

## РОЛЬ ОСТЕОПОНТИНА И МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 В ФОРМИРОВАНИИ АНЕВРИЗМЫ ГРУДНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ

Иртюга О. Б., Дружкова Т. А., Гаврилюк Н. Д., Кривоносов Д. С., Успенский В. Е., Моисеева О. М.

**Цель.** Оценить вклад остеопонтина и ММП-9 в формирование аневризмы грудного отдела аорты (АГОА) различного генеза у пациентов с трикуспидальным (ТАК) и бicuspidальным аортальным клапаном (БАК).

**Материал и методы.** В исследование включено 94 пациента с АГОА более 40 мм и 50 пациентов без патологии аорты, составившие группу сравнения. Всем пациентам проводилось ЭхоКГ на аппарате Vivid 7 (GE, США) по стандартному протоколу. Концентрация остеопонтина и ММП-9 оценивалась в сыворотке крови методом ручного планшетного иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Содержание ММП-9 типа в сыворотке крови у больных с патологией аорты и ТАК существенно не отличалось от значений данного показателя в группе сравнения. Тогда как у больных с ВПС концентрация ММП-9 была достоверно выше, чем у пациентов без патологии аорты ( $164,9 \pm 76,6$  нг/мл и  $106,8 \pm 82,7$  нг/мл, соответственно,  $p < 0,01$ ) и тесно коррелировала с диаметром синусов Вальсальвы ( $r = 0,302$ ,  $p = 0,007$ ). Сравнительный анализ концентрации остеопонтина в сыворотке крови не выявил различий в исследуемых подгруппах.

**Заключение.** Выявленная положительная корреляционная связь между диаметром корня аорты и содержанием ММП-9 типа в сыворотке крови у больных с БАК подтверждает не только различия в патогенезе АГОА при ТАК и БАК, но и позволяет обсуждать возможность использования ММП-9 в качестве биомаркера АГОА.

Российский кардиологический журнал 2015, 7 (123): 73–77  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-07-73-77>

**Ключевые слова:** аневризма грудного отдела аорты, матриксная металлопротеиназа-9, остеопонтин.

ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Иртюга О. Б.\* — к.м.н., в.н.с. НИЛ кардиомиопатий, Дружкова Т.А. — аспирант, врач кардиолог, Гаврилюк Н. Д. — м.н.с. НИЛ кардиомиопатий, Кривоносов Д. С. — к.м.н., с.н.с. НИЛ кардиомиопатий, Успенский В. Е. — к.м.н., с.н.с. НИЛ пороков и ишемической болезни сердца, Моисеева О. М. — д.м.н., зав. отделом НКО некоронарогенных заболеваний.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): [olgir@yandex.ru](mailto:olgir@yandex.ru)

АА — аневризма аорты, АГ — артериальная гипертензия, АГОА — аневризма грудного отдела аорты, АД — артериальное давление, АК — аортальный клапан, БАК — бicuspidальный аортальный клапан, ВОА — восходящий отдел аорты, ВПС — врожденный порок сердца, ДАД — диастолическое артериальное давление, ММП — матриксные металлопротеиназы, РВОА — расширение восходящего отдела аорты, САД — систолическое артериальное давление, ТАК — трикуспидальный аортальный клапан ЭЦМ — экстрацеллюлярный матрикс.

Рукопись получена 26.05.2015

Рецензия получена 28.05.2015

Принята к публикации 04.06.2015

## THE SIGNIFICANCE OF OSTEOPONTINE AND MATRIX METALLOPROTEASE-9 IN THORACAL AORTA ANEURYSM DEVELOPMENT

Irtuga O. B., Druzhkova T. A., Gavrilyuk N. D., Krivonosov D. S., Uspensky V. E., Moiseeva O. M.

**Aim.** To evaluate the significance of osteopontine and MMP-9 in the development of thoracic aorta aneurysm in patients with tricuspid (TAV) and bicuspid (BAV) aorta valve.

**Material and methods.** Totally 94 patients included with the dilation of thoracic aorta for more than 40 mm, and 50 patients without aorta pathology, that were the comparison group. All patients underwent echocardiographic study by Vivid 7 (GE, USA) device by standard protocol. The osteopontine concentration and MMP-9 were measured in blood serum with manual plate immune-enzyme assay.

**Results.** The concentration of MMP-9 in blood serum of the patients with aorta pathology and TAV did not differ significantly with the value in comparison group. Otherwise, in IHD the concentration of MMP-9 was significantly higher than in patients without aorta pathology ( $164,9 \pm 76,6$  ng/ml and  $106,8 \pm 82,7$  ng/ml, respectively,  $p < 0,01$ ) and closely correlated with the Valsalva sinuses diameters ( $r = 0,302$ ,  $p = 0,007$ ). Comparative analysis of the osteopontine serum concentration did not show differences in the subgroups studied.

**Conclusion.** The positive correlation revealed of the aorta diameter and concentration of MMP-9 in blood serum of the patients with BAV confirms not only the differences in the pathogenesis of thoracic aorta aneurysm in TAV and BAV, but makes it possible to think on the usage of MMP-9 as biomarker of thoracic aorta dilatation.

Russ J Cardiol 2015, 7 (123): 73–77

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-07-73-77>

**Key words:** thoracic aortic aneurysm, matrix metalloprotease-9, osteopontine.

FSBI North-Western Federal Medical Research Center of the Healthcare Ministry, Saint-Petersburg, Russia.

Аневризма грудного отдела аорты (АГОА) — это патологическое расширение аорты с известными в настоящее время причинами развития, включающими моногенные синдромы (такие, как синдром Марфана и синдром Лойеса-Дитца), бicuspidальный аортальный клапан (БАК), атеросклероз и идиопатические случаи АГОА [1, 2]. Отсутствие специфических симптомов для данного заболевания делает его незаметным до появления грозных осложнений, таких как разрыв и диссекция аорты. Вышеупомя-

нутые осложнения являются критическими сосудистыми событиями и могут быть причиной тяжелого внутреннего кровотечения и летального исхода в 20% случаев, несмотря на использование современных методов лечения [1, 2]. Неуклонный рост осложнений АГОА (разрывов и диссекций аорты), а также высокая потребность в хирургических методах лечения, отмеченная во второй половине 20 в, диктует необходимость создания скрининговых программ, направленных на выявление пациентов с аневриз-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с РВОА и пациентов группы контроля

	Пациенты с ТАК M±σ, n=69	Пациенты с БАК M±σ, n=25	Пациенты с факторами риска M±σ, n=50
Средний возраст, лет	59,3±7,7	52,5±8,4*	58,3±5,9
Мужчины, n (%)	49 (71)	19 (76)	17 (34)
Курение	35 (51)	17 (68)	29 (58)
АГ, n (%)	62 (90)	19 (76)	38 (76)
Максимальные цифры САД, мм рт.ст.	185±30	165±34*	173±37
Максимальные цифры ДАД, мм рт.ст.	105±19	97±20	101±18
Офисное САД, мм рт.ст.	129±15	125±17	127±19
Офисное ДАД, мм рт.ст.	81±9	80±11	81±9
Диаметр аорты			
На уровне синусов Вальсальвы, мм	43,5±4,5	41,8±6,2	33,8±4,0**
Синотабулярное соединение, мм	46,8±4,7	45,4±7,7	33,3±3,3**
Максимальный диаметр аорты, мм	48,1±3,5	46,2±7,1	34,4±3,7**
Индекс максимального диаметра аорты, мм/м <sup>2</sup>	23,4±2,7	23,7±3,2	17,6±2,1*
Сопутствующая терапия			
статины, n (%)	54 (78)	17 (68)	35 (70)
Ингибиторы АПФ/Блокаторы рецепторов гормона ангиотензина, n (%)	54 (78)	16 (64)	45 (90)
В-блокаторы, n (%)	55 (80)	20 (80)	43 (86)
Диуретики, n (%)	22 (32)	7 (28)	9 (18)
Антагонисты кальция, n (%)	14 (20)	6 (24)	10 (20)

**Примечание:** достоверность различий: \* — p<0,01, БАК по сравнению с ТАК, \*\* — p<0,001 пациенты с аневризмой аорты. по сравнению с контрольной группой.  
**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

мой аорты (АА), для принятия решения об оптимальных сроках хирургического или эндоваскулярного вмешательства. Однако первые результаты скрининговых программ, созданных для пациентов с расширением брюшного отдела аорты, показали, что выявляемость данной патологии намного ниже, чем ожидалось [3, 4]. Полученный негативный результат, с одной стороны, показал необходимость совершенствования созданных программ и, в первую очередь, за счет фокусирования внимания на группе высокого риска развития АА, а, с другой стороны, выявил потребность в дополнительных лабораторных тестах, так называемых биомаркерах, которые позволяют отнести пациента к этой группе риска.

Кроме стандартных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, курение, пожилой возраст и наследственный анамнез, ряд исследователей, наряду с активностью воспалительного процесса, подчеркивают роль матриксных металлопротеиназ (ММП), которые играют ключевую роль в процессе деградации экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), основного звена патогенеза АА. К настоящему времени известно уже более 30 представителей МПП, однако наибольшая роль в формировании АА отводится ММП-9 типа, также известной как желатиназа В.

На экспрессию рецепторов, связывающихся с МПП и запускающих каскад деградации ЭЦМ, влияют многочисленные цитокины, нейропептиды и факторы роста. Одним из провоспалительных цитокинов, участвующим в регуляции активности ММП, является остеопонтин,

функции которого при патологии аорты активно изучаются в последние годы.

В связи с этим цель настоящего исследования — оценить влияние традиционных факторов риска и место новых потенциальных биомаркеров, таких как остеопонтин и ММП-9, в формировании АГОА у больных с различной морфологией аортального клапана.

**Материал и методы**

Обследовано 94 пациента с расширением восходящего отдела аорты (РВОА) из регистра СЗФМИЦ. Все пациенты перед включением в исследование подписали информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом. В зависимости от наличия или отсутствия врожденного порока сердца (ВПС) бикуспидального клапана (БАК) пациенты были распределены в 2 подгруппы. В качестве группы сравнения обследовано 50 пациентов с факторами риска и документированной ишемической болезнью сердца (ИБС), не имеющие сопутствующей патологии аорты. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Основным критерием отбора пациентов в исследование было РВОА, синотабулярного соединения и/или синусов Вальсальвы более 40 мм. Всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование на аппарате Vivid 7 (GE, США) по стандартному протоколу. Рассчитывался индексированный к площади поверхности тела размер аорты. Под критерии исключения попадали пациенты с моногенными наследственными нарушениями соединительной ткани и РВОА воспалительного генеза.

Таблица 2

## Лабораторные показатели у пациентов с РВОА и пациентов с факторами риска

Показатели	Пациенты с ТАК M±σ	Пациенты с БАК M±σ	Пациенты с факторами риска M±σ
СРБ, мг/л Q25-Q75	4,66 (0,7-3,4)	3,17 (0,91-4,13)	2,78 (1,12-3,36)
Общий ХС, моль/л	4,97±1,13	4,88±1,43	5,16±1,18
ТГ, моль/л	1,44±0,60	1,34±1,10	1,85±1,11*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,13±0,99	2,92±1,13	3,12±1,03
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,19±0,30	1,32±0,39	1,22±0,28
Глюкоза, ммоль/л	5,59±1,18	5,21±0,91*	5,81±1,19

**Примечание:** достоверность различий: \* —  $p < 0,05$ .

**Сокращения:** СРБ — С-реактивный белок, ХС — холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

Для выявления модифицируемых факторов риска АА, исследовались следующие показатели: липидный спектр, сывороточные концентрации глюкозы, С-реактивного белка (СРБ), остеопонтин и матриксной металлопротеиназы 9 типа. Сывороточные концентрации остеопонтин (BMS2066 Human Osteopontin ELISA eBiosciences) и матриксной металлопротеиназы 9 типа (“Quantikine<sup>®</sup>”, R&D Systems, США) определялись методом ручного планшетного иммуноферментного анализа (ИФА) с детекцией на планшетном ридере “BioRad 690”. Исследование липидного спектра, определение уровня глюкозы, креатинина в периферической крови осуществлялось с помощью стандартных наборов фирмы Roche для биохимического анализатора Cobas Integra 400 Plus. Сывороточный уровень С-реактивного белка (СРБ) определялся на автоматическом биохимическом анализаторе “Cobas Integra 400+” турбодиметрическим методом.

Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования, проведен с использованием прикладных статистических программ Statistica for Windows ver. 10.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Для показателей, имеющих приблизительно нормальное распределение, результаты представлены в виде среднего арифметического значения (M), среднеквадратичного отклонения (σ) и количества признаков в группе (n), в остальных случаях — в виде медианы и квартилей. Критерий значимости устанавливался на уровне  $p < 0,05$ . Корреляционные связи между парами количественных переменных оценивали, используя непараметрический критерий Спирмена. Для выявления независимого влияния на количественные показатели качественных факторов была использована процедура однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), для показателей с распределением, отличным от нормального, — непараметрические критерии: медианный и Краскела-Уоллиса. Для оценки связей между биомаркерами и общими показателями был применен линейный множественный регрессионный анализ с пошаговым отбором показателей. Для выявления различий между подгруппами по одиночным показателям использовались разные варианты дисперсионного анализа: параметрические (ANOVA) и непараме-

трические (U-тест по методу Манна и Уитни, H-тест по Краскелу-Уоллису).

### Результаты

Включение пациентов в исследование проводилось на базе ФГБУ СЗМИЦ за 2013-2015 гг методом случайной выборки. Среди включенных в исследование преобладали пациенты с трикуспидальным аортальным клапаном (ТАК) (73,4%). Пациенты с БАК были моложе пациентов с патологией аорты и ТАК, а также пациентов из группы сравнения. Несмотря на то, что включение в исследование проводилось методом случайной выборки, в группах преобладали мужчины с известным анамнезом АГ и курением. При этом максимальные цифры систолического артериального давления (АД) были выше у пациентов с ТАК по сравнению с пациентами с БАК ( $185 \pm 30$  мм рт.ст. и  $165 \pm 34$  мм рт.ст., соответственно,  $p < 0,01$ ). Однако на момент осмотра большая часть пациентов на фоне оптимальной антигипертензивной терапии достигала целевых значений АД. Пациенты с АА не различались по ЭхоКГ показателям степени РВОА. Однако нескольким пациентам из группы с БАК по результатам дообследования понадобилась консультация кардиохирурга в связи со значимым для данной категории пациентов АА более 50 мм [2]. У пациентов с БАК регистрировались более низкие значения сывороточного уровня глюкозы и триглицеридов. По остальным показателям липидного спектра, в том числе холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), подгруппы не различались. К сожалению, целевой уровень ХС-ЛПНП был достигнут лишь у 7% пациентов с патологией аорты на фоне ТАК и у 28% — с БАК (табл. 2). Содержание ММП-9 типа в сыворотке крови у больных с патологией аорты и ТАК существенно не отличалось от значений данного показателя в группе сравнения. Тогда как у больных с ВПС уровень ММП-9 был повышен (рис. 1) и тесно коррелировал с диаметром синусов Вальсальвы (рис. 2). Сравнительный анализ концентрации остеопонтин в сыворотке крови не выявил различий в исследуемых подгруппах (рис.1). Однако увеличение уровня остеопонтин как провоспалительного цитокина ассоциировалось с повышением

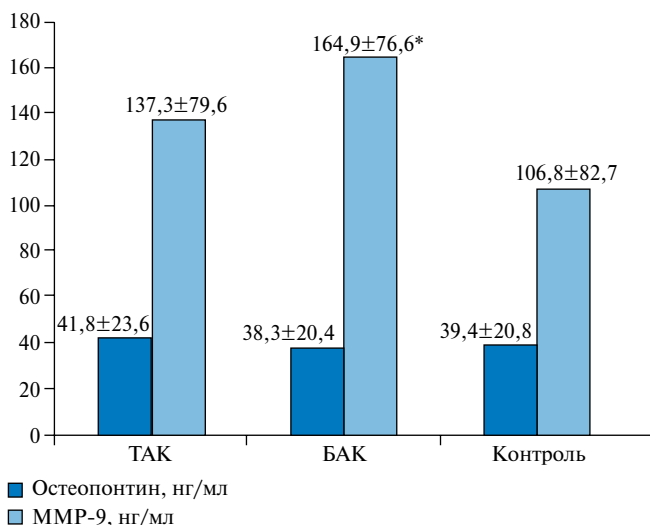


Рис. 1. Концентрация остеопонтина и ММР-9 в исследуемых группах.

Примечание: \* —  $p < 0,01$ .

Сокращения: БАК — бicuspidальный аортальный клапан, ТАК — трикуспидальный аортальный клапан, ММР-9 — матриксная металлопротеиназа 9 типа.

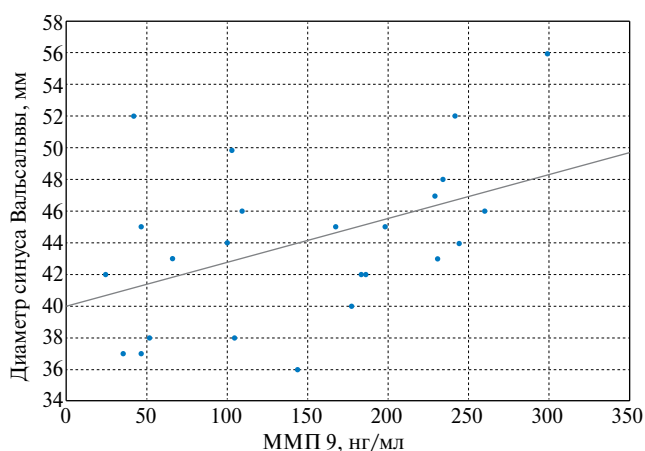


Рис. 2. Корреляционная связь между концентрацией ММР-9 и диаметром аорты в области синусов Вальсальвы, у пациентов с БАК.

Примечание:  $r = 0,453$ ,  $p = 0,026$ .

Сокращение: ММР-9 — матриксная металлопротеиназа 9 типа.

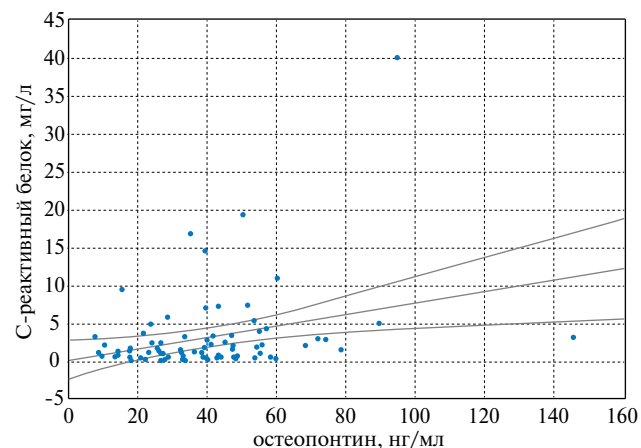


Рис. 3. Корреляционная связь между концентрацией остеопонтина и С-реактивного белка в сыворотке крови.

Примечание:  $r = 0,302$ ,  $p = 0,007$ .

СРБ ( $r = 0,302$ ;  $p = 0,007$ ) (рис. 3). Не установлено прямых корреляционных связей между диаметрами ВОА и показателями липидного профиля, уровнем глюкозы как у больных с ТАК, так и с БАК.

### Обсуждение

Идентификация потенциальных факторов риска АА представляет особый интерес из-за опасности развития неблагоприятного исхода у бессимптомных пациентов, в том числе и молодого возраста. В предыдущих исследованиях показано значительное увеличение смертности в зависимости от диаметра аорты, в частности увеличение частоты смертельных исходов при диаметре ВОА более 6 см. На результатах этих исследований основаны ныне действующие рекомендации, в соответствии с которыми хирургическому лечению подлежат пациенты с диаметром аорты более 5,5 см [1, 2]. При этом протезирование аорты не рекомендуется при ее размерах менее 5 см в диаметре. Однако известно, что даже у пациентов с меньшим диаметром аорты 4-4,9 см существует 5-10% риск диссекции и летального исхода [5]. Поэтому закономерно, что все более остро встает вопрос о ранней диагностике АА и выявлении предикторов развития фатальных осложнений.

До сих пор тактика ведения пациентов с диаметром ВОА от 4 до 4,9 см недостаточно ясна, но позволяет относить их к группе высокого риска, требуя тщательного наблюдения за пациентами и модификации известных факторов риска. Однако большинство существующих работ по поиску факторов риска развития АА проводились у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты. Несмотря на существующие рекомендации, в которых аорта должна рассматриваться как единый орган, независимо от ее брюшного или грудного отдела [2], существует достаточное количество работ, показывающих, что патогенез [7] и факторы риска формирования АА зависят от ее локализации.

В настоящее исследование в подавляющем числе случаев включены мужчины, каждый второй из которых курил. Вместе с тем, получены убедительные доказательства влияния курения и мужского пола на формирование АА [1, 2, 6]. К одному из самых известных факторов риска — дилатации и диссекции аорты, относится АГ. Так, по результатам анализа интернационального регистра острой диссекции аорты у 80% пациентов диагностирована АГ [8]. По результатам другого исследования у пациентов с известным анамнезом АГ частота риска развития АА составляет 21 на 100000 пациенто-лет в сравнении с 5 пациентами без повышенного АД [9]. Результаты вышеприведенных исследований в очередной раз подчеркивают важность оптимальной антигипертензивной терапии у пациентов с АА, позволяющей предотвратить как прогрессирование АА, ее диссекцию или разрыв, так и инсульт, инфаркт миокарда, почечную недостаточность и, возможно, летальный исход [10]. Перспективы применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов



рецепторов ангиотензина II (БРА) и бета-адреноблокаторов в качестве альтернатив хирургическому лечению активно изучается в последнее время, и их место в лечении пациентов не только с синдромом Марфана будет определено в ближайшее время. Однако результаты настоящего исследования показали, что каждый второй пациент из включенных в исследование в целях снижения АД получал ИАПФ/БРА, а бета-блокаторы принимали 80% пациентов с АА. В связи с чем у 75% пациентов с АА на фоне постоянной антигипертензивной терапии на момент включения в исследование АД соответствовало целевым значениям. Кроме того, АГ, диагностированная у подавляющего большинства пациентов как в группе с АА, так и в группе сравнения (86,2% и 76%, соответственно), не всегда приводит к формированию АА. Данный факт в очередной раз подтверждает необходимость дополнительных условий для формирования АА и, в частности, указывает на состояние ЭЦМ. Выявленное в результате проведенного анализа повышение сывороточной концентрации ММП-9 у пациентов с БАК, с одной стороны, подтверждает вклад дегенерации ЭЦМ и апоптоза гладкомышечных клеток в стенке аорты, приводящее впоследствии к формированию ее расширения. С другой стороны, избирательное повышение ММП-9 только у пациентов с БАК, ранее выявленное при исследовании активности фермента в биопсийном материале тканей аорты, подтверждает не только различия в патогенезе АГОА при ТАК и БАК, но и возможность использования ММП-9 в качестве биомаркера [11-13].

Остеопонтин — один из ключевых цитокинов ЭЦМ, регулирующих процессы клеточной миграции, адгезии, пролиферации и дифференцировки различных типов клеток, который проявляет про- и противовоспалительные свойства. Классические медиаторы воспаления, такие как фактор некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкин- $1\beta$ , вызывают экспрессию остеопонтина. Дополнительными стимуляторами продукции остеопонтина могут быть вазоактивные пептиды (ангиотензин II), ростовые факторы и, прежде всего, трансформирующий ростовой фактор- $\beta$ , а также

гипергликемия и гипоксия [13, 14]. В условиях повреждения остеопонтин способствует пролиферации гладкомышечных клеток и инициирует воспалительные реакции в сосудистой стенке, что способствует ремоделированию сосудов в условиях гипоксии. Установлена ассоциативная связь между концентрацией остеопонтина, с одной стороны, и жесткостью сосудистой стенки и кальцификацией атеросклеротической бляшки, с другой. Дефицит остеопонтина, напротив, сопровождается выраженной дезорганизацией ЭЦМ и ассоциирован с нарушением синтеза коллагена I типа [14].

Отсутствие различий в концентрации остеопонтина в исследуемых подгруппах, в том числе и в группе сравнения, а также увеличение концентрации цитокина при повышении уровня СРБ в настоящем исследовании в очередной раз подтверждают основную роль остеопонтина как провоспалительного цитокина, участвующего, прежде всего, в ремоделировании сосудистой стенки [13]. Учитывая тот факт, что группа сравнения в данном исследовании была сформирована из пациентов с известными факторами риска и ИБС, отсутствие значимых различий в концентрации остеопонтина вполне ожидаемо. В последние годы показано, что остеопонтин является субстратом нескольких ММП, в том числе, ММП-9. L. Liaw et al. на примере экспериментальных животных доказал, что остеопонтин индуцирует экспрессию про-ММП-9 в гладкомышечных клетках аорты [15]. В связи с чем, основной акцент в настоящем исследовании делался на анализ зависимости содержания остеопонтина и ММП-9 от размеров аорты. Выявленная положительная корреляционная связь между диаметром корня аорты и уровнем ММП-9 типа в сыворотке крови у больных с БАК подтверждает ранее сформулированное представление о возможности использования данного показателя в качестве биомаркера в рутинной практике. Вместе с тем, окончательное решение о практическом применении данного биомаркера будет принято после проведения проспективного исследования прогностической значимости данного показателя для оценки темпов прогрессирования АА.

## Литература

- Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 (14): e27-e129.
- Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. *Eur Heart J* 2014; 35(41): 2873-926.
- Svensjö S, Björck M, Gurtelschmid M, et al. Low prevalence of abdominal aortic aneurysm among 65 year old Swedish men indicates a change in the epidemiology of the disease. *Circulation* 2011; 124: 1118-23.
- Conway AM, Malkawi AH, Hinchliffe RJ, et al. First year results of a national abdominal aortic aneurysm screening programme in a single centre. *Br J Surg* 2012; 99: 73-77.
- McLarty AJ, Bishawi M, Yelika SB, et al. Surveillance of moderate-size aneurysms of the thoracic aorta. *J Cardiothorac Surg*. 2015; 10(1): 17.
- Chang CM, Corey CG, Rostron BL, et al. Systematic review of cigar smoking and all cause and smoking related mortality. *BMC Public Health*. 2015; 15(1): 390.
- Milewicz DM, Guo DC, Tran-Fadulu V, et al. Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and dissections: focus on smooth muscle cell contractile dysfunction. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2008; 9: 283-302.
- Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM. The International Registry of acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA*. 2000; 283: 897-903
- Landenhed M, Engström G, Gottsäter A, et al. Risk Profiles for Aortic Dissection and Ruptured or Surgically Treated Aneurysms: A Prospective Cohort Study *J Am Heart Assoc*. 2015 Jan; 4(1): e001513.
- Golledge J, Norman PE. Current status of medical management for abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis*. 2011; 217: 57-63
- Irtugra OB, Voronkina IV, Smagina LV, et al. Matrix metalloproteinase activity in patients with ascending aortic aneurysm of different etiology. *Arterial Hypertension* 2010; 16(6): 587-91. Russian (Иртугра О.Б., Воронкина И.В., Смагина Л.В. и др. Активность матриксных металлопротеиназ у больных с аневризмой восходящего отдела аорты различной этиологии. *Артериальная гипертензия* 2010; 16(6): 587-91).
- Irtugra OB, Gavriluk ND, Voronkina IV, et al. Pathogenetic mechanisms of ascending aortic aneurysm of varied aetiology. *Russ J Cardiol* 2013; 1 (99): 14-8. Russian (Иртугра О.Б., Гаврилюк Н.Д., Воронкина И.В., и др. Механизмы формирования аневризмы восходящего отдела аорты различной этиологии. *Российский кардиологический журнал* 2013; 1 (99): 14-8).
- Scatena M, Liaw L, Giachelli CM. Osteopontin: a multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007 Nov; 27(11): 2302-9.
- Liaw L, Birk DE, Ballas CB, et al. Altered wound healing in mice lacking a functional osteopontin gene (spp1). *J Clin Invest*. 1998 April 1; 101(7): 1468-78.
- Lai CF, Seshadri V, Huang K, et al. An osteopontin-NADPH oxidase signaling cascade promotes pro-matrix metalloproteinase 9 activation in aortic mesenchymal cells. *Circ Res*. 2006; 98: 1479-89.