

© Л.Ю.Милованова, И.А.Добросмыслов, Ю.С.Милованов, 2016
УДК [616.61-036.12:546.41-008.9]:547.965

Л.Ю. Милованова¹, И.А. Добросмыслов², Ю.С. Милованов³

ВЛИЯНИЕ КЕТОАНАЛОГОВ НЕЗАМЕНИМЫХ АМИНОКИСЛОТ В СОЧЕТАНИИ С МАЛОБЕЛКОВОЙ ДИЕТОЙ НА ПРОДУКЦИЮ РЕГУЛЯТОРОВ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА – МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИХ БЕЛКОВ: ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ (FGF-23) И АЛЬФА-КЛОТО (α -KLOTNO) У БОЛЬНЫХ С 3Б–4 СТАДИЯМИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

¹Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии, ²клиника внутренних и профессиональных болезней, ³отдел нефрологии научно-исследовательского центра Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Россия

L.Yu. Milovanova¹, I.A. Dobrosmislov², Yu.S. Milovanov³

INFLUENCE OF ESSENTIAL AMINO ACIDS KETOANALOGS AND PROTEIN RESTRICTION TO PHOSPHORIC CALCIUM METABOLISM REGULATORS PRODUCTION – MORPHOGENETIC PROTEINS (FGF-23 AND KLOTNO) IN CKD PATIENTS 3B–4 STAGES

¹Department of Internal, occupational diseases and pulmonology, ²Department of Internal, occupational diseases, ³Department of Research Nephrology Center Institute of Professional Education First Moscow State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценка влияния кетоаналогов незаменимых аминокислот (КНА) и малобелковой диеты на продукцию регуляторов фосфорно-кальциевого обмена – морфогенетических белков FGF-23 и α -Klotho у больных с 3Б–4 стадиями хронической болезни почек (ХБП). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 50 больных с ХБП 3Б–4 стадиями недиабетической этиологии. В зависимости от варианта диеты все больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включены 25 больных, которые в течение 12 мес наблюдения соблюдали малобелковую диету (МБД) – 0,6 г/кг белка в сутки и принимали КНА (кетостерил по 1 табл./5 кг/сут). Во 2-ю группу включили 25 больных, которые весь период наблюдения также придерживались МБД, но по каким-либо причинам не принимали КНА. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и степени снижения СКФ. Наряду с общеклиническими показателями у всех больных во время скрининга и через 12 мес наблюдения были исследованы уровни FGF-23, α -Klotho, фосфора, общего кальция и ПТГ в сыворотке крови, а также проведены биоимпедансный анализ, Эхо-КГ, рентгенография брюшного отдела аорты в боковой проекции и определение скорости пульсовой волны. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Ни у одного больного 1-й группы в течение 12 месяцев не регистрировали нарушения нутриционного статуса. У 5 больных 2-й группы, не принимавших КНА, отмечалось снижение ИМТ и мышечной массы тела. Наряду с этим, у больных 1-й группы отмечены более низкие сывороточные показатели ПТГ и FGF-23 и более высокий уровень α -Klotho, чем среди больных 2-й группы. Кальцинаты в миокарде и аорте, а также нарушение демпфирующей функции сосудов достоверно чаще (16% против 8%, $p < 0,05$ и 20% против 8% соответственно, $p < 0,01$) выявляли во 2-й группе больных. При этом только у пациентов 2-й группы отмечалось достоверное нарастание частоты концентрической гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) (32% против 16%), что обратно коррелировало с СКФ ($r = -0,540$; $p < 0,01$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Применение КНА у больных с ХБП 3Б–4С стадиями, соблюдавших МБД, обеспечивает не только профилактику развития нарушений нутритивного статуса, но и способствует более эффективной коррекции гиперфосфатемии, гипокальциемии, снижению гиперпродукции FGF-23 и увеличению продукции α -Klotho. Повышение уровня α -Klotho в сыворотке крови у обследованных нами пациентов обуславливало уменьшение частоты кальцификации сердца и сосудов, а также формирования концентрического ремоделирования миокарда левого желудочка сердца.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, кетоаналоги незаменимых аминокислот, фактор роста фибробластов-23, α -Klotho, паратгормон, эктопическая кальцификация.

ABSTRACT

AIM: to evaluate the influence of essential amino acids ketoanalogs (EAAK) and low protein diet (LPD) to production of phosphoric calcium metabolism regulators – morphogenetic proteins FGF-23 and Klotho in patients with chronic kidney disease (CKD) stages 3B–4. **PATIENTS AND METHODS:** The study included 50 nondiabetic CKD stage 3B–4 patients which were divided into

Милованова Л.Ю. Тел.: +7-916-164-14-00; E-mail: ludm.milovanova@gmail.com

2 groups depending on the diet type. Group 1 (n=25) got LPD-0.6 grams/kg /day and took EAAK - Ketosteril 1 tab./5 kg/day within 12 observation months; Group 2 (n=25) was comparable to the 1st group by age, sex and GFR reduction degree, also held LPD, but did not take EAAK. FGF-23, alpha - Klotho, phosphorus, total calcium and parathyroid hormone (PTH) serum levels were examined, bioimpedance analysis, echocardiography, abdominal aorta radiography in lateral projection and pulse wave velocity were performed in all patients at the screening time and after 12 months follow. **RESULTS:** None patient of the Group 1 were recorded nutritional status disorders, while in Group 2 five patients marked nutritive disorders: decrease in muscle mass and body mass index. In addition, CKD patients in Group 1 had lower serum PTH, phosphorus and FGF-23 levels ($p < 0,05$) and higher alpha-Klotho serum levels, than patients in Group 2. Heart and aorta calcification, as well as blood vessels damping function violation were detected significantly more [8% versus 16%, $p < 0,05$ and 8% versus 20%, $p < 0,05$, respectively] in 2nd Group patients than in the 1st. Wherein, there was a significant concentric left ventricular hypertrophy degree increase (16% vs. 32%) in Group 2 patients, that was inversely correlated with GFR ($r = -0,540$; $p < 0,01$). **CONCLUSIONS:** EAAK application in CKD stages 3B-4 patients receiving LPD provides not only prevention of nutritional status violations, but also contributes to a more effective correction of hyperphosphatemia, hypocalcemia, decrease hyperproduction of FGF-23 and increase production of alpha-Klotho. Increase of alpha-Klotho production in serum led to reduction in both heart and blood vessels calcification and concentric remodeling of left ventricle myocardium.

Key words: Chronic kidney disease, essential amino acids ketoanalogs, fibroblast growth factor-23 (FGF-23), alpha-Klotho (Klotho), parathyroid hormone (PTH), ectopic calcification.

ВВЕДЕНИЕ

В ряде исследований последних лет показано, что повышение продукции остеocytes FGF-23 при прогрессировании ХБП прямо коррелирует с дисфункцией эндотелия, выраженностью атеросклероза, гипертрофией левого желудочка сердца (ГЛЖ), кальцификацией сосудистой стенки, а также уровнем протеинурии [1–3]. Так, увеличение концентрации в сыворотке крови FGF-23 у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин почти в 6 раз повышало риск развития атеросклероза [4].

Установлено, что увеличение сывороточного уровня FGF-23 является компенсаторной реакцией на ретенцию фосфора, наблюдаемую при прогрессирующем снижении СКФ [2]. В последнее время допускают, что повышение уровня FGF-23 происходит преимущественно вторично в результате снижения почечной продукции α -Klotho, который служит ко-рецептором для FGF-23 [4].

В снижении экспрессии α -Klotho в почках при ХБП могут иметь значение ишемия, оксидативный стресс, повышение уровня ангиотензина II, воспаление, белково-энергетическая недостаточность (БЭН) [5]. Экспериментальное повреждение гена, кодирующего экспрессию белка Klotho, у мышей вызывает оксидативный стресс, сосудистую кальцификацию, патологические переломы, синдром преждевременного старения [6]. Напротив, адекватная продукция α -Klotho обеспечивает антиоксидантный, антиапоптотический эффекты и препятствует преждевременному старению [7]. Замечено, что процессы, сопутствующие прогрессированию ХБП, сходны с процессами старения организма в целом, но происходят ускоренными темпами. Так, пациент 30 лет, получающий диализную терапию, имеет риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений эквивалентный 75–80-летнему человеку из общей популяции [4].

Повышенная экспрессия белка Klotho в эксперименте обеспечивала как почечную, так и сердечно-сосудистую протекцию [6].

Разработка стратегий, направленных на снижение продукции FGF-23 и увеличение продукции α -Klotho в организме, может затормозить темпы прогрессирования ХБП и формирования сердечно-сосудистых осложнений.

В этой связи целью нашего исследования было оценить влияние КНА и ограничения пищевого белка на продукцию регуляторов фосфорно-кальциевого обмена – морфогенетических белков FGF-23 и α -Klotho у больных с ХБП 3Б–4 стадиями.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 50 больных (30 мужчин и 20 женщин, в возрасте от 18 до 65 лет) с ХБП 3Б–4 стадиями, соблюдавших в течение 12 месяцев малобелковую диету (МБД) – 0,6 г/кг белка в сутки. Пациентов распределили на 2 группы. В 1-ю группу (основная группа) включили 25 больных, дополнительно принимавших КНА – Кетостерил по 1 табл./5 кг/сут. 2-ю группу (группа сравнения) составили 25 больных, не принимавших КНА по каким-либо причинам. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и степени снижения СКФ. Причиной ХБП у 26 больных был хронический гломерулонефрит и у 24 – тубулоинтерстициальный нефрит. Стадии ХБП определяли в соответствии с критериями KDIGO (2012). СКФ рассчитывали по уравнению CKD EPI.

У всех пациентов 1-й и 2-й группы был изучен сывороточный уровень FGF-23 (Human FGF-23 ELISA kit с использованием моноклональных антител к полной молекуле FGF-23) и циркулирующей формы Klotho (Human soluble альфа – Klotho ELISA kit с набором анти – Klotho антител). Забор цельной крови выполняли в период скрининга и через 12 месяцев после начала исследования. Цельную кровь центрифугировали в течение 15 мин со

скоростью 30 000 об/мин. Полученную сыворотку замораживали и хранили при температуре -28°C до накопления необходимого количества проб.

У всех больных собирали подробный анамнез и анализировали симптомы с целью установления этиологии ХБП, сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, длительности артериальной гипертензии, рассчитывали степень снижения СКФ, оценивали наличие и выраженность компонентов синдрома белково-энергетической недостаточности (БЭН) на основании биоимпедансного анализа (аппарат «Tanita», США) сывороточного уровня альбумина и трансферрина.

В исследовании, проведенном нами ранее, уровень FGF-23 в сыворотке крови у 20 здоровых добровольцев составлял, в среднем, $13,0 \pm 3,6$ [8,3–15,5] пг/мл, α -Klotho – $1249,5 \pm 14,9$ [897–1585] пг/мл [8].

О нарушении минерального обмена судили по сывороточному уровню общего кальция, фосфора и паратиреоидного гормона (ПТГ), определяемого методом иммунохимического анализа (у здоровых лиц – 16–62 пг/мл; 1,76–6,82 пмоль/л). Рекомендуемый целевой уровень общего кальция и фосфора составлял 8,4–10,0 мг/дл [2,1–2,5 ммоль/л] и 2,7–4,6 мг/дл [0,87–1,49 ммоль/л] соответственно (рекомендации KDIGO 2009 г.).

У всех больных определяли наличие кальциатов в клапанах сердца и аорте (соответственно на основании эхокардиографии и рентенографии брюшного отдела аорты в боковой проекции); о степени нарушения демпфирующей функции артерий судили на основании изменения скорости пульсовой волны (СПВ), определяемой с помощью прибора «Sphygmocor» («SphygmaCor ArtCor», Австралия).

Для коррекции гиперфосфатемии 36 пациентов получали кальция карбонат, при этом суммарная доза элементарного кальция, используемого для связывания фосфора, поступающего с пищей, не превышала 1,5 г/сут 14 больных с той же целью принимали севеламера гидрохлорид в дозе 1 табл. (800 мг) 3 раза/сут (всего 2,4 г/сут).

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием специализированного пакета прикладных программ «SPSS Statistics 17.0» («SPSS Inc: An IBM Company, Chicago, Ill», США). Данные представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$), при асимметричном – в виде медиана и интерквартильный размах (Me , 25% квартиль; 75 квартиль). Для сравнения количественных данных использовали U-тест Манна-Уитни или t-критерий Стьюдента. Для сравнения качественных данных применялся точный критерий Фишера. Оценку силы связи между количественными признаками проводили с помощью рангового коэффициента корреляции (R_s) Спирмена или коэффициента корреляции (r) Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди наблюдаемых нами больных 1-й группы ($n=25$), получавших МБД в сочетании с КНА, признаков нутритивных нарушений за время наблюдения зарегистрировано не было (таблица). В то же время, у 5 больных (3 мужчин и 2 женщины) 2-й группы, не принимавших КНА, отмечалось снижение ИМТ до 17,9–18,0 кг/м² (норма 18,5–24,9 кг/м²), в том числе мышечной массы тела у мужчин до

Характеристика обследованных пациентов с 3Б–4С стадиями ХБП

Показатель	1-я группа ($n=25$) МБД+КНА (Кетостерил)		2-я группа ($n=25$) МБД	
	Скрининг	Через 12 мес	Скрининг	Через 12 мес
ИМТ, кг/м ² ($M \pm \sigma$)	19,0 $\pm$ 5,7	20,4 $\pm$ 6,1	19,5 $\pm$	18,3 $\pm$ 11,4
Жировая масса тела, %	М 18,9 $\pm$ 8,9 Ж 24 $\pm$ 9,6	М 18,6 $\pm$ 7,8 Ж 25 $\pm$ 11,2	М 19,0 $\pm$ 8,1 Ж 25 $\pm$ 9,6	М 17,7 $\pm$ 9,5 Ж 20 $\pm$ 8,9
Мышечная масса тела, %	М 35 $\pm$ 7,3 Ж 26 $\pm$ 9,6	М 35,2 $\pm$ 8,2 Ж 26,3 $\pm$ 8,9	М 34,8 $\pm$ 8,1 Ж 25,4 $\pm$ 7,9	М 31,6 $\pm$ 11,5 Ж 22 $\pm$ 12,1
САД, мм рт. ст. ($M \pm \sigma$)	150 $\pm$ 11,7	140 $\pm$ 10,9	145 $\pm$ 9,6	155 $\pm$ 12,3
ДАД, мм рт. ст. ($M \pm \sigma$)	90 $\pm$ 9,8	80 $\pm$ 8,6	90 $\pm$ 9,9	98 $\pm$ 9,4
Фосфор сыворотки крови, мг/дл ($M \pm \sigma$)	5,8 $\pm$ 0,9	5,0 $\pm$ 0,7	5,2 $\pm$ 1,1	6,3 $\pm$ 0,9
Кальций общий сыворотки крови, мг/дл ($M \pm \sigma$)	9,5 $\pm$ 0,8	9,8 $\pm$ 0,9	9,6 $\pm$ 1,3	8,5 $\pm$ 1,9
ПТГ, пг/мл ($M \pm \sigma$)	70 $\pm$ 11,1	110 $\pm$ 12,9	68 $\pm$ 15,1	140 $\pm$ 16,5*
FGF-23, пг/мл ($M \pm \sigma$)	520 $\pm$ 11,8	670 $\pm$ 13,6	512 $\pm$ 15,3	1025 $\pm$ 23,1*
α -Klotho, пг/мл ($M \pm \sigma$)	322 $\pm$ 12,7	645 $\pm$ 11,2*	393 $\pm$ 15,4	220 $\pm$ 9,8
Кальциаты в клапанах сердца и аорте, чел. (%)	1(4)	2(8)*	1(4)	4(16)**
Нарушение демпфирующей функции артерий, чел. (%)	1(4)	2(8)*	1(4)	5(20)**
Концентрическая ГЛЖ, чел. (%)	3(12)	4(16)	4(16)	8(32)*

Примечание. Различия показателей статистически значимы по сравнению со скринингом: * $p < 0,05$; $p < 0,01$.

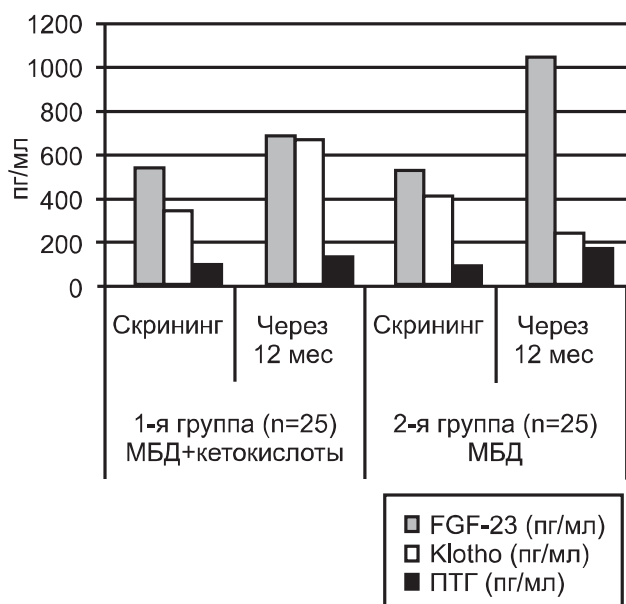


Рисунок. Показатели уровня ПТГ, FGF-23 и α -Klotho в сыворотке крови в группах больных с 3Б–4 стадиями ХБП в зависимости от используемого варианта лечения (n=50).

29–30% (норма 31,1–39,1%), у женщин до 23–23,5% (норма 24,1–30,1%) (см. таблицу).

При этом у больных 1-й группы, дополнявших МБД КНА, удалось достичь и поддерживать уровень неорганического фосфата (2,74,6 мг/дл, 0,87–1,49 ммоль/л) и общего кальция (8,4–10,0 мг/дл; 2,1–2,5 ммоль/л) в сыворотке крови с использованием меньших доз фосфатсвязывающих препаратов (карбонат кальция 1000 мг/сут, сефаламера гидрохлорид 1600 мг/сут, по сравнению со 2-й группой больных (соответственно – 2000 мг/сут и 2400 мг/сут), которые соблюдали МБД, но без приема КНА. Во второй группе были пациенты, достигшие целевого уровня фосфора, но с помощью больших доз фосфатсвязывающих препаратов.

Наряду с этим, у больных 1-й группы отмечены статистически значимо ($p < 0,05$) более низкие показатели ПТГ и FGF-23 и более высокий уровень α -Klotho в сыворотке крови, чем среди больных 2-й группы (см. таблицу, рисунок).

Кальцинаты в сердце и аорте, а также нарушение демпфирующей функции сосудов достоверно чаще (16 против 8%, $p < 0,05$ и 20% против 8% соответственно, $p < 0,01$) выявляли во 2-й группе больных, чем в 1-й (см. таблицу). При этом у пациентов 2-й группы отмечалось достоверное нарастание частоты концентрической ГЛЖ (32% против 16%), обратно коррелирующее со СКФ ($R_s = -0,540$; $p < 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты согласуются с опубликованными в последнее время данными

экспериментальных и клинических исследований, указывающих на плеiotропные эффекты морфогенетических белков – FGF-23 и циркулирующей формы α -Klotho, среди которых особое значение придают их ассоциации с факторами нарушения нутритивного статуса (БЭН) [4, 8]. В последнее время все более убедительным представляется предположение о том, что нутритивные нарушения по мере прогрессирования ХБП происходят параллельно с нарушением соотношения FGF-23/ α -Klotho.

По данным нашего исследования, применение МБД только в сочетании с КНА у больных с 3Б–4 стадиями ХБП позволяет профилактировать развитие нарушений нутритивного статуса, а также стимулировать экспрессию α -Klotho. При этом значительно реже выявляли кальцинаты в сердце и аорте, а также нарушение демпфирующей функции сосудов и формирование концентрической ГЛЖ.

Согласно современным данным, одним из важных физиологических стимулов секреции FGF-23 остеocytes является диета с избыточным содержанием фосфора [3, 4]. Повышение FGF-23 приводит к подавлению синтеза кальцитриола в почках, что, с одной стороны, способствует снижению всасывания фосфора в кишечнике, а с другой – провоцирует развитие гипокальциемии, являющейся стимулом для активации секреции ПТГ. Поэтому профилактика гиперфосфатемии и гипокальциемии при прогрессировании ХБП являются приоритетными направлениями современной кардионефропротективной стратегии [9].

В доступной нам литературе мы не нашли объяснения механизмов действия КНА на продукцию FGF-23 и α -Klotho при ХБП. По нашим данным у больных с ХБП 3Б–4 стадий, дополнявших МБД кальциевыми солями КНА, удалось достичь и поддерживать уровень неорганического фосфата в сыворотке крови, с использованием меньших доз фосфат-связывающих препаратов по сравнению с больными, которые соблюдали МБД, но КНА не принимали. Сохранение целевого уровня фосфатов и кальция в сыворотке крови может быть фактором, сдерживающим гиперпродукцию FGF-23 и уменьшающим риск эктопической кальцификации и развития FGF-23-зависимой ГЛЖ при ХБП 3Б–4 стадий. Менее понятной остается ассоциация увеличения продукции α -Klotho с длительным приемом кальциевых солей КНА. Известно, что в спектр паракринных функций α -Klotho входит активация рецепторов кальциевых каналов (TRPVs), особенно TRVP5 и TRVP6. TRVP5 располагаются преимущественно в дистальных почечных канальцах и принимают уча-

ствие в реабсорбции кальция в почках. TRVP6 экспрессируются в клетках кишечного эпителия, где участвуют в интестинальной абсорбции кальция [10, 11]. У мышей с дефектом экспрессии гена α -Klotho выявляли повышение сывороточного уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, фосфора и кальция [6, 7]. Принимая во внимание участие α -Klotho в обеспечении постоянства плазменной концентрации кальция путем изменения его реабсорбции в почках и кишечнике, можно предположить, что в результате приема кальциевых солей КНА возможна стимуляция продукции α -Klotho для предупреждения развития эпизодов транзиторной гиперкальциемии при прогрессировании ХБП.

Морфогенетический протеин α -Klotho представляет собой тот редчайший случай в биологии млекопитающих, когда один-единственный белок столь существенным образом влияет на продолжительность жизни и связанные с этим физиологические процессы.

Расшифровка механизмов реализации действия КНА на продукцию FGF-23 и α -Klotho у больных с ХБП расширяет показания к назначению их с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений. В литературе последних лет в комплексе мер профилактики и лечения БЭН и эктопической кальцификации у пациентов с ХБП обсуждается необходимость разработки антиFGF-23-антител и препаратов для стимуляции продукции белка α -Klotho.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ограничение белка в диете соответственно стадии ХБП с применением КНА (кетостерил) является необходимым условием минимизации нарушения продукции морфогенетических белков FGF-23/Klotho у больных с 3–4 ХБП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic Kidney Disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Eng J Med* 2004; 351(13): 1296–1305 September 23, 2004. DOI: 10.1056/NEJMoa041031
2. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Eng J Med* 2008; 359(6): 584–592
3. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M et al. FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 78: 679–685
4. Craver L, Marco MP, Martinez JM et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5-achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1171–1176
5. Shimada T, Yamazaki Y, Hasegawa H et al. FGF-23 is a Potent Regulator of Vitamin D Metabolism and Phosphate Homeostasis. *J Bone Min Researh* 2004; 19(4): 429–435
6. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Selected Klotho and Chronic Kidney disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2012; 728: 126–157; doi: 10.1007/978-1-4614-0887-1_9

7. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V et al. The parathyroid is a target organ for FGF-23 in rats. *J Clin Invest* 2007(12); 117: 4003–4008 Published online 2007 Nov 8. doi: 10.1172/JCI32409

8. Milovanov YS, Milovanova LY, Mikhailov AA, Aleksandrova I I. Influence of Diet Balanced with Essential Amino Acids / Keto Acid Analogs and High-Nutrient Blend on the Progression of Renal Failure in Patients in the Pre-Dialysis Stage of Chronic Kidney Disease Caused by Systemic Autoimmune Diseases. *Intern J BioMed* 2013; 3(3): 184–187

9. Milovanova L, Milovanov Y, Plotnikova A. Phosphorus and Calcium Metabolism Disorders Associated with Chronic Kidney Disease Stage III-IV (Systematic Review and Meta-Analysis). *Chronic Kidney Disease and renal Transplantation*. Ed. by Manisha Sahay. *INTECH* 2012; 95–118; doi: 10.1037/0003-066x.59.1.29

10. Cha SK, Ortega B, Kurosu H et al. Removal of sialic acid involving Klotho causes cell-surface retention of TRPV5 channel via binding to galectin-1. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105: 9805–9810

11. Добронравов ВА. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23 и Klotho. *Нефрология* 2011; 15(4): 20–25. [Dobronravov VA. Current view on the pathophysiology of secondary hyperparathyroidism: role of fibroblast growth factor 23 and Klotho. *Nephrology* 2011; 15(4): 20–25]

Сведения об авторах:

Милованова Людмила Юрьевна

Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии. Тел. +7-916-164-14-00; E-mail: ludm.milovanova@gmail.com

Lyudmila Yu. Milovanova

Russia, 119991, Moscow, ul. Trubetckaia, d. 8, str. 2 First Moscow State Medical University the associate professor of the Department of internal, professional diseases and pulmonology Phone. +7-916-164-14-00; E-mail: ludm.milovanova@gmail.com

Добросмыслов Игорь Александрович

Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующий отделением «искусственная почка» клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней. Тел.: +7-916-163-99-73; E-mail: iskpochnka@mail.com

Igor A. Dobrosmyslov

Russia, 119991, Moscow, ul. Trubetckaia, d. 8, str. 2 First Moscow State Medical University head of “artificial kidney” department of clinic of nephrology, internal and professional diseases. Phone: +7-916-163-99-73; E-mail: iskpochnka@mail.com

Милованов Юрий Сергеевич

Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, профессор кафедры нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования. Тел. +7-903-520-51-22; E-mail: yuriymilovanov@mail.ru

Yury S. Milovanov

Russia 119991, Moscow, ul. Trubetckaia, d. 8, str. 2 First Moscow State Medical University professor of the Department of nephrology and a hemodialysis of Institute of professional education. Phone: +7-903-520-51-22; E-mail: yuriymilovanov@mail.ru

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 14-15-00947 2014 г.)

Поступила в редакцию: 20.08.2015 г.
Принята в печать: 25.01.2016 г.