



ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Нетрадиционные клинико-экспериментальные методы снижения протеинурии при подоцитопатиях и некоторых других формах гломерулонефрита

В.М. Ермоленко, Н.Н. Филатова

Кафедра нефрологии и гемодиализа ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава Российской Федерации, г. Москва

Иммуновоспалительный процесс вследствие отложения иммунных комплексов в клубочках, сопровождающийся повреждением подоцитов (подоцитопатия), — основная причина протеинурии у больных хроническим гломерулонефритом. Дополнительными причинами протеинурии являются аккумуляция в подоцитах VEGF и гипосиализированного ANGPTL4. Такролимус в дозах, не оказывающих иммуносупрессивного действия, влияет на VEGF, а N-ацетил-D-маннозамин (ManNAc) повышает сиализацию ANGPTL4. Оба соединения в эксперименте и у больных снижают протеинурию. Антипротеинурическими способностями обладает Klotho, антагонист глюкокортикостероидных рецепторов мифепрестон и препараты, ингибирующие МСР-1. Механизму действия перечисленных антипротеинурических факторов посвящен данный обзор.

Ключевые слова. *Хронический гломерулонефрит, подоцитопатии, протеинурия, ангиопоэтины.*

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (4), 53-58.

Согласно современным представлениям, развитие гломерулонефрита (ГН) обусловлено иммунологическими процессами, в основе которых лежит взаимодействие различных антигенов (бактериальных, вирусных, лекарственных и т.д.) со специфическими антителами и образование иммунных комплексов. Последние неспособны в силу больших размеров преодолеть гломерулярный фильтр и поэтому депонируются в различных структурах клубочка (базальной

мембране, мезангии, подоцитах, сосудах), инициируя воспалительную реакцию, в которой участвуют как резидентные клетки клубочка, так и клетки крови, мигрирующие в очаг воспаления и секретирующие провоспалительные цитокины. У больных хроническим ГН антигенами могут быть или собственные ткани почек и других органов, модифицированные внешними факторами, заболеванием или генетически, или циркулирующие структуры, а воспаление может поддерживаться как цитокинами, так и механизмами гуморального и клеточного иммунитета. Примером последнего служит хроническое отторжение почечного трансплантата. Закономерно, что для подавления активности иммунологических и воспалительных процессов используются глюкокортикостероиды и цитостатики в виде монотерапии, а чаще совместно в различных сочетаниях.

Массивная протеинурия является важнейшим признаком активности почечного процесса, а ее снижение свидетельствует об эффективности проводимого лечения. Наряду с иммуносупрессивной и глюкокортикостероидной терапией уменьшение экскреции белка с мочой достигается назначением блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а у больных диабетической нефропатией ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II являются основными антипротеинурическими средствами [1-3]. Остаточную протеинурию пытаются уменьшить назначением парикальцитола [4,5], особенно в сочетании с ограничением потребления натрия [6], хотя высокий уровень фактора роста фибробластов (FGF)-23 в сыворотке ослабляет антипротеинурический эффект

Адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, ГКБ им. С.П. Боткина, корп. 20.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ограничения натрия у больных, получающих блокаторы РААС [7]. У пациентов, страдающих ГН с минимальными изменениями, идиопатической мембранозной нефропатией, фокальным сегментарным гломерулосклерозом, первоначально нарушается функция подоцитов, что приводит к развитию массивной протеинурии и других проявлений нефротического синдрома, которые вынуждают проводить энергичную противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию. Однако в ряде исследований продемонстрирована возможность коррекции протеинурии у больных ГН нетрадиционными методами.

Существенную роль в развитии нефротического синдрома у больных с подоцитопатиями, как выяснилось в последние 10 лет, играют ангиопоэтины (в тексте собирательным термином “ангиопоэтины” обозначены все ангиопоэтические факторы, хотя фактор роста эндотелия сосудов [VEGF] и ангиопоэтины 1 и 2 взаимодействуют с различными рецепторами, оказывая разные эффекты). Еще в 1971 г. J. Folkman предположил, что злокачественный рост зависит от васкуляризации опухоли [8], а в последующем из новообразований были выделены ангиогенные факторы (VEGF), которые в клинике стали применять в терапевтических целях, например, для уменьшения зоны ишемии при инфаркте миокарда. Анти-VEGF-A препараты (бевацизумаб, ранибизумаб) с успехом применяются, например, в офтальмологии (макулярная дегенерация, диабетическая ретинопатия, ретинальный пролиферативный ангиоматоз) [9-11], а ингибиторы рецепторов VEGF (сунитиниб, иматиниб, кризотиниб, сорафениб и др.), уменьшающие васкуляризацию опухолей и замедляющие их прогрессирование, широко используются в онкологии,

VEGF, продукция которого в организме повышается при гипоксии, играет важную роль как в физиологических, так и в патологических процессах, протекающих в организме. В эмбриогенезе он вовлечен в формирование первичных сосудов, а в дальнейшем участвует в поддержании структуры эндотелия, регуляции липидного обмена, заживлении ран, уменьшении ишемии, но накапливаясь в почечных структурах, индуцирует подоцитопатию, приводя к развитию нефротического синдрома, а у больных с новообразованиями повышение экспрессии ангиопоэтинов предвещает усиление метастазирования и неблагоприятный финал. VEGF, представляющий собой гликозилированный митоген, экспрессируется у человека в печени, жировой ткани, тонком кишечнике, в меньшей степени в миокарде и скелетной мускулатуре, а в почках VEGF-A (основной ангиопоэтин) и ангиопоэтинподобный протеин-4 (ANGPTL4) накапливаются в клубочках, где они регулируют рост и миграцию эндотелия, предотвращая апоптоз эндотелиальных клеток, стабилизируют фенестры, но одновременно повышая проницаемость капилляров, способствуют появлению или усугублению протеинурии. По данным D. Veron и соавт., экспрессия VEGF-A в подоцитах трансгенных мышей вызывает

утолщение базальной мембраны клубочков, экспансию мезангия, распластывание отростков подоцитов и усиление протеинурии [12]. У 2,5-недельных мышей VEGF-A индуцировал эндотелиоз, характерный для преэклампсии, а его гиперэкспрессия вызывала коллабирующую гломерулопатию, свойственную больным со СПИДом. А. Нара и соавт. установили, что при блокаде VEGF рецепторов (VEGF-R) у экспериментальных животных развивается протеинурия. Это свидетельствует о том, что VEGF регулирует интегративность и функции подоцитов, взаимодействуя с нефрином [13,14]. У крыс с адриамициновой нефропатией назначение преднизолона уменьшало экспрессию VEGF-A в клубочках, фосфорилирование нефрина и протеинурию и частично восстанавливало структуру гломерулярного фильтра. Аналогичный эффект давал и лизиноприл [15]. По данным T. Ostendorf и соавт., в антенатальном периоде подоциты в формирующихся клубочках экспрессируют различные ангиогенные факторы, включая VEGF-A, а в эндотелии экспрессируются соответствующие рецепторы. Экспрессия ангиогенов в подоцитах продолжается постнатально, обеспечивая стабильность пор (фенестр) эндотелия и целостность гломерулярного фильтра [16]. В почке взрослого человека ангиопоэтины помимо подоцитов экспрессируются в мезангиальных клетках, эпителии дистальных канальцев и собирательных трубах и, возможно, участвуют в транспортных процессах [17].

У больных с нефротической протеинурией повышается секреция ANGPTL4 жировой тканью, печенью, скелетными мышцами, миокардом. ANGPTL4, скрепляющий отростки подоцитов с базальной мембраной клубочков, взаимодействует с гломерулярными интегринами $\alpha V\beta 5$ и уменьшает экскрецию белка с мочой [18]. ANGPTL4 снижает активность эндотелиальной липопротеиновой липазы (ЛПЛ) – фермента, расщепляющего обогащенные триглицеридами липопротеины, которые состоят из хиломикрон, транспортирующих пищевые жиры, и липопротеинов очень низкой плотности, переносящих эндогенные липиды и их ремнанты. Одновременно блокируется трансформация триглицеридов в свободные жирные кислоты (СЖК) [19]. Повышение ANGPTL4 в циркуляции препятствует поступлению СЖК в миокард и другие ткани, усугубляя гипертриглицеридемию. Развивающаяся дислипидемия (гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия) носит атерогенный характер.

При ГН с минимальными изменениями ANGPTL4 гиперэкспрессируется в отростках подоцитов, вызывая утерю отрицательного заряда базальной мембраны клубочков, распластывание отростков подоцитов по базальной мембране, возникновение массивной протеинурии [18,20,21]. У крыс аналогичные морфологические изменения в клубочках наблюдались после введения аминокликозида пуромидина, но при накоплении только гипосиализированного ANGPTL4, тогда как нормально сиализированный почечный ANGPTL4 поступал в мочу [18]. На фоне персистирующего нефро-

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

тического синдрома у пациентов с ГН с минимальными изменениями возрастает внепочечная экспрессия ANGPTL4 в печени, миокарде, мышцах.

В плазме крови СЖК связаны с альбумином [22], а при нефротическом синдроме с мочой теряется в основном альбумин с низким содержанием СЖК, а альбумин с высоким содержанием СЖК накапливается в плазме [23,24], облегчая поступление СЖК в скелетные мышцы, миокард, жировую ткань и увеличивая в них экспрессию ANGPTL4. В силу этого почечный ANGPTL4 как бы не успевает полностью сиализироваться, и именно с накоплением гипосиализованного ANGPTL4 связана протеинурия. Поэтому любые вмешательства, повышающие неподцитарную секрецию сиализованного ANGPTL4 (глюкокортикостероиды, СЖК, агонисты рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом), могут уменьшать протеинурию.

N-ацетил-D-маннозамин (ManNAc) — предшественник сиаловых кислот, способный повышать сиализацию ANGPTL4. У крыс с пуромидиновым нефротическим синдромом (модель ГН с минимальными изменениями) он снижал протеинурию на 40%. Существенное снижение экскреции белка на фоне приема ManNAc отмечено и у больных диабетической нефропатией [25]. Сиаловая кислота присутствует на карбогидратном терминале молекул гликопротеинов, а ее отсутствие из-за мутации кодирующего гена вызывает у человека нейромышечные расстройства, но без развития нефропатии. В то же время у мышей мутация кодирующего сиаловую кислоту гена приводит к заболеванию почек [26]. У животных сиаловая кислота синтезируется из N-ацетилнейраминовой кислоты (NANA), а у человека вследствие нефункционирования фермента NANA-гидроксилазы — из глюкозы [27]. В последующем сиаловая кислота включается в гликопротеины и гликофосфолипиды (ганглиозиды).

У больных с развивающимся нефротическим синдромом гиперэкспрессированный ANGPTL4 частично сиализируется, а подоциты секретируют две формы ANGPTL4 — гипо- и нормосиализованную. Гипосиализованный ANGPTL4 накапливается в подоцитах и отсутствует в циркуляции, а нормосиализованный ANGPTL4 поступает в мышцы, миокард, печень и другие органы и экскретируется с мочой. Лечение ManNAc одновременно с глюкокортикостероидами показано больным ГН с минимальными изменениями, у которых наблюдаются частые обострения нефротического синдрома и резистентность к глюкокортикостероидам или не удается достичь ремиссии нефротического синдрома. Рекombинантные формы ANGPTL4 в меньшей степени подавляет активность ЛПЛ, однако N-терминал ANGPTL4 ответственен как за ингибирование активности ЛПЛ, так и антипротеинурический эффект. У людей с полиморфизмом *E40K* гена ANGPTL4 способность ингибировать активность ЛПЛ снижена, а уровень триглицеридов в плазме не повышен [28]. В настоящее время проходят испытания две формы рекомбинантного ANGPTL4, в небольших дозах (55 и

15 мкг/сут) уменьшающие протеинурию у крыс с нефротическим синдромом [29]. Считают, что введение экзогенного рекомбинантного ANGPTL4 снижает протеинурию эффективнее, чем стимуляция продукции эндогенного ангиопоэтина, однако длительное введение экзогенного рекомбинантного ANGPTL4 чревато усугублением триглицеридемии, неблагоприятно влияет на мышцы и миокард, поскольку им требуется избыток СЖК. Полученные в последние годы данные свидетельствуют, что глюкокортикостероиды уменьшают экспрессию в подоцитах гипосиализованного и одновременно повышают продукцию нормосиализованного ANGPTL4. Поэтому уместно назначение рекомбинантного ANGPTL4 совместно с глюкокортикостероидами.

ГН с минимальными изменениями является причиной нефротического синдрома у 75% детей и 10-25% взрослых пациентов [30,31]. Препаратами первой линии являются ГКС, которые индуцируют ремиссию у 80% больных [32], однако у 48-76% пациентов, получавших преднизолон, развивается один рецидив нефротического синдрома, у 30% — рецидивы возникают часто или развивается стероидозависимость [33]. Преодолеть стероидозависимость пытаются назначением иммуносупрессантов — циклофосамида, мофетила рифофенолата, ингибиторов кальциневрина, а также ритуксимаба (анти-CD20 моноклональных антител).

Такролимус — ингибитор кальциневрина, аналогичный по механизму действия циклоспорино. Его все шире применяют в качестве основного иммуносупрессанта не только в трансплантологии, но и для лечения различных заболеваний, в основе которых ведущую роль играют нарушения иммунитета. Однако терапевтические эффекты такролимуса ассоциированы не только с иммуносупрессией. X. Li и соавт. применяли такролимус у 119 взрослых с минимальными изменениями и нефротическим синдромом [34]. Лечение начинали с 10 ежедневных сеансов пульс-терапии метилпреднизолоном (0,8 мг/кг). В дальнейшем 56 пациентов продолжали принимать преднизолон внутрь в максимальной дозе 80 мг/сут в течение 6-8 недель с последующим снижением дозы, а 63 больных получали лечение такролимусом в начальной дозе 0,05 мг/кг (уровень в сыворотке 4-8 нг/мл) в течение 16 недель с последующим снижением дозы, обеспечивающей уровень препарата в сыворотке 2-5 нг/мл. Общая продолжительность исследования составила 36 мес. Полная ремиссия нефротического синдрома в одинаковые сроки была достигнута у 96,2% и 98,3% больных, получавших преднизолон и такролимус, соответственно, а рецидивы наблюдались у 49,0% и 45,5% пациентов. Стероидозависимость развилась у 5 и 2 пациентов, побочные реакции и метаболические нарушения (ожирение, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе) чаще встречались у пациентов первой группы. Таким образом, такролимус по эффективности в лечении ГН с минимальными изменениями у взрослых не уступал и даже несколько превосходил общепринятую схему лечения ГКС.

Следует отметить, что при содержании такролимуса в сыворотке крови менее 4 нг/мл препарат утрачивает иммуносупрессивные свойства.

Антипротеинурический эффект небольших доз такролимуса связывают с его стабилизирующим влиянием на подоциты. Обсуждается и другой механизм действия такролимуса на протеинурию: у 15 больных ГН с минимальными изменениями, в отличие от пациентов с мембранозной нефропатией, фокальным сегментарным гломерулосклерозом и мезангиопролиферативным ГН, в клубочках выявлено повышение экспрессии ANGPTL4 и десмина — маркера повреждения подоцитов. На фоне лечения такролимусом отмечалось параллельное снижение протеинурии, экскреции десмина и ANGPTL4. Это свидетельствовало о том, что терапевтические эффекты такролимуса обусловлены не только его иммуносупрессивным эффектом. Проницаемость гломерулярного фильтра для белка при ГН с минимальными изменениями связывают с воздействием 2 белков подоцитов CD80 и ANGPTL4 [35-37]. J. Li и соавт. установили, что у крыс с адриамициновой нефропатией (модель минимальных изменений у человека) введение такролимуса в брюшную полость (1 мг/кг/сут) сопровождалось нейтрализацией CD80, уменьшением экспрессии ANGPTL4 в пораженных подоцитах, восстановлением их структуры, снижением протеинурии и экскреции ANGPTL4 с мочой [38]. Таким образом, антипротеинурический эффект такролимуса частично обусловлен его влиянием на экспрессию ANGPTL4 в подоцитах.

Выделенный в конце 40 годов прошлого века из надпочечников кортизон уже через 10 лет был применен для лечения нефротического синдрома [39], а в настоящее время преднизолон (преднизон) стал основой схем иммуносупрессивной терапии, применяющихся для лечения различных заболеваний, включая первичные нефропатии и поражение почек при системных заболеваниях. Следует однако учитывать, что в прогрессировании ГН наряду с иммунологическими участвуют и другие механизмы — повреждение и уменьшение числа подоцитов, активация париетальных эпителиальных клеток клубочка, из которых в основном формируются клеточные полулуния [40,41], нарушение внутривисцеральной гемодинамики. У больных быстро прогрессирующим ГН полулуния перекрывают просвет канальцев, инициируя необратимое повреждение нефронов [42]. ГКС применяются для лечения как быстро прогрессирующего ГН, так и других форм ГН. ГКС, взаимодействуя со специфическими рецепторами, находящимися в цитоплазме клеток, подвергаются димеризации и транспортируются в ядро, где комплекс ГКС-рецептор действует на транскрипционные факторы [43]. ГКС оказывают различное влияние на разные типы клеток, повышая выживаемость нейтрофилов, но индуцируя апоптоз лимфоцитов, В-клеток и популяции естественных Т-киллеров [44,45]. Такое разнонаправленное действие обуславливает эффективность ГКС не только при подоцитопатиях, но и других формах ГН.

В физиологических условиях ГКС-рецепторы находятся в ядре всех гломерулярных клеток [46,47], включая париетальные эпителиальные клетки, а у мышей и людей с пролиферативным ГН присутствуют в полулуниях, что определяет эффективность ГКС при лечении пролиферативных форм ГН. По данным С. Курре и соавт., преднизолон в больших дозах снижал степень пролиферации париетальных эпителиальных клеток как у мышей с нефротоксическим ГН (типа Masugi), так и у больных с быстро прогрессирующим ГН [48]. У мышей, не получавших преднизолон, уменьшение пролиферации наблюдалось при генетической инактивации ГКС-рецепторов. У животных, получавших и не получавших преднизолон, не сокращалось число подоцитов, в равной степени уменьшалась активация париетальных эпителиальных клеток, не выявлено различий в депозиции овечьих и мышинных IgG и C3 в клубочках. Таким образом, у мышей с нефротоксическим ГН массивная стероидная терапия ингибировала системное воспаление и пролиферативную активность иммунокомпетентных клеток в клубочках. Аналогичный результат достигался генетической инактивацией ГКС-рецепторов без выраженного влияния на иммунный ответ. В культуре тканей преднизолон и антагонист ГКС-рецепторов мифепрестон в равной степени ингибировали гиперплазию и пролиферацию париетальных эпителиальных клеток. *In vivo* мифепрестон у животных с ГН с полулуниями в такой же степени снижал протеинурию, как массивная терапия ГКС, предупреждал нарушение функции почек, не влияя на иммунный ответ. При генетическом дефекте ГКС-рецепторов благоприятные эффекты развивались сразу, а у мышей, получавших мифепрестон, — через 7 дней после введения нефротоксической сыворотки. Таким образом, блокада ГКС-рецепторов при ГН с полулуниями позволяет добиться таких же эффектов, как и массивная ГКС терапия, но не вызывает побочных реакций, связанных с применением ГКС.

α -Klotho — продуцируемый в почках мембранный белок, содержащий большой внеклеточный домен и высвобождающийся в циркуляцию. Он является не только важнейшим регулятором минерального обмена, но и оказывает влияние на различные органы и системы человека. Мембраносвязанный Klotho обеспечивает регулируемый FGF23 транспорт фосфора в почках, а циркулирующий Klotho обладает кардио- и ренопротективными свойствами, замедляя прогрессирование нефропатий и препятствуя развитию уремической кардиомиопатии [49,50].

У больных с хронической болезнью почек уже на ранних стадиях заболевания развивается дефицит Klotho, в то время как в эксперименте гиперэкспрессия гена Klotho уменьшает повреждение почек при спонтанном ГН [51]. На подоциты Klotho влияет через активность экспрессированных в гломерулярном эпителии потенциал-зависимых кальциевых каналов (TRPC 5 и 6). Повышение активности TRPC6, сопровождающееся дисрегуляцией баланса внутриклеточного Ca^{2+} , инду-

цирует прогрессирование фокального сегментарного гломерулосклероза [52] и других нефропатий [53]. J. Kim с соавт. показали, что секретлируемый Klotho угнетает активность TRPC6 и поступление Ca^{2+} в мышечные подоциты в культуре клеток и подавляет АТФ-стимулированное ремоделирование актина цитоскелета, вызывающего потерю альбумина из подоцитов [54]. У трансгенных мышей с гиперэкспрессией гена TRPC6 развивается альбуминурия, а экзогенный Klotho существенно ее снижает. У мышей и человека Klotho экспрессируется в ткани почек. У мышей с хронической почечной недостаточностью (субтотальная нефрэктомия) и дефицитом Klotho альбуминурия была значительно выше, чем у животных без дефицита Klotho, при сопоставимых нарушениях функции почек и артериальной гипертензии. В настоящее время проводятся испытания рекомбинантных форм Klotho, которые, возможно, могут быть использованы для коррекции протеинурии.

Перспективным представляются вмешательства в иммуновоспалительный процесс в почечной ткани, целью которых является повышение факторов “системы самозащиты” почек, ограничивающей воспаление и замедляющей прогрессирование. Основными компонентами “системы самозащиты”, концепция которой была сформулирована М. Kitamura и L. Fine, являются белки теплового шока (БТШ) 27 и 70, поддерживающие структуру подоцитов и других клеток. Их противовоспалительный потенциал обеспечивают интерлейкин-10 – продукт Th2 (Т-хелперов 2 типа), многофункциональный противовоспалительный цитокин, участвующий в ограничении воспалительного процесса, антагонист рецепторов интерлейкина 1 (IL-1ra), ингибиторы матричных протеиназ, Treg (регуляторные лимфоциты) и ряд других молекул [55].

Выраженным повреждающим потенциалом обладает моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), относящийся к группе СС-хемокинов, участвующий в формировании лимфо-макрофагального инфильтрата в ткани почек за счет привлечения из циркуляции моноцитов и макрофагов [56], способствующий трансдифференциации резидентных клеток почек в миофибробласты, синтезирующие коллаген и вызывающие секрецию тубулярными клетками провоспалительного цитокина интерлейкина-6 и трансформирующего фактора- β . Антитела к MCP-1 оказывали благоприятное влияние на течение ГН с полулуниями у человека [57]. По данным Н.В. Чеботаревой, введение пептида X молекулы MCP-1 (65-76 MCP1) вызывало снижение протеинурии у больных ГН [58].

Приведенные в обзоре экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что развитие протеинурии связано не только с иммуновоспалительными изменениями в почечных клубочках, свойственными активному ГН. Протеинурию могут вызывать и многие другие факторы: накопление в подоцитах ангиогенных субстанций, изменение активности кальциевых каналов, дефицит Klotho и т.д. Протеинурию, рассматривающуюся как важнейший фактор прогрессирования

нефропатий, могут уменьшить препараты, которые препятствуют накоплению ангиогенных факторов или повышают их синализацию, коррекция дефицита Klotho, использование блокаторов рецепторов ГКС. Представляется, что углубленное изучение перечисленных факторов уже в недалеком будущем может заметно повлиять на лечение ГН.

1. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349(9069):1857-63.
2. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12):861-9.
3. Ruggenti P, Perna A, Remuzzi G; GISEN Group Investigators. Retarding progression of chronic renal disease: the neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int* 2003;63(6):2254-61.
4. de Borst MH, Hajhosseini R, Tamez H et al. Active vitamin D treatment for reduction of residual proteinuria: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(11):1863-71.
5. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9752):1543-51.
6. Keyzer CA, van Breda GF, Vervloet MG et al. Effects of vitamin D receptor activation and dietary sodium restriction on residual albuminuria in CKD: The ViTUE-CKD Trial. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(4):1296-305.
7. Humalda JK, Lambers Heerspink HJ, Kwakernaak AJ et al. Fibroblast growth factor 23 and the antiproteinuric response to dietary sodium restriction during renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *Am J Kidney Dis* 2015;65(2): 259-66.
8. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285(21):1182-6.
9. Bopp S. Anti-VEGF for neovascular ARMD: visual improvement as the goal of therapy? *Br J Ophthalmol* 2007;91(10):1259-60.
10. Hemeida TS, Keane PA, Dustin L et al. Long-term visual and anatomical outcomes following anti-VEGF monotherapy for retinal angiomatous proliferation. *Br J Ophthalmol* 2010;94(6):701-5.
11. Zechmeister-Koss I, Huic M. Vascular endothelial growth factor inhibitors (anti-VEGF) in the management of diabetic macular oedema: a systematic review. *Br J Ophthalmol* 2012;96(2):167-78.
12. 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.
13. Hara A, Wada T, Furuichi K et al. Blockade of VEGF accelerates proteinuria, via decrease in nephrin expression in rat crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2006;69(11):1986-95.
14. 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.
15. 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):e92-102.
16. Ostendorf T, Kunter U, Eitner F et al. VEGF(165) mediates glomerular endothelial repair. *J Clin Invest* 1999;104(7):913-23.
17. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J* 1999;13(1):9-22.
18. Clement LC, Mace C, Avila-Casado C et al. Circulating angiopoietin-like 4 links proteinuria with hypertriglyceridemia in nephrotic syndrome. *Nat Med* 2014;20(1):37-46.
19. Sukonina V, Lookene A, Olivecrona T, Olivecrona G. Angiopoietin-like protein 4 converts lipoprotein lipase to inactive monomers and modulates lipase activity in adipose tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(46):17450-5.
20. 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.
21. Reiser J. Filtering new facts about kidney disease. *Nat Med* 2011;17(1):44-5.
22. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008;358(11):1129-36.
23. Lericque B, Moulin B, Delpero 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.
24. Ghiggeri GM, Ginevri F, Candiano G et al. Characterization of cationic albumin in minimal change nephropathy. *Kidney Int* 1987;32(4):547-53.
25. Chugh SS, Macé C, Clement LC et al. Angiopoietin-like 4 based therapeutics for proteinuria and kidney disease. *Front Pharmacol* 2014;5:23.
26. Malicdan MC, Noguchi S, Hayashi YK et al. Prophylactic treatment with sialic acid metabolites precludes the development of the myopathic phenotype in the DMRV-hIBM mouse model. *Nat Med* 2009;15(6):690-5.
27. Chou H.H., Takematsu H., Diaz S. et al. A mutation in human CMP-sialic acid hydroxylase occurred after the Homo-Pan divergence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(20):11751-6.
28. Romeo S, Pennacchio L, Fu Y et al. Population-based resequencing of ANGPTL4 uncovers variations that reduce triglycerides and increase HDL. *Nat Genet* 2007;39(4):513-6.
29. Yin W, Romeo S, Chang S et al. Genetic variation in ANGPTL4 provides insights into protein processing and function. *J Biol Chem* 2009;284(19):13213-22.
30. Bargman JM. Management of minimal lesion glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl* 1999;70:53-16.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

31. Hogan J, Radhakrishnan J. The treatment of minimal change disease in adults. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(5):702-11.
32. Waldman M, Crew RJ, Valeri A et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:445-53.
33. Shinzawa M, Yamamoto R, Nagasawa Y et al. Comparison of methylprednisolone plus prednisolone with prednisolone alone as initial treatment in adult-onset minimal change disease: a retrospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(6):1040-8.
34. Li X, Liu Z, Wang L, et al. Tacrolimus monotherapy after intravenous methylprednisolone in adults with minimal change nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(4):1286-95.
35. Wei C, Reiser J. Minimal change disease as a modifiable podocyte paracrine disorder. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(6):1776-7.
36. Clement LC, Avila-Casado C, Macé C et al. Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *Nat Med* 2011;17(1):117-22.
37. Macé C, Chugh SS. Nephrotic syndrome: components, connections, and angiopoietin-like 4-related therapeutics. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(11):2393-8.
38. Li JS, Chen X, Peng L et al. Angiopoietin-like-4, a potential target of tacrolimus, predicts earlier podocyte injury in minimal change disease. *PLoS One* 2015;10(9):e0137049.
39. Luetscher JA, Deming QB. Treatment of nephrosis with cortisone. *J Clin Invest* 1950;29(12):1576-87.
40. Shankland SJ, Smeets B, Pippin JW, Moeller MJ. The emergence of the glomerular parietal epithelial cell. *Nat Rev Nephrol* 2014;10(3):158-73.
41. Smeets B, Uhlig S, Fuss A et al. Tracing the origin of glomerular extracapillary lesions from parietal epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(12):2604-15.
42. Moeller MJ, Smeets B. Novel target in the treatment of RPGN: the activated parietal cell. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(3):489-92.
43. Muller M, Renkawitz R. The glucocorticoid receptor. *Biochim Biophys Acta* 1991;1088(2):171-82.
44. Meagher LC, Cousin JM, Seckl JR, Haslett C. Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes. *J Immunol* 1996;156(11):4422-8.
45. Brunetti M, Martelli N, Colasante A et al. Spontaneous and glucocorticoid-induced apoptosis in human mature T lymphocytes. *Blood* 1995;86(11):4199-205.
46. Guess A, Agrawal S, Wei CC, Ransom RF et al. Dose- and time-dependent glucocorticoid receptor signaling in podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;299(4):F845-53.
47. Yan K, Kudo A, Hirano H et al. Subcellular localization of glucocorticoid receptor protein in the human kidney glomerulus. *Kidney Int* 1999;56(1):65-73.
48. Kuppe C, van Roeyen C, Leuchte K et al. Investigations of glucocorticoid action in GN. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(5):1408-142.
49. Hu MC, Shi M, Zhang J et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(1):124-36.
50. Xie J, Yoon J, An SW et al. Soluble Klotho protects against uremic cardiomyopathy independently of fibroblast growth factor 23 and phosphate. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(5):1150-60.
51. Haruna Y, Kashihara N, Satoh M et al. Amelioration of progressive renal injury by genetic manipulation of Klotho gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(7):2331-6.
52. Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL et al. A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science* 2005;308:1801-4.
53. Möller CC, Wei C, Altintas MM et al. Induction of TRPC6 channel in acquired forms of proteinuric kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(1):29-36.
54. Kim JH, Xie J, Hwang KH, Wu YL et al. Klotho may ameliorate proteinuria by targeting TRPC6 channels in podocytes. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(1):140-51.
55. Kitamura M, Fine LG. The concept of glomerular self-defense. *Kidney Int* 1999;55(5):1639-71.
56. Cockwell P, Howie AJ, Adu D, Savage CO. In situ analysis of C-C chemokine mRNA in human glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998;54(3):827-36.
57. Wada T, Yokoyama H, Furuichi K et al. Intervention of crescentic glomerulonephritis by antibodies to monocyte chemotactic and activating factor (MCAF/MCP-1). *FASEB J* 1996;10(12):1418-25.
58. Чеботарева Н.В. Нарушение функции подоцитов и механизмов самозащиты почки: значение в оценке активности и прогноза хронического гломерулонефрита. Автореферат дисс... доктора мед. наук. Москва, 2018.

A review of non-traditional clinical and experimental methods for reducing proteinuria in podocytopathies and other forms of glomerulonephritis

V.M. Ermolenko, N.N. Filatova

The immuno-inflammatory process related to the deposition of immune complexes in the glomeruli with damage of podocytes (podocytopathy) is considered to be the main cause of proteinuria in patients with chronic glomerulonephritis. Proteinuria can also result from the accumulation of VEGF and hyposialylated ANGPTL4 in the podocytes. The tacrolimus in non-immunosuppressive doses affects VEGF while N-acetyl-D-mannosamine (ManNAc) increases sialylation ANGPTL4. Both substances reduce proteinuria in the experiments and in patients. Klotho, antagonist glucocorticoid receptors mifepreston and inhibitors of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) also provide anti-proteinuric effect. This article reviews the mechanisms of action of these antiproteinuric factors.

Key words. *Chronic glomerulonephritis, podocytopathy, proteinuria, angiopoietins.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (4), 53-58.