

© В.А.Добронравов, 2016
УДК 546.32.185+616.7+616.61+616.12

В.А. Добронравов

ФОСФАТ, ПОЧКИ, КОСТИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

V.A. Dobronravov

PHOSPHATE, KIDNEYS, BONES AND CARDIOVASCULAR SYSTEM

Research Institute of Nephrology, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

Исследования последнего времени позволили установить отчетливую связь между уровнем неорганического фосфата (Pi) сыворотки крови, нарушением баланса эндокринных и паракринных систем, регулирующих обмен Pi, с фатальными и нефатальными сердечно-сосудистыми событиями. Данные связи продемонстрированы как для больных с хронической болезнью почек (ХБП), так и для общей популяции. В рамках концепции обсуждаются клинические и экспериментальные данные в рамках концепции, объединяющей патофизиологию нарушений обмена Pi, типичных для ХБП, и развитие изменений в сердечно-сосудистой системе.

Ключевые слова: неорганический фосфат, хроническая болезнь почек, изменения сердечно-сосудистой системы, сердечно-сосудистые риски.

ABSTRACT

Recent studies have clearly linked higher serum inorganic phosphate (Pi) concentrations and an imbalance of Pi-regulating kidney-bone-parathyroid endocrine and paracrine systems to cardiovascular disease (CVD) events and mortality. This association has been identified in patients with chronic kidney disease (CKD) and in the general population. This editorial discusses the available clinical and experimental data in frames of the conception linking pathophysiology of phosphate exchange disorders related to CKD and CVD events.

Key words: inorganic phosphate, chronic kidney disease, disorders of cardiovascular system, cardiovascular risks.

Pi является неотъемлемым компонентом клеточного метаболизма, а увеличение его содержания в тканях обладает широким спектром негативных биологических эффектов [1–3]. Почки представляют собой главные выходные «ворота» для Pi и занимают важное место в паракринной/эндокринной регуляции обмена Pi, являясь основным местом образования факторов регуляции обмена Pi – кальцитриола и белка α -Klotho (Klotho). Нарушения минерального обмена, среди которых ретенция неорганического фосфата (Pi) играет центральную роль, являются типичными для прогрессирующей хронической болезни почек (ХБП). Органные изменения при дисбалансе Pi на фоне дисфункции почек или без таковой имеют фенотипы, схожие с преждевременным старением, и могут рассматриваться как особые модели

этого процесса, прежде всего на уровне сердечно-сосудистой системы.

Увеличение пула Pi в организме может возникать при начальном снижении СКФ, особенно в условиях избыточного пищевого потребления и дисбаланса эндокринной регуляции обмена этого аниона. Поэтому обсуждаемые проблемы имеют значение не только для «почечных» больных, но и для лиц без явных признаков ренальной дисфункции, у которых начальное снижение СКФ не является формальным критерием ХБП [4]. Клиническое значение нарушений обмена Pi определяется, главным образом, существенным увеличением кардиоваскулярных рисков.

Фосфат и сердечно-сосудистые риски

Повышение Pi в сыворотке ассоциировано с клиническими и субклиническими проявлениями сердечно-сосудистой болезни (ССБ) в почечной и непочечной популяциях: кальцификацией сосудов (КС) и клапанов, гипертрофией миокарда, ускоренным атерогенезом.

Добронравов В.А. Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. E-mail: dobronravov@nephrology.ru

КС является типичной клинической находкой и существенным фактором риска сердечно-сосудистых событий и смертности у больных с наличием и отсутствием дисфункции почек [1–3, 5–10]. Более высокие концентрации P_i сыворотки у лиц с ХБП, не получающих диализ, отчетливо связаны с увеличением ригидности периферических артерий, КС и клапанов сердца [11–15]. Подобные связи также установлены для «непочечной» популяции в рамках ряда крупных исследований. У пациентов без явных признаков ХБП повышение концентрации P_i сыворотки даже в пределах общепринятых референсных значений ($<4,5$ мг/дл) было независимым предиктором уплотнения стенок артерий и сосудистой кальцификации [16–18].

У диализных больных высокий P_i крови связан с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) [19, 20], а экстракорпоральное удаление P_i снижает ее степень [21]. Недавно появились данные о возможной связи пищевого потребления P_i с ГЛЖ во внепочечной популяции [22].

В ряде исследований установлена связь между повышением P_i в циркуляции и нефатальными сердечно-сосудистыми событиями у больных с преддиализными и диализными стадиями ХБП. В крупном исследовании, проведенном среди диализных больных ($n > 54000$), риск сердечно-сосудистых событий прогрессивно возрастал с ростом концентрации P_i (на 25% у лиц с P_i в диапазоне верхнего квантиля) [23–25]. На преддиализных стадиях ХБП повышение P_i на 1 мг/дл сопровождалось увеличением риска инфаркта миокарда на 35%, независимо от наличия традиционных кардиоваскулярных факторов риска и функции почек [1].

Похожие зависимости были выявлены для популяций пациентов, не имеющих отчетливых признаков хронической дисфункции почек (Framingham Offspring Study, $n = 3,368$ и Cholesterol and Recurrent Events Study (CARE), $n = 4,159$) [26–28]. Крупный метаанализ (24 исследования, $n = 147634$) показал, что увеличение P_i сыворотки у лиц без ХБП или выраженного снижения СКФ отчетливо связано с увеличением сердечно-сосудистой и общей смертности [29], что было ранее продемонстрировано для пациентов с явной дисфункцией почек (47 исследований, $n = 327644$) [30].

Представления о роли почек и непочечных механизмов в поддержании нейтрального баланса фосфатов

Нарушение выделения P_i почками при ХБП не сопровождается увеличением его концентрации в плазме. Последняя остается в пределах нормы

вплоть до развития выраженной дисфункции почек и явно увеличивается только при приближении терминальной почечной недостаточности. Почему нарушение выделения P_i почками долго не сопровождается гиперфосфатемией? Считается, что это происходит в результате перестройки фосфат-регулирующих систем в виде снижения кишечной абсорбции P_i за счет снижения образования кальцитриола и подавления тубулярной реабсорбции P_i под действием фосфатурических факторов – РТН и FGF23. Современные представления о механизмах, связанных с дисрегуляцией обмена фосфатов при ХБП, имеют явно «FGF23-центрический» характер [31, 32]. Эти представления о доминирующей роли FGF23 в регуляции фосфатного обмена почками, главным образом, основаны на данных, полученных либо в генетических моделях с гиперпродукцией FGF23 с нормальными почками либо при анализе экспериментальных и клинических моделей выраженных нарушений обмена P_i на фоне его задержки из-за снижения массы действующих нефронов и процессов клубочковой фильтрации (цит. по [33]). Впоследствии эти представления были *a priori* перенесены на начальные стадии формирования задержки P_i при ХБП. Вместе с тем, аргументом против существенной роли FGF23/Klotho в регуляции выделения P_i почками в условиях ХБП у людей является то, что повышение фракционной экскреции P_i наблюдается при снижении СКФ < 120 мл/мин на $1,73$ м² [34] и гораздо раньше достоверного увеличения образования FGF23 [35, 36]. Кроме того, на ранних стадиях ХБП происходит значительное снижение экспрессии корцептора FGF23 – протеина Klotho [36–38], без которого осуществление потенциальных фосфатурических эффектов FGF23 невозможно. С учетом этих соображений, представляется, что фосфатурическое действие FGF23 в условиях ХБП ограничено, а его биологические эффекты проявляются, главным образом, на уровне скелета и сердечно-сосудистой системы. Кальцитриол/РТН-опосредованные и, возможно, другие механизмы фосфатурии не могут быть более существенными в поддержании нейтрального баланса P_i почками [38].

Достаточно ли почечных механизмов для поддержания нейтрального баланса P_i при прогрессировании ХБП, остается не вполне понятным. Кажется, что непочечные механизмы, по крайней мере, недооценивают. В частности, резонно предполагать, что оперативная регуляция баланса P_i может происходить за счет быстрого перехода из циркуляции в кости и мягкие ткани, где этот анион аккумулируется внутриклеточно и в матриксе.

Существенным фактором увеличения общего пула Pi в организме в условиях ХБП является избыточная интестинальная абсорбция, связанная с повышенным потреблением Pi . При развитии ХБП интестинальное всасывание Pi , как и экспрессия $NaPi-IIb$ транспортеров, практически не изменяется [39]. Весьма вероятно, что в условиях повышенного всасывания Pi в кишке на фоне снижения возможностей экскреции Pi почками при ХБП постпрандиальное увеличение Pi в циркуляции приводит к кратковременному «вбросу» и избыточной аккумуляции аниона в кости и мягких тканях [40, 41]. Очевидно, что чем ниже СКФ, тем более выражен этот процесс и его клиничко-морфологические проявления со стороны костей и сосудов. Такая «буферизация» Pi может представлять один из механизмов, лежащих в основе развития и прогрессирования артериальной кальцификации, и адинамической болезни костей (АБК), поэтому неудивительно, что эти клинические фенотипы так тесно связаны друг с другом [42]. С этой точки зрения, развитие гиперфосфатемии, с одной стороны, является результатом критического снижения мочевой экскреции, с другой – снижения «буферной емкости» периферических тканей в отношении Pi , как правило, у лиц с явными признаками КС и нарушения обмена кости. Конечно, гиперфосфатемия *per se* можно и следует считать фактором кардиоваскулярного риска. Вместе с тем, следует понимать, что у пациентов с ХБП это один из поздних признаков продвинутых стадий нарушения обмена Pi , как правило, сопровождающийся необратимыми изменениями в почках, сердечно-сосудистой системе и скелете. Последние морфологически проявляются АБК, в основе которой лежит изменение баланса клеточных популяций кости в пользу остеоцитов. Имеются достаточные экспериментальные [43] и клинические [44, 45] доказательства развития признаков АБК на ранних стадиях дисфункции почек и дисбаланса обмена Pi в противовес классическим представлениям о доминировании гиперпаратиреоидной остеопатии. АБК, как состояние сниженного обмена кости, играет существенную роль в развитии локальных и системных проявлений нарушения обмена Pi и отражает реакцию клеточных популяций кости на увеличение пула этого аниона в организме. Известно, что стимулами для дифференцировки остеобластов в остециты могут быть как увеличение внеклеточной концентрации Pi [46, 47], так и избыточная минерализация матрикса [48, 49]. Не исключено, что избыточная аккумуляция $Ca-Pi$ соединений в костном матриксе в условиях ретенции Pi при ХБП является сигна-

лом для снижения ее обмена, который реализуется остецит-опосредованными механизмами. Можно предполагать, что эти клетки являются не только основным участником механизмов механотрансдукции [50], но и сенсором изменений системного баланса Pi , и одними из первых реагируют на ретенцию Pi благодаря их естественной и весьма тесной анатомо-функциональной связи с сосудами и матриксом.

Остециты являются основным регулятором как локальных событий в кости, так и ее эндокринных влияний, имеющих глубокие системные последствия. Ключевой момент ответа остеоцитов на увеличение пула Pi в виде развития АБК связан с депрессией Wnt-сигналинга (от *Wingless/Integration*). Каноническая Wnt (*kWnt*) – ключевой механизм механотрансдукции и регуляции апоптоза остеоцитов [51]. *kWnt* тесно связана механизмами позитивной и негативной регуляции с системой костных морфогенетических протеинов (BMP, *bone morphogenetic proteins*), которая, в частности, критична для спецификации мезенхимных остеопрогениторов и процессов интеграции скелета [52]. Центральная молекула *kWnt*-сигналинга – β -катенин, транскрипционный коадаптор, незаменимый для дифференцировки остеобластов, эффекты которого на уровня ядра стимулируют остеогенные генетические программы [53]. Активация ключевых генов остеобластов и основного вещества опосредована вторичными сигналами – транскрипционными факторами *Runx2*, *Msx*, *Osx*, экспрессия которых также критично зависит от BMP-сигналинга [54–56]. Эффекты PTH, известного анаболического фактора, в значительной степени опосредованы остеогенными Wnt/ β -catenin зависимыми сигналами [57].

Баланс и контррегуляция Wnt осуществляется взаимодействием с другими сигнальными системами клеток кости [58] и специфическими ингибиторами (*iWnt*). На ранних стадиях дисфункции почек при положительном балансе Pi происходит гиперэкспрессия остеocyтами *iWnt* – склеростина, *DDK1* (*Dickkopf-1*) и секретируемого *sFRP-4* (*secreted frizzled-related protein 4*), рецептора Wnt, которые вызывают угнетение β -катенин зависимого, канонического Wnt-сигналинга [59] и снижение процессов дифференцировки остеобластов.

Непосредственная регуляция минерализации остеocyтами осуществляется за счет образования цинк-металлопротеиназы *PHEX* (*phosphate-regulating neutral endopeptidase X-linked*) и ее субстратов – фосфопротеинов *SIBLING*-семейства (*small integrin-binding ligand N-linked glycoprotein*): *DMP1* (*dentin matrix protein 1*), *MEPE* (*matrix*

extracellular phosphoglycoprotein), имеющих С-концевую последовательность ASARM (acidic serine aspartate rich motif). Предполагается, что при ХБП опосредованное дефицитом кальцитриола увеличение экспрессии и протеолиза MEPE приводит к увеличению пептидов ASARM – ингибиторов минерализации. Кроме того, связывание ASARM с PHEX нарушает взаимодействие PHEX-DMP1, что является одним из механизмов увеличения FGF23 [60]. Также интересно, что пептиды ASARM способны оказывать фосфатурический эффект, напрямую взаимодействуя с транспортерами Pi в проксимальных канальцах [61], и могут претендовать на роль фосфатурических факторов ранних стадий ХБП.

В целом, участие остеоцитов в контроле системного и клеточного обмена Pi осуществляется путем регуляции свойств скелета как резервуара существенной доли пула Pi организма для процессов обмена и минерализации. Кроме того, вырабатываемые остеоцитами FGF23, ингибиторы Wnt, главным образом склеростин и DKK1, попадают в системную циркуляцию, что обуславливает существенное повышение их концентраций при ХБП [62]. Эти молекулы могут играть ключевую роль в развитии изменений сосудистой стенки и сердца, которая обсуждается ниже. Системные эндокринные влияния скелета также опосредованы некарбоксилированной формой остеокальцина, который влияет на энергетический обмен через регуляцию секреции и чувствительности тканей к инсулину [63].

Таким образом, развитие АБК в условиях приводит к существенному снижению возможности скелета буферизировать $Ca-Pi$ соединения как за счет снижения обмена, образования матрикса, так и нарушения его минерализации. Вследствие уменьшения обмена Pi в клетках и матриксе скелета баланс его потребления смещается в сторону мягких тканей, создавая основу их кальцификации. Данные рассуждения кажутся справедливыми не только для ХБП, но и для снижения обмена/минерализации кости в процессе старения скелета на фоне действия других разнообразных факторов [64].

Молекулярные механизмы сосудистой кальцификации

При снижении аккумуляции в кости, Pi может, преимущественно, транспортироваться в клетки и матрикс мягких тканей. Среди последних стенка артериальных сосудов, по-видимому, является наиболее уязвимым местом, поскольку клинические проявления процессов кальцификации здесь наиболее распространены и выражены. Принципиально

важно то, что процессы кальцификации могут происходить при нормальной концентрации ионов Ca и Pi в плазме, которые остаются таковыми вплоть до развития терминальной почечной недостаточности. Быстрый переход Pi из крови в ткани приводит к закономерному увеличению локальной концентрации этих ионов во внеклеточных пространствах и интрацеллюлярно. Увеличение вне- и внутриклеточной концентрации Pi является потенциально «токсичным» для клеток и приводит к индукции ряда внутриклеточных сигнальных путей, лежащих в основе формирования сосудистой кальцификации. Накопление Pi во внеклеточном пространстве стимулирует образование $Ca-Pi$ неорганических соединений, обладающих неблагоприятными клеточными эффектами, которые реализуются через мембранные и внутриклеточные механизмы [65–67]. Экстраренальным механизмом, отчасти компенсирующим неблагоприятное воздействие внеклеточных $Ca-Pi$ соединений на клетку, является образование $Ca-Pi$ наночастиц, главным образом Ca -протеиновых частиц (calcioprotein particles, CPP) [33, 68]. CPP представляют собой кристаллы гидроксиапатита ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$), связанные с белками (преимущественно, фетуином-А и альбумином). Образование CPP является защитным механизмом, который не препятствует образованию неорганических соединений Ca и Pi (гидроксиапатита и промежуточных форм кристаллизации), но приводит к превращению метастабильных кристаллических структур в коллоид, в значительно меньшей степени взаимодействующий с плазматическими мембранами клеток стенки сосуда [33].

Увеличение внеклеточного Pi индуцирует его транспорт в клетку [69]. Механизмы усиления транспорта Pi в клетки опосредованы $Na-Pi$ котранспортерами третьего типа – Pit-1 и Pit-2 (phosphate inorganic transporters SLC20A), широко представленными в различных клеточных популяциях, включая сосудистую. Pit-1, -2 не только обеспечивают быстрый транспорт Pi из внеклеточного пространства, но и являются активными модуляторами кальцификации [70].

Хорошо известно, что в основе артериальной кальцификации лежит процесс трансдифференцировки гладкомышечных клеток (ГМК) в клетки с остеохондробластическим фенотипом. Молекулярной основой трансдифференцировки ГМК является модификация генетических программ клетки, индуцируемая избыточной вне- и внутриклеточной концентрацией Pi – экспрессии транскрипционных факторов и генов, характерных для клеточных линий остеобластов/хондробластов (Msx1/2, Runx2,

osterix, щелочной фосфатазы, остеопротегерина) с одновременным снижением экспрессии генов гладкомышечных клеточных линий (гладкомышечного α -актина, SM22 α) [71–75]. Смена клеточного фенотипа отражается в существенном увеличении возможности транспорта P_i в клетку и экспорта P_i обратно в матрикс. Такие изменения, по-видимому, являются необходимым шагом для сохранения целостности сосуда, поскольку избыток интрацеллюлярного Ca и P_i должен приводить к развитию массивного апоптоза или некробиотических изменений ГМК. Определенной «платой» за это является аккумуляция белковых и минеральных соединений Ca и P_i в основном веществе стенки сосуда с изменениями гемодинамики и клиническими проявлениями, свойственными артериальной кальцификации.

С точки зрения фундаментальной биологии, дисрегуляция обмена P_i может рассматриваться как патология ключевых процессов жизнедеятельности клетки вследствие активации внутриклеточных сигнальных путей, индуцируемых увеличением содержания P_i в интерстиции и внутри клетки. Механизмы, связанные с развитием изменений сосуда при артериальной кальцификации, многочисленны и тесно взаимосвязаны [76], а их анализ требует отдельного рассмотрения. Вместе с тем, очевидно, что одно из центральных мест занимает дисрегуляция сигнальных путей BMP и Wnt, которые критичны для нормальных процессов пролиферации, пластичности, дифференцировки и трансдифференцировки, миграции и репарации различных клеточных популяций. Избыточная активация или депрессия, а также дисбаланс BMP и Wnt-сигналинга играют существенную роль в развитии патологических процессов в костях, сердечно-сосудистой системе и почках [77–81].

Сосудистая экспрессия BMP2 и BMP4, в основном эндотелиоцитами, является типовым ответом на ряд патологических состояний – диабет, дислипидемию, воспаления, окислительный и механический стрессы, для которых также характерна сосудистая кальцификация. Повышение P_i также приводит к активации BMP2 в ГМК [82]. В свою очередь, BMP2 увеличивает образование Pit1, а следовательно, и объем импорта P_i в клетку [83]. В целом, молекулярные механизмы, лежащие в основе приобретения ГМК и другими клетками сосудов фенотипических черт остеохондробластов, схожи с таковыми при дифференцировке скелетных остеохондропрогениторов (см. выше). Начальные этапы транскрипционной трансактивации генов, формирующих остеобластический

фенотип ГМК, опосредуются R-Smad [84] и Runx2 (runt-related transcription factor 2) [85]. BMP2 позитивно регулирует ряд транскрипционных факторов, включая Runx2 и Msx2 (muscle segment homeobox 2) [86,87], критичных для трансдифференцировки ГМК. Runx2 регулирует образование белков, характерных для остеохондробластов – остеокальцина, остеопонтинина и щелочной фосфатазы [88]. Одно из ключевых событий активации BMP – усиление kWnt-сигналинга [89, 90], отчасти опосредованного Msx2 [91]. P_i также является сильным индуктором канонического (β -катенин зависимого) и неканонического Wnt-сигналинга. На начальных этапах P_i -опосредованной активации, Wnt- и BMP-сигнальные пути действуют синергетично, являясь индукторами репрограммирования «поведения» не только ГМК, но также эндотелия, миофибробластов, мезенхимальных и эндотелиальных прогениторов в результате индукции транскрипционных факторов остеогенной перестройки (cyclin D, MSX2, Runx2, щелочной фосфатазы) [77–80].

Фосфатрегулирующие факторы и сердечно-сосудистая система

ХБП и стойкий позитивный баланс P_i приводят к закономерным изменениям фосфатрегулирующих эндокринных систем почек, паращитовидных желез (ПЩЖ) и костей: снижению образования кальцитриола и α -Klotho в тубулярном эпителии почки, стимуляции образования PTH в ПЩЖ, FGF23 и iWnt – в остеоцитах [31, 32, 92]. В свою очередь, системные изменения, связанные с дисрегуляцией эндокринных и паракринных систем, участвующих в контроле обмена P_i , могут иметь прямые и/или опосредованные сердечно-сосудистые эффекты.

Кальцитриол

Нокаут гена vitamin D receptor (VDR), снижение или блокада синтеза кальцитриола приводят к развитию артериальной гипертензии и гипертрофии миокарда [93, 94]. Разнообразные потенциальные плейотропные эффекты кальцитриола, опосредованные VDR, в отношении сердечно-сосудистой системы широко обсуждаются, а снижение образования этого гормона при ХБП рассматривается как один из существенных факторов ускоренного прогрессирования ССБ [95–97]. Высокие дозы VDR-активаторов стимулируют процессы кальцификации, а низкие – снижают, что объясняется VDR-опосредованной экспрессией генов Runx2 и остеокальцина, определяющих трансдифференцировку ГМК в клетки остеохондробластического ряда [98, 99]. VDR – антагонист Wnt [100], поэтому вероятно, что его локальная активация в ГМК и/

или эндотелии может предупреждать развитие/прогрессирование кальцификации. Вместе с тем, эффекты системной активации VDR не вполне предсказуемы вследствие их разнообразия и физиологической разнонаправленности: увеличение кишечной абсорбции P_i , снижение PTH, а также транскрипционная активация Klotho и FGF-23 [101, 102]. Показано, что нокаут гена VDR ассоциирован с увеличением артериальной кальцификации, что объясняют больше системными, чем локальными, эффектами за счет нарушения VDR-сигналинга в несосудистых клеточных популяциях [103, 104]. В ряде крупных клинических исследований и метаанализов установлена связь между снижением уровня $25(OH)D_3$, сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью в «непочечных» популяциях и у больных с ХБП, однако представления о сердечно-сосудистой роли гормона D и его супплекции далеки от консенсуса [105–110]. Клеточные и молекулярные механизмы благоприятных кардиоваскулярных эффектов активации VDR определяются нисходящей активацией значительного количества генов, участвующих в клеточных событиях. Эти эффекты связаны, в частности, с негативной эндокринной регуляцией кальцитриолом компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и улучшением функции эндотелия, снижением экспрессии NF- κ B, окислительного стресса, воспаления и увеличения образования NO [111, 112].

PTH

Наличие рецепторов PTH в ГМК, эндотелии, кардиомиоцитах позволяет предполагать роль этого гормона в патофизиологии ССБ [113]. Вероятные молекулярные механизмы могут быть связаны с активацией внутриклеточных сигнальных путей (цАМФ, фосфолипаз, протеинкиназ A и C, ERK (extracellular signal-regulated kinase), увеличением содержания внутриклеточного Ca), участвующих в развитии гипертрофии кардиомиоцитов, гипертензии, процессах атеросклероза и сосудистой кальцификации [114]. Пациенты с первичным и вторичным гиперпаратиреозом (ГПТ) зачастую имеют сосудистую и клапанную кальцификацию, дисфункцию эндотелия и повышенный риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [115–119], а яркий эффект паратиреоидэктомии при тяжелом ГПТ в отношении периферической кальцификации хорошо известен. Вместе с тем, можно предполагать, что кажущаяся определенной связь между PTH и ССБ, в значительной степени, опосредована параллельным действием других факторов, одновременно

регулирующих PTH и имеющих самостоятельные кардиоваскулярные эффекты, – кальцитриолом и осью FGF23/Klotho.

В излагаемой концепции изменения баланса молекулярно-клеточных механизмов регуляции P_i на фоне его задержки представляется, что увеличение PTH, скорее, играет протективную роль при минеральных костных нарушениях у больных ХБП (МКН-ХБП), за исключением запущенных случаев автономной гиперпродукции при аденомах ПЩЖ. В условиях угнетения Wnt PTH может прямо стимулировать активность остеобластов и снижать образование iWnt [120, 121], повышая процессы обмена/минерализации кости, тем самым сохраняя ее способность к буферизации избытка P_i . Активация сосудистых рецепторов PTH (PTH1R) в трансгенных моделях ограничивает выраженность кальцификации за счет снижения окислительного стресса [122], а применение PTH(1-34) уменьшало кальцификацию при экспериментальной ХБП [123, 124]. За счет метаболических эффектов в костях PTH вызывает увеличение циркулирующего остеопротегерина – ингибитора сосудистой минерализации – и участвует в поддержании гемопозитической ниши, включая эндотелиальные прогениторы, которые программируют процессы сосудистой репарации [125]. PTH также повышает экспрессию матриксного Gla-протеина – другого негативного регулятора кальцификации [125, 126] и BMP2/4-сигналинга в сосудах [127].

FGF23 и Klotho

Хорошо известно, что выраженное повышение образования FGF23 остеοцитами и снижение экспрессии его корецептора Klotho являются типичными признаками стойкого позитивного баланса P_i в организме у больных с ренальной дисфункцией. Помимо снижения СКФ, факторами повышения системного уровня FGF23 являются традиционные предикторы кардиоваскулярного риска – возраст, курение, ожирение, артериальная гипертензия, диабет и воспаление [128–130]. Клинические наблюдения указывают на связь между уровнем FGF23 в циркуляции и риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при ХБП [130–134]. Накапливаются данные об FGF23 как кардиоваскулярном факторе риска для общей популяции. В ряде исследований установлена ассоциация повышения FGF23 с основными неблагоприятными СС событиями у лиц без существенного нарушения функции почек [135–137]. Увеличение рисков при повышении FGF23 может определяться также прогрессированием гипертрофии и дисфункции миокарда [138–142]. Проспективное трехгодичное

обсервационное наблюдение за группой больных с ХБП показало увеличение риска развития декомпенсированной сердечной недостаточности и/или кардиальной смерти в 4,5 раза среди имевших значения FGF23 в пределах третьего тертиля в сравнении с первым [143].

Ряд экспериментальных моделей проливает свет на вероятные механизмы кардиальных эффектов FGF23. Воздействие FGF23 на культуру кардиомиоцитов приводит к типичным молекулярным событиям, свойственным развитию гипертрофии миокарда, к активации предсердного и мозгового натрийуретических пептидов, диспропорции синтеза α и β тяжелых цепей миозина, вероятно, на фоне реактивации фетальных генетических программ [140, 144, 145]. В экспериментах *in vivo* продемонстрировано, что миокардиальные эффекты FGF23 опосредованы его каноническим рецептором, не зависят от присутствия Klotho и опосредованы активацией сигнального пути calcineurin-NFAT [144]. Эти данные позволяют предполагать, что резкое увеличение FGF23 в циркуляции может приводить к дисбалансу паракринной регуляции миокарда другими FGF (FGF2, FGF16, FGF21) за счет конкурентного связывания с каноническими FGFR 1-го типа, хотя детали такого взаимодействия пока не известны [146].

Повышение FGF23 имеет сильную связь с атеросклеротическими событиями – инфарктом миокарда, ампутациями конечностей, инсультом у больных с выраженной дисфункцией почек [147, 148]. В отдельных работах показано нарушение эндотелиальной функции в популяции пожилых лиц без ХБП с повышением циркулирующего FGF23 [149], хотя ассоциация последнего с развитием атеросклероза и артериальной кальцификации вне явной ренальной дисфункции не столь очевидна [150–153].

Фенотипы экспериментальных моделей нокаута или сниженной экспрессии гена Klotho характеризуются системными проявлениями ускоренного старения, схожими с клинической картиной прогрессирующих нарушений обмена Pi у больных ХБП – гиперфосфатемией, повышением FGF23, развитием гиперпаратиреоза, остеопении, сосудистой кальцификации [154, 155]. Системные сердечно-сосудистые эффекты рецепторного взаимодействия FGF23 и Klotho могут быть опосредованы активацией ренин-ангиотензиновой системы из-за снижения образования кальцитриола и супрессии гена ангиотензин-конвертазы 2 [156].

Основным местом продукции FGF23 являются остециты, а белка Klotho – почечные каналцы

[157]. Вместе с тем, некоторые [158, 159], но не все [160] данные указывают на экспрессию обоих протеинов и их мРНК в артериальной стенке, а FGF23 также детектируется в миокарде. Локальное снижение экспрессии обоих протеинов наблюдали при прогрессировании ренальной дисфункции и артериальной кальцификации [161, 162]. В пределах сосудистой стенки также представлены рецепторы FGF23 первого и третьего типов [159]. Однако, если присутствует как таковой, уровень экспрессии Klotho и FGF23 в сосудах и миокарде довольно низок. Поэтому роль этих циркулирующих протеинов (образующихся экстравазально) в регуляции эндотелия, ГМК и кардиомиоцитов может быть критичной, а следовательно, они могут рассматриваться как мишени потенциальных терапевтических воздействий.

Циркулирующие формы белка α -Klotho (сKlotho) образуются в результате альтернативного сплайсинга транскрипта α -Klotho или путем высвобождения в кровоток экстрацеллюлярного домена мембраносвязанного α -Klotho [157, 163]. Нокаутные Klotho $-/-$ модели приводят к ускорению старения во всех клеточных популяциях, поэтому можно предполагать, что сKlotho оказывает влияние на органы, не обладающие существенной экспрессией этой молекулы. Уровень α -Klotho в плазме прогрессивно снижается по мере развития ХБП [36–38]. сKlotho имеет системные биологические функции и, вероятно, играет существенную роль в предупреждении старения, оксидативного стресса, модуляции ионного транспорта и Wnt-сигналинга [80]. Предполагают, что механизмы клеточных эффектов Klotho опосредованы гиалуронидазной и сиалидазной энзиматической активностью и способностью модулировать многочисленные ионные каналы и рецепторы в разных органах и тканях. В частности, Klotho-индуцированное повышение активности кальциевых TRPV5/6 и калиевого (ROMK) каналов, а также контр-регуляция фосфатных транспортеров – Pit-1 в ГМК, NaPi-2b в кишечнике – показаны экспериментально [163–165]. Эффекты белка Klotho в отношении сосудов заключаются в его способности подавлять описанные выше процессы репрограммирования эндотелия и ГМК, индуцированные высоким содержанием Pi [161], воспалением [157, 166, 167]. Кроме того, Klotho обладает широким спектром других механизмов действия и точек приложения. сKlotho обладает способностью снижать оксидативные процессы через активацию FoxO и увеличение экспрессии супероксиддисмутазы [168], и, по-видимому, вовлечен в процессы эндотелиальной интеграции и функции [169, 170].

Связь Klotho с продолжительностью жизни может быть опосредована торможением сигнальных путей инсулин/IGF-1 [171] и TGF- β при связывании с рецептором второго типа [172]. Последнее может иметь системное значение и касаться развития интерстициального фиброза, фибропластических изменений стенки сосудов и миокарда. В пределах миокарда Klotho экспрессируется только в синоатриальном узле [173], а дисфункция последнего и дисритмия могут объяснять высокую частоту внезапной смерти у Klotho^{-/-} животных [173], а также быть причиной фибрилляции предсердий в клинических ситуациях [174].

Имеющиеся экспериментальные данные указывают на то, что Klotho балансировать негативные кардиальные эффекты, индуцируемые FGF23 [175]. FGF23 и Klotho имеют разнонаправленные связи с ГЛЖ [140, 176]. Предполагаемым механизмом действия является опосредованная Klotho модуляция экзоцитоза потенциалзависимых катионных каналов TRPC6 (transient receptor potential channel 6) в кардиомиоцитах [177]. Экспериментальные данные свидетельствуют о комплексном влиянии дисбаланса циркулирующих Klotho и FGF23 на ремоделирование миокарда в результате ингибирования фибропластических изменений и гипертрофии опосредованных TGF- β 1, ангиотензином II, увеличением содержания Pi [178], а также снижением стресс-индуцированного апоптоза кардиомиоцитов [179].

Генетический и приобретенный дефицит Klotho может играть существенную роль в процессах старения, включающих и изменения в сердечно-сосудистой системе, путем торможения Wnt [80]. Напротив, введение Klotho экспериментальным животным блокирует эти процессы в эндотелиальных клетках [180] и фибробластах [181, 182]. Между Wnt и Klotho существует механизм контррегуляции: Wnt стимулирует образование Klotho, в то время как Klotho тормозит активность Wnt, связываясь с различными лигандами данного сигнального пути [80, 181]. Таким образом, снижение образования Klotho при ХБП может быть один из факторов избыточной активности Wnt.

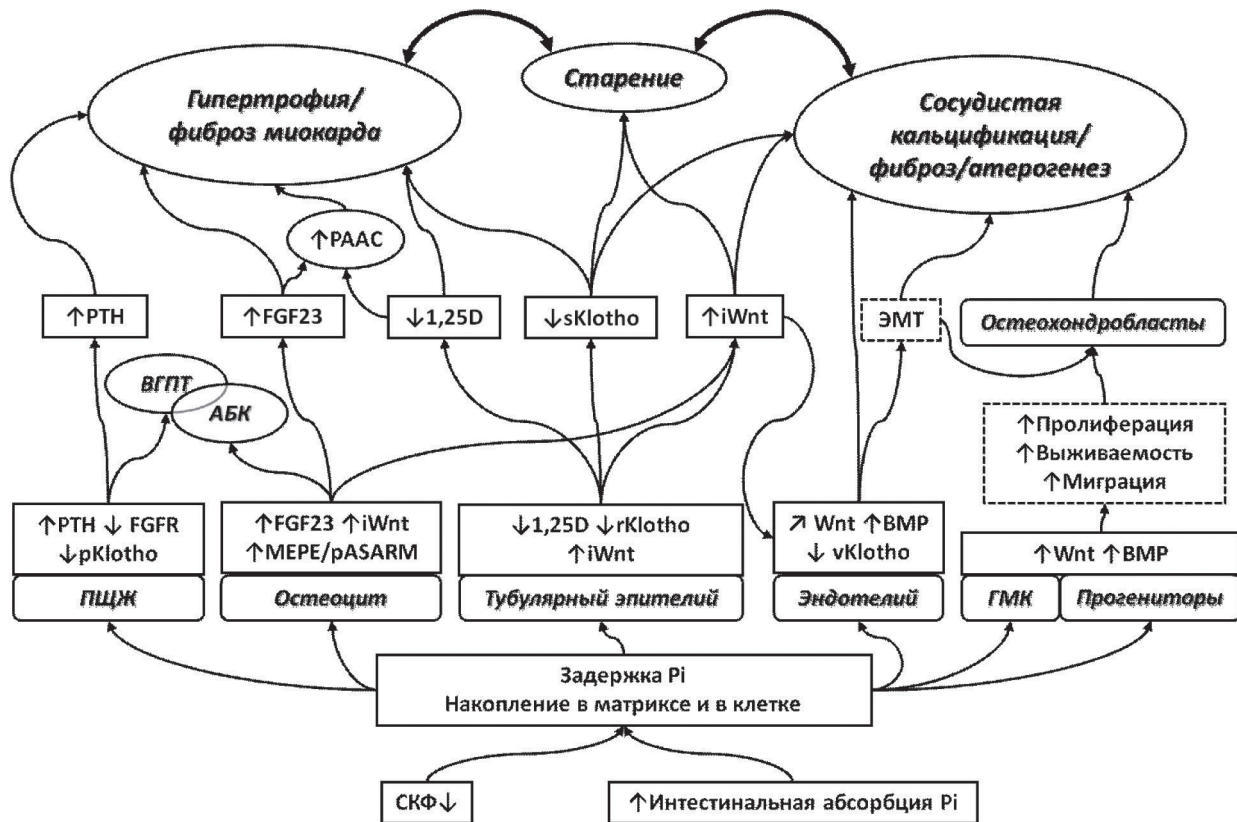
Приведенные данные позволяют предполагать, что при дисфункции почек ранняя депрессия ренального Klotho [38, 183], снижение пулов циркулирующих форм Klotho и сосудистого Klotho играют важную роль в развитии дисфункции эндотелия, ГМК, миокарда, процессов старения клеточных популяций в пределах сердечно-сосудистой системы [184, 185] и увеличении смертности [186, 187].

Ингибиторы Wnt

Принимая во внимание роль активации Wnt в

процессах кальцификации, можно предполагать, что циркулирующие iWnt могут иметь существенное клиническое значение. Для ранних стадий ХБП в эксперименте и клинике характерно увеличение ряда iWnt (склеростина, DKK1 и sFRP) в циркуляции за счет их повышенного образования в тубулярном эпителии и остеоцитах [62, 188–190]. Wnt-ингибиторы могут также образовываться в эндотелии и тромбоцитах, регулируя их взаимодействие [191]. Открытым остается вопрос о биологической роли циркулирующих iWnt, молекул аутокринной/паракринной регуляции, и имеют ли они значение для регуляции Wnt в удаленных от почек и костей клеточных популяциях, включая сосуды. Можно предполагать, что циркулирующие iWnt в большей степени влияют на эндотелий, клинически значимые процессы кальцификации которого менее характерны у пациентов с дисфункцией почек, чем поражение срединной оболочки артерий [192]. Какие клинические последствия может иметь блокада iWnt в отношении КС? Теоретически, блокада циркулирующих iWnt может иметь эффект на уровне эндотелия, который принимает непосредственное участие в кальцификации меди, благодаря Wnt/BMP-опосредованным механизмам [193–195]. Однако направленность такого эффекта труднопредсказуема. Баланс между разнонаправленными эффектами iWnt и их блокады в сосудах и костях могут существенно различаться в разных условиях [78, 79], вероятно, поэтому клинические наблюдения весьма противоречивы. Так, в ряде исследований iWnt были связаны с КС [196–198], в других получены противоположные данные, что позволило некоторым авторам предполагать роль iWnt как ингибиторов кальцификации [199–201]. Не исключено, что и повышение, и снижение образования iWnt отражает неблагоприятный для процессов тканевой дифференцировки и репарации дисбаланс Wnt-сигналинга [202].

Очевидный позитивный момент блокады iWnt связан с увеличением активности обмена и минерализации кости и, как следствие, увеличение ее ресурса по утилизации Pi из системного пула. При моделировании ХБП применение антител, блокирующих Wnt-ингибиторы, приводило к предупреждению развития артериальной кальцификации на фоне ограничения интестинальной абсорбции Pi [189]. Клиническое применение моноклональных антител к склеростину показало эффективность в отношении стимуляции обмена кости при остеопорозе в постменопаузе [203], что может также стать подходом к коррекции iWnt-опосредованных механизмов при МКН-ХБП.



Представления о последовательности, взаимосвязях и эффектах основных событий, связанных с дисрегуляцией обмена неорганического фосфата и развитием изменений в сердечно-сосудистой системе (комментарии см. в тексте).

Pi – неорганический фосфат; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ГМК – гладкомышечные клетки; ПЩЖ – паращитовидные железы; pKlotho – Klotho в ПЩЖ; rKlotho – почечный пул Klotho; vKlotho – сосудистый пул Klotho; sKlotho – циркулирующий Klotho; Wnt – сигнальный путь Wingless/integration; iWnt – эндогенные ингибиторы Wnt; BMP – костные морфогенетические белки; MEPE – matrix extracellular phosphoglycoprotein; pASARM – пептиды, содержащие 'acidic serine aspartate rich motif'; FGF23 – фактор роста фибробластов 23; FGFR – рецепторы фактора роста фибробластов 23; PTH – паратгормон; 1,25D – кальцитриол; ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз; ЭМТ – эндотелиально-мезенхимальная трансдифференцировка; прогениторы – гемопоэтические и мезенхимные предшественники клеток сосуда; АБК – адинамическая болезнь костей; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; стрелка вверх – активация/увеличение; стрелка вниз – торможение/снижение; серым выделены циркулирующие факторы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени накоплены достаточные клинические и экспериментальные данные о связи нарушения обмена неорганического Pi с возникновением и прогрессированием изменений в сердечно-сосудистой системе. Инициальным событием для этого при дисфункции почек является увеличение внеклеточного и внутриклеточного пула Pi в результате снижения мочевой экскреции и процессов обмена/минерализации скелета как основного резервуара минералов. Увеличение транспорта Pi в клетки сосудов является триггером разнообразных клеточных и молекулярных событий, которые принимают непосредственное участие в развитии изменений ССС. Основными и тесно взаимосвязанными механизмами, определяющими широкий спектр негативных влияний ретенции Pi на сердце и сосуды, являются образование неорганических соединений Pi в матриксе и внутри клеток, а также дисбаланс молекулярных факторов паракринной и

эндокринной регуляции Pi. Профилактика развития и прогрессирования дисфункции почек, а также поддержание процессов регенерации скелета, как основного фактора нарушения обмена Pi, является краеугольным камнем превентивных мероприятий. Очевидно, что эти подходы, наряду с коррекцией иных факторов кальцификации, более перспективны, чем попытки лечения уже состоявшегося поражения сосудов. Потенциальная модифицируемость факторов дисбаланса фосфатного обмена (рисунок) может стать основой развития отдельного направления сердечно-сосудистой профилактики [204, 205].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 520–528. doi: 10.1681/ASN.2004070602
2. McGovern AP, De Lusignan S, Van Vlymen J et al. Serum phosphate as a risk factor for cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: a large community based

- cohort study. *PLoS One*. 2013; 8(9): 74996. doi: 10.1371/journal.pone.0074996
3. Kendrick J, Kestenbaum B, Chonchol M. Phosphate and Cardiovascular Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 18(2): 113–119. doi: 10.1053/j.ackd.2010.12.003
 4. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012; 16(1): 89–115 [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA i dr. Nacional'nye rekomendacii. Hronicheskaya bolezni' pochk: osnovnye principy skrininga, diagnostiki, profilaktiki i podhody k lecheniyu Nacional'nye rekomendacii. *Nefrologiya* 2012; 16(1): 89–115]
 5. Blacher J, Asmar R, Djane S et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33(5): 1111–1117. doi: 10.1161/01.HYP.33.5.1111
 6. Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ et al. Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Stroke* 2003; 34(10): 2367–2372. doi: 10.1161/01.STR.0000091393.32060.0E
 7. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008; 358: 1336–1345. doi: 10.1056/NEJMoa072100
 8. Olson JC, Edmundowicz D, Becker DJ et al. Coronary calcium in adults with type 1 diabetes: a stronger correlate of clinical coronary artery disease in men than in women. *Diabetes* 2000; 49: 1571–1578
 9. London GM, Guerin AP, Marchais SJ et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1731–1740
 10. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA* 2002; 287: 1548–1555.
 11. Hunt JL, Fairman R, Mitchell ME et al. Bone formation in carotid plaques: a clinicopathological study. *Stroke* 2002; 33: 1214–1219
 12. Edmonds ME, Morrison N, Laws JW et al. Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284: 928–930
 13. Micheletti RG, Fishbein GA, Currier JS et al. Monckeberg sclerosis revisited: a clarification of the histologic definition of Monckeberg sclerosis. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 43–47. doi: 10.2215/CJN.01930408
 14. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478–1483
 15. Ix JH, De Boer IH, Peralta CA et al. Serum phosphorus concentrations and arterial stiffness among individuals with normal kidney function to moderate kidney disease in MESA. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 609–615. doi: 10.2215/CJN.04100808
 16. Foley RN, Collins AJ, Herzog CA et al. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20: 397–404. doi: 10.1681/ASN.2008020141
 17. Kendrick J, Ix JH, Targher G et al. Relation of serum phosphorus levels to ankle brachial pressure index (from the Third National Health and Nutrition Examination Survey). *Am J Cardiol* 2010; 106(4): 564–568. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.03.070
 18. Li JW, Xu C, Fan Y et al. Can serum levels of alkaline phosphatase and phosphate predict cardiovascular diseases and total mortality in individuals with preserved renal function? A systemic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(7): e102276. doi: 10.1371/journal.pone.0102276
 19. Strozeccki P, Adamowicz A, Nartowicz E et al. Parathormone, calcium, phosphorus, and left ventricular structure and function in normotensive hemodialysis patients. *Ren Fail* 2001; 23: 115–126
 20. Galetta F, Cupisti A, Franzoni F et al. Changes in heart rate variability in chronic uremic patients during ultrafiltration and hemodialysis. *Blood Purif* 2001; 19: 395–400
 21. Culleton BF, Walsh M, Karenbach SW et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 1291–1299. doi: 10.1001/jama.298.11.1291
 22. Yamamoto KT, Robinson-Cohen C, De Oliveira MC et al. Dietary phosphorus is associated with greater left ventricular mass. *Kidney Int* 2013; 83(4): 707–714. doi: 10.1038/ki.2012.303
 23. Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone and cardiovascular disease in hemodialysis patients. The USRDS waves 1,3, and 4 study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1788–1793
 24. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 2208–2218
 25. Chonchol M, Dale R, Schrier RW, Estacio R. Serum phosphorus and cardiovascular mortality in type 2 diabetes. *Am J Med*. 2009; 122: 380–386. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.039
 26. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M et al. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation*. 2005; 112: 2627–2633
 27. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 879–885
 28. Foley RN, Collins AJ, Ishani A, Kalra PA. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*. 2008; 156: 556–563. doi: 10.1016/j.ahj.2008.05.016
 29. Li JW, Xu C, Fan Y, Wang Y et al. Can serum levels of alkaline phosphatase and phosphate predict cardiovascular diseases and total mortality in individuals with preserved renal function? A systemic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(7): e102276. doi: 10.1371/journal.pone.0102276
 30. Palmer SC, Hayden A, Macaskill P et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Assoc*. 2011; 305: 1119–1127. doi: 10.1001/jama.2011.308
 31. Добронравов ВА. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23 и klotho. *Нефрология*. 2011; 15(4): 11–20 [Dobronravov VA. Sovremennyy vzglyad na patofiziologiyu vtorichnogo giperparatireoza: rol' faktora rosta fibroblastov 23 i klotho. *Nefrologiya*. 2011; 15(4): 11–20]
 32. Милованова ЛЮ, Козловская ЛВ, Милованов ЮС, и др. Механизмы нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической болезнью почек. Роль фактора роста фибробластов-23 (fgf-23) и klotho. *Терапевтический архив*. 2010; 82 (6): 66–72 [Milovanova LY, Kozlovskaya LV, Milovanov YuS, i dr. Mekhanizmy narusheniya fosforno-kal'cievogo gomeostaza v razvitiy serdechno-sosudistyh oslozhneniy u bol'nyh hronicheskoy bolezni'yu pochk. rol' faktora rosta fibroblastov-23 (fgf-23) i klotho. *Terapevticheskij arhiv*. 2010; 82 (6): 66–72].
 33. Kuro-o M. Klotho, phosphate and FGF-23 in ageing and disturbed mineral metabolism. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9: 650–660. doi: 10.1038/nrneph.2013.111
 34. Dobronravov V, Kaukov I, Smirnov A. Dietary protein intake is independently associated with the urinary excretion of phosphate. *Kidney Res and Clin Practice*. 2012; 31(2): A28–A29. doi: 10.1016/j.krcp.2012.04.374
 35. Isakova T, Xie H, Yang W et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group : Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011; 305: 2432–2439. doi: 10.1001/jama.2011.826
 36. Pavik I, Jaeger P, Ebner L. Secreted Klotho and FGF23 in chronic kidney disease Stage 1 to 5: a sequence suggested from a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(2): 352–359. doi: 10.1093/ndt/gfs460
 37. Barker SL, Pastor J, Carranza D et al. The demonstration of α Klotho deficiency in human chronic kidney disease with a novel synthetic antibody. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(2): 223–233. doi: 10.1093/ndt/gfu291.
 38. Богданова ЕО, Галкина ОВ, Зубина ИМ, Добронравов

- BA. Klotho, фактор роста фибробластов 23 и неорганический фосфат на ранних стадиях хронической болезни почек. Нефрология. 2016; 4: 53-60 [Bogdanova EO, Galkina OV, Zubina IM, Dobronravov VA. Klotho, faktor rosta fibroblastov 23 i neorganicheskiy fosfat na rannih stadiyah hronicheskoy bolezni pochek. Nefrologiya. 2016; 4: 53-60]
39. Schiavi SC, Tang W, Bracken C et al. Npt2b deletion attenuates hyperphosphatemia associated with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23:1691–1700. doi: 10.1681/ASN.2011121213
40. Takeda E, Yamamoto H, Yamanaka-Okumura H, Taketani Y. Dietary phosphorus in bone health and quality of life. *Nutr Rev*. 2012; 70:311–321. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00473.x
41. Karp HJ, Kemi VE, Lamberg-Allardt CJ, Karkkainen MU. Mono- and polyphosphates have similar effects on calcium and phosphorus metabolism in healthy young women. *Eur J Nutr*. 2013; 52: 991–996. doi: 10.1007/s00394-012-0406-5
42. London GM et al. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 1943–51. doi:10.1097/01.ASN.0000129337.50739.48
43. Ferreira JC, Ferrari GO, Neves KR et al. Effects of dietary phosphate on adynamic bone disease in rats with chronic kidney disease role of sclerostin? *PLoS One*. 2013; 8(11):e79721. doi: 10.1371/journal.pone.0079721
44. Pereira RC, Juppner H, Azucena-Serrano CE et al. Patterns of FGF-23, DMP1, and MEPE expression in patients with chronic kidney disease. *Bone*. 2009; 45:1161–68. doi: 10.1016/j.bone.2009.08.008
45. Drüeke TB, Massy ZA. Changing bone patterns with progression of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2016;89(2):289–302. doi: 10.1016/j.kint.2015.12.004
46. Rendenbach C, Yorgan TA, Heckt T et al. Effects of extracellular phosphate on gene expression in murine osteoblasts. *Calcif Tissue Int*. 2014; 94(5):474–483. doi: 10.1007/s00223-013-9831-6
47. Ito N, Findlay DM, Anderson PH et al. Extracellular phosphate modulates the effect of 1 α ,25-dihydroxy vitamin D3 (1,25D) on osteocyte like cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013; 136:183–186. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.09.029
48. Bellido T, Plotkin LI. Novel actions of bisphosphonates in bone: Preservation of osteoblast and osteocyte viability. *Bone*. 2011;49:50–55. doi: 10.1016/j.bone.2010.08.008
49. Prideaux M, Loveridge N, Pitsillides AA, Farquharson C. Extracellular matrix mineralization promotes E11/gp38 glycoprotein expression and drives osteocytic differentiation. *PLoS One*. 2012;7(5):e36786. doi: 10.1371/journal.pone.0036786.
50. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J of Bone and Mineral Res*. 2011;26(2):229–238. doi: 10.1002/jbmr.320
51. Plotkin LI, Mathov I, Aguirre JI et al. Mechanical stimulation prevents osteocyte apoptosis: requirement of integrins, Src kinases and ERKs. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005;289:633–C643
52. Tsuji K, Bandyopadhyay A, Harfe BD et al. BMP2 activity, although dispensable for bone formation, is required for the initiation of fracture healing. *Nat Genet*. 2006;38:1424–1429
53. Hu H, Hilton MJ, Tu X et al. Sequential roles of Hedgehog and Wnt signaling in osteoblast development. *Development*. 2005;132:49–60
54. Karsenty G, Kronenberg HM, Settembre C. Genetic control of bone formation. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2009;25:629–648. doi: 10.1146/annurev.cellbio.042308.113308
55. Satokata I, Ma L, Ohshima H et al. Msx2 deficiency in mice causes pleiotropic defects in bone growth and ectodermal organ formation. *Nat Genet*. 2000;24:391–395
56. Koga T, Matsui Y, Asagiri M et al. NFAT and Osterix cooperatively regulate bone formation. *Nat Med*. 2005;11:880–885.
57. Canalis E. Update in new anabolic therapies for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1496–1504. doi: 10.1210/jc.2009-2677
58. Смирнов АВ, Румянцев АШ. Строение и функции костной ткани в норме и при патологии. Сообщение II. Нефрология. 2015; 19(1): 8–17 [Smirnov AV, Rumyantsev AS. Stroenie i funkcii kostnoj tkani v norme i pri patologii. Soobshchenie II. Nefrologiya. 2015; 19(1): 8–17].
59. Sabbagh Y, Gracioli FG, O'Brien S et al. Repression of osteocyte Wnt/ β -catenin signaling is an early event in the progression of renal osteodystrophy. *J Bone Miner Res*. 2012; 27: 1757–1772. doi: 10.1002/jbmr.1630
60. Rowe PS. Regulation of bone-renal mineral and energy metabolism: the PHEX, FGF23, DMP1, MEPE ASARM pathway. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2012; 22(1):61–86
61. David V, Martin A, Hedge AM. ASARM peptides: PHEX-dependent and -independent regulation of serum phosphate. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011; 300(3):783–791
62. Evenepoel P, D'Haese P, Brandenburg V. Sclerostin and DKK1: new players in renal bone and vascular disease. *Kidney Int*. 2015 Aug;88(2): 235–240. doi: 10.1038/ki.2015.156
63. Confavreux CB. Bone: from a reservoir of minerals to a regulator of energy metabolism. *Kidney International*. 2011; 79(121): 14–19. doi: 10.1038/ki.2011.25
64. Kurz P, Monier-Faugere MC, Bognar B et al. Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. *Kidney Int*. 1994;46:855–861
65. Sage AP, Lu J, Tintut Y et al. Hyperphosphatemia-induced nanocrystals upregulate the expression of bone morphogenetic protein-2 and osteopontin genes in mouse smooth muscle cells *in vitro*. *Kidney Int*. 2011;79:414–422. doi: 10.1038/ki.2010.390
66. Villa-Bellocosta R, Sorribas V. Phosphonoformic acid prevents vascular smooth muscle cell calcification by inhibiting calcium – phosphate deposition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:761–766. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.183384
67. Ewence AE, Bootman M, Roderick HL et al. Calcium phosphate crystals induce cell death in human vascular smooth muscle cells: a potential mechanism in atherosclerotic plaque destabilization. *Circ Res*. 2008;103:e28–e34. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.181305
68. Smith ER, Ford ML, Tomlinson LA et al. Phosphorylated fetuin-A-containing calciprotein particles are associated with aortic stiffness and a procalcific milieu in patients with pre-dialysis CKD. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(5):1957–1966. doi: 10.1093/ndt/gfr609
69. Abbasian N, Burton JO, Herbert KE et al. Hyperphosphatemia, phosphoprotein phosphatases, and microparticle release in vascular endothelial cells. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26: 2152–2162. doi: 10.1681/ASN.2014070642
70. Chavkin NW, Chia JJ, Crouthamel MH, Giachelli CM. Phosphate uptake-independent signaling functions of the type III sodium-dependent phosphate transporter, PiT-1, in vascular smooth muscle cells. *Exp Cell Res*. 2015;333(1):39–48. doi: 10.1016/j.yexcr.2015.02.00
71. Steitz SA, Speer MY, Curinga G et al. Smooth muscle cell phenotypic transition associated with calcification: upregulation of Cbfa1 and downregulation of smooth muscle lineage markers. *Circ Res*. 2001;89:1147–1154
72. Speer MY, Li X, Hiremath PG, Giachelli CM. Runx2/Cbfa1, but not loss of myocardin, is required for smooth muscle cell lineage reprogramming toward osteochondrogenesis. *J Cell Biochem*. 2010;110:935–947. doi: 10.1002/jcb.22607
73. Shioi ANY, Jono S, Koyama H et al. Glycerophosphate accelerates calcification in cultured bovine vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;17:1135–1142
74. Chen NX, O'Neill KD, Duan D, Moe SM. Phosphorus and uremic serum up-regulate osteopontin expression in vascular smooth muscle cells. *Kidney Int*. 2002;62:1724–1731
75. Mathew S, Tustison KS, Sugatani T et al. The mechanism of phosphorus as a cardiovascular risk factor in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1092–1105. doi: 10.1681/ASN.2007070760
76. Leopold JA. Vascular calcification: Mechanisms of vascular smooth muscle cell calcification. *Trends Cardiovasc Med*. 2015;25(4):267–274. doi: 10.1016/j.tcm.2014.10.021
77. Gittenberger-de Groot AC, Winter EM, Bartelings MM et al. The arterial and cardiac epicardium in development, disease and repair. *Differentiation*. 2012;84(1):41–53. doi: 10.1016/j.diff.2012.05.002
78. Von Gise A, Pu WT. Endocardial and epicardial epithelial to mesenchymal transitions in heart development and disease.

- Circ Res.* 2012;110(12):1628-1645. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.259960
79. Mill C, George SJ. Wnt signalling in smooth muscle cells and its role in cardiovascular disorders. *Cardiovasc Res.* 2012;95(2):233-240. doi: 10.1093/cvr/cvs141
 80. Liu H, Fergusson MM, Castilho RM et al. Augmented Wnt signaling in a mammalian model of accelerated aging. *Science.* 2007;317:803-806
 81. Kawakami T, Ren S, Duffield JS. Wnt signalling in kidney diseases: dual roles in renal injury and repair. *J Pathol.* 2013;229(2):221-231. doi: 10.1002/path.4121
 82. Sage AP, Lu J, Tintut Y, Demer LL. Hyperphosphatemia-induced nanocrystals upregulate the expression of bone morphogenetic protein-2 and osteopontin genes in mouse smooth muscle cells in vitro. *Kidney Int.* 2011;79:414-422. doi: 10.1038/ki.2010.390
 83. Li X, Yang HY, Giachelli CM. BMP-2 promotes phosphate uptake, phenotypic modulation, and calcification of human vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis.* 2008;199:271-277. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.11.031
 84. Ross S, Hill CS. How the Smads regulate transcription. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008;40:383-408
 85. Zhang YW, Yasui N, Ito K et al. A RUNX2/PEBP2alpha A/CBFA1 mutation displaying impaired transactivation and Smad interaction in cleidocranial dysplasia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000; 97: 10549-10554
 86. Vattikuti R, Towler DA. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 286: E686-E696
 87. Hruska KA, Mathew S, Saab G. Bone morphogenetic proteins in vascular calcification. *Circ Res.* 2005; 97: 105-114
 88. Lian JB, Javed A, Zaidi SK et al. Regulatory controls for osteoblast growth and differentiation: role of Runx/Cbfa/AML factors. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2004; 14: 1-41
 89. Baron R, Rawadi G. Wnt signaling and the regulation of bone mass. *Curr Osteoporos Rep.* 2007; 5: 73-80
 90. Shao JS, Cai J, Towler DA. Molecular mechanisms of vascular calcification: lessons learned from the aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26: 1423-1430
 91. Shao JS, Cheng SL, Pingsterhaus JM et al. Msx2 promotes cardiovascular calcification by activating paracrine Wnt signals. *J Clin Invest.* 2005; 115: 1210-1220
 92. Ермоленко ВМ. Ренальная остеодистрофия – начальные события. *Клиническая нефрология.* 2014; (2): 10-14 [Ermolenko VM. Renal'naya osteodistrofiya – nachal'nye sobytiya. *Klinicheskaya nefrologiya.* 2014; (2): 10-14]
 93. Weishaar RE, Kim SN, Saunders DE et al. Involvement of vitamin D3 with cardiovascular function. III. Effects on physical and morphological properties. *Am J Physiol.* 1990; 258: E134-E142
 94. Xiang W, Kong J, Chen S et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 288: E125-132
 95. Смирнов АВ, Волков ММ, Добронравов ВА. Кардиопротективные эффекты D-гормона у больных с хронической болезнью почек: обзор литературы и собственные данные. *Нефрология* 2009; 13(1): 30-38 [Smirnov AV, Volkov MM, Dobronravov VA. Kardioprotektivnye ehffekty D-gormona u bol'nyh s hronicheskoy boleznyu pochk: obzor literatury i sobstvennye dannye. *Nefrologiya.* 2009; 13(1): 30-38]
 96. Nigwekar SU, Thadhani R. Vitamin D receptor activation: cardiovascular and renal implications. *Kidney Int Suppl (2011).* 2013; 3(5):427-430
 97. Li YC. Vitamin D: roles in renal and cardiovascular protection. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012; 21(1): 72-79. doi: 10.1097/MNH.0b013e32834de4ee
 98. Mathew S, Lund RJ, Chaudhary LR et al. Vitamin D receptor activators can protect against vascular calcification. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19: 1509-1519. doi: 10.1681/ASN.2007080902
 99. Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR et al. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int.* 2007; 72: 709-715
 100. Martínez-Moreno JM, Muñoz-Castañeda JR, Herencia C et al. In vascular smooth muscle cells paricalcitol prevents phosphate-induced Wnt/ β -catenin activation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012; 303(8): F1136-144. doi: 10.1152/ajprenal.00684.2011
 101. Kolek OI, Hines ER, Jones MD et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 upregulates FGF-23 gene expression in bone: the final link in a renal-gastrointestinal-skeletal axis that controls phosphate transport. *Am J Physiol.* 2005; 289: G1036-G1042
 102. Barthel TK, Mathern DR, Whitfield GK et al. 1,25-dihydroxyvitamin D(3)/VDR-mediated induction of FGF-23 as well as transcriptional control of other bone anabolic and catabolic genes that orchestrate the regulation of phosphate and calcium mineral metabolism. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007; 103: 381-388
 103. Lomashvili KA, Narisawa S, Millan JL, O'Neill WC. Vascular calcification is dependent on plasma levels of pyrophosphate. *Kid Int.* 2014; 85: 1351-1356. doi: 10.1038/ki.2013.521
 104. Hruska KA, Mathew S, Lund RJ et al. The pathogenesis of vascular calcification in the chronic kidney disease mineral bone disorder: the links between bone and the vasculature. *Sem Nephrol.* 2009; 29:156-165. doi: 10.1016/j.semnephrol.2009.01.008
 105. Kokot F, Pietrek J, Srokowska S et al. 25-Hydroxyvitamin D in patients with essential hypertension. *Clin Nephrol.* 1981; 16: 188-192
 106. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC et al. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens.* 2011; 29: 636-645. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834320f9
 107. Pilz S, März W, Wellnitz B et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 3927-3935. doi: 10.1210/jc.2008-0784
 108. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008; 117: 503-511. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127
 109. Pilz S, Iodice S, Zittermann A et al. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis.* 2011; 58: 374-382. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.03.020
 110. Drechsler C, Verduijn M, Pilz S et al. Vitamin D status and clinical outcomes in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 1024-1032. doi: 10.1093/ndt/gfq606
 111. Xiang W, Kong J, Chen S et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 288: E125-132
 112. Abu el Maaty MA, Gad MZ. Vitamin D deficiency and cardiovascular disease: potential mechanisms and novel perspectives. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2013; 59(6): 479-488. doi: 10.3177/jnsv.59.479
 113. Clemens TL, Cormier S, Eichinger A et al. Parathyroid hormone-related protein and its receptors: nuclear functions and roles in the renal and cardiovascular systems, the placental trophoblasts and the pancreatic islets. *Br J Pharmacol.* 2001; 134: 1113-1136
 114. Goettsch C, Iwata H, Aikawa E. Parathyroid hormone: critical bridge between bone metabolism and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34(7): 1333-1335. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303637
 115. Macfarlane DP, Yu N, Leese GP. Subclinical and asymptomatic parathyroid disease: implications of emerging data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013; 1: 329-340. doi:10.1016/S2213-8587(13)70083-4
 116. Bosworth C, Sachs MC, Duprez D et al. Parathyroid hormone and arterial dysfunction in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013; 79(3): 429-436. doi: 10.1111/cen.12163
 117. Hagström E, Hellman P, Larsson TE et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation.* 2009; 119: 2765-2771. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.808733
 118. Hagström E, Michaëlsson K, Melhus H et al. Plasma-parathyroid hormone is associated with subclinical and clinical

- atherosclerotic disease in 2 community -based cohorts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34: 1567–1573. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.303062
119. Nakayama K, Nakao K, Takatori Y et al. Long-term effect of cinacalcet hydrochloride on abdominal aortic calcification in patients on hemodialysis with secondary hyperparathyroidism. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2013; 7: 25–33. doi: 10.2147/IJNRD.S54731
120. Lee M, Partridge NC. Parathyroid hormone signaling in bone and kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009; 18(4): 298–302. doi: 10.1097/MNH.0b013e32832c2264
121. Keller H, Kneissel M. SOST is a target gene for PTH in bone. *Bone.* 2005; 37(2): 148–158
122. Cheng SL, Shao JS, Halstead LR et al. Activation of vascular smooth muscle parathyroid hormone receptor inhibits Wnt/beta-catenin signaling and aortic fibrosis in diabetic arteriosclerosis. *Circ Res.* 2010; 107: 271–282. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.219899
123. Sebastian EM, Suva LJ, Friedman PA. Differential effects of intermittent PTH(1-34) and PTH(7-34) on bone microarchitecture and aortic calcification in experimental renal failure. *Bone.* 2008; 43: 1022–30. doi: 10.1016/j.bone.2008.07.250
124. Shao JS, Cheng SL, Charlton-Kachigian N et al. Teriparatide (human parathyroid hormone (1–34)) inhibits osteogenic vascular calcification in diabetic low density lipoprotein receptor-deficient mice. *J Biol Chem.* 2003; 278: 50195–50202
125. Suttamanatwong S, Franceschi RT, Carlson AE, Gopalakrishnan R. Regulation of matrix Gla protein by parathyroid hormone in MC3T3-E1 osteoblast-like cells involves protein kinase A and extracellular signal-regulated kinase pathways. *J Cell Biochem.* 2007; 102: 496–505.
126. Gopalakrishnan R, Suttamanatwong S, Carlson AE, Franceschi RT. Role of matrix Gla protein in parathyroid hormone inhibition of osteoblast mineralization. *Cells Tissues Organs.* 2005; 181: 166–175
127. Yao Y et al. Inhibition of bone morphogenetic proteins protects against atherosclerosis and vascular calcification. *Circ Res.* 2010; 107: 485–494. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.219071
128. Gutierrez OM, Wolf M, Taylor EN. Fibroblast growth factor 23, cardiovascular disease risk factors, and phosphorus intake in the Health Professionals Follow-up Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 2871–2878. doi: 10.2215/CJN.02740311
129. Manghat P, Fraser WD, Wierzbicki AS et al. Fibroblast growth factor -23 is associated with C-reactive protein, serum phosphate and bone mineral density in chronic kidney disease. *Osteoporos Int.* 2010; 21: 1853–1861. doi: 10.1007/s00198-009-1142-4
130. Isakova T, Xie H, Yang W et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group: Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA.* 2011; 305: 2432–2439. doi: 10.1001/jama.2011.826
131. Fliser D, Kollerits B, Neyer U et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 2600–2608
132. Wolf M, Molnar MZ, Amaral AP et al. Elevated fibroblast growth factor 23 is a risk factor for kidney transplant loss and mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22: 956–966. doi: 10.1681/ASN.2010080894
133. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2008; 359: 584–592. doi: 10.1056/NEJMoa0706130
134. Lundberg S, Qureshi AR, Olivecrona S et al. FGF23, albuminuria, and disease progression in patients with chronic IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7: 727–734. doi: 10.2215/CJN.10331011
135. Ix JH, Katz R, Kestenbaum BR et al. Fibroblast growth factor -23 and death, heart failure, and cardiovascular events in community - living individuals: CHS (Cardiovascular Health Study). *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60: 200–207. doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.040
136. Ärnlöv J, Carlsson AC, Sundström J et al. Higher fibroblast growth factor -23 increases the risk of all-cause and cardiovascular mortality in the community. *Kidney Int.* 2013; 83: 160–166. doi: 10.1038/ki.2012.327
137. Ärnlöv J, Carlsson AC, Sundström J et al. Serum FGF23 and Risk of Cardiovascular Events in Relation to Mineral Metabolism and Cardiovascular Pathology. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8(5): 781–786. doi: 10.2215/CJN.09570912
138. Jovanovich A, Ix JH, Gottdiener J et al. Fibroblast growth factor 23, left ventricular mass, and left ventricular hypertrophy in community - dwelling older adults. *Atherosclerosis.* 2013; 231(1): 114–119. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.002
139. Scialla JJ, Xie H, Rahman M et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Fibroblast growth factor -23 and cardiovascular events in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25(2): 349–360. doi: 10.1681/ASN.2013050465
140. Faul C, Amaral AP, Oskoui B et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011; 121(11): 4393–4408. doi: 10.1172/JCI46122
141. Shibata K, Fujita S, Morita H et al. Association between circulating fibroblast growth factor 23, α -Klotho, and the left ventricular ejection fraction and left ventricular mass in cardiology inpatients. *PLoS One.* 2013; 8(9): e73184. doi: 10.1371/journal.pone.0073184
142. Seifert ME, De Las Fuentes L, Ginsberg C et al. Left ventricular mass progression despite stable blood pressure and kidney function in stage 3 chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2014; 39(5): 392–399. doi: 10.1159/000362251
143. Seiler S, Rogacev KS, Roth HJ et al. Associations of FGF-23 and sKlotho with cardiovascular outcomes among patients with CKD stages 2–4. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9(6): 1049–1058. doi: 10.2215/CJN.07870713
144. Molkentin JD, Lu J, Antos C et al. A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy. *Cell.* 1998; 93(2): 215–228
145. Komuro I, Yazaki Y. Control of cardiac gene expression by mechanical stress. *Annu Rev Physiol.* 1993; 55: 55–75
146. Itoh N, Ohta H. Pathophysiological roles of FGF signaling in the heart. *Front Physiol.* 2013; 4: 247. doi: 10.3389/fphys.2013.0024
147. Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS et al. FGF -23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22: 1913–1922. doi: 10.1681/ASN.2010121224
148. Seiler S, Reichart B, Roth D et al. FGF -23 and future cardiovascular events in patients with chronic kidney disease before initiation of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 3983–3989. doi: 10.1093/ndt/gfq309
149. Mirza MA, Larsson A, Lind L et al. Circulating fibroblast growth factor -23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis.* 2009; 205: 385–390. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.01.001
150. Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM et al. The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: the Heart and Soul Study. *Ann Intern Med.* 2010; 152: 640–648. doi: 10.7326/0003-4819-152-10-201005180-00004
151. Taylor EN, Rimm EB, Stampfer MJ et al. Plasma fibroblast growth factor 23, parathyroid hormone, phosphorus, and risk of coronary heart disease. *Am Heart J.* 2011; 161: 956–962. doi: 10.1016/j.ahj.2011.02.012
152. Srivaths PR, Goldstein SL, Silverstein DM et al. Elevated FGF 23 and phosphorus are associated with coronary calcification in hemodialysis patients. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26: 945–951. doi: 10.1007/s00467-011-1822-0
153. Roos M, Lutz J, Salmhofer H et al. Relation between plasma fibroblast growth factor-23, serum fetuin-A levels and coronary artery calcification evaluated by multislice computed tomography in patients with normal kidney function. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 68: 660–665. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03074.x
154. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H et al. Mutation of

- the mouse Klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997; 390: 45–51
155. Kuro – o M. Phosphate and Klotho. *Kidney Intl*. 2011;79(121):S20–S23. doi: 10.1038/ki.2011.26
 156. Dai B, David V, Martin A et al. A comparative transcriptome analysis identifying FGF23 regulated genes in the kidney of a mouse CKD model. *PLoS One*. 2012; 7: e44161. doi: 10.1371/journal.pone.0044161
 157. Hu MC, Kuro – o M, Moe OW. Secreted klotho and chronic kidney disease. *Adv Exp Med Biol*. 2012;728: 126–157. doi: 10.1007/978-1-4614-0887-1_9
 158. Lim K, Lu TS, Molostvov G et al. Vascular Klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23. *Circulation*. 2012; 125:2243–2255. doi: 10.1007/978-1-4614-0887-1_9
 159. Van Venrooij NA, Pereira RC, Tintut Y et al. FGF23 protein expression in coronary arteries is associated with impaired kidney function. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(8):1525–1532. doi: 10.1093/ndt/gft523
 160. Mencke R, Harms G, Mirković K et al. Membrane-bound Klotho is not expressed endogenously in healthy or uraemic human vascular tissue. *Cardiovasc Res*. 2015;108(2):220–231. doi: 10.1093/cvr/cvv187
 161. Hu MC, Shi M, Zhang J et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:124–136. doi: 10.1681/ASN.2009121311
 162. Zhao Y, Banerjee S, Dey N et al. Klotho depletion contributes to increased inflammation in kidney of the db/db mouse model of diabetes via RelA (serine)536 phosphorylation. *Diabetes*. 2011;60:1907–1916. doi: 10.2337/db10-1262
 163. Xu Y1, Sun Z. Molecular basis of Klotho: from gene to function in aging. *Endocr Rev*. 2015;36(2):174–193. doi: 10.1210/er.2013-1079
 164. Hu MC, Shi M, Zhang J et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:124–136. doi: 10.1681/ASN.2009121311
 165. Dermaku-Sopjani M, Sopjani M, Saxena A et al. Downregulation of NaPi-IIa and NaPi-IIb Na-coupled phosphate transporters by coexpression of Klotho. *Cell Physiol Biochem*. 2011;28:251–258. doi: 10.1159/000331737
 166. De Oliveira RM. Klotho RNAi induces premature senescence of human cells via a p53/p21 dependent pathway. *FEBS Lett*. 2006;580:5753–5758
 167. Nakano-Kurimoto R, Ikeda K et al. Replicative senescence of vascular smooth muscle cells enhances the calcification through initiating the osteoblastic transition. *Am J Physiol. Heart Circ Physiol*. 2009;297:1673–1684. doi: 10.1152/ajpheart.00455.2009
 168. Kuro – o M. Klotho as a regulator of oxidative stress and senescence. *Biol Chem*. 2008;389(3):233–241. doi: 10.1515/BC.2008.028
 169. Kusaba T, Okigawa M, Matui A et al. Klotho is associated with VEGF receptor -2 and the transient receptor potential canonical -1 Ca²⁺ channel to maintain endothelial integrity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(45):19308–19313. doi: 10.1073/pnas.1008544107
 170. Nagai R, Saito Y, Ohyama Y et al. Endothelial dysfunction in the klotho mouse and downregulation of klotho gene expression in various animal models of vascular and metabolic diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2000; 57(5): 738–746
 171. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science*. 2005;309: 1829–1833
 172. Doi S, Zou Y, Togao O et al. Klotho inhibits transforming growth factor -beta1 (TGF -beta1) signaling and suppresses renal fibrosis and cancer metastasis in mice. *J Biol Chem*. 2011;286(10):8655–8665. doi: 10.1074/jbc.M110.174037
 173. Takeshita K, Fujimori T, Kurotaki Y et al. Sinoatrial node dysfunction and early unexpected death of mice with a defect of klotho gene expression. *Circulation*. 2004;109(14):1776–1782
 174. Nowak A, Friedrich B, Artunc F et al. Prognostic value and link to atrial fibrillation of soluble Klotho and FGF23 in hemodialysis patients. *PLoS One*. 2014;9(7):e100688. doi: 10.1371/journal.pone.0100688
 175. Six I, Okazaki H, Gross P et al. Direct, acute effects of Klotho and FGF23 on vascular smooth muscle and endothelium. *PLoS One*. 2014;9(4):e93423. doi: 10.1371/journal.pone.0093423
 176. Богданова ЕО, Береснева ОН, Семенова НЮ и др. Почечная экспрессия белка «klotho ассоциирована с гипертрофией миокарда (экспериментальное исследование). *Артериальная гипертензия*. 2014; 20(6): 522–530 [Bogdanova EO, Beresneva ON, Semenova NYU i dr. Pochechnaya ehkspressiya belka «klotho associirovana s gipertrofiej miokarda (ehksperimental'noe issledovanie). *Arterial'naya gipertenziya*. 2014; 20(6): 522–530]
 177. Xie J, Cha SK, An SW et al. Cardioprotection by Klotho through downregulation of TRPC6 channels in the mouse heart. *Nat Commun*. 2012;3:1238. doi: 10.1038/ncomms2240
 178. Hu MC, Shi M, Cho HJ et al. Klotho and Phosphate Are Modulators of Pathologic Uremic Cardiac Remodeling. *J Am Soc Nephrol*. 2014. [Epub ahead of print] doi: 10.1681/ASN.2014050465
 179. Song S, Gao P, Xiao H et al. Klotho suppresses cardiomyocyte apoptosis in mice with stress -induced cardiac injury via downregulation of endoplasmic reticulum stress. *PLoS One*. 2013;8(12):e82968. doi: 10.1371/journal.pone.0082968
 180. Maekawa Y, Ohishi M, Ikushima M et al. Klotho protein diminishes endothelial apoptosis and senescence via a mitogen -activated kinase pathway. *Geriatr Gerontol Int*. 2011;11:510–516. doi: 10.1111/j.1447-0594.2011.00699.x
 181. De Oliveira RM. Klotho RNAi induces premature senescence of human cells via a p53/p21 dependent pathway. *FEBS Lett*. 2006;580:5753–5758
 182. Liu F, Wu S, Ren H, Gu J. Klotho suppresses RIG-I-mediated senescence-associated inflammation. *Nat Cell Biol*. 2011;13:254–262. doi: 10.1038/ncb2167
 183. Moe SM, Radcliff JS, White KE et al. The pathophysiology of early stage chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD) and response to phosphate binders. *J Bone Miner Res*. 2011; 26: 2672– 2681. doi: 10.1002/jbmr.485.
 184. Moe SM. Klotho: a master regulator of cardiovascular disease? *Circulation*. 2012;125(18):2181–2183. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104828
 185. Lim K, Lu TS, Molostvov G et al. Vascular Klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23. *Circulation*. 2012;125(18):2243–2255. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.053405
 186. Górriz JL, Molina P, Cerverón MJ et al. Vascular calcification in patients with nondialysis CKD over 3 years. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(4):654–666. doi: 10.2215/CJN.07450714
 187. Semba RD, Cappola AR, Sun K et al. Plasma klotho and mortality risk in older community-dwelling adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;66(7):794–800. doi: 10.1093/gerona/glr058
 188. Sabbagh Y, Gracioli FG, O'Brien S et al. Repression of osteocyte Wnt/β -catenin signaling is an early event in the progression of renal osteodystrophy. *J Bone Miner Res*. 2012;27:1757–1772. doi: 10.1002/jbmr.1630
 189. Fang Y, Ginsberg C, Sugatani T et al. Early chronic kidney disease – mineral bone disorder stimulates vascular calcification. *Kidney Intl*. 2014;85(1):142–150. doi: 10.1038/ki.2013.271
 190. De Oliveira RB, Gracioli FG, dos Reis LM et al. Disturbances of Wnt/β -catenin pathway and energy metabolism in early CKD: effect of phosphate binders. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(10):2510–2517. doi: 10.1093/ndt/gft234
 191. Ueland T, Otterdal K, Lekva T et al. Dickkopf-1 enhances inflammatory interaction between platelets and endothelial cells and shows increased expression in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(8):1228–1234. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.189761
 192. Chen W, Melamed ML. Vascular calcification in predialysis CKD: common and deadly. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10(4):551–553. doi: 10.2215/CJN.01940215
 193. Cheng SL, Shao JS, Behrmann A et al. Dkk1 and MSX2-

Wnt7b signaling reciprocally regulate the endothelial-mesenchymal transition in aortic endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:1679–1689. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.300647

194. Buendia P, Montes de Oca A, Madueno JA et al. Endothelial microparticles mediate inflammation-induced vascular calcification. *FASEB J.* 2015;29(1):173–181. doi: 10.1096/fj.14-249706

195. Li M, Liu X, Zhang Y et al. Upregulation of Dickkopf1 by oscillatory shear stress accelerates atherogenesis. *J Mol Med (Berl).* 2016;94(4):431–441. doi: 10.1007/s00109-015-1369-9

196. Morena M, Jaussent I, Dupuy AM et al. Osteoprotegerin and sclerostin in chronic kidney disease prior to dialysis: potential partners in vascular calcifications. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(8):1345–1356. doi: 10.1093/ndt/gfv081

197. Kuipers AL, Miljkovic I, Carr JJ et al. Association of circulating sclerostin with vascular calcification in Afro-Caribbean men. *Atherosclerosis.* 2015;239(1):218–223. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.010

198. Pelletier S, Confavreux CB, Haesebaert J et al. Serum sclerostin: the missing link in the bone-vessel cross-talk in hemodialysis patients? *Osteoporos Int.* 2015 Aug;26(8):2165–2174. doi: 10.1007/s00198-015-3127-3129

199. Claes KJ, Viaene L, Heye S et al. Sclerostin: Another vascular calcification inhibitor? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):3221–3228. doi: 10.1210/jc.2013-1521

200. Evenepoel P, Goffin E, Meijers B et al. Sclerostin Serum Levels and Vascular Calcification Progression in Prevalent Renal Transplant Recipients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4669–4676. doi: 10.1210/jc.2015-3056

201. Hampson G, Edwards S, Conroy S et al. The relationship between inhibitors of the Wnt signalling pathway (Dickkopf-1(DKK1) and sclerostin), bone mineral density, vascular calcification and arterial stiffness in post-menopausal women. *Bone.* 2013;56(1):42–47. doi: 10.1016/j.bone.2013.05.010

202. Askevold ET, Gullestad L, Nymo S et al. Secreted Frizzled Related Protein 3 in Chronic Heart Failure: Analysis from the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *PLoS One.* 2015;10(8):e0133970. doi: 10.1371/journal.pone.0133970

203. McClung MR, Grauer A, Boonen S et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2014; 370:412–420. doi: 10.1056/NEJMoa1305224

204. Lanzer P, Boehm M, Sorribas V et al. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *Eur Heart J.* 2014;35(23):1515–1525. doi: 10.1093/eurheartj/ehu163

205. Meiting WM, Cameron RC, Cecilia M, Giachelli CM. Vascular Calcification: an Update on Mechanisms and Challenges in Treatment. *Calcif Tissue Int.* 2013;93(4):365–373. doi: 10.1007/s00223-013-9712-z

Сведения об авторе:

Проф. Владимир Александрович Добронравов
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17.
Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Научно-исследовательского института нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. E-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Affiliations:

Prof. Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DSc
Russia, 197022, Lva Tostogo str. 17, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, vice director E-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Конфликт интересов: автор получал лекционные гонорары от компаний Abbott, Amgen, Fresenius-Kabi

Поступила в редакцию: 04.04.2016 г.

Принята в печать: 12.05.2016 г.