

УДК 577.161.2+611.2+612.2+616.24-007.151+577.112

DOI: 10.56871/CmN-W.2023.58.69.005

ЛЕГКИЕ КАК МИШЕНЬ ДЛЯ ВИТАМИНА D И ФОСФАТОНИНОВ

© Наталия Николаевна Смирнова, Наталья Борисовна Куприенко,
Татьяна Ивановна Никольская, Александр Зиновьевич Печиборщ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,
кафедра педиатрии. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контактная информация:

Наталия Николаевна Смирнова — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии. E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-0581-7285 SPIN: 4518-0640

Для цитирования: Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б., Никольская Т.И., Печиборщ А.З. Легкие как мишень для витамина D и фосфатонин // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 4. С. 47–56. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.58.69.005>

Поступила: 25.09.2023**Одобрена: 02.11.2023****Принята к печати: 11.12.2023**

Резюме. Ось «витамин D — фактор роста фибробластов 23 (fibroblast growth factor, FGF23) — белок klotho» играет важную роль в онтогенезе и функционировании дыхательной системы. Приведены доказательства связи витамина D с фосфатонинами — комплексом фосфатурических субстанций, стимулирующим вывод фосфатов через почки. Рецептор витамина D (ВДР) на моделях животных обнаружен практически во всех типах клеток легкого. В клетках эпителия дыхательных путей существует не только ВДР, но и ферменты, осуществляющие активацию и деградацию его метаболитов. Доказано участие витамина D и основных компонентов комплекса фосфатонин в воспалительных заболеваниях дыхательной системы. Изучение действий системы «1,25(OH)₂ — FGF23 — белок klotho» и возможностей управления этой системой является ключом к разработке новых терапевтических вмешательств в пульмонологии.

Ключевые слова: витамин D; дыхательная система; фактор роста фибробластов — FGF; белок klotho; фосфатонины.

LUNGS AS A TARGET FOR VITAMIN D AND PHOSPHATONINES

© Natalia N. Smirnova, Natalia B. Kuprienko, Tatiana I. Nikolskaya,
Aleksandr Z. Pechiborshch

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Department of Pediatrics. L'va Tolstogo st., 6–8, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Contact information:

Natalia N. Smirnova — Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Pediatrics.
E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-0581-7285 SPIN: 4518-0640

For citation: Smirnova NN, Kuprienko NB, Nikolskaya TI, Pechiborshch AZ. Lungs as a target for vitamin D and phosphatonines. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(4):47–56. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.58.69.005>

Received: 25.09.2023**Revised: 02.11.2023****Accepted: 11.12.2023**

Abstract. Vitamin D axis — fibroblast growth factor 23 (FGF23) — the klotho protein plays an important role in ontogenesis and functioning of the respiratory system. There is evidence of the connection of vitamin D with phosphatonines — a complex of phosphatic substances that stimulates the withdrawal of phosphates through the kidneys. Vitamin D receptor (NDR) found in animal models in virtually all lung cell types. In cells of the airway epithelium, there is not only HDR, but also enzymes that activate and degrade its metabolites. The involvement of vitamin D and the main components of the phosphatonin complex in inflammatory diseases of the respiratory system has been proven. Studying the actions of the 1,25(OH)₂ — FRF23 — protein klotho system and the control capabilities of this system is key to the development of new therapeutic interventions in pulmonology.

Key words: vitamin D; respiratory system; fibroblast growth factor — FGF; klotho protein; phosphatonins.

Витамин D в основном участвует в поддержании гомеостаза фосфора и кальция. Тем не менее современные исследования выявили влияние витамина D на ряд клеточных процессов, включая клеточную пролиферацию, дифференцировку, заживление ран, восстановление и регуляторные системы, иммунитет и воспаление. Известно, что активный метаболит витамина D, 1,25-дигидроксивитамин D ($1,25(\text{OH})_2$), способствует целостности слизистого барьера, уничтожает патогены (посредством индукции антимикробных пептидов) и модулирует воспаление и иммунные реакции.

Ось «витамин D — фактор роста фибробластов 23 (fibroblast growth factor, FGF23) — белок klotho» хорошо известна своей ролью в поддержании гомеостаза фосфора и кальция [1]. Слизистая оболочка дыхательных путей является важным местом локального синтеза, деградации и передачи сигналов $1,25(\text{OH})_2$. Экспрессия рецептора витамина D различными типами клеток в легких и тот факт, что эти клетки реагируют на витамин D или могут локально продуцировать витамин D, доказывает, что легкое представляет собой мишень для действия витамина D [2]. Дефицит витамина D связан с различными заболеваниями, в том числе с хроническими воспалительными заболеваниями легких, включая астму, муковисцидоз и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) [3–5]. Исследования на модели животных показали, что дефицит материнского витамина D может ухудшать развитие, структуру и функцию легких у потомства; предполагается, что уровни $25(\text{OH})\text{D}$ в материнской сыворотке важны для здорового развития легких плода. Это может быть актуально, поскольку были обнаружены связи между более низкой функцией легких у детей и развитием ХОБЛ в более позднем возрасте [6]. Кроме того, циркулирующий $25(\text{OH})\text{D}$ в организме матери влияет на микробиоту кишечника и, следовательно, может косвенно модулировать иммунные ответы в легком через ось кишечник–легкое [7]. Эти наблюдения свидетельствуют о важной роли витамина D во время созревания легких у плода и детей и указывают на то, что достаточные уровни $25(\text{OH})\text{D}$ могут способствовать защите от развития детской астмы и, возможно, ХОБЛ в старшем возрасте.

В 1994 г. было описано существование комплекса фосфатурических факторов (фосфатонинов), вызывающих потерю фосфатов почками. Известные в настоящее время фосфатонины включают фактор роста фибробластов (FGF23), матриксный внеклеточный фосфогликопротеин (matrix extracellular phosphoglycoprotein, MEPE), секретируемый белок 4, родственник frizzled (sFRP4), и фактор роста фибробластов 7 (FGF7) [8]. Доказаны тесные связи и взаимное влияние фосфатонинов и витамина D. Интенсивно изучается роль этих метаболитов в

патогенезе ряда заболеваний, прежде всего почек, сердечно-сосудистой системы и легких.

Комплекс фосфатурических протеинов — *фосфатонины* — понижает баланс фосфатов посредством прямого ингибирования их реабсорбции в проксимальных канальцах и косвенно через подавление продукции $1,25(\text{OH})_2$ в почках. Из четырех компонентов, включенных в группу фосфатонинов, лучше всего изучен FGF23.

FGF23 преимущественно экспрессируется в костях (остеоциты и остеобласты). Продукция FGF23 стимулируется множеством факторов, включая высокие уровни фосфатов в пище или сыворотке, паратиреоидный гормон (ПТГ), $1,25(\text{OH})_2$, кальций, дефицит железа, эритропоэтин, метаболический ацидоз и воспалительные цитокины. Влияние FGF23 на баланс фосфора требует ко-рецептора α -klotho, который в основном образуется в почках и паращитовидной железе. В почках klotho экспрессируется в дистальных и в меньшем количестве в проксимальных канальцах. α -klotho представляет собой трансмембранный белок, существующий в связанной с мембраной форме и действующий как ко-рецептор для FGF23, а также в виде секретируемой растворимой формы, обнаруживаемой в крови, которая оказывает эндокринные и паракринные действия в отдаленных органах [9]. Избыток FGF23 вызывает гипофосфатемию за счет снижения транспортной активности NaPi и подавления выработки $1,25(\text{OH})_2$, тогда как дефицит FGF23 вызывает гиперфосфатемию и повышенный уровень $1,25(\text{OH})_2$. α -klotho функционирует как ко-рецептор для FGF23; его выработка увеличивается в ответ на повышение уровня $1,25(\text{OH})_2$. Этот белок вызывает фосфатурию ингибированием почечного транспортера NaPi-IIa [10]. Функция фактора роста фибробластов FGF23 многогранна за пределами его канонической функции регулятора минерального метаболизма. FGF23 вовлечен в патогенез ряда заболеваний, включая хронические осложнения, связанные с заболеваниями почек, сердечно-сосудистые заболевания и расстройства, связанные с ожирением [11]. Наличие четырех изоформ рецептора FGF в легких и способность FGF23 стимулировать легочные клетки подтверждают концепцию, что легкое является мишенью для FGF23, тогда как вклад klotho еще предстоит уточнить [12].

Внеклеточный матриксный фосфогликопротеин MEPE при внутрибрюшинном введении вызывает у мышей гиперфосфатурию и гипофосфатемию. MEPE ингибирует поглощение фосфатов эпителиальными клетками проксимальных канальцев человека *in vitro*. Кроме того, MEPE тормозит минерализацию костей *in vitro*. У мышей с нулевым MEPE наблюдается повышенная минерализация костей [13].

В экспериментах на опоссумах показано, что *секретируемый белок 4, родственник Frizzled (sFRP4)*, ингибирует натрийзависимый транспорт фосфатов за счет снижения содержания NaPi-2a в мембране щеточной каймы проксимальных канальцев и на поверхности эпителиальных клеток почек. В целом, хотя sFRP4 резко изменяет перенос фосфатов в почках и, возможно, физиологию $1,25(\text{OH})_2$, большинство данных показывают, что он играет незначительную роль в регуляции гомеостаза фосфатов [14].

Фактор роста фибробластов 7 (FGF7) снижает натрийзависимый транспорт фосфатов в эпителиальных клетках почек опоссума и усиливает фосфатурию у крыс. Недавнее исследование показало, что низкие уровни FGF7 в сыворотке наблюдались у детей с гипофосфатазией и гиперфосфатемией [15].

ВИТАМИН D И ФОСФАТОНИНЫ В КЛЕТКАХ ОРГАНОВ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Наличие рецептора витамина D (ВДР) на моделях животных удается обнаружить уже на последних сроках беременности и после рождения практически во всех типах клеток легкого — на эпителиальных и гладкомышечных клетках дыхательных путей, на альвеолярных клетках 2-го типа, на альвеолярных макрофагах, на фибробластах, а также на клетках крови, включая нейтрофилы, моноциты, NK-клетки, эозинофилы, Т- и В-лимфоциты, тучные клетки [16]. Недавно было показано, что ВДР локализуется в апикальных эпителиальных клетках бронхов и полностью отсутствуют в базальных

клетках эпителия и в эндотелиальных клетках сосудов [17]. В исследованиях установлено влияние генетических полиморфизмов ВДР (BsmI, FokI, TaqI, ApaI) на риск развития и течение хронических аллергических заболеваний легких и ХОБЛ. Вместе с тем изучение фенотипического влияния полиморфизма FokI гена *VDR* на течение хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) у детей не показало статистически значимой связи [18].

Благодаря присутствию фермента CYP27B1 происходит синтез активной формы витамина D ($1,25(\text{OH})_2$) в эпителиальных клетках дыхательных путей, в стимулированных макрофагах, а также в В-лимфоцитах. Ограничение эндогенного образования $1,25(\text{OH})_2$, очевидно, осуществляется благодаря присутствию в некоторых клетках фермента CYP24A2, переводящего активную форму витамина D в неактивную. CYP24A2 обнаружен в альвеолярных клетках 2-го типа, в эпителиальных клетках дыхательных путей; его неактивная форма выявлена в альвеолярных макрофагах [12].

FGF23 экспрессируется в легочной ткани взрослых мышей и человека [19, 20], хотя типы клеток, образующих FGF23, еще не определены. Нет единого мнения о присутствии α -klotho в легочной ткани. У людей этот белок распределяется вдоль эпителия дыхательных путей [21]. Недавнее исследование с использованием специфических антител показало, что легкие не экспрессируют эндогенно нативный белок α -klotho, а получают его из кровотока [22].

Имеющиеся на данный момент сведения о характере влияния витамина D, FGF23 и α -klotho на

Таблица 1. Роль витамина D, FGF23 и α -klotho в различных процессах, связанных с легкими (адаптировано из [16])

Процесс	Витамин D	FGF23	α -klotho
Развитие легкого во внутриутробном периоде	Созревание легких	Структурная целостность	Структурная целостность. «Антистарение»
Врожденный/адаптивный иммунитет	Положительная модуляция	Неизвестно	Неизвестно
Инфекционное заболевание	Влияние на фагоцитоз. Антибактериальное. Противовирусное. Стимуляция выработки кателицидина (антимикробная защита)	Неизвестно	Неизвестно
Воспаление	Противовоспалительное	Провоспалительное	Противовоспалительное
Окислительный стресс	Антиоксидант	Нет воздействия	Антиоксидант
Ремоделирование/повреждение	Антифибротическое. Антипролиферативное. Антипротеазное	Антифибротическое	Антифибротическое
Эпителиальный барьер	Поддержание целостности	Неизвестно	Неизвестно

различные процессы в легких представлены в таблице 1.

РОЛЬ ВИТАМИНА D И ФОСФАТОНИНОВ В РАЗВИТИИ ЛЕГКИХ В ОНТОГЕНЕЗЕ

Организм плода не вырабатывает 25(OH). 25(OH) проходит через плаценту. Плацента поглощает 25(OH) эндцитозом. Важным компонентом кальциевого гомеостаза во время беременности является кальцитонин. Он способствует транскрипции гена *CYP27B1* и, следовательно, может быть ключевым фактором, определяющим плацентарный метаболизм витамина D. В плаценте происходит трансформация 25(OH) как в неактивный 24,25-дигидроксивитамин D₃, так и в активный 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)₂) с последующим высвобождением этих метаболитов как в материнскую, так и в фетальную циркуляцию [23]. Обеспечение плода витамином D зависит от функции плаценты, а не только от витамина D-статуса материнского организма.

Перенос 25(OH) через плаценту в основном происходит в течение последнего триместра, а это означает, что недоношенные дети особенно подвержены риску дефицита витамина D.

В настоящее время изучается влияние низкого уровня витамина D у матери во время беременности на развитие и созревание легких плода, а также на предрасположенность к легочным заболеваниям в постнатальный период. Этот вопрос очень актуален, учитывая, что гиповитаминоз D часто встречается у беременных женщин и новорожденных.

Наличие ВДР в легких плода в течение последней четверти беременности и активация регуляторных ферментов витамина D непосредственно перед рождением подтверждают потенциальную роль витамина D на поздней стадии нормального развития легких плода [24]. Появление ВДР во время гестации совпадает со временем начала дифференцировки пневмоцитов 2-го типа и начала секреции сурфактанта, типичных признаков созревания легких. Исследования *in vitro* на культурах легкого плода крысы и свежевыделенных клетках показали, что экзогенный 1,25(OH)₂ ускоряет функциональное созревание пневмоцитов 2-го типа за счет снижения в них содержания гликогена и увеличения синтеза и секреции сурфактанта. Альвеолярные клетки 2-го типа фактически идентифицированы как специфические мишени для 1,25(OH)₂ во время созревания легких плода, поскольку эти клетки реагировали на экзогенный 1,25(OH)₂ путем повышения экспрессии ВДР. Фибробласты легких плода не экспрессируют ВДР, но они способны превращать 25(OH)D₃ в 1,25(OH)₂, в отличие от альвеолярных клеток 2-го типа [12].

Несколько исследований показали, что дефицит витамина D у матери во время беременности свя-

зан с постнатальным нарушением функции легких после рождения ребенка [25], в частности с повышенным риском развития астмы. Более того, у доношенных детей было показано, что низкие уровни 25-гидроксивитамина D в пуповинной крови связаны с увеличением частоты респираторных инфекций в младенчестве [26]. Однако эти данные требуют проверки. Связь между назначением витамина D при беременности и риском развития бронхиальной астмы у рожденных детей не подтвердилась при наблюдении в течение 6 лет [27]. В исследовании, посвященном определению связи уровня витамина D с эндогенными микробными пептидами (кателицидин LL-37 и HBD-2) при врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных, показано, что низкая концентрация витамина D может быть связана с врожденной пневмонией. Уровень витамина D может прогнозировать также необходимость искусственной вентиляции легких и продолжительность госпитализации при врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных [28].

Неизвестно, могут ли легкие плода быть мишенью для FGF23. Однако экспериментальные данные не позволяют отрицать роль FGF23 и *klotho* в развитии легких. Действительно, у мышей с отсутствием FGF23 развивается эмфизема, которая появляется уже в возрасте 3 недель и напоминает эмфизему, обнаруженную в пожилой популяции, что согласуется с фенотипами преждевременного старения у этих мышей. Показано, что этот процесс частично опосредуется витамином D. Первые признаки эмфизематоза гомозиготного мутанта *klotho* (KL^{-/-}) у мышей начали появляться в возрасте 4 недель и прогрессировали с возрастом до преждевременной смерти в возрасте от 8 до 10 недель. В совокупности эти данные показывают, что FGF23 играет важную роль в преждевременном старении легких и что экспрессия гена *klotho* важна для поддержания целостности легких в постнатальном периоде жизни [12].

РОЛЬ ВИТАМИНА D И ФОСФАТОНИНОВ В ПАТОЛОГИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Выработка биологически активного 1,25(OH)₂ жестко регулируется для сохранения оптимальных уровней кальция (Ca²⁺) и фосфата (PO₄²⁻ – PO₄²⁻) для минерализации костной ткани, тогда как в тканях слизистой оболочки локально продуцируемые (аутокринные) уровни 1,25(OH)₂ и передача сигналов могут быть повышены или снижены при воздействии медиаторов воспаления, патогенов или ингаляционных токсинов [29]. Это может быть важным, поскольку слизистая оболочка дыхательных путей пациентов, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями легких, постоянно подвергается воздействию этих факторов [30].

Противовоспалительное действие витамина D в легких доказано исследованиями *in vitro* на клетках, полученных из животных моделей и из лаважной жидкости человека. Под влиянием витамина D дендритные клетки, альвеолярные макрофаги, эпителиальные и гладкомышечные клетки дыхательных путей, обработанные различными раздражителями, снижали продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов. Данные *in vivo* о роли витамина в качестве противовоспалительного средства в легких получены на животных моделях. Дефицит витамина D усугубляет и продлевает воспаление легких и увеличивает количество нейтрофилов в бронхоальвеолярном лаваже после инокуляции *Aspergillus fumigatus* [31], а также при воздействии сигаретного дыма [32]. Представляются практически важными данные о том, что интратрахеальное введение витамина D у мышей оказывало более выраженный противовоспалительный эффект, чем пероральный прием [16].

Роль FGF23 в развитии воспаления легких и противовоспалительные свойства α-klotho отражены в немногочисленных исследованиях. Уровни FGF23 в плазме повышены при заболеваниях легких, характеризующихся хроническим воспалением, таких как муковисцидоз [33] и ХОБЛ [34].

У пациентов с ХОБЛ повышенный уровень FGF23 в плазме совпадал с высоким уровнем воспалительных цитокинов в легких и в плазме и положительно коррелировал с уровнями IL-6 в сыворотке. Однако уровни FGF23 не были связаны с тяжестью заболевания, что, по мнению авторов, объясняется своего рода «выгоранием», когда остаточная масса жизнеспособного легочного эпителия, служащая мишенью для действия FGF23/klotho, уменьшается. Таким образом, изменения соотношения FGF23/klotho могут служить маркером заболевания, но в меньшей степени — маркером его тяжести [35].

У пациентов с муковисцидозом повышенные уровни FGF23 в плазме сочетались с опосредованным TGF-β воспалением дыхательных путей. Провоспалительная роль FGF23 при заболеваниях легких может считаться доказанной; в отношении klotho появились данные о его противовоспалительном действии. В бронхиальных эпителиальных клетках пациентов с муковисцидозом сверхэкспрессия или добавка klotho была способна снижать секрецию IL-8, индуцированную TGF-β и FGF23. Блокада klotho в бронхиальных эпителиальных клетках приводила к усилению образования воспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-8 и MCP-1, что указывает на роль эндогенного klotho в воспалительном процессе бронхов человека [33].

Белок klotho оказывает защитное действие против хронического воспаления и, следовательно, может замедлять прогрессирование заболеваний

легких, характеризующихся хроническим воспалением. Это доказывается следующими фактами. У пациентов с идиопатическим легочным фиброзом и с ХОБЛ уровни растворимого klotho в плазме снижены, а уровни FGF23 повышены [34]. Секретция α-klotho снижается после воздействия сигаретным дымом на клетки бронхиального эпителия, полученные от пациентов с ХОБЛ [21, 35]. Экспрессия α-klotho снижена в легких здоровых курильщиков по сравнению с некурящими [21], а также в первичных интерстициальных фибробластах легких у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом [34]. Установлена достоверная связь между уровнем klotho в сыворотке крови (s-klotho) и хорошо известными биомаркерами воспаления — мочевой кислотой, С-реактивным белком, числом лейкоцитов и средним объемом тромбоцитов. Причем из четырех маркеров наиболее сильная корреляция оказалась между мочевой кислотой и s-klotho. Уровень s-klotho подразумевает общий воспалительный статус; следовательно, s-klotho служит потенциальным биомаркером, который обратно коррелирует с воспалительными состояниями [36].

Антибактериальные свойства витамина D были продемонстрированы в нескольких исследованиях, показавших его способность участвовать в уничтожении грамотрицательных бактерий (не типизируемых *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Bordetella bronchiseptica*) в эпителиальных клетках дыхательных путей [37].

Витамин D может усиливать антимикробную защиту, стимулируя выработку антимикробных пептидов, таких как кателицидин (LL-37). Эти антимикробные пептиды содержат элемент, чувствительный к витамину D, в промоторной области своих генов и активируются при стимуляции витамином D. Несколько исследований *in vitro* подтвердили, что витамин D усиливает экспрессию кателицидина в бронхиальных эпителиальных клетках человека (NHBE, 16HBE), полученных от доноров и пациентов с ХОБЛ [38], а также в альвеолярных макрофагах курильщиков и некурящих [39]. Эти данные указывают на то, что бактериальная или вирусная инфекция в легочной ткани, вероятно, является потенциальной мишенью для витамина D, который может способствовать уничтожению патогенов и уменьшению воспалительной реакции. Не удалось найти исследований, отвечающих на вопрос, может ли инфекция в дыхательной системе быть мишенью для FGF23 или klotho.

Некоторые исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что витамин D может влиять на окислительный стресс в легких. В модели астмы у мышей продемонстрировано, что витамин D нормализует повышенный уровень малонового диальдегида и снижает активность супероксиддисмутазы и глута-

тиона до контрольных уровней, а также увеличивает уровни фактора 2, связанного с NF-E2 (Nrf2), — клеточного сенсора окислительного стресса, связанного с транскрипционной активацией генов элементов антиоксидантного ответа. Витамин D также уменьшает окислительное повреждение ДНК и регулирует клеточный апоптоз [40]. FGF23 сам по себе не участвует в защите от окислительного стресса, в отличие от α -klotho, который может напрямую защищать эпителиальные клетки легких человека (A459 и первичные альвеолярные клетки типа I) от окислительного повреждения и апоптоза, вызванных гипероксией и фосфотоксичностью, за счет снижения содержания липидов и белков [41].

Витамин D, вероятно, играет важную роль в поддержании целостности эпителиального барьера в легких. В бронхиальной эпителиальной клеточной линии 16HBE витамин D способен противодействовать индуцированному сигаретным дымом разрушению эпителиального барьера, препятствуя снижению трансэпителиального электрического сопротивления, повышению проницаемости и расщеплению E-кадгерина и β -катенина [42]. Интересно, что витамин D также увеличивает экспрессию регулятора трансмембранной проводимости в бронхиальных эпителиальных клетках человека при муковисцидозе. Этот эффект также наблюдался после местного введения витамина D *in vivo* путем интраназального введения мышам [43]. Может ли FGF23/klotho влиять на целостность эпителиального барьера легких — еще предстоит выяснить.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Витамин D необходим для развития дыхательной системы в период гестации. Действие витамина D на легкие в постнатальном периоде в основном благотворно и включает иммуномодулирующее, противовоспалительное, противоинфекционное и антиоксидантное действие, а также поддержание структуры дыхательных путей и целостности эпителиального барьера. Одним из аспектов, который еще недостаточно изучен, является способность некоторых клеток легких реагировать на экзогенный витамин D и/или локально продуцировать активный витамин D. Требуются дополнительные исследования, поскольку местное введение активного витамина D непосредственно в легкие могло бы усиливать положительные эффекты при патологии дыхательной системы.

Исследования *in vitro* и на животных показывают, что FGF23 действует как вредный агент, усиливая воспаление при различных хронических заболеваниях легких. Многие из этих эффектов уравновешиваются klotho, который явно защищает легкие от воспаления, окислительного стресса и апоптоза.

Изучение действий системы «1,25(OH)₂ — FGF23 — klotho» и возможностей управления этой системой является ключом к разработке новых терапевтических вмешательств в пульмонологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

- Portales-Castillo I., Simic P. PTH, FGF-23, Klotho and Vitamin D as regulators of calcium and phosphorus: Genetics, epigenetics and beyond. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 992666. DOI: 10.3389/fendo.2022.992666.
- Gayan-Ramirez G. Vitamin D Actions: The Lung Is a Major Target for Vitamin D, FGF23, and Klotho *JBM Plus*. 2021; 512: e10569. DOI: 10.1002/jbm4.10569.
- Белых Н.А., Пизнюр И.В. Современные представления о роли витамина D в патогенезе бронхиальной астмы у детей. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2020; 8(4): 617–28. DOI: 10.23888/HMJ202084617-628.
- Аверина И.А., Сергиенко Д.Ф. Влияние витамина D на течение хронических заболеваний легких у детей. *Фарматека*. 2020; 27(14): 81–6. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.14.81-86. EDN LISQVX.
- Аверина И.А., Сергиенко Д.Ф. Изменения показателей сывороточного 25(OH)D у детей с муковисцидозом. Актуальные вопросы современной медицины: материалы III Международной конференции Прикаспийских государств, Астрахань, 4–5 октября 2018 года. Астрахань: Астраханский государственный медицинский университет. 2018: 12–3. EDN YYLNJJ.

6. Bui D.S., Burgess J.A., Lowe A.J. et al. Childhood lung function predicts adult chronic obstructive pulmonary disease and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196: 39–46. DOI: 10.1164/rccm.201606-1272OC.
7. Limketkai B.N., Mullin G.E., Limsui D., Parnan A.M. Role of Vitamin D in inflammatory bowel disease. *Nutr Clin Pract*. 2017; 32: 337–45. DOI: 10.1177/0884533616674492.
8. Kritmetapak K., Kumar R. Phosphatonins: From Discovery to Therapeutics. *Endocr Pract*. 2023; 29(1): 69–79. DOI: 10.1016/j.eprac.2022.09.007.
9. Olauson H., Mencke R., Hillebrands J.L., Larsson T.E. Tissue expression and source of circulating αKlotho. *Bone*. 2017; 100: 19–35. DOI: 10.1016/j.bone.2017.03.043.
10. Ho B.B., Bergwitz C. FGF23 signaling and physiology. *J Mol Endocrinol*. 2021; 66: R23eR32.
11. Masanobu Kawai. The FGF23/Klotho axis in the regulation of mineral and metabolic homeostasis. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016; 28(1): 55–67. DOI: 10.1515/hmbci-2015-006.
12. Gayan-Ramirez G. Vitamin D Actions: The Lung Is a Major Target for Vitamin D, FGF23, and Klotho. *JBM R Plus*. 2021; 5(12): e10569. DOI: 10.1002/jbm4.10569.
13. Bresler D., Bruder J., Mohnike K. et al. Serum MEPE-ASARM peptides are elevated in X-linked rickets (HYP): implications for phosphaturia and rickets. *J Endocrinol*. 2004; 183: R1eR9.
14. Kittrawee Kritmetapak, Rajiv Kumar Phosphatonins: From Discovery to Therapeutics. *Endocrine Practice journal homepage: www.endocrinepractice.org*, <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.09.007>.
15. Whyte M.P., Zhang F., Wenkert D. et al. Hyperphosphatemia with low FGF7 and normal FGF23 and sFRP4 levels in the circulation characterizes pediatric hypophosphatasia. *Bone*. 2020; 134: 115300.
16. Gayan-Ramirez G., Janssens W. Vitamin D Actions: The Lung Is a Major Target for Vitamin D, FGF23, and Klotho. *JBM R Plus*. 2021; 5(12): e10569. DOI: 10.1002/jbm4.10569.
17. Mathyssen C., Aelbrecht C., Serré J. et al. Local expression profiles of vitamin D-related genes in airways of COPD patients. *Respir Res*. 2020; 21(1): 137. DOI: 10.1186/s12931-020-01405-0.
18. Аверина И.А., Сергиенко Д.Ф. Течение хронических заболеваний легких у детей в призме полиморфизма FokI гена VDR. *Фарматека*. 2020; 27(9): 81–5. DOI 10.18565/pharmateca.2020.9.81-85. EDN VESEEH.
19. Krick S., Grabner A., Baumlin N. et al. Fibroblast growth factor 23 and Klotho contribute to airway inflammation. *Eur Respir J*. 2018; 52: 1800236. DOI: 10.1183/13993003.00236-2018.
20. Barnes J.W., Duncan D., Helton S. et al. Role of fibroblast growth factor 23 and klotho cross talk in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2019; 317: L141–54. DOI: 10.1152/ajplung.00246.2018.
21. Gao W., Yuan C., Zhang J. et al. Klotho expression is reduced in COPD airway epithelial cells: effects on inflammation and oxidant injury. *Clin Sci (Lond)*. 2015; 129: 1011–23.
22. Zhang J., Cao K., Pastor J.V. et al. Alpha-Klotho, a critical protein for lung health, is not expressed in normal lung. *FASEB Bio Advances*. 2019; 1: 675–87. DOI: 10.1096/fba.2019-00016.
23. Ashley B. et al. Placental uptake and metabolism of 25(OH) vitamin D determine its activity within the fetoplacental unit. *eLife*. 2022. DOI: 10.7554/eLife.71094.
24. Mandell E., Seedorf G.J., Ryan S. et al. Antenatal endotoxin disrupts lung vitamin D receptor and 25-hydroxyvitamin D 1α-hydroxylase expression in the developing rat. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015; 309: L1018–26.
25. Hart P.H., Lucas R.M., Walsh J.P. et al. Vitamin D in fetal development: findings from a birth cohort study. *Pediatrics*. 2015; 135: e167–73.
26. Feng H., Xun P., Pike K. et al. In utero exposure to 25 hydroxyvitamin D and risk of childhood asthma, wheeze, and respiratory tract infections: a meta-analysis of birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139: 1508–17.
27. Augusto A Litonjua, Vincent J Carey, Nancy Laranjo et al. Six-Year Follow-up of a Trial of Antenatal Vitamin D for Asthma Reduction. *N Engl J Med*. 2020; 382(6): 525–33 DOI: 10.1056/NEJMoa1906137.
28. Журавлева Л.Н., Новикова В.И. Витамин Д и антимикробные пептиды при врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2021; 1: 13–9. DOI: 10.14427/jipai.2021.1.13. EDN ASHJTU.
29. Britt RDJ., Faksh A., Vogel E.R. et al. Vitamin D attenuates cytokine-induced remodeling in human fetal airway smooth muscle cells. *J Cell Physiol*. 2015; 230: 1189–98. DOI: 10.1002/jcp.24953.
30. Zhang J., Cao K., Pastor J.V. et al. Alpha-Klotho, a critical protein for lung health, is not expressed in normal lung. *FASEB BioAdvances*. 2019; 1: 675–87. DOI: 10.1096/fba.2019-00016.
31. Li P., Xu X., Cao E. et al. Vitamin D deficiency causes defective resistance to *Aspergillus fumigatus* in mice via aggravated and sustained inflammation. *PLoS One*. 2014; 9: e99805. DOI: 10.1371/journal.pone.0099805.
32. Heulens N., Korf H., Cielen N. et al. Vitamin D deficiency exacerbates COPD-like characteristics in the lungs of cigarette smoke-exposed mice. *Respir Res*. 2015; 16: 110. DOI: 10.1186/s12931-015.

33. Krick S., Baumlin N., Aller S.P. et al. Klotho inhibits interleukin-8 secretion from cystic fibrosis airway epithelia. *Sci Rep.* 2017; 7: 14388. DOI: 10.1038/s41598-017-14811.
34. Barnes J.W., Duncan D., Helton S. et al. Role of fibroblast growth factor 23 and klotho cross talk in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2019; 317: L141–54. DOI: 10.1152/ajplung.00246.2018.
35. Krick S., Grabner A., Baumlin N. et al. Fibroblast growth factor 23 and Klotho contribute to airway inflammation. *Eur Respir J.* 2018; 52: 1800236. DOI: 10.1183/13993003.00236-2018.
36. Shou-En Wu., Wei-Liang Chen Soluble klotho as an effective biomarker to characterize inflammatory states *Ann. Med.* 2022; 54(1): 1520–9. DOI: 10.1080/07853890.2022.2077428.
37. Chaeuk Chung, Prashanta Silwal, Insop Kim et al. Vitamin D-Cathelicidin Axis: at the Crossroads between Protective Immunity and Pathological Inflammation during Infection. *Immune Netw.* 2020; 20(2): e12. English. Published online Feb 11, 2020. <https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e12>.
38. Schrupf J.A., Amatngalim G.D., Veldkamp J.B. et al. Proinflammatory cytokines impair vitamin D-induced host defense in cultured airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017; 56: 749–76. DOI: 10.1183/13993003.01009-2017.
39. Heulens N., Korf H., Mathysen C. et al. 1,25 Dihydroxyvitamin D modulates antibacterial and inflammatory response in human cigarette smoke exposed macrophages. *PLoS One.* 2016; 11: e0160482. DOI: 10.1371/journal.pone.0160482.
40. Wang Z., Zhang H., Sun X., Ren L. The protective role of vitamin D₃ in a murine model of asthma via the suppression of TGF-β/Smad signaling and activation of the Nrf2/HO-1 pathway. *Mol Med Rep.* 2016; 14: 2389–96.
41. Ravikumar P., Ye J., Zhang J. et al. Klotho protects against oxidative damage in pulmonary epithelia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2014; 307: L566–75.
42. Zhang R., Zhao H., Dong H. et al. 1α,25-Dihydroxyvitamin D₃ counteracts the effects of cigarette smoke in airway epithelial cells. *Cell Immunol.* 2015; 295: 137–14.
43. DiFranco K.M., Mulligan J.K., Sumal A.S., Diamond G. Induction of CFTR gene expression by 1,25(OH)₂ vitamin D₃, 25OH vitamin D₃, and vitamin D₃ in cultured human airway epithelial cells and in mouse airways. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017; 173: 323–32.
1. Portales-Castillo I., Simic P. PTH, FGF-23, Klotho and Vitamin D as regulators of calcium and phosphorus: Genetics, epigenetics and beyond. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 992666. DOI: 10.3389/fendo.2022.992666.
2. Gayan-Ramirez G. Vitamin D Actions: The Lung Is a Major Target for Vitamin D, FGF23, and Klotho *JBM Plus.* 2021; 512: e10569. DOI: 10.1002/jbm4.10569.
3. Belykh N.A., Piznyur I.V. Sovremennyye predstavleniya o roli vitamina D v patogeneze bronkhial'noy astmy u detey. [Modern ideas about the role of vitamin D in the pathogenesis of bronchial asthma in children]. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium).* 2020; 8(4): 617–28. DOI: 10.23888/HMJ202084617-628. (In Russian).
4. Averina I.A., Sergiyenko D.F. Vliyaniye vitamina D na techeniye khronicheskikh zabolevaniy legkikh u detey. [The effect of vitamin D on the course of chronic lung diseases in children]. *Farmateka.* 2020; 27(14): 81–6. DOI 10.18565/pharmateca.2020.14.81-86. EDN LISQVX. (In Russian).
5. Averina I.A., Sergiyenko D.F. Izmeneniya pokazateley syvorotochnogo 25 (OH) D u detey s mukovistsidozom. [Changes in serum 25(OH)D levels in children with cystic fibrosis]. *Aktual'nyye voprosy sovremennoy meditsiny: materialy III Mezhdunarodnoy konferentsii Prikaspiyskikh gosudarstv, Astrakhan', 4–5 oktyabrya 2018 goda. Astrakhan': Astrakhanskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet.* 2018: 12–3. EDN YYLNJJ. (In Russian).
6. Bui D.S., Burgess J.A., Lowe A.J. et al. Childhood lung function predicts adult chronic obstructive pulmonary disease and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196: 39–46. DOI: 10.1164/rccm.201606-1272OC.
7. Limketkai B.N., Mullin G.E., Limsui D., Prian A.M. Role of Vitamin D in inflammatory bowel disease. *Nutr Clin Pract.* 2017; 32: 337–45. DOI: 10.1177/0884533616674492.
8. Kritmetapak K., Kumar R. Phosphatonins: From Discovery to Therapeutics. *Endocr Pract.* 2023; 29(1): 69–79. DOI: 10.1016/j.eprac.2022.09.007.
9. Olauson H., Mencke R., Hillebrands J.L., Larson T.E. Tissue expression and source of circulating αKlotho. *Bone.* 2017; 100: 19–35. DOI: 10.1016/j.bone.2017.03.043.
10. Ho B.B., Bergwitz C. FGF23 signaling and physiology. *J Mol Endocrinol.* 2021; 66: R23eR32.
11. Masanobu Kawai. The FGF23/Klotho axis in the regulation of mineral and metabolic homeostasis. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016; 28(1): 55–67. DOI: 10.1515/hmbci-2015-006.
12. Gayan-Ramirez G. Vitamin D Actions: The Lung Is a Major Target for Vitamin D, FGF23, and Klotho *JBM Plus.* 2021; 5(12): e10569. DOI: 10.1002/jbm4.10569.
13. Bresler D., Bruder J., Mohnike K. et al. Serum MEPE-ASARM peptides are elevated in X-linked rick-

REFERENCES

- ets (HYP): implications for phosphaturia and rickets. *J Endocrinol.* 2004; 183: R1eR9.
14. Kittrawee Kritmetapak, Rajiv Kumar Phosphatonins: From Discovery to Therapeutics. *Endocrine Practice journal homepage: www.endocrinepractice.org*, <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.09.007>.
 15. Whyte M.P., Zhang F., Wenkert D. et al. Hyperphosphatemia with low FGF7 and normal FGF23 and sFRP4 levels in the circulation characterizes pediatric hypophosphatasia. *Bone.* 2020; 134: 115300.
 16. Gayan-Ramirez G., Janssens W. Vitamin D Actions: The Lung Is a Major Target for Vitamin D, FGF23, and Klotho. *JBMR Plus.* 2021; 5(12): e10569. DOI: 10.1002/jbm4.10569.
 17. Mathysen C., Aelbrecht C., Serré J. et al. Local expression profiles of vitamin D-related genes in airways of COPD patients. *Respir Res.* 2020; 21(1): 137. DOI: 10.1186/s12931-020-01405-0.
 18. Averina I.A., Sergiyenko D.F. *Techeniye khronicheskikh zabolovaniy legkikh u detey v prizme polimorfizma Fokl gena VDR.* [The course of chronic lung diseases in children in the prism of the Fokl polymorphism of the VDR gene]. *Farmateka.* 2020; 27(9): 81–5. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.9.81-85. EDN VESEEH. (In Russian).
 19. Krick S., Grabner A., Baumlin N. et al. Fibroblast growth factor 23 and Klotho contribute to airway inflammation. *Eur Respir J.* 2018; 52: 1800236. DOI: 10.1183/13993003.00236-2018.
 20. Barnes J.W., Duncan D., Helton S. et al. Role of fibroblast growth factor 23 and klotho cross talk in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2019; 317: L141–54. DOI: 10.1152/ajplung.00246.2018.
 21. Gao W., Yuan C., Zhang J. et al. Klotho expression is reduced in COPD airway epithelial cells: effects on inflammation and oxidant injury. *Clin Sci (Lond).* 2015; 129: 1011–23.
 22. Zhang J., Cao K., Pastor J.V. et al. Alpha-Klotho, a critical protein for lung health, is not expressed in normal lung. *FASEB Bio Advances.* 2019; 1: 675–87. DOI: 10.1096/fba.2019-00016.
 23. Ashley B. et al. Placental uptake and metabolism of 25(OH) vitamin D determine its activity within the fetoplacental unit. *eLife.* 2022. DOI: 10.7554/eLife.71094.
 24. Mandell E., Seedorf G.J., Ryan S. et al. Antenatal endotoxin disrupts lung vitamin D receptor and 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase expression in the developing rat. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015; 309: L1018–26.
 25. Hart P.H., Lucas R.M., Walsh J.P. et al. Vitamin D in fetal development: findings from a birth cohort study. *Pediatrics.* 2015; 135: e167–73.
 26. Feng H., Xun P., Pike K. et al. In utero exposure to 25 hydroxyvitamin D and risk of childhood asthma, wheeze, and respiratory tract infections: a meta-analysis of birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139: 1508–17.
 27. Augusto A Litonjua, Vincent J Carey, Nancy Laranjo et al. Six-Year Follow-up of a Trial of Antenatal Vitamin D for Asthma Reduction. *N Engl J Med.* 2020; 382(6): 525–33 DOI: 10.1056/NEJMoa1906137.
 28. Zhuravleva L.N., Novikova V.I. Vitamin D i antimikrobynye peptidy pri vrozhdennoy pnevmonii u nedonoshennykh novorozhdennykh. [Vitamin D and antimicrobial peptides for congenital pneumonia in premature newborns]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya.* 2021; 1: 13–9. DOI: 10.14427/jipai.2021.1.13. EDN ASHJTU. (In Russian).
 29. Britt RDJ., Faksh A., Vogel E.R. et al. Vitamin D attenuates cytokine-induced remodeling in human fetal airway smooth muscle cells. *J Cell Physiol.* 2015; 230: 1189–98. DOI: 10.1002/jcp.24953.
 30. Zhang J., Cao K., Pastor J.V. et al. Alpha-Klotho, a critical protein for lung health, is not expressed in normal lung. *FASEB BioAdvances.* 2019; 1: 675–87. DOI: 10.1096/fba.2019-00016.
 31. Li P., Xu X., Cao E. et al. Vitamin D deficiency causes defective resistance to *Aspergillus fumigatus* in mice via aggravated and sustained inflammation. *PLoS One.* 2014; 9: e99805. DOI: 10.1371/journal.pone.0099805.
 32. Heulens N., Korf H., Cielen N. et al. Vitamin D deficiency exacerbates COPD-like characteristics in the lungs of cigarette smoke-exposed mice. *Respir Res.* 2015; 16: 110. DOI: 10.1186/s12931-015.
 33. Krick S., Baumlin N., Aller S.P. et al. Klotho inhibits interleukin-8 secretion from cystic fibrosis airway epithelia. *Sci Rep.* 2017; 7: 14388. DOI: 10.1038/s41598-017-14811.
 34. Barnes J.W., Duncan D., Helton S. et al. Role of fibroblast growth factor 23 and klotho cross talk in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2019; 317: L141–54. DOI: 10.1152/ajplung.00246.2018.
 35. Krick S., Grabner A., Baumlin N. et al. Fibroblast growth factor 23 and Klotho contribute to airway inflammation. *Eur Respir J.* 2018; 52: 1800236. DOI: 10.1183/13993003.00236-2018.
 36. Shou-En Wu., Wei-Liang Chen Soluble klotho as an effective biomarker to characterize inflammatory states *Ann Med.* 2022; 54(1): 1520–9. DOI: 10.1080/07853890.2022.2077428.
 37. Chaeuk Chung, Prashanta Silwal, Insop Kim et al. Vitamin D-Cathelicidin Axis: at the Crossroads between Protective Immunity and Pathological Inflammation during Infection. *Immune Netw.* 2020; 20(2): e12. English. Published online Feb 11, 2020. <https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e12>.
 38. Schrumph J.A., Amatngalim G.D., Veldkamp J.B. et al. Proinflammatory cytokines impair vita-

- min D-induced host defense in cultured airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017; 56: 749–76. DOI: 10.1183/13993003.01009-2017.
39. Heulens N., Korf H., Mathysen C. et al. 1,25 Dihydroxyvitamin D modulates antibacterial and inflammatory response in human cigarette smoke exposed macrophages. *PLoS One.* 2016; 11: e0160482. DOI: 10.1371/journal.pone.0160482.
40. Wang Z., Zhang H., Sun X., Ren L. The protective role of vitamin D₃ in a murine model of asthma via the suppression of TGF- β /Smad signaling and activation of the Nrf2/HO-1 pathway. *Mol Med Rep.* 2016; 14: 2389–96.
41. Ravikumar P., Ye J., Zhang J. et al. Klotho protects against oxidative damage in pulmonary epithelia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2014; 307: L566–75.
42. Zhang R., Zhao H., Dong H. et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ counteracts the effects of cigarette smoke in airway epithelial cells. *Cell Immunol.* 2015; 295: 137–14.
43. DiFranco K.M., Mulligan J.K., Sumal A.S., Diamond G. Induction of CFTR gene expression by 1,25(OH)₂ vitamin D₃, 25OH vitamin D₃, and vitamin D₃ in cultured human airway epithelial cells and in mouse airways. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017; 173: 323–32.