

ФАКТОР РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 23 И БЕЛОК KLOTHO В ПАТОГЕНЕЗЕ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

ИЛЬИН А.В.^{1*}, АРБУЗОВА М.И.

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, директор академик РАН и РАМН, профессор И.И. Дедов, Москва (зав. лабораторией клинической биохимии)

²ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, директор академик РАН и РАМН, профессор И.И. Дедов, Москва (к.м.н., в.н.с. лаборатории клинической биохимии)

Одними из основных проблем у пациентов с хроническим заболеванием почек (ХБП) являются нарушения кальций-фосфорного обмена, особенно при хроническом гемодиализе. Кроме классической эндокринной оси паращитовидные железы-почки, в последние годы было установлено существование новой эндокринологической оси кости-почки, что позволяет дать лучшее объяснение особенностям метаболизма кальция и фосфора, патофизиологии вторичного гиперпаратиреоза при ХБП. FGF23 является циркулирующим фактором, синтезирующимся остеоцитами, который ингибирует почечную реабсорбцию фосфатов и активность 1-альфагидроксилазы. Антивозрастной белок Klotho является мощным ко-фактором FGF23. В данном обзоре представлены особенности взаимодействия этих элементов новой оси в норме и при вторичном гиперпаратиреозе.

Ключевые слова: хронические заболевания почек, вторичный гиперпаратиреоз, гемодиализ, паратиреоидный гормон, FGF23, Klotho.



Для объяснения патогенеза вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) в 1972 г. N.S. Bricker и соавт. [1] предложили так называемую trade-off теорию, согласно которой вторичный гиперпаратиреоз является следствием гиперфосфатемии и гипокальциемии в условиях снижения массы действующих нефронов. В результате дальнейшей разработки этой гипотезы на протяжении последних трех десятилетий были сформированы и развиты «классические» представления о механизмах развития вторичного повышения продукции паратиреоидного гормона (PTH) при прогрессировании хронической болезни почек (ХБП) [2—4], в которых основную роль отводили гиперфосфатемии, гипокальциемии и снижению продукции кальцитриола в почках, а основными регуляторами кальций-фосфатного (Ca-P) гомеостаза считали кальцитриол и PTH.

Действительно, с увеличением образования PTH связаны несколько физиологических эффектов, направленных на поддержание Ca-P-баланса, среди которых: снижение уровня фосфата (P) в циркуляции за счет подавления его почечной реабсорбции, увеличение P путем прямой стимуляции обмена кости и высвобождения P из нее, а также за счет стимуляции кишечного всасывания P. PTH связывается с PTHrP-(паратиреогормон-подобным полипептидом) рецептором 1-го типа (PTHrP1) в клетках почки и кости с активацией вторичных мессенджеров внутриклеточного сигнала, включая Gsa-зависимый cAMP (циклический аденозинмонофосфат), инозитол трифосфат, фосфолипазу C, свободный кальций (Ca), диацилглицерол, cAMP, и фосфолипазу C, что приводит к перемещению в клетку натрий-фосфатных котранспортеров NPT2a и NPT2c в эпителиальных клетках проксимальных канальцев и снижению реабсорбции P.

В кости рецептор PTH (PTHrP1s) находится в остеобластах (но не в остеокластах), поэтому PTH обладает прямым анаболическим эффектом, вызывая увеличение темпов образования кости. Одновременно PTH стимулирует RANKL (receptor activator of nuclear factor-κB ligand — лиганд рецептора активатора ядер-

ного фактора капа-бета) в остеобластах, который увеличивает количество остеокластов, процессы резорбции кости с последующим образованием и поступлением P в системную циркуляцию [5].

Стимуляция кишечного всасывания P объяснялась повышением активности 25(OH)D₃-1α-гидроксилазы в почках в результате действия PTH и увеличением образования кальцитриола [дигидроксихолекальциферола — 1,25(OH)₂D₃].

Кальцитриол, образуясь в результате 1α-гидроксилирования 25(OH)D, связывается с VDR (рецептор витамина D — Vitamin D Receptor), имея к последнему в тысячи раз большее сродство, чем предшественник. Комплекс 1,25(OH)₂D₃/VDR формирует ядерные гетеродимеры с RXR, который, взаимодействуя с ядром, изменяет экспрессию целого ряда генов. В том числе, кальцитриол увеличивает экспрессию натрий-фосфатных котранспортеров — NPT2a в почке и NPT2b в кишке, стимулируя почечную и кишечную абсорбцию P соответственно. Кальцитриол также влияет и на процессы образования кости, действуя на моноциты, макрофаги, остеокласты и остеобласты. На уровне паращитовидных желез (ПЩЖ) кальцитриол подавляет синтез PTH, прямо влияя на экспрессию его гена, а также опосредованно — через увеличение экспрессии кальций-чувствительного рецептора (CaSR) и чувствительности ПЩЖ к экзогенному Ca [6].

В «классической» модели первичными стимулами, запускающими развитие ВГПТ, считались два события: снижение продукции 1,25(OH)₂D₃ и увеличение концентрации P в циркуляции, которые приводят к развитию гипокальциемии. Гипокальциемия, в свою очередь, активирует CaSR в ПЩЖ с увеличением секреции PTH. В то же время, другим мощным фактором увеличения продукции и секреции PTH считали ослабление геномного контроля его продукции в результате дефицита образования кальцитриола в скомпрометированной почке, а также прямое воздействие P на ПЩЖ. Эффект P на секрецию PTH не зависит от 1,25(OH)₂D₃ и Ca [7] и, главным образом, определяется поступлением P из кишки [8].

*alexilin2005@yandex.ru

Вместе с тем, целый ряд существенных противоречий не вполне укладывался в классические представления о патогенезе ВГПТ. Так, накопленные впоследствии клинические данные показали, что по мере прогрессирования ХБП повышение РТН опережает развитие значимых нарушений концентрации Са и Р в циркуляции, а доля больных с повышением РТН существенно превышает доли больных с гипокальциемией и гиперфосфатемией [9]. Кроме того, было убедительно показано, что концентрация Р в циркуляции остается у большинства больных в нормальных пределах, вплоть до существенного снижения СКФ, соответствующего хронической болезни почек (ХБП) IV стадии [9—11].

По мере прогрессирования ХБП сывороточная концентрация и общего, и ионизированного Са при наличии несущественных колебаний остается в нормальных пределах без явного снижения, вплоть до развития ХБП V стадии [9]. Следовательно, гипокальциемия не может считаться существенным фактором увеличения секреции РТН, по крайней мере, на преддиализных стадиях ХБП. Возможно, что секреция РТН изменяется в результате сдвига так называемой «установочной точки» для активации CaSR в сторону больших концентраций ионизированного Са, хотя молекулярные механизмы этого события не установлены. Также хорошо известно, что начальное снижение уровня кальцитриола в циркуляции наблюдается уже при начальном снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ), прогрессивно нарастая до развития терминальной почечной недостаточности (ТПН). Однако, исходя из классической концепции патогенеза ВГПТ, было не вполне ясно, что лежит в основе снижения кальцитриола, который продуцируется в почке в основном в тубулярном эпителии. Очевидно, что его продукция должна была бы уменьшаться в результате снижения массы нормально функционирующих эпителиальных клеток, по мере прогрессирования тубулярной атрофии и интерстициального фиброза. Однако при небольшом снижении СКФ в интервале от 60 до 90 мл/мин вряд ли можно представить себе наличие грубых морфологических изменений в почке, включая и клетки канальцев, имеющих высокую альфа-гидроксилазную активность. Снижение кальцитриола в циркуляции также трудно было бы объяснить в случаях уже имеющегося повышения РТН, так как последний, напротив, увеличивает образование кальцитриола в результате повышения активности $25(\text{OH})\text{D}_3$ -1 α -гидроксилазы [12]. Следовательно, в рамках «классических» представлений было нельзя полностью объяснить повышение РТН при ХБП, и только появление новых данных о регуляции гомеостаза Р позволяет в настоящее время рассматривать патогенез ВГПТ более адекватно.

Система FGF23/ *Klotho*. Новые аспекты, существенно изменившие современные представления о патогенезе ВГПТ, в первую очередь, были связаны с открытием новых фосфат-регулирующих факторов — фактора роста фибробластов 23 (FGF23) и белка *Klotho*. FGF23 представляет собой 32-kDa пептид, секретлируемый в циркуляцию остеобlastами, остеобластами и остеокластами в ответ на действие гиперфосфатемии и кальцитриола [13]. Как и ПТТ,

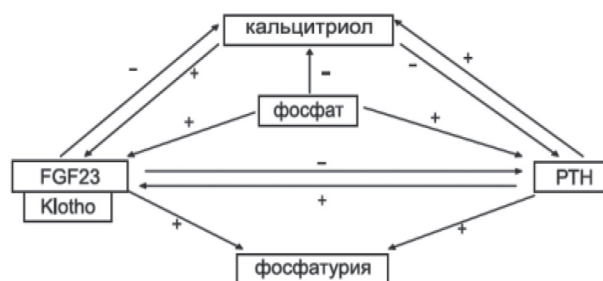


Рис. 1. Схема взаимодействия трех основных систем контроля баланса фосфатов, построенная на механизмах обратной связи (плюсами отмечены активирующие влияния, минусами — ингибирующие)

FGF23 обладает фосфатурическим эффектом и вызывает снижение Р сыровотки. FGF23, реализует свои эффекты, связываясь со сложным рецептором, состоящим из собственно FGF-рецептора [FGFR1, FGFR3 и/или FGFR4] и ко-рецептора *Klotho*. Белок *Klotho* — 130-kDa трансмембранный протеин, представляет собой β -глюкозидазу, которая связывается с FGFR и С-терминалом FGF23, приводя к конвертации канонические FGFR в высокоаффинные специфические [14]. Свое название *Klotho* получил в честь одной из трех древнегреческих богинь судьбы, которая прядет нить жизни, благодаря своей фенотипической связи с процессами старения и резким укорочением времени жизни у нокаутных по *Klotho* животных на фоне развития гиперфосфатемии, гиперкальциемии, несмотря на высокое содержание кальцитриола [15]. *Klotho*, как ко-рецептор FGF23, критичен для реализации биологического действия FGF23, но также обладает рядом собственных эффектов, независимых от FGF23 (см. ниже). FGFR и *Klotho* экспрессируются, главным образом, в почках и ПЩЖ — двух наиболее важных органах, участвующих в регуляции Са-Р-обмена. Сочетанное действие системы FGF23/*Klotho* на почки заключается в ингибировании проксимальной реабсорбции Р (подобно эффекту РТН) и снижении Р крови вследствие снижения экспрессии натрий-фосфатных ко-транспортёров NPT2a и NPT2c. Детали кооперативного взаимодействия FGF23, FGFR и *Klotho* в ингибировании реабсорбции Р остаются предметом дискуссий, поскольку и *Klotho*, и FGFR1 экспрессируется в основном в дистальном канальце и меньше — в проксимальном [16]. В то же время основным местом реабсорбции Р являются проксимальные канальцы, которые экспрессируют только FGFR3, но не FGFR1, FGFR2 или FGFR4. Одним из возможных объяснений может быть паракринный/ аутокринный эффект экстрацеллюлярного домена *Klotho*. Последний способен отделяться и попадать в циркуляцию под действием металлопротеиназ, возможно, связываясь с FGFR3 в проксимальном канальце и проявляя фосфатурический и другие аутокринные эффекты [17].

Другой ключевой аспектом биологического действия FGF23 заключается в снижении 1 α -гидроксилазной активности (противоположно эффекту РТН) и увеличении активности 24-гидроксилазы в тубулярном эпителии. Таким образом, FGF23 тормозит синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и является его контррегуляторным фак-

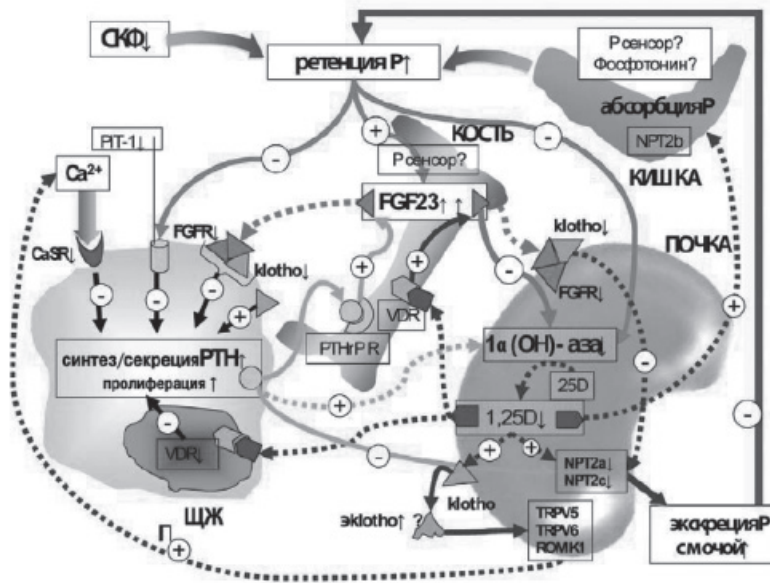


Рис. 2. Принципиальная схема взаимодействий фосфат-регулирующих систем и их изменений при развитии и прогрессировании вторичного гиперпаратиреоза (комментарии в тексте).

Красными стрелками показаны нисходящие сигналы, связанные с положительным балансом фосфата. Серые стрелки — нисходящие сигналы FGF23, синие стрелки — эффекты, опосредуемые почками; желтые стрелки — эффекты PTH. Сплошная линия стрелки обозначает сильный сигнал, пунктирная — ослабленный. Знак + на стрелке обозначает активирующее влияние сигнала, — — тормозящее. Знак ↑ рядом с названием фактора указывает на его суммарное повышение при развитии ВГПТ механизмов регуляции, ↓ — снижение (если стрелка стоит рядом с названием рецептора, то она обозначает снижение или повышение экспрессии протеина). Желтые треугольники — *Klotho*, зеленые — *FGFR*, красные — *FGF23*, голубая фигура — *VDR*, синяя фигура — *1,25D*. ПЩЖ — парацитовидная железа; PTH — паратиреоидный гормон; *1,25D* — кальцитриол; P — фосфат; Ca — кальций; PTHrP R — рецептор PTH; *FGF23* — фактор роста фибробластов 23; *FGFR* — рецептор *FGF23*; *CaSR* — кальций-чувствительный рецептор; *1α(OH)-аза* — *1α*-гидроксилаза; *VDR* — рецептор кальцитриола; *NPT2a*, *NPT2b* и *NPT2c* — натрий-фосфатные ко-транспортёры; э- *Klotho* — экстрацеллюлярный домен *Klotho*; *TRPV5*, *TRPV6* — Ca^{2+} -чувствительные ванilloидные мембранные катионные каналы, относящиеся к семейству TRP (transient receptor potential); *ROMK1* — калиевый канал наружной медуллы; *Pit-1* — натрий-зависимый фосфатный транспортёр.

тором. В результате снижения кальцитриола уменьшаются кишечная экспрессия *NPT2b* и абсорбция P [18, 19].

FGF23/Klotho также участвуют в регуляции PTH, действуя через описанные выше рецепторы в ПЩЖ. *FGF23* снижает экспрессию мРНК PTH и его секрецию через стимуляцию системы *Klotho / FGFR* в ПЩЖ. Есть предположения о том, что, влияя на локальную *1α*-гидроксилазную активность в ПЩЖ, *FGF23* может оказывать влияние на ген PTH через увеличение локального образования кальцитриола.

В свою очередь, физиологическими стимулами секреции *FGF23* являются высокофосфатная диета и кальцитриол, а ограничение P в диете подавляют ее. При большом потреблении P с пищей высокий уро-

вень *FGF23* вызывает фосфатурию и подавляет синтез кальцитриола, что приводит к снижению кишечной абсорбции P. Наоборот, при ограничении поступления P снижение уровня *FGF23* приводит к повышению реабсорбции фосфатов в почке и увеличению всасывания P в кишке, в результате увеличения синтеза $1,25(OH)_2D_3$ [20, 21]. Недавно также установлено, что PTH также необходим и для образования *FGF23*, и для реализации его почечных эффектов, в том числе и за счет стимуляции экспрессии *Klotho* [22]. Экспрессия гена *Klotho* также индуцируется кальцитриолом [23].

В целом, в настоящее время очевидно, что существует более сложная, чем предполагалось ранее, система контроля минерального обмена и, в частности, пула фосфатов. Эта система состоит из механизмов взаимодействия, по крайней мере, трех тесно взаимосвязанных между собой субсистем — PTH, *FGF23/Klotho* и кальцитриола (рис. 1).

Открытие и изучение биологических функций *FGF23* позволило в течение короткого времени существенно изменить понимание патогенеза нарушений минерального метаболизма при ХБП, в значительной степени преодолев описанные выше противоречия в «классических» представлениях о развитии ВГПТ. В настоящее время установлено, что повышение *FGF23* в циркуляции происходит уже на ранних стадиях ХБП при небольшом снижении СКФ. На более поздних стадиях ХБП продукция *FGF23* еще больше увеличивается, достигая максимальных значений при ХБП V стадии и превышая нормальный уровень в десятки/сотни (!) раз [24]. В экспериментальных и клинических исследованиях продемонстрировано, что увеличение *FGF23* и PTH происходит почти параллельно с увеличением экскретируемой фракции фосфатов в моче, противодействуя их ретенции [25—28]. Вместе с тем, рост концентрации *FGF23*

является первичным событием по отношению к PTH, поскольку существенно опережает повышение последнего [24].

Очевидно, что продукцию этого гормона стимулирует не сама гиперфосфатемия, поскольку в то время, когда *FGF23* уже существенно повышен на I-II стадиях ХБП, уровень P у больных остается нормальным до снижения СКФ 30—35 мл/мин. Пока, однако, остается неизвестным, как организм «чувствует» изменения пищевой нагрузки и баланс P и что является непосредственным мессенджером, приводящим к индукции синтеза *FGF23* в остеоцитах. Избыточный синтез *FGF23* на ранних стадиях ХБП происходит, предположительно, вследствие ретенции P и начального (транзиторного) увеличения внеклеточного пула P/P в циркуляции

[29]. Предположительно, переход от нейтрального к позитивному балансу фосфатов запускает некий «фосфатный сенсор» в остеоцитах, приводя к избыточному образованию FGF23 (рис. 2).

Недавно, T. Berndt и соавт. продемонстрировали, что введение P в двенадцатиперстную кишку (но не в другие отделы ЖКТ) нормальных крыс быстро вызывает увеличение его почечной экскреции, без изменения фильтрационной загрузки и FGF-23, как в денервированных почках, так и у животных с удаленными ПЩЖ. Гомогенаты дуоденальной слизи, вводимые внутривенно, также приводили к быстрому увеличению мочевой экскреции P [30]. Интересно и то, что резкое снижение интестинального содержания P уже в течение 2-х часов приводит к снижению PTH при экспериментальном ВГПТ, хотя острое снижение уровня фосфатемии таким эффектом на ПЩЖ не обладает [31]. Кроме того, известно, что уровень FGF23 не повышается при достижении гиперфосфатемии на фоне внутривенного введения P [32]. Приведенные данные позволяют предполагать наличие отдельной системы фосфатных сенсоров в кишке и/или интестинальных молекул с фосфотоническим действием [29]. Резонность подобных предположений о неизвестных пока механизмах рецепции фосфатного пула теоретически оправдана и тем, что все известные мощные регуляторы минерального обмена имеют свои «представительства» в ПЩЖ в виде соответствующих рецепторных систем — FGFR/ *Klotho*, VDR, CaSR.

Центральная роль FGF23/ *Klotho* в механизмах индукции ВГПТ в настоящее время становится все более очевидной. С одной стороны, увеличение продукции FGF23, начиная с ранних стадий ХБП, препятствует развитию гиперфосфатемии и объясняет, почему сывороточная концентрация P остается нормальной, вплоть до выраженного снижения СКФ. С другой стороны — FGF23 приводит к подавлению образования кальцитриола и формированию ВГПТ за счет ослабления геномных механизмов контроля синтеза PTH [25—28] (см. рис. 2).

Важный для понимания патогенеза ВГПТ, но пока открытый вопрос заключается в том, насколько быстро реагирует система PTH/FGF23 на изменение баланса фосфатов в результате пищевой нагрузки/снижения СКФ. В одном из недавних исследований, проведенных среди больных с ХБП III—IV стадий и СКФ 20—45 мл/мин у здоровых лиц, были изучены эффекты острой пищевой нагрузки фосфатами [33]. Ни в одной из 2 групп через 4 часа после приема 500 мг фосфатов не было выявлено гиперфосфатемии. В то же время у здоровых отмечено быстрое и существенно увеличение выделения P с мочой, но у больных с ХБП, имевших исходно значительно более высокую экскретируемую фракцию P, был отмечен только незначительный тренд к ее дальнейшему увеличению. Прироста PTH и FGF23 при этом в обеих группах не было, хотя их исходный уровень был выше у больных с ХБП [33]. Приведенные данные позволяют предполагать, что FGF23 сам по себе не является острофазовым фосфотонином, а его действие, возможно, реализуется на рецепторном уровне за счет *Klotho*. Более вероятно, что FGF23 действует как стратегический регулятор

стойко-позитивного баланса P, который сопутствует прогрессированию ХБП.

FGF23-независимые эффекты *Klotho*. Известно, что *Klotho* может независимо от FGF23 модулировать секрецию PTH: косвенно — через тубулярную реабсорбцию Ca и CaSR [34] и прямо — через воздействие на Na⁺/K⁺-АТФ-азную активность в ПЩЖ [35]. Последний механизм, в отличие от прямого эффекта FGF23 на ПЩЖ, приводит к увеличению синтеза PTH. Например, у мышей с отсутствием *Klotho* Na⁺/K⁺-АТФ-азы-зависимой стимуляции PTH низким содержанием внеклеточного Ca практически не происходит, в отличие от животных с нормальным уровнем *Klotho* [36]. Недавно также было установлено, что *Klotho* оказывает независимое действие на основной транспортер фосфатов в проксимальных канальцах [37]. Таким образом, *Klotho* представляет собой не только ко-рецептор для реализации биологического эффекта FGF23 в органах-мишенях, но также дополнительный механизм его контррегуляции. Установлено, что экспрессия матричной РНК *Klotho* в почке начинает снижаться на ранних стадиях ХБП [38] параллельно с увеличением FGF23, впоследствии прогрессивно снижаясь до 5% от нормального уровня у больных на диализе [39]. Есть экспериментальные наблюдения о том, что снижение *Klotho* может предшествовать росту FGF-23 при моделировании ранних стадий ХБП [40]. Эти данные и ряд других, частично обсуждаемых ниже, с учетом системных биологических эффектов *Klotho*, позволяют некоторым авторам формулировать «*Klotho*-центрические» гипотезы о первичности снижения этого белка в развитии кардиоренального пространства как модели преждевременного старения [41].

Генетические модели. В эксперименте делеции *Klotho* и FGF23 имеют схожие фенотипы, которые характеризуются системными проявлениями в виде ускоренного старения и гомеостатическими сдвигами, весьма напоминающими развитие костно-минеральных нарушений при ХБП (СКД-MBD). У животных с инактивированными генами FGF23^{-/-} и *Klotho*^{-/-} развиваются гиперфосфатемия, сосудистая кальцификация и остеопения. При этом уровень кальцитриола плазмы в отличие от ситуации развития вторичного ГПТ при ХБП повышен. Интересно, что блокада сигнальных путей кальцитриола при инактивации гена альфа-гидроксилазы значительно уменьшала проявления дефицита FGF23 и *Klotho* [42, 43]. Фенотипические проявления нокаута генов *Klotho* и FGF-23 также в существенной степени уменьшаются на фоне низкофосфатной диеты при отсутствии существенного влияния других генетических и диетических факторов [44—46].

Структурная перестройка и рецепторный аппарат ПЩЖ при ВГПТ. Один из важных для понимания механизмов развития ВГПТ вопросов заключается в том, почему, несмотря на повышение FGF23 на ранних стадиях формирования ВГПТ, происходит и увеличение секреции PTH [24]. Гиперпродукция FGF23, вызывая фосфатурию, должна была бы сопровождаться последующей депрессией синтеза PTH в результате взаимодействия FGF23 с FGFR/ *Klotho* в ПЩЖ, активация которых снижает экспрессию мРНК PTH и его

секрецию (см. рис. 2). Однако у мышей с нормальной функцией почек, несмотря на увеличение продукции FGF23, наблюдаются и высокий PTH, и гиперплазия ПЩЖ. Аналогичная ситуация происходит при ХБП — у большинства больных со сниженной почечной функцией повышение FGF23 сопровождается и повышением уровня PTH. Одним из объяснений этого парадокса может быть то, что нарушение геномного контроля синтеза PTH из-за снижения образования кальцитриола, индуцированного FGF23, перевешивает PTH-ингибирующее действие FGF23 на уровне ПЩЖ. Другое объяснение параллельного роста и PTH при ХБП заключается в относительной резистентности ПЩЖ к действию FGF23, которая в эксперименте, при моделировании почечной недостаточности проявляется в отсутствии снижения PTH в ответ на введение рекомбинантного FGF23 [47]. Причины подобной резистентности, по-видимому, следует искать в молекулярной и структурной перестройке ПЩЖ, которые следует рассматривать как морфологический субстрат развития и прогрессирования ВГПТ. На ранних стадиях за счет нарастания пролиферативной активности происходит увеличение числа секреторных клеток, впоследствии с развитием диффузной и нодулярной гиперплазии органа. Пусковым событием для подобных изменений является положительный баланс P. Хорошо известно, что P стимулирует развитие гиперплазии ПЩЖ, наряду с повышением PTH в экспериментальных моделях ХБП. Напротив, ограничение P приводит к обратному эффекту, независимому от Ca и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [7]. Пролiferация клеток ПЩЖ, которая становится заметной уже через 2 дня применения высокофосфатной диеты, на фоне уремии и впоследствии увеличивается быстрыми темпами. Пролiferативные и гиперпластические процессы в ПЩЖ по мере прогрессирования ВГПТ сопровождаются снижением основных типов рецепторов, участвующих в регуляции Ca-P-обмена: CaSR и VDR. Снижение экспрессии FGFR и *Klotho* было также отмечено у больных с ХБП, на диализе особенно при нодулярной гиперплазии ПЩЖ, сопровождавшейся высокой экспрессией маркера пролиферации Ki67 [48], а также у преддиализных больных и после трансплантации почки [49]. Это важный момент в развитии ВГПТ, так как FGF23 реализует свои эффекты, в том числе снижает экспрессию гена и секрецию ПТГ, действуя исключительно через связывание со своим специфическим рецептором (FGFR1) в присутствии его ко-рецептора *Klotho*. Наблюдаемая в эксперименте и клинике сниженная экспрессия *Klotho* и FGFR1 может служить одним из объяснений резистентности ПЩЖ к FGF23 при ХБП [50], как это случается при инактивирующих мутациях *Klotho* с развитием семейного гиперфосфатемического кальциноза [51].

Вместе с тем, нодулярная гиперплазия ПЩЖ, ассоциирующаяся со снижением экспрессии рецепторов VDR, CaSR, FGFR, в основном касается далеко зашедших стадий почечной дисфункции. На ранних стадиях моделирования почечной недостаточности при субтотальной нефрэктомии экспрессия *Klotho* и FGFR, напротив, может увеличиваться, как это показано в двух экспериментальных исследованиях. В одном из них начальное повышение экспрессии *Klotho* и FGFR сме-

нилось по мере прогрессирования уремии-ВГПТ закономерным ее снижением [47]. В другом — повышение экспрессии *Klotho* /FGFR1,3 было незначительным при умеренной дисфункции почек/ВГПТ, но выраженным при сочетании уремии с тяжелым ВГПТ на фоне гиперфосфатной диеты [52]. Предположительно, ранняя перестройка минерального обмена при ХБП опосредуется активацией *Klotho* /FGFR1,3, которая по мере прогрессирования ВГПТ сменяется снижением их экспрессии, наряду со снижением экспрессии VDR, CaSR и усилением пролиферации ПЩЖ. Взаимодействует ли *Klotho* / FGF23/FGFR1 с CaSR — основным регулятором секреции PTH — пока неизвестно. Однако имеются предварительные данные о том, что аллостерическая активация CaSR приводит к снижению FGF23 [53].

Молекулярные механизмы усиления процессов клеточной пролиферации и уменьшения экспрессии рецепторов ПЩЖ при ВГПТ до сих пор полностью не детализованы. Можно предполагать наличие в ПЩЖ неких внутриклеточных путей, общих для передачи различных внеклеточных сигналов, таких как изменения концентрации Ca, P, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и FGF23/FGFR / *Klotho*, направленных и на регуляцию геномной экспрессии PTH, его секрецию и на пролиферативные процессы в органе. Некоторые данные проливают свет на эту проблему. Так, в исследованиях A.S. Dusso и соавт. показано, что на ранних стадиях ХБП ограничение потребления P блокирует развитие гиперплазии ПЩЖ в результате специфической индукции мРНК и синтеза p21-ингибитора циклин-зависимой киназы. Кроме того, высокофосфатная диета индуцировала трансформирующий фактор роста альфа (TGF- α), который, вероятно, является аутокринным сигналом стимуляции клеточного роста и гиперплазии ПЩЖ [54]. Действие TGF- α опосредовано активацией рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) — мембранного гликопротеина с тирозинкиназной активностью, который при транслокации в ядро работает как транскрипционный фактор [55]. В ряде исследований выявлено, что увеличение потребления P (и снижение Ca) при экспериментальном моделировании ХБП приводит к увеличению и TGF- α , и EGFR, а блокада тирозинкиназной активности дает обратный эффект [56]. Активация системы TGF- α /EGFR также определенно ассоциируется одновременно с двумя событиями — гиперплазией ПЩЖ и снижением экспрессии VDR. При этом передача сигнала в ядро клетки осуществляется через LIP (liver-enriched inhibitory protein), являющийся мощным митогеном и действующий на транскрипцию генов [57]. Поскольку снижение экспрессии VDR в ПЩЖ является результатом LIP-активируемого снижения транскрипции гена VDR [58], то можно предположить, что этот ядерный механизм опосредует также снижение экспрессии CaSR, FGFR и *Klotho*.

Еще одним молекулярным механизмом, связывающим гиперфосфатемию и патоморфологическое изменение при ВГПТ являются TNF- α (лиганд EGFR) и его конвертаза (TACE или ADAM17) — металлопротеиназа, запускающая сигнальные пути TGF- α и некоторых других лигандов. Так, есть предварительные данные о том, что в модели уремии высокофосфатная диета приводила к увеличению образования

ADAM17 в ПЩЖ на ранних стадиях ВПТГ [59]. Интересно, что ADAM17, наряду с другими мембранными протеазами (BACE1, ADAM10), по-видимому, может принимать участие в ограниченном протеолизе белка *Klotho* [60]. При этом последний, по-видимому, утрачивает свои рецепторные свойства, формируя развитие FGF23-резистентности органов-мишеней. В то же время, отщепленная внеклеточная часть молекулы, попадая в циркуляцию, имеет независимые от FGF23 плейотропные биологические эффекты в виде ингибирования Na-P транспортеров (NPT2a, NPT2c, NPT3) и активации кальциевых и калиевого ионных каналов (TRPV5, TRPV6, ROMK1) [37, 38, 61, 62]. Вероятно, что активация ADAM17 связана и со снижением продукции кальцитриола при ВПТГ, поскольку VDR-активаторы блокируют его экспрессию, наряду с ингибацией EGFR [63].

Следует также отметить, что активация ADAM17, которая в почке происходит под действием ангиотензина II, может приводить к последствиям, имеющим системное значение. ADAM17 — опосредованное локальное высвобождение и увеличение в системной циркуляции TNF- α , обладающего известными про-фибротическими/ провоспалительными свойствами, а также молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM-1), может иметь прямое отношение к развитию системного воспалительного стресса и сердечно-сосудистых осложнений [64]. Пролиферативные процессы в ПЩЖ также могут контролироваться экспрессией Pit-1 — натрий-зависимого фосфатного ко-транспортера, который, вероятно, является фосфатным сенсором органа и регулируется P и кальцитриолом [65]. Недавно показано, что снижение экспрессии Pit-1 вследствие нагрузки P приводит к увеличению пролиферативного сигнала в ПЩЖ [66].

Другие системные последствия изменений в системе FGF-23/ *Klotho*. Высокий уровень FGF23 является независимым предиктором быстрого прогрессирования ХБП, конкурирующим по значимости с протеинурией [67, 68]. FGF-23 прямо связан с выраженностью протеинурии [69] и, независимо от других ковариат, выявлена его ассоциация со смертностью при анализе значительной группы больных на диализе [70]. В отношении других органов теоретически можно предположить, что в условиях снижения массы действующих нефронов и редукции рецепторного аппарата FGF23 его действие может распространяться на любые другие ткани, экспрессирующие FGFR и *Klotho*, вызывая патологические сдвиги [71]. Так, в ряде достаточно крупных обсервационных исследований продемонстрировано, что повышение FGF23 связано с нарушениями эндотелия, выраженностью атеросклероза, гипертрофией миокарда, сосудистой кальцификацией [38, 71—75].

Циркулирующая форма *Klotho* обладает способностью снижать оксидативные процессы через активацию FoxO и увеличение экспрессии супероксид-дисмутазы [76]. По-видимому, *Klotho* вовлечен в процессы эндотелиальной интеграции и функции [77, 78]. Также показано, что *Klotho* связывается с рецептором TGF- β 2-го типа, ингибируя его нисходящие сигналы и снижая проявления интерстициального фиброза [79]. Интересно, что *Klotho* обнаружен в синоатриальном

узле, а снижение экспрессии этого белка связано с дисфункцией синоатриального узла и преждевременной гибелью экспериментальных животных [80]. Эти данные могут иметь прямое отношение к клиническим ситуациям, поскольку уровень *Klotho* отчетливо снижен у больных с ХБП [41]. Основной проблемой в оценке значения *Klotho* для клинической практики остается отсутствие простых и надежных методов его определения.

Возможности терапевтических воздействий. Из представленных выше данных следует, что на ранних стадиях формирования ВПТГ наиболее существенное значение имеет увеличение пула P из-за дисбаланса между его поступлением и почечной экскрецией в условиях снижения СКФ. При этом пищевая нагрузка P имеет принципиальное значение, поэтому, неудивительно, что целый ряд ранних исследований (задолго до открытия FGF23) продемонстрировал высокую эффективность снижения потребления P в отношении прогрессирования ВПТГ [81,82].

Современные представления позволяют более точно расставить акценты в отношении применения низкофосфатной диеты, а при ее недостаточности применение фосфатсвязывающих агентов (ФСА). Возможно, что именно такая стратегия должна стать основным инструментом в профилактике минеральных и костных нарушений у больных с ХБП. Принципиальная позиция заключается в том, что ограничение потребления P следует начинать с самых **ранних стадий ХБП, даже тогда, когда СКФ еще нормальная**. Мониторинг больных должен включать контроль не только РТН, СКФ, протеинурии, Са и P (как факторов непосредственно связанных с механизмами регуляции P), но также и **оценку почечной экскреции этого аниона**. Последняя является в настоящее время единственным реальным маркером, позволяющим оценивать эффективность терапии и прогрессирование ВПТГ как функцию активации FGF23 на ранних стадиях ХБП в рутинной клинической практике. Не исключено, что в скором будущем появление в стандартном наборе клинических лабораторий тестов для определения FGF23 и *Klotho* существенно упростит диагностику начальных нарушений обмена P при ХБП.

Данные о роли оси ADAM17/TGF- α /EGFR, индуцируемой при активации PAC и дефиците кальцитриола, в формировании структурной перестройки ПЩЖ, а возможно, и в снижении экспрессии *Klotho* в почке, позволяют предполагать важность эффективной блокады ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и поддержания эффективного статуса D-гормона в профилактике и лечении ВПТГ. По-видимому, на ранних стадиях ХБП, при относительной сохранности альфа-гидроксилазной активности в почке и непочечных клеточных популяциях, в план обследования больных целесообразно включать определение 25(OH)D₃ и коррекцию его дефицита. В практическом плане, возможно, более интенсивное, чем обычно, лечение средствами, блокирующими PAC, с учетом их возможного влияния и на ПЩЖ, чем принято. Следует ожидать, что комбинация ограничения потребления P, назначения ФСА, блокаторов PAC с оптимальным статусом кальцитриола приведет к потенцированию лечебного эффекта в отношении профилактики и лечения на-

чальных стадий ВГПТ. Эту стратегическую линию следует продолжать в течение всего континуума ХБП, вплоть до диализа, поскольку известно, что данные воздействия сохраняют ту или иную эффективность даже при запущенных формах ВГПТ. Регуляция РТН и развитие ВГПТ связаны с несколькими факторами, действие которых в значительной степени независимо и суммируется по мере развития болезни — это пул P, Ca/CaSR, 1,25(OH)₂D/VDR и FGF23/FGFR/*Klotho*. В этих условиях кажется неоправданным ожидать адекватного контроля ВГПТ при применении только одного терапевтического подхода, хотя сами по себе различные варианты лечения имеют тот или иной эффект в отношении ВГПТ — низкофосфатная диета, ФСА, активаторы VDR и кальцимитетики. В подтверждениях этого появляется все больше данных о преимуществах комбинированного лечения продвинутых стадий ВГПТ активаторами VDR (в особенности селективными) и кальцимитетиками (исследования ОПТИМА, ADVANCE). Такой подход может позволить, с одной стороны, добиваться потенцирования лечебных эффектов за счет воздействия на разные молекулярные механизмы ВГПТ, с другой — избежать возможных неблагоприятных последствий.

Таким образом, данные исследований основных биологических функций FGF23/*Klotho* позволяют в значительной степени пересмотреть патогенез нарушений минерального обмена при ХБП, включая системные последствия, и открывают перспективы для более эффективного их контроля.

SUMMARY

One of the main problems in patients with chronic kidney disease (CKD) is a disturbance of calcium-phosphorus metabolism, especially in chronic hemodialysis. Besides classical endocrine axis parathyroid-kidney, in recent years was established the existence of a new endocrine axis the bone-kidney, which gives a better explanation of the calcium and phosphorus metabolism abnormalities, pathophysiology of secondary hyperparathyroidism in CKD. FGF23 is a circulating factor synthesized in osteocytes. It inhibits renal phosphate reabsorption and activity of 1-alpha-hydroxylase. Anti-aging Klotho protein is a potent co-factor of FGF23. This review presents the mechanisms of the interaction of these elements of the newly discovered axis in normal settings and secondary hyperparathyroidism.

Keywords: chronic kidney disease, secondary hyperparathyroidism, hemodialysis, parathyroid hormone, FGF23, *Klotho*.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bricker NS. On the pathogenesis of the uremic state. An exposition of the 'trade-off hypothesis'. *N Engl J Med* 1972; 286 (20): 1093—1099.
2. Portale AA, Halloran BP, Murphy MM et al. Oral intake of phosphorus can determine the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by determining its production rate in humans. *J Clin Invest* 1986; 77 (1): 7—12.
3. Slatopolsky E, Finch J, Denda M et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 1996; 97 (11): 2534—2540.
4. Slatopolsky E. The intact nephron hypothesis: the concept and its implications for phosphate management in CKD-related mineral and bone disorder. *Kidney Int* 2011; 79 (Suppl 121): S3—S8.

5. Potts JT. Parathyroid hormone: past and present. *J Endocrinol* 2005; 187 (3): 311—325.
6. Kumar R, Thompson JR. The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(2):216—224.
7. Denda M, Finch J, Slatopolsky E. Phosphorus accelerates the development of parathyroid hyperplasia and secondary hyperparathyroidism in rats with renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (4): 596—602.
8. Martin DR, Ritter CS, Slatopolsky E et al. Acute regulation of parathyroid hormone by dietary phosphate. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289 (4): E729—E734.
9. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005; 16(2):520—528.
10. Hsu CY, Chertow GM. Elevations of serum phosphorus and potassium in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002; 17(8):1419—1425.
11. Levin A, Bakris GL, Molitch M et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney International* 2007; 71 (1): 31—38.
12. Murayama A, Takeyama K, Kitahara S et al. Positive and negative regulations of the renal 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene by parathyroid hormone, calcitonin, and 1alpha,25(OH)₂D3 in intact animals. *Endocrinology* 1999; 140(5):2224—2231.
13. Shimada T, Mizutani S, Muto T et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98 (11): 6500—6505.
14. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by *klotho*. *J Biol Chem* 2006 10; 281(10):6120—6123.
15. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390(6655): 45—51.
16. Liu S, Vierthaler L, Tang W et al. FGFR3 and FGFR4 do not mediate renal effects of FGF23. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 (12): 2342—2350.
17. Hu MC, Shi M, Zhang J et al. *Klotho*: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule. *FASEB J* 2010; 24 (9): 3438—3450.
18. Saito H, Kusano K, Kinoshita M et al. Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na⁺-dependent phosphate co-transport activity and 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 production. *J Biol Chem* 2003; 278 (4): 2206—2211.
19. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004; 19(3): 429—435.
20. Antonucci DM, Yamashita T, Portale AA: Dietary phosphorus regulates serum fibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (8): 3144—3149.
21. Burnett SM, Gunawardene SC, Bringhurst FR et al. Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women. *J Bone Miner Res* 2006; 21 (8): 1187—1196.
22. Lypczak I, Rodriguez-Ortiz ME, Almadan Y et al. Direct and indirect effects of parathyroid hormone on circulating levels of fibroblast growth factor 23 in vivo. *Kidney Int* 2011; 80 (5): 475—482.
23. Tsujikawa H, Kurotaki T, Fujimori T et al. *Klotho*, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system. *Mol Endocrinol* 2003; 17 (12): 2393—2403.
24. Isakova T, Wahl P, Vargas GS et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 79 (12): 1370—1378.
25. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2005; 16 (7):2205—2215.
26. Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *Journal of the American Society of Nephrology* 2007; 18 (6):1637—1647.
27. Prie D, Torres PU, Friedlander G. Latest findings in phosphate homeostasis. *Kidney International* 2009; 75 (9): 882—889.
28. Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2010; 21 (9): 1427—1435.
29. Berndt T, Kumar R. Novel mechanisms in the regulation of phosphorus homeostasis. *Physiology* 2009; 24 (1): 17—25.
30. Berndt T, Thomas LF, Craig TA et al. Evidence for a signaling axis by which intestinal phosphate rapidly modulates renal phosphate reabsorption. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104 (26): 11085—11090.
31. Martin DR, Ritter CS, Slatopolsky E et al. Acute regulation of parathyroid hormone by dietary phosphate. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289 (4): E729—E734.

32. Ito N, Fukumoto S, Takeuchi Y et al. Effect of acute changes of serum phosphate on fibroblast growth factor (FGF) 23 levels in humans. *J Bone Miner Metab* 2007; 25 (6): 419—422.
33. Isakova T, Gutierrez O, Shah A et al. Postprandial mineral metabolism and secondary hyperparathyroidism in early CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 (3): 615—623.
34. Cha SK, Ortega B, Kurosu H et al. Removal of sialic acid involving Klotho causes cell-surface retention of TRPV5 channel via binding to galectin-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105 (28): 9805—9810.
35. Druke TB. Klotho, FGF23, and FGF receptors in chronic kidney disease: a yin-yang situation? *Kidney Int*. 2010; 78 (11): 1057—1060.
36. Imura A, Tsuji Y, Murata M et al. a-Klotho as a regulator of calcium homeostasis. *Science* 2007; 316 (5831): 1615—1618.
37. Hu MC, Shi M, Zhang J et al. Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule. *FASEB J* 2010; 24 (9): 3438—3450.
38. 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—136.
39. Koh N, Fujimori T, Nishiguchi S et al. Severely reduced production of klotho in human chronic renal failure kidney. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280 (4): 1015—1020.
40. O'Brien SP, Boulanger JH, Liu S et al. Decline in Klotho expression precedes FGF23 and PTH induction in the Jck mouse, a progressive genetic model of CKD-MBD [Abstract F-FC224]. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 54A.
41. Kuro-o M. Phosphate and Klotho. *Kidney International* 2011; 79 (Suppl 121), S20—S23.
42. Sitara D, Razaque MS, St-Arnaud R et al. Genetic ablation of vitamin D activation pathway reverses biochemical and skeletal anomalies in Fgf-23-null animals. *Am J Pathol* 2006; 169 (6): 2161—2170.
43. Ohnishi M, Nakatani T, Lanske B et al. Reversal of mineral ion homeostasis and soft-tissue calcification of klotho knockout mice by deletion of vitamin D 1 α -hydroxylase. *Kidney Int* 2009; 75 (11): 1166—1172.
44. Morishita K, Shirai A, Kubota M et al. The progression of aging in klotho mutant mice can be modified by dietary phosphorus and zinc. *J Nutr* 2001; 131 (12): 3182—3188.
45. Stubbs JR, Liu S, Tang W et al. Role of hyperphosphatemia and 1,25-dihydroxyvitamin D in vascular calcification and mortality in fibroblastic growth factor 23 null mice. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (7): 2116—2124.
46. Ohnishi M, Nakatani T, Lanske B et al. In vivo genetic evidence for suppressing vascular and soft-tissue calcification through the reduction of serum phosphate levels, even in the presence of high serum calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D levels. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2 (6): 583—590.
47. Galitzer H, Ben-Dov IZ, Silver J et al. Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77 (3): 211—218.
48. Komaba H, Goto S, Fujii H et al. Depressed expression of Klotho and FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. *Kidney Int* 2010; 77 (3): 232—238.
49. Krajcnik T, Olason H, Mirza MA et al. Parathyroid Klotho and FGF-receptor 1 expression decline with renal function in hyperparathyroid patients with chronic kidney disease and kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2010; 78 (10): 1024—1032.
50. Krajcnik T, Bjorklund P, Marsell R et al. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 α -hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol* 2007; 195: 125—131.
51. Ichikawa S, Imel EA, Kreiter ML et al. A homozygous missense mutation in human KLOTHO causes severe tumoral calcinosis. *J Clin Invest* 2007; 117 (9): 2684—2691.
52. Hofman-Bang J, Martusevicene G, Santini MA et al. Increased parathyroid expression of klotho in uremic rats. *Kidney Int* 2010; 78 (11): 1119—1127.
53. Wetmore JB, Liu S, Krebill R et al. Effects of cinacalcet and concurrent low-dose vitamin D on FGF23 levels in ESRD. *CJASN* 2010; 5 (1): 110—116.
54. Dusso AS, Pavlopoulos T, Naumovich L et al. p21WAF1 and transforming growth factor- β mediate dietary phosphate regulation of parathyroid cell growth. *Kidney Int* 2001; 59 (3): 855—865.
55. Wells A. EGF receptor. *Int J Biochem Cell Biol* 1999; 31: 637—643.
56. Cozzolino M, Lu Y Sato T et al. A critical role for enhanced TGF- α and EGFR expression in the initiation of parathyroid hyperplasia in experimental kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289 (5): F1096—F1102.
57. Raught B, Gingras AC, James A et al. Expression of a translationally regulated, dominant-negative CCAAT/enhancer-binding protein beta isoform and up-regulation of the eukaryotic translation initiation factor 2 α are correlated with neoplastic transformation of mammary epithelial cells. *Cancer Res* 1996; 56 (19): 4382—4386.
58. Arcidiacono MV, Sato T, Alvarez-Hernandez D et al. EGFR activation increases parathyroid hyperplasia and calcitriol resistance in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 (2): 310—320.
59. Dusso A, Arcidiacono MV, Yang J et al. Vitamin D inhibition of TACE and prevention of renal osteodystrophy and cardiovascular mortality. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121 (1-2): 193—198.
60. Chen CD, Podvin S, Gillespie E et al. Insulin stimulates the cleavage and release of the extracellular domain of Klotho by ADAM10 and ADAM17. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104 (50): 19796—19801.
61. Bloch L, Sineschekova O, Reichenbach D et al. Klotho is a substrate for α -, β - and γ -secretase. *FEBS Lett* 2009; 583 (19): 3221—3224.
62. Chen CD, Podvin S, Gillespie E et al. Insulin stimulates the cleavage and release of the extracellular domain of Klotho by ADAM10 and ADAM17. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104 (50): 19796—19801.
63. Cordero JB, Cozzolino M, Lu Y et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D down-regulates cell membrane growth-and nuclear growth-promoting signals by the epidermal growth factor receptor. *J Biol Chem* 2002; 277 (41): 38965—38971.
64. Dusso A. Kidney disease and vitamin D levels: 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, and VDR activation. *Kidney Int* 2011; Suppl. 1: 136—141.
65. Tatsumi S, Segawa H, Morita K et al. Molecular cloning and hormonal regulation of PiT-1, a sodium-dependent phosphate cotransporter from rat parathyroid glands. *Endocrinology* 1998; 139 (4): 1692—1699.
66. Jiang Y, Wang M. Overexpression of parathyroid pituitary-specific transcription factor (Pit)-1 in hyperphosphatemia-induced hyperparathyroidism of chronic renal failure rats. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123 (12): 1566—1570.
67. Fliser D, Kollerits B, Never U et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (9): 2600—2608.
68. Titan SM, Zatz R, Gracioli FG et al. FGF-23 as a predictor of renal outcome in diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 6 (2): 241—247.
69. Vervloet M, van Zuilen AD, Blankenstijn PJ et al. Fibroblast growth factor 23 is associated with proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 186A.
70. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359 (6): 584—592.
71. Vervloet M, Larsson T. Fibroblast growth factor-23 and Klotho in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; Suppl. 1: 130—135.
72. Mirza MA, Larsson A, Lind L et al. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis* 2009; 205 (2): 385—390.
73. Mirza MA, Hansen T, Johansson L et al. Relationship between circulating FGF-23 and total body atherosclerosis in the community. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (10): 3125—3131.
74. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M et al. FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 78 (7): 679—685.
75. Kirkpantur A, Balci M, Gurbuz CA et al. Serum fibroblast growth factor-23 (FGF-23) levels are independently associated with left ventricular mass and myocardial performance index in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (4): 1346—1354.
76. Kuro-o M. Klotho as a regulator of oxidative stress and senescence. *Biol Chem* 2008; 389 (3): 233—241.
77. Kusaba T, Okigawa M, Matui A et al. Klotho is associated with VEGF receptor-2 and the transient receptor potential canonical-1 Ca²⁺ channel to maintain endothelial integrity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107 (45): 19308—19313.
78. Nagai R, Saito x Ohyama Y et al. Endothelial dysfunction in the klotho mouse and downregulation of klotho gene expression in various animal models of vascular and metabolic diseases. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57 (5): 738—746.
79. Doi S, Zou Y, Togao O et al. Klotho inhibits transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) signaling and suppresses renal fibrosis and cancer metastasis in mice. *J Biol Chem* 2011; 286 (10): 8655—8665.
80. Takeshita K, Fujimori T, Kurotaki Y et al. Sinoatrial node dysfunction and early unexpected death of mice with a defect of klotho gene expression. *Circulation* 2004; 109 (14): 1776—1782.
81. Maschio G, Tessitore N, D'Angelo A et al. Early dietary phosphorus restriction and calcium supplementation in the prevention of renal osteodystrophy. *Am J Clin Nutr* 1980; 33 (7): 1546—1554.
82. Alfrey AC: Effect of dietary phosphate restriction on renal function and deterioration. *Am J Clin Nutr* 1988; 47 (1): 153—156.