

УДК 57.04

ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС КАК ФАКТОР РЕГУЛЯЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ КЛЕТКИ

© 2024 г. Е. Р. Андреева^{а,*}, Д. К. Матвеева^{а,**}, О. В. Жидкова^{а,***}, Л. Б. Буравкова^{а,****}

^аГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, 123007 Россия

*e-mail: elena.rjnrepz@yandex.ru

**e-mail: matveeva.dajana@yandex.ru

***e-mail: olgavzhidkova@gmail.com

****e-mail: buravkova@imbp.ru

Поступила в редакцию 26.06.2023 г.

После доработки 20.07.2023 г.

Принята к публикации 01.08.2023 г.

Внеклеточный матрикс (ВКМ) представляет собой динамическую трехмерную сеть макромолекул, которая обеспечивает структурную поддержку клеток и тканей. За последние десятилетия накоплен значительный массив данных, показывающих, что ВКМ играет также ключевую регуляторную роль. Структурные компоненты ВКМ (белки, гликопротеины, протеогликаны, гликозаминогликаны), комплекс ремоделирующих молекул (ферменты и их ингибиторы), депонируемые / высвобождаемые биологически активные медиаторы образуют единую функциональную систему, которая обеспечивает физиологический гомеостаз в тканях. ВКМ может постоянно адаптироваться под действием механических, биохимических, физических сигналов, обеспечивая возможность конфигурирования различных тканей в соответствии с требованиями к их функциям. В обзоре кратко представлены современные данные о структурных компонентах ВКМ. Специальное внимание уделено аспектам, связанным с депонирующей функцией, а также биологически активным продуктам, образующимся в результате физиологического ремоделирования ВКМ. Обсуждена роль важнейшего физического фактора микроокружения – тканевого уровня кислорода в физиологию ВКМ клеток стромального дифферона.

Ключевые слова: внеклеточный матрикс, микроокружение, физиологическая гипоксия, ремоделирование ткани, биологически активные медиаторы, матрикины

DOI: 10.31857/S0301179824010033

ВВЕДЕНИЕ

Физиологическая целостность тканей и органов обеспечивается взаимодействием компонентов, формирующих так называемые тканевые ниши. Понятие “тканевая ниша” изначально было предложено как совокупность клеточных / внеклеточных структур и биологически активных молекул для описания органотипического микроокружения костного мозга [120]. Однако в настоящее время термин “тканевая ниша” используется более широко для описания конкретных локусов, которые возникают благодаря взаимодействию между их конститутивными эле-

ментами. Эта гипотетическая ниша включает тканеспецифичные и поддерживающие стромальные клетки, а также внеклеточный матрикс (ВКМ). Взаимная регуляция клеточных и неклеточных компонентов осуществляется через клеточные рецепторы, специализированные клеточные контакты и растворимые медиаторы [19, 76, 84, 115, 144]. Биологически активные молекулы, продуцируемые клетками под действием различных сигнальных каскадов, хемотаксических градиентов, физических факторов, таких как напряжение сдвига, парциальное давление O_2 , температура, влияют не только на поведение самих

Сокращения: АТФ – аденозинтрифосфат; АФК – активные формы кислорода; ВКМ – внеклеточный матрикс; МСК – мезенхимальные стромальные клетки; BMP – костный морфогенетический белок; CCL – хемокин класса C-C; COMP – белок олигомерного матрикса хряща; CTGF – фактор роста соединительной ткани; DAMP – молекулярные паттерны, связанные с повреждением; EGF – эпидермальный фактор роста; FGF – фактор роста фибробластов; FGFR – рецептор фактора роста фибробластов; HGF – фактор роста гепатоцитов; HIF – фактор, индуцируемый гипоксией; IGF – инсулиноподобный фактор роста; IGF-BP – белки, связывающие инсулиноподобный фактор; IL – интерлейкин; LRP1 – белок 1, родственник рецептору липопротеинов низкой плотности; LRP6 – белок 6, родственник рецептору липопротеинов низкой плотности; PDGF – фактор роста тромбоцитов; SLRP – лейцин-богатые протеогликаны; TGFβ – трансформирующий фактор роста бета; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; TNFα – фактор некроза опухоли α; TNFβ – фактор некроза опухоли β; WISP1 – Wnt-1-индуцированный секретируемый белок 1.

клеток, но и на свойства секретируемых ими продуктов, в частности ВКМ.

ВКМ представляет собой сложную сеть структурных макромолекул, ассоциированных с биологически активными медиаторами. К настоящему времени идентифицировано более 300 основных структурных матриксных компонентов, которые классифицированы согласно их принадлежности к коллагенам, гликопротеинам, протеогликанам, гликозаминогликанам [84, 134]. Роль ВКМ выходит за рамки простого обеспечения физической стабильности. Компоненты ВКМ формируют каркас для ткани, создают прочность на растяжение, ограничивая чрезмерную деформацию, а также обеспечивают надлежащую гидратацию тканей [108]. Матрикс постоянно обновляется в процессе физиологического ремоделирования за счет скоординированного действия протеаз и их ингибиторов. В результате этого процесса депонируются / высвобождаются биологически активные медиаторы, такие как факторы роста, цитокины, а также сами молекулы протеаз. Кроме того, результатом активности внеклеточных ферментов является образование фрагментов макромолекул, обладающих отличающейся от “родительских” биологической активностью. Комплекс биологически активных медиаторов и структурных белков ВКМ — это постоянно меняющаяся структура, которая поддерживает равновесие, управляя функциями клеток, такими как пролиферация, выживание, дифференцировка, миграция и секреторная активность [121]. Взаимодействие клеток и матрикса осуществляется по механизму обратной связи, обеспечивая поддержание физиологического гомеостаза в локальном микроокружении.

В настоящем обзоре рассмотрены различные аспекты участия ВКМ в “оркестрировании” клеточного микроокружения, включая его опорную, депонирующую и регуляторную функции.

СТРУКТУРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА: ОПОРА И РЕГУЛЯЦИЯ

Согласно классическим представлениям, структурные компоненты ВКМ можно разделить на аморфные (растворимые), которые представлены гликопротеинами, протеогликанами, гликозаминогликанами; а также опорные фибриллярные (нерастворимые), которые образуют волокна и состоят из коллагенов и гликопротеинов (эластина, ламинина) [134]. Количество и качественный состав ВКМ существенно варьирует в зависимости от типа ткани.

Коллагены являются основными белками соединительной ткани, составляя более 30% ВКМ. Фибриллы коллагена имеют характерную трехспиральную структуру, которая обеспечивает жесткость

внеклеточного каркаса в тканевых нишах. Семейство коллагенов состоит из 28 членов и в зависимости от их надмолекулярной структуры и функции классифицируется на несколько подсемейств [57, 73, 131]. По локализации их можно разделить на коллагены базальных мембран и интерстициальные. В базальных мембранах клеток присутствуют коллагены типов IV, VII, XV, XVII и XIX, образующие сеть, которая определяет границы внутри тканей, отделяя, например, эпителиальные или эндотелиальные слои от интерстициального матрикса. Интерстициальные фибриллярные коллагены I и III, которые составляют 80–90% от общего количества коллагена, а также коллагены II, VI, VIII обеспечивают механическую прочность тканей и обильно представлены в органах, устойчивых к растяжению (кости, сухожилия, хрящи). Коллаген IX в значительном количестве присутствует в соединительных тканях и часто распределяется совместно с коллагеном II. Коллагены XI, XXIV, XXVII, XII, XIV, XX и X находятся в основном в сухожилиях и хрящах. Для эпителиальных тканей характерны коллагены XIII и XVII. К тканеспецифичным относятся коллаген XXVIII, который входит в состав базальных мембран клеток глии в периферической нервной системе, а также коллаген XXII, имеющий очень специфическую локализацию в миофасциальных соединениях [57]. Помимо структурной функции коллагеновые каркасы опосредуют передачу сигналов между клетками, что влияет на миграцию, адгезию, ангиогенез, развитие и восстановление тканей [66].

В дополнение к белковым структурам коллагенов в формировании каркаса ВКМ принимают участие нерастворимые гликопротеины. Ламинины — это семейство больших мультидоменных, гетеротримерных гликопротеинов. Образую сеть с коллагеном IV, они играют важную роль в структурной организации базальных мембран [8]. Помимо этого, ламинины взаимодействуют с клеточной поверхностью через связывание с интегринами, дистрогликанами и сульфатированными гликолипидами, что вносит вклад в модуляцию адгезии, дифференцировки, миграции, обеспечение стабильности фенотипа и устойчивости к апоптозу [52].

Эластин — высокополимеризованный нерастворимый гликопротеин, который формируется во время эмбрионального развития и детства и сохраняется почти всю жизнь, постепенно разрушаясь во взрослом возрасте и при старении [42]. Период полураспада эластина оценивается примерно в 70 лет [40]. Это фибриллярный белок с высокоэластичными характеристиками, хорошо представлен в тканях, которым необходима способность восстанавливать свою форму после растяжения (кожа, легкие, связки, сосуды) [24, 77]. Эластин содержит

два типа аминокислотных последовательностей, одна из которых отвечает за сшивание, а другая — за гидрофобность. Обширные сшивки в эластине как раз и обеспечивают высокую прочность и нерастворимость. Другие структурные белки, такие как фибриллины, фибулины и гликопротеины, ассоциированные с микрофибриллами, участвуют в формировании сложной структуры эластиновых волокон [77].

Аморфный компонент основного ВКМ, как уже упоминалось, состоит из гликопротеинов и протеогликанов. Гликопротеины — это белки с ковалентно присоединенными короткими разветвленными олигосахаридными цепями. Это самая многочисленная группа компонентов ВКМ, их определено около 200.

Наиболее известным среди этих молекул является фибронектин — широко распространенный мультидоменный гликопротеин, который присутствует в ВКМ большинства тканей. Фибронектин образует стабильные растворимые фибриллы вокруг клеток [109]. Его многодоменность позволяет одновременно связываться с рецепторами клеточной поверхности, коллагеном, протеогликанами и другими молекулами. Это обеспечивает связи между ВКМ и клетками через интегрины и другие рецепторы для регуляции клеточной адгезии, миграции и дифференцировки [41, 151]. Способность к образованию супрамолекулярных комплексов делает фибронектин важным регулятором организации и стабильности ВКМ, опосредует сборку фибрилл других белков, а также регулирует механические свойства, такие как натяжение, за счет конформационных изменений волокон [97].

Большинство гликопротеинов (тромбоспондины, тенасцины, остеоонектин, остеоопонтин, периостин, фибуллины, белок олигомерного матрикса хряща (COMP), белки семейства CCN) во внеклеточном пространстве участвуют в организации фибрилл коллагена, эластина и фибронектина, а также взаимодействуют с протеогликанами и депонируют ионы кальция [99]. Белки гликопротеинов способны связываться с разнообразными клеточными рецепторами (интегрины, синдеканы, рецепторы гиалуроновой кислоты (CD44), скавенджер-рецепторы (CD36), белок 6, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности (LRP-6)), таким образом активируя соответствующие сигнальные пути. Белки матрикса, связывая растворимые факторы роста (например, VEGF, FGF-2, латентный TGF- β), обеспечивают их пространственное взаимодействие с соответствующими рецепторами, тем самым модулируя активность ферментов [43, 104, 119].

Остеопонтин, локализуясь на мембране, опосредует адгезию и миграцию клеток. Во внутри-

клеточном пространстве тромбоспондины-1 и -4, остеоонектин и COMP регулируют уровень кальция в эндоплазматическом ретикулуме и выступают шаперонами для молекул ВКМ [36].

Тенасцины имеют три различных домена: подобный эпидермальному фактору роста (EGF), домен фибронектина III типа и фибриногеноподобную глобулу. Эти домены взаимодействуют с другими белками ВКМ, такими как коллагены, фибронектин, фибриллины, протеогликаны, факторы роста, хемокины и другие растворимые факторы. Кроме того, тенасцины модулируют клеточную адгезию через взаимодействие с интегринами. Они играют важную роль в эмбриональном развитии и патогенезе, а также, вероятно, в гомеостазе тканей [91]. Тенасцин-С связывается с фибронектином и может ингибировать миграцию клеток за счет связывания фибронектина и синдекана-4, а также передачу сигнала посредством интегринов [59]. Показано, что тенасцин-С участвует в морфогенезе тканей в ходе эмбриогенеза, его присутствие во взрослых тканях ограничено некоторыми нишами стволовых клеток, лимфоидными органами и сухожилиями [97]. При повреждении ткани в постэмбриональном периоде уровень тенасцина-С может увеличиваться. В этом случае он выступает в качестве эндогенной молекулы (молекулярного паттерна), ассоциированной с опасностью (DAMP), и рассматривается как маркер многих соединительнотканых патологий [136]. Тенасцин-W вовлечен в остеогенез и в избытке присутствует в специфических нишах стволовых клеток и в плотных соединительных тканях [118, 136], а тенасцин-R экспрессируется в центральной нервной системе и в основном связан с нейрогенезом [149].

Тромбоспондины ассоциированы с компонентами ВКМ, такими как гепарансульфат, и рецепторами на клеточной мембране. Тромбоспондин-1 связывает TGF- β и вовлечен в процессы заживления ран [81]. Тромбоспондин-2 участвует в сборке коллагена и способен ингибировать ангиогенез [98].

COMP или тромбоспондин-5 присутствует преимущественно в хряще и сухожилиях, способствует формированию коллагеновых фибрилл и модулирует адгезию хондроцитов к компонентам ВКМ через CD47 и интегрины [51, 114].

Протеогликаны — высокомолекулярные соединения, состоящие из ковалентно связанного белка (5–10%) и гликозаминогликанов (90–95%). Гликозаминогликаны представлены несulfатированными (гиалуроновая кислота) и sulfатированными молекулами (гепарин и хондроитин-, дерматан-, гепаран-, кератансульфаты) [69]. Благодаря гликозаминогликанам протеогликаны способны связывать многочисленные цитокины и факторы роста и удерживать их в ВКМ [70, 117]. У млекопитающих иден-

тифицировано около 36 протеогликанов, которые обнаруживаются как в интерстициальном ВКМ, так и в базальных мембранах. В зависимости от локализации и гомологии, протеогликанов делятся на четыре семейства: внутриклеточные, связанные с клеточной поверхностью, перичеллюлярные и внеклеточные [60]. К настоящему времени описан только один внутриклеточный протеогликан серглицин, участвующий в упаковке содержимого секреторных гранул. К внеклеточно секретируемым относятся гиалуроновая кислота, гиалектаны, лейцин-богатые протеогликанов (SLRPs).

Гиалуроновая кислота — это молекула с особыми свойствами, принципиально важная для физиологии клеточного микроокружения. Она синтезируется на клеточной мембране, не ассоциирована с белком, не сульфатирована, может нековалентно связываться с другими протеогликанами, локализуется в перичеллюлярном пространстве, связана с плазматической мембраной через гликопротеиновый рецептор или через свои синтазы. Гиалуроновая кислота играет ключевую роль в поддержании тканевого и репаративного гомеостаза, так как способствует удержанию воды, что обеспечивает пластичность и структурную целостность тканей [141]. SLRPs контролируют пространственные свойства тканей в процессе развития и гомеостаза, поскольку они связывают факторы роста, а также регулируют фибриллогенез коллагена [60]. Гиалектаны, помимо связывания с гиалуроновой кислотой, вовлечены в регуляцию многочисленных клеточных функций [21]. Перичеллюлярные протеогликанов, такие как перлекан и агрин, взаимодействуют с различными клеточными рецепторами и могут модулировать работу сердечно-сосудистой и опорно-двигательной систем [89]. Гиалуронан и версикан локализованы в интерстициальном ВКМ. Связываясь друг с другом, эти молекулы образуют длинные нити, которые играют важную роль в модуляции воспалительных реакций на инфекцию и повреждение тканей, а также в адгезии и миграции иммунных клеток [38, 146].

Краткий анализ современных представлений о структурных компонентах ВКМ показывает, что их механические свойства неотделимы от регуляторных эффектов. Физические свойства ВКМ, включая его жесткость, плотность, пористость, неразстворимость и топографию (пространственное расположение и ориентацию), служат физическими сигналами для клеток [142]. Механические свойства внеклеточных структур в основном воспринимаются клеточными рецепторами-интегринами, которые связывают внеклеточный матрикс с актиновым цитоскелетом внутри клеток. В ответ на эти входящие сигналы клетки соответствующим образом модулируют исходящий сигнал, что приводит к модифика-

ции ВКМ. Так, увеличение жесткости структур ВКМ вызывает кластеризацию интегринов, усиление локальной адгезии, активацию Rho и MAP киназ, что приводит к увеличению пролиферации и миграции клеток [142]. Кроме того, жесткость матрикса регулирует дифференцировку. Например, на мягких матрицах мезенхимальные стволовые клетки предпочитают нейрогенный путь, а на жестких — остеогенный [37]. Далее мы рассмотрим, как структуры матрикса участвуют в регуляции функциональной активности клеток не за счет основных структурных компонентов, а с помощью ассоциированных биологически активных медиаторов и продуктов деградации молекул ВКМ.

ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС КАК ДЕПО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ МЕДИАТОРОВ

Выступая в качестве резервуара для факторов роста и других растворимых медиаторов, перичеллюлярный ВКМ локализует регуляторные молекулы около поверхности клеток, а интерстициальный — обеспечивает градиент, по которому координируется клеточная активность. Компоненты ВКМ могут депонировать медиаторы, делая их неактивными, тем самым ингибируя их взаимодействие с рецепторами на клеточной поверхности [83]. Депонированные факторы роста и цитокины могут быть освобождены или активированы в результате протеазной активности клеток в ответ на сигналы из микроокружения [32, 107]. После высвобождения эти молекулы влияют на функциональную активность клеток, включая накопление ВКМ, его структуру, а также взаимодействие с другими клеточными компонентами. Такая неструктурная функция ВКМ, контролирующая пространственно-временное представление биоактивных медиаторов клеткам, обуславливает механизмы участия матрикса в физиологическом и репаративном гомеостазе [44, 122] (табл. 1).

Основными факторами роста, депонируемыми в ВКМ, являются TGF- β (связанный с коллагеном IV, фибронектином, витронектином, остеонектином, тромбоспондином, бетагликаном, бигликаном и декорином), активины, BMP, CTGF, FGF (взаимодействующие с фибриногеном, фибронектином, гепарансульфатами / гепарином, остеонектином), PDGF (ассоциированный с коллагенами I, II, III, IV, V, VI, фибронектином, витронектином, остеонектином, гиалуроновой кислотой), эпидермальный фактор роста (EGF), (IGF)-I и II, VEGF (взаимодействующие с фибронектином, гепарансульфатом / гепарином, ГК, остеонектином).

TGF- β — один из основных медиаторов, участвующих в регуляции продукции и депонирования ВКМ, в частности коллагенов и ламининов [2, 9, 71]. Он представлен тремя изоформами и продуцируется в ассоциации со вторым белком — TGF- β -связанным

протеином. Во внеклеточном пространстве этот комплекс в неактивной форме находится в связи с фибриллярными белками (фибронектинами, фибриллинами, фибулинами), создавая резервуар TGF- β . Аморфные компоненты (гепарансульфат, протеогликаны) также могут связываться с изоформами TGF- β и регулировать локальные градиенты и активность фактора роста [10, 82, 87, 98]. Активный фактор высвобождается в результате протеолитической деградации или механической деформации комплекса [98]. Кроме того, тромбоспондин-1 является эндогенным активатором TGF- β 1 во время репарации и ремоделирования тканей, вызывая высвобождение активного TGF- β 1 посредством непротеолитического механизма [98, 100, 123, 124]. Протеогликаны бигликан и декорин ингибируют активность членов семейства TGF- β [34], связываясь с их рецепторами [62]. Среди других членов суперсемейства TGF- β необходимо отметить BMP и активины, которые секвестрируются в ВКМ, в основном взаимодействуя с фибриллином и коллагеном IV [78].

CTGF является нижележащим медиатором каскада TGF- β . Он экспрессируется совместно с TGF- β и стимулирует пролиферацию клеток и синтез ВКМ. Сверхактивация пути TGF- β индуцирует повышенную экспрессию CTGF, что приводит к аномальному локальному отложению компонентов ВКМ и фиброзу. Помимо TGF- β , другие модуляторы экспрессии CTGF включают VEGF, TNF- α и активные формы кислорода (АФК) [47, 74].

FGF тесно связан с ВКМ, особенно с гепарансульфатами [103]. Воздействуя на его рецептор (FGFR), можно регулировать синтез специфиче-

ских компонентов ВКМ, таких как коллагены, ламинины и фибронектин [11, 65, 85, 125].

Активность и диффузия в ткани PDGF регулируются связыванием с компонентами ВКМ, такими как декорин, остеонектин, сульфатированные гликозаминогликаны, которые изолируют PDGF во внеклеточном пространстве в неактивной форме и ингибируют его действие [50, 55, 130]. Точно так же VEGF после выхода из клетки остается пространственно ограниченным за счет взаимодействия с гепарансульфатами [113, 148]. IGF-1,-2 регулируют отложение коллагена.

Установлено, что некоторые цитокины могут непосредственно связываться со специфическими компонентами ВКМ, в результате чего их эффекты локализуются в определенных областях и/или они могут храниться в матриксе для последующего высвобождения. ВКМ содержит большое количество цитокинов и хемокинов, секретируемых, например, иммунными клетками, проникающими в ткани при повреждении. Многие белки ВКМ имеют сродство к этим молекулам, создавая хемоаттрактантный и иммуномодулирующий градиенты, дополнительно привлекая и активируя поступающие иммунные клетки. Показано, что гликопротеины, такие как витронектин и версикан, способны связывать интерлейкины (IL), гепарансульфат связывает IL-4 [80], интерферон (IFN) γ [79] и IL-7 [5]. Точно так же IL-7 и IL-2 взаимодействуют с фибронектином [5], ламинином и коллагеном IV; TNF- α [139] – с фибронектином [3] и ламинином [54]. Наконец, тенасцин-С связывает CCL21, что играет роль в рекрутировании регуляторных Т-клеток [133].

Таблица 1. Структурные компоненты, участвующие в депонировании биоактивных молекул

Молекулы ВКМ	Биоактивные молекулы
Тромбоспондин-1	Факторы роста: TGF- β 1
Агрин	Факторы роста: TGF- β 1, TGF- β 2
Гепаран сульфат	Факторы роста: TGF- β 1, TGF- β 2, FGF Хемокины: CXCL8
Гепарин	Факторы роста: FGF, VEGF, PDGF, HGF Цитокины: IL-4, IFN γ , RANTES, IL-7
Тенасцин-С	Факторы роста: семейство TGF- β , семейство FGF, VEGF, PDGF, IGF-BPs Цитокины: CCL21
Фибронектин плазмы	Факторы роста: VEGF, BMP-1, HGF, FGF-2, PDGF, TGF- β 1
Фибронектин тканевой	Цитокины: IL-7, IL-2, TNF- α
Ламинин	Цитокины: IL-7, IL-2, TNF- α
Фибриллин-1	Факторы роста: TGF- β 1, BMPs
Бигликан	Факторы роста: TGF- β 1, TNF- β , BMP-2, BMP-4, BMP-6, WISP1
ЕСМ-1	Факторы роста: TGF- β 1
Декорин	Факторы роста: TGF- β 1, PDGF, CTGF, WISP1, LRP1

Примечание. Адаптировано из [44, 88].

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРОДУКТЫ ДЕГРАДАЦИИ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА

В результате физиологического ремоделирования многочисленные структурные компоненты ВКМ подвергаются ограниченному протеолизу, что приводит к высвобождению фрагментов, проявляющих биологическую активность. Кроме того, неферментативные воздействия, такие как адсорбция, гетеротипическое связывание, механические воздействия, опосредуемые клетками, денатурация, самосборка, АФК, также могут высвобождать биоактивные матриксные участки в ВКМ [28, 68].

Фрагменты молекул, которые образуются в результате протеолитического расщепления ВКМ и имеют отличные от исходных молекул биологические функции, предложено называть матрикинами [145].

К настоящему времени описан целый ряд таких медиаторов — производных различных компонентов матрикса. Биоактивные матрикины получены из коллагенов разных типов: IV — аррестин, канстатин, тумстатин и метастатин, XVIII — эндостатин и неостатин, VIII — вастатин, XV — рестин [129]. В результате протеолиза фибронектина образуется анастеллин, перлекан - эндорепеллин, эластин - пептиды, полученные из эластина, или эластокины [70].

Биологическая активность матрикинов опосредована сетью взаимодействия, которую они образуют с интегринами и рецепторами факторов роста. Они регулируют многочисленные биологические процессы, такие как аутофагия, ангиогенез, адипогенез, фиброз, рост опухолей, метастазирование и заживление ран [7]. Показано, что ряд коллаген-производных матрикинов обладают антиангиогенными и/или противоопухолевыми свойствами [94, 111]. Фрагменты из матриклеточных гликопротеинов, таких как остеонектин и тромбоспондины, а также эластокины способны как усиливать ангиогенез, так и проявлять антиангиогенную активность с большей эффективностью, чем полноразмерные молекулы (в случае тромбоспондинов). Изменение состояния сосудов, предположительно, может быть обусловлено влиянием матрикинов на поведение эндотелиальных клеток за счет конкуренции с интактными компонентами ВКМ за взаимодействие с интегринами [7]. Эластокины показали эффективность в физиологическом поддержании артерий и предотвращении фотостарения кожи [77]. Канстатин имеет антилимфангиогенное действие и модулирует активность потенциал-зависимых кальциевых каналов в кардиомиоцитах [105], пептиды эндостатина обладают антифибротическим действием [110].

При физиологическом ремоделировании ВКМ локальная биоактивность матрикинов способствует поддержанию гомеостаза тканей. Однако в патологических ситуациях, когда баланс нарушает-

ся в пользу деградации ВКМ, повышение уровня матрикинов может внести значительный вклад в развитие патологий. Отмечена роль матрикинов в прогрессии фиброза, рака, сердечно-сосудистых, легочных заболеваний [62].

МОДУЛЯЦИЯ СВОЙСТВ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА ФАКТОРАМИ МИКРООКРУЖЕНИЯ:

“ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ” ГИПОКСИЯ

Свойства ВКМ в локальных тканевых нишах зависят от факторов конкретного микроокружения. Это, в свою очередь, может вносить вклад в регуляцию поведения как матрикс-продуцирующих клеток, так и других клеточных популяций, населяющих эти ткани. К внеклеточным факторам, которые оказывают влияние на состояние ВКМ, надо отнести такие, как pH [149], температура, механические стимулы, регуляторные молекулы, клеточные метаболиты [44], pO_2 [107]. Среди перечисленных уровень O_2 является одним из наиболее важных, о чем свидетельствует все возрастающий интерес к изучению уровне O_2 как фактора локального микроокружения.

Концентрация кислорода в тканях человека колеблется от 1 до 11% [20]. В некоторых тканях концентрация O_2 является относительно высокой, как в почечной ткани (около 10%) [95]. Физиологические значения O_2 могут быть намного ниже в некоторых тканевых нишах, например в костном мозге, где этот показатель составляет от 1.3 до 4.2% [132]. Для обозначения уровня O_2 в тканях предложены термины “in situ нормоксия” [61], “физиоксия” [20] или “физиологическая” гипоксия [4]. Последнего определения мы придерживаемся в своих работах [17, 18].

Выяснение механизмов влияния уровня O_2 на клеточную физиологию крайне важно как для фундаментальных, так и прикладных исследований. В экспериментах по изучению нормальной физиологии клеток необходимо учитывать вопросы оксигенации при создании микроокружения in vitro. Это влияет на молекулярный, метаболический и секреторный профиль клеток. В нашей лаборатории подробно исследованы особенности функциональной активности малокоммитированных предшественников стромального дифферона — мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (МСК) при “физиологической” гипоксии [17, 18]. Мы показали, что в таких условиях МСК существенным образом модифицируют функциональную активность, демонстрируя более высокий пролиферативный потенциал, сниженный уровень ответа на дифференцировочные стимулы, увеличение ангиогенной активности, что связано, по-видимому, с увеличением вклада гликолитической составляющей в продукцию АТФ [17].

ВКМ является динамичной структурой, ремоделирование которой также связано с уровнем O_2 в клеточном микроокружении. Учитывая, что именно клетки стромального дифферона являются основными продуцентами ВКМ в организме, логично проанализировать данные относительно особенностей ВКМ таких клеток при тканевых уровнях O_2 [1].

Адаптация клеток к снижению уровня O_2 в микроокружении происходит через гипоксия-зависимый сигнальный путь при активации транскрипционного фактора, индуцируемого гипоксией (HIF) [126]. В том числе регулируются процессы гликолиза, ангиогенеза, клеточного цикла, апоптоза, развития и дифференцировки [53]. Рассмотрение роли гипоксии в ремоделировании ВКМ в основном опирается на исследования острого гипоксического / ишемического влияния на клетки [14, 48]. Известно, что при снижении уровня O_2 регуляция продукции матрикса также опосредуется HIF-1 α , транскрипционными мишенями которого являются как структурные, так и регуляторные молекулы ВКМ [107]. Показано, что после коротких гипоксических воздействий происходит HIF-зависимое увеличение экспрессии генов коллагенов [13, 30, 116], фибронектина [58, 92], фибулинов и агреккана [92], а также синтеза компонентов ВКМ [67, 75]. При этом протеомный анализ МСК после гипоксического стресса выявил снижение количества коллагенов COL1a2, COL1a1 и COL3a1 и белков, связанных с организацией и деградацией ВКМ, (TIMP2, FBLN2, FBN1, COL14a2, LAMA5, ECM1 и SPARC), а также изменения в сигнальных путях, регулирующих метаболизм гликозаминогликанов и фибриллярных белков [15]. Основные эффекты были связаны с белками, обеспечивающими прочность и механическую стабильность коллагеновых фибрилл [112].

После гипоксического воздействия HIF-регулируемая экспрессия пролилгидроксилазы и лизилгидроксилазы, а также пострасяционная модификация коллагенов, которая обеспечивает выравнивание фибрилл и увеличение жесткости ВКМ, показана в стромальных клетках из опухолей [6, 35, 46, 64]. Эти эффекты могли быть обусловлены увеличением продукции лизилоксидаз и лизилоксидаз-подобных ферментов, ответственных за образование поперечных сшивок между коллагеновыми волокнами, что может способствовать миграции [12, 26, 46]. Кроме того, продемонстрировано увеличение транскрипции матриксных металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9, деградирующих молекулы ВКМ [23, 96], а также активатора плазминогена урокиназного типа и рецептора к нему, изменяющих взаимодействие ВКМ-интегрины [16]. Гипоксия также модулирует адгезию клеток к ВКМ посредством изменения экспрессии субъединиц интегринов. Через

HIF-зависимый путь увеличивалась транскрипция интегринов или их субъединиц: $\beta 1$ – в фибробlastах, $\alpha v \beta 3$ – в МСК плаценты [25].

Интерес к гипоксическим эффектам на физиологию ВКМ клеток стромального дифферона, в частности МСК, постоянно растет в связи с востребованностью этих клеток в регенеративной медицине и тканевой инженерии. Однако данных о физиологическом гомеостазе матрикса стромальных предшественников при длительных гипоксических воздействиях крайне мало. После остеоиндукции при уровне O_2 1–10% в МСК выявлено снижение экспрессии генов, кодирующих белки остематрикса – *SPP1* (остеопонтин) и *BGLAP* (остеокальцин) [143, 149] *IBSP* (костный сиалобелок, связывающий интегрины) [33, 39], *COL1A1* [149], а также основного остеогенного транскрипционного фактора *RUNX2* [149]. В гипоксических условиях МСК более активно отвечали на хондрогенные стимулы, что проявилось в увеличении транскрипции “хондро”-генов: *SOX6*, *SOX5*, *SOX9* [71, 90] *COL2A1*, *AGC1* [90], а также продукции компонентов матрикса, характерных для ткани хряща: несulfатированных гликозаминогликанов, хондроитин-4-сульфата, агреккана [101], коллагена II, IX, XI типов [71].

Таким образом, продукция и деградация ВКМ клетками стромального дифферона, в частности МСК, напрямую зависит от уровня O_2 . Особенности формируемого при этом стромального пространства могут определять функциональную активность клеток *in vivo*. Исследование гипоксия-зависимых эффектов на ВКМ клеток стромального дифферона различной коммитированности имеет большое значение, поскольку от этого может зависеть как их вовлечение в физиологические и репаративные процессы *in vivo*, так и применение в протоколах регенеративной медицины и тканевой инженерии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Организация внеклеточного матрикса многоклеточных весьма консервативна. Вне зависимости от ткани в нем всегда присутствуют основные структурные компоненты: белки, гликопротеины, протеоглики, гликозаминогликаны. С другой стороны, ВКМ демонстрирует удивительное разнообразие качественной и количественной представленности этих компонентов, обеспечивая тканеспецифичность. Наиболее ярким примером могут служить рыхлая и плотная соединительные ткани, представленные дермой кожи и костным матриксом, соответственно. В связи с этим исследование фундаментальных механизмов участия ВКМ в регуляции физиологического микроокружения является одним из наиболее востребованных направлений в современной клеточной физиологии.

К настоящему времени убедительно показано, что взаимодействие компонентов ВКМ создает структурный каркас тканей через сеть взаимодействий, приводящих к образованию макромолекулярных комплексов, таких как коллагеновые фибриллы и эластические волокна. Эти структуры не только обеспечивают механическую опору, но и вовлекаются во взаимодействие с клетками, регулируя их рост и поведение. Эти контакты реализуются по принципу обратной связи (рис. 1) [27, 45]. Клетки производят, секретируют, запасают и ремоделируют ВКМ, адаптируя состав и топографию к конкретным условиям микроокружения. ВКМ, в свою очередь, передает сигналы клеткам [44]. Такой механизм обратной связи необходим для быстрой реакции клеток на изменения окружающей среды. Эффекты ВКМ могут быть по-разному реализованы. ВКМ способен напрямую связывать различные типы рецепторов клеточной поверхности, тем самым опосредуя закрепление клеток и регулируя пути, участвующие во внутриклеточной передаче сигналов и механотрансдукции. Кроме того, ВКМ может действовать за счет неканонического представления факторов роста и других биологически активных медиаторов, а также высвобождать в ре-

зультате ограниченного протеолиза функциональные фрагменты – матрикины.

Двунаправленное взаимодействие клеток и матрикса создает специфические тканевые ниши, представляющие структурно-функциональные единицы тканей. Исследование роли неклеточных факторов микроокружения, таких как уровень O_2 , АФК, воспалительных цитокинов и др., может внести существенный вклад в углубление представлений о взаимодействии всех компонентов ниши в обеспечении и поддержании физиологического гомеостаза.

Понимание физиологии ВКМ необходимо для самых разных областей биологии: от эмбрионального развития до физиологического, репаративного, патологического ремоделирования тканей взрослого организма. В связи с этим весьма востребованными представляются современные направления исследований, связанные с получением ВКМ от различных типов клеток при моделировании факторов локального микроокружения. Эти структуры могут быть использованы не только для оценки влияния среды на состав и функциональную активность ВКМ, но и для разработки протоколов направленной модификации свойств клеток при использовании в каче-

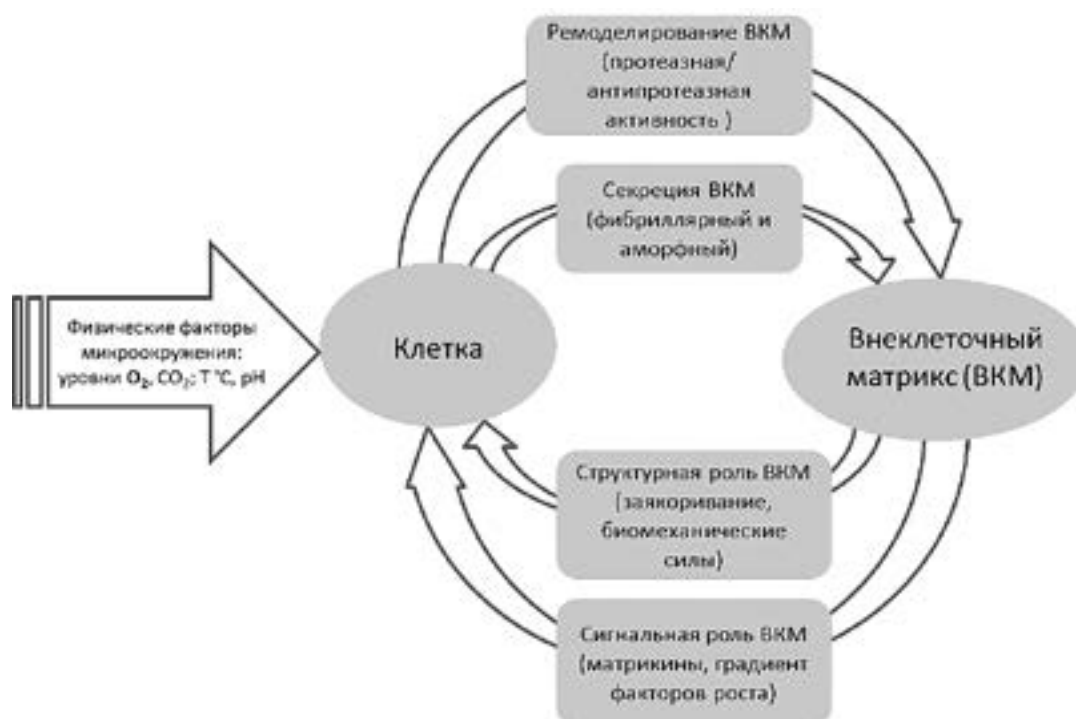


Рис. 1. Двунаправленная взаиморегуляция в системе клетка – внеклеточный матрикс. Клетки постоянно продуцируют ВКМ, а также молекулы, участвующие в его ремоделировании (протеазы и их ингибиторы). ВКМ обеспечивает физический каркас и депонирование биологически активных медиаторов, экскретируемых клетками. Ремоделирование ВКМ приводит к образованию продуктов, которые могут влиять как на исходные продуцирующие клетки, так и на другие клеточные компоненты микроокружения. Гомеостаз такой структурно-функциональной единицы поддерживается по принципу обратной связи между клеточными и неклеточными элементами и регулируется внутренними (клетка-матрикс) и внешними взаимодействиями (физические факторы микроокружения).

стве подложек. Кроме того, высокая биологическая активность открывает хорошие перспективы для поиска подходов к использованию ВКМ в качестве мишени терапевтического воздействия. Проведение подобного рода исследований позволит не только расширить фундаментальные представления о физиологии локальных тканевых ниш, но повысит терапевтический потенциал новых стратегий, основанных на использовании внеклеточного матрикса.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-00062

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Матвеева Д.К., Андреева Е.П. Регуляторная активность децеллюляризованного матрикса мультипотентных мезенхимных стромальных клеток // Цитология. 2020. Т. 62. № 10. С. 699–715. <https://doi.org/10.31857/S004137712010003X>
2. Akalu A., Brooks P.C. Matrix, extracellular and interstitial // Encyclopedia of molecular cell biology and molecular medicine / ed. Meyers R.A. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006. P. mcb.200400091. <https://doi.org/10.1002/3527600906.mcb.200400091>
3. Alon R., Cahalon L., Hershkovich, et al. TNF-alpha binds to the N-terminal domain of fibronectin and augments the beta 1-integrin-mediated adhesion of CD4+ T lymphocytes to the glycoprotein // J. Immunol. 1994. V. 152. № 3. P. 1304–1313.
4. Antebi B., Rodriguez L.A. 2nd, Walker K.P. 3rd, et al. Short-term physiological hypoxia potentiates the therapeutic function of mesenchymal stem cells // Stem. Cell. Res. Ther. 2018. V. 9(1). P. 265. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1007-x>
5. Ariel A., Hershkovich R., Cahalon L. et al. Induction of T cell adhesion to extracellular matrix or endothelial cell ligands by soluble or matrix-bound interleukin-7 // Eur. J. Immunol. 1997. V. 27. № 10. P. 2562–2570. <https://doi.org/10.1002/eji.1830271015>
6. Aro E., Khatri R., Gerard-O'Riley R. et al. Hypoxia-inducible Factor-1 (HIF-1) but Not HIF-2 Is Essential for Hypoxic Induction of Collagen Prolyl 4-Hydroxylases in Primary Newborn Mouse Epiphyseal Growth Plate Chondrocytes // J. Biol. Chem. 2012. V. 287. № 44. P. 37134–37144. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.352872>
7. Arroyo A.G., Iruela-Arispe M.L. Extracellular matrix, inflammation, and the angiogenic response // CVR. 2010. V. 86. № 2. P. 226–235. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq049>
8. Aumailley M., Smyth N. The role of laminins in basement membrane function // J. Anatomy. 1998. V. 193. № 1. P. 1–21. <https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.1998.19310001.x>
9. Bai T., Chen C.-C., Lau L.F. Matricellular protein CCN1 activates a proinflammatory genetic program in murine macrophages // J. Immunol. 2010. V. 184. № 6. P. 3223–3232. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902792>
10. Bányai L., Sonderegger P., Patthy L. Agrin Binds BMP2, BMP4 and TGFβ1 // PLoS ONE / ed. Kobe B. 2010. V. 5. № 5. P. e10758. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010758>
11. Baril P., Gangeswaran R., Mahon P.C., et al. Periostin promotes invasiveness and resistance of pancreatic cancer cells to hypoxia-induced cell death: role of the β4 integrin and the PI3k pathway // Oncogene. 2007. V. 26. № 14. P. 2082–2094. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210009>
12. Barker H.E., Cox T.R., Erler J.T. The rationale for targeting the LOX family in cancer // Nat. Rev. Cancer. 2012. V. 12. № 8. P. 540–552. <https://doi.org/10.1038/nrc3319>
13. Berg J.T., Breen E.C., Fu Z. et al. Alveolar hypoxia increases gene expression of extracellular matrix proteins and Platelet-derived Growth Factor-B in lung parenchyma // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 1998. V. 158. № 6. P. 1920–1928. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.6.9804076>
14. Beyer C., Schett G., Gay S., et al. Hypoxia. Hypoxia in the pathogenesis of systemic sclerosis // Arthritis Res. Ther. 2009. V. 11. № 2. P. 220. <https://doi.org/10.1186/ar2598>
16. Braga C.L., Da Silva L.R., Santos R.T. et al. Proteomics profile of mesenchymal stromal cells and extracellular vesicles in normoxic and hypoxic conditions // Cytotherapy. 2022. V. 24. № 12. P. 1211–1224. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2022.08.009>
17. Büchler P., Reber H.A., Tomlinson J.S., et al. Transcriptional regulation of urokinase-type plasminogen activator receptor by hypoxia-inducible factor 1 is crucial for invasion of pancreatic and liver cancer // Neoplasia. 2009. V. 11. № 2. P. 196–IN12. <https://doi.org/10.1593/neo.08734>
18. Buravkova L.B., Andreeva E.R., Gogvadze V. et al. Mesenchymal stem cells and hypoxia: Where are we? // Mitochondrion. 2014. V. 19. P. 105–112. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2014.07.005>
19. Buravkova L.B., Rylova Y.V., Andreeva E.R. et al. Low ATP level is sufficient to maintain the uncommitted state of multipotent mesenchymal stem cells // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects. 2013. V. 1830. № 10. P. 4418–4425. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.05.029>
20. Campbell I.D., Humphries M.J. Integrin structure, activation, and interactions // Cold. Spring. Harb. Perspect. Biol. 2011. V. 3. № 3. P. a004994–a004994. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004994>
21. Carreau A., Hafny-Rahbi B.E., Matejuk A., et al. Why is the partial oxygen pressure of human tissues a crucial parameter? Small molecules and hypoxia //

- J. Cell. Mol. Med. 2011. V. 15. № 6. P. 1239–1253. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2011.01258.x>
22. Chan C.K., Rolle M.W., Potter-Perigo S. et al. Differentiation of cardiomyocytes from human embryonic stem cells is accompanied by changes in the extracellular matrix production of versican and hyaluronan // J. Cell. Biochem. 2010. V. 111. № 3. P. 585–596. <https://doi.org/10.1002/jcb.22744>
 23. Chen X.D., Fisher L.W., Robey P.G. et al. The small leucine-rich proteoglycan biglycan modulates BMP-4-induced osteoblast differentiation // FASEB j. 2004. V. 18. № 9. P. 948–958. <https://doi.org/10.1096/fj.03-0899com>
 24. Choi J.Y., Jang Y.S., Min S.Y. et al. Overexpression of MMP-9 and HIF-1 α in breast cancer cells under hypoxic conditions // J. Breast Cancer. 2011. V. 14. № 2. P. 88. <https://doi.org/10.4048/jbc.2011.14.2.88>
 25. Chung M.I., Miao M., Stahl R.J. et al. Sequences and domain structures of mammalian, avian, amphibian and teleost tropoelastins: Clues to the evolutionary history of elastins // Matrix. Biol. 2006. V. 25. № 8. P. 492–504. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2006.08.258>
 26. Cowden Dahl K.D., Robertson S.E., Weaver V.M. et al. Hypoxia-inducible Factor regulates $\alpha\text{v}\beta 3$ integrin cell surface expression // MBoC. 2005. V. 16. № 4. P. 1901–1912. <https://doi.org/10.1091/mbc.e04-12-1082>
 27. Cox T.R., Bird D., Baker A.M. et al. LOX-mediated collagen crosslinking is responsible for fibrosis-enhanced metastasis // Cancer. Res. 2013. V. 73. № 6. P. 1721–1732. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2233>
 28. Daley W.P., Yamada K.M. ECM-modulated cellular dynamics as a driving force for tissue morphogenesis // Curr. Opin. Genet. Dev. 2013. V. 23. № 4. P. 408–414. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2013.05.005>
 29. Davis G.E., Bayless K.J., Davis M.J. et al. Regulation of tissue injury responses by the exposure of matricryptic sites within extracellular matrix molecules // Am. J. Pathol. 2000. V. 156. № 5. P. 1489–1498. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65020-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65020-1)
 30. De Laporte L., Rice J.J., Tortelli F. et al. Tenascin C promiscuously binds growth factors via its fifth fibronectin type III-like domain // PLoS ONE / ed. Engler A.J. 2013. V. 8. № 4. P. e62076. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062076>
 31. Deschene K., Céleste C., Boerboom D. et al. Hypoxia regulates the expression of extracellular matrix associated proteins in equine dermal fibroblasts via HIF1 // J. Dermatol. Sci. 2012. V. 65. № 1. P. 12–18. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2011.09.006>
 32. Desnoyers L., Arnott D., Pennica D. WISP-1 binds to decorin and biglycan // J. Biol. Chem. 2001. V. 276. № 50. P. 47599–47607. <https://doi.org/10.1074/jbc.M108339200>
 33. Discher D.E., Mooney D.J., Zandstra P.W. Growth factors, matrices, and forces combine and control stem cells // Science. 2009. V. 324. № 5935. P. 1673–1677. <https://doi.org/10.1126/science.1171643>
 34. Dos Santos F., Andrade P.Z., Boura J.S., et al. Ex vivo expansion of human mesenchymal stem cells: A more effective cell proliferation kinetics and metabolism under hypoxia // J. Cell. Physiol. 2009. P. n/a–n/a. <https://doi.org/10.1002/jcp.21987>
 35. Drogue R., Cabello-Verrugio C., Riquelme C., et al. Extracellular proteoglycans modify TGF- β bioavailability attenuating its signaling during skeletal muscle differentiation // Matrix. Biol. 2006. V. 25. № 6. P. 332–341. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2006.04.004>
 36. Eisinger-Mathason T.S.K., Zhang M., Qiu Q. et al. Hypoxia-dependent modification of collagen networks promotes sarcoma metastasis // Cancer. Discov. 2013. V. 3. № 10. P. 1190–1205. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0118>
 37. Emerson R.O., Sage E.H., Ghosh J.G., Clark J.I. Chaperone-like activity revealed in the matricellular protein SPARC // J. Cell. Biochem. 2006. V. 98. № 4. P. 701–705. <https://doi.org/10.1002/jcb.20867>
 38. Engler A.J., Sen S., Sweeney H.L., Discher D.E. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification // Cell. 2006. Vol. 126. № 4. P. 677–689. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.06.044>
 39. Evanko S.P., Potter-Perigo S., Bollyky P.L. et al. Hyaluronan and versican in the control of human T-lymphocyte adhesion and migration // Matrix. Biol. 2012. V. 31. № 2. P. 90–100. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2011.10.004>
 40. Fehrer C., Brunauer R., Laschober G. et al. Reduced oxygen tension attenuates differentiation capacity of human mesenchymal stem cells and prolongs their lifespan: Mesenchymal stem cells and reduced oxygen tension // Aging. Cell. 2007. V. 6. № 6. P. 745–757. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2007.00336.x>
 41. Fhayli W., Boëté Q., Harki O. et al. Rise and fall of elastic fibers from development to aging. Consequences on arterial structure-function and therapeutical perspectives // Matrix. Biol. 2019. V. 84. P. 41–56. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2019.08.005>
 42. Fonta C.M., Arnoldini S., Jaramillo D. et al. Fibronectin fibers are highly tensed in healthy organs in contrast to tumors and virus-infected lymph nodes // Matrix. Biol. Plus. 2020. V. 8. P. 100046. <https://doi.org/10.1016/j.mbplus.2020.100046>
 43. Frantz C., Stewart K.M., Weaver V.M. The extracellular matrix at a glance // J. Cell. Sci. 2010. V. 123. № 24. P. 4195–4200. <https://doi.org/10.1242/jcs.023820>
 44. Garg P., Yang S., Liu A. et al. Thrombospondin-1 opens the paracellular pathway in pulmonary microvascular endothelia through EGFR/ErbB2 activation // Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. 2011. V. 301. № 1. P. L79–L90. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00287.2010>
 45. Gattazzo F., Urciuolo A., Bonaldo P. Extracellular matrix: A dynamic microenvironment for stem cell

- niche // *Biochim. Biophys. Acta*. 2014. V. 1840. № 8. P. 2506–2519. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.01.010>
46. Geiger B., Yamada K.M. Molecular architecture and function of matrix adhesions // *Cold. Spring. Harb. Perspect. Biol.* 2011. V. 3. № 5. P. a005033. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a005033>
 47. Gilkes D.M., Semenza G.L., Wirtz D. Hypoxia and the extracellular matrix: drivers of tumour metastasis // *Nat. Rev. Cancer*. 2014. V. 14. № 6. P. 430–439. <https://doi.org/10.1038/nrc3726>
 48. Gillan L., Matei D., Fishman D.A. et al. Periostin secreted by epithelial ovarian carcinoma is a ligand for alpha(V)beta(3) and alpha(V)beta(5) integrins and promotes cell motility // *Cancer. Res.* 2002. V. 62. № 18. P. 5358–5364
 49. Gillies R.J., Gatenby R.A. Hypoxia and adaptive landscapes in the evolution of carcinogenesis // *Cancer. Metastasis. Rev.* 2007. Vol. 26. № 2. P. 311–317. <https://doi.org/10.1007/s10555-007-9065-z>
 50. Gregory K.E., Ono R.N., Charbonneau N.L. et al. The prodomain of BMP-7 targets the BMP-7 complex to the extracellular matrix // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. № 30. P. 27970–27980. <https://doi.org/10.1074/jbc.M504270200>
 51. Hakuno D., Kimura N., Yoshioka M. et al. Periostin advances atherosclerotic and rheumatic cardiac valve degeneration by inducing angiogenesis and MMP production in humans and rodents // *J. Clin. Invest.* 2010. V. 120. № 7. P. 2292–2306. <https://doi.org/10.1172/JCI40973>
 52. Halász K., Kassner A., Mörgelin M. et al. COMP acts as a catalyst in collagen fibrillogenesis // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. № 43. P. 31166–31173. <https://doi.org/10.1074/jbc.M705735200>
 53. Halper J., Kjaer M. Basic components of connective tissues and extracellular matrix: elastin, fibrillin, fibulins, fibrinogen, fibronectin, laminin, tenascins and thrombospondins // *Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases* / ed. Halper J. Dordrecht: Springer Netherlands, 2014. V. 802. P. 31–47. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7893-1_3
 54. Haque N., Rahman M.T., Abu Kasim N.H. et al. Hypoxic culture conditions as a solution for mesenchymal stem cell based regenerative therapy // *Sci. World J.* 2013. V. 2013. P. 1–12. <https://doi.org/10.1155/2013/632972>
 55. Herschkoviz R., Goldkorn I., Lider O. Tumour necrosis factor-alpha interacts with laminin and functions as a pro-adhesive cytokine // *Immunology*. 1995. V. 85. № 1. P. 125–130.
 56. Heymann F., Tacke F. Immunology in the liver – from homeostasis to disease // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. V. 13. № 2. P. 88–110. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.200>
 57. Hinz B. The extracellular matrix and transforming growth factor-β1: Tale of a strained relationship // *Matrix. Biol.* 2015. Vol. 47. P. 54–65. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.05.006>
 58. Holmes D.F., Lu Y., Starborg T. et al. Collagen fibril assembly and function // *Curr. Top. Dev. Biol.* 2018. V. 130. P. 107–142. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2018.02.004>
 59. Hu X., Wu R., Shehadeh L.A. et al. Severe hypoxia exerts parallel and cell-specific regulation of gene expression and alternative splicing in human mesenchymal stem cells // *BMC Genomics*. 2014. V. 15. № 1. P. 303. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-303>
 60. Huang W., Chiquet-Ehrismann R., Moyano J.V. et al. Interference of tenascin-C with syndecan-4 binding to fibronectin blocks cell adhesion and stimulates tumor cell proliferation // *Cancer. Res.* 2001. V. 61. № 23. P. 8586–8594.
 61. Iozzo R.V., Murdoch A.D. Proteoglycans of the extracellular environment: clues from the gene and protein side offer novel perspectives in molecular diversity and function // *FASEB. J.* 1996. V. 10. № 5. P. 598–614.
 62. Ivanovic Z. Hypoxia or in situ normoxia: The stem cell paradigm // *J. Cell. Physiol.* 2009. V. 21. № 2. P. 271–275. <https://doi.org/10.1002/jcp.21690>
 63. Jariwala N., Ozols M., Bell M. et al. Matrikines as mediators of tissue remodeling // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2022. V. 185. P. 114240. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114240>
 64. Järvinen T.A.H., Prince S. Decorin: a growth factor antagonist for tumor growth inhibition // *Biomed. Res. Int.* 2015. V. 2015. P. 1–11. <https://doi.org/10.1155/2015/654765>
 65. Jean C., Gravelle P., Fournie J.J. et al. Influence of stress on extracellular matrix and integrin biology // *Oncogene*. 2011. V. 30. № 24. P. 2697–2706. <https://doi.org/10.1038/onc.2011.27>
 66. Johansson M.W., Annis D.S., Mosher D.F. α M β 2 Integrin-mediated adhesion and motility of IL-5-stimulated eosinophils on periostin // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2013. V. 48. № 4. P. 503–510. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0150OC>
 67. Kadler K.E., Baldock C., Bella J., Boot-Handford R.P. Collagens at a glance // *J. Cell Sci.* 2007. V. 120. № 12. P. 1955–1958. <https://doi.org/10.1242/jcs.03453>
 68. Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer // *Nat. Rev. Cancer*. 2016. V. 16. № 9. P. 582–598. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.73>
 69. Kalluri R., Cantley L.G., Keraschki D., Neilson E.G. Reactive oxygen species expose cryptic epitopes associated with autoimmune goodpasture syndrome // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. № 26. P. 20027–20032. <https://doi.org/10.1074/jbc.M904549199>
 70. Karamanos N.K., Piperigkou Z., Theocharis A.D. et al. Proteoglycan chemical diversity drives multifunctional cell regulation and therapeutics // *Chem. Rev.* 2018. V. 118. № 18. P. 9152–9232. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00354>

71. Karamanos N.K., Theocharis A.D., Piperigkou Z. et al. A guide to the composition and functions of the extracellular matrix // FEBS J. 2021. V. 288. № 24. P. 6850–6912. <https://doi.org/10.1111/febs.15776>
72. Khan A.A., Bose C., Yam L.S., Soloski M.J., Rupp F. Physiological regulation of the immunological synapse by agrin // Science. 2001. V. 292. № 5522. P. 1681–1686. <https://doi.org/10.1126/science.1056594>
73. Khan W.S., Adesida A.B., Tew S.R. et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells express the pericyte marker 3G5 in culture and show enhanced chondrogenesis in hypoxic conditions: BMSs express pericyte markers in culture // J. Orthop. Res. 2010. V. 28. № 6. P. 834–840. <https://doi.org/10.1002/jor.21043>
74. Kirkness M.W., Lehmann K., Forde N.R. Mechanics and structural stability of the collagen triple helix // Cur. Op. Chem. Biol. 2019. V. 53. P. 98–105. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2019.08.001>
75. Kühn B., Del Monte F., Hajjar R.J. et al. Periostin induces proliferation of differentiated cardiomyocytes and promotes cardiac repair // Nat. Med. 2007. V. 13. № 8. P. 962–969. <https://doi.org/10.1038/nm1619>
76. Kumar P., Satyam A., Cigognini D. et al. Low oxygen tension and macromolecular crowding accelerate extracellular matrix deposition in human corneal fibroblast culture // J. Tissue. Eng. Regen. Med. 2018. V. 12. № 1. P. 6–18. <https://doi.org/10.1002/term.2283>
77. Lane S.W., Williams D.A., Watt F.M. Modulating the stem cell niche for tissue regeneration // Nat. Biotechnol. 2014. V. 32. № 8. P. 795–803. <https://doi.org/10.1038/nbt.2978>
78. Le Page A., Khalil A., Vermette P. et al. The role of elastin-derived peptides in human physiology and diseases // Matrix. Biol. 2019. V. 84. P. 81–96. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2019.07.004>
79. Lohr K., Sardana H., Lee S. et al. Extracellular matrix protein lumican regulates inflammation in a mouse model of colitis // Inflamm. Bowel. Dis. 2012. V. 18. № 1. P. 143–151. <https://doi.org/10.1002/ibd.21713>
80. Lortat-Jacob H., Esterre P., Grimaud J.A. Interferon-gamma, an anti-fibrogenic cytokine which binds to heparan sulfate // Pathol. Res. Pract. 1994. V. 190. № 9–10. P. 920–922. [https://doi.org/10.1016/S0344-0338\(11\)80996-9](https://doi.org/10.1016/S0344-0338(11)80996-9)
81. Lortat-Jacob H., Garrone P., Banchereau J., Grimaud J.A. Human interleukin-4 is a glycosaminoglycan-binding protein // Cytokine. 1997. V. 9. № 2. P. 101–105. <https://doi.org/10.1006/cyto.1996.0142>
82. Lu A., Miao M., Schoeb T.R. et al. Blockade of TSP1-dependent TGF- β activity reduces renal injury and proteinuria in a murine model of diabetic nephropathy // Am. J. Pathol. 2011. V. 178. № 6. P. 2573–2586. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.02.039>
83. Lyon M., Rushton G., Gallagher J.T. The interaction of the transforming growth factor-betas with heparin/heparan sulfate is isoform-specific // J. Biol. Chem. 1997. V. 272. № 29. P. 18000–18006.
84. Macri L., Silverstein D., Clark R. Growth factor binding to the pericellular matrix and its importance in tissue engineering // Adv Drug Deliv Rev. 2007. V. 59. № 13. P. 1366–1381. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.08.015>
85. Manou D., Caon I., Bouris P. et al. The complex interplay between extracellular matrix and cells in tissues // The Extracellular Matrix / ed. Vigetti D., Theocharis A.D. New York, NY: Springer New York, 2019. V. 1952. P. 1–20. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9133-4_1
86. Maruhashi T., Kii I., Saito M., Kudo A. Interaction between periostin and BMP-1 promotes proteolytic activation of lysyl oxidase // J. Biol. Chem. 2010. V. 285. № 17. P. 13294–13303. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.088864>
87. Marzeda A.M., Midwood K.S. Internal affairs: tenascin-C as a clinically relevant, endogenous driver of innate immunity // J. Histochem. Cytochem. 2018. V. 66. № 4. P. 289–304. <https://doi.org/10.1369/0022155418757443>
88. McCaffrey T.A., Falcone D.J., Du B. Transforming growth factor- β 1 is a heparin-binding protein: identification of putative heparin-binding regions and isolation of heparins with varying affinity for TGF- β 1 // J. Cell. Physiol. 1992. V. 152. № 2. P. 430–440. <https://doi.org/10.1002/jcp.1041520226>
89. McQuitty C.E., Williams R., Chokshi S., Urbani L. Immunomodulatory role of the extracellular matrix within the liver disease microenvironment // Front. Immunol. 2020. V. 11. P. 574276. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.574276>
90. Melrose J. Perlecan, a modular instructive proteoglycan with diverse functional properties // Int. J. Biochem. Cell. Biol. 2020. V. 128. P. 105849. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2020.105849>
91. Merceron C., Vinatier C., Portron S. et al. Differential effects of hypoxia on osteochondrogenic potential of human adipose-derived stem cells // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 2010. V. 298. № 2. P. C355–C364. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00398.2009>
92. Midwood K.S., Chiquet M., Tucker R.P., Orend G. Tenascin-C at a glance // J. Cell. Sci. 2016. P. jcs.190546. <https://doi.org/10.1242/jcs.190546>
93. Milner R., Hung S., Erokku B. et al. Increased expression of fibronectin and the α 5 β 1 integrin in angiogenic cerebral blood vessels of mice subject to hypobaric hypoxia // Mol. Cell. Neurosci. 2008. V. 38. № 1. P. 43–52. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2008.01.013>
94. Mochida Y., Parisuthiman D., Yamauchi M. Biglycan is a positive modulator of BMP-2 induced osteoblast

- differentiation // *Tissue Engineering* / ed. Fisher J.P. Boston, MA: Springer US, 2007. V. 585. P. 101–113. https://doi.org/10.1007/978-0-387-34133-0_7.
95. Monboisse J.C., Oudart J.B., Ramont L. et al. Matrikines from basement membrane collagens: A new anti-cancer strategy // *Biochim. Biophys. Acta*. 2014. V. 1840. № 8. P. 2589–2598. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.12.029>
 96. Muller M., Padberg W., Schindler E. et al. Renocortical tissue oxygen pressure measurements in patients undergoing living donor kidney transplantation // *Anesth. Analg.* 1998. V. 87. № 2. P. 474–476. <https://doi.org/10.1097/00000539-199808000-00045>
 97. Muñoz-Najar U.M., Neurath K.M., Vumbaca F., Claffey K.P. Hypoxia stimulates breast carcinoma cell invasion through MT1-MMP and MMP-2 activation // *Oncogene*. 2006. V. 25. № 16. P. 2379–2392. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209273>
 98. Murdamoothoo D., Schwenzer A., Kant J., et al. Investigating cell-type specific functions of tenascin-C // *Meth. Cell. Biol.* 2018. V. 143. P. 401–428. <https://doi.org/10.1016/bs.mcb.2017.08.023>
 99. Murphy-Ullrich J.E., Iozzo R.V. Thrombospondins in physiology and disease: New tricks for old dogs // *Matrix. Biol.* 2012. V. 31. № 3. P. 152–154. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2012.01.002>
 100. Murphy-Ullrich J.E., Sage E.H. Revisiting the matricellular concept // *Matrix. Biol.* 2014. V. 37. P. 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2014.07.005>
 101. Murphy-Ullrich J.E., Suto M.J. Thrombospondin-1 regulation of latent TGF- β activation: A therapeutic target for fibrotic disease // *Matrix. Biol.* 2018. V. 68–69. P. 28–43. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.12.009>
 102. Mwale F., Ciobanu I., Giannitsios D. et al. Effect of oxygen levels on proteoglycan synthesis by intervertebral disc cells // *Spine*. 2011. V. 36. № 2. P. E131–E138. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181d52b9e>
 103. Novo E., Bocca C., Foglia B. et al. Liver fibrogenesis: an update on established and emerging basic concepts // *Arch. Biochem. Biophys.* 2020. V. 689. P. 108445. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108445>
 104. Nozaki M. Loss of SPARC-mediated VEGFR-1 suppression after injury reveals a novel antiangiogenic activity of VEGF-A // *J. Clin. Invest.* 2006. V. 116. № 2. P. 422–429. <https://doi.org/10.1172/JCI26316>
 105. Okada M., Yamawaki H. A current perspective of canstatin, a fragment of type IV collagen alpha 2 chain // *J. Pharm. Sci.* 2019. V. 139. № 2. P. 59–64. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2018.12.001>
 106. Page-McCaw A., Ewald A.J., Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2007. V. 8. № 3. P. 221–233. <https://doi.org/10.1038/nrm2125>
 107. Petrova V., Annicchiarico-Petruzzelli M., Melino G., Amelio I. The hypoxic tumor microenvironment // *Oncogenesis*. 2018. V. 7. № 1. P. 10. <https://doi.org/10.1038/s41389-017-0011-9>
 108. Pompili S., Latella G., Gaudio E., Sferra R., Vetuschi A. The charming world of the extracellular matrix: a dynamic and protective network of the intestinal wall // *Front. Med.* 2021. Vol. 8. P. 610189. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.610189>
 109. Potts J.R., Campbell I.D. Fibronectin structure and assembly // *Curr. Op. Cell. Biol.* 1994. V. 6. № 5. P. 648–655. [https://doi.org/10.1016/0955-0674\(94\)90090-6](https://doi.org/10.1016/0955-0674(94)90090-6)
 110. Ren H., Li Y., Chen Y., Wang L. Endostatin attenuates PDGF-BB- or TGF- β 1-induced HSCs activation via suppressing RhoA/ROCK1 signal pathways // *DDDT*. 2019. V. 13. P. 285–290. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S191617>
 111. Ricard-Blum S., Vallet S.D. Fragments generated upon extracellular matrix remodeling: Biological regulators and potential drugs // *Matrix. Biol.* 2019. V. 75–76. P. 170–189. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.11.005>
 112. Riis S., Stensballe A., Emmersen J. et al. Mass spectrometry analysis of adipose-derived stem cells reveals a significant effect of hypoxia on pathways regulating extracellular matrix // *Stem. Cell. Res. Ther.* 2016. V. 7. № 1. P. 52. <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0310-7>
 113. Roche W.R., Beasley R., Williams J.H., Holgate S.T. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics // *Lancet*. 1989. V. 333. № 8637. P. 520–524. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)90067-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)90067-6)
 114. Rock M.J., Holden P., Horton W.A., Cohn D.H. Cartilage oligomeric matrix protein promotes cell attachment via two independent mechanisms involving CD47 and α V β 3 integrin // *Mol. Cell. Biochem.* 2010. V. 338. № 1–2. P. 215–224. <https://doi.org/10.1007/s11010-009-0355-3>
 115. Rojas-Ríos P., González-Reyes A. Concise Review: The plasticity of stem cell niches: a general property behind tissue homeostasis and repair // *Stem. Cells*. 2014. V. 32. № 4. P. 852–859. <https://doi.org/10.1002/stem.1621>
 116. Saed G.M., Diamond M.P. Hypoxia-induced irreversible up-regulation of type I collagen and transforming growth factor- β 1 in human peritoneal fibroblasts // *Fertil. Steril.* 2002. V. 78. № 1. P. 144–147. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)03146-1](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)03146-1)
 117. Sarrazin S., Lamanna W.C., Esko J.D. Heparan Sulfate Proteoglycans // *Cold. Spring. Harb. Persp. Biol.* 2011. V. 3. № 7. P. a004952–a004952. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004952>
 118. Scherberich A., Tucker R.P., Degen M. Tenascin-W is found in malignant mammary tumors, promotes

- alpha8 integrin-dependent motility and requires p38MAPK activity for BMP-2 and TNF-alpha induced expression in vitro // *Oncogene*. 2005. V. 24. № 9. P. 1525–1532. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208342>
119. *Schiemann B.J., Neil J.R., Schieman W.P.* SPARC inhibits epithelial cell proliferation in part through stimulation of the transforming growth factor- β -signaling system // *MBoC*. 2003. Vol. 14. № 10. P. 3977–3988. <https://doi.org/10.1091/mbc.e03-01-0001>
 120. *Schofield R.* The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell // *Blood Cells*. 1978. V. 4. № 1–2. P. 7–25.
 121. *Schönherr E., Hausser H.J.* Extracellular Matrix and cytokines: a functional unit // *Dev. Immunol.* 2000. V. 7. № 2–4. P. 89–101. <https://doi.org/10.1155/2000/31748>
 122. *Schultz G.S., Wysocki A.* Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing // *Wound. Rep. Regen.* 2009. V. 17. № 2. P. 153–162. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2009.00466.x>
 123. *Schultz-Cherry S., Murphy-Ullrich J.E.* Thrombospondin causes activation of latent transforming growth factor beta secreted by endothelial cells by a novel mechanism // *J. Cell. Biol.* 1993. V. 122. № 4. P. 923–932. <https://doi.org/10.1083/jcb.122.4.923>
 124. *Schultz-Cherry S., Ribeiro S., Gentry L., Murphy-Ullrich J.E.* Thrombospondin binds and activates the small and large forms of latent transforming growth factor-beta in a chemically defined system // *J. Biol. Chem.* 1994. V. 269. № 43. P. 26775–26782.
 125. *Seitz H.K., Bataller R., Cortez-Pinto H.* Alcoholic liver disease // *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2018. V. 4. № 1. P. 16. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0014-7>
 126. *Semenza G.L.* Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine // *Cell*. 2012. V. 148. № 3. P. 399–408. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.021>
 127. *Sengle G., Charbonneau N.L., Ono R.N. et al.* Targeting of bone morphogenetic protein growth factor complexes to fibrillin // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. № 20. P. 13874–13888. <https://doi.org/10.1074/jbc.M707820200>
 128. *Sengle G., Tsutsui K., Keene D.R. et al.* Microenvironmental regulation by fibrillin-1 // *PLoS. Genet.* 2012. V. 8. № 1. P. e1002425. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002425>
 129. *Sivaraman K., Shanthi C.* Matrikines for therapeutic and biomedical applications // *Life. Sci.* 2018. V. 214. P. 22–33. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.10.056>
 130. *Smalling R.V., Delker D.A., Zhang Y. et al.* Genome-wide transcriptome analysis identifies novel gene signatures implicated in human chronic liver disease // *Am. J. Physiol. Gastrointestinal. Liver. Physiol.* 2013. V. 305. № 5. P. G364–G374. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00077.2013>
 131. *Sorushanova A., Delgado L.M., Wu Z. et al.* The collagen suprafamily: from biosynthesis to advanced biomaterial development // *Adv. Mater.* 2019. V. 31. № 1. P. 1801651. <https://doi.org/10.1002/adma.201801651>
 132. *Spencer J.A., Ferraro F., Roussakis E. et al.* Direct measurement of local oxygen concentration in the bone marrow of live animals // *Nature*. 2014. V. 508. № 7495. P. 269–273. <https://doi.org/10.1038/nature13034>
 133. *Spénlé C., Loustau T., Murdamoothoo D. et al.* Tenascin-C orchestrates an immune-suppressive tumor microenvironment in oral squamous cell carcinoma // *Cancer. Immunol. Res.* 2020. V. 8. № 9. P. 1122–1138. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-20-0074>
 134. *Theocharis A.D., Skandalis S.S., Gialeli C., Karamanos N.K.* Extracellular matrix structure // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2016. V. 97. P. 4–27. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.11.001>
 135. *Theocharis A., Gialeli C., Hascall V., Karamanos N.K.* 1.1 Extracellular matrix: a functional scaffold // *Extracellular Matrix: Pathobiology and Signaling* / ed. Karamanos N. DE GRUYTER, 2012. P. 3–20. <https://doi.org/10.1515/9783110258776.3>
 136. *Tucker R.P., Drabikowski K., Hess J.F. et al.* Phylogenetic analysis of the tenascin gene family: evidence of origin early in the chordate lineage // *BMC. Evol. Biol.* 2006. V. 6. P. 60. <https://doi.org/10.1186/1471-2148-6-60>
 137. *Tucker R.P., Degen M.* The Expression and possible functions of tenascin-W during development and disease // *Front. Cell Dev. Biol.* 2019. V. 7. P. 53. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00053>
 138. *Tufvesson E., Westergren-Thorsson G.* Tumour necrosis factor- α interacts with biglycan and decorin // *FEBS. Letters*. 2002. V. 530. № 1–3. P. 124–128. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(02\)03439-7](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(02)03439-7)
 139. *Vaday G.G., Lider O.* Extracellular matrix moieties, cytokines, and enzymes: dynamic effects on immune cell behavior and inflammation // *J. Leukocyte. Biol.* 2000. V. 67. № 2. P. 149–159. <https://doi.org/10.1002/jlb.67.2.149>
 140. *Vial C., Gutiérrez J., Santander C., et al.* Decorin interacts with connective tissue growth factor (CTGF)/CCN2 by LRR12 inhibiting its biological activity // *J. Biol. Chem.* 2011. V. 286. № 27. P. 24242–24252. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.189365>
 141. *Vigetti D., Viola M., Karousou E., et al.* Epigenetics in extracellular matrix remodeling and hyaluronan metabolism // *FEBS. J.* 2014. V. 281. № 22. P. 4980–4992. <https://doi.org/10.1111/febs.12938>
 142. *Vogel V.* Unraveling the Mechanobiology of Extracellular Matrix // *Annu. Rev. Physiol.* 2018. V. 80. № 1. P. 353–387. <https://doi.org/10.1146/>

- annurev-physiol-021317-121312
143. Volkmer E., Kallukalam B.C., Maertz J., et al. Hypoxic preconditioning of human mesenchymal stem cells overcomes hypoxia-induced inhibition of osteogenic differentiation // *Tis. Eng. Part. A*. 2010. V. 16. № 1. P. 153–164. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2009.0021>
 144. Watt F.M., Huck W.T.S. Role of the extracellular matrix in regulating stem cell fate // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2013. Vol. 14. № 8. P. 467–473. <https://doi.org/10.1038/nrm3620>
 145. Wells J.M., Gaggari A., Blalock J.E. MMP generated matrikines // *Matrix. Biol.* 2015. V. 44–46. P. 122–129. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.01.016>
 146. Wight T.N., Kang I., Merrilees M.J. Versican and the control of inflammation // *Matrix. Biol.* 2014. V. 35. P. 152–161. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2014.01.015>
 147. Wohl A.P., Troilo H., Collins R.F., et al. Extracellular regulation of bone morphogenetic protein activity by the microfibril component fibrillin-1 // *J. Biol. Chem.* 2016. V. 291. № 24. P. 12732–12746. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.704734>
 148. Woodruff P.G., Modrek B., Choy D.F., et al. t-helper type 2–driven inflammation defines major subphenotypes of asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2009. V. 180. № 5. P. 388–395. <https://doi.org/10.1164/rccm.200903-0392OC>
 149. Wu M.H., Urban J.P.G., Cui Z.F., et al. Effect of extracellular pH on matrix synthesis by chondrocytes in 3D agarose gel // *Biotechnol. Prog.* 2007. V. 23. № 2. P. 430–434. <https://doi.org/10.1021/bp060024v>
 150. Xu J.C., Xiao M.F., Jakovcevski I., et al. The extracellular matrix glycoprotein tenascin-R regulates neurogenesis during development and in the adult dentate gyrus of mice // *J. Cell. Sci.* 2013. P. jcs.137612. <https://doi.org/10.1242/jcs.137612>
 151. Yang D.C., Yang M.H., Tsai C.C., et al. Hypoxia inhibits osteogenesis in human mesenchymal stem cells through direct regulation of RUNX2 by TWIST // *PLoS. ONE*. 2011. V. 6. № 9. P. e23965. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023965>
 152. Zollinger A.J., Smith M.L. Fibronectin, the extracellular glue // *Matrix. Biol.* 2017. V. 60–61. P. 27–37. <https://doi.org/10.31857/S004137712010003X>

Extracellular Matrix as a Factor Regulating the Physiological Microenvironment of The Cell

E. R. Andreeva^{1,*}, D. K. Matveeva^{1,**}, O. V. Zhidkova^{1,***}, L. B. Buravkova^{1,****}

¹*Institute of Biomedical Problems Russian Academy of Sciences, Moscow, 123007 Russia*

*e-mail: elena.rjnrepz@yandex.ru

**e-mail: dianis-genius@mail.ru

***e-mail: olgavzhidkova@gmail.com

****e-mail: buravkova@imbp.ru

Abstract – Extracellular matrix (ECM) is a dynamic three-dimensional network of macromolecules that provides structural support to cells and tissues. Over the last decades, a significant body of evidence has accumulated showing that ECM also plays a key regulatory role. The structural components of the ECM (proteins, glycoproteins, proteoglycans, glycosaminoglycans), the complex of remodeling molecules (proteases / antiproteases), and deposited/released bioactive mediators form an integrated functional system, which provides physiological homeostasis in the tissue. ECM can continuously adapt under the influence of mechanical, biochemical, physical signals, providing the ability to configure various tissues to meet the demands of their functions. The review briefly presents the current data on the structural components of the ECM. Special attention is paid to ECM as depo, as well as the source of biologically active products resulting from the physiological remodelling of the ECM. The role of the most important physical factor of the microenvironment, the tissue oxygen level, in the physiology of the ECM of stromal lineage cells is discussed.

Keywords: extracellular matrix, microenvironment, physiological hypoxia, tissue remodelling, bioactive mediators, matrikines/