

С.В. Тополянская

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), кафедра госпитальной терапии № 2, Москва, Россия

ФАКТОР РОСТА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

S.V. Topolyanskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), RF Health Ministry, Hospital Therapy Department № 2, Moscow, Russia

Connective Tissue Growth Factor in Normal and Pathological Processes

Резюме

В обзоре отражены современные представления о роли фактора роста соединительной ткани при различных физиологических и патологических процессах. Фактор роста соединительной ткани регулирует разнообразные клеточные функции, в том числе, пролиферацию, миграцию, адгезию, дифференцировку и синтез белков внеклеточного матрикса в клетках различных типов, а также участвует в более сложных биологических процессах ангиогенеза, хондрогенеза, остеогенеза, заживления ран, фиброза и онкогенеза. Повышенная экспрессия фактора роста соединительной ткани наблюдается при различных сердечно-сосудистых и онкологических заболеваниях. В обзоре обсуждается также потенциальная роль этого фактора роста в регуляции процессов клеточного старения.

Ключевые слова: фактор роста соединительной ткани, фиброз, нефросклероз, хондрогенез, остеогенез, старение

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 06.05.2020 г.

Принята к публикации 01.07.2020 г.

Для цитирования: Тополянская С.В. ФАКТОР РОСТА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(4): 254-261. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-254-261

Abstract

Modern concepts about the role of connective tissue growth factor in various physiological and pathological processes are described in the review. Connective tissue growth factor regulates a variety of cellular functions, including proliferation, migration, adhesion, differentiation and synthesis of extracellular matrix proteins in cells of different types. This factor is also involved in more complex biological processes of angiogenesis, chondrogenesis, wound healing, fibrosis and oncogenesis. Increased expression of connective tissue growth factor is observed in different cardiovascular and oncological diseases. Potential role of this growth factor in regulation of cellular senescence and aging processes is also discussed.

Key words: connective tissue growth factor, fibrosis, nephrosclerosis, chondrogenesis, osteogenesis, aging

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 06.05.2020

Accepted for publication on 01.07.2020

For citation: Topolyanskaya S.V. Connective Tissue Growth Factor in Normal and Pathological Processes. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(4): 254-261. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-254-261

ФРСТ — фактор роста соединительной ткани, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

*Контакты: Светлана Викторовна Тополянская, e-mail: sshekshina@yahoo.com

*Contacts: Svetlana V. Topolyanskaya, e-mail: sshekshina@yahoo.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-8432>

Фактор роста соединительной ткани (ФРСТ), известный также как CCN2, представляет собой небольшой секретируемый белок семейства CCN, названного так по трем первоначальным членам, включающим белки Cysteine-rich 61 (Cyr61/CCN1), CTGF/CCN2, Nephroblastoma overexpressed (Nov/CCN3) [1, 2]. ФРСТ представляет собой богатый цистеином белок внеклеточного матрикса, состоящий из четырех доменов или модулей. Этот белок, как и другие члены семейства CNN, содержит четыре различных структурных модуля: аминоконцевой инсулиноподобный домен, связывающий фактор роста; домен, богатый цистеином; повтор тромбоспондина типа 1 и карбоксил-домен терминального цистеинового узла [3]. Синтез ФРСТ, открытого в 1991 году, стимулирует такой профибротический цитокин, как трансформирующий фактор роста- β [4].

Фактор роста соединительной ткани регулирует разнообразные клеточные функции, в том числе, пролиферацию, миграцию, адгезию, дифференцировку и синтез белков внеклеточного матрикса в клетках различных типов, а также участвует в более сложных биологических процессах ангиогенеза, хондрогенеза, остеогенеза, заживления ран, фиброза и онкогенеза [1]. Повышенная экспрессия ФРСТ наблюдается, прежде всего, при патологических состояниях, связанных с фиброзом [4].

Предполагают, что в качестве белка внеклеточного матрикса, фактор роста соединительной ткани интегрирует разнообразные внеклеточные сигналы в сложные биологические реакции [2, 5]. ФРСТ связывается соответственно с различными рецепторами на клеточной поверхности (в частности, с интегринами и поверхностными гепарансульфат протеогликанами), контролируя таким образом передачу сигналов в клетки, распознавание клеточного матрикса и клеточную адгезию. Данный белок связывает также факторы роста (например, костный морфогенетический белок-4, трансформирующий фактор роста- β), сосудистый эндотелиальный фактор роста и белки внеклеточного матрикса [6].

Экспрессия ФРСТ регулируется факторами роста и цитокинами, включая ангиотензин II, костные морфогенетические белки, эндотелин, а также механическими стимулами (в том числе, высоким артериальным давлением и натяжением сосудистой стенки) [3]. Индуцированная ангиотензином II артериальная гипертензия выступает в роли активного индуктора экспрессии ФРСТ в стенке сосудов. Трансформирующий фактор роста- β представляет собой наиболее важный регулятор экспрессии ФРСТ. Экспрессия ФРСТ коррелирует соответственно с экспрессией трансформирующего фактора роста- β в стенке сосуда. Сосудистый эндотелиальный фактор роста также индуцирует ФРСТ, что имеет важное клиническое значение при нарушении регуляции ангиогенеза, и, в частности, при диабетической ретинопатии [6].

Фактор роста соединительной ткани активно экспрессируется при развитии сердечно-сосудистой си-

стемы, тогда как эмбрионы с дефицитом этого фактора погибают вскоре после рождения из-за сложных дефектов развития. У взрослых людей ФРСТ играет, по-видимому, определенную роль при развитии некоторых патологических процессов, в том числе, сердечной недостаточности, кардиосклероза и образовании рубцов после перенесенного инфаркта миокарда [2]. Повышенная экспрессия ФРСТ в сосудах связана с атерогенезом, апоптозом гладкомышечных клеток и формированием сосудистых аневризм [7–9]. В эксперименте ангиотензин II, повышенное артериальное давление и напряжение сосудистой стенки усиливают экспрессию ФРСТ, что способствует изменениям гладкомышечных клеток сосудов [7]. В результате такого ремоделирования нарушается структурная целостность сосудистой стенки, что способствует, по всей видимости, образованию аневризм и расслоению или разрыву аорты [9]. Стимуляция фактора роста соединительной ткани может участвовать в развитии индуцированных артериальной гипертензией церебральных микрокровоизлияний за счет нарушения целостности сосудистой стенки [6]. ФРСТ экспрессируется, кроме того, в атеросклеротических бляшках, играя, как полагают, определенную роль в регуляции их стабильности, и может стимулировать миграцию моноцитов в атеросклеротические бляшки [2]. В экспериментальных условиях показано, что ФРСТ может играть роль в процессе атерогенеза. При введении мышам препарата, блокирующего ФРСТ, уменьшались скопления макрофагов в атероме и размеры бляшки [10].

При таком патологическом процессе, как гипертрофическая кардиомиопатия (с интерстициальным фиброзом и чрезмерным накоплением белков внеклеточного матрикса), отмечено повышение как тканевой экспрессии ФРСТ, так и циркулирующей в крови концентрации этого фактора, начиная с самых ранних стадий заболевания. На экспериментальных моделях продемонстрировано, что ФРСТ представляет собой мощный стимулятор экспрессии генов, кодирующих белки внеклеточного матрикса [11]. По некоторым данным, подавление ФРСТ посредством передачи сигналов инсулиноподобного фактора роста-1 при дилатационной кардиомиопатии тоже уменьшает фиброз миокарда и улучшает функции сердца [12].

В Тайваньском регистре с участием 125 пациентов с диастолической сердечной недостаточностью обнаружена существенная корреляция между уровнем фактора роста соединительной ткани в плазме крови и эхокардиографическими параметрами диастолической дисфункции. Выраженность фиброза сердца, оцененная посредством магнитно-резонансной томографии, также коррелировала с концентрацией ФРСТ в плазме крови [13].

В другом исследовании проанализирована экспрессия фактора роста соединительной ткани у больных с сердечной недостаточностью, перенесших трансплантацию сердца. В ткани левого желудочка пациентов как с ишемической, так и с дилатационной

кардиомиопатией, обнаружена повышенная экспрессия ФРСТ, наряду с гиперэкспрессией трансформирующего фактора роста- $\beta 1$, коллагена и матриксных металлопротеиназ, что коррелировало со степенью выраженности интерстициального фиброза миокарда [14].

В одном из наиболее крупных клинических исследований фактора роста соединительной ткани с участием 1227 пациентов с сердечно-сосудистой патологией установлено, что повышенный уровень этого фактора в плазме крови увеличивает риск возникновения новых сердечно-сосудистых заболеваний. В этой работе повышение концентрации ФРСТ было связано с возникновением ишемических коронарных событий (в 1,4 раза) и смертностью от всех причин, но не связано с ишемическим инсультом. Содержание ФРСТ в плазме крови позитивно коррелировало при этом с уровнем общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности и негативно — со скоростью клубочковой фильтрации. При цереброваскулярной патологии концентрация ФРСТ была значительно ниже [15].

При сахарном диабете 2 типа высокие уровни ФРСТ позволяют, очевидно, предсказывать возникновение в будущем инфаркта миокарда или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании с участием 952 больных сахарным диабетом при повышении концентрации ФРСТ отмечен более высокий риск возникновения инфаркта миокарда (в 2,4 раза), сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин (в 2,7 раза), по сравнению с лицами, у которых найдена низкая концентрация этого фактора [16]. ФРСТ является мощным индуктором хемотаксиса и образования внеклеточного матрикса, что способствует прогрессированию воспалительных, пролиферативных и фиброзных изменений при сердечно-сосудистой патологии [16].

На экспериментальных моделях животных было показано, что увеличение активности ФРСТ в миокарде после перенесенного инфаркта миокарда ассоциируется с уменьшением ремоделирования левого желудочка, что достигается за счет ингибирования процессов апоптоза и воспаления [17]. Однако в клиническом исследовании с участием 988 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST не обнаружено какой-либо значимой взаимосвязи между уровнем ФРСТ в крови и размером зоны инфаркта, фракцией выброса левого желудочка, конечно-систолическим и конечно-диастолическим объемами левого желудочка, а также ухудшением прогноза больных и их смертностью [18].

В недавнем исследовании Chi H. et al. (2019) с участием 114 пациентов с диастолической сердечной недостаточностью выявлено, что уровни фактора роста соединительной ткани в этой группе больных существенно выше, чем в контрольной, и коррелируют с эхокардиографическими показателями диастолической дисфункции [19]. В другой работе также было показано повышение содержания ФРСТ у 52 паци-

ентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), и достоверная корреляция этого фактора со степенью тяжести ХСН, концентрацией мозгового натрийуретического пептида и эхокардиографическими показателями диастолической, но не систолической, дисфункции [20]. По мнению авторов этого исследования влияние ФРСТ на диастолическую сердечную недостаточность обусловлено его профибротическим действием. В исследовании ФРСТ у больных с острой сердечной недостаточностью максимальное повышение ФРСТ наблюдалось у больных с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, по сравнению с контрольной группой без сердечной недостаточности или с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса [21]. В ряде исследований продемонстрирована важная роль фактора роста соединительной ткани в развитии фиброза и дилатации предсердий и связанной с этим фибрилляцией [22, 23]. При изучении экспрессии ФРСТ в ткани предсердий, удаленной во время проведения кардиохирургических вмешательств, обнаружено более высокое содержание ФРСТ в фибробластах предсердий у больных с фибрилляцией предсердий, по сравнению с пациентами, имевшими синусовый ритм; причем, уровень этого фактора роста позитивно коррелировал с длительностью фибрилляции предсердий и их дилатацией [22]. В другой работе также была обнаружена повышенная экспрессия ФРСТ как в фибробластах, так и в миоцитах предсердий, удаленных во время кардиохирургического вмешательства, а стимуляция ангиотензином II еще более усиливала гиперэкспрессию этого фактора роста [23].

Установлено, что у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения содержание ФРСТ в атеросклеротических бляшках, удаленных во время каротидной эндартерэктомии, выше, чем у больных с транзиторными ишемическими атаками [24]. В этом исследовании в бляшках с высоким содержанием ФРСТ обнаруживали больше коллагена и гладкомышечных клеток, поэтому авторы пришли к выводу, что этот фактор роста ассоциируется с более стабильным фенотипом атеросклеротических бляшек [24].

Как показано в некоторых исследованиях, экспрессия ФРСТ в головном мозге при болезни Альцгеймера коррелирует с прогрессированием клинических признаков деменции и накоплением амилоида [6]. На экспериментальной модели болезни Альцгеймера найдено, что потребление диетогенной диеты ведет к значительному повышению содержания ФРСТ в головном мозге, наряду с повышенным накоплением амилоида, характерного для этого типа деменции [6]. За счет нарушения созревания и регенерации олигодендроцитов и ингибирования миелинизации аксонов ФРСТ может играть также определенную роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, где важное значение имеют процессы демиелинизации и аксональной дегенерации [25].

В ряде исследований продемонстрирована взаимосвязь между ФРСТ и жировой тканью. Так, в одной из недавних работ показано, что экспрессия ФРСТ более выражена в преадипоцитах, но не в адипоцитах, и содержание этого фактора роста коррелирует с содержанием жировой ткани и чувствительностью к инсулину [26]. При этом ФРСТ-позитивные клетки обнаруживали преимущественно в зонах фиброза подкожной жировой клетчатки передней стенки живота, а снижение массы тела приводило к уменьшению экспрессии ФРСТ в жировой ткани. Авторы исследования пришли к выводу о том, что повышенная экспрессия ФРСТ ассоциируется с содержанием жировой ткани, фиброзом жировой ткани и инсулинорезистентностью у лиц с ожирением [26]. Вместе с тем, на экспериментальных моделях показано, что ФРСТ, влияя на дифференцировку адипоцитов, может играть роль в патогенезе ожирения и связанной с ним инсулинорезистентности [27].

Экспрессия фактора роста соединительной ткани повышена и при многих нефропатиях. В эксперименте ингибирование ФРСТ замедляло прогрессирование заболевания при диабетической нефропатии, односторонней обструкции мочеточника и у мышей, подвергшихся нефрэктомии. ФРСТ и его фрагменты дегградации, обнаруженные в различных биологических жидкостях, были предложены в качестве биомаркеров риска при некоторых нефропатиях [28, 29]. Среди фрагментов особый интерес вызвал карбоксильный концевой модуль (а именно CCN2 IV). В культуре клеток этот фрагмент регулировал клеточную миграцию и пролиферацию, увеличивал выработку хемокинов и внеклеточного матрикса и участвовал в процессах почечного воспаления [3].

Показано, что ФРСТ представляет собой ключевой фактор развития и прогрессирования диабетического нефросклероза. При экспериментальной диабетической нефропатии избыточная экспрессия ФРСТ в клубочках, в канальцах и в интерстициальной ткани вызывала гломерулосклероз, тубулоинтерстициальный фиброз и альбуминурию [29]. При диабетической нефропатии у человека избыточная экспрессия ФРСТ, обнаруженная при биопсии почек, связана также с тубулоинтерстициальным фиброзом, протеинурией и нарушением функции почек, тогда как уровни ФРСТ в моче коррелируют с альбуминурией [30]. Содержание ФРСТ в крови может предсказывать наступление терминальной стадии почечной недостаточности и летальный исход при диабетической нефропатии [31, 32].

Определенную роль фактора роста соединительной ткани можно выявить и при недиабетической хронической болезни почек. Содержание ФРСТ в крови и моче значительно повышалось у пациентов с хронической болезнью почек и протеинурией, но без сахарного диабета. Снижение уровня протеинурии под влиянием соответствующей терапии сопровождалось ступенчатым уменьшением концентрации

ФРСТ в моче пропорционально снижению уровня протеинурии, но не отражалось на повышенном содержании этого фактора роста в крови [29]. Причинами повышения уровня ФРСТ в моче может быть локальный синтез этого белка в почках, например, за счет активации синтеза ангиотензина II или избыточного потребления натрия. Локальная продукция ФРСТ в почках отмечена в экспериментальных условиях и по результатам биопсии почек у человека [30, 32]. Помимо локального синтеза ФРСТ в почках, увеличению негативного воздействия ФРСТ на нефрон могут способствовать усиленная ультрафильтрация ФРСТ и нарушение его реабсорбции в канальцах, что дополнительно вносит свой вклад в стимуляцию процессов фиброза в почках [29].

В нормальных условиях содержание ФРСТ в почках низкое, однако его экспрессия возрастает при почечном фиброзе. Экспрессия ФРСТ (как в мезангии, так и экстракапиллярно) повышается и при гломеруло-нефритах. Помимо вовлечения в процессы фиброза, ФРСТ индуцирует экспрессию медиаторов воспаления, способствует увеличению числа макрофагов и клеточной адгезии. Таким образом, ФРСТ может играть важную роль в развитии гломерулонефрита, вызывая воспалительный процесс [33, 34].

В недавнем исследовании с участием 23 пациентов с IgA-нефропатией и геморрагическим васкулитом обнаружено, что цитоплазматическая экспрессия ФРСТ в клетках почечных канальцев достоверно выше у больных, по сравнению с группой контроля. Однако различий в экспрессии ФРСТ в клубочках почек не выявлено. При последующем наблюдении отмечена прямая корреляция между скоростью прогрессирования нефропатии и экспрессией ФРСТ в клетках канальцев. Авторы данной работы предположили, что ФРСТ может быть новым, ранним и чувствительным маркером возникновения хронической болезни почек [35].

В одно из наиболее крупных исследований ФРСТ при нефрологической патологии было включено 404 пациента, находящихся на гемодиализе. Результаты этой работы свидетельствуют об обратной корреляции между концентрацией этого фактора роста и скоростью клубочковой фильтрации. Напротив, наблюдалась прямая взаимосвязь между ФРСТ и сердечно-сосудистыми заболеваниями, уровнем интерлейкина-6 и β 2-микроглобулина, а также наличием поликистоза почек и тубулоинтерстициального нефрита. У больных с наиболее высокими концентрациями ФРСТ отмечен более высокий риск смертности по сравнению с пациентами, у которых зарегистрированы самые низкие показатели ФРСТ. Следует отметить, что при применении гемодиализации уровень этого фактора роста снижался [36].

В специальных исследованиях показано, что фактор роста соединительной ткани служит важным медиатором развития фиброза в почечном трансплантате; причем, уровни ФРСТ в моче коррелируют с развитием интерстициального фиброза трансплантата.

В исследовании с участием 160 больных с трансплантированной почкой тканевая экспрессия ФРСТ и уровень этого белка в моче были предикторами выраженности интерстициального фиброза и тубулярной атрофии. Даже у пациентов с благоприятной гистологией в ранний период после трансплантации часто выявлялась выраженная экспрессия ФРСТ, которая могла быть предиктором развития повреждения [37].

В ряде работ продемонстрирована важная роль ФРСТ в патологии легких. Так, в одном из наиболее интересных исследований по этой проблеме, где изучали экспрессию ФРСТ в эпителиальных клетках бронхов человека и экспериментальных животных, было показано, что у людей экспрессия этого фактора роста возрастала с увеличением тяжести хронической обструктивной болезни легких и была связана с ускорением клеточного старения [38]. По мнению авторов этой работы, ФРСТ, ускоряя старение клеток эпителия легких, может подавлять регенерацию этих клеток и приводить к эмфиземе легких [38]. В экспериментальных исследованиях также обнаружена определенная роль ФРСТ в развитии и прогрессировании легочного фиброза за счет активации коллагена I типа [5, 39].

В одном из недавних исследований, результаты которого были опубликованы в январе 2020 года, продемонстрирована хорошая эффективность и переносимость терапии моноклональными антителами к ФРСТ у больных с идиопатическим легочным фиброзом. В группе пациентов, получавших антитела к ФРСТ, отмечено значительное замедление скорости снижения функции легких (оцененной по показателям форсированной жизненной ёмкости легких) наряду с существенным уменьшением прогрессирования легочного фиброза (по данным компьютерной томографии). Спустя 48 недель в основной группе выявлено меньшее число больных с прогрессированием заболевания, по сравнению с группой контроля. Авторы данной работы пришли к выводу о том, что терапия идиопатического легочного фиброза с помощью моноклональных антител к ФРСТ может представлять собой перспективное направление в лечении этого прогностически неблагоприятного заболевания [40].

По мнению других авторов, фактор роста соединительной ткани может быть новой мишенью для терапии бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. Этот вывод был сделан на основании результатов экспериментальных исследований, показавших, что ФРСТ способствует развитию бронхолегочной дисплазии. Гиперэкспрессия ФРСТ в клетках альвеолярного эпителия приводила к нарушению формирования альвеол, а также вызывала ремоделирование сосудов и легочную гипертензию. Вместе с тем ингибирование ФРСТ с помощью моноклональных антител способствовало нормальному формированию альвеол, уменьшению ремоделирования сосудов и снижению давления в легочной артерии [41].

В исследовании с участием 95 пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, находившихся на искусственной вентиляции легких, обнаружена прямая корреляция между содержанием ФРСТ и последующим развитием легочного фиброза. Авторы этой работы предположили, что фактор роста соединительной ткани и трансформирующий фактор роста- $\beta 1$ могут иметь важное прогностическое значение для оценки риска легочного фиброза у больных с острым респираторным дистресс-синдромом [42]. Относительно новым направлением в изучении роли ФРСТ являются воспалительные заболевания кишечника. Так, в исследовании с участием 93 больных язвенным колитом было обнаружено увеличение экспрессии ФРСТ в слизистой оболочке кишечника, причем концентрация этого фактора коррелировала со степенью тяжести колита. В экспериментальной части этой работы установлено, что ингибирование ФРСТ способствует уменьшению выраженности воспалительного процесса в кишечнике, а также нормализации кишечной микробиоты [43].

В то же время результаты проводимых в последнее время экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о высокой активности фактора роста соединительной ткани почти при трех десятках опухолей. Было обнаружено, что ФРСТ регулирует пролиферацию опухолевых клеток, их миграцию и метастазирование, а также ангиогенез и устойчивость к лекарственным препаратам, что, в итоге, приводит к ухудшению прогноза при большом числе онкологических заболеваний [44]. Установлено, например, что гиперэкспрессия ФРСТ предрасполагает к прогрессированию рака эндометрия, а сам этот фактор может выступать в качестве нового прогностического биомаркера для данного новообразования [45]. Аналогичные результаты были получены и при раке яичников, при котором ФРСТ способствовал метастазированию опухолевых клеток и резистентности к проводимой химиотерапии [46]. Установлено также, что ФРСТ выступает в качестве важного регулятора скелетогенеза. Исследования показали, что ФРСТ важен для конденсации мезенхимальных клеток на участках будущих костей и для регуляции пролиферации и дифференцировки хондроцитов и остеобластов. Правильная регуляция экспрессии ФРСТ необходима для нормального протекания процессов мезенхимальной конденсации, хондрогенеза и остеогенеза [1]. Способность ФРСТ взаимодействовать с другими факторами роста скелета и модулировать их эффекты также играет решающую роль этого фактора роста в регуляции развития скелета. Физиологическое значение ФРСТ для нормального процесса скелетогенеза было подтверждено на экспериментальных моделях мышей без этого фактора роста (у лабораторных животных были обнаружены дефекты черепно-лицевого, осевого и аппендикулярного скелета) [1].

Кроме того, фактор роста соединительной ткани активно участвует в формировании хряща. ФРСТ

существенно увеличивает выработку белков хрящевого матрикса, таких как коллаген II типа и агрекан, а также стимулирует пролиферацию хондроцитов, дифференцировку и созревание хондроцитов в физиологических условиях [47, 48]. Вместе с тем, ФРСТ повышает адгезию хондроцитов к фибронектину, а также ангиогенез путем усиления адгезии и миграции эндотелиальных клеток [49]. У мышей с дефицитом ФРСТ отмечается скелетно-мышечная патология в результате нарушения пролиферации хондроцитов и состава внеклеточного матрикса, что указывает на то, что ФРСТ является ключевым регулятором образования внеклеточного хрящевого матрикса. Кроме того, имплантация содержащего ФРСТ желатинового гидрогеля в дефекты суставного хряща крысы ускоряла восстановление хряща, а специфическая для хряща избыточная экспрессия ФРСТ в периоды развития и роста уменьшала возрастные изменения в суставном хряще [49]. В другом исследовании обнаружено, что уменьшение содержания ФРСТ приводит к утолщению хряща и оказывает протективный эффект в отношении возникновения остеоартроза [50].

В экспериментальных исследованиях показано, что ФРСТ, который экспрессируется и секретируется остеобластами во время пролиферации, дифференцировки, образования костей и заживления переломов, регулирует остеогенез в остеобластах [51]. На основании результатов этих экспериментов было высказано предположение, что патологическая экспрессия фактора роста соединительной ткани может быть новым механизмом развития сенильного остеопороза путем подавления функции остеобластов [51]. Что касается регуляции экспрессии фактора роста соединительной ткани в клетках скелета, то основным индуктором ФРСТ в хондроцитах и остеобластах, как и во многих других клетках, является трансформирующий фактор роста- $\beta 1$. Кроме того, глюкокортикоиды, ретиноиды и таурин могут стимулировать индукцию ФРСТ хондроцитами, в то время как эндотелин и кортизол, как было показано, регулируют этот фактор роста в остеобластах [1].

Еще одним заболеванием, в патогенезе которого может принимать участие ФРСТ, является ревматоидный артрит. Установлено, что при этом заболевании ФРСТ секретируется фибробластоподобными синовиоцитами и стимулирует пролиферацию этих клеток с образованием паннуса и разрушением хряща. В экспериментальных работах продемонстрирована более выраженная экспрессия ФРСТ на синовиоцитах пациентов с ревматоидным артритом, по сравнению с группой контроля. В клиническом исследовании обнаружено, что концентрация ФРСТ в сыворотке крови больных ревматоидным артритом значительно выше, чем в группе контроля [52]. Увеличение концентрации ФРСТ в крови выявлено и в группе из 87 пациентов с болезнью Бехчета. В этом исследовании уровень ФРСТ был намного выше при вовлечении в патологический процесс

внутренних органов, а также при выраженных офтальмологических проявлениях. Следует отметить, что у больных, находившихся на терапии глюкокортикоидными и цитостатиками, концентрация ФРСТ была существенно меньше [53].

Содержание ФРСТ заметно увеличивается также при многочисленных патологических состояниях, сопровождающихся фиброзом, при которых, как полагают, стимулируется избыточная выработка коллагена. ФРСТ экспрессируется в нормальной коже человека, что позволяет предположить, что этот белок является физиологическим регулятором экспрессии коллагена. Было показано, что содержание ФРСТ значительно снижено в дермальных фибробластах, основных коллаген-продуцирующих клетках, в коже людей старше 80 лет. Напротив, избыточная экспрессия ФРСТ стимулировала синтез проколлагена I типа [54].

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что старение ассоциируется с повышенной экспрессией фактора роста соединительной ткани как в сосудах, так и в сердце, что может способствовать возрастному ремоделированию внеклеточного матрикса [6]. Путем уменьшения экспрессии некоторых видов микро-РНК ФРСТ участвует в возрастных изменениях кардиомиоцитов и клеток сосудистой стенки [6, 55]. Обнаружена также повышенная экспрессия ФРСТ в «стареющих» фибробластах [56]. В связи с этими данными ФРСТ рассматривают в качестве возможного маркера процессов старения.

Таким образом, фактор роста соединительной ткани представляет собой ключевой медиатор, модулирующий эффекты многих других факторов роста и регулирующий формирование и ремоделирование внеклеточного матрикса, благодаря чему этот фактор роста вносит существенный вклад в различные патологические и физиологические процессы (рисунок 1).



Рисунок 1. Влияние фактора роста соединительной ткани на различные патологические и физиологические процессы

Figure 1. The effect of connective tissue growth factor on various pathological and physiological processes

Вместе с тем, появляется все больше свидетельств того, что ФРСТ активируется при старении. Необходимы дальнейшие исследования этого фактора роста для того, чтобы глубже понять его клиническое значение, как в процессах старения, так и при различных патологических состояниях и возраст-ассоциированных заболеваниях.

Список литературы/ References:

1. Arnott J.A., Lambi A.G., Mundy C., et al. The role of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) in skeletogenesis. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*. 2011;21(1):43-69. doi:10.1615/CritRevEukarGeneExpr.v21.i1.40.
2. Ponticos M. Connective tissue growth factor (CCN2) in blood vessels. *Vascul. Pharmacol.* 2013;58(3):189-93. doi: 10.1016/j.vph.2013.01.004.
3. Rayego-Mateos S., Rodrigues-Diez R., Morgado-Pascual J.L., et al. Connective tissue growth factor is a new ligand of epidermal growth factor receptor. *J. Mol. Cell Biol.* 2013;5(5):323-35. doi:10.1093/jmcb/mjt030.
4. Leask A. CCN2 in skin fibrosis. *Methods Mol. Biol.* 2017;1489:417-21. doi:10.1007/978-1-4939-6430-7_34.
5. Ponticos M., Holmes A.M., Shi-wen X., et al. Pivotal role of connective tissue growth factor in lung fibrosis: MAPK-dependent transcriptional activation of type I collagen. *Arthritis Rheum.* 2009;60(7):2142-55. doi: 10.1002/art.24620.
6. Ungvari Z., Valcarcel-Ares M.N., Tarantini S., et al. Connective tissue growth factor (CTGF) in age-related vascular pathologies. *GeroScience*. 2017;39(5-6):491-8. doi:10.1007/s11357-017-9995-5.
7. Branchetti E., Poggio P., Sainger R., et al. Oxidative stress modulates vascular smooth muscle cell phenotype via CTGF in thoracic aortic aneurysm. *Cardiovasc. Res.* 2013;100(2):316-24. doi: 10.1093/cvr/cvt205.
8. Sachdeva J., Mahajan A., Cheng J., et al. Smooth muscle cell-specific haploinsufficiency restricts the progression of abdominal aortic aneurysm by modulating CTGF expression. *PLoS ONE*. 2017;12(5):e0178538. doi: 10.1371/journal.pone.0178538.
9. Meng Y., Tian C., Liu L., et al. Elevated expression of connective tissue growth factor, osteopontin and increased collagen content in human ascending thoracic aortic aneurysms. *Vascular*. 2014;22(1):20-7. doi: 10.1177/1708538112472282.
10. Yao Y., Li B., Fu C., et al. Anti-connective tissue growth factor detects and reduces plaque inflammation in early-stage carotid atherosclerotic lesions. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.* 2017;13(8):2385-94. doi: 10.1016/j.nano.2017.07.016.
11. Tsoutsman T., Wang X., Garchow K., et al. CCN2 plays a key role in extracellular matrix gene expression in severe hypertrophic cardiomyopathy and heart failure. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2013; 62:164-78. doi: 10.1016/j.jmcc.2013.05.019.
12. Touvron M., Escoubet B., Mericskay M., et al. Locally expressed IGF1 propeptide improves mouse heart function in induced dilated cardiomyopathy by blocking myocardial fibrosis and SRF-dependent CTGF induction. *DMM Dis. Model. Mech.* 2012;5(4):481-481. doi: 10.1242/dmm.009456.
13. Wu C.K., Wang Y.C., Lee J.K., et al. Connective tissue growth factor and cardiac diastolic dysfunction: Human data from the Taiwan Diastolic Heart Failure Registry and molecular basis by cellular and animal models. *Eur. J. Heart Fail.* 2014;16(2):163-72. doi: 10.1002/ejhf.33.
14. Koshman Y.E., Patel N., Chu M., et al. Regulation of connective tissue growth factor gene expression and fibrosis in human heart failure. *J. Card. Fail.* 2013;19(4):283-294. doi: 10.1016/j.cardfail.2013.01.013.
15. Gerritsen K.G., Falke L.L., van Vuuren S.H., et al. Plasma CTGF is independently related to an increased risk of cardiovascular events and mortality in patients with atherosclerotic disease: the SMART study. *Growth Factors*. 2016;34(3-4):149-58. doi: 10.1080/08977194.2016.1210142.
16. Hunt K.J., Jaffa M.A., Garrett S.M., et al. Plasma connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) levels predict myocardial infarction in the veterans affairs diabetes trial (VADT) cohort. *Diabetes Care*. 2018;41(4):840-6. doi: 10.2337/dc17-2083.
17. Gravning J., Gravning J., Ørn S., et al. Myocardial Connective Tissue Growth Factor (CCN2/CTGF) Attenuates Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction. *PLoS ONE*. 2012;7(12):e52120. doi: 10.1371/journal.pone.0052120.
18. Ritschel V., Shetelig C., Seljeflot I., et al. Evaluation of circulating levels of CCN2/connective tissue growth factor in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Scientific Reports*. 2017;7(1):11945. doi: 10.1038/s41598-017-12372-w.
19. Chi H., Feng H., Shang X., et al. Circulating Connective Tissue Growth Factor Is Associated with Diastolic Dysfunction in Patients with Diastolic Heart Failure. *Cardiology (Switzerland)*. 2019;143(3-4):77-84. doi: 10.1159/000499179.
20. Koitabashi N., Arai M., Niwano K., et al. Plasma connective tissue growth factor is a novel potential biomarker of cardiac dysfunction in patients with chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2008;10(4):373-9. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.02.011.
21. Ehnes M., Brueckmann M., Lang S., et al. Connective tissue growth factor (CTGF/CCN2): Diagnostic and prognostic value in acute heart failure. *Clin. Res. Cardiol.* 2014;103(2):107-16. doi: 10.1007/s00392-013-0626-6.
22. Chen J.Q., Guo Y.S., Chen Q., et al. TGFβ1 and HGF regulate CTGF expression in human atrial fibroblasts and are involved in atrial remodelling in patients with rheumatic heart disease. *J. Cell. Mol. Med.* 2019;23(4):3032-9. doi: 10.1111/jcmm.14165.
23. Ko W.C., Hong C.Y., Hou S.M., et al. Elevated expression of connective tissue growth factor in human atrial fibrillation and angiotensin II-treated cardiomyocytes. *Circ. J.* 2011;75(7):1592-600. doi: 10.1253/circj.cj-10-0892.
24. Leeuwis J.W., Nguyen T.O., Theunissen M.G.J., et al. Connective tissue growth factor is associated with a stable atherosclerotic plaque phenotype and is involved in plaque stabilization after stroke. *Stroke*. 2010;41(12):2979-81. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.589036.
25. Gonzalez D., Brandan E. CTGF/CCN2 from Skeletal Muscle to Nervous System: Impact on Neurodegenerative Diseases. *Molecular Neurobiology*. Humana Press Inc., 2019;56(8):5911-6. doi: 10.1007/s12035-019-1490-9.
26. Yoshino J., Patterson B.W., Klein S. Adipose Tissue CTGF Expression is Associated with Adiposity and Insulin Resistance in Humans. *Obesity*. 2019;27(6):957-62. doi: 10.1002/oby.22463.
27. Tan J.T.M., McLennan S.V., Williams P.F., et al. Connective tissue growth factor/CCN-2 is upregulated in epididymal and subcutaneous fat depots in a dietary-induced obesity model. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013;304(12):E1291-E1302. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00654.2012>.
28. Leung J.C.K., Chan L.Y.Y., Tam K.Y., et al. Regulation of CCN2/CTGF and related cytokines in cultured peritoneal cells under

- conditions simulating peritoneal dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009;24(2):458–69. doi: 10.1093/ndt/gfn524.
29. Slagman M.C.J., Nguyen T.Q., Waanders F., et al. Effects of antiproteinuric intervention on elevated Connective Tissue Growth Factor (CTGF/CCN-2) plasma and urine levels in nondiabetic nephropathy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011;6(8):1845–50. doi: 10.2215/CJN.08190910.
 30. Nguyen T.Q., Tarnow L., Andersen S., et al. Urinary connective tissue growth factor excretion correlates with clinical markers of renal disease in a large population of type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2006;29(1):83–8. doi: 10.2337/1371.29.01.06.dc05-1670.
 31. Jaffa A.A., Usinger W.R., Mchenry B., et al. Connective tissue growth factor and susceptibility to renal and vascular disease risk in type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93(5):1893–900. doi: 10.1210/jc.2007-2544.
 32. Nguyen T.Q., Tarnow L., Jorsal A., et al. Plasma connective tissue growth factor is an independent predictor of end-stage renal disease and mortality in type 1 diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2008;31(6):1177–82. doi: 10.2337/dc07-2469.
 33. Toda N., Mukoyama M., Yanagita M., et al. CTGF in kidney fibrosis and glomerulonephritis. *Inflamm. Regen.* 2018;38 (1):1–8. doi: 10.1186/s41232-018-0070-0.
 34. Toda N., Mori K., Kasahara M., et al. Crucial Role of Mesangial Cell-derived Connective Tissue Growth Factor in a Mouse Model of Anti-Glomerular Basement Membrane Glomerulonephritis. *Sci. Rep.* 2017;7:1-16. doi: 10.1038/srep42114
 35. Mizdrak M., Filipovic N., Vukojevic K., et al. Prognostic value of connective tissue growth factor and c-Myb expression in IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura — A pilot immunohistochemical study. *Acta Histochemica.* 2020;122(2):151479. doi: 10.1016/j.acthis.2019.151479.
 36. den Hoedt C.H., van Gelder M.R., Grooteman M.P., et al. Connective Tissue Growth Factor Is Related to All-cause Mortality in Hemodialysis Patients and Is Lowered by On-line Hemodiafiltration: Results from the Convective Transport Study. *Toxins.* 2019;11(5):268. doi: 10.3390/toxins11050268.
 37. Vanhove T., Kinashi H., Nguyen T.G., et al. Tubulointerstitial expression and urinary excretion of connective tissue growth factor 3 months after renal transplantation predict interstitial fibrosis and tubular atrophy at 5 years in a retrospective cohort analysis. *Transpl. Int.* 2017;30(7):695–705. doi: 10.1111/tri.12960.
 38. Jang J.H., Chand H.S., Bruse S., et al. Connective Tissue Growth Factor Promotes Pulmonary Epithelial Cell Senescence and Is Associated with COPD Severity. *COPD J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2017;14(2):228–37. doi: 10.1080/15412555.2016.1262340.
 39. Lipson K.E., Wong C., Teng Y., et al. CTGF is a central mediator of tissue remodeling and fibrosis and its inhibition can reverse the process of fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2012;5(Suppl 1):S24. doi: 10.1186/1755-1536-5-S1-S24.
 40. Richeldi L., Fernández Pérez E.R., Costabel U., et al. Pamrevlumab, an anti-connective tissue growth factor therapy, for idiopathic pulmonary fibrosis (PRAISE): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(1):25–33. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30262-0.
 41. Wang X., Cui H., Wu S. CTGF: A potential therapeutic target for Bronchopulmonary dysplasia. *European Journal of Pharmacology.* 2019;860:172588. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172588.
 42. Xie Y., Wang Y., Liu K., et al. Correlation analysis between mechanical power, transforming growth factor-b1, and connective tissue growth factor levels in acute respiratory distress syndrome patients and their clinical significance in pulmonary structural remodeling. *Medicine.* 2019;98(29):e16531. doi: 10.1097/MD.00000000000016531.
 43. Song Z.M., Liu F., Chen Y-M., et al. CTGF-mediated ERK signaling pathway influences the inflammatory factors and intestinal flora in ulcerative colitis. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2019;111:1429–37. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.063.
 44. Wells J.E., Howlett M., Cole C.H., et al. Deregulated expression of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) is linked to poor outcome in human cancer. *International Journal of Cancer.* Wiley-Liss Inc. 2015;137(3):504–11. doi: 10.1002/ijc.28972.
 45. Li X.T., Li J.Y., Zeng G.C., et al. Overexpression of connective tissue growth factor is associated with tumor progression and unfavorable prognosis in endometrial cancer. *Cancer Biomark.* 2019;25(4):295–302. doi: 10.3233/cbm-190099.
 46. Shimbo A., Kajiyama H., Tamauchi S., et al. Expression of connective tissue growth factor as a prognostic indicator and its possible involvement in the aggressive properties of epithelial ovarian carcinoma. *Oncol Rep.* 2019;42(6):2323–2332. doi: 10.3892/or.2019.7352.
 47. Kubota S., Takigawa M. Cellular and molecular actions of CCN2/CTGF and its role under physiological and pathological conditions. *Clin. Sci. Portland Press Ltd.* 2014;128(3):181–96. doi: 10.1042/CS20140264
 48. Tomita N., Hattori T., Itoh S., et al. Cartilage-specific over-expression of CCN family member 2/connective tissue growth factor (CCN2/CTGF) stimulates insulin-like growth factor expression and bone growth. *PLoS One.* 2013;8(3):e59226. doi: 10.1371/journal.pone.0059226
 49. Itoh S., Hattori T., Tomita N., et al. CCN Family Member 2/Connective Tissue Growth Factor (CCN2/CTGF) Has Anti-Aging Effects That Protect Articular Cartilage from Age-Related Degenerative Changes. *PLoS One.* 2013;8(8):1–2. doi: 10.1371/journal.pone.0071156
 50. Tang X., Muhammad H., McLean C., et al. Connective tissue growth factor contributes to joint homeostasis and osteoarthritis severity by controlling the matrix sequestration and activation of latent TGFβ. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77 (9):1372–80. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-212964
 51. Xu B., Wang X., Wu C., et al. Flavonoid compound icariin enhances BMP-2 induced differentiation and signalling by targeting to connective tissue growth factor (CTGF) in SAMP6 osteoblasts. *PLoS ONE.* 2018;13(7):e0200367. doi: 10.1371/journal.pone.0200367
 52. Sun W., Ma J., Zhao H., et al. Resolvin D1 suppresses pannus formation via decreasing connective tissue growth factor caused by upregulation of miRNA146a-5p in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy.* 2020; 22(1):61. doi: 10.1186/s13075-020-2133-2.
 53. Bassyouni I.H., Mohammed W.H.S., Taha F.M. Clinical significance of CCN2/connective tissue growth factor in Behçet's disease patients. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(8):1459–65. doi: 10.1111/1756-185X.13597.
 54. Quan T., Shao Y., He T., et al. Reduced expression of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) mediates collagen loss in chronologically aged human skin. *J. Invest. Dermatol.* 2010;130(2):415–24. doi: 10.1038/jid.2009.224
 55. van Almen G.C., Verhesen W., van Leeuwen R.E.W., et al. MicroRNA-18 and microRNA-19 regulate CTGF and TSP-1 expression in age-related heart failure. *Aging Cell.* 2011;10 (5):769–79. doi: https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2011.00714.x
 56. Jun J.I.I., Lau L.F. CCN2 induces cellular senescence in fibroblasts. *J. Cell Commun. Signal.* Springer Netherlands. 2017;11(1):15–23. doi: 10.1007/s12079-016-0359-1