

© В.А.Добронравов, 2011  
УДК 616.447-02:577.152.3

*В.А. Добронравов<sup>1</sup>*

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОФИЗИОЛОГИЮ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА: РОЛЬ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 23 И *KLOTHO*

*V.A. Dobronravov*

## CURRENT VIEW ON THE PATHOPHYSIOLOGY OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM: ROLE OF FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 AND *KLOTHO*

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

### РЕФЕРАТ

Проанализированы современные представления о развитии и прогрессировании вторичного гиперпаратиреоза, основанные на новых данных о патофизиологии и молекулярных механизмах взаимодействия фосфат-регулирующих систем, в контексте значения фактора роста фибробластов 23 и *Klotho*.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, вторичный гиперпаратиреоз, фактор роста фибробластов 23, *klotho*.

### ABSTRACT

Current concepts of secondary hyperparathyroidism development and progression based on new data about pathophysiology and molecular mechanisms of phosphate-regulating systems interactions in terms of fibroblast growth factor 23 and *Klotho* role.

**Key words:** chronic kidney disease, secondary hyperparathyroidism, fibroblast growth factor 23, *Klotho*.

В 1972 г. N.S. Bricker и соавт. [1] предложили для объяснения патогенеза вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) так называемую trade-off теорию, согласно которой вторичный гиперпаратиреоз является платой за предотвращение гиперфосфатемии и гипокальциемии в условиях снижения массы действующих нефронов. В результате дальнейшей разработки этой гипотезы на протяжении 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.

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-рецептором 1-го типа (PTHrP-1) в клетках почки и кости с активацией вторичных мессенджеров внутриклеточного сигнала, включая Gsα-зависимый cAMP, инозитол трифосфат, фосфолипиду C, свободный кальций (Ca), диацилглицерол, cAMP, и фосфолипаза C, что приводит к перемещению в клетку натрий-фосфатных контранспортеров NPT2a и NPT2c в эпителиоцитах проксимальных канальцев и снижению реабсорбции P. В кости рецептор PTH (PTHrP-1s) находится в остеобластах (но не в остеокластах), поэтому PTH обладает прямым анаболическим эффектом, вызывая увеличение темпов образования кости. В то же время, PTH стимулирует RANKL (receptor activator of nuclear factor-κB ligand) 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)D<sub>3</sub> - 1α-гидроксилазы в почках в результате действия

В.А. Добронравов. 197022, Санкт-Петербург, ул.Л.Толстого, д. 17. Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия; e-mail: [dobronravov@nephrolog.ru](mailto:dobronravov@nephrolog.ru), тел/факс: +7(812)2346656

PTH и увеличением образования кальцитриола [дигидроксихолекальциферола –  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ].

Кальцитриол, образуясь в результате  $1\alpha$ -гидроксилирования  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , связывается с VDR (рецептор витамина D – Vitamin D Receptor), имея к последнему в тысячи раз большее сродство, чем предшественник. Комплекс  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ /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  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  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 воздействия P на ПЩЖ. Эффект P на секрецию PTH не зависит от  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и Ca [7] и, главным образом, определяется поступлением P из кишки [8].

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 PTH опережает развитие значимых нарушений концентрации Ca и P в циркуляции, а доля больных с повышением PTH существенно превышает доли больных с гипокальциемией и гиперфосфатемией [9]. Кроме того, убедительно показано, что концентрация P в циркуляции остается у большинства больных в нормальных пределах, вплоть до существенного снижения СКФ, соответствующего ХБП IV стадии [9–11]. По мере прогрессирования ХБП сывороточная концентрация и общего, и ионизированного Ca при наличии несущественных девиаций остается в нормальных пределах без явного сниже-

ния, вплоть до развития ХБП V стадии [9]. Следовательно, гипокальциемия не может считаться существенным фактором увеличения секреции PTH, по крайней мере, на преддиализных стадиях ХБП. Возможно, что секреция PTH изменяется в результате сдвига «установочной точки» для активации CaSR в сторону больших концентраций ионизированного Ca, хотя молекулярные механизмы этого события не установлены.

Также хорошо известно, что начальное снижение уровня кальцитриола в циркуляции наблюдается уже при начальном снижении 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 навряд ли можно представить себе наличие грубых морфологических изменений в почке, включая и клетки канальцев, имеющих высокую альфагидроксилазную активность. Снижение кальцитриола в циркуляции также трудно было бы объяснить в случаях уже имеющегося повышения PTH, так как последний, напротив, увеличивает образование кальцитриола в результате повышения активности  $25(\text{OH})\text{D}_3$ - $1\alpha$ -гидроксилазы [12].

Таким образом, в рамках «классических» представлений было нельзя полностью объяснить повышение PTH при ХБП, а появление новых данных о регуляции гомеостаза P позволяет в настоящее время рассматривать патогенез ВГПТ с иных позиций.

**Система FGF23/Klotho.** Новые парадигмы, 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, секретируемый в циркуляцию остеокцитами, остеобластами и остеокластами в ответ на действие гиперфосфатемии и кальцитриола [13]. Как и PTH, FGF23 обладает фосфатурическим эффектом и вызывает снижение P сыворотки. FGF23 реализует свои эффекты, связываясь со сложным рецептором, состоящим из собственно FGF-рецептора [FGFR1, FGFR3 и(или) FGFR4] и ко-рецептора *Klotho*. *Klotho* – 130-kDa трансмембранный

протеин, представляет собой  $\beta$ -глюкозидазу, которая связывается с FGFR и С-терминалом FGF23, приводя к конвертации канонические FGFR в высокоаффинные специфические [14]. Свое название он 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* экспрессируется, главным образом, в почках и ПЩЖ – двух наиболее важных органах, участвующих в регуляции Ca-P-обмена.

Сочетанное действие системы FGF23/ *Klotho* на почки заключается в ингибировании проксимальной реабсорбции P (подобно эффекту PTH) и снижении P крови вследствие снижения экспрессии натрий-фосфатных ко-транспортеров NPT2a и NPT2c. Детали кооперативного взаимодействия FGF23, FGFR и *Klotho* в ингибировании реабсорбции P 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 P 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 аспект биологического действия FGF23 заключается в снижении  $1\alpha$ -гидроксилазной активности (противоположно эффекту PTH) и увеличении активности 24-гидроксилазы в тубулярном эпителии. Таким образом, FGF23 тормозит синтез  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  и является его контррегуляторным фактором. 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  $1\alpha$ -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 уровень FGF23 вызывает фосфатурию и ингибирует 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  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  [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

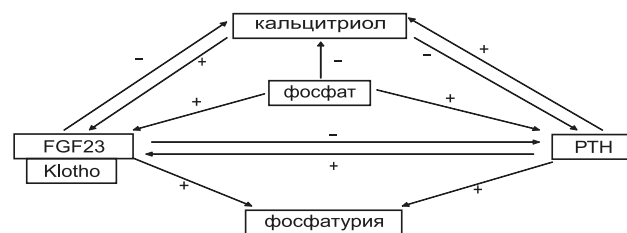


Рис. 1. Схема взаимодействия трех основных систем контроля баланса фосфатов, построенная на механизмах обратной связи (плюсами отмечены активирующие влияния, минусами – ингибирующие).

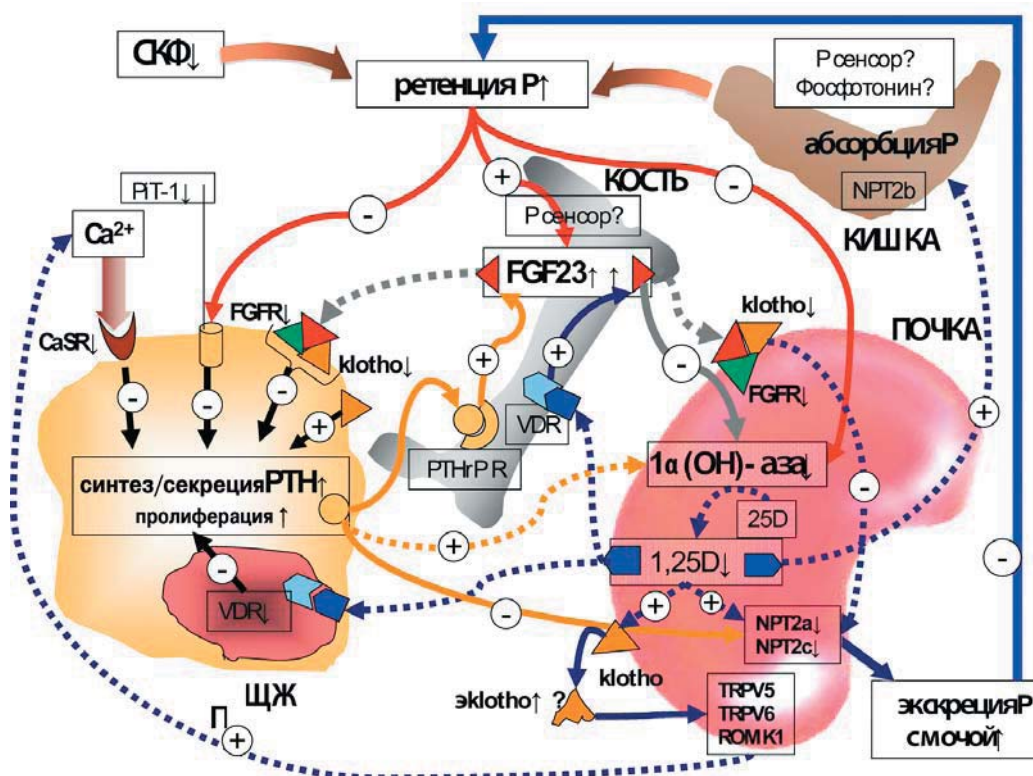


Рис.2. Принципиальная схема взаимодействий фосфат-регулирующих систем и их изменений при развитии и прогрессировании вторичного гиперпаратиреоза (комментарии в тексте).

Красными стрелками показаны нисходящие сигналы, связанные с позитивным 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 — паращитовидная 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-транспортеры; э-*Klotho* — экстрацеллюлярный домен *Klotho*; TRPV5, TRPV6 — Ca<sup>2+</sup>- селективные ваниллоидные мембранные катионные каналы, относящиеся к семейству TRP (transient receptor potential); ROMK1 — калиевый канал наружной медуллы; PiT-1 — натрий-зависимый фосфатный транспортер.

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 остеокцитах. Избыточный синтез FGF23 на ранних стадиях ХБП происходит, предположительно, вследствие ретенции P и начального (транзиторного) увеличения внеклеточного пула P/P в цирку-

ляции [29]. Предположительно, переход от нейтрального к позитивному балансу фосфатов запускает некий «фосфатный сенсор» в остеокцитах, 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 слизистой вводимые внутривенно, также приводили к быстрому увеличению мочевой экскреции P [30]. Интересно и то, что резкое снижение интестинального содержания P уже в течение 2 ч 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 изменяется при достижении гиперфосфатемии на фоне внутривенного введения Р [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 является очевидной. С одной стороны, увеличение продукции FGF23, начиная с ранних стадий ХБП, препятствует развитию гиперфосфатемии и объясняет, почему сывороточная концентрация Р остается нормальной, вплоть до выраженного снижения СКФ. С другой стороны – FGF23 приводит к ингибированию образования кальцитриола и формированию ВГПТ за счет ослабления геномных механизмов контроля синтеза РТН [25–28] (см. рис. 2).

Важный для понимания патогенеза ВГПТ, но пока открытый вопрос, заключается в том, насколько быстро реагирует система РТН/FGF23 на изменение баланса фосфатов в результате пищевой нагрузки/снижения СКФ. В одном из недавних исследований, проведенным среди больных с ХБП III–IV стадий и СКФ 20–45 мл/мин и здоровых лиц, были изучены эффекты острой пищевой нагрузки фосфатами [33]. Ни в одной из 2 групп через 4 ч после приема 500 мг фосфатов не было выявлено гиперфосфатемии. В то же время у здоровых отмечено быстрое и существенно увеличение выделения Р с мочой, но у больных с ХБП, имевших исходно значительно более высокую экскретируемую фракцию Р, был отмечен только незначительный тренд к ее дальнейшему увеличению. Прироста РТН 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 Р, который сопутствует прогрессированию ХБП.

**FGF23-независимые эффекты *Klotho*.** Известно, что *Klotho* может независимо от FGF23 модулировать секрецию РТН: косвенно – через тубулярную реабсорбцию Са и CaSR [34] и прямо – через воздействие на Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФ-азную активность в ПЩЖ [35]. Последний механизм, в отличие от

прямого эффекта FGF23 на ПЩЖ, приводит к увеличению синтеза РТН. Например, у мышей с отсутствием *Klotho* Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФ-азы-зависимой стимуляции РТН низким содержанием внеклеточного Са 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 increase 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 континуума, 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 СКД-MBD. У животных с инактивированными генами *FGF23*<sup>−/−</sup> и *Klotho*<sup>−/−</sup> 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 РТН [24]. Гиперпродукция FGF23, вызывая фосфатурию, дол-

жна 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 с почечной дисфункцией 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 позитивный 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]. Пролиферация клеток ПЩЖ, которая становится заметной уже через 2 дня применения высокофосфатной диеты, на фоне уремии и впоследствии увеличивается быстрыми темпами. Пролиферативные 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 специфичес-

ким 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 сменилось 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 детализированы. 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- $\alpha$ ), который, вероятно, является аутокрин-

ным сигналом стимуляции клеточного роста и гиперплазии ПЩЖ [54]. Действие TGF- $\alpha$  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 Р (и снижение Са) при экспериментальном моделировании ХБП приводит к увеличению и TGF- $\alpha$ , и EGFR, а блокада тирозинкиназной активности дает обратный эффект [56]. Активация системы TGF- $\alpha$ /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), являющимся мощным митогеном и действующим на транскрипцию генов [57]. Поскольку снижение экспрессии VDR в ПЩЖ является регулятором 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- $\alpha$  (лиганд EGFR) и его конвертаза (TACE или ADAM17) – металлопротеиназа, запускающая сигнальные пути TGF- $\alpha$  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 ВГПТ [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 плеiotропные 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 ВГПТ, поскольку VDR-активаторы блокируют его экспрессию, наряду с инактивацией EGFR [63].

Следует также отметить, что активация ADAM17, которая в почке происходит под действием ангиотензина II, может приводить к последствиям, имеющим системное значение. ADAM17-опос-

редованное локальное высвобождение и увеличение в системной циркуляции TNF $\alpha$ , обладающего известными профибротическими/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 Р и кальцитриолом [65]. Недавно показано, что снижение экспрессии Pit-1 вследствие нагрузки Р 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, был ассоциирован 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].

Цирулирующая форма *Klotho* обладает способностью снижать оксидативные процессы через активацию FoxO и увеличение экспрессии супероксиддисмутазы [76]. По-видимому, *Klotho* вовлечен в процессы эндотелиальной интеграции и функции [77, 78]. Также показано, что *Klotho* связывается с рецептором TGF- $\beta$  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 детекции.

**Акценты лечебных стратегий.** В свете представленных данных очевидно, что на ранних стадиях формирования ВГПТ наиболее существенное значение имеет увеличение пула Р из-за дисбаланса между его поступлением и почечной экскрецией в условиях снижения СКФ. При этом, интестинальная нагрузка Р имеет принципиальное значение, поэтому, неудивительно, что целый ряд ранних исследований (задолго до открытия FGF23) продемонстрировали высокую эффективность снижения потребления Р в отношении прогрессирования ВГПТ [81, 82]. Современные представления позволяют более точно расставить акценты в отношении применения низкофосфатной диеты, а при ее недостаточности применение фосфатсвязывающих агентов (ФСА). Так, очевидно, что такая стратегия должна стать основным инструментом в профилактике минеральных и костных нарушений у больных с ХБП. Принципиальная позиция заключается в том, что ограничение потребления Р 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 Р (как факторов непосредственно связанных с механизмами регуляции Р), но так же и оценку почечной экскреции этого аниона. Последняя является в настоящее время единственным реальным маркером, позволяющим оценивать эффективность терапии и прогрессирование ВГПТ 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 Р при ХБП.

Данные о роли оси ADAM17/TGF- $\alpha$ /EGFR, индуцируемой при активации РАС и дефиците кальцитриола, в формировании структурной перестройки ПЩЖ, а возможно, и в снижении экспрессии *Klotho* в почке, позволяют предполагать важность эффективной блокады РАС и поддержания эффективного статуса D-гормона в профилактике и лечении ВГПТ. По-видимому, на ранних стадиях ХБП, при относительной сохранности альфа-гидроксидной активности в почке и непочечных клеточных популяциях, в план обследования больных целесообразно включать определение 25(OH)D<sub>3</sub> и коррекцию его дефицита. В практическом плане, возможно, более интенсивное, чем обычно, лечение средствами блокирующими РАС, с учетом их возможного влияния и на ПЩЖ, чем принято. Следует ожидать, что комбинация ограничения потребления Р, назначения ФСА, блокаторов РАС с опти-

мальным статусом кальцитриола приведет к потенцированию лечебного эффекта в отношении профилактики и лечения начальных стадий ВГПТ.

Эту стратегическую линию следует продолжать в течении 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 Р, Са/CaSR, 1,25(OH)<sub>2</sub> D/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 подтверждение этого появляется все больше данных о преимуществах комбинированного лечения продвинутых стадий ВГПТ активаторами VDR (в особенности селективными) и кальцимитетиками (исследования OPTIMA, ADVANCE). Такой подход может позволить, с одной стороны, добиваться потенцирования лечебных эффектов за счет воздействия на разные молекулярные механизмы ВГПТ, с другой – избегать возможных неблагоприятных последствий.

Таким образом, в систему FGF23/*Klotho*, играющей центральную роль в механизмах развития ВГПТ, заложены целый ряд разнонаправленных биологических эффектов, направленных как на внутреннюю ее настройку, так и регуляцию взаимодействия с другими фосфат-контролирующими системами. Исследование FGF23/*Klotho* и их основных биологических функций позволило в значительной степени пересмотреть патогенез нарушений минерального обмена при ХБП, включая системные последствия, и открывает перспективы для более эффективного их контроля.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

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, Kitanaka S *et al.* Positive and negative regulations of the renal 25-hydroxyvitamin D3 1 $\alpha$ -hydroxylase gene by parathyroid hormone, calcitonin, and 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  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 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D $_3$  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, Brighurst 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. Lypetz I, Rodriguez-Ortiz ME, Almadin 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 Y, 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, Razzaque 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 $\alpha$ -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. Krajisnik 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. Krajisnik T, Bjorklund P, Marsell R et al. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 $\alpha$ -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, Martuseviciene 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- $\beta$  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- $\alpha$  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 $\alpha$  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, Sineshchekova O, Reichenbach D et al. Klotho is a substrate for  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -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 Ca<sup>2+</sup> channel to maintain endothelial integrity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107 (45): 19308–19313

78. Nagai R, Saito Y, 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- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 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

Поступила в редакцию 27.10.2011 г.

Принята в печать 18.11.2011 г.