00050.2012.
11. Zhang H. Gly-Ser-Ser-Lys-(FITC)-Gly-Gly-Gly-Cys-Arg-Gly-Asp-Cys-CLIO-Cy5.5. // *Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD)* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2004-2013. 2007 Dec 17
12. Quinolone-induced upregulation of osteopontin gene promoter activity in human lung epithelial cell line A549. / Shiratori B, Zhang J, Usami O, Chagan-Yasutan H, Suzuki Y, Nakajima C, Uede T, Hattori T. // *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Jun;56(6):2868-72. doi: 10.1128/AAC.06062-11.
13. Cigarette smoke induction of osteopontin (SPP1) mediates T(H)17 inflammation in human and experimental emphysema. / Shan M, Yuan X, Song LZ, Roberts L, Zarinkamar N, Seryshev A, Zhang Y, Hilsenbeck S, Chang SH, Dong C, Corry DB, Kheradmand F. // *Sci Transl Med.* 2012 Jan 18;4(117):117ra9. doi: 10.1126/scitranslmed.3003041.
14. Severity predictors in eschar-positive scrub typhus and role of serum osteopontin. / Park SW, Lee CS, Lee CK, Kwak YG, Moon C, Kim BN, Kim ES, Kang JM, Oh MD. // *Am J Trop Med Hyg.* 2011 Nov;85(5):924-30. doi: 10.4269/ajtmh.2011.11-0134.
15. Osteopontin impairs host defense during pneumococcal pneumonia. / van der Windt GJ, Hoogendijk AJ, Schouten M, Hommes TJ, de Vos AF, Florquin S, van der Poll T. // *J Infect Dis.* 2011 Jun 15;203(12):1850-8. doi: 10.1093/infdis/jir185.
16. Osteopontin: a potential biomarker for heart failure and reverse remodeling after left ventricular assist device support. / Schipper ME, Scheenstra MR, van Kuik J, van Wichen DF, van der Weide P, Dullens HF, Lahpor J, de Jonge N, De Weger RA. // *J Heart Lung Transplant.* 2011 Jul;30(7):805-10. doi: 10.1016/j.healun.2011.03.015.
17. Osteopontin modulates inflammation, mucin production, and gene expression signatures after inhalation of asbestos in a murine model of fibrosis. / Sabo-Attwood T, Ramos-Nino ME, Eugenia-Ariza M, Macpherson MB, Butnor KJ, Vacek PC, McGee SP, Clark JC, Steele C, Mossman BT. // *Am J Pathol.* 2011 May;178(5):1975-85. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.01.048.
18. Osteopontin, asbestos exposure and pleural plaques: a cross-sectional study. / Mastrangelo G, Marangi G, Ballarin MN, Michilin S, Fabricio AS, Valentini F, Lange JH, Fedeli U, Cegolon L, Gion M. // *BMC Public Health.* 2011 Apr 8;11:220. doi: 10.1186/1471-2458-11-220.
19. Downregulation of osteopontin is associated with fluoxetine amelioration of monocrotaline-induced pulmonary inflammation and vascular remodeling. / Wang Y, Han DD, Wang HM, Liu M, Zhang XH, Wang HL. // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2011 Jun;38(6):365-72. doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05516.x.
20. Novel murine model of chronic granulomatous lung inflammation elicited by carbon nanotubes. / Huizar I, Malur A, Midgette YA, Kukoly C, Chen P, Ke PC, Podila R, Rao AM, Wingard CJ, Dobbs L, Barna BP, Kavuru MS, Thomassen MJ. // *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011 Oct;45(4):858-66. doi: 10.1165/rcmb.2010-0401OC.
21. Osteopontin in patients with idiopathic pulmonary hypertension. / Lorenzen JM, Nickel N, Krdmer R, Golpon H, Westerkamp V, Olsson KM, Haller H, Hoerper MM. // *Chest.* 2011 May;139(5):1010-7. doi: 10.1378/chest.10-1146.
22. Comparison between plasma and serum osteopontin levels: usefulness in diagnosis of epithelial malignant pleural mesothelioma. / Cristaudo A, Foddis R, Bonotti A, Simonini S, Vivaldi A, Guglielmi G, Ambrosino N, Canessa PA, Chella A, Lucchi M, Mussi A, Mutti L. // *Int J Biol Markers.* 2010 Jul-Sep;25(3):164-70.
23. Mineralocorticoid accelerates transition to heart failure with preserved ejection fraction via “nongenomic effects”. / Mohammed SF, Ohtani T, Korinek J, Lam CS, Larsen K, Simari RD, Valencik ML, Burnett JC Jr, Redfield MM. // *Circulation.* 2010 Jul 27;122(4):370-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.915215.

Одержано 21.10.2013 року.