

Тубулярный транспорт кальция в почках, физиология и клиническое значение: terra «cognita»

Е.В. Паршина

Отделение амбулаторного диализа, Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, 198103, Россия, Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, 154

Renal tubular calcium transport, physiology and clinical significance: terra «cognita»

E.V. Parshina

Department of dialysis outpatients, Saint Petersburg State University Hospital, 154 Fontanka emb., 198103, Saint-Petersburg, Russia

Ключевые слова: кальций, гиперкальциурия, нефролитиаз, паратиреоидный гормон, клаудины, селективные кальциевые TRPV5 каналы, кальций-чувствительные рецепторы

Резюме

Почки являются единственным органом, обеспечивающим элиминацию усвоенного кальция. В сутки около 10 г элементарного кальция проходит через гломерулярный фильтр, при этом суточная экскреция кальция с мочой составляет лишь 100-200 мг. 99% профильтрованного кальция подвергается реабсорбции в различных отделах нефрона. Нарушение процессов реабсорбции кальция приводит к таким неблагоприятным почечным проявлениям, как гиперкальциурия, нефролитиаз, нефрокальциноз, нарушение концентрационной функции почек, развитие хронической болезни почек. Патогенез гиперкальциурии связан с дисфункцией разнообразных молекулярных регуляторных механизмов, отвечающих за транспорт кальция в нефроне.

Параклеточный транспорт кальция в проксимальных канальцах и в дистальном прямом канальце (ДПК) петли Генле опосредован клаудинами – группой мембранных белков плотных контактов эпителиальных клеток. Клаудины формируют катионселективные каналы, проницаемые для ионов кальция. Мутации генов, кодирующих синтез клаудинов, лежат в основе генетических заболеваний, характеризующихся гиперкальциурией. Основным регулятором параклеточного транспорта кальция в ДПК являются кальций-чувствительные рецепторы (CaSR) базолатеральной мембраны эпителиальных клеток. Ряд мутаций и полиморфизмов гена CASR связан с развитием нефролитиаза и нефрокальциноза.

В дистальных отделах нефрона ключевая роль в реабсорбции кальция принадлежит специфическим селективным кальциевым TRPV5 (transient receptor potential channel, vanilloid subgroup) каналам, через которые осуществляется активный вход кальция в клетку. Основным гормоном, регулирующим количество и активность TRPV5 каналов на поверхности эпителиальных клеток дистальных канальцев, является паратиреоидный гормон (ПТГ). Кроме того, в регуляции реабсорбции кальция в этих отделах нефрона принимают участие белок α Клото и фактор роста фибробластов 23 (FGF23).

Несмотря на то, что в последние годы представления о физиологии тубулярного транспорта кальция и гормональной регуляции этого процесса существенно расширились и дополнились, тера-

*Адрес для переписки: Паршина Екатерина Викторовна
e-mail: pannn@yandex.ru*

*Corresponding author: Dr. Ekaterina V. Parshina
e-mail: pannn@yandex.ru*

пептические возможности влияния на механизмы развития кальциурии остаются ограниченными. Дальнейшие исследования необходимы для разработки таргетной терапии, основанной на патофизиологических механизмах развития нефролитиаза.

Abstract

The kidneys are the only place of the absorbed calcium elimination. About 10 g of elemental calcium passes through a glomerular filter per day, while the daily urinary calcium excretion is only 100-200 mg. 99% of the filtered calcium undergoes reabsorption in various parts of the nephron. Dysregulation of the renal calcium handling leads to adverse renal manifestations such as hypercalciuria, nephrolithiasis, nephrocalcinosis, kidney tubular injury, chronic kidney disease. Hypercalciuria is associated with the dysfunction of various molecular regulatory mechanisms responsible for calcium transport in the nephron.

The paracellular calcium transport in the proximal tubules and in the thick ascending limb (TAL) of the Henle's loop is mediated by claudins, a group of membrane proteins of epithelial cell tight junctions. Claudins form cation-selective channels with high permeability to calcium. Deletions of, or mutations in genes encoding renal claudins can cause genetic diseases characterized by hypercalciuria. The main regulator of the paracellular transport of calcium in the TAL is calcium-sensitive receptors (CaSR) of the basolateral membrane of epithelial cells. Various mutations and polymorphisms of CASR gene are associated with hypercalciuria, nephrolithiasis and nephrocalcinosis.

In the distal tubules luminal calcium transfer into the cell occurs via specific selective calcium TRPV5 (transient receptor potential channel, vanilloid subgroup) channels, which play a key role in calcium reabsorption. Parathyroid hormone (PTH) is the principle hormone that has been described to regulate the abundance and activity of TRPV5 channels of the distal tubules' epithelial cells. Moreover, α Kloto protein and fibroblast growth factor 23 (FGF23) are involved in the regulation of renal tubule calcium transport in this site of the nephron.

Although over the past years major advances have been made in the understanding of the renal calcium transport physiology and its hormonal regulation, at present therapeutic options aiming to reduce hypercalciuria remain restricted. Further effort is necessary for the development of targeted therapy based on the underlying pathophysiological mechanisms of nephrolithiasis.

Key words: *calcium, hypercalciuria, nephrolithiasis, parathyroid hormone, claudins, transient receptor potential vanilloid 5 channels, calcium sensing receptors*

Введение

Нефролитиаз является широко распространенным заболеванием, представляя собой важную медико-экономическую проблему. По данным анализа регистра NHANES 2007-2010 гг., нефролитиазом страдает 1 человек из 11, при этом частота встречаемости его на протяжении последних десятилетий неуклонно возрастает [1]. Ежегодные затраты на лечение нефролитиаза в США достигают 2,1 млрд долларов, а треть работающих пациентов с проявлениями заболевания временно утрачивает трудоспособность [2]. Кроме того, у пациентов с наличием почечных конкрементов чаще встречаются такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек, в том числе и терминальной стадии [2, 3, 4, 5, 6], в связи с чем нефролитиаз рассматривается рядом авторов как системное заболевание [2, 7]. Основным промоутером кристаллизации мочи и одним из наиболее значимых факторов камнеобразования в почках является гиперкальциурия, определяемая как повышение суточной экскреции кальция >4 мг/кг веса для лиц обоего пола (или >250 мг/сут для женщин и >300 мг/сут для мужчин) или повы-

шение отношения кальций/креатинин в разовой порции мочи $>0,6$ ммоль/ммоль для взрослых [8, 9]. Почти в 95% случаях конкременты почек являются кальций-содержащими, а повышенная экскреция Ca^{2+} с мочой наблюдается у 30-60% пациентов с нефролитиазом [10].

Гомеостаз Ca^{2+} поддерживается взаимосвязанной системой гормональной регуляции, контролирующей его транспорт в кишечнике, костной ткани и почках. Основу этой регуляции составляют два гормона с их рецепторами – паратиреоидный гормон (ПТГ) и рецептор к ПТГ (PTHr1), $1,25(\text{OH})_2$ витамин D и рецептор витамина D (VDR), а также кальций-чувствительные рецепторы (CaSR), активируемые ионизированным кальцием. Важнейшая роль почек в поддержании баланса Ca^{2+} не вызывает сомнений: развитие хронической болезни почек (ХБП) сопровождается сложным и комплексным нарушением регуляции минерального обмена, известным как синдром минерально-костных нарушений при ХБП (МКН-ХБП).

В норме в организм взрослого человека поступает 800-1000 мг кальция, из которых около 400 мг абсорбируется в кишечнике, при этом потери с кишечной секрецией составляют около 200 мг/сут. Таким образом, всего ежедневно усваивается около 200 мг

(20%) кальция. Почка является единственным местом элиминации усвоенного Ca^{2+} . Почка взрослого человека ежедневно фильтрует около 180 литров плазмы, в которых содержится около 10 г элементарного кальция. При этом суточная экскреция кальция с мочой составляет лишь 100-200 мг/сут. Около 99% профильтровавшегося через гломерулярный фильтр кальция подвергается интенсивной реабсорбции в различных отделах нефрона – *рис. 1*. Механизма активной канальцевой секреции Ca^{2+} не существует, также как не существует и обратной утечки Ca^{2+} из интерстиция в просвет канальца. Таким образом, величина фракционной экскреции Ca^{2+} складывается исключительно из нагрузки профильтровавшимся в клубочках Ca^{2+} и его канальцевой реабсорбции. Нарушение какого-то из этих механизмов (или обоих одновременно) приводит к нарушению баланса Ca^{2+} . Повышенная фильтрация Ca^{2+} в клубочках имеет место при повышенном всасывании его из кишечника или ускоренной резорбции костей, при этом тубулярная реабсорбция Ca^{2+} компенсаторно снижается, приводя к гиперкальциурии. Нарушение регуляции ряда рецепторов и белков-переносчиков, принимающих участие в обратном всасывании Ca^{2+} , также ведет к развитию гиперкальциурии. Понимание того, как осуществляется в норме тубулярный транспорт Ca^{2+} и каковы ключевые моменты регуляции этого процесса, может дать потенциальную возможность контролировать кальциурию, снижая риск камнеобразования в почках.

В целом существует два пути реабсорбции Ca^{2+} в почках: трансцеллюлярный (трансэпителиальный) и параклеточный, т.е. между клетками эпителия канальцев. Трансклеточный путь транспорта является энергозависимым, опосредован мембранными белками-переносчиками и дает возможность перенести ионы против электрохимического градиента. Трансэпителиальный путь канальцевой реабсорбции кальция реализуется преимущественно в дистальном отделе нефрона, и с помощью него реабсорбируется 10-15% профильтровавшегося в почках кальция. В противоположность этому, парацеллюлярный путь реабсорбции представляет собой пассивный перенос ионов по электрохимическому градиенту через плотные контакты между эпителиальными клетками. Параклеточным путем реабсорбируется большая часть Ca^{2+} (до 80%), около 2/3 этого количества обратно всасывается в проксимальном извитом и проксимальном прямом канальцах, около 20% – в толстом восходящем отделе петли Генле. Парацеллюлярный путь транспорта осуществляется также по осмотическому градиенту: осмотическая разница между просветом канальца и интерстициальной жидкостью ведет к оттоку воды из просвета канальца, увлекая за собой растворенные в ней вещества [11]. Этот процесс получил название «solvent drag» или перенос вместе с растворителем.

Транспорт кальция в проксимальных канальцах

Проксимальные канальцы (ПК) – проксимальный извитый и проксимальный прямой – являются первым отделом нефрона, участвующим в транспорте электролитов – *рис. 1А*. В проксимальном канальце в норме реабсорбируется до 70% профильтровавшегося Ca^{2+} . Имеются экспериментальные данные о том, что около 30% реабсорбции Ca^{2+} в ПК происходит активным трансклеточным путем [12]. Однако в основном реабсорбция Ca^{2+} в этом отделе нефрона осуществляется парацеллюлярно, пассивным путем, по концентрационному градиенту, параллельно с реабсорбцией натрия и воды. Эпителиальные клетки канальцев соединены в апикальной части плотными контактами – особыми межклеточными соединениями, которые выполняют функцию фильтра, регулируя транспорт ионов и других растворимых компонентов по межклеточному пространству. Проницаемость клеток почечного эпителия для Ca^{2+} опосредована группой мембранных белков плотных контактов – клаудинов. В проксимальных канальцах экспрессируются клаудины 2, 10а и 17 [13]. Клаудин-2 формирует катионселективные каналы, проницаемые для Ca^{2+} и Na^+ и непроницаемые для макромолекул [14].

Зависимость транспорта Ca^{2+} от осмотического градиента может быть рассмотрена на примере болезни Дента 1 типа – редкой X-сцепленной рецессивной тубулопатии, проявляющейся у лиц мужского пола в виде сочетания низкомолекулярной протеинурии, гиперкальциурии и нефролитиаза/нефрокальциноза, и приводящей к терминальной стадии ХБП уже к 30-40 годам. Причиной развития болезни Дента 1 типа являются мутации в гене, кодирующем белок $\text{ClC-5} - \text{Cl}^-/\text{H}^+$ обменник, располагающийся в эндосомах клеток проксимальных канальцев [15]. При этом нарушается эндоцитоз белков небольшой молекулярной массы, в том числе и ПТГ, вследствие чего его концентрация в просвете канальца повышается [16]. ПТГ не имеет прямого влияния на сопряженные процессы реабсорбции натрия, воды и Ca^{2+} . Однако натрийурез, развивающийся при повышении уровня ПТГ вследствие подавления экспрессии генов основных переносчиков Na^+ (Na^+/H^+ обменник типа 3, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ котранспортер) в ПК и дистальном прямом канальце (ДПК) петли Генле, препятствует созданию осмотического градиента в этих отделах, являясь одним из механизмов развития кальциурии [17]. ПТГ связывается с рецепторами PTHr1 , которые располагаются как на апикальной, так и на базолатеральной поверхностях клетки, активируя ферменты протеинкиназу А и С и подавляя активность натриевых обменников. Другие причины гиперкальциурии, связанные с генетическими дефектами на уровне ПК, представлены в таблице 1.

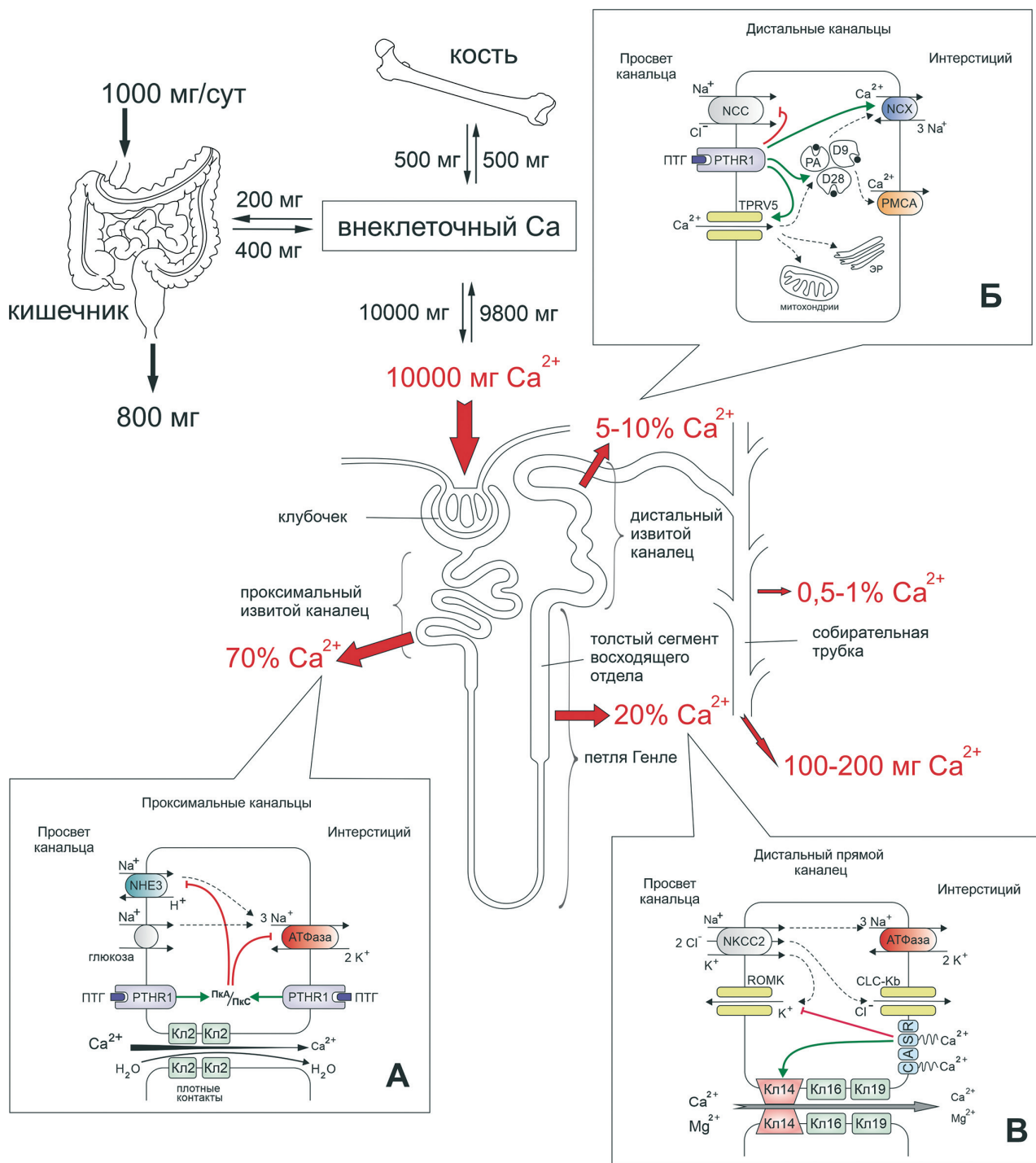


Рис. 1. Схема поступления, распределения Ca^{2+} и реабсорбции его в различных отделах нефрона (по Alexander R. et al. [13], Lee J. et al. [18], с изменениями).

NHE3 – Na^+/H^+ обменник, PTHR1 – рецептор к ПТГ, Кл2 – клаудин-2, ПкА/ПкС – протеинкиназа А/С, NKCC2 – $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ котранспортер, ROMK – калиевый канал, CaSR – кальций-чувствительный рецептор, CLC-Kb – хлоридный канал Kb, Кл14 – клаудин-14, Кл16 – клаудин-16, Кл19 – клаудин-19, NCX – $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменник, NCC – Na^+/Cl^- котранспортер, TRPV5 – ванилоидные каналы транзитного рецепторного потенциала-5, PMCA – кальциевая АТФаза, PA – парвальбумин, D28 – кальбиндин D28k, D9 – кальбиндин D9. Зелеными стрелками обозначено активирующее влияние, красными – ингибирующее.

Fig. 1. Ca^{2+} flux between body compartments and its reabsorption by different segments of the nephron (by Alexander R. et al. [13], Lee J. et al. [16], changed).

NHE – Na^+/H^+ exchanger isoform 3, PTHR1 – parathyroid hormone receptor 1, Кл2 – claudin-2, ПкА/ПкС – protein kinase A/C, NKCC2 – $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ cotransporter, ROMK – renal outer medullary K^+ channel (potassium channel), CaSR – calcium-sensing receptor, CLC-Kb – Cl^- channel Kb, Кл14 – claudin-14, Кл16 – claudin-16, Кл19 – claudin-19, NCX – $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger, NCC – Na^+/Cl^- cotransporter, TRPV5 – transient receptor potential vanilloid 5 channel, PMCA – plasma membrane Ca^{2+} ATPase, PA – parvalbumin, D28 – calbindin D28k, D9 – calbindin D9. Green arrows show activating effect, red arrows show inhibitory effect.

Таблица 1 | Table 1

Основные генетические причины гиперкальциурии
Main monogenic causes of hypercalciuria

Отдел нефрона	Белок/транспортер, кодирующий ген	OMIM	Фенотип	Возможности лечения
Проксимальный каналец	Натрий-водородный антипортер CLC-5 (CLCN5)	300008	Болезнь Дента 1 типа	Тиазидные диуретики Диета с ограничением натрия Витамин D (с осторожностью, при поражениях костей)
	Натрий-фосфорный котранспортер NaPi-2a (SLC34A1)	612286, 613388	Гипофосфатемический нефролитиаз/остеопороз-1	Диета с ограничением кальция Ингибиторы цитохрома P450 (кетоконазол, флуконазол)
	Натрий-фосфорный котранспортер NaPi-2c (SLC34A3)	241530	Наследственный аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией	Заместительная терапия солями фосфора
Дистальный прямой каналец петли Генле	Клаудин 16 (CLDN16)	248250	Семейная гипомагниемия с гиперкальциурией и нефрокальцинозом	Тиазидные диуретики Заместительная терапия препаратами магния
	Клаудин 19 (CLDN19)	248190	Семейная гипомагниемия с гиперкальциурией, нефрокальцинозом и нарушениями зрения	
	Клаудин 14 (CLDN14)	614035	Нефролитиаз, снижение МПК, глухота (при нулевых мутациях)	
	Кальций-чувствительный рецептор CaSR (CASR)	601198	Аутосомно-доминантная гипокальциемия	Кальцийлитики (?) Препараты рекомбинантного ПТГ (?)
	Натрий-калий-хлоридный котранспортер NKCC2 (SLC12A1)	601678	Синдром Барттера 1 типа	Селективные и неселективные ингибиторы ЦОГ
	Калиевый канал ROMK (KCNJ1)	241200	Синдром Барттера 2 типа	Калийсберегающие диуретики иАПФ

В клетках ПК происходит также процесс, не связанный напрямую с реабсорбцией Ca^{2+} , однако имеющий влияние на кальциевый гомеостаз в целом: в них экспрессируется фермент 1α -гидроксилаза, ответственная за гидроксилирование 25-ОН витамина D3. Активная форма витамина D повышает экспрессию белков, связанных с реабсорбцией кальция в дистальных отделах нефрона, но, по-видимому, никак не влияет на этот процесс в ПК [18].

Транспорт кальция в петле Генле

Тонкие нисходящий и восходящий сегменты петли Генле непроницаемы для Ca^{2+} и не принимают участия в его обмене. В **толстом восходящем отделе петли Генле** (дистальный прямой каналец, ДПК) реабсорбция подвергается около 20% профильтрованного Ca^{2+} . Транспорт Ca^{2+} здесь осуществляется также пассивным параклеточным путем под действием положительного электрохимического градиента, создаваемого совместным действием Na-K-2Cl котранспортера и калиевых ROMK-каналов – рис. 1Б. Высокая зависимость обратного всасывания Ca^{2+} от реабсорбции натрия и калия может быть продемонстрирована на примере генетических заболеваний, связанных с мутациями генов, кодирующих Na-K-2Cl котранспортер и ROMK – синдрома Барттера 1 и 2 типа, соответственно. Клинически эти патологии характеризуются развитием

сольтеряющего метаболического алкалоза и гиперкальциурии (табл. 1). Парацеллюлярный транспорт Ca^{2+} в ДПК опосредован клаудинами 14, 16 и 19 [19-21]. В условиях нормокальциемии клаудины 16 и 19 формируют катионселективные каналы, проницаемые для Ca^{2+} . Мутации генов, контролирующих синтез клаудинов 16 и 19, являются причиной редкого генетического заболевания: семейной гипомагниемии с развитием кальциурии и нефрокальциноза – табл. 1 [22-24]. Непрямое влияние повышенного уровня ПТГ на реабсорбцию Ca^{2+} через стимуляцию натрийуреза в ДПК аналогично таковому в проксимальных каналах и описано выше.

Основным регулятором параклеточного транспорта кальция в ДПК являются кальций-чувствительные рецепторы (CaSR) базолатеральной мембраны эпителиальных клеток. Активация CaSR при гиперкальциемии стимулирует экспрессию клаудина-14, который, взаимодействуя с клаудином-16, формирует поперек каналов неселективный катионный барьер, блокируя парацеллюлярную реабсорбцию Ca^{2+} и приводя к развитию кальциурии [25, 26]. В работе Dimke H. и соавт. было показано, что активация CaSR при помощи цинакальцета в 40 раз повышает экспрессию клаудина-14 [26]. До недавнего времени оставалось невыясненным, какую роль играет ПТГ в этом процессе: является ли эффект повышения экспрессии клаудина-14 результатом прямой активации CaSR или же результатом индуцированного каль-

цимиметиками снижения ПТГ сыворотки. Sato T. и соавт., изучая кальциевый гомеостаз у мышей с отсутствием PTHR1, получили экспериментальные данные о прямом угнетающем влиянии ПТГ на экспрессию клаудина-14 в почках [27].

Повышенная экспрессия клаудина-14 может иметь место при некоторых его мутациях, вызывая развитие гиперкальциурии и нефролитиаза у детей и взрослых [23, 28].

Вторым механизмом влияния базолатеральных CaSR на обратное всасывание Ca^{2+} является их участие в регуляции активности транспортеров калия по механизму отрицательной обратной связи: взаимодействие CaSR с ионами Ca^{2+} угнетает деятельность $Na^+-K^+-2Cl^-$ котранспортера и ROMK-каналов апикальной мембраны, вследствие чего рециркуляция K^+ снижается, уменьшая электрохимический градиент и снижая реабсорбцию Ca^{2+} [29].

Принципиальная роль CaSR в процессе реабсорбции Ca^{2+} подтверждается данными генетических исследований. Инактивирующие мутации гена CASR вызывают развитие семейной гипокальциурической гиперкальциемии 1 типа (ОММ 145980) и тяжелого первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) новорожденных (ОММ 239200). Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия протекает, как правило, бессимптомно, хотя у части больных могут наблюдаться симптомы гиперкальциемии, рецидивирующие панкреатиты (обусловленные наличием CaSR в поджелудочной железе), снижение минеральной плотности кости (МПК). ПГПТ новорожденных, напротив, сопровождается развитием жизнеугрожающей гиперкальциемии, гиперпаратиреоидной перестройкой костей скелета, нарушением экскурсии грудной клетки вследствие патологических переломов ребер.

Активирующие мутации CaSR, при которых рецептор активируется более низким уровнем Ca^{2+} , приводят к развитию зеркального клинического состояния – аутосомно-доминантной гипокальциемии. У таких пациентов симптомы гипокальциемии при нормальном или сниженном уровне ПТГ сочетаются с развитием нефрокальциноза вследствие длительной гиперкальциурии (табл. 1).

Ряд полиморфизмов гена CASR связан с повышенным риском формирования конкрементов у взрослых с первичным и вторичным гиперпаратиреозом [30, 31], а также идиопатическим рецидивирующим нефролитиазом [32].

С самого момента открытия в 1993 году CaSR привлекал внимание как потенциальная точка приложения лекарственных препаратов. Среди всего семейства трансмембранных рецепторов, сопряженных с G-белком, для CaSR в числе одного из первых был разработан аллостерический активатор (кальцимиметик) – цинакальцет, одобренный для применения при первичном и вторичном гиперпаратиреозе, а также при витамин D-резистентном рахите и X-сцепленной гипофосфатемии [33]. Ци-

накальцет эффективно снижает уровень кальция сыворотки и ПТГ, но при этом не оказывает положительного влияния либо увеличивает экскрецию кальция с мочой [34-36], а данные о влиянии его на риск развития нефролитиаза на текущий момент отсутствуют. Однако при заболеваниях, связанных с инактивирующими мутациями CaSR, цинакальцет является уникальной терапевтической опцией [33].

В отношении активирующих мутаций CaSR перспективным в плане лечения является класс аллостерических ингибиторов CaSR – кальцийлитиков. Эта группа препаратов включает производные аминоспиртов (NPS 2143, ронакалерет, энкалерет) и хиназолинона (ATF936, АХТ914), разная химическая структура препаратов определяет неодинаковую чувствительность к ним при различных мутациях CaSR. Будучи первоначально разработаны для лечения остеопороза, кальцийлитики не продемонстрировали ожидаемого увеличения МПК в исследованиях 1 и 2 фазы, однако наблюдаемые побочные эффекты в виде гиперкальциемии, повышения ПТГ и снижения экскреции кальция точно соответствовали желаемым для аутосомно-доминантной гипокальциемии, что и определило направление дальнейшего изучения их действия [37]. В исследовании Hannan F. кальцийлитики продемонстрировали повышение уровня ПТГ и кальция сыворотки, снижение кальциурии и обратное развитие нефрокальциноза у лабораторных животных [38]. В недавно опубликованной работе Roberts M. и соавт. похожие результаты были получены у пяти взрослых пациентов с аутосомно-доминантной гипокальциемией [39].

Еще одним перспективным вариантом лечения аутосомно-доминантной гипокальциемии является заместительная терапия препаратами рекомбинантного ПТГ: ПТГ¹⁻³⁴ (терипаратид) и ПТГ¹⁻⁸⁴. Интересно, что в немногочисленных опубликованных наблюдениях применение препаратов ПТГ уменьшало кальциурию или не влияло на неё [33].

Транспорт кальция в дистальных отделах нефрона

По мере прохождения фильтрата через различные структуры нефрона внутриканальцевая концентрация Ca^{2+} снижается, и механизмы параклеточного транспорта уступают место активному трансэпителиальному пути реабсорбции. Его механизм заключается во вхождении Ca^{2+} в клетку через апикальную мембрану посредством селективных ионных каналов, последующей внутриклеточной диффузии от апикальной части клетки к базолатеральной мембране с помощью кальций-связывающих белков и буферов (кальбиндин D28k, кальбиндин-9, парвальбумин) и, наконец, выходе через базолатеральную мембрану через кальциевую АТФ-азу или Na^+/Ca^{2+}

обменник – рис. 1В. Основными отделами, в которых происходит регулируемая реабсорбция Ca^{2+} , являются **дистальные отделы нефрона** (дистальный извитой каналец, связующий каналец). В течение длительного времени оставалось невыясненным, как именно осуществляется вход Ca^{2+} в клетки эпителия дистальных отделов нефрона. На сегодняшний день известно, что ключевая роль здесь принадлежит TRPV5 (transient receptor potential channel, vanilloid subgroup) – селективным эпителиальным каналам, имеющим высокую проницаемость для Ca^{2+} [40, 41]. Впервые они были клонированы в 1999 году Bindels и его группой из эпителиальных клеток почки кролика и названы эпителиальными кальциевыми каналами 1 типа (ECaC1) [42], несколько позднее они были идентифицированы в клетках человека и отнесены к ванилоидному подсемейству TRP – суперсемейства катионных каналов. Доминирующая роль TRPV5 каналов в активной реабсорбции кальция в почках была продемонстрирована той же группой ученых в 2003 году в экспериментах *in vivo*: у мышей, нокаутных по гену TRPV5, наблюдалась тяжелая гиперкальциурия, несмотря на повышенный уровень витамина D [43]. В исследовании группы тайваньских ученых наличие однонуклеотидного полиморфизма TRPV5 (rs4236480) повышало риск развития кальциевого нефролитиаза [44].

Основным гормоном, регулирующим количество и активность TRPV5 каналов на апикальной поверхности эпителиальных клеток дистальных канальцев, является ПТГ. Действие ПТГ реализуется с помощью нескольких механизмов:

1) прямое активирующее влияние на TRPV5 каналы.

Ca^{2+} , входя в клетку, активирует цитоплазматический белок кальмодулин. Кальмодулин, в свою очередь, связывается с С-концевым фрагментом TRPV5, что инактивирует канал, предотвращая неконтролируемое вхождение Ca^{2+} в клетку. ПТГ повышает активность протеинкиназы А, препятствуя связыванию кальмодулина с 696-729 концевыми участками TRPV5, нивелируя таким образом его ингибиторный эффект, повышая активность канала и увеличивая реабсорбцию Ca^{2+} [45, 46].

2) ПТГ увеличивает экспрессию и плотность TRPV5 каналов на поверхности клетки путем активации протеинкиназы С, угнетающей кавеоллин 1-опосредованный эндоцитоз TRPV5. В работе Cha S. и соавт. это подтверждалось снижением плотности кальциевых каналов при введении ингибиторов протеинкиназы С, а также снижении экспрессии гена кавеолина-1 с помощью коротких интерферирующих РНК [47]. Схожий эффект был обнаружен для фермента WNK-4 (with-no-lysine kinase, киназа без-лизина, тип 4) [48, 49].

3) ПТГ повышает экспрессию белков-переносчиков Ca^{2+} в клетках эпителия дистальных извитых канальцев.

Ca^{2+} является потенциально токсичным веществом для клетки и, входя в неё через селективные катионные каналы, связывается с кальбиндином D28k – белком-переносчиком, ответственным за транзит Ca^{2+} через клетку к базолатеральной мембране для последующего переноса через неё с помощью энергозависимых насосов (Ca^{2+} -АТФаза, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменник) [50-53]. В эксперименте *in vivo* был показан эффект ПТГ-зависимой стимуляции реабсорбции кальция путем повышения экспрессии кальбиндина D28k (и ряда других белков-переносчиков Ca^{2+}), а также экспрессии трансмембранного белка $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменника [54].

4) Дистальные извитые канальцы принимают участие в реабсорбции не только Ca^{2+} – это также важный участок обратного всасывания Na^+ , осуществляемого через Na^+-Cl^- котранспортер апикальной мембраны эпителиальных клеток. ПТГ угнетает активность Na^+-Cl^- котранспортера, что приводит к повышению реабсорбции Ca^{2+} как путем создания электрохимического градиента, так и путем опосредованной активации TRPV5, как это было продемонстрировано в недавней работе Hoover R. и соавт. [55].

Однако ПТГ является не единственным гормоном, регулирующим реабсорбцию Ca^{2+} в дистальных канальцах почек. Гормональная регуляция транспорта Ca^{2+} в этом отделе нефрона наиболее сложна.

1,25(ОН)₂ витамин D (кальцитриол), связываясь с собственным ядерным рецептором (VDR), активирует реабсорбцию Ca^{2+} путем повышения экспрессии всех белков, участвующих в его транспорте в дистальных отделах нефрона [12]. Процесс синтеза 1,25(ОН)₂D активируется ПТГ, кальцитонином и низким уровнем Ca^{2+} плазмы, а угнетается фактором роста фибробластов-23 (FGF-23), α Клото и повышенным уровнем Ca^{2+} . Ряд полиморфизмов гена VDR связан с повышенным риском развития нефролитиаза [56, 57].

Фактор роста фибробластов 23 (FGF-23) – относительно недавно открытый гормон, продуцируемый остеобластами/остеоцитами, основными функциями которого являются угнетение тубулярной реабсорбции фосфатов и снижение уровня циркулирующего 1,25-(ОН)₂ витамина D путем цитохром-опосредованного снижения его образования в почках и усиления его метаболизма [58]. В дистальных канальцах FGF-23 повышает реабсорбцию Ca^{2+} и Na^+ , увеличивая экспрессию TRPV5 и Na^+-Cl^- котранспортера на апикальной поверхности клеток через Клото-зависимую активацию WNK-4 и протеинкиназы А [59, 60]. Также FGF-23 прямо влияет на реабсорбцию Ca^{2+} , угнетая синтез и секрецию ПТГ околощитовидными железами [59].

α Клото, трансмембранный белок 1 типа с глянцуридазной активностью, был открыт в 1997 году как белок против старения: в эксперименте увеличение экспрессии α Клото увеличивало продолжительность

жизни подопытных животных, в то время как отсутствие данного белка у нокаутных мышей вызывало ускоренное их старение [61]. α Клото экспрессируется преимущественно в эпителиальных клетках дистальных извитых канальцев почек и существует в двух формах: мембранной и растворимой [62]. Растворимая форма α Клото стимулирует активность TRPV5 каналов, отщепляя концевые сиаловые кислоты гликозилирующего TRPV5 комплекса – N-гликана, предотвращая таким образом эндоцитоз TRPV5 [63]. Получены также экспериментальные данные об увеличении плотности TRPV5 каналов под воздействием мембранной формы α Клото [64].

Представляется сложным четко разграничить эффекты ПТГ, FGF-23 и α Клото на тубулярную реабсорбцию Сакоотранспортер ввиду их тесного взаимного влияния. Ещё более картина усложняется при наличии хронической болезни почек, когда имеет место повышение уровня фосфатов, сниженный уровень 1,25(OH)₂ витамина D и снижение скорости клубочковой фильтрации.

Единственная известная на сегодняшний день группа препаратов, оказывающая влияние на кальциурию на уровне дистальных отделов нефрона – тиазидные и тиазидоподобные диуретики. Их воздействие на реабсорбцию Сакоотранспортер в дистальных извитых канальцах давно и хорошо изучено. Тиазиды блокируют Na⁺-Cl⁻ котранспортер апикальной мембраны, что повышает натрийурез и 1) создает дополнительный электрохимический градиент для входа Ca²⁺ в клетку; 2) снижает внутриклеточную концентрацию Na⁺ и непрямо влияет Na⁺-Ca²⁺ обменник – для поддержания постоянной концентрации Na⁺ внутри клетки выведение Ca²⁺ через базолатеральную мембрану усиливается, таким образом создается концентрационный градиент для входа Ca²⁺ через TRPV5-каналы.

Эффективность тиазидных диуретиков в снижении кальциурии и риска рецидива нефролитиаза была доказана в многочисленных исследованиях, включая рандомизированные [10], при этом как низкие, так и высокие дозы тиазидов одинаково эффективны [65]. В рутинной практике тиазидные диуретики могут назначаться пациентам с нефролитиазом эмпирически [66], однако следует помнить о том, что побочный эффект в виде гиперкальциемии может маскировать ПТГТ как причину конкрементов почек [67].

Собирательные трубки практически неприемлемы для Ca²⁺, вследствие чего количественный вклад этого отдела нефрона в его реабсорбцию крайне мал, и составляет около 1%. В собирательных трубках благодаря согласованному действию вазопрессина и аквапоринов активно реабсорбируется вода, и внутриканальцевая концентрация Ca²⁺ здесь может возрастать в несколько раз, ввиду чего этот отдел нефрона особенно подвержен риску преципитации солей кальция и развития нефрокальциноза.

Нефрокальциноз – редкое осложнение, обусловленное длительным отложением солей кальция в мозговом слое и сосочках почек, клинически проявляющееся снижением концентрационной функции почек, развитием полиурии и полидипсии, протеинурии субнефротического уровня.

Адаптивная способность почек препятствовать чрезмерному повышению Ca²⁺ в моче реализуется с помощью ацидификация и разведения мочи, однако механизмы их у человека изучены недостаточно. Выдвигавшаяся ранее гипотеза участия CaSR в этих процессах не нашла подтверждения в ряде исследований, а сам факт наличия этих рецепторов в собирательных трубках остаётся предметом дискуссии [12]. Нарушения ацидификации мочи лежат в основе формирования нефрокальциноза при различных вариантах дистального тубулярного ацидоза [15], но детальное описание этой патологии выходит за рамки данной статьи, так как механизмы реабсорбции Ca²⁺ при этом не затрагиваются.

Заключение

Реабсорбция Ca²⁺ в почках представляет собой тонкий и сложно регулируемый процесс, нарушение которого приводит к развитию гиперкальциурии, нефролитиаза и нефрокальциноза. В механизме реабсорбции Ca²⁺ вовлечено большое количество молекул, мутации кодирующих их генов могут быть как распространенными, так и редкими, что обуславливает многообразие клинических проявлений. Углубленное биохимическое обследование, а в отдельных случаях и проведение генетического тестирования, может быть необходимо для постановки правильного диагноза в случаях рецидивирующего нефролитиаза у взрослых и первого эпизода у детей, имеющих отягощенный семейный анамнез в отношении конкрементов почек. Несмотря на значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов, вовлеченных в реабсорбцию кальция на всех уровнях нефрона, терапевтические возможности влияния на этот процесс, которые могли бы снизить риск камнеобразования, на сегодняшний день остаются довольно ограниченными. Дальнейшие исследования должны быть направлены на разработку таргетной терапии, основанной на патофизиологических механизмах развития нефролитиаза.

Автор выражает благодарность образовательному проекту «Школа молодого учёного», организованному в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, за помощь в подготовке статьи.

Автор не имеет конфликта интересов.

The author declares no conflict of interest.

Список литературы

1. *Scales C., Smith A., Hanley J. et al.* Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol.* 2012;62(1):160-165. doi:10.1016/j.eururo.2012.03.052
2. *Ziembra J., Matlaga B.* Epidemiology and economics of nephrolithiasis. *Investig Clin Urol.* 2017;58(5):299. doi:10.4111/icu.2017.58.5.299
3. *Alexander R., Hemmelgarn B., Wiebe N. et al.* Kidney stones and kidney function loss: a cohort study. *BMJ.* 2012;345:e5287-e5287. doi:10.1136/bmj.e5287
4. *Rule A., Roger V., Melton L. et al.* Kidney stones associate with increased risk for myocardial infarction. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2010;21(10):1641-1644. doi:10.1681/asn.2010030253
5. *Alexander R., Hemmelgarn B., Wiebe N. et al.* Kidney stones and cardiovascular events: a cohort study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2013;9(3):506-512. doi:10.2215/cjn.04960513
6. *Weinberg A., Patel C., Chertow G. et al.* Diabetic severity and risk of kidney stone disease. *Eur Urol.* 2014;65(1):242-247. doi:10.1016/j.eururo.2013.03.026
7. *Sakhaee K.* Nephrolithiasis as a systemic disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17(3):304-309. doi:10.1097/mnh.0b013e3282f8b34d
8. *Sorensen M., Dub Q., Grogan R. et al.* Urinary parameters as predictors of primary hyperparathyroidism in patients with nephrolithiasis. *Journal of Urology.* 2012;187(2):516-521. doi:10.1016/j.juro.2011.10.027
9. *Rejnmark L., Vestergaard P., Mosekilde L.* Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2011;96(8):2377-2385. doi:10.1210/jc.2011-0569
10. *Sakhaee K., Maalouf N., Sinnott B.* Kidney stones 2012: pathogenesis, diagnosis, and management. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2012;97(6):1847-1860. doi:10.1210/jc.2011-3492
11. *Edwards A., Bonny O.* A model of calcium transport and regulation in the proximal tubule. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2018;315(4): F942-F953. doi:10.1152/ajprenal.00129.2018
12. *Moor M., Bonny O.* Ways of calcium reabsorption in the kidney. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2016;310(11):F1337-F1350. doi:10.1152/ajprenal.00273.2015
13. *Alexander R., Rievaj J., Dimke H.* Paracellular calcium transport across renal and intestinal epithelia. *Biochemistry and Cell Biology.* 2014;92(6):467-480. doi:10.1139/bcb-2014-0061
14. *Amasheh S.* Claudin-2 expression induces cation-selective channels in tight junctions of epithelial cells. *J Cell Sci.* 2002;115(24):4969-4976. doi:10.1242/jcs.00165
15. *Lifton R., Somlo S., Giebisch G. et al.* Genetic diseases of the kidney. UK, USA: Elsevier; 2009: 213-226.
16. *Mount D., Pollak M.* Molecular and Genetic Basis of Renal Disease. UK, USA: Elsevier; 2008: 19
17. *Wang W., Li C., Kwon T et al.* Reduced expression of renal Na⁺ transporters in rats with PTH-induced hypercalcemia. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2004;286(3):F534-F545. doi:10.1152/ajprenal.00044.2003
18. *Lee J., Plain A., Beggs M. et al.* Effects of phospho- and calcitropic hormones on electrolyte transport in the proximal tubule. *F1000Res.* 2017;6:1797. doi:10.12688/f1000research.12097.1
19. *Hou J., Renigunta A., Konrad M. et al.* Claudin-16 and claudin-19 interact and form a cation-selective tight junction complex. *Journal of Clinical Investigation.* 2008; 118(2):619-28. doi:10.1172/jci33970
20. *Hou J.* The kidney tight junction (Review). *Int J Mol Med.* 2014;34(6):1451-1457. doi:10.3892/ijmm.2014.1955
21. *Yu A.* Claudins and the kidney. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2014;26(1):11-19. doi:10.1681/asn.2014030284
22. *Konrad M., Schaller A., Seelow D. et al.* Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. *The American Journal of Human Genetics.* 2006;79(5):949-957. doi:10.1086/508617
23. *Plain A., Alexander R.* Claudins and nephrolithiasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2018;27(4):268-276. doi:10.1097/mnh.0000000000000426
24. *Hou J.* Claudins and mineral metabolism. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25(4):308-313. doi:10.1097/mnh.0000000000000239
25. *Gong Y., Renigunta V., Himmerkus N. et al.* Claudin-14 regulates renal Ca⁺⁺ transport in response to CaSR signalling via a novel microRNA pathway. *EMBO J.* 2012;31(8):1999-2012. doi:10.1038/emboj.2012.49
26. *Dimke H., Desai P., Borovac J. et al.* Activation of the Ca²⁺-sensing receptor increases renal claudin-14 expression and urinary Ca²⁺ excretion. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2013;304(6):F761-F769. doi:10.1152/ajprenal.00263.2012
27. *Sato T., Courbebaisse M., Ide N. et al.* Parathyroid hormone controls paracellular Ca²⁺ transport in the thick ascending limb by regulating the tight-junction protein Claudin14. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2017;114(16):E3344-E3353. doi:10.1073/pnas.1616733114
28. *Ure M., Heydari E., Pan W. et al.* A variant in a cis-regulatory element enhances claudin-14 expression and is associated with pediatric-onset hypercalciuria and kidney stones. *Hum Mutat.* 2017;38(6):649-657. doi:10.1002/humu.23202
29. *Motoyama H., Friedman P.* Calcium-sensing receptor regulation of PTH-dependent calcium absorption by mouse cortical ascending limbs. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2002;283(3):F399-F406. doi:10.1152/ajprenal.00346.2001
30. *Vezzoli G., Scillitani A., Corbetta S. et al.* Risk of nephrolithiasis in primary hyperparathyroidism is associated with two polymorphisms of the calcium-sensing receptor gene. *J Nephrol.* 2014;28(1):67-72. doi:10.1007/s40620-014-0106-8
31. *Rothe H., Shapiro W., Sun W. et al.* Calcium-sensing receptor gene polymorphism Arg990Gly and its possible effect on response to cinacalcet HCl. *Pharmacogenet Genomics.* 2005;15(1):29-34. doi:10.1097/01213011-200501000-00005
32. *Shakhssalim N., Kazemi B., Basiri A. et al.* Association between calcium-sensing receptor gene polymorphisms and recurrent calcium kidney stone disease: A comprehensive gene analysis. *Scand J Urol Nephrol.* 2010;44(6):406-412. doi:10.3109/00365599.2010.497770

33. *Mayr B., Schnabel D., Dörr H. et al.* GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: Gain and loss of function mutations of the calcium-sensing receptor and associated proteins: current treatment concepts. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(5):R189-R208. doi:10.1530/eje-15-1028
34. *Vitale C., Bermond F., Rodofili A. et al.* The effects of Cinacalcet in renal stone formers with primary hyperparathyroidism. *G Ital Nefrol.* 2016; 33(4).
35. *Festen-Spanjer B., Haring C., Koster J. et al.* Correction of hypercalcaemia by cinacalcet in familial hypocalcaemic hypercalcaemia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 68(2):324-5. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.03027.x
36. *Rasmussen A., Jørgensen N., Schwarz P.* Clinical and biochemical outcomes of cinacalcet treatment of familial hypocalcaemic hypercalcaemia: a case series. *J Med Case Rep.* 2011;5(1). doi:10.1186/1752-1947-5-564
37. *Hannan F., Olesen M., Thakker R.* Calcimimetic and calcilytic therapies for inherited disorders of the calcium-sensing receptor signalling pathway. *Br J Pharmacol.* 2017;175(21):4083-4094. doi:10.1111/bph.14086
38. *Hannan F., Walls G., Babinsky V. et al.* The calcilytic agent NPS 2143 rectifies hypocalcaemia in a mouse model with an activating calcium-sensing receptor (CaSR) mutation: relevance to autosomal dominant hypocalcaemia type 1 (ADH1). *Endocrinology.* 2015;156(9):3114-3121. doi:10.1210/en.2015-1269
39. *Roberts M., Gafni R., Brillante B. et al.* Treatment of autosomal dominant hypocalcaemia type 1 with the calcilytic NPSP795 (SHP635). *Journal of Bone and Mineral Research.* 2019;34(9):1609-1618. doi:10.1002/jbmr.3747
40. *Peng J., Suzuki Y., Gyimesi G. et al.* TRPV5 and TRPV6 calcium-selective channels. In: Putney J., Kozak J. Calcium entry channels in non-excitabile cells. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2018: 242-266.
41. *Zhou Y., Greka A.* Calcium-permeable ion channels in the kidney. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2016;310(11):F1157-F1167. doi:10.1152/ajprenal.00117.2016
42. *Hoenderop J., van der Kemp A., Hartog A. et al.* Molecular identification of the apical Ca²⁺ channel in 1,25-dihydroxyvitamin D₃-responsive epithelia. *Journal of Biological Chemistry.* 1999;274(13):8375-8378. doi:10.1074/jbc.274.13.8375
43. *Hoenderop J., van Leeuwen J., van der Eerden B. et al.* Renal Ca²⁺ wasting, hyperabsorption, and reduced bone thickness in mice lacking TRPV5. *Journal of Clinical Investigation.* 2003;112(12):1906-1914. doi:10.1172/jci200319826
44. *Khaleel A., Wu M., Wong H. et al.* A single nucleotide polymorphism (rs4236480) in TRPV5 calcium channel gene is associated with stone multiplicity in calcium nephrolithiasis patients. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:1-7. doi:10.1155/2015/375427
45. *de Groot T., Kovalevskaya N., Verkaart S. et al.* Molecular mechanisms of calmodulin action on TRPV5 and modulation by parathyroid hormone. *Mol Cell Biol.* 2011;31(14):2845-2853. doi:10.1128/mcb.01319-10
46. *de Groot T., Lee K., Langeslag M. et al.* Parathyroid hormone activates TRPV5 via PKA-dependent phosphorylation. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2009;20(8):1693-1704. doi:10.1681/asn.2008080873
47. *Cha S., Wu T., Huang C.* Protein kinase C inhibits caveolae-mediated endocytosis of TRPV5. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2008;294(5):F1212-F1221. doi:10.1152/ajprenal.00007.2008
48. *Cha S., Huang C.* WNK4 kinase stimulates caveolae-mediated endocytosis of TRPV5 amplifying the dynamic range of regulation of the channel by protein kinase C. *Journal of Biological Chemistry.* 2010;285(9):6604-6611. doi:10.1074/jbc.m109.056044
49. *Jiang Y., Ferguson W., Peng J.* WNK4 enhances TRPV5-mediated calcium transport: potential role in hypercalcaemia of familial hyperkalemic hypertension caused by gene mutation of WNK4. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2007;292(2):F545-F554. doi:10.1152/ajprenal.00187.2006
50. *Brini M., Carafoli E.* The plasma membrane Ca²⁺-ATPase and the plasma membrane sodium calcium exchanger cooperate in the regulation of cell calcium. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010;3(2):a004168-a004168. doi:10.1101/cshperspect.a004168
51. *Calì T., Brini M., Carafoli E.* Regulation of cell calcium and role of plasma membrane calcium ATPases. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2017;259-296. doi:10.1016/bs.ircmb.2017.01.002
52. *Lambers T., Mabieu F., Oancea E. et al.* Calbindin-D28K dynamically controls TRPV5-mediated Ca²⁺ transport. *EMBO J.* 2006;25(13):2978-2988. doi:10.1038/sj.emboj.7601186
53. *Gkika D., Hsu Y., van der Kemp A. et al.* Critical role of the epithelial Ca²⁺ channel TRPV5 in active Ca²⁺ reabsorption as revealed by TRPV5/calbindin-D28K knockout mice. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2006;17(11):3020-3027. doi:10.1681/asn.2006060676
54. *van Abel M., Hoenderop J., van der Kemp A. et al.* Coordinated control of renal Ca²⁺ transport proteins by parathyroid hormone. *Kidney Int.* 2005;68(4):1708-1721. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00587.x
55. *Hoover R., Tomilin V., Hanson L. et al.* PTH modulation of NCC activity regulates TRPV5 Ca²⁺ reabsorption. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2016;310(2):F144-F151. doi:10.1152/ajprenal.00323.2015
56. *Liu W., Chen M., Li M. et al.* Vitamin D receptor gene (VDR) polymorphisms and the urolithiasis risk: an updated meta-analysis based on 20 case-control studies. *Urolithiasis.* 2013;42(1):45-52. doi:10.1007/s00240-013-0619-y
57. *Amar A., Afzal A., Hussain S. et al.* Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of urolithiasis: results of a genetic epidemiology study and comprehensive meta-analysis. *Urolithiasis.* 2019. doi:10.1007/s00240-019-01157-7
58. *Martin A., David V., Quarles L.* Regulation and function of the FGF23/Klotho endocrine pathways. *Physiol Rev.* 2012;92(1):131-155. doi:10.1152/physrev.00002.2011
59. *Erbien R., Andrukhova O.* FGF23-Klotho signaling axis in the kidney. *Bone.* 2017;100:62-68. doi:10.1016/j.bone.2016.09.010
60. *Andrukhova O., Smorodchenko A., Egerbacher M. et al.* FGF23 promotes renal calcium reabsorption through the TRPV5 channel. *EMBO J.* 2014;n/a-n/a. doi:10.1002/embj.201284188
61. *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. doi:10.1038/36285
62. *Matsumura Y., Aizawa H., Shiraki-Iida T. et al.* Identification of the human klotho gene and its two transcripts encoding

membrane and secreted klotho protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;242(3):626-630. doi:10.1006/bbrc.1997.8019

63. *Leunissen E., Nair A., Büll C. et al.* The epithelial calcium channel TRPV5 is regulated differentially by klotho and sialidase. *Journal of Biological Chemistry.* 2013;288(41):29238-29246. doi:10.1074/jbc.m113.473520

64. *Wolf M., An S., Nie M. et al.* Klotho up-regulates renal calcium channel transient receptor potential vanilloid 5 (TRPV5) by intra- and extracellular N-glycosylation-dependent mechanisms. *Journal of Biological Chemistry.* 2014;289(52):35849-35857. doi:10.1074/jbc.m114.616649

65. *Alexander R., McArthur E., Jandoc R. et al.* Thiazide diuretic dose and risk of kidney stones in older adults: a retrospective cohort study. *Can J Kidney Health Dis.* 2018;5:205435811878748. doi:10.1177/2054358118787480

66. *Goldfarb D.* Empiric therapy for kidney stones. *Urolithiasis.* 2018;47(1):107-113. doi:10.1007/s00240-018-1090-6

67. *Griebeler M., Kearns A., Ryu E. et al.* Thiazide-associated hypercalcemia: incidence and association with primary hyperparathyroidism over two decades. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2016;101(3):1166-1173. doi:10.1210/jc.2015-3964

Дата получения статьи: 16.03.2020

Дата принятия к печати: 14.04.2020

Submitted: 16.03.2020

Accepted: 14.04.2020