

Перспективы применения ангиопэтин-подобных белков 3-го и 4-го типов для ранней и точной диагностики повреждения почек

Владислав Андреевич Александров

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия
Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии
имени А.Б. Зборовского, Волгоград, Россия

Аннотация. В настоящее время продолжают активно накапливаться новые данные, свидетельствующие об участии семейства ангиопэтин-подобных белков во многих физиологических и патофизиологических процессах, таких как липидный обмен, метаболизм глюкозы, ангиогенез, развитие воспалительных и злокачественных процессов и др. В этом обзоре обобщаются последние данные о роли ангиопэтин-подобных белков 3-го и 4-го типов в регуляции липидного обмена, о связи изучаемых белков с метаболическими расстройствами, включая патологию почек, а также о возможном терапевтическом применении ингибиторов ангиопэтин-подобных белков при дислипидемии и протеинурии.

Ключевые слова: ангиопэтин-подобные белки, поражение почек, дислипидемия, протеинурия, скорость клубочковой фильтрации

Prospects for the application of angiotensin-like proteins type 3 and 4 for early and accurate diagnosis of kidney damage

Vladislav A. Aleksandrov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia
Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology
named after A.B. Zborovskiy, Volgograd, Russia

Abstract. Currently, there is an active accumulation of new data indicating the involvement of the angiotensin-like proteins family in many physiological and pathophysiological processes, such as lipid metabolism, glucose metabolism, angiogenesis, development of inflammatory and malignant processes, etc. In this review the latest data on a role of angiotensin-like proteins of the 3rd and 4th types in regulation of lipidic exchange, about connection of the studied proteins with metabolic frustration, including pathology of kidneys and also about possible therapeutic use of inhibitors of angiotensin-like proteins are generalized at a dislipidemia and a proteinuria.

Keywords: angiotensin-like proteins, kidney damage, dyslipidemia, proteinuria, glomerular filtration rate

Концепция нефротоксичности липидов была впервые предложена в 1982 году. Липиды играют важную роль не только в повреждении клубочков, но и в тубулоинтерстициальном повреждении, которое может вызывать утолщение базальной мембраны клубочков и вызвать развитие интерстициального фиброза почек [1]. Однако механизм повреждения почек, вызванного гиперлипидемией, понятен не до конца.

Триглицериды (ТГ) в липопротеиновых частицах выводятся из кровотока под действием липопротеинлипазы (ЛПЛ) [2]. Активность ЛПЛ в первую очередь контролируется на посттрансляционном уровне с участием ключевых факторов, включающих жирные кислоты, которые ингибируют ЛПЛ и аполипопротеины С1, С2,

С3 и А5. Наряду с этим активность ЛПЛ регулируется тремя (из восьми известных в настоящее время) членами семейства ангиопэтин-подобных белков [3].

Ангиопэтиноподобные белки (Angiotensin-like proteins, ANGPTLs) структурно схожи с ангиопэтинами, однако, в отличие от ангиопэтина, они не связываются с эндотелиальными тирозинкиназными рецепторами (TIE1 – тирозинкиназа с иммуноглобулиноподобным и ЭФР-подобным доменом 1 и TIE2 – тирозинкиназа с эндотелиально-специфическим рецептором), чтобы индуцировать ангиогенез [4, 5], и не имеют идентифицированных родственных рецепторов. Подобно ангиопэтинам, ANGPTLs содержат сигнальный пептид из 16 аминокислот, N-концевой спиральный домен (nANGPTL),

линкерную область и С-концевой фибриноген-подобный домен (сANGPTL). Посттранскрипционное протеолитическое расщепление свойственно для ANGPTL 3-го и 4-го типов (см. рис.). Полноразмерные ANGPTL и N-концевые

расщепленные фрагменты могут образовывать олигомеры, в то время как С-концевые расщепленные фрагменты высвобождаются в виде мономеров [6]. Расщепление и олигомеризация облегчают функционирование АППБ.

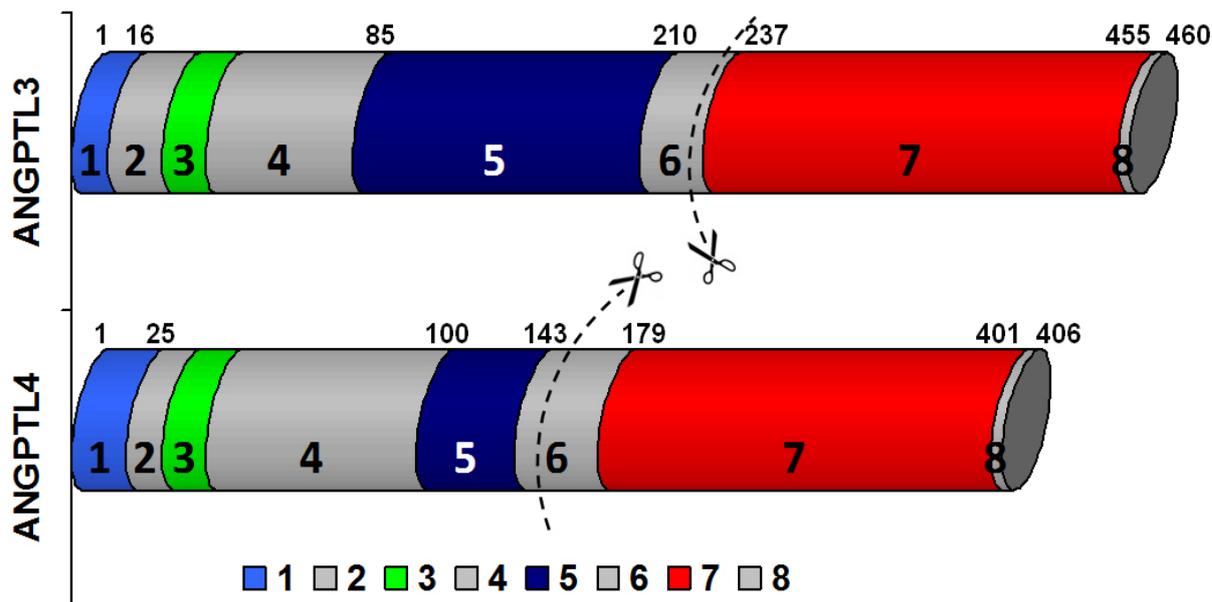


Рис. Структура ANGPTL 3-го и 4-го типов (уровни протеолитического расщепления обозначены пунктиром):

1 – N-концевой спиральный домен; 2, 4, 6, 8 – неизвестные доменные структуры; 3 – участок, специфичный для ЛПЛЛ;

5 – линкерная область (coiled-coil domain); 7 – С-концевой фибриноген-подобный домен

Ангиопоэтин-подобный белок 3-го типа (Angiopietin-like protein 3, ANGPTL3) – гликопротеин с молекулярной массой 70 кДа, содержит 460 аминокислот (см. рис.), продуцируется печенью и является основным регулятором метаболизма липопротеинов [5, 7], в первую очередь, за счет ингибирования активности ЛПЛЛ, а также эндотелиальной липазы, что приводит к замедлению метаболизма липопротеинов, богатых ТГ [8, 9]. ANGPTL3 был обнаружен в сыворотке в двух формах – в виде полноразмерного белка и в виде расщепленной N-концевой молекулы, причем расщепление ANGPTL3 в линкерной области может происходить как внутриклеточно, так и внеклеточно. С-концевой фибриноген-подобный домен может связываться с рецептором интегрин $\alpha\beta_3$, облегчая прогрессирование ангиогенеза [10]. N-концевой домен представляет собой часть, ответственную за ингибирующую активность в отношении ЛПЛЛ, причем укороченная после расщепления форма ANGPTL3 проявляет более высокую ингибирующую активность как изолировано, так и в комплексе с ангиопоэтин-подобным белком 8 типа [5, 11, 12].

Ангиопоэтин подобный белок четвертого типа (Angiopietin-like protein 4, ANGPTL4) был идентифицирован как транскрипционная мишень PPAR (Peroxisome proliferator-activated receptor) в метаболических тканях (таких как печень и жировая ткань) и

представляет собой олигомер, состоящий из 406 аминокислот с молекулярной массой ≈ 65 кДа (см. рис.) и содержащий межмолекулярные дисульфидные связи [13]. ANGPTL4 – гликопротеин, секретируемый главным образом печенью, – может расщепляться под действием пропротеинконвертаз на два активных пептида [14, 15] и участвует в различных физиологических процессах [16] и заболеваниях (ожирение, диабет, атеросклероз и др.) [17]. Нативный и нерасщепленный ANGPTL4 и N-концевой домен (nANGPTL4) регулируют энергетический гомеостаз и липидный состав [18], являясь эффективными ингибиторами активности ЛПЛЛ (в процессе гидролиза ТГ плазмы до свободных жирных кислот) [3, 19], что ведет к увеличению концентрации циркулирующих ТГ и, следовательно, оказывает влияние на развитие метаболических нарушений.

Функциональные исследования *in vitro* показали, что ANGPTL3 обратимо ингибирует, а ANGPTL4 необратимо ингибирует ЛПЛЛ. Биологическое объяснение разницы между ассоциациями уровней ANGPTL3 и ANGPTL4 с липидными признаками неочевидно. Их механизмы ингибирования ЛПЛЛ различны [20]. ANGPTL3 ингибирует эндотелиальную липазу, а ANGPTL4 – преимущественно липазу печени, и, хотя неясно, существуют ли четкие качественные различия между двумя белками, это может дать некоторое объяснение. Следует отметить, что их аминокислотная последовательность значительно

варьируется, и существует только 30 % сходства между двумя белками [21]. Они различаются по экспрессии в тканях, причем ANGPTL4 более широко экспрессируется, в том числе в кишечнике и жировой ткани, тогда как ANGPTL3 более специфичен для печени. Наконец, регуляция экспрессии отличается: ANGPTL3 более чувствителен к X-рецептору печени (LXR), а ANGPTL4 – к PPAR α (Peroxisome proliferator-activated receptor). Наконец, важное различие между этими двумя белками состоит в том, что ANGPTL3 ингибирует ЛПЛ через эндокринный путь, а действие ANGPTL4 на ЛПЛ может происходить через аутокринные пути и локальные паракринные пути.

Исследования последних лет (в экспериментах с участием человека и/или мыши) показали, что ANGPTL3 и ANGPTL4 (в большей степени) экспрессируются также и в подоцитах почек [6], что представляет, по нашему мнению, интерес в плане изучения механизмов возникновения и прогрессирования почечной дисфункции, а также поиска возможных новых биомаркеров почечного повреждения.

После предположения, что гиперлипидемия может вызывать заболевание почек и ускорять развитие гломерулярного склероза и почечного интерстициального фиброза, гипотеза «нефротоксичности липидов» позволила по-новому взглянуть на механизмы, лежащие в основе повреждения почек и последующей протеинурии [22], причем появились убедительные доказательства того, что почки сами могут являться источником секреции липопротеинов [23].

ANGPTL3 способен эндогенно продуцироваться не только в печени, как было установлено ранее, но и в почках [24, 25]. Liu J. и соавт. обнаружили, что гломерулярные подоциты могут синтезировать ANGPTL3, а уровень его экспрессии положительно коррелирует со степенью протеинурии и слияния отростков подоцитов [26]. По мнению Li G. и соавт., ANGPTL3 может играть роль в механизме повреждения подоцитов, связанного с гиперлипидемией, через α -актинин-4 [27]. В свою очередь Lin Y. и соавт. утверждают, что ANGPTL3, связываясь с рецептором интегрин β 3 на поверхности подоцитов, может активировать сигнальный путь R13K/ACTN4 с последующей перестройкой цитоскелета и увеличением активности подоцитов [28]. Перестройка цитоскелетного актина, являющегося молекулярной основой подвижности подоцитов, приводит к ослаблению соединения подоцитов и потери адгезии подоцитов [29], что является патологической основой гломерулосклероза.

Гиперлипидемия, являясь важным маркером прогрессирования хронической болезни почек (ХБП), существенно усугубляет почечные повреждения. ANGPTL3 является ключевой молекулой в развитии нефротической протеинурии, так как активно участвует в повреждении гломерулярных подоцитов. В исследовании Gao X.

и соавт. по изучению изменений уровня ANGPTL3 у пациентов с гиперлипидемией в зависимости от выраженности протеинурии было показано, что ANGPTL3 заметно повышается при нарастании протеинурии, связанной с гиперлипидемией, и может быть вовлечен в процесс повреждения подоцитов [30].

У пациентов с нефротическим синдромом (НС) наблюдается резкое увеличение ANGPTL3 в подоцитах почек [31]. А ряд исследователей показали, что снижение экспрессии ANGPTL3 защищает структуру и функцию почек в животных моделях нефротического синдрома, снижает протеинурию и гиперлипидемию [26, 32, 33]. Wen F. и соавт. представили доказательства того, что уровень ANGPTL3 (в сыворотке и моче) повышался у детей с НС, коррелировал со степенью протеинурии и был ценным маркером для оценки тяжести заболевания [34]. В исследовании Zhong F. и соавт. изучалось влияние ANGPTL3 на дислипидемию во время развития первичного НС. Сывороточный уровень АППБЗ у пациентов с первичным НС был значительно повышен ($p < 0,001$, по сравнению с группой здоровых лиц), также были выявлены значимые корреляции между уровнем ANGPTL3 в сыворотке и уровнями холестерина, ТГ и липопротеинов низкой плотности. Авторы предложили к рассмотрению общий патогенетический механизм, объясняющий одновременное развитие патофизиологических феноменов (массивная протеинурия и гиперлипидемия) при первичном НС, с участием ANGPTL3 посредством ингибирования экспрессии ЛПЛ [31].

Наряду с этим, многочисленные исследования показали, что уровни ANGPTL3 в сыворотке были значительно повышены у пациентов с диабетической нефропатией (ДН), что положительно коррелировало с уровнем отношения микроальбумина к креатинину в моче и отрицательно коррелировало с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) [35, 36]. В недавно проведенном исследовании Azadi S.M. и соавт. также сообщили о связи ANGPTL3 с почечной дисфункцией и гипертриглицеридемией у пациентов с ДН [37].

Восстановление функции подоцитов и снижение протеинурии, в том числе и при ДН, было предложено осуществить посредством ингибирования ANGPTL3. Для этих целей было создано моноклональное антитело против ANGPTL3-FLD (анти-ANGPTL3), которое конкурентно блокировало (у мышей) связывание ANGPTL3 с интегрином α v β 3, тем самым ингибируя повреждение подоцитов и ослабляя протеинурию. Позднее был протестирован бифункциональный сшитый белок (анти-ANGPTL3/IL22), образованный путем слияния интерлейкина-22 (IL-22) с C-концом антитела против ANGPTL3, нефропротекторный эффект которого был обусловлен блокадой пути NF-kB/NLRP3. Данный гибридный белок анти-ANGPTL3/IL22 продемонстрировал отличную стабильность,

обладал способностью лечить ДН (у мышей) за счет уменьшения повреждения подоцитов, подавления воспаления и стимулирования регенерации тканей, что, по мнению авторов, может стать обнадеживающим терапевтическим подходом при лечении данного заболевания у человека [38]. Созданное Han X. и соавт. поликлональное антитело против С-домена ANGPTL3 положительно влияло на протеинурию и дисфункцию подоцитов при адриамицин-индуцированной нефропатии у мышей [39]. Нокаут ANGPTL3 значительно облегчал почечную дисфункцию и апоптоз подоцитов у мышей при индуцированной липополисахаридом острой почечной недостаточности [40], демонстрируя потенциал защитного действия на повреждение почек при нефропатии. Lv Q. и соавт. тоже разработали моноклональное антитело против последовательности ANGPTL3-FLD человека (5E5F6) для ингибирования связывания ANGPTL3-FLD с интегрином $\beta 3$, использование которого в мышинной модели приводило к уменьшению протеинурии, значительному снижению апоптоза подоцитов и активных форм кислорода, а также улучшению фрагментации и дисфункции митохондрий. Лечение данными моноклональными антителами восстанавливало повреждения подоцитов, нормализовало альбуминурию и метаболические нарушения у мышей с адриамицин-индуцированной нефропатией, что подтверждает обоснованность нацеливания на ANGPTL3 в терапевтическом подходе при заболеваниях почек с НС [41].

Длительная и значительная протеинурия тесно связана с прогрессирующим снижением функции почек [42]. Повреждение подоцитов играет центральную роль в протеинурии и дисфункции почек, поэтому очень желательно определение конкретного биомаркера для оценки более раннего повреждения подоцитов.

Секретируемый подоцитами ANGPTL4 опосредует протеинурию при различных типах подоцитопатии. Гипосиалилированный (без остатков сиаловой кислоты) ANGPTL4, секретируемый гломерулярными подоцитами, играет важную роль в формировании протеинурии. По данным Gao Y. и соавт. повышенная экспрессия ANGPTL4 вовлечена в процессы диабетического повреждения почек и пироптоза подоцитов у мышей [43]. Herman-Edelstein M и соавт. продемонстрировали заметное накопление липидов в почечной ткани у пациентов с диабетом и обнаружили повышенную экспрессию ANGPTL4 в биоптатах почек пациентов с диагностированной ДН, что может способствовать гипертриглицеридемии в сыворотке и играть важную роль в прогрессировании почечной недостаточности [44]. В исследовании Vano G. и соавт. было продемонстрировано, что при ДН концентрация ANGPTL4 в моче была повышена у пациентов с макроальбуминурией по сравнению с пациентами в группе с нормоальбуминурией и, более того, уров-

ни ANGPTL4 повышались при ухудшении функции почек (отрицательная корреляция с рСКФ указывала на снижение почечной функции при избыточной экспрессии ANGPTL4 в моче) [45]. Клиническое исследование, проведенное Vanarsa K. и соавт., показало, что ANGPTL4 коррелирует с хроническим заболеванием почек и может действовать как универсальный маркер снижения функции почек [46]. В нашем раннем исследовании также были выявлены отрицательные корреляции средней силы между показателями рСКФ по формуле CKD-EPI 2009 года и уровнем ANGPTL3 ($r = -0,32, p < 0,001$) и ANGPTL4 ($r = -0,31, p < 0,001$) у больных ревматоидным артритом [47].

АППБ4, секретируемый подоцитами в кровотоке, был предложен как механизм гипертриглицеридемии при нефротическом синдроме [48]. Однако позже было установлено, что ANGPTL4 в моче секретируется подоцитами независимо от уровня данного белка в крови, так как уникальная форма АППБ4, секретируемая подоцитами, не способна проникать в кровоток [49]. Отсутствие корреляции между уровнями АППБ4 в моче и сыворотке, описанное Gao X. и соавт. у пациентов с протеинурией, связанной с гиперлипидемией, может быть объяснено различными источниками ANGPTL4 в моче и сывороточного ANGPTL4, который в основном секретируется периферическими скелетными мышцами и жировой тканью. Примечательно, что у пациентов с гиперхолестеринемией уровень ANGPTL4 в моче был в большей степени связан с прогрессированием почечного повреждения и указывал на степень протеинурии, а содержание ANGPTL4 в сыворотке было в значительной степени связано с уровнями липидов в крови [50]. Видимо в будущих исследованиях ANGPTL4 в сыворотке и моче следует рассматривать как независимые объекты.

У пациентов на хроническом гемодиализе уровни ANGPTL4 в сыворотке были значительно повышены при терминальной стадии почечной недостаточности и независимо связаны с маркерами почечной функции, такими как креатинин сыворотки и рСКФ, у лиц в контрольной группе [51]. В более поздней работе авторы наблюдали рост уровней ANGPTL4 во время гемодиализа и постепенное его снижение через 180 мин после завершения процедуры [52].

Несмотря на широкое внимание к взаимосвязи между дислипидемией и хронической болезнью почек в течение десятилетий, механизм гиперлипидемии, приводящей к ХБП, до сих пор не выяснен. Клиницистам по-прежнему не хватает препаратов молекулярно-таргетной терапии для предотвращения повреждений почек при гиперлипидемии. Новые стратегии лечения гломерулярных заболеваний и замедления прогрессирования ХБП, связанной с протеинурией, можно в целом разделить на две категории: первая включает введение новых терапевтических

агентов, а вторая – истощение циркулирующего патогенного белка. Рекомбинантный ANGPTL4 в высшей степени подходит для разработки в качестве биологического терапевтического агента при протеинурических расстройствах [53], поскольку он естественным образом образует олигомеры очень высокого порядка (гликозилированный мономер 65–70 кДа) с эффективным размером, большим, чем самые крупные белки плазмы [54, 55]. К сожалению, хотя использование моноклональных антител против ANGPTL4 у мышей и обезьян приводило к снижению выраженности атеросклеротических процессов, однако прогрессирующее развитие тяжелого клинического фенотипа у этих животных исключает использование данных антител в настоящее время у людей.

Во всем мире растет число людей с нарушением функции почек вследствие ХБП. О степени снижения почечной функции можно судить, в первую очередь, по изменению рСКФ. К сожалению, на ранней стадии ХБП, пока не возникнет серьезное повреждение почек, явные клинические симптомы отсутствуют. Раннее выявление, диагностика и лечение важны для предотвращения прогрессирования заболевания, поскольку прогрессирование ХБП связано со многими неблагоприятными исходами, включая терминальную стадию заболевания почек, сердечно-сосудистые заболевания и повышенную смертность. Недостаток чувствительных и специфических маркеров для диагностики и лечения ХБП указывает на необходимость срочной идентификации новых биомаркеров [56].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Hara S., Kobayashi N., Sakamoto K. et al. Podocyte injury-driven lipid peroxidation accelerates the infiltration of glomerular foam cells in focal segmental glomerulosclerosis. *American Journal Pathology*. 2015;185(8):2118–2131. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.04.007.
- Kersten S. New insights into angiopoietin-like proteins in lipid metabolism and cardiovascular disease risk. *Current Opinion in Lipidology*. 2019;30(3):205–211. doi: 10.1097/MOL.0000000000000600.
- Dijk W., Kersten S. Regulation of lipid metabolism by angiopoietin-like proteins. *Current Opinion in Lipidology*. 2016;27(3):249–256. doi: 10.1097/MOL.0000000000000290.
- Santulli G. Angiopoietin-like proteins: A comprehensive look. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2014;5:4. doi: 10.3389/fendo.2014.00004.
- Kersten S. Angiopoietin-like 3 in lipoprotein metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017;13(12):731–739. doi: 10.1038/nrendo.2017.119.
- Thorin E., Labbé P., Lambert M. et al. Angiopoietin-like proteins: cardiovascular biology and therapeutic targeting for the prevention of cardiovascular diseases. *Canadian Journal of Cardiology*. 2023;S0828-282X(23)00452-X. doi: 10.1016/j.cjca.2023.06.002.
- Akoumianakis I., Zvintzou E., Kypreos K., Filippatos T.D. ANGPTL3 and Apolipoprotein C-III as Novel Lipid-Lowering Targets. *Current Atherosclerosis Reports*. 2021;23(5):20. doi: 10.1007/s11883-021-00914-7.
- Wang X., Musunuru K. Angiopoietin-Like 3: From Discovery to Therapeutic Gene Editing. *JACC: Basic to Translational Science*. 2019;4(6):755–762. doi: 10.1016/j.jacbs.2019.05.008.
- Khetarpal S.A., Vitali C., Levin M.G. et al. Endothelial lipase mediates efficient lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins. *PLoS Genetics*. 2021;17(9):e1009802. doi: 10.1371/journal.pgen.1009802.
- Biterova E., Esmaeeli M., Alanen H.I. et al. Structures of Angptl3 and Angptl4, modulators of triglyceride levels and coronary artery disease. *Scientific Reports*. 2018;8(1):6752. doi: 10.1038/s41598-018-25237-7.
- Sylvers-Davie K.L., Davies B.S.J. Regulation of lipoprotein metabolism by ANGPTL3, ANGPTL4, and ANGPTL8. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2021;321(4):E493–E508. doi: 10.1152/ajpendo.00195.2021.
- Jin N., Matter W.F., Michael L.F. et al. The Angiopoietin-Like Protein 3 and 8 Complex Interacts with Lipoprotein Lipase and Induces LPL Cleavage. *ACS Chemical Biology*. 2021;16(3):457–462. doi: 10.1021/acscchembio.0c00954.
- Ge H., Yang G., Huang L. et al. Oligomerization and regulated proteolytic processing of angiopoietin-like protein 4. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(3):2038–2045. doi: 10.1074/jbc.M307583200.
- Lei X., Shi F., Basu D. et al. Proteolytic processing of angiopoietin-like protein 4 by proprotein convertases modulates its inhibitory effects on lipoprotein lipase activity. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;18:15747–15756. doi: 10.1074/jbc.M110.217638.
- Knowles H.J. Multiple Roles of Angiopoietin-Like 4 in Osteolytic Disease. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2017;8:80. doi: 10.3389/fendo.2017.00080.
- Grootaert C., Van de Wiele T., Verstraete W. et al. Angiopoietin-like protein 4: health effects, modulating agents and structure-function relationships. *Expert Review of Proteomics*. 2012;9(2):181–199. doi: 10.1586/ep.12.12.
- Fernández-Hernando C., Suárez Y. ANGPTL4: a multifunctional protein involved in metabolism and vascular homeostasis. *Current Opinion in Hematology*. 2020;27(3):206–213. doi: 10.1097/MOH.0000000000000580.
- Mandard S., Zandbergen F., Tan N.S. et al. The direct peroxisome proliferator-activated receptor target fasting-induced adipose factor (FIAF/PGAR/ANGPTL4) is present in blood plasma as a truncated protein that is increased by fenofibrate treatment. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(33):34411–34420. doi: 10.1074/jbc.M403058200.
- Aryal B., Price N.L., Suarez Y., Fernández-Hernando C. ANGPTL4 in Metabolic and Cardiovascular Disease. *Trends in Molecular Medicine*. 2019;25:723–734. doi: 10.1016/j.molmed.2019.05.010.
- Mattijssen F., Kersten S. Regulation of triglyceride metabolism by Angiopoietin-like proteins. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2012;1821(5):782–789. doi: 10.1016/j.bbali.2011.10.010.

21. Zhu P., Goh Y.Y., Chin H.F. et al. Angiopoietin-like 4: a decade of research. *Bioscience Reports*. 2012;32(3):211–219. doi: 10.1042/BSR20110102.
22. Gyebi L., Soltani Z., Reisin E. Lipid nephrotoxicity: new concept for an old disease. *Current Hypertension Reports*. 2012;14(2):177–181. doi: 10.1007/s11906-012-0250-2.
23. Merscher-Gomez S., Guzman J., Pedigo C.E. et al. Cyclodextrin protects podocytes in diabetic kidney disease. *Diabetes*. 2013;62(11):3817–3827. doi: 10.2337/db13-0399.
24. Pu X., Sale M., Yang F. et al. Population pharmacokinetics and exposure-response modeling for evinacumab in homozygous familial hypercholesterolemia. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*. 2021;10:1412–1421. doi: 10.1002/psp4.12711.
25. Surma S., Romańczyk M., Filipiak K.J. Angiopoietin-like proteins inhibitors: New horizons in the treatment of atherogenic dyslipidemia and familial hypercholesterolemia. *Cardiology Journal*. 2023;30(1):131–142. doi: 10.5603/CJ.a2021.0006.
26. Liu J., Gao X., Zhai Y. et al. A novel role of angiopoietin-like-3 associated with podocyte injury. *Pediatric Research*. 2015;77(6):732–739. doi: 10.1038/pr.2015.38.
27. Li G., Lu D., Wang J. et al. ANGPTL3 is involved in kidney injury in high-fat diet-fed mice by suppressing ACTN4 expression. *Lipids in Health and Disease*. 2022;21(1):90. doi: 10.1186/s12944-022-01700-3.
28. Lin Y., Rao J., Zha X.L., Xu H. Angiopoietin-like 3 induces podocyte F-actin rearrangement through integrin $\alpha(V)\beta3$ /FAK/PI3K pathway-mediated Rac1 activation. *BioMed Research International*. 2013;2013:135608. doi: 10.1155/2013/135608.
29. Perico L., Conti S., Benigni A., Remuzzi G. Podocyte-actin dynamics in health and disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2016;12(11):692–710. doi: 10.1038/nrneph.2016.127.
30. Gao X., Suo Y., Zhang M. et al. Angiopoietin-like protein 3 markedly enhanced in the hyperlipidemia related proteinuria. *Lipids in Health and Diseases*. 2019;18(1):116. doi: 10.1186/s12944-019-1052-1.
31. Zhong F., Liu S., Li Y. et al. ANGPTL3 impacts proteinuria and hyperlipidemia in primary nephrotic syndrome. *Lipids in Health and Diseases*. 2022;21(1):38. doi: 10.1186/s12944-022-01632-y.
32. Dai R., Liu H., Han X. et al. Angiopoietin-like-3 knockout protects against glomerulosclerosis in murine adriamycin-induced nephropathy by attenuating podocyte loss. *BMC Nephrology*. 2019;20(1):185. doi: 10.1186/s12882-019-1383-1.
33. Zhao Y., Goto M., Vaziri N.D. et al. RNA Interference Targeting Liver Angiopoietin-Like Protein 3 Protects from Nephrotic Syndrome in a Rat Model Via Amelioration of Pathologic Hypertriglyceridemia. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2021;376(3):428–435. doi: 10.1124/jpet.120.000257.
34. Wen F., Liu J., Dai R. et al. Angiopoietin-like protein 3: a novel potential biomarker for nephrotic syndrome in children. *Frontiers in Pediatrics*. 2023;11:1113484. doi: 10.3389/fped.2023.1113484.
35. Park C.Y., Moon J., Jo G. et al. The association between genetic variants of angiopoietin-like 3 and risk of diabetes mellitus is modified by dietary factors in Koreans. *Scientific Reports*. 2019;9(1):766. doi: 10.1038/s41598-018-36581-z.
36. Aghasizadeh M., Zare-Feyzabadi R., Kazemi T. et al. A haplotype of the ANGPTL3 gene is associated with CVD risk, diabetes mellitus, hypertension, obesity, metabolic syndrome, and dyslipidemia. *Gene*. 2021;782:145525. doi: 10.1016/j.gene.2021.14552.
37. Azadi S.M., Fadaei R., Omid-Shafaat R. et al. Elevated angiopoietin-like protein 3 serum levels in diabetic nephropathy patients and its association with renal function and lipid profile. *BMC Nephrology*. 2023;24(1):172. doi: 10.1186/s12882-023-03214-1.
38. Ma Q., Hu X., Liu F. et al. A novel fusion protein consisting of anti-ANGPTL3 antibody and interleukin-22 ameliorates diabetic nephropathy in mice. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:1011442. doi: 10.3389/fimmu.2022.1011442.
39. Han X., Dai R., Zhai Y. et al. Anti-proteinuria effect of antibody against ANGPTL3 coil-coiled domain on adriamycin-induced nephropathy in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2019;516(3):812–818. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.06.065.
40. Ma Y., Liu J., Liu H. et al. Podocyte protection by Angptl3 knockout via inhibiting ROS/GRP78 pathway in LPS-induced acute kidney injury. *International Immunopharmacology*. 2022;105:108549. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108549.
41. Lv Q., Han X., Ni J. et al. Anti-ANGPTL3-FLD monoclonal antibody treatment ameliorates podocyte lesions through attenuating mitochondrial damage. *Cell Death and Disease*. 2022;13(10):867. doi: 10.1038/s41419-022-05313-7.
42. Aklilu A.M. Diagnosis of Chronic Kidney Disease and Assessing Glomerular Filtration Rate. *Medical Clinics of North America*. 2023;107(4):641–658. doi: 10.1016/j.mcna.2023.03.001.
43. Gao Y., Ma Y., Xie D., Jiang H. ManNAc protects against podocyte pyroptosis via inhibiting mitochondrial damage and ROS/NLRP3 signaling pathway in diabetic kidney injury model. *International Immunopharmacology*. 2022;107:108711. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108711.
44. Herman-Edelstein M., Scherzer P., Tobar A. et al. Altered renal lipid metabolism and renal lipid accumulation in human diabetic nephropathy. *Journal of Lipid Research*. 2014;55(3):561–572. doi: 10.1194/jlr.P040501.
45. Bano G., Imam M.T., Bajpai R. et al. Expression of angiopoietin-like protein-4 and kidney injury molecule-1 as preliminary diagnostic markers for diabetes-related kidney disease: a single center-based cross-sectional study. *Journal of Personalized Medicine*. 2023;13(4):577. doi: 10.3390/jpm13040577.
46. Vanarsa K., Soomro S., Zhang T. et al. Quantitative planar array screen of 1000 proteins uncovers novel urinary protein biomarkers of lupus nephritis. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2020;79(10):1349–1361. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216312.
47. Aleksandrov V.A., Shilova L.N., Aleksandrov A.V. The role of angiopoietin-like proteins in the development of renal dysfunction in patients with rheumatoid arthritis and metabolic changes. *Vestnik*

Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University. 2020;4(76): 37–41. (In Russ.). doi: 10.19163/1994-9480-2020-4(76)-37-41.

48. Clement L.C., Avila-Casado C., Macé C. et al. Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *Nature Medicine*. 2011;17(1):117–122. doi: 10.1038/nm.2261.

49. Ma J., Chen X., Li J.S. et al. Upregulation of podocyte-secreted angiopoietin-like-4 in diabetic nephropathy. *Endocrine*. 2015;49(2):373–384. doi: 10.1007/s12020-014-0486-5.

50. Gao X., Zhang M., Feng W. et al. Alteration of angiopoietin-like protein 4 levels in serum or urine correlate with different biochemical markers in hyperlipidemia-related proteinuria. *BioMed Research International*. 2020;2020:5281251. doi: 10.1155/2020/5281251.

51. Baranowski T., Kralisch S., Bachmann A. et al. Serum levels of the adipokine fasting-induced adipose factor/angiopoietin-like protein 4 depend on renal function. *Hormone and Metabolic Research*. 2011;43(2):117–120. doi: 10.1055/s-0030-1267917.

52. Mahmood D., Makoveichuk E., Nilsson S. et al. Response of angiopoietin-like proteins 3 and 4 to hemodialysis. *International Journal of Artificial Organs*. 2014;37(1):13–20. doi: 10.5301/ijao.5000252.

53. Chugh S.S., Macé C., Clement L.C. et al. Angiopoietin-like 4 based therapeutics for proteinuria and kidney disease. *Frontiers in Pharmacology*. 2014;5:23. doi: 10.3389/fphar.2014.00023.

54. Macé C., Chugh S.S. Nephrotic syndrome: components, connections, and angiopoietin-like 4-related therapeutics. *Journal of American Society Nephrology*. 2014;25(11):2393–2398. doi: 10.1681/ASN.2014030267.

55. Del Nogal-Avila M., Donoro-Blazquez H., Saha M.K. et al. Novel therapeutic approaches for chronic kidney disease due to glomerular disorders. *American Journal of Physiology – Renal Physiology*. 2016;311(1):F63–65. doi: 10.1152/ajprenal.00245.2016.

56. Meng X., Zou H., Li D. et al. Association of Circulating ANGPTL8 Levels With Renal Dysfunction: A Case-Control Study. *Front Public Health*. 2021;9:710504. doi: 10.3389/fpubh.2021.710504.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторе

В.А. Александров – ассистент кафедры госпитальной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет; младший научный сотрудник Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского, Волгоград, Россия; imlab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4500-7172>

Статья поступила в редакцию 28.06.2023; одобрена после рецензирования 30.10.2023; принята к публикации 15.02.2024.

Competing interests. The author declares that there is no conflict of interest.

Information about the author

V.A. Aleksandrov – Assistant of the Department of Hospital Therapy, Volgograd State Medical University; Junior Research Associate, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovskiy, Volgograd, Russia; imlab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4500-7172>

The article was submitted 28.06.2023; approved after reviewing 30.10.2023; accepted for publication 15.02.2024.