



УДК 577.161.23; 616.921.5; 616.36

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-3-2071>

Влияние разных доз парикальцитола на экспрессию рецепторов к витамину D в ткани печени мышей

Т. П. Сатаева , В. Ю. Малыгина, А. А. Давыдова, М. А. Кривенцов, А. К. Гуртовая

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» (ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7

 **Контактное лицо:** Сатаева Татьяна Павловна. **E-mail:** tanzcool@mail.ru

ORCID: Т. П. Сатаева – <https://orcid.org/0000-0001-6451-7285>;
В. Ю. Малыгина – <https://orcid.org/0000-0002-7681-6773>;
А. А. Давыдова – <https://orcid.org/0000-0003-0843-1465>;
М. А. Кривенцов – <https://orcid.org/0000-0001-5193-4311>;
А. К. Гуртовая – <https://orcid.org/0000-0001-8633-1166>.

Статья поступила: 03.04.2025

Статья принята в печать: 25.07.2025

Статья опубликована: 25.07.2025

Резюме

Введение. Применение высоких доз витамина D приводит к нежелательным побочным эффектам, таким как гиперкальциемия. Парикальцитол (ПК) – это биологически активное синтетическое вещество, которое селективно связывается с внутриклеточными рецепторами витамина D и не вызывает гиперкальциемию. Известно о влиянии данного препарата на метаболические пути, секрецию паратиреоидного гормона, астму и фиброз печени, что подтверждает его широкий клинический потенциал. Однако влиянию разных доз ПК на состояние клеток печени, которые являются важнейшим местом его метаболизма, посвящены единичные публикации.

Цель. Изучить влияние внутрибрюшинного введения разных доз ПК на степень активации рецепторов к витамину D и провести морфологическую оценку состояния ткани печени у мышей.

Материалы и методы. В эксперименте использовали самцов мышей линии BALB/c без внешних патологических признаков, весом 16–18 г и возрастом 4–6 недель, которых разделили на 4 группы. Здоровые животные контрольной группы получали внутрибрюшинно по 100 мкл физраствора. Животные из 2, 3 и 4-й групп получали ПК внутрибрюшинно в дозе 25, 50 и 100 нг/мышь соответственно на 1, 2, 4 и 7-й день. Выведение из эксперимента осуществлялось на 10-й или на 21-й день после начала эксперимента. Гистологическую оценку тканей печени выведенных из эксперимента на 10-й день животных проводили согласно общепринятым гистологическим методикам. Иммуногистохимическое исследование проводили в автоматическом режиме в иммуногистостейнере Bond™- maX (Leica, Германия). Использовали первичные кроличьи поликлональные антитела к рецептору витамина D.

Результаты и обсуждение. Введение ПК в разных дозах закономерно повышало общее количество клеток печени, экспрессирующих VDR, преимущественно за счет иммунных клеток. Увеличение процентного количества интенсивно окрашенных непаренхиматозных клеток (++++ и +++) наблюдалось к 21-му дню эксперимента и составило в подгруппе 2.2 – 56,0 %, 3.2 – 46,6 % и 4.2 – 48,0 %, в контрольной группе это значение составило 39,5 %. Наиболее близкое к контролю строение ткани печени наблюдалось у животных, которые получали ПК в дозе 25 нг/мышь. В группах мышей, где животные получали ПК в дозах 50 нг/мышь и 100 нг/мышь, отмечались определенные морфологические изменения, носящие преимущественно дистрофический и дисциркуляторный характер, что отражало токсическое влияние этих доз ПК на метаболизм гепатоцитов.

Заключение. Введение разных доз парикальцитола приводит к повышению экспрессии VDR преимущественно в непаренхиматозных клетках печени, осуществляющих иммунные функции. Экспрессия VDR в гепатоцитах всех подгрупп возростала к 10-му дню наблюдения и снижалась к 21-му дню, что, вероятно, было обусловлено гибелью этих клеток. Микроскопическое исследование показало, что использование ПК у здоровых мышей приводит к определенным дозозависимым изменениям в печени, наименее токсичной является доза ПК 25 нг/мышь.

Ключевые слова: гепатоциты, клетки Купфера, дистрофия, иммуногистохимия

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

© Сатаева Т. П., Малыгина В. Ю., Давыдова А. А., Кривенцов М. А., Гуртовая А. К., 2025

© Sataieva T. P., Malygina V. Yu., Davydova A. A., Kriventsov M. A., Gurtovaya A. K., 2025

Вклад авторов. Т. П. Сатаева – научное руководство работой, разработка дизайна рукописи и её написание, анализ и интерпретация статистических данных. В. Ю. Малыгина – сбор данных, выполнение практической части исследования, написание рукописи. А. А. Давыдова – выполнение практической части исследования. М. А. Кривенцов и А. К. Гуртовая – анализ и интерпретация статистических данных. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Финансирование. Источник финансирования. Исследование поддержано грантом РФФ 23-15-20015, соглашение от 20.04.2023.

Для цитирования: Сатаева Т. П., Малыгина В. Ю., Давыдова А. А., Кривенцов М. А., Гуртовая А. К. Влияние разных доз парикальцитола на экспрессию рецепторов к витамину D в ткани печени мышей. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(3):188–195. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-3-2071>

Effect of different doses of paricalcitol on the expression of vitamin D receptors in mice liver tissue

Tatiana P. Sataieva✉, Veronika Yu. Malygina, Alexandra A. Davydova, Maxim A. Kriventsov, Anna K. Gurtovaya

Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University. 5/7, Lenina Boulevard, Simferopol, Republic of Crimea, 295051, Russia

✉ **Corresponding author:** Tatiana P. Sataieva. **E-mail:** tanzcool@mail.ru

ORCID: Tatiana P. Sataieva – <https://orcid.org/0000-0001-6451-7285>;
Veronika Yu. Malygina – <https://orcid.org/0000-0002-7681-6773>;
Alexandra A. Davydova – <https://orcid.org/0000-0003-0843-1465>;
Maxim A. Kriventsov – <https://orcid.org/0000-0001-5193-4311>;
Anna K. Gurtovaya – <https://orcid.org/0000-0001-8633-1166>.

Received: 03.04.2025

Accepted: 25.07.2025

Published: 25.07.2025

Abstract

Introduction. The high doses of vitamin D lead to undesirable side effects such as hypercalcemia. Paricalcitol (PC) is a biologically active synthetic substance that selectively binds to intracellular vitamin D receptors and does not cause hypercalcemia. The effect of this drug on metabolic pathways, parathyroid hormone secretion, asthma and liver fibrosis is known, which confirms its wide clinical potential. However, only a few publications have been devoted to the effect of different doses of PC on the state of liver cells, which are the most important site of its metabolism.

Aim. To study the effect of intraperitoneal administration of different doses of paricalcitol on the degree of activation of vitamin D receptors and to conduct a morphological assessment of the state of liver tissue in mice.

Materials and methods. The experiment involved male BALB/c mice without external pathological signs, weighing 16–18 g and aged 4–6 weeks, which were divided into 4 groups. Healthy animals of the control group received 100 µl of saline solution intraperitoneally. Animals from the groups 2, 3, and 4 received PC intraperitoneally at the doses of 25 ng/mouse, 50 ng/mouse, and 100 ng/mouse, respectively on the days 1, 2, 4, and 7. Sacrifice was performed on the 10th or 21st day after the onset of the experiment. Histological assessment of liver tissues of animals removed from the experiment on day 10 was performed according to generally accepted histological methods. Immunohistochemical examination was performed automatically in a Bond™- maX immunohistostainer (Leica, Germany). Primary rabbit polyclonal antibodies to the vitamin D receptor were used.

Results and discussion. The introduction of PC in different doses consistently increased the total number of liver cells expressing VDR, mainly due to immune cells. An increase in the percentage of intensely stained non-parenchymatous cells (++++ and +++) was observed by the 21st day of the experiment and amounted to 56.0 % in subgroup 2.2, 3.2 – 46.6 % and 4.2 – 48.0 %, in the control group this value was 39.5 %. The liver tissue structure closest to the control was observed in animals that received PC at a dose of 25 ng/mouse. In the groups of mice where the animals received PC at doses of 50 ng/mouse and 100 ng/mouse, certain morphological changes were noted, mainly of a dystrophic and discirculatory nature, which reflected the toxic effect of these doses of PC on the metabolism of hepatocytes.

Conclusion. The administration of different doses of PC leads to an increase in VDR expression mainly in non-parenchymatous liver cells that perform immune functions. VDR expression in hepatocytes of all subgroups increased by the 10th day of observation and decreased by the 21st day, which was probably due to the death of these cells. Microscopic examination showed that the use of PC in healthy mice leads to certain dose-dependent changes in the liver, the least toxic dose of PC is 25 ng/mouse.

Keywords: hepatocytes, Kupffer cells, dystrophy, immunohistochemistry

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Tatiana P. Sataieva – scientific supervision of the work, development of the design of the manuscript and its writing, analysis and interpretation of statistical data. Veronika Yu. Malygina – collecting data, performing the practical part of the study, writing the manuscript. Alexandra A. Davydova – performance of the practical part. Maxim A. Kriventsov and Anna K. Gurtovaya – analysis and interpretation of statistical data. All authors participated in the discussion of the results.

Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation grant 23-15-20015, agreement dated 04/20/2023.

For citation: Sataieva T. P., Malygina V. Yu., Davydova A. A., Kriventsov M. A., Gurtovaya A. K. Effect of different doses of paricalcitol on the expression of vitamin D receptors in mice liver tissue. *Drug development & registration*. 2025;14(3):188–195. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-3-2071>

ВВЕДЕНИЕ

Витамин D и его метаболиты необходимы для обеспечения различных физиологических процессов путем регулирования баланса кальция и фосфора [1–3]. В клинических и экспериментальных исследованиях показано, что витамин D может уменьшать окислительный стресс и воспаление, а также способен оказывать разнообразное воздействие на сердечно-сосудистую, репродуктивную, выделительную и иммунную системы, помимо своей важной роли в минерализации костной ткани [4–7].

Витамин D проявляет свое действие через рецепторы витамина D (VDR), которые были признаны частью суперсемейства ядерных рецепторов, которые присутствуют не только в тканях, участвующих в проявлении классических эффектов витамина D (таких как кости, кожа, кишечник и почки), но и в «неклассических» тканях (таких как мозг, сердце, печень, мышцы и жировая ткань) [8]. Эти рецепторы со своими лигандами в целевых клетках опосредуют разнообразные биологические эффекты, тем самым регулируя транскрипцию целевых генов (геномный путь в «неклассических» тканях) [9].

Витамин D и его рецепторы играют важную роль в модуляции воспалительных процессов и иммунной функции. Многие исследования как *in vivo*, так и *in vitro* продемонстрировали, что витамин D подавляет воспаление в тканях за счет снижения выработки провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 6 (ИЛ-6), ИЛ-8, ИЛ-12, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерферон γ (ИФН- γ) [10, 11]. VDR экспрессируются во многих клетках иммунной системы, включая моноциты, макрофаги, а также дендритные клетки, и могут быть перспективной мишенью при заболеваниях печени [12].

Природные формы витамина D обладают сходной фармакологической активностью и обеспечивают терапевтический эффект, как правило, за счет высоких доз, что нередко приводит к нежелательным побочным эффектам, главным образом к гиперкальциемии, включая кальцификацию кровеносных артерий и нефрокальциноз [13, 14].

В настоящее время разрабатываются новые производные витамина D с оптимизированной селективностью к рецепторам и сниженной системной токсичностью, что повышает их терапевтическую эффективность против рака, аутоиммунных расстройств и воспалительных заболеваний. В клинической практике применяются несколько аналогов витамина D, такие как альфакальцидол, парикальцитол и фалекальцитриол [15].

Парикальцитол (ПК) (19-нор-1,25-дигидроксивитамин D₂) является синтетическим аналогом D₂, который селективно связывается с рецептором витамина D и предотвращает секрецию паратиреоидного гормона. Препарат широко используется для лечения и профилактики вторичного гиперпаратиреоза при хронической почечной недостаточности. Кроме того, имеются сведения о противовоспалительных и антиоксидантных свойствах ПК [16]. В клинической практике ПК применяется для лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хроническим поражением почек [17]. Недавнее исследование показало, что ПК замедляет экспрессию провоспалительных факторов, вызванных транслокацией NF- κ B из цитоплазмы в ядро, тем самым улучшая течение экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита. Более того, было показано, что препарат способен уменьшать экспериментальный интерстициальный фиброз почек, вызванный хронической почечной недостаточностью, за счет влияния на рецепторы ренина и ангиотензина и уменьшения воспаления [17]. Также было обнаружено, что ПК уменьшает повреждение печени, вызванное перевязкой желчных протоков, за счет подавления окислительного стресса [18]. Однако влиянию различных доз ПК на состояние клеток печени, которые являются важнейшим местом его метаболизма, посвящены единичные публикации.

Цель. Изучить влияние внутрибрюшинного введения разных доз ПК на степень активации рецепторов к витамину D и провести морфологическую оценку состояния ткани печени у мышей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эксперименте использовали самцов мышей линии BALB/c без внешних патологических признаков, весом 16–18 г и возрастом 4–6 недель. Животных разделили на следующие группы и подгруппы, представленные на рисунке 1.

Гистологическую оценку тканей печени выведенных на 10-й день из эксперимента животных проводили согласно общепринятым гистологическим методикам. Образцы печени, фиксированные 10%-м формалином, заливали в парафин и получали срезы толщиной 5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином.

Иммуногистохимическое исследование проводили в автоматическом режиме в иммуногистостейнере Bond™- maX (Leica, Германия). Использовали первичные кроличьи поликлональные антитела к рецептору витамина D (Affinity, cat. № DF6917, разведение 1:100). Визуализацию проводили с системой детекции BOND Funding Polymer Detection System (Leica, Великобритания). Микроскопический анализ

выполняли с помощью системы видеомикроскопии (микроскоп DM2000, камера DFC295, Leica, Германия). Количество позитивных клеток подсчитывали в 10 полях зрения при увеличении $\times 400$. Интенсивность окрашивания оценивали как слабую «+» (светло-коричневое окрашивание), среднюю «++» (коричневое окрашивание) и сильную «+++ /++++» (темно-коричневое окрашивание).

Исследование было одобрено протоколом заседания комитета по этике № 10 от 23.11.2021 ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского». Работу с животными осуществляли в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (приказ Минвуза № 724 от 13.11.1984).

Полученные в ходе исследования данные обрабатывали с помощью пакета статистических программ STATISTICA 10.0, используя критерий Шапиро – Уилка для проверки нормальности распределения, дисперсионный анализ, метод Шеффе и критерий Даннета. Уровень значимости $p < 0,05$



Рисунок 1. Дизайн исследования

Figure 1. Design of the experiment

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Введение ПК повышало общее количество клеток печени, экспрессирующих VDR, при различных концентрациях и сроках наблюдения (таблица 1). Увеличение процентного количества интенсивно окрашенных клеток (++++ и +++) наблюдалось во всех экспериментальных группах на 21-й день эксперимента и составило в подгруппе 2.2 – 56,0 %, 3.2 – 46,6 % и 4.2 – 48,0 %, в контрольной группе это значение составило 39,5 %. Эти результаты указывают на вероятность того, что витамин D и его аналоги способны активно и длительно воздействовать на клетки печени через геномные пути (неклассические эффекты).

Экспрессия VDR в печени демонстрирует значительные различия в зависимости от типа клеток и дозы введения ПК. В гепатоцитах мышей контрольной группы экспрессия VDR была заметно низкая (+/+),

тогда как в непаренхиматозных клетках, включая клетки Купфера, печеночные синусоидальные эндотелиальные клетки, холангиоциты и печеночные звездчатые клетки, регистрировались более высокие уровни ядерной экспрессии (+++ /++++).

Введение дозы 25 нг/мышь к 21-му дню наблюдения статистически значимо повышало количество положительных клеток печени, экспрессирующих VDR, по сравнению с контролем и 10-м днем наблюдения главным образом за счет увеличения экспрессии в непаренхиматозных иммунных клетках на фоне ее небольшого снижения в гепатоцитах. В течение многих лет считалось, что ключевой ролью витамина D во врожденном иммунитете является его способность стимулировать дифференцировку моноцитов-предшественников в более зрелые фагоцитарные макрофаги, также была продемонстрирована четкая связь

Таблица 1. Количество иммунопозитивно окрашенных к VDR клеток печени

Table 1. Number of liver cells immunopositively stained for VDR

Подгруппы Subgroups	Доза, срок ВиЭ Dose, period of sacrifice	Количество положительно окрашенных клеток, % от всех положительно окрашенных Number of positively stained cells, % of all positively stained cells				Сумма положительно окрашенных клеток Sum of positively stained cells
		Интенсивность окрашивания Color intensity of cell nucleus				
		++++	+++	++	+	
1	Контроль Control	18,2 ± 1,1	90,6 ± 6,3	79,2 ± 3,2	87,8 ± 2,5	275,8 ± 7,4
		6,6 %	32,8 %	28,7 %	31,8 %	100,0 %
2.1	ПК 25, 10-й день PC 25, Day 10	38,8 ± 3,3	84 ± 7,8	82,4 ± 4,1	92 ± 4,1	297,2 ± 9,4* **
		13,1 %	28,3 %	27,7 %	30,9 %	100 %
2.2	ПК 25, 21-й день PC 25, day 21	83,8 ± 6,4	98,2 ± 2,6	77,6 ± 2,6	71 ± 2,4	330,6 ± 6,4* ***
		25,3 %	29,7 %	23,5 %	21,5 %	100 %
3.1	ПК 50, 10-й день PC 50, day 10	13 ± 2,4	71,6 ± 8,8	92,4 ± 4,1	101,2 ± 8,1	278,2 ± 7,5***
		4,7 %	25,7 %	33,2 %	36,4 %	100
3.2	ПК 50, 21-й день PC 50, day 21	32,8 ± 2,3	109,8 ± 3,4	76,8 ± 5,1	85,6 ± 1,8	304,6 ± 8,4* ** ***
		10,7 %	35,9 %	25,2 %	28,1 %	100 %
4.1	ПК 100, 10-й день PC 100, Day 10	52,4 ± 3,3	91,8 ± 2,1	72,6 ± 1,6	71 ± 6,2	287,8 ± 4,4*** ***
		18,2 %	31,9 %	25,2 %	24,7 %	100 %
4.2	ПК 100, 21-й день PC 100, day 21	65,4 ± 2,6	100,6 ± 5,2	97,2 ± 3,2	82 ± 3,4	345,2 ± 8,3* ***
		18,9 %	29,1 %	28,2 %	23,7 %	100 %

Примечание. * Различие средних с контрольной группой является статистически значимым на уровне значимости $p < 0,01$.

** Различие средних между подгруппой 2.1 и подгруппами 3.2 и 4.1 является статистически значимым на уровне значимости $p < 0,01$ и $p = 0,04$ соответственно.

*** Различие средних между группой 4.2 и подгруппами 2.2, 3.1, 3.2 и 4.1 является статистически значимым на уровне значимости $p < 0,01$.

Note. * The difference in means with the control group is statistically significant at the significance level of $p < 0.01$.

** The difference in means between subgroup 2.1 and subgroups 3.2 and 4.1 is statistically significant at the significance level of $p < 0.01$ and $p = 0.04$, respectively.

*** The difference in means between group 4.2 and subgroups 2.2, 3.1, 3.2 and 4.1 is statistically significant at the significance level of $p < 0.01$.

между витамином D и активацией Toll-подобных рецепторов TLR4 [19].

В 3-й группе, где животные получали более высокую дозу ПК 50 нг/мышь, повышение экспрессии VDR к 21-му дню наблюдалось преимущественно за счет непаренхиматозных клеток +++/++++, количество которых возрастало на 16,2 % по сравнению с 10-м днем на фоне уменьшения процента клеток +/++.

При введении ПК в дозе 100 нг/мышь к 10-му дню происходило резкое увеличение экспрессии во всех клеточных популяциях, при этом последующего увеличения экспрессии VDR к 21-му дню как в гепатоцитах, так и в непаренхиматозных клетках практически не наблюдалось.

При микроскопическом исследовании печени мышей контрольной группы наблюдается классическая гистологическая картина, характерная для здоровых животных. Гепатоциты, организованные в трабекулы, представляют собой крупные полигональные клетки эпителиальной природы, ядра округлой формы с участками гетеро- и эухроматина. В некоторых клетках визуализируются ядрышки. Среди гепатоцитов встречается умеренное количество двуядерных форм. В центре печеночных долек располагаются центральные вены, заполненные эритроцитами, синусоиды не расширены. (рисунок 2).

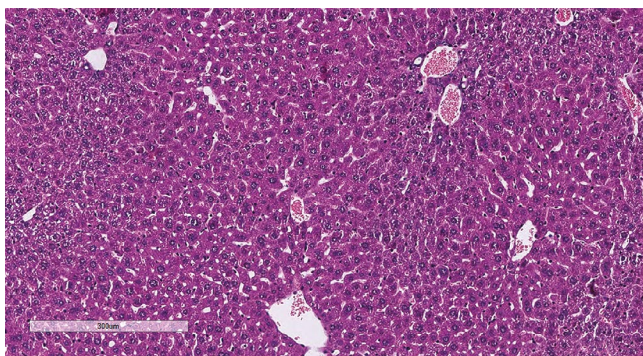


Рисунок 2. Слабо выраженное полнокровие центральных вен в ткани печени животного контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 9,6$

Figure 2. Mild plethora of central veins in liver tissue of the animal in the control group. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 9.6$

Наиболее близкое к контрольной группе строение ткани печени наблюдалось у животных первой экспериментальной группы, которая получала ПК в дозе 25 нг/мышь. У животных отмечались слабо выраженное полнокровие центральных вен и очаговые проявления дистрофических изменений. Гепатоциты со слабыми признаками внутриклеточного отека располагались в перипортальной зоне. Вокруг центральных вен гепатоциты имели обширную эозинофильную мелкозернистую цитоплазму (рисунок 3, А).

В группах мышей, где животные получали ПК в дозах 50 нг/мышь и 100 нг/мышь, отмечались определенные микроскопические изменения, носящие преимущественно дистрофический и дисциркуляторный характер, что отражало токсическое влияние этих доз ПК на метаболизм гепатоцитов. Печеночные дольки теряли свою четкую гексагональную структуру. Рисунок ткани печени в целом выглядел стертым. Центральные вены были резко расширены, заполнены эритроцитами, синусоиды сужены (рисунок 3, Б).

На фоне вакуольной дистрофии гепатоцитов в ткани печени животных 3-й экспериментальной группы определялись множественные двуядерные гепатоциты, что отражало процессы компенсаторной регенерации (рисунок 3, В).

За счет выраженного внутриклеточного отека в печеночных балках отмечалось нарушение нормальной гистоархитектоники, что особенно сильно проявлялось у животных третьей экспериментальной группы, получавших ПК в дозе 100 нг/мышь. Гепатоциты периферической части печеночной дольки демонстрировали более тяжелые дистрофические изменения, их цитоплазма выглядела оптически прозрачной или заполненной крупными вакуолями. Ядра в таких клетках были, как правило, округлые, гиперхромные и располагались центрально (рисунок 3, Г). Можно предположить, что, помимо метаболических нарушений, высокая доза ПК (100 нг/мышь) сама по себе может вызывать выработку провоспалительных цитокинов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение разных доз парикальцитола приводит к повышению экспрессии VDR преимущественно в непаренхиматозных клетках печени, осуществляющих иммунные функции. Экспрессия VDR в гепатоцитах всех подгрупп возрастала к 10-му дню наблюдения и снижалась к 21-му дню, что, вероятно, было обусловлено гибелью этих клеток.

Микроскопическое исследование показало, что использование ПК у здоровых мышей приводит к определенным дозозависимым изменениям в печени. Вероятное перенапряжение адаптационных механизмов приводит к гидропической дистрофии гепатоцитов и компенсаторному увеличению числа двуядерных гепатоцитов в 3-й и 4-й группах. Во 2-й группе такие изменения выявлены не были. При этом у мышей этой экспериментальной группы отмечалась гиперплазия внутриклеточных органелл, которая проявлялась в наличии в цитоплазме множества эозинофильных гранул. Таким образом, у мышей наиболее благоприятным является использование дозировки ПК 25 нг/мышь.

Необходимы дальнейшие исследования для изучения роли витамина D и VDR в метаболизме клеток печени как в норме, так и при патологии.

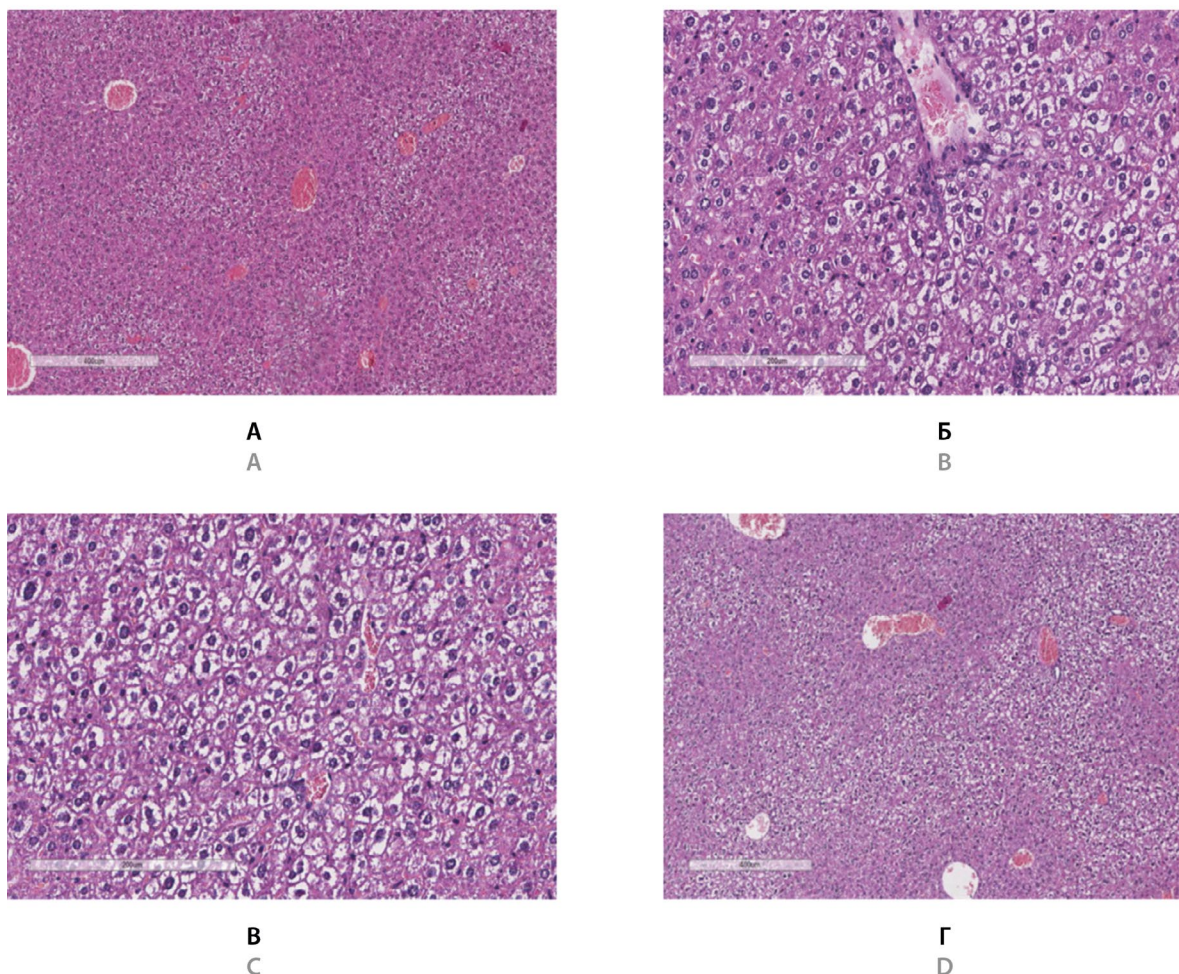


Рисунок 3. Морфологические изменения печени мышей на фоне введения различных доз ПК.

А – полнокровные центральные вены и слабовыраженная гидропическая дистрофия перипортально расположенных гепатоцитов у животного 2-й экспериментальной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 17,2$; **Б** – полнокровные сосуды печени мыши из 3-й экспериментальной группы, получавшей дозу ПК 50 нг/мышь. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 6$; **В** – множественные двуядерные формы гепатоцитов мыши из 3-й экспериментальной группы, получавшей дозу ПК 50 нг/мышь. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 17,2$; **Г** – выраженная гидропическая дистрофия гепатоцитов мыши из 4-й экспериментальной группы, получавшей дозу ПК 100 нг/мышь. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 20$

Figure 3. Morphological changes in the mouse liver after administration of various doses of PC.

A – Congested central veins and mild hydropic degeneration of periportal hepatocytes in an animal of the third experimental group. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 17,2$; **B** – Congestion of liver vessels in mice from the 3rd experimental group that received a dose of PC of 50 ng/mouse. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 6$; **C** – Multiple binuclear forms of hepatocytes in mice from the 3rd experimental group that received a dose of PC of 50 ng/mouse. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 17,2$; **D** – Severe hydropic degeneration of hepatocytes in mice from the 4th experimental group that received a dose of PC of 100 ng/mouse. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 20$

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wimalawansa S.J. Physiological Basis for Using Vitamin D to Improve Health. *Biomedicines*. 2023;11(6):1542. DOI: 10.3390/biomedicines11061542.
2. Tan C.-H. N., Yeo B., Vasanwala R. F., Sultana R., Lee J. H., Chan D. Vitamin D Deficiency and Clinical Outcomes in Critically Ill Pediatric Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the Endocrine Society*. 2025;9(5):bvaf053. DOI: 10.1210/jendso/bvaf053.
3. Chen X., Zhou M., Yan H., Chen J., Wang Y., Mo X. Association of serum total 25-hydroxy-vitamin D concentration and risk of all-cause, cardiovascular and malignancies-specific mortality in patients with hyperlipidemia in the United States. *Frontiers in Nutrition*. 2022;9:971720. DOI: 10.3389/fnut.2022.971720.
4. Warren M. F., Livingston K. A. Implications of Vitamin D Research in Chickens can Advance Human Nutrition and Perspectives for the Future. *Current Developments in Nutrition*. 2021;5(5):nzab018. DOI: 10.1093/cdn/nzab018.

5. Radu I.A., Ognean M.L., Ștef L., Giurgiu D.I., Cucerea M., Gheonea C. Vitamin D: What We Know and What We Still Do Not Know About Vitamin D in Preterm Infants-A Literature Review. *Children*. 2025;12(3):392. DOI: 10.3390/children12030392.
6. Izzo M., Carrizzo A., Izzo C., Cappello E., Cecere D., Ciccarelli M., Iannece P., Damato A., Vecchione C., Pompeo F. Vitamin D: Not Just Bone Metabolism but a Key Player in Cardiovascular Diseases. *Life*. 2021;11(5):452. DOI: 10.3390/life11050452.
7. Phillips E.A., Hendricks N., Bucher M., Maloyan A. Vitamin D Supplementation Improves Mitochondrial Function and Reduces Inflammation in Placentae of Obese Women. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:893848. DOI: 10.3389/fendo.2022.893848.
8. Menger J., Lee Z.-Y., Notz Q., Wallqvist J., Hasan M.S., Elke G., Dworschak M., Meybohm P., Heyland D.K., Stoppe C. Administration of vitamin D and its metabolites in critically ill adult patients: an updated systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Care*. 2022;26(1):268. DOI: 10.1186/s13054-022-04139-1.
9. Huang H.-Y., Lin T.-W., Hong Z.-X., Lim L.-M. Vitamin D and Diabetic Kidney Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(4):3751. DOI: 10.3390/ijms24043751.
10. Masbough F., Kouчек M., Koosha M., Salarian S., Miri M., Raoufi M., Taherpour N., Amniati S., Sistanizad M. Investigating the Effect of High-Dose Vitamin D3 Administration on Inflammatory Biomarkers in Patients with Moderate to Severe Traumatic Brain Injury: A Randomized Clinical Trial. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2024;49(10):643–651. DOI: 10.30476/ijms.2023.99465.3156.
11. Wimalawansa S.J. Rapidly Increasing Serum 25(OH)D Boosts the Immune System, against Infections–Sepsis and COVID-19. *Nutrients*. 2022;14(14):2997. DOI: 10.3390/nu14142997.
12. Zhang Y., Zhou J., Hua L., Li P., Wu J., Shang S., Deng F., Luo J., Liao M., Wang N., Pan X., Yuan Y., Zheng Y., Lu Y., Huang Y., Zheng J., Liu X., Li X., Zhou H. Vitamin D receptor (VDR) on the cell membrane of mouse macrophages participates in the formation of lipopolysaccharide tolerance: mVDR is related to the effect of artesunate to reverse LPS tolerance. *Cell Communication and Signaling*. 2023;21(1):124. DOI: 10.1186/s12964-023-01137-w.
13. Brandenburg V., Ketteler M. Vitamin D and Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: A Critical Appraisal of the Past, Present, and the Future. *Nutrients*. 2022;14(15):3009. DOI: 10.3390/nu14153009.
14. Izzo C., Secondulfo C., Bilancio G., Visco V., Virtuoso N., Migliarino S., Ciccarelli M., Di Pietro P., La Mura L., Damato A., Carrizzo A., Vecchione C. Chronic Kidney Disease with Mineral Bone Disorder and Vascular Calcification: An Overview. *Life*. 2024;14:418. DOI: 10.3390/life14030418.
15. Magagnoli L., Cassia M., Galassi A., Ciceri P., Massó E., Gelpi R., Bover J., Cozzolino M. Vitamin D: are all compounds equal? *Clinical Kidney Journal*. 2025;18(1):i61–i96. DOI: 10.1093/ckj/sfae417.
16. Patel R., Nandini, Kharkwal H., Saha M., Sankaranarayanan M., Sharma S., Chander S. Recent Advancements Towards the Use of Vitamin D Isoforms and the Development of Their Synthetic Analogues as New Therapeutics. *Biomedicines*. 2025;13(4):1002. DOI: 10.3390/biomedicines13041002.
17. Qu Y., Wu Y., Jiang H. Research progress in the pharmacological actions of the multiple effects and selectivity of the vitamin D analogue paricalcitol: a narrative review. *Annals of Palliative Medicine*. 2021;10(10):11177–11190. DOI: 10.21037/apm-21-2249.
18. Jia R., Yang F., Yan P., Ma L., Yang L., Li L. Paricalcitol inhibits oxidative stress-induced cell senescence of the bile duct epithelium dependent on modulating Sirt1 pathway in cholestatic mice. *Free Radical Biology and Medicine*. 2021;169:158–168. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.04.019.
19. Wang S., Huang S., Liu X., He Y., Liu Y. Paricalcitol ameliorates acute kidney injury in mice by suppressing oxidative stress and inflammation via Nrf2/HO-1 signaling. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(2):969. DOI: 10.3390/ijms24020969.