

Нефротический синдром: роль ангиопоэтинов в патогенезе

В.М. Ермоленко, Н.Н. Филатова

**Кафедра нефрологии и гемодиализа ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ,
Москва 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, корп. 20**

Nephrotic syndrome: role of the angiopoietins in the pathogenesis

V.M. Ermolenko, N.N. Filatova

**Department of nephrology and hemodialysis, Russian Medical Academy
of postgraduate education, Russian Ministry of health,
125284 Moscow, Russian Federation, 2-nd Botkinsky proezd, building 5**

Ключевые слова: нефротический синдром, сосудистые эндотелиальные факторы роста, ангиопоэтины

Резюме

Сосудистые эндотелиальные факторы роста, обеспечивающие ангио- и васкулогенез, играют важнейшую роль в физиологии и патологии человека. Влияя на функции эндотелия, ангиопоэтины способствуют образованию первичных кровеносных сосудов у эмбриона, а у взрослых способствуют заживлению ран, улучшают коллатеральную циркуляцию при инфаркте миокарда, ускоряя реабилитацию пациентов. В то же время ангиопоэтины индуцируют целый ряд неблагоприятных эффектов: развитие диабетической ретинопатии, макулярной дегенерации сетчатки, ускоряют рост и метастазирование злокачественных опухолей.

В обзоре приводятся данные о роли ангиопоэтинов (VEGF-A и ANGPTL4) в патогенезе основных проявлений нефротического синдрома – протеинурии, отеков, дислипидемии. Установлено, что экспрессия гипосиализированной формы ANGPTL4 в подоцитах способна вызывать развитие нефротического синдрома и гипертриглицеридемии у больных диабетической нефропатией и гломерулонефритом с минимальными изменениями. Однако на фоне продолжающихся потерь белка с мочой повышается экспрессия ANGPTL4 в сердце, печени, мышцах, уменьшающая протеинурию, но одновременно усугубляющая гипертриглицеридемию. В то же время мутантные формы ANGPTL4 индуцируют ремиссию нефротического синдрома, не ухудшая липидный профиль.

Назначение больным N-ацетил-D-маннозамина способно трансформировать гипосиализированный ANGPTL4 в нормальный и существенно снижать протеинурию и предупреждать рецидивы нефротического синдрома.

Abstract

Vascular endothelial growth factors which promote angiogenesis and vasculogenesis play a major role in human physiology and pathology. They affect the function of the endothelium, promote angiopoietins in the fetus, contribute to the formation of the primary blood vessels and in adults, contribute to the healing of wounds, improve collateral circulation in myocardial infarction and accelerate the rehabilitation of patients. At the same time, angiopoietins induces a number of adverse effects: progression of diabetic retinopathy, macular degeneration of the retina, accelerate growth and metastasis of cancer.

This review presents data on the role of angiopoietins (VEGF-A, ANGPTL4) in the pathogenesis of the major manifestations of nephrotic syndrome – proteinuria, oedema, dyslipidaemia. It was demonstrated that the expression of hyposialylized of ANGPTL4 in podocytes is capable to induce the development of nephrotic syndrome in the patients with diabetic nephropathy and minimal changes glomerulonephritis. However, with continued loss of protein in the urine increases of expression of ANGPTL4 in the heart, liver, muscles and reduces proteinuria, but exacerbates hypertriglyceridemia.

Адрес для переписки:

E-mail: nephrology@mail.ru

However, the mutant forms of ANGPTL4 are capable to induce a remission of nephrotic syndrome without degrading of the lipid profile. Prescription of N-acetyl-D-mannosamine to patients with nephrotic syndrome is able to transform hyposialylized ANGPTL4 into a normal ANGPTL4, significantly reduce proteinuria and prevent recurrence of nephrotic syndrome.

Key words: *nephrotic syndrome, vascular endothelial growth factor, angiopoietins*

Ангиопоэтины

Сосудистые эндотелиальные факторы роста (vascular endothelial growth factors, VEGFs), в первую очередь VEGF-A, обеспечивающие ангио- и васкулогенез, играют важнейшую роль в физиологии и патологии человека.

В эмбриогенезе VEGF-A участвует в образовании первичных кровеносных сосудов и нейронов, предупреждая их апоптоз, и предопределяет развитие головного мозга, а отсутствие VEGF-A вызывает гибель эмбриона.

У взрослых VEGF-A индуцирует развитие диабетической ретинопатии и макулярной дегенерации сетчатки, но способствует заживлению ран и ремоделированию органов. У больных острым инфарктом миокарда экспрессия VEGF-A улучшает коллатеральную циркуляцию, ускоряя реабилитацию пациентов [2; 45; 60; 66; 75].

Ген VEGF принадлежит к семейству PDGF/VEGF факторов и кодирует дисульфидный протеин, являющийся гликозилированным митогеном, оказывающим специфический эффект на эндотелий, усиливая проницаемость сосудистой стенки, вызывая рост и миграцию эндотелиальных клеток и ингибируя их апоптоз.

Семейство VEGF насчитывает 7 соединений, включая VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и VEGF-E и 2 фактора роста плаценты (PlGF1 и PlGF2). Биологическая активность VEGF проявляется при взаимодействии с одним из рецепторов тирозинкиназы: VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1) и VEGFR-3 (Flt-4), причем VEGF-A, экспрессируемый подоцитами и регулирующий функцию гломерулярного фильтра, взаимодействует с VEGFR-1 и -2, локализованными преимущественно на эндотелиальных клетках [46; 50; 78].

VEGF-A (нередко обозначается VEGF) продуцируется в 3 функционально равноценных изоформах – VEGF-A 120, 164 и 188, каждая из которых обеспечивает нормальное развитие организма. Помимо системных эффектов, взаимодействие VEGF со специфическими рецепторами, обеспечивает обмен сигналами между различными почечными структурами: эндотелиальными клетками, элементами мезангия, подоцитами [20; 30; 61; 64].

Инактивация одной аллели VEGF-A обуславливает летальность в эмбриогенезе, свидетельствуя, что определенный его уровень необходим для дифференциации, созревания и упорядоченного построения эндотелиальных клеток [7]. Мутация гена ассоци-

ирована с пролиферативной и непролиферативной ретинопатией и POEMS синдромом [24]. Повышают образование VEGF-A гипоксия, активация онкогенов и цитокинов, а усиление его экспрессии у больных с новообразованиями предвещает усиление метастазирования и неблагоприятный прогноз [34; 51; 63].

В 2000 г. 3 группы исследователей практически одновременно идентифицировали новый белок, близкий по свойствам и эффектам к VEGF и, как установлено Kim I и соавт. [37], способный предупреждать апоптоз эндотелиальных клеток. Белок, помимо печени экспрессированный в жировой ткани, был назван ангиопоэтин-подобным протеином 4 (angiopoietin-like protein 4, ANGPTL4) и первоначально классифицирован как адипокин, функционально вовлеченный в метаболизм липидов [36; 77]. В дальнейшем, однако, выяснилось, что ANGPTL4 участвует в самых различных процессах, в том числе в функционировании гломерулярного фильтра [22].

ANGPTL4 представляет гликопротеин с молекулярной массой 45 кДа, содержащий 406 аминокислотных остатков. ANGPTL4 человека, ген которого локализован на 19 хромосоме, на 77% гомологичен по аминокислотному составу с ангиопоэтином мыши и на 99% – с ангиопоэтином шимпанзе. Помимо печени и жировой ткани, ANGPTL4 экспрессируется также в плаценте, тонком кишечнике, мышцах, сердце, в подоцитах при диабетической нефропатии и некоторых формах гломерулонефрита. У трансгенных по ANGPTL4 мышей с гиперэкспрессией этого ангиопоэтина в подоцитах альбуминурия увеличена в 500 раз, отсутствует отрицательный заряд ГБМ и происходит распластывание подоцитарных отростков, однако проявления НС как у животных, так и у человека быстро исчезают на фоне стероидной терапии. В противоположность этому гиперэкспрессия ANGPTL4 в жировой ткани, хотя и повышает его уровень в циркуляции, но не вызывает протеинурии [12].

Как показали исследования Clement L. и соавт. (2011), развитие почечных осложнений связано с экспрессией в подоцитах гипосиализированной формы ANGPTL4, а пищевая нагрузка N-ацетил-D-маннозоамином (N-Acetyl-D-mannosamine), повышающая сиализацию гломерулярного ANGPTL4, снижает нефротическую протеинурию [12]. Экспрессия ANGPTL4 в жировой ткани, печени, сердце, плазме и скелетных мышцах повышается под влиянием глюкокортикоидов [76], при ограничении пищи [41], гипоксии [54].

Липопротеиновая липаза (ЛПЛ) – фермент, вызывающий гидролиз триглицеридов, уменьше-

ние активности которого закономерно усугубляет триглицеридемию. ANGPTL4 уменьшает клиренс триацилглицерина, ингибируя активность ЛПЛ, трансформируя активный димер фермента в неактивный мономер.

Индукция ANGPTL4 в тканях возрастает под влиянием жирных кислот [26; 35; 65], что благодаря ослаблению гидролиза триглицеридов предупреждает перегрузку клеток липидами, а свободные жирные кислоты (СЖК) поглощаются кардиомиоцитами. Этот механизм предупреждает липотоксичность и оксидативный стресс [26].

Нефротический синдром

Нефротический синдром (НС) характеризуется протеинурией более 3,5 г/сут (у детей больше 40 мг белка в 1 час/м² поверхности тела), гипопроteinемией (гипоальбуминемией), дислипидемией и отеками.

Зависимость между появлением отеков и протеинурией, по-видимому, впервые еще в 1764 г. наблюдал D. Cotugno, описавший заболевание у 28-летнего солдата, у которого массивные отеки и анасарка с изменениями кожи сочетались с появлением в моче после ее выпаривания белого осадка, напоминающего белок куриного яйца [цит. по 19]. F. Muller в 1904 г. для болезней почек, проявляющихся массивной протеинурией и отеками, применил термин нефроз, позволяющий клиницистам дифференцировать дегенеративные (нефротические) и воспалительные (нефритические) нефропатии [47]. E. du Bray (1928) отмечал частое сочетание нефротической протеинурии с дислипидемией и липидурией и предложил называть такие состояния «липидным нефрозом» [18], который в настоящее время классифицируется как гломерулонефрит с минимальными изменениями (МИ) и является самой частой (до 75%) причиной НС у детей.

Таким образом, термин «нефротический синдром» используется в нефрологической литературе более 90 лет [38], а в Wikipedia утверждается, что термин «нефротический синдром» впервые использовал в 1923 г. Е.М. Тареев.

Протеинурия

Протеинурия является ведущим симптомом НС, определяющим появление остальной симптоматики. В развитии протеинурии прямо или косвенно вовлечены гены, кодирующие белки, экспрессированные в подоцитах. Так, мутации генов нефрина и подоцина вызывают врожденный (финский вариант) НС и ФСГС. В эксперименте у крыс с пассивным нефритом Хеймана и с пуромидиновым нефрозом появлению протеинурии предшествует транзитное снижение в подоцитах белка мембранного рецептора протеин-тирозинфосфатазы (glomerular epithelial protein 1, GLEPP1) и стимуляция костимулирующей иммуни-

тет молекулы B7.1 (CD80). На фоне увеличивающейся потери белка с мочой, отеков, анасарки и коллабирова- ния клубочковых капилляров отмечается дальнейшее снижение активности GLEPP1 и усиление экспрессии B7.1 и генов мегалина, VEGF, опухоли Wilms'a (WT1). Нарушение экспрессии GLEPP1 оказалось чувствительным к кортикостероидам, в то время как активация других генов была стероид-резистентной [13].

Нарушение структуры гломерулярного фильтра наблюдается как под влиянием VEGF-A, так и ANGPTL4.

D. Veron и соавт., 2010 [72] индуцировали доксициклином гиперэкспрессию VEGF-A в клубочках у трансгенных крыс и выявили у животных появление протеинурии, гломеруломегалии, утолщение гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), экспансию мезангия и распластывание отростков подоцитов по ГБМ. Эти изменения исчезали после прекращения введения доксициклина. У 2,5-недельных мышей усиление экспрессии VEGF-A в ткани почек сопровождалось протеинурией и эндотелиозом, что наблюдается при преэклампсии у человека, а гиперэкспрессия VEGF-A вызывает коллабирующую гломерулопатию, характерную для ВИЧ-нефропатии.

У крыс введение анти-VEGF-A-антител замедляет прогрессирование диабетической нефропатии [16], но у человека индуцирует появление артериальной гипертензии и нефропатии [21; 28]. При электронной микроскопии удалось установить, что VEGF-164 (одна из изоформ VEGF-A) вызывает фосфорилирование VEGFR-2 не только в подоцитах, но и в эндотелии, свидетельствуя о паракриной и аутокринной функциях ангиопоэтина.

Блокада VEGFR вызывает протеинурию, демонстрируя, что VEGF-A регулирует интегративность и функцию подоцитов, а также реагирует с нефрином [3; 29]. 50% аллельной дозы VEGF-A необходимо для становления и поддержания гломерулярного барьера. В то же время гомозиготная делеция VEGF-A в клубочках приводит к пренатальной летальности экспериментальных животных [22]. У крыс адриамициновая нефропатия вызывала уменьшение экспрессии белка VEGF-A в клубочках, фосфорилирование нефрина и протеинурию, снижавшуюся при назначении подопытным животным преднизолона и лизиноприла, которые частично восстанавливали компоненты гломерулярного фильтра [23]. Экзогенный VEGF-A ускоряет разрешение экспериментального гломерулонефрита, уменьшает нефротоксичность циклоспорина, улучшает функцию ремнантных нефронов [48].

ANGPTL4 при гломерулонефрите с МИ гиперэкспрессируется в отростках подоцитов [12; 57], следствием чего является утеря ГБМ отрицательного заряда, распластывание отростков подоцитов с возникновением массивной селективной протеинурии [10]. У крыс введение аминокликозида пуромидина вызывает аналогичные морфологические изменения в клубочках и накопление в них ANGPTL4, одна-

ко упомянутые изменения наблюдались только при накоплении гипоспализированного ANGPL4 [12]. Усиление экспрессии ANGPL4 в подоцитах документировано у человека при диабетической нефропатии и ряде других гломерулярных заболеваний, приводящих к развитию терминальной уремии [62].

У пациентов с протеинурией нефротического уровня усиливается секреция ANGPL4 жировой тканью, скелетными мышцами, миокардом, что снижает экскрецию белка путем взаимодействия ANGPL4 с интегринами 2V β 5 гломерулярного эпителия [14]. Считают, что таким образом организм больных пытается уменьшить потери белка.

Отечный синдром

Потери белка (альбумина) с мочой и его ускоренный катаболизм в почечных канальцах с развитием гипоальбуминемии и гиповолемии вследствие снижения онкотического давления плазмы крови в течение многих лет считали одной из основных причин нефротического отека. Согласно этой «underfill» гипотезе, гиповолемия активирует ренин-ангиотензиновую систему, вызывая увеличение продукции альдостерона с задержкой натрия и жидкости в организме. Такой механизм развития отеков предполагается у детей с МИ, однако у большинства из них отеки на фоне кортикостероидной терапии исчезают еще до нормализации уровня альбумина в сыворотке. Интересно, что у больных с врожденной анальбуминемией (в литературе описано 39 случаев), заметные отеки наблюдаются редко, препятствуя выявлению этого дефекта в младенческом возрасте [42].

С середины прошлого века ведущая роль гиповолемии стала подвергаться определенным сомнениям, так как у пациентов с НС нередко выявлялась норма и даже гиперволемия [17; 52]. Например, A. Geers и соавт. (1984), используя ¹³¹I-альбумин, обнаружили гиповолемию только у 2 из 88 обследованных больных с НС [25]. Экспериментальные данные также однозначно не подтверждали «underfill» гипотезы.

В соответствии с «overfill» гипотезой, задержка натрия и воды в организме больных с НС обусловлена не гиповолемией и последующей активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а первично-почечными причинами.

По данным M. Chandra и соавт., 1981 [8], у крыс, которым в одну из почечных артерий вводили аминонуклеозид пурамицина, развивалась выраженная протеинурия из пораженной почки, и в 2,5 раза снижалась экскреция натрия в отсутствие системной гипоальбуминемии. В то же время выведение натрия здоровой почкой не уменьшалось. С использованием этой же экспериментальной модели I. Ichikawa и соавт. 1983 [32] показали, что повышение реабсорбции натрия происходит в собирательных трубках пораженной почки, натриевый канал которых, точнее его γ -субъединица, активируется при НС плазмином [39;

53; 67; 68]. Последний образуется из плазминогена, фильтрующегося при НС через поврежденный гломерулярный фильтр. Конверсия плазминогена в плазмин, повышающий реабсорбционные возможности натриевого канала, осуществляется урокинозой [56; 74]. Аналогичное по механизму повышение реабсорбции натрия в дистальных отделах нефрона наблюдается при преэклампсии [4] и диабетической нефропатии [1]. Экспериментально было установлено, что активация натриевых каналов может индуцироваться не только плазмином, но и другими протеазами, способными блокировать в натриевых каналах ингибиторный тракт (inhibitory tract), определяющий скорость реабсорбции натрия [5; 6; 9; 31; 55; 73].

Усиление первично-почечной реабсорбции натрия может индуцироваться и интерстициальным воспалением. Инфильтрация интерстиция иммунными клетками (Т-лимфоциты, моноциты/макрофаги) вызывают локальную продукцию вазоактивных медиаторов и оксидантов, которые повышают соль-чувствительность, способствуя снижению фильтрации натрия и повышению его реабсорбции [33]. Первичную почечную задержку натрия B. Rodríguez-Iturbe и соавт. (2002) обнаружили только у больных с НС и воспалительными инфильтратами в интерстиции [58]. Помимо собирательных трубок повышение реабсорбции натрия у больных с НС происходит и в проксимальных канальцах, где под влиянием профильтрованного альбумина активируется NHE3 транспортер [40].

Альбуминурия наряду с усилением внутривисцерального катаболизма альбумина и его утечкой из внутрисосудистого пула в интерстициальное пространство является основной причиной гипоальбуминемии со снижением онкотического давления и развития отеков, но остается нерешенным вопрос, почему печень, которая у здоровых людей синтезирует 12-14 г альбумина в сутки и может утроить его продукцию [59], не в состоянии компенсировать нефротическую гипоальбуминемию.

Таким образом, причинами отека при НС являются как гиповолемия с вторичным повышением активности ренин-ангиотензиновой системы и синтеза альдостерона, так и первичная почечная реабсорбция натрия, обусловленная в известной степени интерстициальным воспалением и увеличением реабсорбции натрия в различных отделах нефрона. Проницаемость клубочковых капилляров, которой ряд авторов отводит ведущее значение, усиливается под влиянием ангиопоэтинов, причем у различных больных могут превалировать те или иные механизмы.

Гиперлипидемия

Важнейшей составляющей НС является гиперлипидемия с повышением как общего холестерина, так и холестерина ЛНП. Исследования K. Liang и соавт. (1996), N. Vaziri и K. Liang (1996), M. De Sain-van der

Velden и соавт. (1998), G. Ness и C. Chambers (2000), N. Vaziri (2003) продемонстрировали, что у экспериментальных животных и человека при НС повышается активность печеночной 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (3-ГМГ-КоА-редуктазы), участвующей в биосинтезе холестерина, снижается активность 7-альфа-гидроксилазы, деградирующей холестерин, уменьшается экспрессия рецепторов, удаляющих ЛНП из циркуляции [15; 44; 49; 69; 71]. Приобретенный посттранскрипционный дефицит рецепторов обусловлен их усиленной печеночной деградацией пропротеин конвертазы субтилизин/кесине типа 9 (PCSK9), которая является регулятором экспрессии рецепторов ЛНП. Активность Ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы 2, вызывающей эстерификацию холестерина, как правило, повышена. Описанные изменения ответственны за гиперхолестеринемия и повышение концентрации холестерина в липопротеинах низкой и очень низкой плотности. Практически аналогичные изменения метаболизма холестерина выявлены и у крыс со спонтанным фокальным гломерулосклерозом [70].

Наряду с гиперхолестеринемией у больных с НС, как правило, в циркуляции повышен уровень обогащенных триглицеридами липопротеинов, состоящих из хиломикрон, транспортирующих пищевые жиры, и липопротеинов очень низкой плотности, переносящих эндогенные липиды и их ремнанты. Гипертриглицеридемия развивается у больных вследствие неспособности мономеров ЛПЛ расщеплять липопротеины очень низкой плотности и хиломикроны, высвобождая триглицериды, трансформирующиеся в свободные жирные кислоты (СЖК). У больных с НС активность эндотелиальной ЛПЛ подавляется ANGPTL4 [14], который секретируется скелетными мышцами, жировой тканью и сердцем и который, связываясь с эндотелием гломерулярных капилляров, уменьшает протеинурию, а димеры и мономеры ЛПЛ выводятся с мочой. Таким образом, возможности организма уменьшить протеинурию обостряются усугублением гипертриглицеридемии.

СЖК представляют источник энергии, необходимой для сокращения миокарда. В плазме крови СЖК связаны с альбумином, и эти связи могут быть более или менее прочными [21]. У больных с НС с мочой теряется альбумин с низким содержанием СЖК, в то время как альбумин с высоким содержанием СЖК накапливается в плазме [27; 43]. Увеличение в плазме отношения СЖК/альбумин облегчает поступление СЖК в скелетные мышцы, миокард, жировую ткань, вызывая в них экспрессию ANGPTL4, который, с одной стороны, может уменьшать протеинурию, а с другой, индуцирует развитие гипертриглицеридемии вследствие угнетения активности эндотелиальной ЛПЛ.

У разных пациентов порог, при котором СЖК накапливаются в достаточной степени, чтобы индуцировать секрецию ANGPTL4, различен, но обычно он преодолевается при суточной экскреции белка

≥3,5 г. Поэтому любые интервенции, повышающие неподоцитарную секрецию ANGPTL4 (глюкокортикоиды, агонисты рецепторов активации пролиферации пероксисом – PPAR, СЖК), или использование рекомбинантного ANGPTL4 могут снижать протеинурию, но агравировать триглицеридемия.

В терапевтическом плане наиболее перспективным представляется использование мутантного ANGPTL4, который у животных с ФСГ и у больных диабетической нефропатией [11] существенно уменьшал протеинурию, не усугубляя триглицеридемия. Понятно, что такое вмешательство уместно при НС любой этиологии.

У больных с МИ повышенное связывание гипосиализированного ANGPTL4, экспрессированного подоцитами, с клубочковыми структурами (ГБМ и эндотелием) обуславливает возникновение нефротической протеинурии. Как упоминалось, назначение больным N-ацетил-D-маннозамина способно трансформировать гипосиализированный ANGPTL4 в нормальный и существенно снижать протеинурию и предупреждать рецидивы НС.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Andersen H, Friis UG, Hansen PB et al. Diabetic nephropathy is associated with increased urine excretion of proteases plasmin, prostasin and urokinase and activation of amiloride-sensitive current in collecting duct cells. *Nephrol Dial Transplant*. 2015. 30(5): 781-9.
2. Banai S, Shweiki D, Pinson A et al. Upregulation of vascular endothelial growth factor expression induced by myocardial ischaemia: implications for coronary angiogenesis. *Cardiovasc Res*. 1994. 28(8): 1176-9.
3. Bertuccio C, Veron D, Aggarwal PK et al. Vascular endothelial growth factor receptor 2 direct interaction with nephrin links VEGF-A signals to actin in kidney podocytes. *J Biol Chem*. 2011. 286(46): 39933-44.
4. Buhl KB, Friis UG, Svenningsen P et al. Urinary plasmin activates collecting duct ENaC current in preeclampsia. *Hypertension*. 2012. 60(5): 1346-51.
5. Butterworth MB, Zhang L, Heidrich EM et al. Activation of the epithelial sodium channel (ENaC) by the alkaline protease from *Pseudomonas aeruginosa*. *J Biol Chem*. 2012. 287(39): 32556-65.
6. Caldwell RA, Boucher RC, Stutts MJ. Neutrophil elastase activates near-silent epithelial Na⁺ channels and increases airway epithelial Na⁺ transport. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005. 288(5): L813-9.
7. Carmeliet P, Ferreira V, Breier G et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature*. 1996. 380(6573): 435-9.
8. Chandra M, Hoyer JR, Lenny JE. Renal function in rats with unilateral proteinuria produced by renal perfusion with aminonucleoside. *Pediatr Res*. 1981. 15(4 Pt 1): 340-4.
9. Chraïbi A, Vallet V, Firsov D et al. Protease modulation of

- the activity of the epithelial sodium channel expressed in *Xenopus* oocytes. *J Gen Physiol*. 1998. 111(1): 127-38.
10. *Chugh SS, Clement LC, Mace C*. New insights into human minimal change disease: lessons from animal models. *Am J Kidney Dis*. 2012. 59(2): 284-92.
 11. *Chugh SS, Mace C, Clement LC et al*. Angiotensin-like 4 based therapeutics for proteinuria and kidney disease. *Front Pharmacol*. 2014. 5: 23.
 12. *Clement LC, Avila-Casado C, Mace C et al*. Podocyte-secreted angiotensin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *Nat Med*. 2011. 17(1): 117-22.
 13. *Clement LC, Liu G, Perez-Torres I et al*. Early changes in gene expression that influence the course of primary glomerular disease. *Kidney Int*. 2007. 72(3): 337-47.
 14. *Clement LC, Mace C, Avila-Casado C et al*. Circulating angiotensin-like 4 links proteinuria with hypertriglyceridemia in nephrotic syndrome. *Nat Med*. 2014. 20(1): 37-46.
 15. *De Sain-van der Velden MG, Kaysen GA, Barrett HA et al*. Increased VLDL in nephrotic patients results from a decreased catabolism while increased LDL results from increased synthesis. *Kidney Int*. 1998. 53(4): 994-1001.
 16. *De Vriese AS, Tilton RG, Elger M, Stephan CC, Kriz W, Lameire NH*. Antibodies against vascular endothelial growth factor improve early renal dysfunction in experimental diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2001. 12(5): 993-1000.
 17. *Deschenes G, Feraille E, Doucet A*. Mechanisms of oedema in nephrotic syndrome: old theories and new ideas. *Nephrol Dial Transplant*. 2003. 18(3): 454-6.
 18. *Du Bray ES*. Metabolism: The Status of Lipoid Nephrosis as a Clinical Entity. *Cal West Med*. 1928. 29(1): 47-8.
 19. *Earley LE, Forland M*. Nephrotic syndrome. In: *Strauss and Welt's Diseases of the Kidney*. Edited by Earley LE, Gottschalk CW, Boston, Little, Brown and Company. 1979, pp 765-813.
 20. *Eremina V, Cui S, Gerber H et al*. Vascular endothelial growth factor a signaling in the podocyte-endothelial compartment is required for mesangial cell migration and survival. *J Am Soc Nephrol*. 2006. 17(3): 724-35.
 21. *Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J et al*. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2008. 358(11): 1129-36.
 22. *Eremina V, Sood M, Haigh J et al*. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest*. 2003. 111(5): 707-16.
 23. *Fan Q, Xing Y, Ding J, Guan N*. Reduction in VEGF protein and phosphorylated nephrin associated with proteinuria in adriamycin nephropathy rats. *Nephron Exp Nephrol*. 2009. 111(4): e92-e102.
 24. *Ferrara N, Henzel WJ*. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989. 161(2): 851-8.
 25. *Geers AB, Koomans HA, Boer P, Dorhout Mees EJ*. Plasma and blood volumes in patients with the nephrotic syndrome. *Nephron*. 1984. 38(3): 170-3.
 26. *Georgiadi A, Lichtenstein L, Degenhardt T et al*. Induction of cardiac Angptl4 by dietary fatty acids is mediated by peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta and protects against fatty acid-induced oxidative stress. *Circ Res*. 2010. 106(11): 1712-21.
 27. *Ghiggeri GM, Ginevri F, Candiano G et al*. Characterization of cationic albumin in minimal change nephropathy. *Kidney Int*. 1987. 32(4): 547-53.
 28. *Gurevich F, Perazella MA*. Renal effects of anti-angiogenesis therapy: update for the internist. *Am J Med*. 2009. 122(4): 322-8.
 29. *Hara A, Wada T, Furuchi K et al*. Blockade of VEGF accelerates proteinuria, via decrease in nephrin expression in rat crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2006. 69(11): 1986-95.
 30. *Hohenstein B, Hausknecht B, Boehmer K et al*. Local VEGF activity but not VEGF expression is tightly regulated during diabetic nephropathy in man. *Kidney Int*. 2006. 69(9): 1654-61.
 31. *Hughes RP, Bruns JB, Kinlough CL et al*. Epithelial sodium channels are activated by furin-dependent proteolysis. *J Biol Chem*. 2004. 279(18): 18111-4.
 32. *Ichikawa I, Rennke HG, Hoyer JR et al*. Role for intrarenal mechanisms in the impaired salt excretion of experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest*. 1983. 71(1): 91-103.
 33. *Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodriguez-Iturbe B*. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med*. 2002. 346(12): 913-23.
 34. *Kampen KR*. The mechanisms that regulate the localization and overexpression of VEGF receptor-2 are promising therapeutic targets in cancer biology. *Anticancer Drugs*. 2012. 23(4): 347-54.
 35. *Kersten S, Lichtenstein L, Steenbergen E et al*. Caloric restriction and exercise increase plasma ANGPTL4 levels in humans via elevated free fatty acids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009. 29(6): 969-74.
 36. *Kersten S, Mandard S, Tan NS et al*. Characterization of the fasting-induced adipose factor FIAF, a novel peroxisome proliferator-activated receptor target gene. *J Biol Chem*. 2000. 275(37): 28488-93.
 37. *Kim I, Kim HG, Kim H et al*. Hepatic expression, synthesis and secretion of a novel fibrinogen/angiotensin-related protein that prevents endothelial-cell apoptosis. *Biochem J*. 2000. 346 Pt 3: 603-10.
 38. *Kirk R*. Nephrotic syndrome: Negative feedback loop reveals novel potential therapy. *Nat Rev Nephrol*. 2014. 10(2): 63.
 39. *Kleyman TR, Hughes RP*. Plasmin and sodium retention in nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2009. 20(2): 233-4.
 40. *Klisc J, Zhang J, Nief V et al*. Albumin regulates the Na⁺/H⁺ exchanger 3 in OKP cells. *J Am Soc Nephrol*. 2003. 14(12): 3008-16.
 41. *Kolivad SK, Kuo T, Shipp LE et al*. Angiotensin-like 4 (ANGPTL4, fasting-induced adipose factor) is a direct glucocorticoid receptor target and participates in glucocorticoid-regulated triglyceride metabolism. *J Biol Chem*. 2009. 284(38): 25593-601.
 42. *Koot BG, Houwen R, Pot DJ, Nauta J*. Congenital albuminaemia: biochemical and clinical implications. A case report and literature review. *Eur J Pediatr*. 2004. 163(11): 664-70.
 43. *Lerique B, Moulin B, Delperio C et al*. High-affinity interaction of long-chain fatty acids with serum albumin in nephrotic syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 1995. 89(4): 417-20.
 44. *Liang KH, Oveis F, Vaziri ND*. Gene expression of hepatic cholesterol 7 alpha-hydroxylase in the course of puromycin-induced nephrosis. *Kidney Int*. 1996. 49(3): 855-60.
 45. *Mackenzie F, Ruhrberg C*. Diverse roles for VEGF-A in the nervous system. *Development*. 2012. 139(8): 1371-80.
 46. *Maharaj AS, Saint-Geniez M, Maldonado AE, D'Amore PA*. Vascular endothelial growth factor localization in the adult.

Am J Pathol. 2006. 168(2): 639-48.

47. Muller F. Verhand. der Deutsch. Path. Gesellschaft 64-69 (1905).

48. Nakagawa T. Uncoupling of the VEGF-endothelial nitric oxide axis in diabetic nephropathy: an explanation for the paradoxical effects of VEGF in renal disease. Am J Physiol Renal Physiol. 2007. 292(6): F1665-72.

49. Ness GC, Chambers CM. Feedback and hormonal regulation of hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase: the concept of cholesterol buffering capacity. Proc Soc Exp Biol Med. 2000. 224(1): 8-19.

50. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. FASEB J. 1999. 13(1): 9-22.

51. Padua D, Zhang XH, Wang Q et al. TGF-beta primes breast tumors for lung metastasis seeding through angiopoietin-like 4. Cell. 2008. 133(1): 66-77.

52. Palmer BF, Alpern RJ. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. Kidney Int Suppl. 59: S21-7.

53. Passero CJ, Mueller GM, Rondon-Berrios H et al. Plasmin activates epithelial Na⁺ channels by cleaving the gamma subunit. J Biol Chem. 2008. 283(52): 36586-91.

54. Peng JH, Feng Y, Rhodes PG. Down-regulation of phospholipase D2 mRNA in neonatal rat brainstem and cerebellum after hypoxia-ischemia. Neurochem Res. 2006. 31(10): 1191-6.

55. Picard N, Eladari D, El Moghrabi S et al. Defective ENaC processing and function in tissue kallikrein-deficient mice. J Biol Chem. 2008. 283(8): 4602-11.

56. Piedagnel R, Tiger Y, Lelongt B, Ronco PM. Urokinase (u-PA) is produced by collecting duct principal cells and is post-transcriptionally regulated by SV40 large-T, arginine vasopressin, and epidermal growth factor. J Cell Physiol. 2006. 206(2): 394-401.

57. Reiser J. Filtering new facts about kidney disease. Nat Med. 2011. 17(1): 44-5.

58. Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. Interstitial inflammation, sodium retention, and the pathogenesis of nephrotic edema: a unifying hypothesis. Kidney Int. 2002. 62(4): 1379-84.

59. Rothschild MA, Oratz M, Schreiber SS. Albumin synthesis. 1. N Engl J Med. 1972. 286(14): 748-57.

60. Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M et al. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. N Engl J Med. 1992. 327(26): 1825-31.

61. Schlondorff D. Putting the glomerulus back together: per aspera ad astra ("a rough road leads to the stars"). Kidney Int. 2014. 85(5): 991-8.

62. Schrijvers BF, Flyvbjerg A, De Zeeuw AS. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology. Kidney Int. 2004. 65(6): 2003-17.

63. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. Nature. 1992. 359(6398): 843-5.

64. Sison K, Eremina V, Baelde H et al. Glomerular structure and function require paracrine, not autocrine, VEGF-VEGFR-2 signaling. J Am Soc Nephrol. 2010. 21(10): 1691-701.

65. Staiger H, Haas C, Machann J et al. Muscle-derived angiopoietin-like protein 4 is induced by fatty acids via peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-delta and is of metabolic

relevance in humans. Diabetes. 2009. 58(3): 579-89.

66. Stockmann C, Doedens A, Weidemann A et al. Deletion of vascular endothelial growth factor in myeloid cells accelerates tumorigenesis. Nature. 2008. 456(7223): 814-8.

67. Svenningsen P, Bistrup C, Friis UG et al. Plasmin in nephrotic urine activates the epithelial sodium channel. J Am Soc Nephrol. 2009. 20(2): 299-310.

68. Vaziri ND, Gonzales EC, Shayestehfar B, Barton CH. Plasma levels and urinary excretion of fibrinolytic and protease inhibitory proteins in nephrotic syndrome. J Lab Clin Med. 1994. 124(1): 118-24.

69. Vaziri ND, Liang KH. Down-regulation of hepatic LDL receptor expression in experimental nephrosis. Kidney Int. 1996. 50(3): 887-93.

70. Vaziri ND, Sato T, Liang K. Molecular mechanisms of altered cholesterol metabolism in rats with spontaneous focal glomerulosclerosis. Kidney Int. 2003. 63(5): 1756-63.

71. Vaziri ND. Molecular mechanisms of lipid disorders in nephrotic syndrome. Kidney Int. 2003. 63(5): 1964-76.

72. Veron D, Reidy KJ, Bertuccio C et al. Overexpression of VEGF-A in podocytes of adult mice causes glomerular disease. Kidney Int. 2010. 77(11): 989-99.

73. Vuagniaux G, Vallet V, Jaeger NF et al. Synergistic activation of ENaC by three membrane-bound channel-activating serine proteases (mCAP1, mCAP2, and mCAP3) and serum- and glucocorticoid-regulated kinase (Sgk1) in *Xenopus* Oocytes. J Gen Physiol. 2002. 120(2): 191-201.

74. Wagner SN, Atkinson MJ, Wagner C et al. Sites of urokinase-type plasminogen activator expression and distribution of its receptor in the normal human kidney. Histochem Cell Biol. 1996. 105(1): 53-60.

75. Watanabe D, Suzuma K, Suzuma I et al. Vitreous levels of angiopoietin 2 and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol. 2005. 139(3): 476-81.

76. Wiesner G, Morash BA, Ur E, Wilkinson M. Food restriction regulates adipose-specific cytokines in pituitary gland but not in hypothalamus. J Endocrinol. 2004. 180(3): R1-6.

77. Yoon JC, Chickering TW, Rosen ED et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma target gene encoding a novel angiopoietin-related protein associated with adipose differentiation. Mol Cell Biol. 2000. 20(14): 5343-9.

78. Ziyadeh FN, Wolf G. Pathogenesis of the podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy. Curr Diabetes Rev. 2008. 4(1): 39-45.

Дата получения статьи: 30.03.2016

Дата принятия к печати: 09.11.2016