

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)

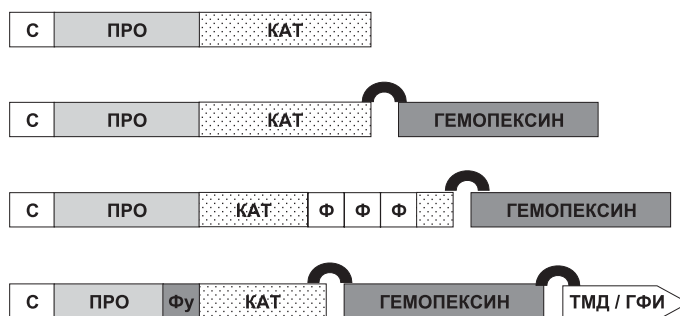


Рис. 1. Схема строения и классификация матриксных металлопротеиназ: С – сигнальный участок; ПРО – пропептидный домен; КАТ – каталитический домен; ГЕМОПЕКСИН – гемопексиновый домен; Ф – фибронектин-связывающий участок; ТМД – трансмембранный домен; ГФИ – гликозилфосфатидилинозитол; Фу – фурин-расщепляемый 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- α -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 β (ТФР- β 1), фактор роста фибробластов) и их рецепторы, молекулы клеточной адгезии (интегрины и кадгерин), 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- α , подавляет эти процессы ТФР- β 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].

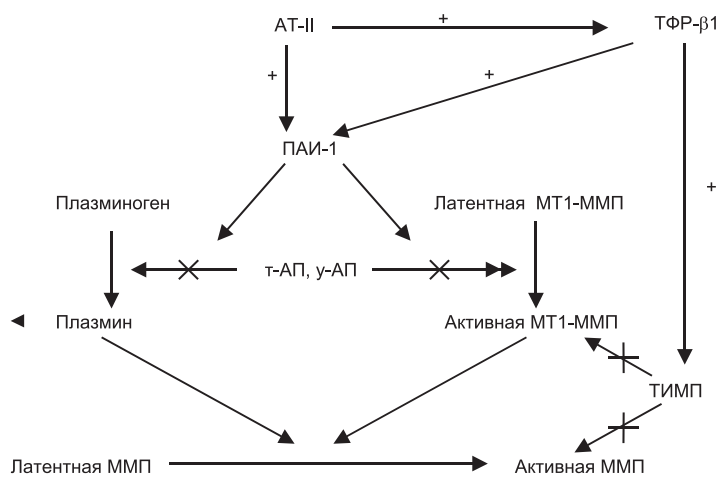


Рис. 2. Схема регуляции активности матриксных металлопротеиназ: ПАИ-1 – ингибитор активатора плазминогена I типа; т-АП – активатор плазминогена тканевого типа; у-АП – активатор плазминогена урокиназного типа; ММП – матриксная металлопротеиназа; МТ-ММП – матриксная металлопротеиназа мембранного типа;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

чечной 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 стрептозотоцин-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- β 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- β 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- β 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 дегградацию 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- β 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- β 1, 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- β 1 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- β 1, 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- β 1-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- β 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- β 1 in patients with distinct types of primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1115–1122.
4. Bhuvarabamurthy 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- β 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., Thorgerisson 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- β 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 упоминает 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