

# Матриксные металлопротеиназы в патогенезе острых и хронических заболеваний почек

(Обзор литературы)

**И.Н. Бобкова, Л.В. Козловская, О.А. Ли**

**Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва**

## Matrix metalloproteinases in the pathogenesis of acute and chronic kidney diseases

Review

**I.N. Bobkova, L.V. Kozlovskaya, O.A. Li**

**Ключевые слова:** матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ, ингибитор активатора плазминогена I типа, хронический гломерулонефрит, диабетическая нефропатия, острая почечная недостаточность, карцинома почки, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) (также называемые матриксинами) – семейство цинк-зависимых эндопептидаз, играющих ключевую роль в расщеплении компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), базальных мембран и ряда клеточных поверхностных белков. В физиологических условиях эти процессы необходимы для эмбрионального развития, морфогенеза, репродукции, тканевой резорбции, ангиогенеза, апоптоза и т. д. Изменение активности ММП

(как увеличение, так и снижение) сопутствует многим заболеваниям человека (опухоль, фиброзирующие заболевания сердца, легких, печени и почек, артрит, язвенная болезнь желудка и т. д.).

Настоящий обзор касается роли ММП в почечной патологии. Представлены последние сведения о локализации ММП и тканевых ингибиторов ММП (ТИМП) в структурах почки, анализируются нарушения в системе ММП/ТИМП при ряде острых и хронических заболеваний почек, определены возможные направления коррекции этих нарушений.

### Молекулярная структура и функции ММП и их ингибиторов

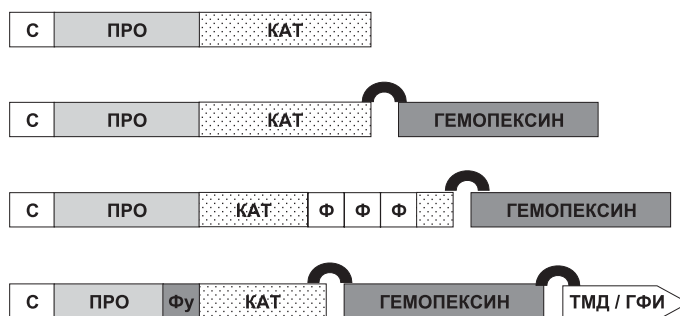
ММП имеют сложное молекулярное строение [10, 35, 49]. В структуре всех ММП выделяют пропептидный и каталитический домены, регулирующие протеолитическую активность пептидаз (рис. 1). У ряда ММП помимо вышеназванных общих зон в молекуле имеются гемопексин-подобный, фибронектин-связываю-

**Матрилизины**  
(-7, -26)

**Коллагеназы**  
(-1, -8, -13, -18)  
**Стромелизины**  
(-3, -10)

**Желатиназы**  
(-2, -9)

**MT-MMP**  
ТМД (-14, -15, -16, -24)  
ГФИ (-17, -25)



**Рис. 1.** Схема строения и классификация матриксных металлопротеиназ: С – сигнальный участок; ПРО – пропептидный домен; КАТ – каталитический домен; ГЕМОПЕКСИН – гемопексиновый домен; Ф – фибронектин-связывающий участок; ТМД – трансмембранный домен; ГФИ – гликозилфосфатидилинозитол; Фу – фурин-расщепляемый участок

щий, трансмембранный и другие домены, совокупность которых определяет субстратную специфичность связывания пептидазы с компонентами ЭЦМ, клеточными поверхностями и ингибиторами ММП (рис. 1).

Практически все ММП секретируются в виде латентных проэнзимов. Лишь отдельные представители ММП, связанные с клеточной мембраной, так называемые ММП мембранного типа (MT-ММП), секретируются в функционально активной форме. Активация латентных про-ММП происходит в результате отщепления от них пропептидного домена с помощью плазмина или других ММП [10, 35, 49].

Пропептидный домен (около 80 аминокислот) имеет участок с определенной последовательностью аминокислот PRCG(V/N)PD. Входящий в состав этого участка цистеин («цистеиновый переключатель») регулирует положение иона цинка в молекуле ММП, способствуя поддержанию ММП в латентной форме.

Каталитический домен ММП (около 170 аминокислот) содержит в своей структуре ионы цинка и ами-

нокислотный остаток HEXHXXGXXH, обладающий способностью связываться с PRCG(V/N)PD-участком пропептидного домена. Разрушение цинк-цистеиновых связей пропептидного и каталитического доменов ММП в результате конформационных изменений или ограниченного протеолиза способствует активации латентной формы энзимов.

В зависимости от структурных особенностей и субстратной специфичности выделяют шесть групп ММП: коллагеназы, желатиназы, стромелизины, матрилизины, ММП мембранного типа и «другие» ММП.

**Коллагеназы** – ММП-1, -8, -13, -18 – имеют в своей структуре гемопексиновый домен, необходимый для расщепления в специфических местах коллагенов I, II и III типов.

**Желатиназы** – ММП-2 (желатиназа А) и ММП-9 (желатиназа В) – отличаются от коллагеназ наличием в каталитическом домене трижды повторяющихся фибронектин-связывающих участков. ММП-2 и ММП-9 участвуют в деградации желатинов (денатурированных коллагенов, коллагенов IV и V типов), ламинина и некоторых хемокинов. На клеточных мембранах ММП-2 активируется посредством соединения с МТ-ММП и комплексом урокиназа/рецептор урокиназы. Сама ММП-2 активирует ММП-1 и ММП-9 посредством протеолитического отщепления от них пропептидного домена. Активная форма ММП-2 секретируется во внеклеточное пространство, но может сохраняться на клеточной поверхности посредством соединения с интегринами.

**Стромелизины** – ММП-3 (стромелизин-1) и ММП-10 (стромелизин-2) – расщепляют различные субстраты, включая коллаген, фибронектин, ламинин, желатин, казеин, эластин. Как и желатиназы, стромелизины обладают способностью активировать другие ММП.

**Матрилизины** – ММП-7 (матрилизин-1) и ММП-26 (матрилизин-2) – характеризуются наиболее простым строением молекулы – наличием в структуре только пропептидного и каталитического доменов. ММП-7 осуществляет деградацию не только компонентов ЭЦМ, но и ряда клеточно-поверхностных молекул (Е-кадгерин и про- $\alpha$ -дефензин). ММП-26 расщепляет различные матриксные белки и участвует в активации ММП-9.

**ММП мембранного типа** – МТ1-, МТ2-, МТ3-, МТ4-, МТ5-, МТ6-ММП (или ММП-14, -15, -16, -17, -24, -25 соответственно) – структурно сходны с другими классами ММП, но отличаются дополнительным доменом, позволяющим соединяться с клеточной поверхностью. Так, МТ1-, МТ2-, МТ3-ММП и МТ5-ММП содержат трансмембранный домен в виде короткого цитоплазматического выроста, тогда как МТ4-ММП и МТ6-ММП соединяются с клеточной мембраной с помощью гликозилфосфатидилинозитолового участка. Активация МТ-ММП происходит в результате расщепления фурином определенного участка, соединяющего пропептидный и каталитический домены (таким способом внутриклеточно активируются ММП-11 и ММП-14). МТ-ММП участвуют в превращении латентных ММП в их актив-

ные формы (например, МТ1-ММП активирует на клеточной поверхности про-ММП-2).

В группу «другие ММП» (ММП-11, -12, -19, -20, -21, -22, -23a, -23b, -28) объединены разные пептидазы, которые секретируются единичными типами тканей и клеток или экспрессируются только в специфических ситуациях.

Субстратом действия ММП, помимо матриксных белков, являются факторы роста (трансформирующий фактор роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ 1), фактор роста фибробластов) и их рецепторы, молекулы клеточной адгезии (интегрины и кадгеринины), что, по-видимому, объясняет регулируемую функцию ММП не только в механизмах деградации/накопления ЭЦМ, но и опосредованно в межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействиях [10, 35, 49].

Транскрипцию и экспрессию ММП индуцируют интерлейкин-1, тромбоцитарный эндотелиальный фактор роста, эпидермальный фактор роста, фактор роста фибробластов, фактор роста гепатоцитов, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , подавляет эти процессы ТФР- $\beta$ 1 [10, 13, 19].

Протеолитическая активность ММП зависит от взаимодействия факторов, способствующих активации латентных про-ММП (плазмин, система урокиназа/рецептор урокиназы), и факторов, ингибирующих эти процессы. Среди последних особое значение принадлежит ТИМП и ингибитору активатора плазминогена I типа (ПАИ-1) (рис. 2).

ТИМП проявляет свою ингибиторную активность благодаря N-терминальной части молекулы, которая обладает способностью вмешиваться в активные центры каталитического домена про-ММП. От C-терминальной части молекулы зависит специфичность связывания ТИМП с компонентами ЭЦМ. В настоящее время идентифицированы четыре формы ТИМП, отличающиеся строением и ингибиторной активностью [10, 18, 49].

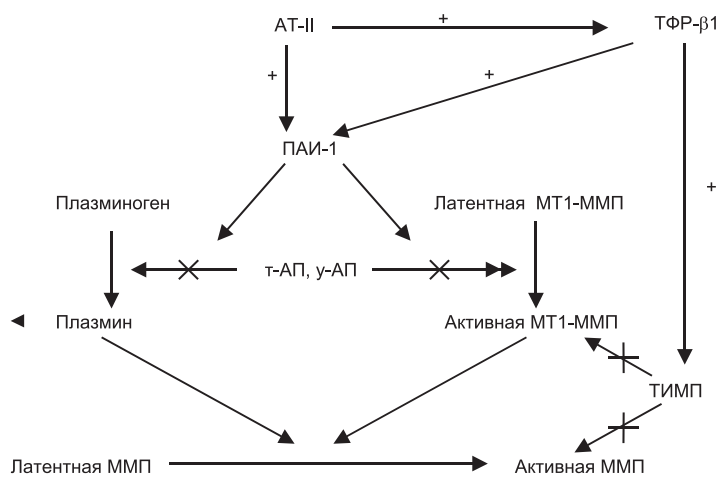


Рис. 2. Схема регуляции активности матриксных металлопротеиназ: ПАИ-1 – ингибитор активатора плазминогена I типа; т-АП – активатор плазминогена тканевого типа; у-АП – активатор плазминогена урокиназного типа; ММП – матриксная металлопротеиназа; МТ-ММП – матриксная металлопротеиназа мембранного типа; ТИМП – ингибитор матриксной металлопротеиназы; АТ-II – ангиотензин II; ТФР- $\beta$ 1 – трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1

**ТИМП-1** образует нековалентный комплекс со всеми активными ММП, за исключением некоторых МТ-ММП (МТ1-ММП, МТ3-ММП, МТ5-ММП). Наибольшая аффинность ТИМП-1 отмечена в отношении интерстициальных коллагеназ (ММП-1, -8, -13, -18), стромелизина-1 (ММП-3) и желатиназы А (ММП-2). ТИМП-1 также образует комплекс с желатиназой В (ММП-9), блокируя ее активацию стромелизинами.

**ТИМП-2** активен в отношении всех ММП, с высокой специфичностью он ингибирует ММП-2.

**ТИМП-3** ингибирует преимущественно ММП-1, -2, -3, -9. В отличие от ТИМП-1 и ТИМП-2, которые существуют в растворимой форме и могут оказывать свое действие не только в месте секреции, но и в более отдаленных зонах, ТИМП-3 обладает высокой аффинностью к компонентам матрикса и проявляет ингибиторную активность в основном в местах связывания с ними.

**ТИМП-4**, как и другие ТИМП, ингибирует все ММП, но в большей степени желатиназу А (ММП-2), связываясь с С-терминальным отделом ее активной и латентной формы.

Как показали исследования последних лет, ТИМП являются многофункциональными протеинами и способны оказывать эффекты, напрямую не связанные с ингибированием протеолитической активности ММП [10, 18, 49]. В частности, было показано, что ТИМП-1 накапливается в ядре фибробластов (максимально в S-фазу цикла) и принимает участие в процессах клеточного роста. Установлено, что ТИМП-3 индуцирует апоптоз опухолевых клеток, возможно через влияние на рецепторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  и рецепторы интерлейкина-6. В ряде исследований продемонстрирована способность ТИМП-1 подавлять апоптоз В-клеток, вызванный CD95-зависимым и независимым путем. Таким образом, ТИМП являются важными регуляторами различных клеточных процессов.

**ПАИ-1** – гликопротеин с молекулярным весом 50 кДа, обладающий свойством быстро и необратимо ингибировать активаторы плазминогена тканевого (т-АП) и урокиназного типов (у-АП) и препятствовать образованию плазмينا [16, 38]. В экстраваскулярной области данный ингибитор блокирует преимущественно у-АП. В ЭЦМ ПАИ-1 накапливается за счет связи с соматомедин-В-доменом витронектина. Это взаимодействие стабилизирует ПАИ-1 в активной конформации, способной проявлять ингибиторные свойства [16, 38].

ПАИ-1 регулирует активность ММП несколькими механизмами (рис. 2). Во-первых, блокируя плазминобразование, ПАИ-1 препятствует отщеплению плазмином пропептидного домена в молекуле ММП и последующей активации протеиназы. Во-вторых, необратимо соединяясь с у-АП, ПАИ-1 предотвращает индуцированную урокиназой активацию МТ1-ММП, с помощью которой образуется функционально активная форма ММП-2.

### Экспрессия ММП и ТИМП в почечной ткани

Иммуногистохимическими исследованиями подтверждена экспрессия широкого спектра ММП (-2, -3, -9, -13, -14, -24, -25, -27, -28) и ТИМП (-1, -2, -3) в по-

почечной ткани здоровых людей и лабораторных животных, что подтверждает значение данных протеинов в поддержании физиологических процессов в почке [35]. ММП и ТИМП экспрессируются многими видами клеток (мезангиальными, эндотелиальными, гладкомышечными, эпителиальными, фибробластами) в разных структурах почки. Так, ММП-2, ММП-3 и ММП-9 выявляются на протяжении всего нефрона (в клубочках, в проксимальных и дистальных канальцах, петле Генле, собирающих трубочках). ММП-13, ММП-14 экспрессируются главным образом в клубочках. В клубочках почки человека выявляются также ТИМП-1 и ТИМП-2. Преимущественно канальцевую локализацию в ткани почки человека имеет ММП-24, а в ткани почки крыс – ММП-25, ММП-27 и ТИМП-3. Обсуждается специфичность экспрессии ряда ММП определенными отделами нефрона, однако данная гипотеза нуждается в дальнейшем подтверждении.

Обобщая результаты иммуногистохимических исследований, можно констатировать, что в физиологических условиях в почке функционирует сбалансированная система ММП/ТИМП. Нарушение соотношения компонентов этой системы может быть одним из патогенетических механизмов развития ряда острых и хронических заболеваний почек.

### Изменения ММП и ТИМП при заболеваниях почек

#### *Ишемическая острая почечная недостаточность (ОПН)*

Обсуждается роль усиленного протеолиза и гибели тубулярных клеток в механизмах развития ишемической острой почечной недостаточности (ОПН). Так, у крыс на 1–3-й день после 52-минутной ишемии почки были выявлены повышенная экспрессия ММП-2 и ММП-9 в почечных канальцах и интерстиции [2]. В других экспериментальных исследованиях было установлено, что «ишемия–реперфузия» почки у крыс сопровождается повышенной экспрессией ММП-2 и ММП-9 и снижением ТИМП-1 в клубочках [9].

В генезе ишемической ОПН обсуждается и способность ММП уменьшать клеточную адгезию. Так, в эксперименте было показано, что в ишемизированной почке интенсивно образуется ММП-14, который разрушает кадгерин в тубулярных клетках и приводит к утрате ими адгезивных свойств [11].

На основании исследований последних лет признается важная роль ММП в развитии эндотелиального повреждения при острой ишемии почки. В частности, на модели «ишемия–реперфузия» почки у крыс было показано, что повышенная активность ММП-9 сопровождается деградацией белка окклюдина в эндотелиальных клетках, ведущей к усиленной проницаемости эндотелия [8]. С другой стороны, применение у крыс с ишемической ОПН миноциклина (тетрациклинового ингибитора ММП) и АВТ-518 (специфического ингибитора ММП-2 и ММП-9) нивелирует этот эффект ММП и позволяет корректировать повышенную микрососудистую проницаемость [45].

Таким образом, представленные экспериментальные данные подтверждают участие ММП в механиз-



мах острого ишемического повреждения почек посредством активации протеолиза и гибели гломерулярных и тубулярных клеток, а также усиления сосудистой и канальцевой проницаемости.

### **Диабетическая нефропатия (ДН)**

В эксперименте на модели стрептозотцин-индуцированного диабета было показано, что даже умеренная гипергликемия приводит к структурным изменениям в почке: увеличению объема клубочков, пролиферации мезангия, утолщению базальной мембраны клубочков. Эти процессы сопровождаются усилением экспрессии в почке профиброгенного ТФР- $\beta$ 1, ПАИ-1 и компонентов ЭЦМ, а также нарушениями в системе ММП/ТИМП [24]. Установлено, что при сахарном диабете на стадии, предшествующей гломерулосклерозу и тубулоинтерстициальному фиброзу (ТИФ), отмечается повышенная экспрессия ММП-2, ММП-9, ММП-14 в клубочках и интерстиции почек. В то же время формирование гломерулосклероза и ТИФ при ДН сопровождается снижением экспрессии ММП-2, ММП-9 и усилением экспрессии и активности ТИМП-1 и ТИМП-2 [22, 24, 33]. Примечательно, что применение у крыс с диабетом ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (и-АПФ) беназеприла, устраняющего профиброгенные эффекты ангиотензина II (АТ II), способствовало усилению экспрессии в почке ММП-2 и улучшению функции почек [33].

Роль ММП в развитии ДН подтверждена и в клинических работах. Так, в плазме крови и моче больных сахарным диабетом были выявлены высокие уровни ТИМП-1, коррелирующие с показателем микроальбуминурии [23]. В ряде исследований было установлено, что высокий уровень ММП-9 в плазме крови и моче больных сахарным диабетом предшествует микроальбуминурии и изменениям в крови ММП-1 или ТИМП-1 [14]. **Эти данные позволяют рассматривать высокие показатели ММП-9 как предиктор поражения почек при сахарном диабете.**

При иммуногистохимическом исследовании биоптатов почки больных с ДН была обнаружена значительная интерстициальная экспрессия ММП-24, коррелирующая с атрофией канальцев [39]. Эти результаты предполагают роль ММП в развитии тубулоинтерстициального фиброза при ДН. Заслуживают внимания результаты генетического анализа, установившего взаимосвязь между полиморфизмом гена ТИМП-3 и наличием нефропатии при сахарном диабете 1 типа [17].

### **Карцинома почки**

Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о нарушении взаимоотношения ММП/ТИМП при карциноме почки, в частности, отмечается значительная экспрессия в ткани почки ММП-1, -2, -3, -9, -14, -15, -16 и снижение ТИМП-1 и ТИМП-2 [4, 25]. У пациентов с карциномой почки отмечена также высокая экскреция ММП с мочой [43]. Обсуждается взаимосвязь этих изменений с прогрессирующим опухолевым ростом, процессами неангио-

генеза, метастазирования. В частности, в эксперименте на модели карциномы почки было показано, что у линии мышей с высоким соотношением ММП-2/ТИМП-1 отмечалось более злокачественное течение опухоли, быстрое образование метастазов [32]. Подтверждено неблагоприятное прогностическое значение при карциноме почки высокой экспрессии ММП-2, ММП-7 и ММП-9. Получены данные, свидетельствующие о высоком риске развития карциномы почки у пациентов с полиморфизмом гена ММП-1 и ММП-3 и опухолевого роста при наличии полиморфизма ММП-9 [21].

Таким образом, результаты современных экспериментальных и клинических исследований подтверждают участие ММП в развитии карциномы почки; интенсивная экспрессия ММП ассоциируется с ростом опухоли, формированием метастазов.

### **Хронический гломерулонефрит (ХГН)**

Характер изменений ММП и ТИМП при ХГН зависит от морфологических вариантов нефрита и может отражать разные стадии развития нефропатии (выраженность воспаления, склероза) [30].

Предполагают роль ММП в развитии мезангиальных форм ХГН. В частности, в эксперименте на модели анти-Thy1.1 нефрита была выявлена интенсивная экспрессия ММП-2 и ТФР- $\beta$ 1 мезангиальными клетками клубочков [20]. Установлено, что продуцируемая мезангиоцитами ММП-2 в свою очередь активирует эти клетки путем аутопротеолиза и способствует последующей их пролиферации и провоспалительной дифференциации [47]. Стимулируют эти процессы компоненты ЭЦМ и ТФР- $\beta$ 1 [31]. В серии экспериментальных и клинических исследований при IgA-нефропатии и мезангиопролиферативном ХГН было показано снижение уровня в плазме/экспрессии в ткани почки ММП-9 и/или ММП-2, а также увеличение ТИМП-1 [1, 3, 26, 44]. Установлено, что ингибирование ММП нарушает деградацию ЭЦМ и способствует прогрессированию фиброза в почке [44]. В исследовании В. Vauvois и соавт. у пациентов с IgA-нефропатией подтверждена четкая взаимосвязь между увеличением в плазме крови/в ткани почки ТИМП-1 и формированием ТИФ [3].

При мембранозной нефропатии (МН) отмечено увеличение уровня в плазме крови и экспрессии в ткани почки ММП-2 и ТИМП-1 [1, 28]. В. Vauvois и соавт. выявили у пациентов с МН высокий уровень ТИМП-1, ТФР- $\beta$ 1 и низкую активность ММП-9 в плазме крови [3]. Эти изменения коррелировали с уровнем креатинина крови и наличием гломерулосклероза и ТИФ, что подтверждает важное значение нарушений ММП/ТИМП в прогрессировании ХГН. В эксперименте на модели МН (хеймановский нефрит) была показана интенсивная экспрессия ММП-9 эпителиальными клетками клубочков, коррелирующая с величиной протеинурии, что позволило предполагать роль эпителиальной ММП-9 в повреждении гломерулярной базальной мембраны [34].

Изменения ММП/ТИМП выявлены также при нефрите с минимальными изменениями (МИ)/фокальным сегментарным гломерулярным гиалинозом (ФСГС).

Рядом авторов отмечено снижение в плазме крови больных МИ/ФСГС уровня ММП-9 и повышение ММП-2 и ТИМП-1 [3, 28]. При исследовании ткани почки мышей с наследственным нефротическим синдромом (модель тяжелого нефроза, прогрессирующего в почечную недостаточность) было обнаружено снижение экспрессии ММП-9 и ММП-2, сопровождающееся накоплением компонентов ЭЦМ [48].

В литературе широко обсуждается вопрос участия ММП в развитии АНЦА-ассоциированного поражения почек [42, 48]. В частности, в биоптатах почки у больных микроскопическим васкулитом и гранулематозом Вегенера была выявлена интенсивная экспрессия ММП-11 в клеточных и фиброцитных полулуниях, в зонах пролиферации мезангия, очагах фибриноидного некроза, а также в областях клеточно-воспалительной инфильтрации интерстиция [42]. В местах экспрессии ММП-11 отмечалось накопление CD68-положительных клеток (макрофагов), а в зонах мезангиальной экспансии и интерстициальной инфильтрации одновременно с ММП-11 была выявлена экспрессия Ki67 (маркера клеточной пролиферации) [42]. Результаты этих исследований предполагают участие ММП-11 в развитии АНЦА-ассоциированного ХГН подобно хемотаксическому фактору, способствующему привлечению макрофагов в места повреждения, и подобно митогенному фактору, модулирующему процессы клеточной пролиферации. Провоспалительные эффекты отмечены и у других ММП. В частности, при АНЦА-ассоциированном ХГН в местах активного воспаления и повреждения в клубочках и интерстиции была обнаружена интенсивная экспрессия ММП-2, ММП-3, ММП-9 и ТИМП-1, коррелирующая с выраженностью нейтрофильной и моноцитарной инфильтрации [48]. Установлена прямая зависимость между интерстициальной экспрессией ММП-9, ТИМП-1 и нарушением функции почек у пациентов с АНЦА-ассоциированным ХГН, что подчеркивает значимость тубулоинтерстициальных механизмов прогрессирования ХГН [48].

В настоящее время появилась возможность определения ММП и ТИМП в моче больных различными нефропатиями, но работы такого направления пока единичны [43, 36]. Хотя уровни ММП и ТИМП в моче на несколько порядков ниже, чем в плазме крови, полагают, что «мочевые» показатели могут более специфично отражать локально-почечные процессы. Справедливость этого предположения была подтверждена с помощью клинико-морфологических корреляций, полученных при изучении не только ММП и ТИМП, но и более широкого спектра показателей (компонентов ЭЦМ, ряда цитокинов, факторов роста и др.). Подход к оценке локально-почечных процессов с помощью «мочевых» тестов раскрывает перспективы неинвазивного мониторинга воспалительных и склеротических изменений в почке и на этом основании определения прогноза ХГН.

В целом результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о важной роли ММП и их ингибиторов в механизмах прогрессирования нефропатий. С одной стороны, проявляя хемотаксические свойства, модулируя процессы апоптоза и клеточной пролиферации, ММП/ТИМП принимают

участие в воспалительных реакциях. С другой стороны, регулируя активность протеолиза, ММП/ТИМП участвуют в ремоделировании ЭЦМ и базальных мембран.

### Возможные пути коррекции нарушений ММП/ТИМП

Центральным направлением нефропротективной стратегии является устранение неблагоприятных эффектов АТ-II на почки [40, 51]. До последнего времени действие и-АПФ и антагонистов рецепторов АТ-II связывали главным образом с влиянием на системную и внутривисцеральную гипертензию и протеинурию. Благодаря современным исследованиям в эксперименте и в клинических условиях подтверждена способность и-АПФ и антагонистов рецепторов АТ-II снижать продукцию профиброгенного ТФР-β1, ПАИ-I и посредством этого улучшать процессы фибринолиза/протеолиза в почке. Кроме того, применение и-АПФ и антагонистов рецепторов АТ-II у лабораторных животных и у пациентов с различными нефропатиями способствовало активации ММП (в большей степени ММП-2 и -9), снижению уровня в моче/плазме и экспрессии в ткани почки ТИМП (-1, -2), что препятствовало накоплению ЭЦМ и тормозило прогрессирование почечной недостаточности [5, 6, 29]. Таким образом, способность и-АПФ и антагонистов рецепторов АТ-II корректировать нарушения ММП/ТИМП и улучшать процессы протеолиза в почке расширяет показания к их применению у нефрологических больных.

Помимо блокады АТ-II, возможны и другие пути торможения фиброгенеза при хронических прогрессирующих нефропатиях, в частности воздействие непосредственно на ТФР-β1 и запускаемые им процессы [15, 37]. В литературе широко обсуждаются подобные эффекты пирфенидона, релаксина, фактора роста гепатоцитов.

Пирфенидон – производное молекулы пиридина (5-метил-1-фенил-2-1Н-пиридин). В эксперименте на различных моделях прогрессирующего поражения почек подтверждена способность пирфенидона подавлять экспрессию ТФР-β1, снижать продукцию ТИМП-1, препятствовать накоплению в ткани почки компонентов ЭЦМ (коллагена I и V типа, фибронектина) и, таким образом, стабилизировать функцию почек [37].

Релаксин – гормон (5000 Да), принадлежащий к семейству инсулиноподобных факторов роста. Релаксин имеет три молекулярные формы – Н1, Н2 и Н3, из которых в циркуляции выявляется преимущественно Н2. Введение релаксина экспериментальным животным с различными вариантами ХГН и ТИФ подавляло ТФР-β1-индуцированный синтез коллагена, способствовало активации ММП-1 и ММП-2 и, таким образом, препятствовало прогрессированию фиброза в почке [12, 41]. Уже получен человеческий рекомбинантный Н2-релаксин.

Фактор роста гепатоцитов – многофункциональный пептид, который оказывает митогенные, морфогенные эффекты в разных видах клеток, участвует в клеточно-клеточных и клеточно-матриксных взаимо-

действиях, а также регулирует синтез и активность ряда протеаз, расщепляющих компоненты ЭЦМ (активирует ММП, МТ-ММП, у-АП, снижает ТИМП-1, ТИМП-2, ПАИ-1) [27, 37]. В эксперименте было установлено, что нейтрализация фактора роста гепатоцитов с помощью специфических антител у животных с субтотальной нефрэктомией и обструктивной нефропатией стимулирует экспрессию ТФР- $\beta$ 1, способствует аккумуляции компонентов ЭЦМ и прогрессированию нефрофиброза. С другой стороны, применение фактора роста гепатоцитов на различных моделях ТИФ предупреждало прогрессирование почечной недостаточности [37].

Изучение деталей строения и особенностей функционирования ММП послужило предпосылкой создания синтетических ингибиторов ММП. Это направление в настоящее время активно развивается и представляется перспективным в лечении заболеваний почек, характеризующихся высокой активностью ММП. В частности, применение АВТ-518 (специфического ингибитора ММП-2 и ММП-9) при ишемической ОПН у крыс способствовало уменьшению проницаемости канальцев и сосудов и восстановлению функции почек [45]. В эксперименте апробированы синтетические ингибиторы ММП – батимастат (ВВ94) и маримастат (ВВ-2516), продемонстрировавшие свойство подавлять неопластический рост опухолей [50].

Таким образом, полученное в последние годы подтверждение важной роли в процессах формирования фиброза в почке системы протеолиза обосновывает новые подходы к нефропротекции, включая целенаправленное воздействие на матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы.

## Литература

1. Akiyama K, Shikata K, Sugimoto H et al. Changes in serum concentrations of matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of metalloproteinases and type IV collagen in patients various types of glomerulonephritis. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1997; 95: 115–128.
2. Basile D.P., Fredrich K, Weibrauch H. et al. Angiotensin and matrix metalloproteinases expression following ischemic acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: F893–F902.
3. Bauvois B, Motbu N, Nguen J. et al. Specific changes in plasma concentrations of matrix metalloproteinases-2 and 9, TIMP-1 and TGF- $\beta$ 1 in patients with distinct types of primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1115–1122.
4. Bbuvarabamurthy V., Kristiansen G.O., Jobansen M. et al. *In situ* gene expression and localization of MMP1, MMP2, MMP3, MMP9 and their inhibitors TIMP1 and TIMP2 in human renal carcinoma. *Oncol Rep* 2006; 15: 1379–1384.
5. Boffa J.-J., Lu J., Placier S. et al. Regression of renal vascular and glomerular fibrosis: the role of angiotensin II receptor antagonism and matrix metalloproteinases. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1132–1144.
6. Bolbrinker J., Markovic S, Webland M. et al. Expression and response to angiotensin-converting enzyme inhibition of metalloproteinases 2 and 9 in renal glomerular damage in young transgenic rats with renin-dependent hypertension. *J Pharm Exp Ther* 2006; 316: 8–16.
7. Brown P.D., Giavazzi R. Matrix metalloproteinases inhibition: a review of anti-tumor activity. *Ann Oncol* 1995; 6: 967–974.
8. Caron A, Desrosiers R.R., Beliveau R. et al. Ischemia injury alters endothelial cell properties of kidney cortex: stimulation of MMP-9. *Exp Cell Res* 2005; 310: 105–116.
9. Caron A, Desrosiers R.R., Langlois S. et al. Ischemia-reperfusion injury stimulates gelatinase expression and activity in kidney glomeruli. *Can J Physiol Pharmacol* 2005; 83: 287–300.
10. Catania J.M., Chen G, Parrish A.R. Role of matrix metalloproteinases in renal pathophysiology. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F905–F911.
11. Covington M.D., Burghardt R.C., Parrish A.R. Ischemia-induced cleavage of cagherins in NRK cells requires MT1-MMP (MMP-14). *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F43–F51.
12. Danielson L.A., Welford A, Harris A. Relaxin improves renal function and histology in aging Munich Wistar rats. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1325–1333.
13. Douthwaite J.A., Jonson T.S. Effects of transforming growth factor- $\beta$ 1 on renal extracellular matrix components and their regulating proteins. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2109–2119.
14. Ebihara I., Nakamura T., Shimada N., Koide H. Increased plasma metalloproteinase-9 concentration precede development of microalbuminuria in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 544–550.
15. Eddy A.A. Molecular insights into renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2495–2508.
16. Eddy A.A. Plasminogen activator inhibitor-1 and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283 (2): F209–F220.
17. Ewens K.G., George R.A., Sharma K. et al. Assessment of 115 candidate genes for diabetic nephropathy by transmission/disequilibrium test. *Diabetes* 2005; 54: 3305–3318.
18. Gomes D.E., Alonso D.F., Yoshiji H., Thorgeirsson U.P. Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. *Eur J Cell Biol* 1997; 74 (2): 111–122.
19. Gong R., Rifair A., Tolbert E.M. et al. Hepatocyte growth factor modulates matrix metalloproteinases and plasminogen activator/plasmin proteolytic pathways in progressive renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3047–3060.
20. Harendza S., Schneider A., Helmchen U. et al. Extracellular matrix proliferation and cell proliferation in a model of chronic glomerulonephritis in the rat. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2873–2879.
21. Hirata H., Okayama N., Naito K. et al. Association of gaplo-type of metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 polymorphisms with renal cell carcinoma. *Carcinogenesis* 2004; 25: 2379–2384.
22. Inada A., Nagai K., Arai H. et al. Establishment of a diabetic mouse model with progressive diabetic nephropathy. *Am J Pathol* 2005; 167: 327–336.
23. Kanauchi M., Nishioka H., Nakashima Y. et al. Role of tissue inhibitors of metalloproteinase in diabetic nephropathy. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1996; 38: 124–128.
24. Krag S., Nyengaard J.R., Wogensen L. Combined effects of moderately elevated blood glucose and locally produced TGF- $\beta$ 1 on glomerular morphology and renal collagen production. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2485–2496.
25. Kugler A., Hemmerlein B., Thelen P. et al. Expression of metalloproteinase 2 and 9 and their inhibitors in renal cell carcinoma. *J Urol* 1998; 160: 1914–1918.
26. Lelong B., Legallcierr B., Piedagniel R., Ronco P.M. Do matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 (gelatinases) play a role in renal development, physiology and glomerular diseases? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 7–12.
27. Liu Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics. *Kidney Int* 2006; 69: 213–217.
28. Lods N., Ferrari P., Frey F.J. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition but not angiotensin receptor blockade regulates matrix metalloproteinases activity in patients with glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2861–2872.
29. Ma L.-J., Nakamura S., Aldigier J.C. et al. Regression of glomerulosclerosis with high-dose angiotensin inhibition is linked to decreased plasminogen activator inhibitor-1. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 966–976.
30. Marti H.P. Role of matrix metalloproteinases in the progression of renal lesion. *Press Med* 2000; 29: 811–817.
31. Martin J., Eynstone L., Davies M., Steadman R. Induction of matrix metalloproteinases by glomerular mesangial cells stimulated by proteins of the extracellular matrix. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 88–96.
32. Miyake H., Hara I., Gohji K. et al. Relative expression of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in mouse renal cell carcinoma cells regulates their metastatic potential. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2824–2829.
33. McLennan S.V., Kelly D.J., Cox A.J. et al. Decreased matrix degradation in diabetic nephropathy: effects of ACE inhibition on the



expression and activities of matrix metalloproteinases. *Diabetologia* 2002; 45: 268–275.

34. *McMillan J.J., Riordan J.W., Couser W.G.* et al. Characterisation of a glomerular epithelial cell matrix metalloproteinase as matrix metalloproteinase-9 with enhanced expression in a model of membranous nephropathy. *J Clin Invest* 1996; 97: 1094–1101.

35. *Nagase H., Woessner J.F.* Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999; 274 (31): 21 491–21 494.

36. *Nakopoulou L., Lazaris A.C., Boletis J.* et al. The matrix metalloproteinase-11 protein in various types of glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 109–117.

37. *Negri A.L.* Prevention of progressive fibrosis in chronic renal diseases: antifibrotic agents. *J Nephrol* 2004; 17: 496–503.

38. *Rerolle J.P., Hertig A., Nguyen G.* et al. Plasminogen activator inhibitor I is a potential target in renal fibrogenesis. *Kidney Int* 2000; 58: 1841–1850.

39. *Romanic A.M., Burns-Kurtis C.L., Ao Z.* et al. Upregulated expression of human membrane type-5 matrix metalloproteinase in kidneys from diabetic patients. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 281: F309–F317.

40. *Ruiz-Ortega M., Ruperez M., Esteban V.* et al. Angiotensin II: a key factor in the inflammatory and fibrotic response in kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 12–20.

41. *Samuel C.S.* Relaxin: antifibrotic properties and effects in models of diseases. *Clin Med Research* 2005; 4: 241–249.

42. *Sanders J.-S.F., Goor H., Hanemaaijer R.* et al. Renal expression of matrix metalloproteinases in human ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1412–1419.

43. *Sberief M.H., Low S.H., Miura M.* et al. Matrix metalloproteinase activity in urine patients with renal cell carcinoma leads to degradation of extracellular matrix proteins: possible use as screening assay. *J Urol* 2003; 169: 1530–1534.

44. *Steinmann N.K., Ziswiler R., Kung M.* et al. Inhibition of matrix metalloproteinases attenuates anti-Thy 1.1 nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 397–407.

45. *Sutton T.A., Kelly K.J., Mang H.E.* et al. Minocycline reduces renal microvascular leakage in a rat model of ischemic renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F91–F97.

46. *Tasbiro K., Koynagi I., Obara I.* et al. Levels of urinary matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and renal injuries in patients with type 2 diabetic nephropathy. *J Clin Lab Anal* 2004; 18: 206–210.

47. *Turk J., Pollock A.S., Lee L.K.* et al. Matrix metalloproteinase 2 (gelatinase A) regulates glomerular mesangial cell proliferation and differentiation. *J Am Soc Biochem Molecular Biol* 1996; 271 (25): 15 074–15 083.

48. *Uchio K., Manabe N., Tamura K.* et al. Decreased matrix metalloproteinases activity in the kidney of hereditary nephrotic mice (ICGN strain). *Nephron* 2000; 86: 145–151.

49. *Visse R., Nagase H.* Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function and biochemistry. *Circ Res* 2003; 92: 827–839.

50. *Wojtowicz-Praga S.M., Dickson R.M., Hawkins M.J.* et al. Matrix metalloproteinases inhibitors. *Invest New Drugs* 1997; 15: 61–75.

51. *Wolf G.* Angiotensin II: a pivotal factor in the progression of renal diseases. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (1): 41–44.

## Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек: новые патогенетические и терапевтические аспекты

(Обзор литературы)

**В.М. Ермоленко, С. Батэрдэнэ**

**Кафедра нефрологии и гемодиализа ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, г. Москва**

## Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): new pathogenetic and therapeutic approach

Review

**V.M. Ermolenko, S. Baterdene**

*Ключевые слова: аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек; новые патогенетические и терапевтические аспекты, первичная цилия, механизмы цистогенезиса.*

Еще Гиппократу были известны 4 болезни почек, две из которых с современных позиций классифицируются как мочекаменная и связанная с уретеральной обструкцией, третью не удается идентифицировать, а четвертая представляет, по-видимому, описание поликистозной болезни почек и рекомендации по ее лечению, включая хирургическое (вскрытие абсцессов), хотя исходы хирургических вмешательств в то

время в большинстве случаев были неутешительными. Даже Galen, врачевавший раны у гладиаторов и обладавший определенными хирургическими приемами, в своих трактатах не упоминал о хирургическом лечении болезней почек. Не исключают, что живший в VI веке Aetius, описавший макрогематурию при поднятии тяжести, падении с высоты и т. д., имел в виду больных с кистозным заболеванием почек.

**Адрес для переписки:** 125 101, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, корп. 20. ГКБ им. Боткина, отделение нефрологии  
**Телефон:** 945-49-01 (р). Ермоленко Валентин Михайлович  
**E-mail:** nephrology@mail.ru