

© В.А.Добронравов, Е.О.Богданова, 2014  
УДК [616.61-008.64-036.92:546.183]-008.9-092

*В.А. Добронравов<sup>1</sup>, Е.О. Богданова<sup>1</sup>*

## ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ФОСФАТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК: ВСЕ ЛИ ТАК ЯСНО, КАК КАЖЕТСЯ?

*V.A. Dobronravov, E.O. Bogdanova*

## PATHOGENESIS OF PHOSPHATE EXCHANGE DISORDERS IN CKD: IS ALL AS CLEAR AS SEEMS TO BE?

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

### РЕФЕРАТ

Проанализированы современные представления о развитии и прогрессировании нарушений обмена фосфатов при ХБП, основанные на новых данных о патофизиологии и молекулярных механизмах взаимодействия фосфат-регулирующих систем.

**Ключевые слова:** αKlotho, фактор роста фибробластов 23, паратиреоидный гормон, вторичный гиперпаратиреоз, экспериментальное моделирование, хроническое повреждение почек, хроническая болезнь почек, неорганический фосфат, мочевая экскреция.

### ABSTRACT

Modern concepts on the development and progression of phosphate exchange disorders at CKD, based on the novel data on pathophysiology and molecular mechanisms of phosphate-regulating systems interactions are reviewed.

**Key words:** αKlotho, fibroblast growth factor 23, parathyroid hormone, secondary hyperparathyroidism, experimental modeling, chronic kidney injury, chronic kidney disease, inorganic phosphate, urinary excretion.

Хроническая болезнь почек (ХБП) приводит к дисбалансу гормональной регуляции кальций-фосфатного метаболизма и развитию минеральных и костных нарушений (МКН–ХБП): гиперфосфатемии, кальцификации сосудов и аорты, вторичному гиперпаратиреозу. Неорганический фосфат (Pi) является существенным компонентом клеточного метаболизма, а его ретенция отчетливо связана с увеличением рисков смерти в популяции [1–3]. Экспериментальные и клинические модели снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) получили широкое распространение в изучении системных нарушений баланса Pi, поскольку почка представляет собой главные выходные «ворота» для Pi. В «классических» представлениях основными регуляторами фосфатного гомеостаза считали кальцитриол (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) и паратиреоидный гормон (PTH), а ретенцию Pi при снижении СКФ – пусковым механизмом развития и прогрессирования минеральных нарушений [4, 5]. В соответствии с

этим предполагали, что первичными стимулами, связанными с нарушением обмена Pi, являются: снижение продукции 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, увеличение концентрации Pi и развитие гипокальциемии. Последующее событие – развитие вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) – объясняли стимуляцией секреции PTH в результате гипокальциемии и активации кальций-чувствительных рецепторов (CaSR) в паращитовидных железах (ПЩЖ), ослаблением геномного контроля продукции PTH из-за дефицита образования кальцитриола в скомпрометированной почке, а также прямым воздействием Pi на ПЩЖ [6, 7].

Вместе с тем, целый ряд существенных противоречий не вполне укладываются в классические представления о патогенезе нарушений обмена Pi и не позволяют логически объяснить его последовательность в модели дисфункции почек. Так, повышение PTH опережает развитие повышения концентрации Pi в циркуляции по мере снижения СКФ [1]. Кроме того, убедительно показано, что концентрации Pi и кальция в циркуляции остается в нормальных пределах, вплоть до существенного снижения СКФ [2, 8]. Также хорошо известно, что

Добронравов В.А. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17. Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, e-mail: [dobronravov@nephrolog.ru](mailto:dobronravov@nephrolog.ru), тел/факс: +7(812)234-66-56.

снижение уровня кальцитриола, продуцируемого тубулярным эпителием, наблюдается в отсутствие грубых морфологических изменений канальцев почки и, следовательно, имеет «функциональный» характер. Снижение кальцитриола в циркуляции также трудно объяснить в случаях уже имеющегося повышения PTH, так как последний увеличивает образование кальцитриола в результате повышения активности 25(OH)D<sub>3</sub>-1-альфа-гидроксилазы (Cyp27b1) [9].

Коррекция представлений о последствиях нарушения выделения Pi почками в первую очередь была связана с открытием новых фосфат-регулирующих факторов – фактора роста фибробластов 23 (FGF23) и белка  $\alpha$ Klotho [10–12]. FGF23 преимущественно синтезируется клетками кости, является фосфотонином и его действие направлено на поддержание минерального метаболизма. С одной стороны, FGF23 стимулирует фосфатурию, регулируя экспрессию натрий-фосфатных транспортеров типа IIa и IIc (NPT2a, NPT2c) в проксимальном отделе нефрона, с другой – модулирует активность ферментов Cyp24a1 и Cyp27b1, приводя к усилению катаболизма и снижению анаболизма 1,25(OH)<sub>2</sub>D, ослаблению геномного контроля PTH. Эти эффекты биологического действия FGF23 стали считать основными в патогенезе ВГПТ при ХБП [13, 14].

Органы-мишени для FGF23 определяются ко-экспрессией на мембране клеток его рецептора (FGFR) и ко-рецептора – трансмембранного белка  $\alpha$ Klotho, способного связываться с FGFR и С-концевым участком FGF23, что приводит к конвертации канонических FGFR в высокоаффинные специфические [15, 16]. Как известно, существуют две формы  $\alpha$ Klotho, являющиеся результатом альтернативного сплайсинга – трансмембранная (130 кДа) и секреторируемая (80 кДа). В циркуляции обнаруживается и третья изоформа  $\alpha$ Klotho, являющаяся результатом протеолитического процессинга трансмембранной изоформы.  $\alpha$ Klotho представляет собой альфа-глюкозидазу и участвует в FGF23-независимой регуляции минерального метаболизма, благодаря способности модифицировать углеводный компонент некоторых ионных каналов (TRPV5, ROMK, Npt2a), влияя на их стабильность в клеточной мембране [17].

$\alpha$ Klotho – ко-рецептор FGF23, критичен для реализации биологического действия FGF23, но также обладает рядом собственных свойств, независимых от FGF23. Известно, что  $\alpha$ Klotho может независимо от FGF23 модулировать секрецию PTH: косвенно – через тубулярную реабсорбцию Ca и

CaSR [18] и прямо – через воздействие на Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФ-азную активность в ПЩЖ [19]. Последний механизм, в отличие от прямого эффекта FGF23 на ПЩЖ, приводит к увеличению синтеза PTH. Например, у мышей с отсутствием  $\alpha$ Klotho Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазе-зависимой стимуляции PTH низким содержанием внеклеточного Ca практически не происходит в отличие от животных с нормальным уровнем  $\alpha$ Klotho [20]. Установлено, что  $\alpha$ Klotho оказывает независимое подавляющее действие на основной транспортер фосфатов в проксимальных канальцах [21]. В целом,  $\alpha$ Klotho представляет собой не только ко-рецептор для реализации биологического эффекта FGF23 в органах-мишенях, но также дополнительный механизм его контррегуляции.

Таким образом, современные представления о механизмах, связанных с дисрегуляцией обмена фосфатов при ХБП, носят явный «FGF-центрический» характер. Однако следует отметить, что эти представления основаны, главным образом, на данных, полученных при анализе экспериментальных и клинических моделей *развернутых стадий* дисфункции почек (СКФ < 60 мл/мин), для которых, помимо типичных изменений кальций-фосфатного обмена, характерно повышение FGF23 и PTH, снижение  $\alpha$ Klotho и кальцитриола [22–27].

Следует отметить, что изменения в системе FGF-23/Klotho имеют ряд важных почечных и системных последствий. Высокий уровень FGF23 связан с прогрессированием ХБП [28, 29] и смертностью больных на диализе [30]. Последнее, вероятно, обусловлено связью FGF23 с кардиоваскулярными изменениями: нарушениями функции эндотелия, выраженностью атеросклероза, гипертрофией миокарда, сосудистой кальцификацией [31–36]. Klotho также, по-видимому, вовлечен в процессы эндотелиальной интеграции и функции [37, 38].

Очевидно, что патогенез нарушений обмена фосфата при ХБП не сводится только к развитию вторичного гиперпаратиреоза. Ответ со стороны FGF23 предшествует увеличению продукции и секреции PTH, однако оба события происходят при СКФ < 60 мл/мин [11]. Следовательно, изолированные изменения FGF23 и/или Klotho могут иметь существенное клиническое значение, особенно на ранних стадиях повреждения почек. Вместе с тем, до последнего времени не были детально изучены взаимоотношения FGF23 и Klotho в *период формирования* системного дисбаланса фосфатов (Pi) *при начальном снижении СКФ*, понимание которых необходимо для определения мишеней те-

рапевтических интервенций. Вероятны различные сценарии развития событий. Один из них сводится к первичному повышению концентрации FGF23 в циркуляции в ответ на первичную задержку Pi с последующим снижением синтеза кальцитриола и Klotho. Другой – предполагает первичное снижение экспрессии  $\alpha$ Klotho в ответ на хроническое повреждение почки с последующим формированием относительной резистентности органа к фосфатурическому действию FGF23, повышению его системной концентрации, угнетению синтеза кальцитриола и развитию вторичного гиперпаратиреоза. В пользу последней версии свидетельствуют недавно полученные данные о линейном снижении циркулирующей и почечной формы Klotho, начиная с ХБП 1 стадии, существенно опережающим повышением FGF23 [23, 39].

Также остается не вполне ясным, есть ли причинно-следственная связь между активацией FGF23 и фосфатурией? *A priori* считается, что система Klotho/FGF23 определяет увеличение мочевого экскреции фосфатов, тем самым, поддерживая нормальный уровень фосфатемии в условиях снижения СКФ. Вместе с тем, в ряде представленных на эту тему публикаций анализ ассоциаций между мочевого экскрецией Pi, Klotho и FGF23 при СКФ > 60 мл/мин исследователи обошли стороной [22, 23, 40–42]. Отчетливое повышение FGF23 выявляется при СКФ < 60 мл/мин [22, 23], в то время как экскретируемая фракция Pi в моче при ХБП постоянно увеличивается, начиная с СКФ < 120 мл/мин (неопубликованные данные авторов). В одной из недавних работ также показано, что у больных с ХБП С1–С3 стадий уровень фракционной экскреции Pi продолжает увеличиваться по мере снижения СКФ при достоверном снижении мРНК  $\alpha$ Klotho в почке, начиная от ХБП С2, несмотря на отсутствие достоверных различий в уровне FGF23 [39]. Кроме того, имеющиеся к настоящему времени данные позволяют предполагать, что FGF23 сам по себе не является острофазовым фосфотонином, а действует как стратегический регулятор стойко-позитивного баланса Pi [43].

Подобные доводы ставят под сомнение существенную роль почечных эффектов FGF23 и  $\alpha$ Klotho в поддержании нейтрального баланса Pi на ранних стадиях ХБП. Вопрос о том, какими механизмами определяется начальное снижение реабсорбции Pi и увеличение его экскреции остается открытым и требует проведения дополнительных исследований.

Можно предполагать, что инициальным моментом в перестройке фосфат-транспортных систем

является изменение содержания Pi. Хорошо известно, что гиперфосфатемия является мощным модулятором образования кальцитриола. Однако речь идет не о гиперфосфатемии, поскольку уровень Pi в циркуляции остается нормальным в ранних стадиях ХБП, а о внутриклеточном содержании фосфатов. Логично представить, что повышение внутриклеточного содержания Pi развивается в результате начального увеличения фильтрационной загрузки фосфатом проксимального канальца при снижении массы действующих нефронов. В результате увеличение концентрации в первичной моче, транспорта и внутриклеточного содержания Pi может приводить к модуляции *Cyp24a1* и *Cyp27b1*, снижению образования кальцитриола и соответствующим нисходящим сигналам [5]. Внутриклеточный Pi может также модулировать VDR- и STAT-опосредованные геномные эффекты [44]. К последним относится снижение экспрессии гена  $\alpha$ Klotho и образования натрий-фосфатных ко-транспортёров в тубулярном эпителии почки [45, 46].

Кроме того, кальцитриол является регулятором еще одной группы факторов регуляции обмена Pi, центральное место среди которых занимает PHEX (phosphate regulating endopeptidase homolog, X-linked) – цинк-металлоэндопептидаза, результатом инактивации которой является повышение FGF23 [47]. Некоторые компоненты этой системы, филогенетически более древней, чем FGF23, могут быть кандидатами на роль первичных фосфотонических факторов, определяющих развитие фосфатурии в ответ на задержку Pi в эксперименте и клинике [48]. Субстратами/лигандами PHEX являются DMP1 (dentin matrix protein -1) и MEPE (matrix extracellular phosphoglycoprotein с последовательностью ASARM). Интересно, что регулирующие факторы, в частности пептиды ASARM (an acidic, serine- and aspartic acid-rich motif), образующиеся в результате протеолиза MEPE, обладают и самостоятельным, и опосредованным увеличением FGF23 фосфатурическими эффектами. В свою очередь, MEPE, как и ген  $\alpha$ Klotho, регулируется кальцитриолом – снижение последнего приводит к увеличению образования MEPE. Подтверждение роли этих взаимодействий *in vivo* может привести к новой ревизии представлений о формировании нарушений фосфатного метаболизма при ХБП [48, 49].

Наконец, вероятно, что оперативная и стратегическая регуляция почечной экскреции Pi на ранних стадиях ХБП осуществляется и другими транспортными системами. Одним из недавно

идентифицированных транспортеров Pi в проксимальном эпителии является PiT-2, член семейства гена SLC20 [50].

Таким образом, несмотря на существенный прогресс, который привнесло открытие FGF23 и Klotho в знания о развитии и прогрессировании нарушений фосфатного обмена при хроническом повреждении почек, многие вопросы остаются открытыми. В частности, становится очевидным, что FGF23 и Klotho играют важную роль в прогрессировании МКН–ХБП, однако их роль в инициальных механизмах и взаимодействиях с другими фосфат-регулирующими системами, направленными на поддержание нейтрального баланса Pi, нуждается в пересмотре. На страницах этого выпуска журнала представлено оригинальное исследование, которое касается обсуждаемых парадигм [51]. Представленные данные, как и ряд других, открывают перспективы для новых исследований, которые могут привести к пересмотру текущих представлений о первичных механизмах, связанных с начальными этапами формирования дисбаланса фосфатов при ХБП.

*Работа выполнена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований – (проект №13-04-01886) и ГБОУ ВПО «СПбГМУ им. И.П.Павлова» МЗ РФ – грант для молодых ученых в области фундаментальных исследований.*

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(2):520-528
2. 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 Int* 2007; 71(1):31-38
3. Fang Y, Ginsberg C, Sugatani T et al. Early chronic kidney disease-mineral bone disorder stimulates vascular calcification. *Kidney Int* 2014; 85(1):142-150
4. 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
5. Slatopolsky E. The intact nephron hypothesis: the concept and its implications for phosphate management in CKD-related mineral and bone disorder. *Kidney Int* 2011; 79:3-8
6. 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
7. Martin DR, Ritter CS, Slatopolsky E et al. Acute regulation of parathyroid hormone by dietary phosphate. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289(4):729-734
8. Hsu CY, Chertow GM. Elevations of serum phosphorus and potassium in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2002 Aug; 17(8):1419-1425
9. Murayama A, Takeyama K, Kitanaka 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
10. Hasegawa H, Nagano N, Urakawa I et al. Direct evidence for a causative role of FGF23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 78:975-980
11. Prié D, Friedlander G. Reciprocal control of 1,25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(9):1717-1722
12. Andrukhova O, Zeitz U, Goetz R et al. FGF23 acts directly on renal proximal tubules to induce phosphaturia through activation of the ERK1/2-SGK1 signaling pathway. *Bone* 2012; 51(3):621-628
13. Добронравов ВА. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23 и Klotho. *Нефрология* 2011; 15(4): 11-20
14. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Klotho and chronic kidney disease. *Contrib Nephrol* 2013; 180:47-63
15. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006; 444(7120):770-774
16. Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiol Rev* 2012; 92(1):131-155
17. Kuro-o M. Phosphate and Klotho. *Kidney International* 2011; 79 (Suppl 121):20-23
18. 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 U S A* 2008; 105(28):9805-9810
19. Drüeke T. Klotho, FGF23, and FGF receptors in chronic kidney disease: a yin-yang situation? *Kidney Int* 2010; 78(11):1057-1060
20. Imura A, Tsuji Y, Murata M et al. alpha-Klotho as a regulator of calcium homeostasis. *Science* 2007; 316(5831):1615-1618
21. 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
22. 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
23. Pavik I, Jaeger P, Ebner L. Secreted Klotho and FGF23 in chronic kidney disease Stage 1 to 5: a sequence suggested from a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(2):352-359
24. Aizawa H, Saito Y, Nakamura T et al. Downregulation of the Klotho gene in the kidney under sustained circulatory stress in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 249:865-871
25. Haruna Y, Kashiwara N, Satoh M et al. Amelioration of progressive renal injury by genetic manipulation of Klotho gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 2331-2336
26. Wang Y, Sun Z. Klotho gene delivery prevents the progression of spontaneous hypertension and renal damage. *Hypertension* 2009; 54:810-817
27. Asai O, Nakatani K, Tanaka T et al. Decreased renal alpha-Klotho expression in early diabetic nephropathy in humans and mice and its possible role in urinary calcium excretion. *Kidney Int* 2012; 81:539-547
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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
32. Vervloet M, Larsson T. Fibroblast growth factor-23 and

- Klotho in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; Suppl. 1: 130-135
33. 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
34. 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
35. 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
36. 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
37. 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
38. 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
39. Sakan H, Nakatani K, Asai O et al. Reduced Renal  $\alpha$ -Klotho Expression in CKD Patients and Its Effect on Renal Phosphate Handling and Vitamin D Metabolism. *PLoS One* 2014;9(1):e86301
40. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2205–2215
41. Prié D, Friedlander G. Reciprocal control of 1,25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(9):1717-1722
42. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012;82(7):737-747
43. Isakova T, Gutierrez O, Shah A. Postprandial mineral metabolism and secondary hyperparathyroidism in early CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(3):615-623
44. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I et al. The role of vitamin D in the FGF23, klotho, and phosphate bone-kidney endocrine axis. *Rev Endocr Metab Disord* 2012;13(1):57-69.
45. Kido S, Kaneko I, Tatsumi S et al. Vitamin D and type II sodium-dependent phosphate cotransporters. *Contrib Nephrol* 2013;180:86-97
46. Biber J, Hernando N, Forster I. Phosphate transporters and their function. *Annu Rev Physiol* 2013;75:535-550
47. Sitara D. Correlation among hyperphosphatemia, type II sodium phosphate transporter activity, and vitamin D metabolism in Fgf-23 null mice. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1116:485-493
48. Rowe PS. Regulation of bone-renal mineral and energy metabolism: the PHEX, FGF23, DMP1, MEPE ASARM pathway. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2012;22(1):61-86
49. Quarles LD. «FGF23, PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization.» *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285(1):1–9
50. Villa-Bellosta R, Ravera S, Sorribas V et al. The Na<sup>+</sup>-Pi cotransporter PiT-2 (SLC20A2) is expressed in the apical membrane of rat renal proximal tubules and regulated by dietary Pi. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296:691–699
51. Добронравов ВА, Богданова ЕО, Семенова НЮ, и др. Почечная экспрессия белка  $\alpha$ Klotho, фактор роста фибробластов 23 и паратиреоидный гормон при экспериментальном моделировании ранних стадий хронического повреждения почек. *Нефрология* 2014; 18(2): 42-45

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 20.01.2014 г.

Принята в печать: 25.03.2014 г.