

УДК 616.61-053.2:577.15

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-1-11-15

Роль матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в физиопатологических процессах у детей с заболеваниями почек

А.С. Крутова¹, В.Н. Лучанинова², О.В. Семешина^{1,3}, А. Ни³, О.Г. Быкова³¹ Краевая детская клиническая больница № 1, Владивосток, Россия;² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;³ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Обзор исследований зарубежных и российских ученых в области влияния систем матричных металлопротеиназ (matrix metalloproteinases, MMPs) и их ингибиторов (tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs) на физиологические и патологические процессы при заболеваниях почек у детей. Показано, что MMPs играют важную роль в эмбриональном развитии органов, в частности, в нефрогенезе. Так, в ремоделировании базальных мембран, ассоциированных с эпителиальными структурами в развивающейся почке, большая роль принадлежит MMP-2, MMP-9 и TIMPs. Иммуногистохимический анализ показал, что MMP-2 локализована в структурах незрелого нефрона, претерпевающего эпителиальную дифференциацию, MMP-9 – только в сосудистых структурах, входящих в незрелые гломерулы. Сниженная активность MMP и/или повышенный синтез TIMPs в нефроцитах способствует уменьшению катаболизма компонентов межклеточного вещества и создает основу для фиброза клубочков и интерстиция почек. MMPs – главная группа протеаз, которые регулируют обменные процессы в экстрацеллюлярном матриксе и, таким образом, служат важнейшими показателями ремоделирования тканей, наблюдающегося при острых и хронических воспалительных процессах в почке. Литературный обзор дает возможность оценить важность разработки лекарственных препаратов, предупреждающих и задерживающих прогрессирование нефросклероза.

Ключевые слова: матричные металлопротеиназы, ингибиторы металлопротеиназ, заболевания почек, дети

Поступила в редакцию 23.03.2019 г. Принята к печати 10.12.2019 г.

Для цитирования: Крутова А.С., Лучанинова В.Н., Семешина О.В., Ни А., Быкова О.Г. Роль матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в физиопатологических процессах у детей с заболеваниями почек. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;1:11–5. doi: 10.34215/1609-1175-2020-1-11-15

Для корреспонденции: Крутова Александра Сергеевна – врач нефрологического отделения КДКБ № 1 (690078, г. Владивосток, пр-т Острякова, 27); ORCID: 0000-0001-9829-3718; e-mail: cuc_u@mail.ru

The role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in physiopathological processes in children with kidney diseases

A.S. Krutova¹, V.N. Luchaninova², O.V. Semeshina^{1,3}, A. Nee³, O.G. Bykova³¹ Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russia;² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia;³ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Summary: The review of studies of international and national researchers on the impact of matrix metalloproteinases (matrix metalloproteinases, MMPs) and their inhibitors (tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs) on physiological and pathological processes in children with kidney diseases. It is shown that MMPs play a significant role in organogenesis, i.e. nephrogenesis. Thus, MMP-2, MMP-9 and TIMPs play a large role in basal membranes remodeling associated with epithelial structures in a developing kidney. Immunohistochemistry assay showed that MMP-2 was localized in structures of immature nephrons undergoing epithelial differentiation, MMP-9 – only in vascular structures included in immature glomeruli. Decreased activity of MMP and/or increased synthesis of TIMPs in nephrocytes contribute to the reduction of intercellular substance components catabolism and serve as a basis for glomerular fibrosis and renal interstitium. MMPs are the major group of proteases which regulate metabolism in extracellular matrix and serve as the most important parameters in tissue remodeling observed in acute and chronic inflammatory processes in kidneys. The literature review gives an opportunity to assess the importance of drug design preventing and delaying the progression of nephrosclerosis.

Keywords: matrix metalloproteinases, metalloprotease inhibitors, kidney diseases, children

Received: 23 March 2019; Accepted: 10 December 2019

For citation: Krutova AS, Luchaninova VN, Semeshina OV, Nee A, Bykova OG. The role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in physiopathological processes in children with kidney diseases. *Pacific Medical Journal*. 2020;1:11–5. doi: 10.34215/1609-1175-2020-1-11-15

Corresponding author: Aleksandra S. Krutova, MD, Nephrological Department, Regional Children's Clinical Hospital No. 1 (27 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690078, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-9829-3718; e-mail: cuc_u@mail.ru

Семейство матриксных металлопротеиназ (matrix metalloproteinases, MMPs) состоит из энзимов, способных расщеплять почти все компоненты внеклеточного вещества соединительной ткани. Они выполняют важную функцию во многих физиологических и патологических процессах, в том числе в дифференцировке и пролиферации клеток, ремоделировании тканей и др. MMPs секретируются многими клетками, включая фиброциты, а также эпителиальные и онко-трансформированные клетки, фагоциты, лейкоциты и миоциты сосудов. Эти протеиназы играют важную роль в эмбриональном развитии органов, в частности, в нефрогенезе. В ремоделировании базальных мембран, ассоциированных с эпителиальными структурами в развивающейся почке, большая роль принадлежит MMP-2, MMP-9 и тканевым ингибиторам металлопротеиназ (tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs). Иммуногистохимический анализ показал, что MMP-2 локализована в структурах незрелого нефрона, претерпевающей эпителиальную дифференциацию, MMP-9 – только в сосудистых структурах, входящих в незрелые гломерулы [1]. Сниженная активность MMPs и/или повышенный синтез их ингибиторов в нефроцитах способствует уменьшению интенсивности катаболизма компонентов межклеточного матрикса и создает основу для фиброза клубочков и интерстиция почек [2].

MMPs – семейство зависимых от цинка эндопептидаз, которые регулируют обмен белков в межклеточном матриксе. Первая MMP была обнаружена в 1962 г. при изучении резорбции хвоста головастика. Семейство MMPs в настоящее время насчитывает, по меньшей мере, 28 ферментов. Они регулируют обмен различных субстратов межклеточного вещества, включая коллаген, эластин и ламинин. MMPs также взаимодействуют с различными биологически активными молекулами на поверхности клеток, G-белком, соединяющим рецепторы, и таким образом влияют на клеточную среду.

MMPs регулируются на разных уровнях, включая мРНК, посттрансляционную модификацию их белка и стимуляцию ферментативной деятельности различными эндогенными и внешними активаторами. Протеолитическая деятельность MMPs также регулируется эндогенными TIMPs. Дисбаланс MMPs/TIMPs может привести к снижению активности MMPs, замещению межклеточного матрикса и ремоделированию ткани, в результате чего возникают метаболические и иммунологические нарушения: злокачественные опухоли, сердечно-сосудистые заболевания (гипертония, атеросклероз), нефросклероз. Изменения активности MMPs рассматриваются как потенциальные биомаркеры для диагностики и прогнозирования ряда патологических процессов. Синтетические TIMPs могут быть использованы в регулировании активности MMPs и оцениваются как потенциальные фармакологические инструменты в лечении остеоартрита, опухолей и сердечно-сосудистых расстройств.

Структура матриксных металлопротеиназ

MMPs – высокомолекулярные многодоменные цинк-содержащие ферменты, которые участвуют в регуляции

обмена различных белковых компонентов межклеточного вещества. Это семейство эндопептидаз имеет общую базовую структуру. MMPs состоят из пропептида, содержащего около 80 аминокислот, домена каталитической металлопротеиназы (около 170 аминокислот), линкерного пептида (шарнирной области) различной длины и домена гемозфезина, включающего около 200 аминокислот. Все металлопротеиназы синтезируются в виде профермента и могут секретироваться в латентной форме. Активация профермента происходит с участием ряда протеаз вне клетки или на ее поверхности [3].

Классификация матриксных металлопротеиназ

У позвоночных семейство MMPs состоит из 28 членов, по меньшей мере 23 из которых обнаруживаются у человека, а 14 из них вырабатываются в сосудистой сети. Эти протеиназы обычно классифицируются на основе их субстратов и структурных доменов на коллагеназы, желатиназы, стромелизины, матрилизины, мембранные и другие MMPs.

К наиболее изученному подсемейству относятся коллагеназы. В настоящее время известны четыре их представителя: интерстициальная коллагеназа, или коллагеназа I типа (MMP-1), коллагеназа нейтрофилов (MMP-8), коллагеназа-3 (MMP-13) и коллагеназа-4 (MMP-18). Второе подсемейство представлено коллагеназами IV типа: желатиназой A (MMP-2) и желатиназой B (MMP-9). Стромелизин-1 (MMP-3) и стромелизин-2 (MMP-10) относятся к третьему подсемейству этих ферментов (стромелизины), куда также входят транзины, протеогликаназы и активатор проколлагеназы.

К неклассифицированным MMPs причисляют ферменты, которые по своей структуре и функциям существенно отличаются от представителей предыдущих трех подсемейств: матрилизин (MMP-7), стромелизин-3 (MMP-11), металлоэластаза макрофагов (MMP-12) и четыре металлопротеиназы мембранного типа (MMP-14, MMP-15, MMP-16 и MMP-17).

MMPs в обычных условиях содержатся в тканях в незначительных количествах. Эти протеиназы относятся к «индуцируемому» ферментам, синтез которых контролируется на уровне транскрипции и посттранскрипционно рядом факторов. Транскрипция MMPs находится под контролем ростовых факторов (эпидермальный фактор роста, фактор роста фибробластов), цитокинов (факторы некроза опухоли α и β , интерлейкины 1 и 6), мелатонина, гормонов и нейропептидов, физического и оксидантного стресса. Чрезмерная экспрессия металлопротеиназ может подавляться гепарином, глюкокортикоидами, эстрогенами, прогестероном. Гормоны, цитокины и метаболические изменения через специфические клеточные рецепторы влияют на экспрессию и секрецию MMPs. Считается, что ключевую роль в обмене этих пептидаз играет интерлейкин-1 β [4].

Источники и распределение матриксных металлопротеиназ в тканях

MMPs секретируются соединительной тканью, провоспалительными и маточно-плацентарными клетками,

в том числе фибробластами, остеобластами, эндотелиоцитами, сосудистыми миоцитами, макрофагами, нейтрофилами, лимфоцитами и клетками цитотрофобласта. Дермальные фибробласты и лейкоциты – основные источники MMP-2 и MMP-16, а тромбоциты – MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-14 и MMP-17. В общем, MMPs либо секретируются клетками, либо закреплены на их мембранах гепарансульфатом. Поскольку эти протеиназы играют важную роль в ремоделировании экстрацеллюлярного матрикса, они широко распространены в большинстве соединительных тканей. Деятельность MMPs также регулируется эндогенными TIMPs. Увеличение соотношения MMPs/TIMPs лежит в основе различных патологических состояний [3].

Ингибиторы матриксных металлопротеиназ

Активность MMPs строго контролируется TIMPs, которые могут блокировать разрушение экстрацеллюлярного матрикса. Известно четыре TIMPs. Основная экспрессия TIMP-1 приходится на яичники и кости. Этот ингибитор регулирует синтез MMP-1 в фибробластах [5]. Экспрессия TIMP-2 наблюдается и в нормальных, и в опухолевых тканях. Сывороточные уровни TIMP-2 повышены у пациентов с системным склерозом [5, 6]. TIMP-4 экспрессируется на высоком уровне в сердце и на низком уровне – в почках, поджелудочной железе, толстой кишке и тестикулах. Содержание TIMP-4 в плазме крови снижается у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, а также после этаноловой абляции межжелудочковой перегородки, что указывает на его важную роль в ремоделировании мышцы сердца [1].

Матриксные металлопротеиназы и заболевания почек у детей

Фиброз тканей определяется разрастанием волокнистой части экстрацеллюлярного матрикса. MMPs относятся к главной группе протеаз, которые регулируют обменные процессы в этой зоне и таким образом служат важнейшими показателями ремоделирования тканей, наблюдающегося во время фиброгенеза, связанного с воспалительными процессами. Ремоделирование ткани – результат дисбаланса процесса синтеза и распада компонентов экстрацеллюлярного матрикса при нарушении соотношения MMPs/TIMPs [7]. Повышенная экспрессия и активность MMPs были выявлены при различных патологических состояниях, таких как атеросклероз, нефрит, артрит, опухоли, фиброз. В почках MMP-2, MMP-3 и MMP-9 экспрессируются преимущественно мезангиальными клетками, подоцитами клубочков и клетками канальцев (главным образом, проксимальных). Недавние исследования продемонстрировали патогенетическую роль MMPs при острых и хронических заболеваниях почек.

Роль MMPs при почечном фиброзе во время различных фаз патологического процесса представляется двойственной. Показано, что MMPs потенцируют фрагментацию внеклеточной матрицы для ее удаления, но также и расщепляют нематричные субстраты, высвобождая профибротические факторы роста,

которые парадоксально провоцируют нежелательные последствия (фиброз). Убедительные данные о том, что MMP-9 и MMP-2 могут способствовать почечному фиброгенезу, стимулируя эпителиально-мезенхимальный переход, представили T.W. Hsu et al. (2013). Производство MMP-9 в подоцитах может быть модулировано высоким уровнем глюкозы, альбумина и трансформирующего фактора роста [8].

Подоцит связан с клубочковой мембраной интегринами. Повышение уровня интегринсвязанной киназы, индуцированного MMP-9, вызывает отделение подоцитов от базальной мембраны и подоцитурию *in vivo*. Сверхэкспрессия MMP-2 способствует нефросклерозу и генерирует весь спектр патологических и функциональных изменений при хронических заболеваниях почек. Поскольку MMPs имеют относительно большие размеры, что исключает фильтрацию и выделение с мочой, уровни их циркуляции могут отражать содержание этих протеиназ в пораженной почке. Указанная гипотеза подтверждена следующими фактами: уровни MMP-2 и MMP-9 в сыворотке крови совпадали с их концентрацией в биопсиях почек у 10 пациентов с гломерулонефритом. В совокупности было отмечено, что повышенные уровни MMP-2 и MMP-9 могут отражать профибротическую активность в почках при прогрессировании заболевания, а не компенсаторный механизм, пытающийся ограничить накопление внеклеточного матрикса [8].

У детей с хроническими заболеваниями почек определяется дисфункция системы MMPs/TIMPs, усугубляемая прогрессированием почечной недостаточности [9]. В 2018 г. M. Kobusiak-Prokopowicz et al. [5] выявили повышение содержания MMP-2 и TIMP-2 в сыворотке крови у таких пациентов. Кроме того, они выяснили, что уровень MMP-2 коррелировал со степенью почечной недостаточности, а также, что корреляция между MMP-2 и TIMP-2 была положительной.

У детей, находящихся на заместительной почечной терапии, также отмечается дисбаланс в отношениях MMP-9/TIMP-1 и MMP-7/TIMP-1. В работе K. Musiał и Zwolińska (2011) у 22 детей, находившихся на автоматическом перитонеальном диализе, и у 17 детей на гемодиализе показано, что средние значения соотношения MMP-9, MMP-7 и TIMP-1 были сильно увеличены и оказались выше у больных, находившихся на гемодиализе. Данные результаты, показывающие более выраженную дисфункцию MMPs и TIMPs при гемодиализе, можно рассматривать как индикатор стрессового ответа в педиатрической популяции на хронический диализ [10]. MMP-2 и MMP-9 ассоциированы с маркерами эндотелиальной дисфункции, что характерно для больных в терминальной стадии почечной недостаточности и при сердечно-сосудистых осложнениях, которые часто служат причиной смерти таких детей [11].

В 2015 г. K. Musiał et al. [12] обнаружено, что у 41 ребенка с хроническими заболеваниями почек концентрации MMP-2, MMP-7 и MMP-9 в моче и сыворотке крови были повышены, что указывало на интенсивный протеолиз и ремоделирование почечной ткани.

У детей с пиелонефритом отмечается усиление экскреции с мочой MMPs и их тканевых ингибиторов. Так, при остром пиелонефрите была выявлена резкая гиперпродукция MMP-9 и TIMP-1. После антибактериального лечения концентрация MMPs в моче снижалась. Однако при обострении хронического пиелонефрита после лечения уровень MMP-9 находился ниже референсных значений, что могло свидетельствовать о фиброгенезе, требующем ренопротективной терапии. Выявление в моче более высокого уровня TIMP-1 по сравнению с MMP-9 означает достаточно серьезные изменения при остром пиелонефрите, что свидетельствует о самой высокой степени острого повреждения почек и о формировании нефросклероза [13]. MMP-2 также имеет важное значение в процессах воспаления и фиброгенеза, в частности, ингибирование MMP-2 на ранней «префибротической» стадии болезни может замедлить или остановить прогрессирование нефросклероза [14].

В одном из исследований показано, что у детей с активным пиелонефритом отмечается увеличение мочевой экскреции MMP-9 с одновременным уменьшением индекса MMP-9/TIMP-2, а у больных с хроническим процессом в почках уровень этой металлопротеиназы снижается, достигая нормы. При этом соотношение MMP-9/TIMP-2 увеличивается, что говорит о замедлении образования TIMPs при нефросклерозе. Очевидно, что чем выше активность воспаления, тем выше уровень MMP-9, а чем более выражен тубулоинтерстициальный фиброз и гломерулосклероз, тем он становится ниже с одновременным повышением индекса MMP-9/TIMP-2. Последнее указывает на выраженное снижение именно показателя TIMP-2 [15]. В диагностике острого почечного повреждения возрастание уровня креатинина сыворотки не считается ранним маркером. Так, A. Abedini et al. [16], были определены наиболее ранние маркеры острого повреждения почек: N-ацетил-b-D-глюкозаминидаза и MMP-9.

MMPs и TIMPs также играют особо важную роль в развитии нефросклероза при гломерулонефритах у детей. Установлено, что при остром и хроническом гломерулонефрите содержание MMP-1 в сыворотке крови повышается, содержание MMP-2 практически не изменяется, а уровень MMP-9 снижается, что указывает на активный воспалительный процесс. Также регистрируется увеличение содержания TIMP-1 при остром и TIMP-2 – при хроническом гломерулонефрите [17]. Реакция тканевых ингибиторов может приводить к гиперемии клубочков и увеличивать риск микроальбуминурии. Таким образом, изменение равновесия между активностью MMPs и TIMPs приводит к накоплению экстрацеллюлярного матрикса и облитерации клубочков, вызывает фибросклеротические изменения сосудов почек, что влияет на фильтрацию и реабсорбцию [4, 17]. Дисбаланс протеиназ и их ингибиторов таким образом служит отражением активности воспаления и маркером прогрессирования нефросклероза [18, 19].

В 2014 г. опубликованы работы, где было определено, что уровень MMP-9 и соотношение MMP-9/TIMP-1 в моче у новорожденных может помочь

дифференцировать гидронефроз в сочетании с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и гидронефроз без рефлюкса [20, 21]. У детей с синдромом Альпорта выявлена корреляция суточной протеинурии с уровнями MMP-2 и TIMP-1 в моче. Данная взаимосвязь играет важную роль в механизме прогрессирования этого заболевания и нефросклероза [22, 23]. При аутосомно-доминантной поликистозной болезни при росте объема кист в почках происходит увеличение содержания в крови и моче MMP-2, MMP-3, MMP-9 и TIMP-1 (но не TIMP-2). При усилении нефросклероза увеличиваются концентрации MMP-9 и TIMP-1 в моче [22]. Японские ученые доказали, что в канальцах активность MMP-2 при поликистозной болезни была ниже, чем у здоровых, а активность TIMP-1 и TIMP-2 – выше. Эти результаты указывают на то, что активность MMP-2 при аутосомно-доминантном поликистозе регулируется активностью TIMP-1 и TIMP-2, а также секрецией ферментов в просвет кисты. Все это ведет к накоплению экстрацеллюлярного матрикса и к прогрессированию заболевания [24].

Расшифровка особенности функционирования MMPs послужила стимулом к созданию их синтетических ингибиторов, что стало перспективным направлением в лечении заболеваний почек. В некоторых исследованиях было показано, что экспрессия коллагена I типа и активность MMPs при поликистозной болезни почек может вызвать формирование новых и рост имеющихся кист. В настоящее время в качестве ингибитора всех MMPs используется доксициклин. Данный препарат резко угнетает рост кист при поликистозе, а также уменьшает интенсивность пролиферации тубулярного эпителия и замедляет прогрессирование заболевания. Есть данные о положительных результатах терапии сиролимусом, на фоне которого происходит снижение выработки MMP-2 и MMP-14, что приводит к уменьшению тубулярных изменений и менее агрессивному течению поликистозной болезни почек [24].

Таким образом, клинические и экспериментальные исследования показывают важную роль MMPs и их ингибиторов как в процессах пролиферации тканей, так и в прогрессировании нефропатий, в частности генетически обусловленных. Проявляя хемотаксические свойства, моделируя клеточную пролиферацию и апоптоз, участвуя в воспалительных реакциях, MMPs и TIMPs регулируют протеолитическую активность ферментов и участвуют в ремоделировании экстрацеллюлярного матрикса и базальных мембран [24]. В будущем данные сведения дадут представление о новом понимании механизмов прогрессирования заболеваний почек у детей с возможностью скрининга и профилактики их на ранних стадиях.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – АСК, ВНЛ, АН

Сбор и обработка материала – АСК, ОВС, ОГБ

Написание текста – АСК

Редактирование – ВНЛ, АН

Литература / References

1. Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор). *Вестник новых медицинских технологий*. 2011;8(2):86–9. [Rogova LN, Shesternina NV, Zamechnik TV, Fastova IA. Matrix metalloproteinases, their role in physiological and pathological processes (Review). *Bulletin of New Medical Technologies*. 2011;8(2):86–9 (In Russ).]
2. Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л., Бирко О.Н. Матриксные металлопротеиназы, их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2016;2:11–22. [Markelova EV, Zdor VV, Romanchuk AL, Birko ON. Matrix metalloproteinases their relationship with the cytokine system, diagnostic and prognostic potential. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2016;2:11–22 (In Russ).]
3. Ning Cui, Min Hu, Raouf A. Khalil. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147:1–73.
4. Суханова Г.А., Терентьева А.А., Кувшинов Н.Н. Роль матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в развитии осложнений при заболеваниях почек у детей. *Бюллетень сибирской медицины*. 2015;14(3):35–9. [Sukhanova GA, Terentyeva AA, Kuvshinov NN. The role of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the development of complications of kidney diseases in children. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2015;14(3):35–9 (In Russ).]
5. Kobusiak-Prokopowicz M, Krzysztofik J, Kaaz K, Jolda-Mydlowska B, Mysiak A. MMP-2 and TIMP-2 in patients with heart failure and chronic kidney disease. *Open Medicine*. 2018;13(1):237–46.
6. Liu C, Lu X, Mao Z, Kang H., Liu H, Pan L, Hu J, Wang L, Zhou F. The diagnostic accuracy of urinary [TIMP-2]-[IGFBP7] for acute kidney injury in adults: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(27):7484.
7. Robert S, Gicquel T, Victoni T, Valença S, Barreto E, Bailly-Maître B, Boichot E, Lagente V. Involvement of matrix metalloproteinases (MMPs) and inflammasome pathway in molecular mechanisms of fibrosis. *Biosci Rep*. 2016;36(4):e00360.
8. Hsu TW, Kuo KL, Hung SC, Huang PH, Chen JW, Tarng DC. Progression of kidney disease in non-diabetic patients with coronary artery disease: Predictive role of circulating matrix metalloproteinase-2, -3, and -9. *PLoS One*. 2013; doi: 10.1371/journal.pone.0070132
9. Musiał K, Zwolińska D. Matrix metalloproteinases (MMP-2, 9) and their tissue inhibitors (TIMP-1, 2) as novel markers of stress response and atherogenesis in children with chronic kidney disease (CKD) on conservative treatment. *Cell Stress & Chaperones*. 2011;16(1):97–103.
10. Musiał K, Zwolińska D. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and matrix metalloproteinases as novel stress markers in children and young adults on chronic dialysis. *Cell Stress & Chaperones*. 2011;16(2):163–71.
11. Han WK, Waikar SS, Johnson A, Betensky RA, Dent CL, Devarajan P, Bonventre JV. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int*. 2008;73(7):863–9.
12. Musiał K, Bargenda A, Zwolińska D. Urine matrix metalloproteinases and their extracellular inducer EMMPRIN in children with chronic kidney disease. *Ren Fail*. 2015;37(6):980–4.
13. Chromek M, Tullus K, Hertting O, Jaremko G, Khalil A, Li YH, Brauner A. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in acute pyelonephritis and renal scarring. *Pediatr Res*. 2003;53(4):698–705.
14. Леонтьева Ю.А., Паунова С.С., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е., Новикова В.М. Ревенкова Л.А. и др. Концентрация в моче матриксных металлопротеиназ-2 и -9 и их тканевых ингибиторов у детей с пиелонефритом. *Клин. нефрология*. 2011;5:54–7. [Leontyeva YA, Paunova SS, Kucherenko AG, Smirnov IE, Novikova VM, Revenkova LA, et al. Concentration in the urine matrix metalloproteinase-2 and -9 and their tissue inhibitors in children with pyelonephritis. *Clinical Nephrology*. 2011;5:54–7 (In Russ).]
15. Лучанинова В.Н., Семешина О.В., Ни А.Н. и др. Концентрация в моче матриксных металлопротеиназ у детей – показатель тяжести хронического почечного процесса. VII Съезд научного общества нефрологов России (сб. тезисов). М., 2010:66–7. [Luchaninova VN, Semeshina OV, Ni AN, et al. Concentration of matrix metalloproteinases in urine in children – an indicator of the severity of chronic renal process. *VII Congress of the scientific society of nephrologists of Russia (Collection of abstracts)*. Moscow; 2010:66–7 (In Russ).]
16. Abedini A, Gheissari A, Meamar R, Roomizadeh P. Association of matrix metalloproteinase-2, 9 and endothelial dysfunction with cardiovascular disease in children with end-stage renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2017;32(Suppl 3). doi: 10.1093/ndt/gfx183.mp853
17. Ли О.А., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. Концентрация в моче матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов как показатель, характеризующий течение хронического гломерулонефрита. *Клин. нефрология*. 2009;1:50–4. [Li OA, Bobkova IN, Kozlovskaya LV. Concentration of matrix metalloproteinases and their inhibitors in urine as an indicator characterizing the course of chronic glomerulonephritis. *Clinical Nephrology*. 2009;1:50–4 (In Russ).]
18. Грищенко А.В., Жамбалова Л.М., Дмитриева А.В. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы при заболеваниях почек у детей. *Науки о человеке: сб. статей по мат. XII Российского конгресса молодых ученых с международным участием*. Томск, 2011:27–8. [Grishchenko AV, Zhambalova LM, Dmitriyeva AV. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in kidney diseases in children. *Human Sciences. Collection of articles on the materials of the XII Russian Congress of young scientists with international participation*. Tomsk, 2011:27–8 (In Russ).]
19. Bienias B, Sikora P. Urinary metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases as potential early biomarkers for renal fibrosis in children with nephrotic syndrome. *Medicine*. 2018;97(8):e9964.
20. Mohammadjafari H, Rafiei A, Abedi M, Aalae A, Abedi E. The role of urinary TIMP1 and MMP9 levels in predicting vesicoureteral reflux in neonates with antenatal hydronephrosis. *Pediatric Nephrology*. 2014;29(5):871–8.
21. Djuric T, Zivkovic M, Milosevic B, Andjelevski M. MMP-1 and -3 haplotype is associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatric Nephrology*. 2014;29(5):879–84.
22. Баширова З.Р., Воздвиженская Е.С., Османов И.М. Клиническое значение определения матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек. *Клин. нефрология*. 2014;2:61–3. [Bashirova ZR, Vozdvizhenskaya ES, Osmanov IM. Clinical significance of determination of matrix metalloproteinases and their inhibitors in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical Nephrology*. 2014;2:61–3 (In Russ).]
23. Баширова З.Р., Длин В.В., Воздвиженская Е.С., Османов И.М. Клиническое значение определения матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов у детей с синдромом Альпорта. *Клин. нефрология*. 2014;4:51–3. [Bashirova ZR, Dlin VV, Vozdvizhenskaya ES, Osmanov IM. Clinical significance of determination of matrix metalloproteinases and their inhibitors in children with Alport Syndrome. *Clinical Nephrology*. 2014;4:51–3 (In Russ).]
24. Баширова З.Р. Роль матриксных металлопротеиназ в прогрессировании наследственных заболеваний почек. *Клин. нефрология*. 2013;4:8–11. [Bashirova ZR. The role of matrix metalloproteinases in the progression of hereditary kidney diseases. *Clinical Nephrology*. 2013;4:8–11 (In Russ).]