

Н.В. Туманская

Цистатин С: функции, диагностическое значение и роль в патологии

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: цистатин С, дисфункция почек, сердечно-сосудистые болезни, атеросклероз, церебральная амилоидная ангиопатия, болезнь Альцгеймера.

В статье представлены современные представления о физиологических функциях цистатина С, его значении в диагностике дисфункций почек и осложнений сердечно-сосудистых болезней, а также роли цистатина С в прогрессии атеросклероза, развитии церебральной амилоидной ангиопатии и болезни Альцгеймера.

Цистатин С: функції, діагностичне значення і роль в патології.

Туманська Н.В.

У статті представлено сучасні уявлення щодо фізіологічних функцій цистатину С, його значення в діагностиці дисфункцій нирок і ускладнень кардіоваскулярних хвороб, а також ролі цистатину С в прогресуванні атеросклерозу, в розвитку церебральної амилоїдної ангиопатії і хвороби Альцгеймера.

Ключові слова: цистатин С, дисфункція нирок, кардіоваскулярні хвороби, атеросклероз, церебральна амилоїдна ангиопатія, хвороба Альцгеймера.

Патологія. 2009. –Т6., №1.–С. 13-18

Cystatin C: functions, diagnostic significance and role in pathology.

Tumanskaya N.V.

The article deals with present concepts of physiological functions of cystatin C, its role in diagnostics of kidney dysfunctions and complications of cardiovascular diseases, as well as the role of cystatin C in atherosclerosis progression, in development of cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease.

Key words: Cystatin C, kidney dysfunction, cardiovascular diseases, atherosclerosis, cerebral amyloid angiopathy, Alzheimer's disease.

Pathologia. 2009; 6(1): 13-18

Цистатины – новая, относительно недавно открытая группа эндогенных ингибиторов и инактиваторов лизосомальных протеаз. Семейство протеаз представлено шестью большими классами ферментов, такими как аспарагиновые, сериновые, цистеиновые, треолиновые, глутаминовые и металло-протеазы [30]. Суперсемейство цистатинов составляет 3 семейства [71]: стефины (цитостатины 1 типа) с молекулярной массой 11 kDa, не имеющие дисульфидных связей и углеводородных компонентов. К этому семейству относится стефин А и В человека, а также бычий стефин. Стефин А в высоких концентрациях обнаруживается в эпителии, полиморфноядерных лейкоцитах и лимфоцитах, в то время как стефин В распространен в различных клетках и тканях [28]. Второе семейство включает цистатины 2-го типа с молекулярной массой 13 kDa (цистатин С и менее изученные цистатины D, E, S, SA, SN), которые секретируются клетками во внеклеточный матрикс и обнаруживаются в большинстве биологических жидкостей. Важное структурное различие между стефинами и цистатинами заключается в наличии у цистатинов сигнальных пептидов, которые обеспечивают их выведение из клетки и взаимодействие с внеклеточными мишенями, в то время как стефины лишены этих пептидов и действуют как внутриклеточные ингибиторы лизосомальных протеаз [72]. Третье семейство цистатинов составляют кининогены, циркулирующие в плазме крови [74].

Цистатин С человека (англ. Cystatin 3, CST3, Cystatin C, Gamma-trace) – эндогенный ингибитор цистеиновых протеаз, синтезируемый и секретируемый всеми клетками человеческого организма, имеющими ядра.

Цистатин С представляет собой негликолизированный основной одноцепочечный протеин из 120 аминокислот без углеводородных компонентов, имеющий 4 остатка цистеина, образующего две дисульфидные связи. Цистатин С имеет низкую молекулярную массу 13,343–13,359 Da, его синтез в клетках кодируется CST3 геном [42]. С биохимических позиций цистатины в живых клетках могут подвергаться гликозилированию и/или фосфорилированию в процессе посттрансляционной модификации белков, усиливая или подавляя их функциональную активность. Повсеместно экспрессируемый цистатин С играет важную роль в катаболизме белков, представлении антигенов, процессинге гормонов, созревании спермы, он редуцирует резорбцию костной ткани, а также принимает участие в ремоделировании расщепленных мембран и белков внеклеточного матрикса ткани.

Единственная N-гликолизированная форма цистатина С, обозначенная как цистатин Сg, была идентифицирована в культуральной среде взрослых стволовых/прогениторных клеток гиппокампа крыс как аутокринно-паракриновый трофический фактор, необходимый для их митогенной активности [69]. Комбинированное введение фактора роста фибробластов-2 и гликолизированного цистатина Сg стимулирует нейрогенез in vivo в зубчатой извилине гиппокампа взрослых животных.

Цистатин С обнаруживается во всех биологических жидкостях тела человека, высокая концентрация цистатина С отмечена в спинномозговой жидкости, сперме, синовиальной жидкости, молоке [21,42]. Цистатин С, секретируемый клетками во внеклеточный компартмент, выполняет в нем роль ингибитора цистеиновых протеаз

семейства катепсинов (В, С, Н, F, L, К, О, S) и семейства С13 (легумин-подобных протеаз млекопитающих), выделяемых клетками из лизосом во внеклеточный матрикс [22].

Уровень цистатина С в плазме крови.

Цистатин С также поступает в кровь, его уровень в плазме крови колеблется в пределах 0,55 – 1,18 мг/л у женщин и 0,60 – 1,11 мг/л у мужчин [34]. Номинальное значение цистатина С в сыворотке крови детей в возрасте от 4 до 9 лет составляет $0,75 \pm 0,89$ мг/л, у мужчин в возрасте до 60 лет – $0,74 \pm 0,10$ мг/л, у женщин – $0,65 \pm 0,85$ мг/л, у лиц после 60 лет – $0,83 \pm 0,10$ мг/л [18].

Благодаря низкой молекулярной массе циркулирующий в плазме крови цистатин С полностью фильтруется в гломерулярном аппарате клубочков почек, затем полностью реабсорбируется и катаболизируется клетками проксимальных почечных канальцев, в которых он распадается, без повторного попадания в кровоток [49]. Не наблюдается тубулярной секреции цистатина С, так же как и его значительной внепочечной элиминации, поэтому уровень содержания цистатина С в плазме крови в основном зависит от скорости клубочковой фильтрации [36].

Роль цистатина С в оценке функций почек и почечной недостаточности.

В последние годы установлено, что уровень цистатина С в плазме крови более точно отражает величину гломерулярной фильтрации почек, чем уровень креатинина, являющегося продуктом распада белков мышечной ткани [51]. Это обусловлено тем, что на уровень креатинина в плазме крови влияет не только дисфункция почек, но также возраст, пол, этническая принадлежность и масса тела пациентов [12]. В отличие от креатинина, на уровень цистатина С не влияет признак родовой принадлежности, возраст, индекс массы тела, диета, поэтому он считается наиболее точным эндогенным маркером функции почек: когда функции почек и уровень гломерулярной фильтрации снижаются, уровень цистатина С в крови возрастает [25].

Показано также, что уровень цистатина С может быть маркером функции почек при подборе оптимальных доз медикаментов [24,54]. Изменения его уровня отражает изменения функции почек при развитии дисфункции щитовидной железы [76], при ВИЧ инфекции [47], при глюкокортикоидной терапии после трансплантации органов [50]. Обсуждается роль цистатина С в мониторинге течения бронхиальной астмы [7], течения беременности [3] и в подтверждении пре-эклампсии [16,35]. Поэтому уровень цистатина С может быть предиктором риска развития хронической почечной недостаточности любого генеза, сигнализируя о состоянии «преклинической» дисфункции почек [61], а также об угрозе риска смерти при хронических болезнях почек [70].

Цистатин С и сердечно-сосудистые болезни.

Современные исследования установили, что цистатин С имеет важную предиктивную и прогностическую ценность в оценке течения сердечно-сосудистых заболеваний, включая хроническую сердечную недостаточ-

ность [32,60]. Несколько причин объясняют, почему концентрация цистатина С или нарушенная функция почек могут являться независимым фактором риска сердечной недостаточности. Во-первых, цистатин С может быть маркером оценки других установленных факторов риска сердечной недостаточности (например, почечной недостаточности при длительном лечении артериальной гипертензии). Во-вторых, высокий уровень цистатина С может быть взаимосвязан с другими нетрадиционными факторами риска сердечной недостаточности, таких как гипергомоцистеинемия [73], повышенным уровнем С-реактивного белка и фибриногена при сопутствующих болезнях почек [59,79]. В-третьих, сама пониженная функция почек может быть фактором риска солевой ретенции и предрасположенности к сердечной левожелудочковой дисфункции [14]. Дисфункция почек значительно повышает риск смерти и сердечно-сосудистых заболеваний [20].

Во множестве исследований обнаружено возрастание уровня цистатина С в плазме крови при инфаркте миокарда, остром коронарном синдроме, инсульте, сердечной недостаточности, болезнях периферических артерий и при метаболическом синдроме [11,13,26,29,38,48,52,55,78]. В исследованиях последних лет установлено, что у больных с высоким содержанием сывороточного цистатина С, в сравнении с пациентами с низким содержанием цистатина С, был повышен риск смерти, сердечно-сосудистых событий и развития сердечной недостаточности [62]. Высокий уровень цистатина С предсказывал подобный риск у пациентов со сниженной и с нормальной клубочковой фильтрацией, а также у пациентов с наличием микроальбуминурии и без микроальбуминурии [26]. Последние публикации демонстрируют, что цистатин С превосходит по чувствительности сывороточный креатинин в прогнозировании смертности по всем причинам [17,63], в том числе - по сердечно-сосудистым причинам [62] и в случаях застойной сердечной недостаточности [53].

Повышение уровня сывороточного цистатина С, как чувствительного маркера почечной функции, обеспечивает весьма перспективную прогностическую информацию об исходе болезни у пациентов с умеренной сердечной недостаточностью [4]. Morgan A. с сотр. [41] провели сравнение взаимосвязи уровня цистатина С с риском диастолической и систолической сердечной недостаточности (с поправками на возраст, пол, расу, прием медикаментов) и определили, что уровни сывороточного цистатина С линейно связаны со случаями систолической сердечной недостаточности, в то время как наивысший уровень концентрации цистатина С предопределяет развитие тяжелой систолической сердечной недостаточности.

Учитывая то, что уровень цистатина С в плазме крови высоко чувствителен к любым изменениям состава человеческого тела [58], а также то, что ассоциация цистатина С несравненно более широко взаимосвязана с долговременной жизнью больных, чем просто отражение уровня клубочковой фильтрации, предполагается, что уровень

цистатина С может быть показателем базального уровня метаболизма у человека [9] и определять риск летальных исходов при любых заболеваниях [66].

Роль в патологии.

Цистатин С, конститутивно секретируемый моноцитами и макрофагами, снижает хемотаксис нейтрофилов и воспаление в ткани [75].

Цистатин С подавляет освобождение из лизосом и эндосом цистеиновых протеаз (катепсинов В, С, Н, F, L, К, О, S, V, W, X), которые вызывают деградацию белков в цитозоле клетки, а также деградацию протеинов, попавших в клетку при эндоцитозе. Цистатин С ингибирует непредвиденное выделение катепсинов из лизосом и эндосом в цитозоль специализированных клеток, а также освобождение катепсинов при апоптозе. Поэтому цистатин С обладает протективным эффектом против апоптоза нейронов и макрофагов, индуцированного оксидативным стрессом, при котором активные радикалы кислорода повышают проницаемость мембраны лизосом, а выделяющиеся в цитозоль катепсины В и L активируют каспазы [37,46]. В то же время, инъекция цистатина С в гиппокамп крыс индуцирует *in vivo* апоптоз нейронов зернистого слоя зубчатой извилины гиппокампа, его нейротоксичность подавляется синхронными инъекциями катепсина В [43].

Нарушение баланса в тканях между цистатином С и цистеиновыми протеазами (катепсинами) ассоциируется с патологическим ремоделированием костной ткани, с ремоделированием сосудов при атеросклерозе и с ремоделированием ткани при прогрессии рака. Катепсины путем экзоцитоза выделяют в межклеточный матрикс активированные профессиональные и тканевоспецифичные макрофаги (альвеолярные макрофаги, клетки Купфера печени, остеокласты, микроглисты и др.). Цистатин С в ткани балансирует протеолитический эффект катепсинов, обладающих индивидуальной специфичностью по отношению к компонентам внеклеточного матрикса. Катепсины В и L вызывают деградацию коллагенов II, IX и XI типов при кислом значении pH, катепсин К обладает активностью эластазы при нейтральном pH и активностью коллагеназы при кислом pH, катепсины S и V также разрушают эластические волокна [6,19,40,56,77].

Цистатин С в норме секретируется гладкомышечными клетками сосудов, этот процесс значительно стимулирует трансформирующий фактор роста $\beta 1$ [57]. Цистатин С значительно редуцируется из сосудистой стенки при атеросклерозе и при аневризме аорты [57]. В результате дисбаланса между сниженным уровнем цистатина С в атеросклеротических бляшках и высоким уровнем в них цистеиновых протеаз и матричных металлопротеиназ атеросклеротические бляшки прогрессируют и формируется аневризма аорты [1,2]. *Пониженный уровень цистатина С приводит к тому, что в атеросклеротической бляшке катепсины экспрессируют эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки и макрофаги.* Катепсины F и S способствуют

формированию пенистых клеток в бляшке, *катепсины L, K, S и V разрушают эластин и коллаген внеклеточного матрикса бляшки, катепсин S индуцирует разрыв покрывки атеросклеротической бляшки* [39]. Отсутствие цистатина С у аполипопротеин-Е-дефицитных мышей способствует возрастанию ширины и окружности аорты, т.е. формированию у них аневризмы аорты [68].

Исследуется роль цистатина С как прогностического маркера некоторых форм рака [33,67]. Цистатин С в значительных количествах секретируется клетками карциномы легких и толстой кишки, он обладает значительным ингибирующим воздействием на катепсины. Инактивируя катепсины, разрушающие межклеточный матрикс, цистатин С подавляет инвазию раковых клеток [8,23].

Цистатин С ингибирует связывание клеточными рецепторами трансформирующего фактора роста β -II, который активирует пролиферацию нормальных и раковых клеток [65]. Показано, что цистатин С препятствует опухоленному сигналу TGF- β для двух линий клеток рака молочной железы в эпителиально-мезенхимальной зоне. Цистатин С может быть эффективным хемопревентивным агентом, эффективно нейтрализующим опухоленную активность TGF- β , стимулирующего метастазирование опухоли [64].

Роль цистатина С в амилоидогенезе.

Мутация гена цистатина С приводит у человека к тяжелым последствиям. Один из вариантов мутантного цистатина С, L68Q цистатин С, в котором глутамин 68 заменен на лейцин, является в высшей степени амилоидогенным. L68Q вариант цистатина С является протеином, формирующим фибриллы амилоида с высокой тенденцией к димеризации. В агрегированной форме они формируют массивные отложения амилоида в артериях головного мозга у молодых людей, приводя к смертельным церебральным кровоизлияниям [42]. У людей – носителей мутантного L68Q гена возникает наследственная Исландская цистатин С амилоидная ангиопатия, при которой развивающийся массивный церебральный амилоидоз приводит к кровоизлиянию в мозг и к смерти пациентов в пубертатном и раннем зрелом возрасте. В клетках – продуцентах мутантного цистатина С L68Q цистатин С кумулируется в эндоплазматической сети [5]. Далее по неизученному механизму L68Q цистатин С вместе с амилоидогенным прионом формируют фибриллы амилоида в стенках церебральных сосудов. Амилоидогенный L68Q цистатин С вместе с амилоидогенным прионом PrP^{Sc} представляют собой димер с обменяемыми субдоменами мономерных белков. Этот процесс, названный «трехмерным доменным обменом» играет важную роль в образовании фибрилл амилоида [27]. В исследовании **M.Nilsson и сопр.** [45] описано два варианта мутантного L68Q цистатина С, которые в зависимости от расположения дисульфидных мостиков, избирательно подавляют доменный обмен без воздействия на биологические функции 4-х нормальных вариантов цистатина С, являющихся ингибиторами ци-

стеиновых протеаз. Оказалось, что эти 4 варианта, благодаря стабильному положению дисульфидных мостиков, резистентны к образованию димеров и, следовательно, не образуют фибрилл амилоида.

Нормальный вариант wt-цистатина С совместно с β-белками амилоида (Aβ), прионом (AScr), транстиретином (ATTR) и гельзолином (AGel) по неизвестному механизму также может участвовать в формировании амилоидных депозитов в кортикальных и лептоменингеальных сосудах, приводящих к деменции у пожилых пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера и синдромом Дауна. Возможным источником секреции такого цистатина у этих больных могут быть астроциты, при этом низкий уровень цистатина С сопровождается высокой активностью катепсинов в цереброспинальной жидкости. Нарушение регуляции секреции цистатина С глияльными клетками в ответ на воздействие неизученных протеаз и цитокинов ведет к появлению амилоида в ЦНС, вызывающего гибель нейронов (микронежксия цистатина С больных в гиппокамп крыс вызывала гибель нейронов зубчатой извилины гиппокампа) [44]. Finckh U. С сотрудниками [15] обнаружили, что наследование *CST3* ВВ генотипа повышает риск развития болезни Альцгеймера, особенно в возрасте после 75 лет. Иммуногистохимическое исследование головного мозга умерших от болезни Альцгеймера показало наличие цистатина С в пирамидных нейронах III и V слоев коры мозга, в отложениях Aβ амилоида в нервной ткани, в мелких церебральных сосудах и в нейрофибрилярных клубках, которое не зависило от генотипа цистатина С у больных. В нейронах цистатин С имел точечное распределение, которое ко-локализовалось с эндосомально/лизосомальными протеиназами и катепсином В. Предполагается протективная роль цистатина С, накапливающегося в эндоцитозных везикулах и подавляющего возрастание уровня протеаз в лизосомах, что защищает клетку с Aβ-амилоидом от разрушения лизосомальными ферментами. [10].

Обнаружено, что сверхэкспрессия человеческого цистатина С в мозге APP-трансгенных мышей редуцирует отложения β-амилоида и что цистатин С подавляет формирование его фибрилл. Предполагается, что высокая концентрация цистатина С снижает генетический риск развития церебрального амилоидоза и представляет благоприятную возможность для его терапевтического лечения [31].

Литература:

1. Abdul-Hussien H., Soekhoe R.G., Weber E. et al. Collagen degradation in the abdominal aneurysm: a conspiracy of matrix metalloproteinase and cysteine collagenases // *Am J Pathol.*, 2007, V.170, №3, p.809–17.
2. Abisi S., Burnand K.G., Waltham M. et al. Cysteine protease activity in the wall of abdominal aortic aneurysms // *J Vasc Surg.*, 2007, V.46, №6, p.1260–1266.
3. Akbari A., Lepage N., Keely E. et al. Cystatin-C and beta trace protein as markers of renal function in pregnancy // *BJOG.*, 2005, V.112, №5, p.575–578.
4. Arimoto T, Takeishi Y, Niizeki T. et al. Cystatin C, a novel measure of renal function, is an independent predictor of cardiac

events in patients with heart failure // *J Card Fail.*, 2005, V.11, №8, p.595–601.

5. Bjarnadottir M., Wulff B.S., Sameni M. et al. Intracellular accumulation of the amyloidogenic L68Q variant of human cystatin C in NIH/3T3 cells // *Molecular Pathology*, 1998, V.51, Iss.6, p.317–326.
6. Bromme D., Okamoto K., Wang B.B., Biroc S. Human cathepsin O2, a matrix protein-degrading cysteine protease expressed in osteoclasts. Functional expression of human cathepsin O2 in *Spodoptera frugiperda* and characterization of the enzyme // *J Biol Chem.*, 1996, V.271, p.2126–2132.
7. Cimerman N., Brguljan P.M., Krasovec M. et al. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients // *Clin. Chim. Acta*, 2000, V.300, №1–2, p.83–95.
8. Corticchiato O., Cajot J. F., Abrahamson M. et al. Cystatin C and cathepsin B in human colon carcinoma: expression by cell lines and matrix degradation // *Int J Cancer*, 1992, V.52, p.645–652.
9. Delanaye P., Cavalier E., Krzesinski J.M. Cystatin C, renal function, and cardiovascular risk // *Ann Intern Med.*, 2008, V.148, №4, p.323.
10. Deng A., Irizarry M.C., Nitsch R.M. et al. Elevation of Cystatin C in Susceptible Neurons in Alzheimer's Disease // *Am J of Pathology*, 2001, V.159, p.1061–1068.
11. Deo R., Fyr C.L., Fried L.F. et al. Kidney dysfunction and fatal cardiovascular disease - an association independent of atherosclerotic events: results from the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) study // *Am Heart J.*, 2008, V.155, №1, p.62–68.
12. Dharnidharka V.R., Kwon C., Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis // *Am. J. Kidney Dis.*, 2002, V.40, №2, p.221–226.
13. Djoussé L., Kurth T., Gaziano J.M. Cystatin C and risk of heart failure in the Physicians' Health Study (PHS) // *Am Heart J.*, 2008, V.155, №1, p.82–86.
14. Dries D.L., Exner D.V., Domanski M.J. et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction // *J Am Coll Cardiol.*, 2000, V.35, p.681–689.
15. Finckh U., von der Kammer H., Velden J. et al. Genetic association of a cystatin C gene *CST3* polymorphism with sporadic late-onset Alzheimer disease // *Arch Neurol.*, 2000, V.57, p.1579–1583.
16. Franceschini N., Qiu C., Barrow D.A., Williams M.A. Cystatin C and preeclampsia: a case control study // *Ren Fail.*, 2008, V.30, №1, p.89–95.
17. Fried L.F., Katz R., Sarnak M.J. et al. Kidney function as a predictor of noncardiovascular mortality // *J Am Soc Nephrol.*, 2005, V.16, p.3728–3735.
18. Galteau M.-M., Guyon M., Gueguen R., Siest G. Citation Information // *Clin Chem and Labor Med.*, 2001, V.39, Iss.9, p.850–857.
19. Garnero P., Borel O., Byrjalsen I. et al. The collagenolytic activity of cathepsin K is unique among mammalian proteinases // *J Biol Chem.*, 1998, V.273, p.32347–32352.
20. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization // *N Engl J Med.*, 2004, V.351, №13, p.1296–305.
21. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids // *Clin Nephrol.*, 1992, V.38, Suppl 1, S.20–27.
22. Hall A., Ekiel I., Mason R. W. et al. Structural basis for different inhibitory specificities of human cystatins C and D // *Biochemistry*, 1998, V.37, p.4071–4079.
23. Heidtmann H. H., Salge U., Abrahamson M. et al. Cathepsin B and cysteine proteinase inhibitors in human lung cancer cell lines // *Clin Exp Metastasis*, 1997, V.15, p.368–381.
24. Hermida J., Tutor J.C. Serum cystatin C for the prediction of glomerular filtration rate with regard to the dose adjustment of amikacin, gentamicin, tobramycin, and vancomycin // *Ther Drug Monit.*, 2006, V.28, №3, p.326–231.
25. Hoek F.J., Kemperman F.A., Krediet R.T. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula

for the estimation of glomerular filtration rate // *Nephrol Dial Transplant.*, 2003, V.18, p.2024–2031.

26. *Ix J.H., Shlipak M.G., Chertow G.M., Whooley M.A.* Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study // *Circulation*, 2007, V.115, №2, p.173–179.

27. *Janowski R., Kozak M., Jankowska E. et al.* Human cystatin C, an amyloidogenic protein, dimerizes through three-dimensional domain swapping // *Nat Struct Biol.*, 2001, V.8, p.316–320.

28. *Jarvinen M., Rinne A., Hopsu-Havu V.K.* Human cystatins in normal and diseased tissues: a review // *Acta Histochem.*, 1989, V.82, №1, p.5–18.

29. *Jernberg T., Lindahl B., James S. et al.* Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome // *Circulation*, 2004, V.110, p.2342–2348.

30. *Johnson S.L., Pellecchia M.* Structure- and fragment-based approaches to protease inhibition // *Curr Top Med Chem.*, 2006, V.6, №4, p.317–29.]

31. *Kaesler S.A., Herzig M.C., Coomaraswamy J. et al.* Cystatin C modulates cerebral beta-amyloidosis // *Nat Genet.*, 2007, V.39, №12, p.1437–1439.

32. *Koenig W., Twardella D., Brenner H., Rothenbacher D.* Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate // *Clin Chem.*, 2005, V.51, p.321–327.

33. *Kos J., Krasovec M., Cimerman N. et al.* Cysteine proteinase inhibitors stefin A, stefin B, and cystatin C in sera from patients with colorectal cancer: relation to prognosis // *Clin Cancer Res.*, 2000, V.6, №2, p.505–11.

34. *Köttgen A., Selvin E., Stevens L.A. et al.* Serum cystatin C in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *Am. J. Kidney Dis.*, 2008, V.51, №3, p.385–394.

35. *Kristensen K., Wide-Svensson D., Schmidt C. et al.* Cystatin C, beta-2-microglobulin and beta-trace protein in pre-eclampsia // *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 2007, V.86, №8, p.921–926.

36. *Laterza O.F., Price C.P., Scott M.G.* Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? // *Clin Chem.*, 2002, V.48, p.699–707.

37. *Li W., Yuan X.M.* Increased expression and translocation of lysosomal cathepsins contribute to macrophage apoptosis in atherosclerosis // *Ann N Y Acad Sci.*, 2004, V.1030, p.427–433.

38. *Luc G., Bard J.M., Lesueur C. et al.* Plasma cystatin-C and development of coronary heart disease: The PRIME Study // *Atherosclerosis*, 2006, V.185, №2, p.375–380.

39. *Lutgens E., Lutgens S.P., Faber B.C. et al.* Disruption of the cathepsin K gene reduces atherosclerosis progression and induces plaque fibrosis but accelerates macrophage foam cell formation // *Circulation*, 2006, V.113, p.98–107.

40. *Maciewicz R.A., Wotton S.F., Etherington D.J., Duance V.C.* Susceptibility of the cartilage collagens types II, IX and XI to degradation by the cysteine proteinases, cathepsins B and L // *FEBS Lett.*, 1990, V.269, p.189–193.

41. *Moran A., Katz R., Smith N.L. et al.* Cystatin C concentration as a predictor of systolic and diastolic heart failure // *J Card Fail.*, 2008, V.14, №1, p.19–26.

42. *Mussap M., Plebani M.* Biochemistry and clinical role of human cystatin C // *Crit Rev Clin Lab Sci.*, 2004, V.41, №5–6, p.467–550.

43. *Nagai A., Ryu J.K., Terashima M. et al.* Neuronal cell death induced by cystatin C in vivo and in cultured human CNS neurons is inhibited with cathepsin B // *Brain Res.*, 2005, V.1066, Iss.1–2, p.120–128.

44. *Nagai A., Terashima M., Sheikh A.M. et al.* Involvement of cystatin C in pathophysiology of CNS diseases // *Front Biosci.*,

2008, V.13, p.3470–3479.

45. *Nilsson M., Xin Wang, Rodziewicz-Motowidlo S. et al.* Prevention of Domain Swapping Inhibits Dimerization and Amyloid Fibril Formation of Cystatin C // *J Biol Chem.*, 2004, V.279, Iss.23, p.24236–24245.

46. *Nishiyama K., Konishi A., Nishio Ch. et al.* Expression of cystatin C prevents oxidative stress-induced death in PC12 cells // *Brain Res Bull.*, 2005, V.67, Iss.1–2, p.94–99.

47. *Odden M.C., Scherzer R., Bacchetti P. et al.* Cystatin C level as a marker of kidney function in human immunodeficiency virus infection: the FRAM study // *Arch. Intern. Med.*, 2007, V.167, №20, p.2213–2229.

48. *O'Hare A.M., Newman A.B., Katz R. et al.* Cystatin C and incident peripheral arterial disease events in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study // *Arch Intern Med.*, 2005, V.165, №22, p.2666–2670.

49. *Randers E., Kristensen J.H., Erlandsen E.J., Danielsen H.* Serum cystatin C as a marker of the renal function // *Scand J Clin Lab Invest.*, 1998, V.58, p.585–92.

50. *Risch L., Herklotz R., Blumberg A., Huber A.R.* Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients // *Clin. Chem.*, 2001, V.47, №11, p.2055–2059.

51. *Roos J.F., Doust J., Tett S.E., Kirkpatrick C.M.* Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children - a meta-analysis // *Clin. Biochem.*, 2007, V.40, №5–6, p.383–391.

52. *Sarnak M.J., Katz R., Fried L.F. et al.* Cystatin C and aging success // *Arch Intern Med.*, 2008, V.168, №2, p.147–153.

53. *Sarnak M.J., Katz R., Stehman-Breen C.O. et al.* Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults // *Ann Intern Med.*, 2005, V.142, p.497–505.

54. *Schüick O., Teplan V., Sibová J., Stollová M.* Predicting the glomerular filtration rate from serum creatinine, serum cystatin C and the Cockcroft and Gault formula with regard to drug dosage adjustment // *Int J Clin Pharmacol Ther.*, 2004, V.42, №2, p.93–97.

55. *Servais A., Giral P., Bernard M. et al.* Is serum cystatin-C a reliable marker for metabolic syndrome? // *Am J Med.*, 2008, V.121, №5, p.426–432.

56. *Shi G.P., Munger J.S., Meara J.P. et al.* Molecular cloning and expression of human alveolar macrophage cathepsin S, an elastolytic cysteine protease // *J Biol Chem.*, 1992, V.267, p.7258–7262.

57. *Shi G.P., Sukhova G., Grubb A. et al.* Cystatin C deficiency in human atherosclerosis and aortic aneurysms // *J. clin. Invest.*, 1999, V.104, №9, p.1191–1197.

58. *Shlipak M.G.* Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate in chronic kidney disease: influence of body composition // *Nat Clin Pract Nephrol.*, 2007, V.3, №4, p.188–189.

59. *Shlipak M.G., Fried L.F., Crump C. et al.* Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency // *Circulation*, 2003, V.107, p.87–92.;

60. *Shlipak M.G., Katz R., Fried L.F. et al.* Cystatin-C and mortality in elderly persons with heart failure // *J Am Coll Cardiol.*, 2005, V.45, p.268–271.

61. *Shlipak M.G., Katz R., Sarnak M.J. et al.* Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease // *Ann Intern Med.*, 2006, V.145, №4, p.237–246.

62. *Shlipak M.G., Sarnak M.J., Katz R. et al.* Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons // *N Engl J Med.*, 2005, V.352, p.2049–2060.

63. *Shlipak M.G., Wassel Fyr C.L., Chertow G.M. et al.* Cystatin C and mortality risk in the elderly: the health, aging, and body composition study // *J Am Soc Nephrol.*, 2006, V.17, p.254–261.

64. *Sokol J.P., Neil J.R., Schiemann B.J., Schiemann W.P.* The use of cystatin C to inhibit epithelial–mesenchymal transition and

morphological transformation stimulated by transforming growth factor- β // *Breast Cancer Research*, 2005, V.7, p.R844-R853.

65. Sokol J.P., Schiemann W.P. Cystatin C antagonizes transforming growth factor- β signaling in normal and cancer cells // *Mol Cancer Res.*, 2004, V.2, p.183-195.

66. Stevens L.A., Levey A.S. Chronic kidney disease in the elderly - how to assess risk // *N Engl J Med.*, 2005, V.352, №20, p.2122-2145.

67. Strojjan P., Oblak I., Svetic B., Smid L., Kos J. Cysteine proteinase inhibitor cystatin C in squamous cell carcinoma of the head and neck: relation to prognosis // *Br J Cancer*, 2004, V.90 №10, p.1961-1968.

68. Sukhova G.K., Wang B., Libby P. et al. Cystatin C deficiency increases elastic lamina degradation and aortic dilatation in apolipoprotein E-null mice // *Circ Res.*, 2005, V.96, p.368-375.

69. Taupin P., Ray J., Fischer V.M. et al. FGF-2-responsive neural stem cell proliferation requires CCg, a novel autocrine/paracrine cofactor // *Neuron*. 2000, V.28, p.385-397.

70. Tonelli M., Wiebe N., Culleton B. et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review // *J Am Soc Nephrol.*, 2006, V.17, №, p.2034-2047.

71. Turk V., Bode W. The cystatins: protein inhibitors of cysteine proteinases // *FEBS.*, 1991. V.285. №2. p.213-219.

72. Turk V., Bode W. Human cysteine proteinases and their inhibitors, stefins and cystatins // In «Innovations in Proteases and Their

Inhibitors». Aviles F. X. eds. Berlin: W. de Gruyter. 1993, p. 47-59.

73. Vasan R.S., Beiser A., D'Agostino R.B. et al. Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction // *JAMA.*, 2003, V.289, p.1251-1257.

74. Vray B., Hartmann S., Hoebeke J. Immunomodulatory properties of cystatins // *Cell and Molec Life Sci. (CMLS)*, 2002, V.59, №9, p.1503-1512.

75. Warfel A.H., Zucker-Franklin D., Frangione B., Ghiso J. Constitutive secretion of cystatin C (γ -TRACE) by monocytes and macrophages and its downregulation after stimulation // *J. Exp. Med.*, 1987, V.166. №12, p.912-1917.

76. Wiesli P., Schwegler B., Spinass G.A., Schmid C. Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function // *Clin. Chim. Acta*, 2003, V.338 №1-2, p.87-90.

77. Yasuda Y., Li Z., Greenbaum D. et al. Cathepsin V, a novel and potent elastolytic activity expressed in activated macrophages // *J Biol Chem.*, 2004, V.279, p.36761-36770.

78. Zethelius B., Berglund L., Sundström J. et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes // *N Engl J Med.*, 2008, V.358, №20, p.2107-2116.

79. Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G. et al. Fibrinogen, mortality and incident cardiovascular complications in end-stage renal failure // *J Intern Med.*, 2003, V.254, p.132-139.

Сведения об авторе:

Туманская Наталья Валериевна – ассистент кафедры урологии с курсом рентгенологии Запорожского государственного медицинского университета. Контактный телефон: 8-(0612)-63-04-68.