

25-ГИДРОКСИВИТАМИН D И ПОВРЕЖДЕНИЕ КАНАЛЬЦЕВ ПРИ ПЕРВИЧНЫХ ГЛОМЕРУЛОПАТИЯХ

О.В. Галкина¹, Е.О. Богданова¹, Ю.П. Ковальчук³, И.Ю. Панина², В.Г. Сиповский⁴

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, г. Санкт-Петербург, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, г. Санкт-Петербург, Россия

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Клиника лабораторной диагностики, г. Санкт-Петербург, Россия

⁴Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Научно-клинический центр патоморфологии, г. Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Проведено исследование взаимосвязей между уровнем 25-гидроксивитамина D (25-ОН-D) и тубулоинтерстициальных изменений у пациентов с первичными гломерулопатиями. В исследование включены пациенты с первичными гломерулопатиями, подтвержденными морфологически (n=90, возраст 38 (30-50), М: Ж 37:53) и расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) 64 (33-90) мл/мин/1,73 м². В контрольную группу вошли 20 условно здоровых лиц сопоставимого возраста с рСКФ > 90 мл/мин/1,73 м². У большинства обследованных был выявлен недостаток или дефицит витамина D. Уровень 25-ОН-D коррелировал с концентрацией общего белка сыворотки крови (r=0,41, p=0,010), суточной протеинурией (r= -0,26, p=0,012) и патоморфологическими изменениями канальцев нефрона (r= -0,42, p<0,05). При множественном регрессионном анализе выявлена связь выраженности дистрофии канальцев с концентрацией 25-ОН-D ($\beta = -0,33 \pm 0,11$, p=0,046), несмотря на включение в регрессионные модели уровня протеинурии ($\beta = 0,22 \pm 0,11$, p=0,062). Данные свидетельствуют, что у пациентов с первичными гломерулопатиями снижение концентрации 25-ОН-D в сыворотке крови ассоциировано с протеинурией и тубулярным повреждением.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, первичные гломерулопатии, тубулоинтерстициальные изменения, 25-гидроксивитамин D.

DOI: 10.58953/15621790_2023_14_1-2_31

25-HYDROXYVITAMIN D AND TUBULAR DAMAGE IN PRIMARY GLOMERULOPATHIES

O.V. Galkina¹, E.O. Bogdanova¹, Yu. P. Kovalchuk³, I. Yu. Panina², V.G. Sipovsky⁴

¹Pavlov University Research Institute of Nephrology, St. Petersburg, Russia

²Pavlov University, Department of Propedeutics of Internal Diseases with Clinic, St. Petersburg, Russia

³Pavlov University, Clinic of Laboratory Diagnostics, St. Petersburg, Russia

⁴Pavlov University, Russia Scientific and clinical center of pathomorphology, St. Petersburg, Russia

Summary

The association between 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D) levels and tubulointerstitial lesions was performed in patients with primary glomerulopathies. The study included patients with morphologically confirmed primary glomerulopathies (n = 90, age 38 (30-50), M:F 37:53) and an estimated glomerular filtration rate (eGFR) 64 (33-90) ml/ min/ 1.73 m². The control group included 20 apparently healthy individuals of comparable age with eGFR > 90 ml / min / 1.73 m². The patients mainly had a lack or deficiency of vitamin D levels. The serum concentration of 25-OH-D correlated with serum total protein (r = 0.41, p = 0.010), proteinuria (r = -0.26, p = 0.012) and tubular lesions (r = -0.42, p < 0.05). In multiple regression analysis, the severity of tubular dystrophy was associated with the serum concentration of 25-OH-D ($\beta = -0.33 \pm 0.11$, p = 0.046), despite the inclusion in the regression models of proteinuria level ($\beta = 0.22 \pm 0.11$, p = 0.062). Decreased serum 25-OH-D levels are associated with proteinuria and tubular damage in patients with primary glomerulopathies.

Keywords: chronic kidney disease, primary glomerulopathies, tubulointerstitial changes, 25-hydroxyvitamin D.

Введение

Активная форма витамина D (1,25-дигидроксивитамина D, 1,25(OH)₂D, кальцитриол, D-гормон) является одним из главных регуляторов кальций-фосфатного обмена [12]. Кроме того, он оказывает разнообразные плейотропные эффекты, связанные с клеточной пролиферацией и дифференцировкой, воспалением и иммунитетом [2,25]. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о вероятных нефропротективных свойствах кальцитриола и о снижении уровня витамина D при нефропатиях [24,30,32,33].

У человека почка является основным местом синтеза физиологически активного 1,25-дигидроксивитамина D, так как именно в митохондриях проксимальных извитых канальцев под действием цитохрома р450 27B1 (1α-гидроксилаза) происходит синтез основного количества циркулирующего 1,25(OH)₂D из предшественника 25-гидроксивитамина D (25-ОН-D) [36].

В кровообращении большая часть витамина D и его метаболитов перемещаются с помощью белка-переносчика витамина D (DBP, 58kD). Меньшее количество витамина D транспортируется белками крови (альбумином), в составе липопротеинов, минимальное количество биологически активной формы витамина циркулирует свободно (вне связи с белками-переносчиками) [13]. Образующиеся комплексы белков с витамином D фильтруются в клубочках, после чего реабсорбируются в проксимальных канальцах почки при участии рецепторов эндоцитоза мегалина и кубилина [13,19]. Повреждения гломерулярного фильтра и эпителиоцитов канальцев при хронической болезни почек могут приводить к потере витамина D с мочой [19]. Помимо этого, снижение уровней 25-ОН-D и 1,25(OH)₂D вероятно связано с дисбалансом активности цитохромов, что было продемонстрировано в эксперименте и клинике. В частности, были получены данные о деградации 25-ОН-D под действием катаболического фермента CYP24A1, продукция которого существенно возрастает в поврежденной почке [14,15]. Недостаток предшественника 25-ОН-D при нефропатиях связан со снижением уровня активной формы 1,25(OH)₂D и его нефропротективных свойств. Тканеспецифичные эффекты кальцитриола реализуются через взаимодействие с рецептором витамина D (VDR, vitamin D receptor), который присутствует в клетках различных органов, в том числе почке и клетках иммунной системы [17,31]. Активация VDR в почке связана с замедлением фиброгенеза, поддержанием структуры подоцитов, восстановлением функции митохондрий, подавлением аутоиммунитета и апоптоза клеток нефрона. В основе перечисленных

эффектов находятся механизмы негативной регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [17], канонического пути Wnt [35] и противовоспалительных сигнальных путей [8,12]. В ряде работ, посвященных изучению роли витамина D в организме, описана связь между его дефицитом и ацидозом почечных канальцев, нарушениями реабсорбции бикарбоната, гомеостаза пула электролитов [34], гомоцистеина [3,6,21].

В контексте новых данных анализ ассоциаций между уровнем 25-ОН-D и биохимическими/физиологическими характеристиками повреждения почек представляет существенный интерес и открывает новые возможности для лабораторной диагностики и терапевтических интервенций при хронической болезни почек (ХБП).

Целью исследования являлся анализ взаимосвязей между концентрацией 25-гидроксивитамина D в циркуляции и патоморфологическими паттернами повреждения почек у больных с первичными гломерулопатиями.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 110 человек в возрасте 39 (30-51) лет [М:Ж (45:65)]. Группу гломерулопатий составили 90 пациентов, поступавших в нефрологические отделения ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Таб. 1). Соотношение мужчины:женщины 37:53, возраст 38 (30-50) лет, данные возраста представлены как медиана и интерквартильный размах (Me, Q1-Q3).

Критериями исключения были: острое повреждение почек, инфекционные заболевания, сердечная/легочная недостаточность, онкологические заболевания, прием препаратов витамина D, иммуносупрессивная терапия. Все пациенты проходили обследование согласно внутренним стандартам ПСПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова для пациентов с заболеваниями почек. При анализе результатов пациенты были поделены на две группы по уровню расчётной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ): группа 1 – pСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м² (стадии ХБП С1 и С2, n=47) и группа 2 – pСКФ < 60 мл/мин/1,73м² (стадии ХБП С3 и С4, n=43). В контрольную группу вошли 20 условно здоровых доноров соответствующего пола и возраста без нефрологической патологии и с нормальными значениями pСКФ.

Взятие образцов венозной крови для биохимических исследований назначали накануне выполнения биопсии почки. Кровь центрифугировали при 1500 g в течение 10 мин. Аликвоты хранили не более 6 месяцев при температуре –80 °С. Концентрацию креатинина измеряли кинетическим модифицированным методом

Таблица 1.

Основные лабораторные показатели пациентов с гломерулопатией (n=90)

Общий белок крови, г/л	67 (45-80)
Креатинин крови, ммоль/л	0,116 (0,034-0,285)
Протеинурия, г/24ч	2,82 (0,19-9,69)
рСКФ, мл/мин/1,73м ²	64 (33-90)
ХБП (С1:С2:С3:С4), n:n:n:n	23:24:26:17
IgA нефропатия:фокально-сегментарный гломерулосклероз:мембранозная нефропатия: болезнь минимальных изменений: мембрано-пролиферативный гломерулонефрит	40:20:11:10:9

Примечание.
Данные представлены как медиана и интерквартильный размах (Me, Q1-Q3), рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕПГ).

Яффе (Beckman Coulter, США). СКФ рассчитывали по формуле СКД ЕПГ [16]. Концентрацию белка в сыворотке крови определяли биуретовым методом, в моче – методом с пирогаллоловым красным (реактивы АО “Витал Девелопмент Корпорэйшн”, Россия). Для стандартизации результатов рассчитывали суточную протеинурию. Концентрацию 25-ОН-D измеряли методом иммуноферментного анализа диагностическими наборами для количественного определения 25-ОН-D₂ и 25-ОН-D₃ (АО “Витал Девелопмент Корпорэйшн”, Россия).

Для проведения гистологических исследований фрагменты почки фиксировали в 4% нейтральном формалине (рН 7,4) в течение 24 ч при комнатной температуре (18-22 °С). После стандартной обработки (обезвоживание и пропитка) из парафиновых блоков изготавливали серийные срезы толщиной 2-4 мкм. Морфологическое исследование включало анализ изменений на светооптическом уровне (шесть стандартных окрасок). Выраженность распространенности дистрофических изменений тубулоинтерстиции оценивали полуколичественно в баллах (0 – < 10 %; 1 – 10-25 %; 2 – 26-50 %; 3 – > 50 %), по системе, разработанной в НИИ Нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Суммарные дистрофические изменения тубулярно эпителия (ТИ) рассчитывали по формуле:

$$ТИ (баллы) = (ЗД+ГД+ВД+ПК)/4+АК,$$

где: ЗД – зернистая дистрофия канальцев, ГД – гиалиновокапельная дистрофия канальцев, ВД – вакуолярная дистрофия, ПК – «пенистые» изменения канальцев и АК – атрофия канальцев.

Статистический анализ выполняли с помощью пакета программ SAS Enterprise Guide 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Данные представлены как медиана и интерквартильный размах (Me, Q1-Q3). Для межгрупповых сравнений использовали непараметри-

ческие критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. При исследовании взаимосвязей между переменными применяли непараметрический ранговый коэффициент корреляции Спирмена и множественный линейный регрессионный анализ с принудительным включением переменных. Межгрупповые различия и регрессионные коэффициенты считали статистически значимыми при p<0,05. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, одобрено локальным этическим комитетом ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова (Протокол № 250 от 28 июня 2021 г.).

Результаты исследования

В группу гломерулопатий (n=90) нами включены лица молодого и среднего возраста с рСКФ64 (33-90) мл/мин/1,73 м², соответствующей 1-4 стадиям ХБП. Средние значения общего белка крови у пациентов находились в пределах референсного интервала. Уровень протеинурии составил 2,82 (0,19-9,69) г/24 час (Таблица 1). Нефротический синдром (протеинурия >3,5 г/24ч) наблюдали у 50% пациентов. При сравнении подгрупп с ХБП С1-2 и ХБП С3-4 уровни суточной протеинурии статистически значимо не различались (p=0,46): в группе с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м² протеинурия составляла 2,80 (0,97-8,26) г, а в группе с рСКФ< 60 мл/мин/1,73м² – 2,28 (1,18-6,24) г.

Средняя концентрация витамина D в контрольной группе практически здоровых лиц составила 21,8 (9,4-45,3 нг/мл), что соответствовало недостатку и дефициту витамина D согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов [4]. У большинства обследованных пациентов с ХБП уровень 25-ОН-D был снижен (16,2 [3,8-29,] нг/мл), и также соответствовал недостатку или дефициту витамина D [4].

Уровень 25-ОН-D у пациентов с ХБП по срав-

нению с контрольной группой имел тенденцию к снижению уровня (Рис. 1), однако данный тренд не был достоверным ($p=0,06$). Различия в концентрации 25-ОН-D между группами пациентов с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м² и < 60 мл/мин/1,73м² отсутствовали ($p=0,14$).

Рисунок 1.

Концентрации 25-гидроксивитамина D (25-ОН-D) в сыворотке крови пациентов и лиц контрольной группы

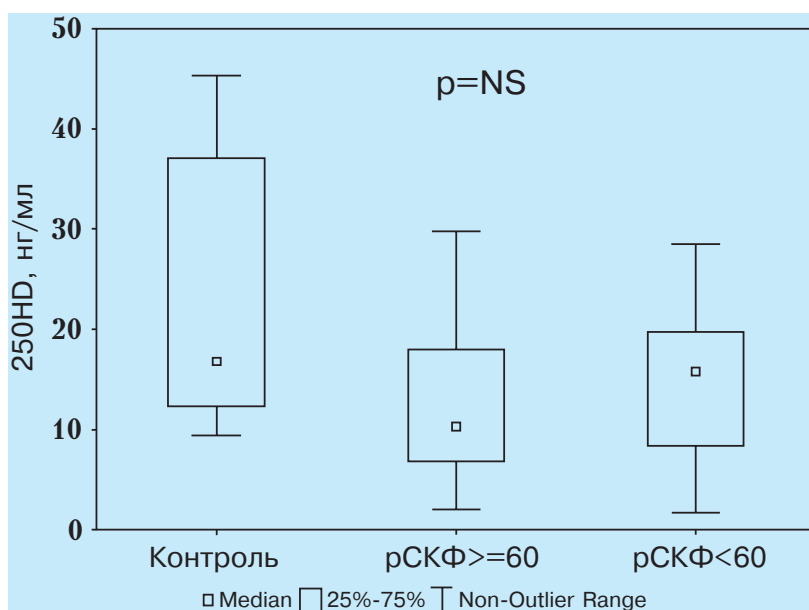
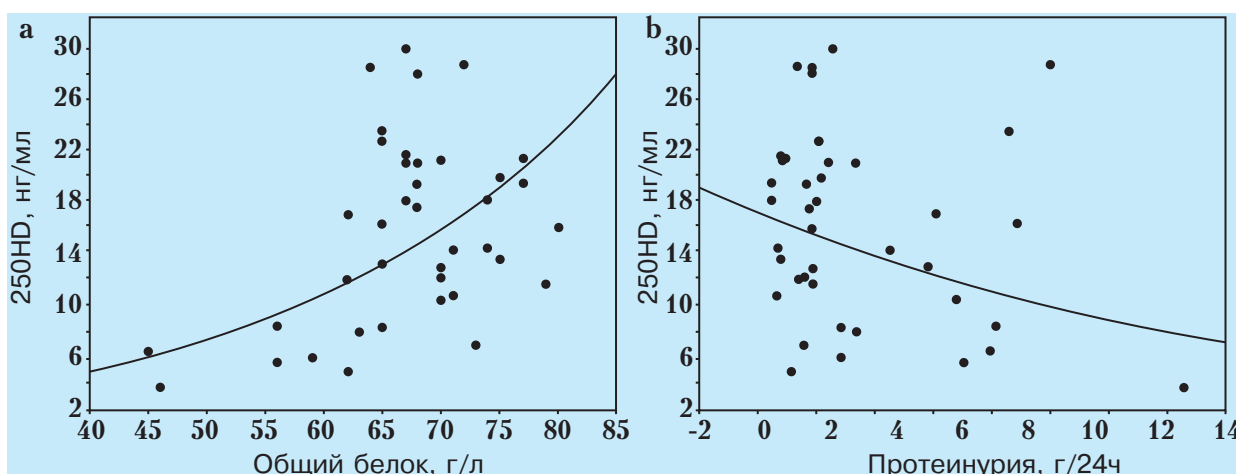


Рисунок 2.

Соотношение концентрации 25-гидроксивитамина D (25-ОН-D), ось ординат, и уровнем общего белка сыворотки крови, ось абсцисс (а), протеинурии (b)



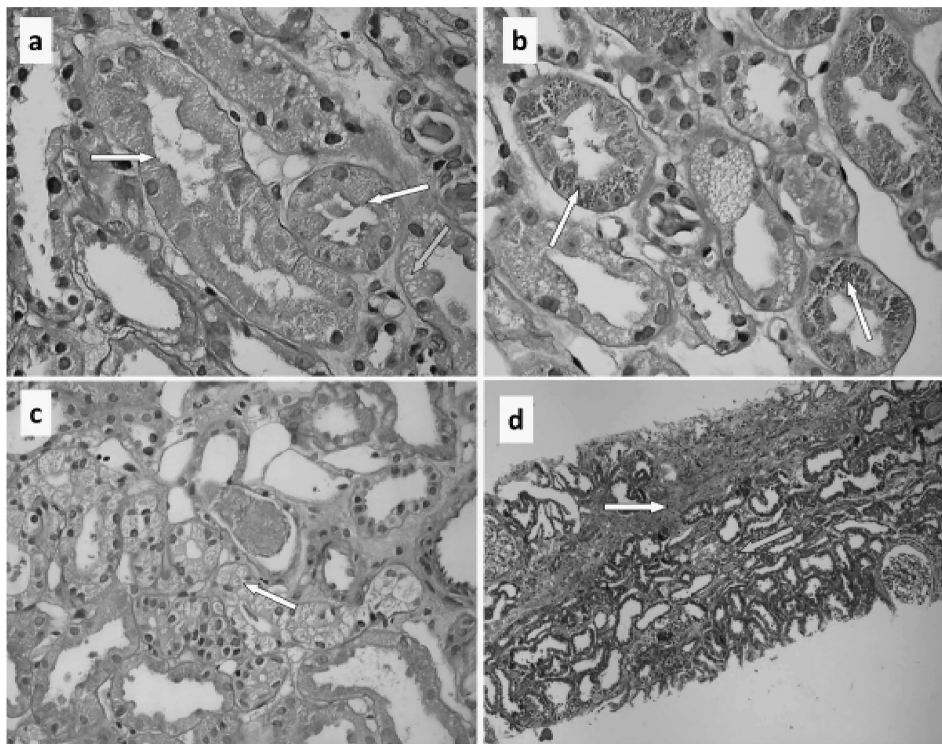
В группе пациентов выявлена положительная корреляция между концентрацией 25-ОН-D и уровнем общего белка сыворотки крови (Рис. 2а, $r=0,41$, $p=0,010$) и отрицательная – с уровнем суточной протеинурии (Рис. 2b, $r= -0,26$, $p=0,012$).

При анализе патоморфологических признаков повреждения тубулоинтерстиция почек у 87% больных гломерулопатиями в эпителии проксимальных канальцев отмечалась зернистая (Me (Q1-Q2): 1,0 (1,0-2,0) баллов) и гиалиновокапельная дистрофия разной степени выраженности (Me (Q1-Q2): 1,0 (1,0-2,0) баллов) в виде набухания цитоплазмы, мелкозернистых ШИК-положительных интрацитоплазматических гранул красного цвета (Рис. 3а) и накопления в цитоплазме крупных ШИК-положительных гранул и капель, сливающихся между собой и занимающих практически всю площадь цитоплазмы клетки (Рис. 3b). При этом, щеточная каёмка эпителия канальцев была несколько уплощена, местами сохраняя свою нормальную структуру. Вакулярная дистрофия эпителия канальцев, обнаруженная у 43% пациентов (Me (Q1-Q2): 0,0 (0,0-1,0) баллов), документировалась большим количеством оптически прозрачных крупных вакуолей в цитоплазме тубулярного эпителия, что сочеталось с признаками исчезновения щеточной каёмки и фокальным некробиозом цитоплазмы клеток (Рис. 3а). У 5% пациентов отмечались «пенистые» изменения эпителиоцитов канальцев, связанные с накоплением большого количества мелких оптически прозрачных вакуолей занимающих всю цитоплазму (Рис. 3с). Снижение функции почек было

связано с увеличением суммарных дегенеративных изменений тубулярного эпителия, оцененных полуквантитивно (Рис. 3е). Достоверные межгрупповые различия выраженности зернистой ($p=0,096$), гиалиновокапельной ($p=0,10$), вакуольной ($p=0,14$) дистрофии

Рисунок 3.

Анализ патоморфологических признаков повреждения эпителия канальцев почек больных гломерулопатиями: а – микрофотограмма больного С., окраска ШИК, увеличение 60х; щеточная каёмка эпителия канальцев уплощена (белые стрелки), вакуолярная дистрофия эпителия канальцев (серая стрелка); б – микрофотограмма больного Х., окраска ШИК, увеличение 60х; гиалиновокапельная дистрофия эпителия (белые стрелки); с – микрофотограмма больного Ш., окраска ШИК, увеличение 40х; «пенистые» изменения (белая стрелка); д – микрофотограмма больного К., окраска по Массону, увеличение 10х; участки очагового фиброза паренхимы нефробиоптата (белая стрелка), атрофия канальцев и незначительная мононуклеарная инфильтрация (серая стрелка); е – полуколичественная морфометрия суммарных тубулярных изменений и ф – выраженности очагового интерстициального фиброза в группах пациентов с рСКФ ≥ 60 и <60 мл/мин 1.73 м 2

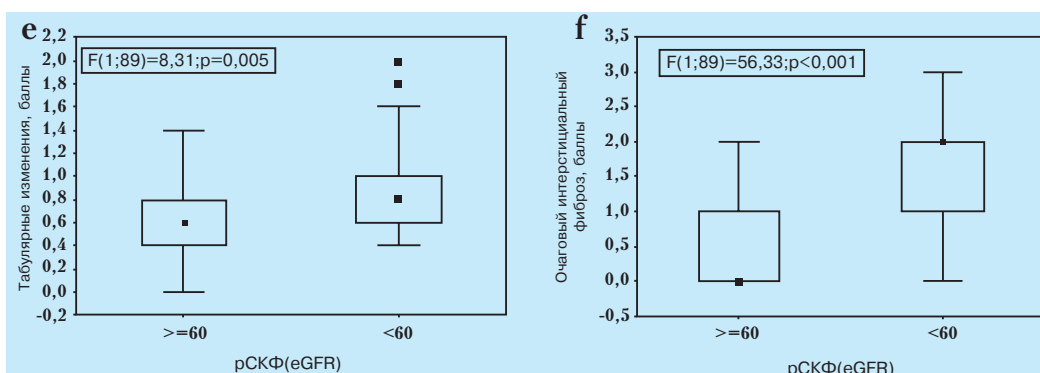


тата с замещением нормальных структур нефрона полями соединительной ткани с атрофией канальцев и незначительной мононуклеарной инфильтрацией (Рис. 3d). В группе с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м 2 наблюдали более выраженные фибропластические изменения тубулоинтерстиция, оцененные полуколичественным методом (Рис. 3f).

Увеличение распространенности зернистой и гиалиновокапельной дистрофии эпителия канальцев в нефробиоптате было ассоциировано со снижением концентрации 25-ОН-D в сыворотке крови (Таб. 2).

При применении множественного линейного регрессионного анализа установлено, что уровень

25-ОН-D является независимым фактором распространенности гиалиновокапельной дистрофии канальцев ($\beta = -0,33 \pm 0,11$, $p = 0,046$), несмотря на включение в модель в качестве одной из переменных протеинурии ($\beta = 0,22 \pm 0,11$, $p = 0,062$).



и «пенистых» изменений ($p = 0,097$) канальцев отсутствовали. У 70% пациентов были выявлены изменения структуры клубочков. Среднее значение полностью склерозированных клубочков в нефробиоптате составило 7,5 (3,0-15,5) %, сегментарно склерозированных клубочков – 4,5 (0,0-9,0) %. В 51% случаев выявляли участки очагового фиброза паренхимы нефробиоп-

Обсуждение результатов

Концентрация 25-ОН-D в сыворотке крови является лучшим индикатором мониторинга статуса витамина D, ввиду того, что это основная циркулирующая форма витамина D с наиболее продолжительным периодом полужизни (порядка 2-3 недель). Кроме того, уровень 25-ОН-D характеризует как поступление ви-

Таблица 2.

Коэффициенты корреляции Спирмена между уровнем 25-гидроксивитамина D (25-ОН-D) в сыворотке крови и патоморфологическими паттернами повреждения тубулоинтерстиция в группах обследованных

	СКФ	n	ЗД	ГД	ВД	ПК	АК	ИФ
25ОНD	рСКФ ≥ 60	47	-0,42*	-0,34*	-0,23	-0,25	0,26	0,26
	рСКФ < 60	43	-0,42*	-0,50*	-0,10	-0,26	0,08	0,03

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ЗД – зернистая дистрофия эпителия канальцев, ГД – гиалиновокапельная дистрофия эпителия, ВД – вакуолярная дистрофия эпителия, ПК – «пенистые» изменения эпителия канальцев и АК – атрофия канальцев, ИФ – очаговый интерстициальный фиброз, * – $p < 0,05$

тамина D (с пищей и препаратами витамина D), так и биосинтез в коже под воздействием УФ облучения [23]. Вклад в развитие дефицита 25-ОН-D в нашей стране вносит географическое расположение большей части Российской Федерации в северных широтах, при котором в период с ноября по март кожа практически не вырабатывает витамин D, вне зависимости от времени, которое проводит человек на солнце. Небольшое количество солнечных дней в большинстве регионов страны и средняя годовая температура не позволяют обеспечить облучение достаточной поверхности кожи для синтеза необходимого количества витамина D [20]. Недостаток витамина D также является результатом неадекватного поступления с пищей: из-за низкого содержания в большинстве продуктов питания и в связи с распространенностью нарушений всасывания в желудочно-кишечном тракте, аллергии на молочный белок, непереносимости лактозы и др. Перечисленные факторы приводят к широкой распространенности дефицита витамина D в общей популяции Северо-Западного региона России [7,10]. Это подтверждается нашими наблюдениями: у большинства обследованных, в том числе у лиц контрольной группы, были выявлены недостаток и дефицит витамина D. Снижение витамина D традиционно сопутствует ХБП. Однако, согласно нашим данным, развитие дисфункции почек у пациентов Северо-Западного региона вероятно происходит уже на фоне предсуществующего недостатка и дефицита витамина D. Этот факт объясняет отсутствие достоверного снижения уровня витамина D у лиц при гломерулопатиях по сравнению с контролем.

Выявленная ассоциация между концентрацией 25-ОН-D и уровнем общего белка крови/протеинурией свидетельствует о роли нарушения механизмов реабсорбции в поврежденных проксимальных канальцах. Реабсорбция белков из первичной мочи происходит почти исключительно за счет рецепторноопосредо-

ванного (клатрин-зависимого) эндоцитоза в первых двух сегментах проксимального канальца [29] при участии мембранных рецепторов – мегалина и кубилина. Эти рецепторы с различным сродством связывают разнообразные лиганды в ультрафильтрате. Благодаря большому количеству рецепторов на апикальной мембране и их активной рециркуляции, реабсорбция является высокоэффективным процессом. Помимо удаления белков из первичной мочи, реабсорбируются важные для организма вещества, которые в противном случае были бы потеряны с мочой, в том числе витамины и микроэлементы, связанные с белками-переносчиками. Несмотря на то, что реабсорбированные белки «перевариваются» в лизосомах, витамины и микроэлементы возвращаются в кровоток за счет транспорта через базолатеральную мембрану. Кроме того, реабсорбированные вещества могут быть метаболизированы в клетках проксимальных канальцев, что является важным звеном активации 25-ОН-D [2,4]. Нарушения реабсорбции в проксимальных канальцах приводят к дефициту 25-ОН-D, необходимого для синтеза активной формы витамина D, снижению уровня кальцитриола и его нефропротективных эффектов.

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ присутствует как в проксимальном, так и в дистальном отделах нефрона и очевидно важен для их гомеостаза [29]. Тем не менее, сложно сделать однозначные выводы о роли витамина D при повреждении канальцев и почечном фиброзе, типичных для ХБП. Установлены иммуномодулирующие свойства витамина D, его способность оказывать рецепторное действие на регуляторные пути цитокинов, ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, а также участие в ремоделировании внеклеточного матрикса [5,26,37]. Следовательно, при первичных гломерулопатиях уровень обеспеченности витамином D может быть связан как с изменениями тубулярного (дистрофия и атрофия канальцев), так и интерстициального (интерстициальный фиброз) компонентов почки. Ре-

нальный фиброз является важнейшим механизмом прогрессирования ХБП, при котором центральную роль играют активация фибробластов и эпителиально-мезенхимальная трансформация (ЭМТ) клеток канальцев [39], запускаемые фиброгенными цитокинами, главным из которых является трансформирующий ростовой фактор $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$). Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что кальцитриол препятствует ЭМТ [27]. В исследовании моделей фиброза почек аналог активной формы витамина D парикальцитол эффективно предотвращает TGF- $\beta 1$ -индуцированную ЭМТ и накопление внеклеточного матрикса [1,38]. Кроме того, 1,25-дигидроксивитамин D регулирует продукцию IL-8 и MCP-1 в клетках эпителия проксимальных канальцев [22]. Данные хемокины связаны с воспалительным процессом в тубулоинтерстиции и повреждением эпителия канальцев при различных вариантах повреждающего воздействия [18]. Chung и соавт. [11] доказали, что защитная функция 1,25(OH) $_2$ D в отношении эпителиоцитов канальцев может быть связана со способностью к модуляции субпопуляций Т-лимфоцитов и продукции провоспалительных цитокинов [5]. Выявлен дозозависимый эффект 1,25(OH) $_2$ D на снижение уровня цитокинов IL-6, TNF- α , IL-17, TGF- β , количества Th1, Th17, и увеличение количества Th2 и Treg [2,11]. Несмотря на то, что ранее в моделях нефрэктомии 5/6 объема органа мы обнаружили ассоциацию между снижением концентрации 25ОН-D и фиброзом [1,38], в представленном исследовании подобная корреляция отсутствовала. В отличие от клинического исследования, где была обнаружена высокая протеинурия, развитие хронической дисфункции почек в эксперименте не сопровождалось выраженной протеинурией и происходило на фоне нормального содержания витамина D у животных [28]. Наличие ассоциации между уровнем протеинурии, зернистой и гиалиновокапельной дистрофией и снижением уровня 25-ОН-D позволяет предположить существование опосредованного протеинурией нарушения транспортных систем проксимальных канальцев, приводящего к снижению реабсорбции 25-ОН-D и его потере с мочой. Таким образом, снижение уровня 25-ОН-D при протеинурических гломерулопатиях характеризует канальцевое повреждение. Кроме того, снижение содержания предшественника физиологически активной формы витамина D в поврежденных канальцах вероятно приводит к редукции синтеза D-гормона и его нефропротективных свойств. Фундаментальные механизмы выявленной взаимосвязи требуют дальнейших исследований, тем не менее, полученные результаты свидетельствуют о роли ассоциированного с протеинурией повреждения проксимальных канальцев при

формировании дефицита витамина D у пациентов с первичными гломерулопатиями.

Заключение

Помимо того, что дефицит витамина D негативно влияет на кальций-фосфатный метаболизм и другие физиологические процессы в организме, снижение уровня 25-ОН-D также может быть одним из элементов патогенеза первичных гломерулопатий. Основываясь на полученных результатах и литературных данных, мы предполагаем, что прогрессирование тубулярной патологии приводит к снижению концентрации предшественника активной формы витамина D. Этот дефицит не может быть восполнен в условиях низкой инсоляции Северо-Западного региона РФ и недостаточного содержания 25-ОН-D в рационе питания. Следствием этого является снижение нефропротективных эффектов витамина D. Таким образом, восполнение уровня витамина D и мониторинг его концентрации – важные клинические задачи в терапии пациентов с гломерулопатиями.

Список литературы

1. Богданова Е.О., Береснева О.Н., Галкина О.В. и соавт. Витамин D и фибропластические процессы в миокарде спонтанно гипертензивных крыс с начальными стадиями хронической дисфункции почек // *Артериальная гипертензия*. – 2020. – №1. – С.107-118. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-107-118
2. Гизатуллин Ш.Х., Казаков С.П., Курносенко В.Ю. Синдром костно-минеральных нарушений – начальные проявления остеопороза у больных нейрохирургического профиля (патогенез и иммунопатогенез, клиническая лабораторная диагностика, алгоритм лечения, хирургическая тактика) // *Учебное пособие*. – М.: «Эко-Пресс» МИНО, 2019. – 94 с.
3. Жукова Э.Э., Скворцов С.В., Казаков С.П. и соавт. Взаимосоотношение показателей уровня гомоцистеина в сыворотке крови и мочи у больных с хронической болезнью почек // *Лабораторная служба*. – 2017. – № 3. – С. 162-163.
4. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов «Дефицит витамина D у взрослых», 2016. <https://diseases.medelement.com/disease>
5. Попова О.А., Беседин С.В., Казаков С.П., Хорошилов С.Е. Диагностическая эффективность маркеров метаболизма костной ткани при хронической почечной недостаточности // *Тезисы Всерос. науч.-практ. конф. «Медицинская лабораторная диагностика: будущее и новации»*. Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 2014. С. 55.
6. Попова О.А., Беседин С.В., Хорошилов С.Е. и соавт. Гомоцистеин, как предиктор нарушения костно-минерального обмена у пациентов с хронической почечной недостаточностью. // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2016. – № 9. – С. 595.
7. Смирнов А.В., Волков М.М. Роль витамина D в замедлении прогрессирования хронической болезни почек // *Нефрология*. – 2008. – №4. – С.:20-27. doi:10.24884/1561-6274-2008-12-4-20-27
8. Ahmed A., Sims R. Proximal renal tubular acidosis associated with osteomalacia // *South Med J*.

- 2001. - V.94. - P.536-539.
9. Akiba T., Endou H., Koseki C et al. Localization of 1- α -hydroxylase activity in the mammalian kidney// *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 1980. - V.94. - P.313-318. doi: 10.1016/s0006-291x(80)80222-1
10. Christensen E., Birn H., Storm T. et al. Endocytic receptors in the renal proximal tubule// *Physiology.* - 201. - V.27. - P.223-236. doi:10.1152/physiol.00022.2012
11. Chung B., Kim B., Doh K. et al. Protective effect of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 on effector CD4+ T cell induced injury in human renal PTECs// *PLoS ONE.* 2017;12(2):e0172536. doi: 10.1371/journal.pone.0172536. eCollection 2017
12. García N., Sánchez A., García G. Renal tubular dysfunction of vitamin-D deficiency rickets// *Nephron.* - 1996. - V.72. - P.364. doi: 10.1159/000188890
13. Gembillo G., Cernaro V., Siligato R. et al. Protective role of vitamin D in renal tubulopathies// *Metabolites.* 2020;10(3):115. doi: 10.3390/metabo10030115
14. He W., Kang Y., Dai C., Liu Y. Blockade of Wnt/ β -catenin signaling by paricalcitol ameliorates proteinuria and kidney injury// *J Am Soc Nephrol.* - 2011. - V.22. - P.90-103. doi: 10.1681/ASN.2009121236
15. Helvig C., Cuerrier D., Hosfield C., et al. Dysregulation of renal vitamin D metabolism in the uremic rat// *Kidney Int.* - 2010. - V.78. - P.463-472. doi: 10.1038/ki.2010.168
16. Hoenderop J., Nilius B., Bindels R. Calcium absorption across epithelia// *Physiol Rev.* - 2005. - V.85. - P.373-422. doi: 10.1152/physrev.00003.2004
17. Hu H., Xu S., Hu S. et al. Effect of 1,25(OH)₂D₃ on transdifferentiation of rat renal tubular epithelial cells induced by high glucose// *Biomed Rep.* 2016. - V.5. - P.699-704. doi: 10.3892/br.2016.800
18. Jacobson S., Hylander B., Wretling B., Brauner A. Interleukin-6 and interleukin-8 in serum and urine in patients with acute pyelonephritis in relation to bacterial-virulence-associated traits and renal function// *Nephron.* - 1994. - V.67. - P.172-179. doi: 10.1159/000187923
19. Jean G., Souberbielle J., Chazot C. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients// *Nutrients.* 2017 Mar 25;9(4):328. doi: 10.3390/nu9040328
20. Karonova T, Andreeva A, Nikitina I et al. Prevalence of Vitamin D deficiency in the North-West region of Russia: A cross-sectional study// *J Steroid BiochemMol Biol.* - 2016. - V.164. - P. 230-234. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.03.026
21. Kazakov S.P., Skvortsov S.V., Zukova E.E. et al. Prognostic value of homocysteine in patients with chronic kidney disease.// *Clin. Chem. Lab. Med.* - 2017, Vol. 55, Special Suppl. - S.1347
22. Krüger S., Kreft B. 1,25-dihydroxyvitamin D3 differentially regulates IL-1 α -stimulated IL-8 and MCP-1 mRNA expression and chemokine secretion by human primary PTECs// *Exp. Nephrol.* - 2001. - V.9. - P.223-228. doi: 10.1159/000052615
23. Levey A., Stevens L., Schmid C. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate// *Ann Intern Med.* - 2009. - V.150. - P.604-612. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
24. Park J. Cho J. Joo S. et al. Paricalcitol prevents cisplatin-induced renal injury by suppressing apoptosis and proliferation// *Eur J Pharmacol.* - 2012. - V.683. - P.301-309. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.03.019
25. Pludowski P., Grant W., Konstantynowicz J., Holick M. Editorial: classic and pleiotropic actions of vitamin D// *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:341. doi: 10.3389/fendo.2019.00341
26. Popova O.A., Kazakov S.P., Besedin S.V., Khoroshilov S.E. Early laboratory diagnostics of bone and mineral disorders from patients with chronic renal failure.// *Clin. Chem. Lab. Med.* - 2017, Vol. 55, Special Suppl. - S. 1329
27. Rampanelli E., Rouschop K., Teske G. et al. CD44v3-v10 reduces the profibrotic effects of TGF- β 1 and attenuates tubular injury in the early stage of chronic obstructive nephropathy// *American Journal of Physiology Renal Physiology.* - 2013. - V.305. - P.1445-1454. doi: 10.1152/ajprenal.00340.2013
28. Rayego-Mateos S., Morgado-Pascual J., Sanz A. et al. TWEAK transactivation of the epidermal growth factor receptor mediates renal inflammation// *J Pathol.* - 2013. - V.231. P.480-494. doi: 10.1002/path.4250
29. Sahali D., Mulliez N., Chatelet F. et al. Characterization of a 280-kD protein restricted to the coated pits of the renal brush border and the epithelial cells of the yolk sac. Teratogenic effect of the specific monoclonal antibodies// *J Exp Med.* - 1988. - V.167. - P.213-218. doi: 10.1084/jem.167.1.213
30. Sanchez-Niño M., Bozic M., Córdoba-Lanus E. et al. Beyond proteinuria: VDR activation reduces renal inflammation in experimental diabetic nephropathy// *Am J Physiol Renal Physiol.* -2012. - V. 302. - P.647-657. doi: 10.1152/ajprenal.00090.2011
31. Santoro D., Caccamo D., Gagliostro G. et al. Vitamin D metabolism and activity as well as genetic variants of the vitamin D receptor (VDR) in chronic kidney disease patients// *J Nephrol.* -2013. - V.26. - P.636-644. doi: 10.5301/jn.5000203
32. Santoro D., Sebekova K., Teta D. al. Extraskeletal functions of vitamin D// *Biomed Res Int.* 2015;294719. doi: 10.1155/2015/294719
33. Schwarz U., Amann K., Orth S. et al. Effect of 1,25 (OH)₂ vitamin D3 on glomerulosclerosis in subtotalnephrectomized rats// *Kidney Int.* - 1998. - V.53. - P.1696-1705. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00951.x
34. Skelton L., Boron W., Zhou Y. Acid-base transport by the renal proximal tubule// *J Nephrol.* - 2010. - V. 23. Suppl 16(0 16). - P.S4-S18.
35. Tan X., Li Y., Liu Y. Therapeutic role and potential mechanisms of active vitamin D in renal interstitial fibrosis// *J Steroid BiochemMol Biol.* - 2007. - V.103. - P.491-496. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.11.011
36. Tsuprykov O., Chen X., Hoher C. et al. Why should we measure free 25(OH) vitamin D?// *J Steroid BiochemMol Biol.* - 2018. - V.180. - P.87-104. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.11.014
37. Veldman C., Cantorna M., DeLuca H. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system// *Archives of Biochemistry and Biophysics.* - 2000. - V.374. - P.334-338. doi:10.1006/abbi.1999.1605
38. Yoon H., Yang C. Established and newly proposed mechanisms of chronic cyclosporine nephropathy// *The Korean Journal of Internal Medicine.* - 2009. - V.24. - P.:81-92. doi: 10.3904/kjim.2009.24.2.81
39. Zeisberg M., Duffield J. Resolved: EMT produces fibroblasts in the kidney// *Journal of the American Society of Nephrology.* - 2010. - V.21. - P.1247-1253. doi:10.1681/ASN.2010060616