

ADAMTS-4 в роли сердечно-сосудистого биологического маркера при атеросклерозе (обзор литературы)

А.М. Алиева^{✉1}, Е.В. Резник¹, И.Е. Байкова¹, Н.В. Теплова¹, Э.А. Хачирова¹, А.Б. Султангалиева¹, Э.З. Этезова², Ж.Л. Рабаева¹, Р.Н. Иманова¹, П.Ю. Боева¹, И.Г. Никитин¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

Аннотация

Сердечно-сосудистые заболевания представляют собой серьезную проблему для медицины, общества и экономики во всем мире. В настоящее время ведется активный поиск новых биологических маркеров и терапевтических мишеней с целью разработки эффективных подходов к стратификации риска и вторичной профилактике сердечно-сосудистой патологии. В спектр научных интересов исследователей в последнее время входит изучение дезинтегрин и металлопротеиназы с тромбоспондиновыми мотивами (ADAMTS) при атеросклерозе и связанных с ним заболеваниях. ADAMTS регулируют структуру и функцию компонентов внеклеточного матрикса. В нашем научном обзоре выполнен анализ актуальных экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению ADAMTS-4 в качестве нового диагностического и прогностического маркера при атеросклерозе, который подтверждает важную роль этого биологического маркера в патогенезе и диагностике атеросклероза. Ожидается, что будущие обширные доклинические и клинические исследования покажут, что ADAMTS-4 может стать ценным дополнением к лабораторным методам диагностики. Регуляция уровня и экспрессии ADAMTS-4, предположительно, станет эффективной стратегией лечения пациентов с атеросклерозом.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, биологические маркеры, дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновыми мотивами 4

Для цитирования: Алиева А.М., Резник Е.В., Байкова И.Е., Теплова Н.В., Хачирова Э.А., Султангалиева А.Б., Этезова Э.З., Рабаева Ж.Л., Иманова Р.Н., Боева П.Ю., Никитин И.Г. ADAMTS-4 в роли сердечно-сосудистого биологического маркера при атеросклерозе (обзор литературы). *Consilium Medicum*. 2025;27(10):620–624. DOI: 10.26442/20751753.2025.10.203170

Введение

Причиной смерти более чем в 1/2 случаев становятся сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) доминирует среди причин смерти [1].

Главный этиологический фактор ИБС – атеросклероз, который на ранних стадиях часто протекает бессимптомно [1]. ИБС коварна тем, что более чем у 1/2 пациентов она впервые проявляется в виде острого инфаркта миокарда [1]. Важная

Информация об авторах / Information about the authors

✉Алиева Амина Магомедовна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет). E-mail: amisha_alieva@mail.ru

Резник Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

Байкова Ирина Евгеньевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

Теплова Наталья Вадимовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

Хачирова Эльвира Азреталиевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней №2 Института клинической медицины ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

Султангалиева Альбина Булатовна – студентка ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

Этезова Элина Зупаровна – студентка ФГБОУ ВО КубГМУ

Рабаева Жанна Леонидовна – студентка ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

Иманова Ругая Нафиз кызы – студентка ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

Боева Полина Юрьевна – студентка ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

Никитин Игорь Геннадиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

✉Amina M. Alieva – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). E-mail: amisha_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579

Elena V. Reznik – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). ORCID: 0000-0001-7479-418X

Irina E. Baykova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). ORCID: 0000-0003-0886-6290

Natalia V. Teplova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). ORCID: 0000-0002-7181-4680

Elvira A. Khachirova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). ORCID: 0000-0003-2523-8907

Albina B. Sultangalieva – Student, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). ORCID: 0009-0008-4194-8486

Elina Z. Eteзова – Student, Kuban State Medical University. ORCID: 0009-0004-0862-582X

Zhanna L. Rabaeva – Student, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). ORCID: 0009-0000-6671-2236

Rugaya N. Imanova – Student, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). ORCID: 0009-0002-5273-2214

Polina Iu. Boeva – Student, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). ORCID: 0009-0002-2030-619X

Igor G. Nikitin – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). ORCID: 0000-0003-1699-0881

ADAMTS-4 as cardiovascular biological marker in atherosclerosis (literature review)

Amina M. Alieva^{✉1}, Elena V. Reznik¹, Irina E. Baykova¹, Natalia V. Teplova¹, Elvira A. Khachirova¹, Albina B. Sultangalieva¹, Elina Z. Etezova², Zhanna L. Rabaeva¹, Rugaya N. Imanova¹, Polina Iu. Boeva¹, Igor G. Nikitin¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia;

²Kuban State Medical University, Kuban, Russia

Abstract

Cardiovascular diseases are a serious problem for medicine, society and economy all over the world. Currently, there is an active search for new biological markers and therapeutic targets in order to develop effective approaches to risk stratification and secondary prevention of cardiovascular pathology. The range of scientific interests of researchers recently includes the study of disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs (ADAMTS) in atherosclerosis and related diseases. ADAMTS regulate the structure and function of extracellular matrix components. In our scientific review, we analyze current experimental and clinical studies devoted to the study of ADAMTS-4 as a new diagnostic and prognostic marker in atherosclerosis. The studies conducted to date indicate the important role of this biological marker in the pathogenesis and diagnosis of atherosclerosis. Future large-scale preclinical and clinical studies are expected to show that ADAMTS-4 may be a valuable addition to laboratory diagnostic methods. Regulation of ADAMTS-4 levels and expression may be an effective strategy for the treatment of patients with atherosclerosis.

Keywords: cardiovascular diseases, atherosclerosis, biological markers, disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 4

For citation: Alieva AM, Reznik EV, Baykova IE, Teplova NV, Khachirova EA, Sultangalieva AB, Etezova EZ, Rabaeva ZhL, Imanova RN, Boeva Plu, Nikitin IG. ADAMTS-4 as cardiovascular biological marker in atherosclerosis (literature review). *Consilium Medicum*. 2025;27(10): 620–624.

DOI: 10.26442/20751753.2025.10.203170

задача кардиологии – поиск и изучение новых сердечно-сосудистых биологических маркеров, способных помогать ранней диагностике ССЗ, служить лабораторным инструментом оценки эффективности проводимого лечения, выступать в качестве прогностического маркера возможных неблагоприятных клинических исходов и значимого критерия стратификации риска [2–4]. Несмотря на идентификацию сердечно-сосудистых биомаркеров, их внедрение в клиническую практику до сих пор остается практически безуспешным [2–4]. В то время как кардиоспецифические маркеры, включающие мозговой натрийуретический пептид и его предшественников, а также высокочувствительные тропонины широко используются в практической деятельности врачей, необходимость анализа других биомаркеров недостаточно доказана [5, 6]. В спектр научных интересов исследователей в последнее время входит изучение дезинтегрин и металлопротеиназы с тромбоспондиновыми мотивами (ADAMTS) при ССЗ [7–9]. ADAMTS регулируют структуру и функцию компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ) [7, 8]. ВКМ представляет собой динамический трехмерный каркас, состоящий из фибриллярных макромолекул, обеспечивающий механическую поддержку клеток и транспорт химических веществ [10, 11]. Клетки соединительной ткани образуют с веществами матрикса межклеточные контакты, которые могут выполнять сигнальные функции и участвовать в локомоции клеток [10, 11]. В ходе эмбриогенеза многие клетки мигрируют, перемещаясь по ВКМ, а отдельные его компоненты играют роль меток, определяющих путь миграции [10, 11]. Специфические протеолитические ферменты ВКМ опосредуют его непрерывное и контролируемое ремоделирование, что имеет жизненно важное значение на протяжении всей жизни многоклеточных организмов [10–12].

Цель исследования – анализ актуальных экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению ADAMTS-4 в качестве нового диагностического и прогностического маркера при сердечно-сосудистой патологии.

Поиск и критерии отбора литературных источников

Мы представляем анализ современных публикаций на заданную тему. Проведено исследование литературных источников, охватывающее все значимые материалы по состоянию на 07.01.2025. Использовали базы данных На-

циональной медицинской библиотеки Соединенных Штатов Америки (PubMed), российской научной электронной библиотеки, интегрированной с Российским индексом научного цитирования (РИНЦ), eLibrary.Ru, российской научной электронной библиотеки, построенной на концепции открытой науки, Кибер-Ленинка (cyberleninka.ru). В процессе поиска задействованы следующие ключевые слова и словосочетания: сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, биологические маркеры, дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновыми мотивами 4, cardiovascular diseases, atherosclerosis, biological markers, a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 4. В обзор включили 35 литературных источников, в том числе актуальные экспериментальные и клинические исследования, а также обзорные статьи.

Биология ADAMTS-4

Семейство ADAMTS включает 19 секретируемых металлопротеиназ и 7 ADAMTS-подобных белков, не обладающих каталитической активностью [7, 8, 13]. Члены семейства имеют общую специфическую организацию доменов, включая сигнальный пептид, продомен, каталитический домен и вспомогательный домен [7, 8, 13]. Их каталитическая активность связана с цинком и 3 консервативными остатками гистидина [7, 8, 13]. Вспомогательный домен состоит из дезинтегрин-подобного домена, первого тромбоспондинового мотива 1-го типа, богатого цистеином домена, спейсерного домена и других тромбоспондиновых мотивов [9]. ADAMTS-13 циркулирует в крови, другие члены семейства ADAMTS функционируют в ВКМ [7, 8]. Секретируемые активированные ферменты регулируются в основном путем ингибирования тканевыми ингибиторами металлопротеиназ [7, 8]. Ряд ADAMTS (1, 4, 5, 8, 9, 15 и 20) принимают участие в расщеплении протеогликанов и в связи с этим именуются протеогликаназы [7, 8, 13]. Такие ADAMTS расщепляют как версикан (внеклеточный матричный протеогликан), так и агрекан (белок, известный как хрящевой специфичный протеогликановый ядерный белок или протеогликановый хондроитин сульфат-1) [7, 8, 13]. ADAMTS-4 и -5 проявляют наибольшую протеолитическую активность в отношении агрекана и версикана [7, 8, 13, 14]. ADAMTS-4 также расщепляет бревикан, фибромодулин, бигликан и олигомерный матриксный белок хряща [8]. ADAMTS-2 является прокол-

лагеновой N-пропептидазой, расщепляющей N-концевые пропептиды коллагена I, II и III типов [8, 15]. ADAMTS-3 и ADAMTS-14 демонстрируют высокую степень гомологии с ADAMTS-2 и принимают участие в расщеплении проколлагена [8, 15]. ADAMTS-3 усиливает активность фактора роста эндотелия сосудов [8, 15]. ADAMTS-13 регулирует функцию фактора фон Виллебранда [8]. ADAMTS-6, 10 и 17 участвуют в образовании микрофибрилл [8, 16]. Экспрессия ADAMTS-4 усиливается интерлейкином-1, 17, фактором некроза опухоли, трансформирующим фактором роста β , фибронектином, ретиноевой кислотой и не-прилизинном, а ингибируется α -2-макроглобулином и тканевыми ингибиторами металлопротеиназы-3 [8, 9]. Путь к синтезу полноценной молекулы ADAMTS-4 начинается с внутриклеточного расщепления продомена, после чего белок транспортируется в БКМ и далее активируется дискретными протеазами [8, 9]. Латентный ADAMTS-4 расщепляется в аппарате Гольджи на нескольких N-концевых участках [8, 9]. Это расщепление высвобождает сигнальный пептид и продомен, которые секретируются во внеклеточное пространство [8, 9]. Во внеклеточном пространстве ADAMTS-4 связывается с БКМ, где продолжается процессинг в С-концевой части [8, 9]. Расщепление С-концевого домена высвобождает ADAMTS-4 из БКМ [8, 9].

ADAMTS-4 при атеросклерозе: данные экспериментальных исследований

Хотя ADAMTS-4 преимущественно связан с БКМ, он может также диффундировать в кровь при повреждении сердца и сосудов [8]. Установлено, что члены семейства ADAMTS играют весомую роль в атеросклеротических процессах преимущественно в связи с контролем экспрессии версикана [7, 8, 17]. Версикан участвует в прогрессировании ССЗ, поскольку задействован в пролиферации, миграции, адгезии клеток и ремоделировании БКМ [18]. При патологических состояниях поврежденные гладкомышечные клетки (ГМК) усиленно продуцируют версикан и агрекан, впоследствии расщепляемые ADAMTS-4 [7, 19, 20]. Это способствует развитию и усилению апоптоза ГМК и усугубляет атрофию сосудов, что стимулирует выработку ADAMTS-4 [7, 19, 20]. Провоспалительные факторы атеросклеротической бляшки стимулируют экспрессию ADAMTS-4 макрофагами [7, 19, 20]. Расщепление версикана и агрекана при участии ADAMTS-4 еще больше нарушает стабильность атеросклеротических бляшек [7, 21, 22]. ADAMTS-1, 4, 5 и 7 влияют на стабильность атеросклеротических бляшек и отложение в них липидов [8, 23]. Повышенные уровни ADAMTS-4 обнаружены в богатых макрофагами областях атеросклеротических бляшек и в нестабильных коронарных бляшках [24].

В своей работе S. Kumar и соавт. исследовали роль ADAMTS-4 при атеросклерозе, вызванном диетой с высоким содержанием жиров. Авторы установили:

- 1) экспрессия ADAMTS-4 увеличивалась по мере прогрессирования атеросклероза у мышей с нокаутом апополипротеин Е (ApoE) (-/-);
- 2) у мышей с двойным нокаутом ApoE(-/-)/ADAMTS-4(-/-) наблюдалось уменьшение образования атеросклеротических бляшек;
- 3) потеря ADAMTS-4 приводила к снижению уязвимости бляшек [25]. Согласно данным S. Aswani и соавт. окисленные липопротеины низкой плотности значительно повышали экспрессию ADAMTS-4 в моноцитах/макрофагах через путь активных форм кислорода / ядерного фактора каппа В / сиртуина-1 [26].

В исследовании P. Ren и соавт. у грызунов с аневризмой аорты (АА), вызванной диетой с высоким содержанием жиров и инфузией ангиотензина II, дефицит ADAMTS-4 привел к значительному уменьшению диаметра аорты, частоты образования АА и ее расслоения. Также отмече-

но уменьшение разрушения эластических волокон, дегенерации версикана, инфильтрации макрофагов и апоптоза. Авторы предположили, что ADAMTS-4 напрямую участвует в апоптозе ГМК. В условиях стресса ADAMTS-4 перемещается в ядро ГМК, особенно в апоптотические ГМК. ADAMTS-4 напрямую расщепляет и разрушает полиаденозиндифосфат-рибозополимеразу-1 (ключевую молекулу в репарации ДНК и выживании клеток), что приводит к апоптозу ГМК. Таким образом, ADAMTS-4 вызывает апоптоз ГМК, разрушает версикан, усиливает активность воспалительных клеток и, таким образом, способствует развитию АА и ее расслоению [27].

Работа L. Li и соавт. продемонстрировала, что микроРНК-126a-5p снижает экспрессию ADAMTS-4 при аневризме брюшного отдела аорты у грызунов [28]. P. Ren и соавт. пришли к выводу, что повышенная экспрессия ADAMTS-4 может способствовать прогрессированию аневризмы грудного отдела аорты в связи с дегенерацией версикана [29].

Употребление кунжутного масла значительно снижает экспрессию ADAMTS-4 в крови и тканях аорты у мышей при атеросклерозе, вызванном диетой с высоким содержанием жиров [12]. Хризин существенно уменьшает экспрессию ADAMTS-4 в пенистых клетках, что было показано *in vitro* [30].

Данные клинических исследований, посвященных изучению ADAMTS-4 при атеросклерозе

К настоящему времени клинических исследований, посвященных изучению ADAMTS-4 в роли биологического маркера у лиц с сердечно-сосудистой патологией, недостаточно.

В исследование H. Dong и соавт. вошли 48 пациентов со стенозом сонных артерий, перенесших каротидную эндалтерэктомию. Экспрессия ADAMTS-4 в бляшке и его концентрация в сыворотке крови значительно выше у пациентов с уязвимыми бляшками по сравнению с пациентами со стабильными бляшками (уровень значимости $p=0,004$ и $0,021$ соответственно). Частота ишемического инсульта и уровни ADAMTS-4 в сыворотке крови выше у пациентов с уязвимыми бляшками по сравнению с пациентами со стабильными бляшками ($p=0,021$ и $0,029$ соответственно). ADAMTS-4 оказался независимым фактором риска (отношение шансов 1,14; $p=0,038$). Таким образом, ADAMTS-4 может быть потенциальным маркером уязвимости атеросклеротических бляшек [31].

L. Chen и соавт. анализировали концентрации ADAMTS-4 в сыворотке крови при ИБС. В исследование включены 192 пациента, страдающих ИБС. Концентрации ADAMTS-4 у них достоверно выше, чем у лиц с нормальными коронарными артериями (КА), по данным ангиографии (57,82 [48,96; 70,32] нг/мл против 46,55 [41,16; 51,72] нг/мл; $p<0,001$). Концентрации ADAMTS-4 коррелировали с количеством пораженных КА ($p<0,05$) и значимо ассоциировались с выраженностью их стеноза ($p<0,001$), а также независимо коррелировали с наличием и тяжестью ИБС. Пороговое значение ADAMTS-4 51,63 нг/мл предсказывало ИБС с чувствительностью 76% и специфичностью 69%. Концентрации ADAMTS-4 значительно ниже у пациентов, получавших лечение статинами, чем у пациентов, не принимающих эти препараты (47,49 [42,30; 57,09] нг/мл против 56,39 [47,05; 68,94] нг/мл; $p<0,05$). Таким образом, концентрации ADAMTS-4 в сыворотке крови связаны с наличием и тяжестью ИБС; ADAMTS-4 можно позиционировать как фактор прогнозирования ИБС; терапия статинами снижает уровень ADAMTS-4 [32].

В исследовании Y. Zha и соавт. включены 30 здоровых людей, 40 пациентов со стабильной стенокардией, 50 с нестабильной стенокардией и 30 с острым инфарктом миокарда. У пациентов с острым коронарным синдромом

(ОКС) наблюдалось значительное увеличение экспрессии ADAMTS-4 ($2,7 \pm 0,4$ нг/мл) в моноцитах по сравнению с контрольной группой ($1,1 \pm 0,2$ нг/мл) и группой стабильной стенокардии ($1,3 \pm 0,2$ нг/мл; $p < 0,001$). Уровень ADAMTS-4 в плазме крови выше у пациентов с ОКС ($100,2 \pm 31,6$ нг/мл), чем в контрольной группе ($47,5 \pm 9,0$ нг/мл; $p < 0,001$) и группе стабильной стенокардии ($54,3 \pm 13,2$ нг/мл; $p < 0,001$). Обнаружена положительная корреляция между высокочувствительным С-реактивным белком и экспрессией ADAMTS-4 в моноцитах, а также в плазме крови. Наблюдалась положительная корреляция экспрессии ADAMTS-4 в моноцитах и плазме крови со степенью стеноза КА [коэффициент корреляции $r(1)=0,61$, $r(2)=0,57$; $p < 0,001$]. У пациентов с ОКС наблюдалась повышенная экспрессия ADAMTS-4, что может усугублять развитие атеросклероза и нестабильность атеросклеротических бляшек. Таким образом, экспрессия ADAMTS-4 может быть ценным маркером для прогнозирования тяжести ОКС [33].

В своей работе S. Uluçay и соавт. изучали связь между сывороточными уровнями трансформирующего фактора роста β -1 (*TGF β 1*) и ADAMTS-4 при ИБС. В исследование включены 84 пациента с атеросклеротическими бляшками (группа 1), группа контроля (группа 2) – 72 человека. Уровни ADAMTS-4 в группе 1 выше, чем в группе 2 ($p < 0,05$). В группе 1 уровни ADAMTS-4 коррелировали с уровнями *TGF β 1* ($r=0,29$; $p < 0,05$) и тяжестью заболевания ($r=0,20$; $p < 0,05$). Гаплотип ССА гена *TGF β 1* ассоциирован с увеличением частоты ИБС в 3,3 раза [отношение шансов 3,26, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,22–8,68; $p < 0,05$]. Таким образом, исследование показало, что ADAMTS-4 принимает участие в патогенезе ИБС [34].

Целью исследования K. Li и соавт. было изучение диагностической ценности ADAMTS-1 и 4 у пациентов с острым расслоением аорты типа А (ОРАА). В исследование вошли 74 пациентов с ОРАА, 36 пациентов с артериальной гипертензией и 34 здоровых человека. Уровни ADAMTS-1 и -4 в сыворотке крови были достоверно выше у пациентов с ОРАА, чем у пациентов с артериальной гипертензией и здоровых людей ($p < 0,0001$ для обеих групп). Площадь под кривой (AUC), чувствительность и специфичность ADAMTS-1 составили 0,9710 (95% ДИ 0,9429–0,9991), 87,84 и 97,06% соответственно, а у ADAMTS-4 – 0,9893 (95% ДИ 0,9765–1,002), 94,59 и 97,06% соответственно. Кроме того, уровень ADAMTS-4 в сыворотке крови постепенно снижался с увеличением времени после операции. Эти данные свидетельствуют о том, что ADAMTS-1 и 4 могут быть диагностическими биомаркерами при ОРАА [35].

Заключение

В нашем научном обзоре мы подчеркнули важную роль ADAMTS-4 при атеросклерозе и связанных с ним заболеваниях. Однако ADAMTS-4 – не единственная молекула, принимающая участие в развитии и прогрессировании атеросклероза. Кроме того, ADAMTS-4 проявляет активность не только в сердечно-сосудистой системе, но и в других органах и тканях. В связи с этим говорить о возможности терапевтического ингибирования ADAMTS-4 в контексте остановки прогрессирования атеросклеротического процесса преждевременно, хотя представленные данные говорят о перспективности этого направления. Ожидается, что более обширные клинические и экспериментальные исследования покажут, что этот биологический маркер может служить ценным дополнением к лабораторным методам диагностики. Регуляция уровня и экспрессии ADAMTS-4 может стать эффективной стратегией для лечения пациентов с атеросклерозом.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

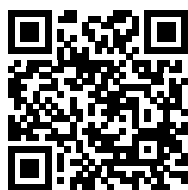
Литература/References

- Deng P, Fu Y, Chen M, et al. Temporal trends in inequalities of the burden of cardiovascular disease across 186 countries and territories. *Int J Equity Health*. 2023;22(1):164. DOI:10.1186/s12939-023-01988-2
- Алиева А.М., Теплова Н.В., Батов М.А., и др. Пентраксин-3 – перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности: литературный обзор. *Consilium Medicum*. 2022;24(1):53-9 [Aliieva AM, Teplova NV, Batov MA, et al. Pentraxin-3 – a promising biological marker in heart failure: literature review. *Consilium Medicum*. 2022;24(1):53-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2022.1.201382
- Алиева А.М., Резник Е.В., Пинчук Т.В., и др. Фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15) как биологический маркер при сердечной недостаточности. *Архивъ внутренней медицины*. 2023;13(1):14-23 [Aliieva AM, Reznik EV, Pinchuk TV, et al. Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) is a Biological Marker in Heart Failure. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2023;13(1):14-23 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23
- Алиева А.М., Теплова Н.В., Кисляков В.А., и др. Биомаркеры в кардиологии: микроРНК и сердечная недостаточность. *Терапия*. 2022;1:60-70 [Aliieva AM, Teplova NV, Kisyakov VA, et al. Biomarkers in cardiology: microRNA and heart failure. *Terapiya*. 2022;1:60-70 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2022.1.60-70
- Ларина В.Н., Лунев В.И. Значение биомаркеров в диагностике и прогнозировании сердечной недостаточности в старшем возрасте. *Архивъ внутренней медицины*. 2021;11(2):98-110 [Larina VN, Lunev VI. The Value of Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Heart Failure in Older Age. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2021;11(2):98-110 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2021-11-2-98-110
- Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее. *Кардиология*. 2021;61(5):4-16 [Kozhevnikova MV, Belenkov YN. Biomarkers in Heart Failure: Current and Future. *Kardiologiya*. 2021;61(5):4-16 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.5.n1530
- Novak R, Hrkac S, Salai G, et al. The Role of ADAMTS-4 in Atherosclerosis and Vessel Wall Abnormalities. *J Vasc Res*. 2022;59(2):69-77. DOI:10.1159/000521498
- Santamaria S, de Groot R. ADAMTS proteases in cardiovascular physiology and disease. *Open Biol*. 2020;10(12):200333. DOI:10.1098/rsob.200333
- Mougin Z, Huguet Herrero J, Boileau C, et al. ADAMTS Proteins and Vascular Remodeling in Aortic Aneurysms. *Biomolecules*. 2021;12(1):12. DOI:10.3390/biom12010012
- Naba A. Mechanisms of assembly and remodelling of the extracellular matrix. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2024;25(11):865-85. DOI:10.1038/s41580-024-00767-3
- Fu Y, Zhou Y, Wang K, et al. Extracellular Matrix Interactome in Modulating Vascular Homeostasis and Remodeling. *Circ Res*. 2024;134(7):931-49. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.123.324055
- Aswani SS, Aparna NS, Mohan MS, et al. Sesame oil downregulates the expression of ADAMTS-4 in high-fat diet-induced atherosclerosis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2024;174:106862. DOI:10.1016/j.prostaglandins.2024.106862
- Kemberi M, Salmasi Y, Santamaria S. The Role of ADAMTS Proteoglycanases in Thoracic Aortic Disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15):12135. DOI:10.3390/ijms241512135
- Apte SS. ADAMTS Proteins: Concepts, Challenges, and Prospects. *Methods Mol Biol*. 2020;2043:1-12. DOI:10.1007/978-1-4939-9698-8_1
- Mead TJ, Apte SS. ADAMTS proteins in human disorders. *Matrix Biol*. 2018;71:2:225-39. DOI:10.1016/j.matbio.2018.06.002
- Karoulias SZ, Taye N, Stanley S, et al. The ADAMTS/Fibrillin Connection: Insights into the Biological Functions of ADAMTS10 and ADAMTS17 and Their Respective Sister Proteases. *Biomolecules*. 2020;10(4):596. DOI:10.3390/biom10040596

17. Pelisek J, Deutsch L, Ansel A, et al. Expression of a metalloproteinase family of ADAMTS in human vulnerable carotid lesions. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017;18(1):10-8. DOI:10.2459/JCM.0000000000000254
18. Wight TN, Kinsella MG, Evanko SP, et al. Versican and the regulation of cell phenotype in disease. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840(8):2441-51. DOI:10.1016/j.bbagen.2013.12.028
19. Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):56. DOI:10.1038/s41572-019-0106-z
20. Rienks M, Barallobre-Barreiro J, Mayr M. The Emerging Role of the ADAMTS Family in Vascular Diseases. *Circ Res*. 2018;123(12):1279-81. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.118.313737
21. Koch CD, Lee CM, Apte SS. Aggrecan in Cardiovascular Development and Disease. *J Histochem Cytochem*. 2020;68(11):777-95. DOI:10.1369/0022155420952902
22. Kenagy RD, Min SK, Clowes AW, et al. Cell death-associated ADAMTS4 and versican degradation in vascular tissue. *J Histochem Cytochem*. 2009;57(9):889-97. DOI:10.1369/jhc.2009.953901
23. Lee CW, Hwang I, Park CS, et al. Comparison of ADAMTS-1, -4 and -5 expression in culprit plaques between acute myocardial infarction and stable angina. *J Clin Pathol*. 2011;64(5):399-404. DOI:10.1136/jcp.2010.088484
24. Wågsäter D, Björk H, Zhu C, et al. ADAMTS-4 and -8 are inflammatory regulated enzymes expressed in macrophage-rich areas of human atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*. 2008;196(2):514-22. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2007.05.018
25. Kumar S, Chen M, Li Y, et al. Loss of ADAMTS4 reduces high fat diet-induced atherosclerosis and enhances plaque stability in ApoE (-/-) mice. *Sci Rep*. 2016;6:31130. DOI:10.1038/srep31130
26. Aswani SS, Mohan MS, Aparna NS, et al. Oxidized LDL-mediated upregulation of ADAMTS-4 in monocytes/macrophages involves ROS-NF-κB-SIRT-1 pathway. *Physiol Int*. 2023;110(2):173-90. DOI:10.1556/2060.2023.00170
27. Ren P, Hughes M, Krishnamoorthy S, et al. Critical Role of ADAMTS-4 in the Development of Sporadic Aortic Aneurysm and Dissection in Mice. *Sci Rep*. 2017;7(1):12351. DOI:10.1038/s41598-017-12248-z
28. Li L, Ma W, Pan S, et al. MiR-126a-5p limits the formation of abdominal aortic aneurysm in mice and decreases ADAMTS-4 expression. *J Cell Mol Med*. 2020;24(14):7896-906. DOI:10.1111/jcmm.15422
29. Ren P, Zhang L, Xu G, et al. ADAMTS-1 and ADAMTS-4 levels are elevated in thoracic aortic aneurysms and dissections. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(2):570-7. DOI:10.1016/j.athoracsur.2012.10.084
30. Aswani SS, Jayan SG, Mohan MS, et al. Chrysin downregulates the expression of ADAMTS-4 in foam cells. *Mol Biol Rep*. 2024;51(1):968. DOI:10.1007/s11033-024-09896-6
31. Dong H, Du T, Premaratne S, et al. Relationship between ADAMTS4 and carotid atherosclerotic plaque vulnerability in humans. *J Vasc Surg*. 2018;67(4):1120-6. DOI:10.1016/j.jvs.2017.08.075
32. Chen L, Yang L, Zha Y, et al. Association of serum a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif 4 levels with the presence and severity of coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2011;22(8):570-6. DOI:10.1097/MCA.0b013e32834c7565
33. Zha Y, Chen Y, Xu F, et al. Elevated level of ADAMTS4 in plasma and peripheral monocytes from patients with acute coronary syndrome. *Clin Res Cardiol*. 2010;99(12):781-6. DOI:10.1007/s00392-010-0183-1
34. Uluçay S, Çam FS, Batır MB, et al. A novel association between TGFβ1 and ADAMTS4 in coronary artery disease: A new potential mechanism in the progression of atherosclerosis and diabetes. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(10):823-9. DOI:10.5152/akd.2014.5762
35. Li K, Wang ZW, Hu Z, et al. Assessing Serum Levels of ADAMTS1 and ADAMTS4 as New Biomarkers for Patients with Type A Acute Aortic Dissection. *Med Sci Monit*. 2017;23:3913-22. DOI:10.12659/msm.905092

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.01.2025

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.10.2025



OMNIDOCTOR.RU