

© Ф.У. Дзгоева, О.В. Ремизов, В.Г. Голоева, З.Р. Икоева, 2020
УДК 616.61-036.12-06 : 616.1 : 616.71-003.84]-08

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-18-28

Ф.У. Дзгоева^{1}, О.В. Ремизов², В.Г. Голоева^{1,2}, З.Р. Икоева^{1,2}*

ОБНОВЛЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ КАЛЬЦИФИКАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ЕЕ КОРРЕКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

¹Кафедра внутренних болезней №5, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г. Владикавказ, Россия; ²кафедра лучевой диагностики с лучевой терапией и онкологией, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г. Владикавказ, Россия

РЕФЕРАТ

При хронической болезни почек (ХБП) прогрессирующее снижение функции приводит к нарушениям минерального обмена, которые обычно называют вторичным гиперпаратиреозом. Увеличение сывороточной концентрации паратиреоидного гормона связано со снижением уровня кальция и кальцитриола и/или повышением уровня фактора роста фибробластов-23 и неорганического фосфата в сыворотке. ХБП-обусловленное нарушение минерального и костного метаболизма связано с другими метаболическими нарушениями, такими как ацидоз, белково-энергетическая недостаточность, воспаление и накопление уремиических токсинов. Это способствует кальцификации сосудов, которая является следствием дисбаланса между многочисленными ингибиторами и промоутерами минерализации мягких тканей. Сосудистая кальцификация является дегенеративным процессом, характеризующимся накоплением солей кальция и фосфата в стенке артерии. Это наблюдается почти во всех сосудистых областях и может развиваться в меди, интима или обоих сосудистых слоях артерий. Кальцификация интимы обычно происходит вследствие атеросклероза и может быть ответственна за коронарные ишемические события. И наоборот, кальцификация меди неокклюзивна и преимущественно развивается вдоль эластических волокон. Как следствие, кальцификация меди увеличивает жесткость сосудов, скорость пульсовой волны аорты, систолическое и пульсовое артериальное давление, способствуя развитию гипертрофии левого желудочка и сердечной недостаточности. В настоящем обзоре рассмотрены современные представления о механизмах, которые приводят к развитию кальцификации сосудов в условиях ХБП. Обсуждается участие в процессах кальцификации таких факторов, как воспаление, конечные продукты гликирования, индоксилсульфат и другие. Определяются перспективные терапевтические цели, связанные с новым пониманием механизмов кардиоваскулярной кальцификации при ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, кальцификация сосудов, промоутеры и ингибиторы кальцификации, лечение

F.U. Dzgoeva¹, O.V. Remizov², V.G. Goloeva^{1,2}, Z.R. Ikoeva^{1,2}

UPDATED MECHANISMS OF CALCIFICATION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM AND ITS CORRECTION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

¹Department of Internal Medicine №5, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Republic of North Ossetia-Alania, Russia; ²Department of Radiology with radiotherapy and oncology, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Republic of North Ossetia-Alania, Russia

ABSTRACT

In chronic kidney disease (CKD), progressive decline in kidney function leads to disorders of mineral metabolism, which are usually called secondary hyperparathyroidism. An increase in the serum concentration of the parathyroid hormone is associated with a decrease in the level of calcium and calcitriol and/or an increase in the level of fibroblast growth factor-23 and inorganic phosphate in serum. CKD-related disorders of mineral and bone metabolism are associated with other metabolic disorders, such as acidosis, protein-energy wasting, inflammation, and accumulation of uremic toxins. This contributes to vascular calcification, which is a consequence of an imbalance between numerous inhibitors and promoters of soft tissue mineralization. Vascular calcification is a degenerative process characterized by the accumulation of calcium and phosphate salts in the artery wall. This is observed in almost all vascular areas and can develop in the media, intima, or both vascular layers of the arteries. Calcification of the intima usually occurs due to atherosclerosis and may be responsible for coronary ischemic events. Conversely, media calcification is non-exclusive and predominantly develops along elastic fibers. As a result, media

*Дзгоева Ф.У. 362040, Россия, Республика северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней №5. Тел.: 8(918)8228345; e-mail: fdzgoeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7314-9063

*Dzgoeva F.U. 362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya, 40. North Ossetian State Medical Academy, Department of Internal Medicine №5. Phone: 8(918)8228345; e-mail: fdzgoeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7314-9063

calcification increases vascular stiffness, aortic pulse wave velocity, systolic and pulse blood pressure, contributing to the development of left ventricular hypertrophy and heart failure. This review examines the current understanding of the mechanisms that lead to the development of vascular calcification in CKD. The participation of factors such as inflammation, age glycation end products, indoxyl sulfate, and others in calcification processes is discussed. Promising therapeutic goals associated with a new understanding of the mechanisms of cardiovascular calcification in CKD are identified.

Keywords: chronic kidney disease, vascular calcification, calcification promoters, and inhibitors, treatment

Для цитирования: Дзгоева Ф.У., Ремизов О.В., Голоева В.Г., Икоева З.Р. Обновленные механизмы кальцификации сердечно-сосудистой системы и ее коррекции при хронической болезни почек. *Нефрология* 2020;24(5):18-28. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-18-28

For citation: Dzgoeva F.U., Remizov O.V., Goloeva V.G., Ikoeva Z.R. Updated mechanisms of calcification of cardiovascular system and its correction in chronic kidney disease. *Nephrology* 2020;24(5):18-28 (In Russ.). doi: 10.36485 / 1561-6274-2020-24-5-18-28

ВВЕДЕНИЕ

Сосудистая кальцификация – дегенеративный процесс, связанный с накоплением солей кальция и фосфата в стенке артерии почти во всех сосудистых областях. Он может развиваться в меди, интима или затрагивать обе оболочки одновременно. Кальцификацию интимы считают следствием атеросклероза и важной причиной последующих коронарных ишемических повреждений. Кальцификация меди, наоборот, неокклюзивна и преимущественно развивается вдоль эластических волокон. В связи с этим увеличиваются жесткость сосудов, скорость пульсовой волны в аорте, систолическое и пульсовое артериальное давление, что способствует развитию гипертрофии и формированию сердечной недостаточности [1]. Сосудистая кальцификация – сложный процесс, включающий в себя не только осаждение минералов (т. е. минеральную стадию), но также является жестко регулируемым клеточно-опосредованным процессом, сходным с образованием кости (т. е. клеточной стадией). Несмотря на значительный в последнее время рост знаний о кальцификации сосудов, порядок появления и ход этих двух этапов и инициирующих их патогенетических явлений все еще подлежат обсуждению. Считают, что очень трудно, если не невозможно, определить их у пациентов с ХБП [2].

Наличие кальцификации сосудов в общей популяции можно предположить при традиционных Фремингемских факторах риска (семейный анамнез, мужской пол, артериальная гипертензия, курение табака, сахарный диабет, дислипидемия) у лиц старших возрастных групп. У пациентов с ХБП кальцификация сосудов является более распространенной и более тяжелой, чем в общей популяции. Это обусловлено сочетанием традиционных с несколькими нетрадиционными факторами риска. Последние включают ХБП-ассоциированное расстройство метаболизма костной ткани и минералов (ХБП-МКН), системное

воспаление, окислительный стресс и накопление уремических токсинов, что предрасполагает к повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [2, 3]. Настоящий обзор преследует две цели. Во-первых, в нем будет представлен обзор знаний о различных механизмах развития кальцификации сосудов в условиях ХБП с акцентом на недавно выявленные процессы. Во-вторых, будут представлены результаты углубленного изучения появившихся в связи с этим потенциально новых терапевтических целей. Последствия изменений паратиреоидного гормона (ПТГ) и статуса витамина D неоднократно обсуждались на страницах журнала «Нефрология» [4–6], поэтому эти важные факторы здесь подробно рассмотрены не будут.

Уремический синдром и сосудистая кальцификация

В физиологических условиях кровеносные сосуды защищены от высоких концентраций сывороточного кальция (Ca) и фосфата (P) рядом активных ингибиторов кальцификации. Было показано, что пирофосфат, матричный белок Gla (MGP) и фетуин-А предотвращают превращение растворимых аморфных комплексов фосфата кальция (Ca/P) в стабильные кристаллы *гидроксиапатита*. В популяции пациентов с ХБП снижение уровней активных ингибиторов и одновременное увеличение уровней активных индукторов кальцификации обуславливает чрезвычайно высокую распространенность кальцификации интимы и меди сосудов [2, 7]. Нарушения минерального обмена являются основными причинами кальцификации сосудов у данных пациентов. В частности, повышенные уровни Ca и P у пациентов с ХБП могут непосредственно способствовать кальцификации сосудов [8]. Кроме того, хроническое воспаление даже слабой степени, недоедание и постепенное накопление растворимых в моче и невыведенных веществ, таких как конечные продукты с высоким уровнем гликирования

(advanced-glycation end products, AGE) или индоксилсульфат, способствуют развитию различных типов сосудистых повреждений, которые влияют на кальцификацию сосудов [9, 10].

Нарушения метаболизма кальция и фосфата

Хотя гиперфосфатемия считается основным фактором риска развития сосудистой кальцификации у пациентов с ХБП, установлена не менее важная, ключевая роль повышения уровня кальция в сыворотке и произведения $\text{Ca} \times \text{P}$ [11]. Следует отметить, что кальцификация сосудов при ХБП обычно развивается до измеряемого увеличения сывороточного фосфата. Повышенные концентрации внеклеточного Ca или P индуцируют кальцификацию клеток гладкой мускулатуры сосудов (КГМС) независимо и синергетически. Внутри сосудистой стенки повышенные уровни Ca и P приводят к превращению КГМС в остеохондрогенные клетки, что характеризуется потерей сократительных маркеров КГМС и повышенной экспрессией стимулирующих кость генов, таких как *bmp2*, *runx2* и *tnfr*. Это явление связано с секрецией прокальцинирующего матрикса, богатого коллагеном I типа, и продуцированием металлопротеиназ матрикса 2 и 9, которые, как установлено, способствуют деградации эластина и последующему высвобождению пептидов эластина, крайне склонных к кальцификации. Данные условия прокальцификации также способствуют высвобождению полученных из КГМС везикул матрикса, а также апоптотических тел, активирующих образование *гидроксиапатита* – твердого нерастворимого кристаллического соединения Ca и P . Согласно последним исследованиям, свободная ДНК, присутствующая в «мертвой» артериальной ткани, также может представлять собой молекулярную платформу, способную инициировать осаждение Ca/P и образование кристаллов [12, 13]. Также было показано, что сверхэкспрессия тканевой неспецифической щелочной фосфатазы (ТНЦФ), которая способствует гидролизу пиррофосфата (ингибитора кальцификации), предшествует отложению Ca в аорте уремиических животных. В этом же исследовании установили отклонения в экспрессии генов *bmp2* и *runx2*, заставившие предположить, что остеогенная трансформация КГМС не является первичным, а только вторичным событием, которое проявляется как следствие начального осаждения Ca [1, 14]. В соответствии с данной гипотезой сообщалось, что повышенное количество нанокристаллов Ca/P , образующихся в ответ на высокие концентрации внеклеточного Ca и неорганического фосфата

(P_i), напрямую способствует остеохондрогенному превращению КГМС и стимулирует выработку провоспалительных цитокинов резидентными макрофагами и, тем самым, усиливает кальцификацию сосудов [15]. Данные нанокристаллы также могут подвергаться лизосомальной деградации с помощью КГМС, что приводит к высоким внутриклеточным уровням Ca и, в конечном итоге, к гибели клеток [16]. Возникающий апоптоз также способствует кальцификации. Одно из последних исследований показало, что P_i может побуждать неполяризованные макрофаги к принятию фенотипа, очень похожего на фенотип альтернативно активированных макрофагов M_2 . Эти макрофаги проявляют противокальцифицирующее действие, опосредованное повышением доступности внеклеточного аденозинтрифосфата и пиррофосфата (эндогенного ингибитора кальцификации), что предполагает существование компенсаторного механизма защиты тканей от вызванной гиперфосфатемией патологической кальцификации [17].

Аномальные уровни FGF-23 и α -Klotho

Дефицит α -Klotho и избыток FGF-23 связаны с различными осложнениями и неблагоприятными прогнозами у пациентов как с ХБП, так и среди населения в целом. α -Klotho – это мембраносвязанный белок, высокоэкспрессируемый в почках и околотитовидных железах, который может перерабатываться и высвобождаться в кровотоке в виде растворимой формы. Хотя экспрессия α -Klotho в сосудистой стенке остается предметом дискуссий, в нескольких исследованиях изучалась возможность прямой защитной роли растворимого и связанного с мембраной α -Klotho против развития кальцификации сосудов [18]. Исследование *in vitro* показало, что воздействие растворимого α -Klotho на КГМС подавляло остеогенный переход КГМС, индуцированный высоким уровнем P_i , и последующую минерализацию. В другом исследовании было обнаружено, что «нокдаун» α -Klotho усиливает развитие кальцификации КГМС [19]. *In vivo* воздействие у млекопитающих на передачу сигналов рапамицином (последний регулирует рост клеток, пролиферацию клеток, выживание клеток, синтез белка) подавляло кальцификацию сосудов при ХБП через повышающую регуляцию синтеза мембраносвязанного α -Klotho [20]. В соответствии с этими наблюдениями было также обнаружено, что повышенная стимуляция мембраносвязанного α -Klotho в стенке сосуда в ответ на интермедины 1-53 ослабляет кальцификацию сосудов у крыс с ХБП. В совокупности эти результаты свидетельствуют о том, что как растворимый, так

и мембранный α -Klotho являются потенциальными терапевтическими мишенями для лечения и профилактики кальцификации.

Было обнаружено, что при ХБП высокие уровни циркулирующего FGF-23 ассоциируются с атеросклерозом, кальцификацией сосудов и сердечно-сосудистой летальностью [21]. Однако вопрос о том, участвует ли FGF-23 непосредственно в кальцификации сосудов, остается открытым.

Воспаление

Экспериментальные данные, полученные на культуре клеток и в эксперименте на животных, указывают на причинно-следственную связь между воспалением и кальцификацией сосудов. In vitro фактор некроза опухоли- α (TNF- α) стимулирует P_i-индуцированную минерализацию КГМС и остеогенный переход, апоптоз, стрессовые нагрузки эндоплазматического ретикулума и поступление P_i в КГМС. TNF- α также снижает доступность пирофосфата (ингибитора кальцификации) и экспрессию α -Klotho в КГМС [22]. Аналогично было показано, что интерлейкин P (IL1P) играет ключевую роль в кальцификации КГМС, индуцированной P-глицерофосфатом, и способствует самой остеогенной трансформации и последующей кальцификации КГМС [23]. В условиях кальцификации нейтрализация IL-6 в культуре КГМС in vitro изменяла их RANKL-зависимую остеогенную трансформацию. Кроме того, системное воспаление оказывает влияние на выработку ряда биологически активных веществ, что способствует кальцификации сосудов. Так, провоспалительные цитокины, такие как IL-6, уменьшают печеночную выработку фетуина-A, агента, который, как установлено, предотвращает осаждение Ca-P_i путем временного образования растворимых частиц, содержащих фетуин-A, Ca и P_i, а цитокины суперсемейства TNF уменьшают почечную тканевую экспрессию противовоспалительного и фосфатурического α -Klotho. У пациентов с ХБП нередко хроническое системное воспаление даже слабой степени связано с повышенной распространенностью, тяжестью и прогрессированием кальцификации сосудов. Недавно K. Benz и соавт. [24] сообщили, что ранние стадии ХБП на самом деле уже связаны с локальной активацией провоспалительных и проosteогенных молекул в стенке сосудов и кальцификацией меди аорты. Следует отметить, что у пациентов с кальцификацией интимы и меди аорты, находящихся на гемодиализе, уровень сывороточного IL-6 повышается и является предиктором смерти [25]. Однако среди многочисленных недавних клинических испыта-

ний, направленных на подавление вредных эффектов провоспалительных цитокинов, не проводилось каких-либо исследований, связанных с воздействием на воспаление для снижения кальцификации сосудов при ХБП.

Последующий анализ пациентов с ХБП, получающих биопрепараты, направленные на подавление воспаления, может дать представление о его роли в клиническом развитии сердечно-сосудистой кальцификации. В этом контексте изоформа рецептора FGFR4 (FGFR4) может быть многообещающей мишенью. S. Singh и соавт. [26] недавно показали, что FGF-23 стимулирует печеночную секрецию IL-6 и C-реактивного белка путем активации этого рецептора, и что введение изоформ-специфического блокирующего FGFR4 антитела снижает уровни печеночного и циркулирующего C-реактивного белка в экспериментальной модели ХБП. Следовательно, блокада FGFR4 может оказывать терапевтическое противовоспалительное действие при ХБП и, в частности, уменьшать воспаление стенки сосуда, предшествующее кальцификации артерий.

Конечные продукты завершено гликирования

AGEs (Advanced Glycation End Products – конечные продукты завершено гликирования) – это белки, которые становятся гликированными в результате реакции Майяра. Уровни локального и циркулирующего AGE заметно увеличиваются у пациентов с диабетом независимо от наличия ХБП [27]. Это увеличение, по-видимому, связано с их эндогенной генерацией, вторичной по отношению к окислительному стрессу, потреблению пищи и/или нарушению почечного клиренса. In vitro связывание AGE с их рецептором RAGE ускоряет остеогенный переход КГМС и последующую кальцификацию с помощью p38/митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) и передачи сигналов Wnt/p-катенина [28]. В среде с высоким содержанием глюкозы воспаление, вызванное RAGE, вызывает выработку RANKL (*Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand* – мембранный белок, цитокин семейства факторов некроза опухоли, продукт гена человека TNFSF11, играет важную роль в метаболизме костной ткани, активируя остеокласты) остеобластами, способствуя деградации кости и последующему увеличению содержания Ca и P_i в крови, что, в свою очередь, стимулирует остеогенную дифференцировку сосудистых клеток [29]. Кроме того, AGE способствуют нескольким связанным с уремией нарушениям, включая усиление синтеза

медиаторов воспаления (IL-1, TNF- α и IL-6), усиление окислительного стресса, нарушение функции эндотелиальных клеток и утолщение стенок сосудов, что может косвенно повлиять на развитие их кальцификации [27, 30]. Как следствие, оптимизация клиренса AGE и диетическое ограничение потребления AGE могут быть важными факторами при лечении кальцификации сосудов. В настоящее время трансплантация почки остается лучшим терапевтическим средством для нормализации уровней AGE.

Индоксилсульфат

Индоксилсульфат является метаболитом триптофана, полученным из пищевого белка. Он синтезируется в печени из индола, который вырабатывается кишечной флорой, в том числе кишечной палочкой. При ХБП индоксилсульфат накапливается после снижения почечного клиренса. Было обнаружено, что его накопление связано с повышенным риском сердечно-сосудистых событий и смертности, хотя в других исследованиях это не подтвердилось [31]. Данные исследований на животных и *in vitro* позволяют предположить, что индоксилсульфат может действовать как сосудистый токсин. Действительно, у чувствительных к соли Dahl-гипертонических крыс введение индоксилсульфата вызывало утолщение стенки аорты и кальцификацию с экспрессией остеобласт-специфического белка [32]. *In vitro* индоксилсульфат усиливал P_i -индуцированную кальцификацию КГМС и их остеогенный переход через увеличение окислительного стресса и старение. Индоксилсульфат также усиливал метилирование и последующее подавление транскрипции гена α -Klotho в сосудах, что способствовало кальцификации сосудов как в КГМС, культивированных *in vitro*, так и у 5/6-нефрэктомизированных крыс линии Доули [33].

Кроме того, сообщалось, что индоксилсульфат подавляет сигнал РНК и экспрессию белка фетуина-А (естественный ингибитор кальцификации) в культивируемых клетках гепатомы человека HepG2. Предполагалось, что индоксилсульфат может влиять на опосредованные дефицитом фетуина-А сердечно-сосудистые повреждения в дополнение к прямому токсическому воздействию на сосудистую стенку [34]. Было обнаружено, что у пациентов с ХБП уровни индоксилсульфата в сыворотке крови положительно коррелируют с кальцификацией аорты [35]. В этом контексте следует отметить, что препарат AST-120 («Кремезин», Токио, Япония), перорально вводимый кишечный сорбент, в настоящее время использу-

ется в Японии, Корее, Тайване и на Филиппинах для адсорбции индола в просвете кишечника, тем самым снижая уровни индоксилсульфата в сыворотке и моче. В ретроспективном исследовании у пациентов с преддиализной ХБП было обнаружено, что использование AST-120 независимо связано с меньшей кальцификацией аорты, чем при отсутствии такого лечения, что указывает на возможную роль фармацевтической нейтрализации уремических токсинов в лечении сосудистой кальцификации [36]. Тем не менее, необходимы значительные исследования, чтобы доказать наличие причинно-следственной связи между накоплением индоксилсульфата и кальцификацией сосудов у пациентов с ХБП.

Терапевтические подходы к сосудистой кальцификации при ХБП

В свете основных регуляторов кальцификации сосудов при ХБП, рассмотренных ранее, было проведено и продолжает оцениваться большое разнообразие методов лечения для предотвращения или реверсии кальцификации сосудов. Эти подходы в основном состоят из существующих методов лечения сопутствующих состояний, такие как те, что направлены на замедление прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний [37].

Кальцимитетики

Кальцимитетик цинакальцет, аллостерический модулятор чувствительного к кальцию рецептора (CaSR), экспрессируемого во многих тканях, включая околощитовидные железы, является одним из наиболее эффективных лекарств при лечении вторичного гиперпаратиреоза. Повышая чувствительность рецептора к внеклеточному Ca, цинакальцет снижает концентрации ПТГ, Ca и P в сыворотке, что позволяет лучше контролировать вторичный гиперпаратиреоз и, в более общем смысле, МКН-ХБП. CaSR экспрессируется в КГМС с более низким, чем у здоровых людей, темпом в ткани аорты пациентов с ХБП [38]. Интересно, что стимуляция рецептора в КГМС кальцимитетиками задерживает индуцированную P_i и Ca минерализацию в клеточных моделях *in vitro*, а также в моделях на животных *in vivo*. Активация CaSR может защитить КГМС от остеогенной трансформации и секреции коллагена и способствовать синтезу MGP (матричный белок-ингибитор кальцификации). На экспериментальных моделях на животных кальцимитетики предотвращали кальцификацию сосудов даже при отсутствии изменений в сывороточной концентрации ПТГ [39].

Учитывая их системное влияние на Ca \times P и ло-

кальное влияние на минерализацию КГМС, была высказана гипотеза о том, что использование кальцимитетиков в клинике замедлит прогрессирование кальцификации сосудов. В соответствии с этим предположением было проведено исследование ADVANCE [A Randomized Study to Evaluate the Effects of Cinacalcet Plus Low Dose Vitamin D on Vascular Calcification in Subjects With Chronic Kidney Disease (CKD) Receiving Hemodialysis] для оценки прогрессирования кальцификации сосудов и клапанов сердца у «диализных» пациентов со вторичным гиперпаратиреозом в ответ на лечение цинакальцетом. Было показано снижение скорости прогрессирования кальцификации аорты, также как прогрессирование кальцификации в других местах, таких как клапаны сердца, что указывает на возможную роль модуляции CaSR в профилактике кальцификации сосудов у пациентов с ХБП [40]. Что касается тяжелых клинических исходов, считают, что нет никаких убедительных доказательств того, что лечение цинакальцетом превосходит плацебо, основываясь на результатах исследования EVOLVE [EVALUATION OF Cinacalcet Hydrochloride (HCL) Therapy to Lower Cardiovascular Events]. В нем цинакальцет незначительно снижал риск смерти или серьезных сердечно-сосудистых событий у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом от средней до тяжелой степени течения в соответствии со стандартным анализом «намерение лечить», хотя номинально значимое улучшение отмечали у тяжелых пациентов при использовании заранее выбранного «лаг-цензурного» (связанного с различными временными отрезками) анализа [41]. Разработка новых подходов, таких как получение более активных или лучше переносимых кальцимитетиков, может улучшить лечение сосудистой кальцификации и, возможно, ее профилактику в будущем. В этом контексте перспективен этелкальцетид (AMG416) – новый внутривенный селективный пептидный агонист CaSR пролонгированного действия. Недавно было показано, что он не уступает цинакальцету в контроле вторичного гиперпаратиреоза. [42]. В будущих исследованиях необходимо выяснить, превосходит ли этелкальцетид цинакальцет в замедлении прогрессирования кальцификации сосудов и улучшении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Фосфат-связывающие препараты

В многочисленных исследованиях сообщалось о связи между повышением уровня фосфора в сыворотке крови и большей распространенностью кальцификации сосудов у пациентов с прогресси-

рующей ХБП. Это привело к гипотезе о том, что терапия, снижающая P_i , может замедлять прогрессирование кальцификации сосудов. Доказано, что фосфат-связывающие препараты (ФСП) на основе Ca (карбонат кальция, ацетат кальция) эффективны в снижении уровня P_i в сыворотке, но их использование связано с повышенным риском гиперкальциемии и меньшей профилактикой кальцификации сосудов, чем ФСП без Ca [43]. Ca-несодержащие ФСП, такие как гидрохлорид севеламера, карбонат севеламера и карбонат лантана, одинаково или немного менее эффективны, чем Ca-содержащие соединения, при снижении уровня P_i . Однако они не вызывают гиперкальциемии и, следовательно, должны быть более эффективными при лечении кальцификации сосудов. В соответствии с этой гипотезой сообщалось, что севеламера гидрохлорид и карбонат лантана снижают развитие и/или прогрессирование кальцификации сосудов у крыс с ХБП, получавших диету с высоким содержанием фосфата и уремического аполипопротеина E (ApoE) [44]. Однако у пациентов, находящихся на гемодиализе, заявленное преимущество Ca-несодержащих ФСП в прогрессировании кальцификации коронарных артерий остается предметом дискуссий. Различия в дизайне исследования, особенно отсутствие плацебо, характеристики популяции, концентрации Ca в диализате и степень контроля ПТГ могут обуславливать сообщенные расхождения. У пациентов, находящихся на диализе, существует отрицательная связь между введением железа и уровнем интактного FGF-23 в сыворотке, что свидетельствует о том, что терапия железом может оказывать благоприятное влияние на сердечно-сосудистые события в этой ситуации. В этом контексте несколько основанных на железе ФСП прошли клинические испытания. Среди них сообщалось, что сахарозный комплекс гидроксида железа PA21 (sucroferic oxyhydroxide PA21) эффективен в снижении уровня фосфора в сыворотке крови у пациентов, находящихся на гемодиализе [45]. У крыс с ХБП, вызванной адениновой диетой, лечение PA21 значительно снижало уровни интактного гормона паращитовидной железы и FGF-23 в сыворотке и улучшало показатели кальцификации сосудов по сравнению с крысами, получавшими карбонат кальция. Однако в той же модели PA21 был не более эффективен, чем карбонат лантана и карбонат севеламера в контроле кальцификации сосудов, несмотря на лучший контроль уровней FGF-23 [46]. Совсем недавно цитрат трехвалентного железа прошел клиническое испытание у пациентов

с ХБП. Это соединение не только связывает фосфат в кишечнике, но также способствует усвоению железа. Были изучены две слегка отличающиеся марки: цитрат железа в США и гидрат цитрата железа (JTT-751) в Японии. Подобно другим ФСП, оба типа цитрата трехвалентного железа позволяют контролировать фосфат с использованием относительно низких, хорошо переносимых доз, и оба улучшают течение железодефицитной анемии [47]. Следует отметить, что JTT-751 предотвращал прогрессирование кальцификации аорты у крыс с аденин-индуцированной ХБП [48]. Поэтому его использование в клинических условиях представляется многообещающим. Однако пока не было в достаточной мере исследовано, оказывают ли они благоприятное влияние на кальцификацию сосудов у пациентов с ХБП.

Добавление витамина К₂

Витамин К необходим для превращения некарбоксилированного MGP (матричный белок-ингибитор кальцификации) в карбоксилированный MGP, который позволяет белку приобретать свою ингибирующую функцию в отношении гена *bmp2* (гена-активатора кальцификации) и предотвращать кальцификацию сосудов [49]. У большинства пациентов, находящихся на гемодиализе, наблюдается субклинический дефицит витамина К. У этих пациентов витамин К-зависимые белки, в том числе MGP, в основном недостаточно карбоксилированы или даже полностью не карбоксилированы, что указывает на то, что функциональный дефицит витамина К может способствовать кальцификации уремических сосудов. Было установлено, что у уремических крыс добавление фармакологического витамина К восстанавливает концентрацию MGP в плазме и замедляет развитие кальцификации аорты [50]. Аналогичным образом у пациентов на хроническом гемодиализе ежедневное добавление витамина К в течение 6 нед значительно улучшает биологическую активность MGP [51], однако на сегодняшний день нет клинических данных, свидетельствующих о том, что добавка витамина К может ослаблять прогрессирование кальцификации сосудов у пациентов с ХБП.

Добавление магния

Клинические исследования показали, что низкие уровни магния (Mg) в сыворотке были связаны с высокой распространенностью сосудистой кальцификации у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (тПН). Эти результаты стимулировали интерес к пониманию влияния Mg на развитие кальцификации сосудов при ХБП. В

экспериментах *in vitro* MgCl₂ предотвращал P_i-индуцированную остеогенную дифференцировку и кальцификацию КГМС [52]. Кроме того, добавление MgCl₂ в среду инкубации усиливало экспрессию белков, ингибирующих кальцификацию (включая остеопонтин, BMP-7 и MGP), и уменьшало апоптоз. В другом исследовании было показано, что MgCl₂ предотвращает кальцификацию КГМС *in vitro* посредством активации CaSR [53]. Следует отметить, что более ранние сообщения показали, что Mg может вмешиваться непосредственно в процесс, посредством которого Ca и P кристаллизуются в гидроксипатит [54]. В соответствии с этими данными недавние исследования показали, что увеличение потребления магния с пищей у 5/6 нефрэктомизированных крыс приводило к заметному снижению кальцификации сосудов, а также к улучшению минерального обмена и функции почек.

Статины

У пациентов с ХБП повышен риск развития гиперхолестеринемии, атеросклероза и сердечно-сосудистых событий. В этом контексте ожидалось, что использование ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазы (статинов), которые эффективно снижают уровни холестерина липопротеинов низкой плотности, должно замедлять атеросклероз, кальцификацию интимы и сердечно-сосудистые события. В соответствии с этой гипотезой было показано, что симвастатин уменьшает кальцификацию сосудов у уремических мышей ApoE (KO), а правастатин и олмесартан синергетически уменьшают кальцификацию сосудов у уремических крыс. Сообщалось также, что правастатин и олмесартан снижают вызванный P_i апоптоз КГМС и кальцификацию *in vitro*, что позволяет предположить, что статины могут оказывать прямое плеiotропное действие на сосудистую стенку [55].

Несмотря на эти обнадеживающие данные, клинические преимущества статинов в отношении сосудистой кальцификации и сердечно-сосудистых событий были недавно оспорены. Действительно, у пациентов с нормальной функцией почек было обнаружено, что применение статинов увеличивает прогрессирование кальцификации коронарных артерий [56]. Однако увеличение прогрессирования не было связано с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, что может означать, что более интенсивно кальцифицированные бляшки более стабильны и менее подвержены разрыву. Z. Chen и соавт. обнаружили, что лечение пациентов с ТПН липофильными статинами

(симвастатином и аторвастатином) было связано с более высокими исходными показателями кальцификации коронарных артерий, а также с более быстрым прогрессированием показателей кальцификации коронарных артерий независимо от возраста, пола и наличия диабета. Поскольку статины нарушали синтез витамина K_2 в КГМС *in vitro*, исследователи выдвинули гипотезу о том, что индуцированное статинами накопление некарбоксилированного MGP может быть одним из факторов, благодаря которому статины могут снижать любое благоприятное влияние на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с тПН [57].

Клиническое воздействие на воспаление

Как упоминалось ранее, воспалительные цитокины, такие как IL-6 и TNF- α , являются сильными индукторами кальцификации сосудов. Учитывая наличие биологических препаратов, нацеленных на TNF- α (инфликсимаб, адалинумаб, голинумаб, цертолизумаб и этанерцепт) и IL-6 (силтуксимаб и отцилизумаб), следует изучить терапевтический потенциал анти-IL-6 или анти-TNF- α антител для предотвращения начала или уменьшения прогрессирования сосудистой кальцификации у пациентов с ХБП [58]. В том же плане обследование пациентов с ХБП, получающих биопрепараты, направленные на воспаление, может дать представление о возможной пользе исследований роли TNF- α и IL-6 для выявления факторов лечения кальцификации сосудов. В этом контексте следует отметить, что медиаторы воспаления в диапазоне от 15 до 45 кДа, такие как IL-6 и TNF- α , не могут быть эффективно удалены обычным диализом [59]. Воздействие на кровь биосовместимых диализных мембран или недостаточно стерильного диализата вызывает активацию циркулирующих моноклеарных клеток и рассматривается как потенциально дополнительная причина воспаления у пациентов с ХБП, получающих заместительную почечную терапию [60, 61]. В этой связи сверхчистые диализаты и другие более биосовместимые материалы для диализа были введены для коррекции воспалительного состояния. В этом контексте M. Girndt и соавт. [62] сообщили о демпфирующем эффекте диализной терапии с высоким отсечением (*high-cut-off dialysis*) при системном воспалении по сравнению с высокопоточной терапией. В частности, лечение диализом с высоким отсечением позволило удалить β_2 -микроглобулин, sTNF-RI, фактор D и высокомолекулярный AGE значительно лучше, чем обычные высокопоточные мембраны. Последующие исследования той же группы показали, что диализная

сыворотка при диализе с высоким отсечением привела к значительному снижению экспрессии TNF- α и IL-6 в моноцитах, культивированных *in vitro*, по сравнению с диализом с высокопоточными мембранами.

Иные воздействие на AGE

Если обычный гемодиализ снижает концентрацию циркулирующих AGE только на 20%, то использование новых высокопоточных полисульфоновых мембран позволяет оптимизировать эффективность их экстракции до 80% [63]. Это может стать альтернативным подходом в профилактике кальцификации сосудов. Следует отметить, что клиренс AGE при перитонеальном диализе выше, чем при гемодиализе [64]. Однако высокие концентрации глюкозы в основных жидкостях перитонеального диализа способствуют образованию AGE в брюшной полости. Кроме того, продукты глико-окисления, индуцированные тепловой стерилизацией жидкости для перитонеального диализа, также являются идеальными предшественниками образования AGE. В будущем использование более стабильных молекул, таких как икодекстрин (полимер глюкозы), который уменьшает образование продуктов, полученных из глюкозы во время стерилизации, может позволить более эффективно уменьшить циркулирующие AGE [65] и их вредное влияние на развитие кальцификации сосудов. Поскольку основанные на диете AGE являются основными участниками общего пула AGE в организме, постулируется, что снижение потребления AGE с пищей может снизить высокие уровни AGE в крови у пациентов с ХБП. Сывороточный AGE коррелирует с азотом мочевины крови, креатинином сыворотки, общим белком, альбумином и фосфором. Эти наблюдения показывают, что ограничение AGE в рационе может быть эффективным методом снижения избыточного токсического AGE и, возможно, сердечно-сосудистой смертности, связанной с повышенной кальцификацией сосудов.

Обращает на себя внимание, что у пациентов с сахарным диабетом и диабетической болезнью почек 2–4 стадии введение севеламера карбоната снижало уровни системного и клеточного AGE, восстанавливало врожденную защиту (включая ядерный фактор-2), AGE-рецептор 1, уровни рецепторов эстрогена и снижало активность воспаления по сравнению с лечением карбонатом кальция [66]. Таким образом, в сочетании с ограничением AGE в диете уменьшение количества AGE, абсорбируемого в кишечнике севеламером карбонатом, может быть эффективной стратегией

для уменьшения накопления AGE и воспаления, и следовательно, для более медленного прогрессирования кальцификации сосудов у пациентов с диабетической нефропатией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что понимание механизмов, лежащих в основе развития сосудистой кальцификации при ХБП, значительно улучшилось, вероятно, именно сложность связанных с этим нарушений объясняет, почему полностью удовлетворяющее лечение еще недоступно. Это особенно верно для все еще неудачных попыток регрессии кальцифицированных сосудистых поражений. Возможно, постоянное совершенствование относительно новых методов протеомики, метаболомики и транскриптомики, а также открытие новых действующих факторов, таких как циркулирующие кальцифицирующие клетки, мезенхимальные стволовые клетки *Gli1+*, остеокластоподобные клетки и микроРНК, смогут способствовать появлению эффективных, легко доступных и недорогих диагностических инструментов. Более того, ожидается появление новых терапевтических подходов, позволяющих остановить и, возможно, регрессировать кальцификацию сосудов у пациентов с ХБП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Pereira L, Frazão JM. The bone-vessel axis in chronic kidney disease: An update on biochemical players and its future role in laboratory medicine. *Clin Chim Acta* 2020;508:221–227. doi: 10.1016/j.cca.2020.05.023
- O'Neill WC. Understanding the pathogenesis of vascular calcification: timing is everything. *Kidney Int* 2017;92(6):1316–1318. doi: 10.1016/j.kint.2017.07.020
- Hortells L, Sosa C, Guillén N et al. Identifying early pathogenic events during vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int* 2017;92(6):1384–1394. doi: 10.1016/j.kint.2017.07.020
- Смирнов АВ, Волков ММ. Роль витамина D в замедлении прогрессирования хронической болезни почек. *Нефрология* 2008;12(4):20–27. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2008-12-4-20-27>
- Смирнов АВ, Волков ММ. The role of vitamin D in progression of chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2008;12(4):20–27 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2008-12-4-20-27>
- Новокшонов КЮ, Карелина Ю, Земченков АЮ и др. Результаты скрининга на маркеры минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек среди диализных пациентов Северо-Западного федерального округа. *Нефрология* 2016;20(1):36–50
- Novokshonov K, Karelina J, Zemchenkov AY et al. Chronic kidney disease mineral and bone disorder markers in screening study among dialysis patients in North-West federal region of Russia. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2016;20(1):36–50 (In Russ.)
- Румянцев АШ, Рафрафи Х, Галкина ОВ. Кальцификация аортального клапана у больных на программном гемодиализе. *Нефрология* 2018;22(4):90–95. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-4-90-95>
- Rumyantsev AS, Rafrafi H, Galkina OV. Calcification of the aortic valve in patients on program hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018;22(4):90–95 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-4-90-95>
- Bao SM, Guo W, Diao ZL et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes alleviate high phosphorus-induced vascular smooth muscle cells calcification by modifying microRNA profiles. *Funct Integr Genomics* 2019;19(4):633–643. doi: 10.1007/s10142-019-00669-0
- Herrmann M, Babler A, Moshkova I et al. Luminal calcification and microvasculopathy in fetuin-A-deficient mice lead to multiple organ morbidity. *PLoS ONE* 2020;15(2):e0228503. doi: 10.1371/journal.pone.0228503
- Babler A, Schmitz C, Buescher A et al. Microvasculopathy and soft tissue calcification in mice are governed by fetuin-A, magnesium and pyrophosphate. *PLoS ONE* 2020;15(2):e0228938. doi: 10.1371/journal.pone.0228938
- Kaesler N, Babler A, Floege J et al. Cardiac Remodeling in Chronic Kidney Disease. *Toxins* 2020;12(3):161–171. doi: 10.3390/toxins12030161
- Takeshi N, Masayoshi N, Takahiro K et al. The pathogenesis of CKD complications; Attack of dysregulated iron and phosphate metabolism. *Free Radic Biol Med* 2020;21:Epub 2020 Jan 21. doi: 10.1007/s11883-020-0821-7
- Daisuke S, Noriaki T, Motoko T et al. Associations Between Corrected Serum Calcium and Phosphorus Levels and Outcome in Dialysis Patients in the Kumamoto Prefecture. *Hemodial Int* 2020;24(2):202–211. doi: 10.1111/hdi.12824
- Mazzetti T, Hopman WM, Couture L et al. Phosphorus Consumption Within 1 Hour Prior to Blood Work and Associated Serum Levels of Phosphate, Calcium, and PTH in Adult Patients Receiving Hemodialysis Treatment. *Can J Kidney Health Dis* 2019;2054358119856891. doi: 10.1177/2054358119856891
- Palmer SC, Teixeira-Pinto A, Saglimbene V et al. Association of Drug Effects on Serum Parathyroid Hormone, Phosphorus, and Calcium Levels With Mortality in CKD: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2015;66(6):962–971. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.03.036
- Coscas R, Bensussan M, Jacob MP et al. Free DNA precipitates calcium phosphate apatite crystals in the arterial wall in vivo. *Atherosclerosis* 2017;259:60–67. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.005
- 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
- Villa-Bellosta R, Hamczyk MR, Andrés V et al. Novel Phosphate-Activated Macrophages Prevent Ectopic Calcification by Increasing Extracellular ATP and Pyrophosphate. *PLoS One* 2017;12(3):e0174998. doi: 10.1371/journal.pone.0174998
- Law J P, Price AM, Pickup L. Clinical Potential of Targeting Fibroblast Growth Factor-23 and α Klotho in the Treatment of Uremic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2020;9(7):e016041. doi: 10.1161/JAHA.120.016041
- Zhang W, Xue D, Hu D et al. Secreted klotho protein attenuates osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells in vitro via inactivation of the FGFR1/ERK signaling pathway. *Growth Factors* 2015;33:356–365. doi: 10.3109/08977194.2015.1108313
- Braake A, Smit A, Bos C et al. Magnesium prevents vascular calcification in Klotho deficiency. *Kidney Int* 2020;97:487–501. doi: 10.1016/j.kint.2019.09.034
- Takashi Y, Wakino S, Minakuchi H et al. Circulating FGF23 is not associated with cardiac dysfunction, atherosclerosis, infection or inflammation in hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab* 2020;38(1):70–77. doi: 10.1007/s00774-019-010277
- Cho KI, Sakuma I, Sohn IS, Jo SH. Inflammatory and metabolic mechanisms underlying the calcific aortic valve disease. *Atherosclerosis* 2018;277:60–65. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.029
- Li Y, Sun Z, Zhang L et al. Role of Macrophages in the Progression and Regression of Vascular Calcification. *Front Pharmacol* 2020;11:661–668. doi: 10.3389/fphar.2020.00661
- Benz K, Varga I, Neureiter D et al. Vascular inflammation

and media calcification are already present in early stages of chronic kidney disease. *Cardiovasc Pathol* 2017;27:57–67. doi: 10.1016/j.carpath.2017.01.004

25. Sun M, Chang Q, Xin M et al. Endogenous bone morphogenetic protein 2 plays a role in vascular smooth muscle cell calcification induced by interleukin 6 in vitro. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2017;30(3):227–237. doi: 10.1177/0394632016689571

26. Singh S, Grabner A, Yanucil C et al. Fibroblast growth factor 23 directly targets hepatocytes to promote inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016;90(5):985–996. doi: 10.1016/j.kint.2016.05.019

27. Fishman SI, Sonmez H, Craig Basman C et al. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review. *Mol Med* 2018;24(1):59. doi: 10.1186/s10020-018-0060-3

28. Liu Y, Wang WM, Zhang XL et al. AGE/RAGE promotes the calcification of human aortic smooth muscle cells via the Wnt/p-catenin axis. *Am J Transl Res* 2016;8(12):4644–4456. doi: 10.1039/c7fo01383c

29. Chen NX, Srinivasan S, O'Neill K et al. Effect of Advanced Glycation End-Products (AGE) Lowering Drug ALT-711 on Biochemical, Vascular, and Bone Parameters in a Rat Model of CKD-MBD. *JBMR* 2020;35:608–617. doi: 10.1002/jbmr.3925

30. Asadipooya K, Uy EM. Advanced glycation end products (AGEs), receptor for ages, diabetes, and bone: review of the literature. *J Endocr Soc* 2019;3:1799–1818. doi: 10.1210/je.2019-00160

31. Ryu JH, Jeon EY, Kim SJ. Indoxyl Sulfate-Induced Extracellular Vesicles Released from Endothelial Cells Stimulate Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation by Inducing Transforming Growth Factor-Beta Production. *J Vasc Res* 2019;56:129–138. doi: 10.1159/000496796

32. Lano G, Burtey S, Sallée M. Indoxyl Sulfate, a Uremic Endotheliotoxin. *Toxins (Basel)* 2020;12(4):229. doi: 10.3390/toxins12040229

33. Shafi T, Sirich TL, Meyer TW et al. Results of the HEMO Study suggest that p-cresol sulfate and indoxyl sulfate are not associated with cardiovascular outcomes. *Kidney Int* 2017;92:1484–1492. doi: 10.1016/j.kint.2017.05.012

34. Lano G, Burtey S, Sallée M. Indoxyl Sulfate, a Uremic Endotheliotoxin. *Toxins (Basel)* 2020;12(4):229. doi: 10.3390/toxins12040229

35. Santana Machado T, Poitevin S, Paul P et al. Indoxyl Sulfate Upregulates Liver P-Glycoprotein Expression and Activity through Aryl Hydrocarbon Receptor Signaling. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(3):906–918. doi: 10.1681/ASN.2017030361

36. Liu W-C, Tomino Y, Kuo-Cheng Lu K-C. Impacts of Indoxyl Sulfate and p-Cresol Sulfate on Chronic Kidney Disease and Mitigating Effects of AST-120. *Toxins (Basel)* 2018;10(9):367. doi: 10.3390/toxins10090367

37. Wu M, Rementer C, Giachelli CM. Vascular calcification: an update on mechanisms and challenges in treatment. *Calcif Tissue Int* 2013;93:365–373. doi: 10.1007/s00223-013-9712

38. Block GA, Chertow GM, Sullivan JT et al. An integrated analysis of safety and tolerability of etelcalcetide in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism. *PLoS ONE* 2019;14(3):e0213774. doi: 10.1371/journal.pone.0213774

39. Zununi VS, Mostafavi S, Hosseiniyan SM et al. Vascular Calcification: An Important Understanding in Nephrology. *Vasc Health Risk Manag* 2020;16:167–180. doi: 10.2147/VHRM.S242685

40. Shigematsu T, Fukagawa M, Yokoyama K et al. Long-term effects of etelcalcetide as intravenous calcimimetic therapy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clinical & Experimental Nephrology* 2018;2:426–436. doi: 10.1007/s10157-017-1442-5

41. Block GA, Bushinsky DA, Cunningham J et al. Effect of etelcalcetide vs placebo on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: two randomized clinical trials. *JAMA* 2017;317(2):146–155. doi: 10.1001/jama.2016.19456

42. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S et al. Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism. A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317(2):156–164. doi: 10.1001/jama.2016.19468

43. Rodelo-Haad C, Rodríguez-Ortiz ME, Martín-Malo A et al. Phosphate control in reducing FGF23 levels in hemodialysis patients. *PLoS One* 2018;13(8):e0201537. doi: 10.1371/journal.pone.0201537

44. Ketteler M, Sprague S, Covic A, Rastogi A. Effects of sucroferic oxyhydroxide and sevelamer carbonate on chronic kidney disease-mineral bone disorder parameters in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(7):1163–1170. doi: 10.1093/ndt/gfy127

45. Molony DA, Parameswaran V, Ficociello LH et al. Sucroferic Oxyhydroxide as Part of Combination Phosphate Binder Therapy among Hemodialysis Patients. *Kidney* 2020;1(4):263–272. doi: 10.34067/KID.0000332019

46. Kendrick J, Parameswaran V, Ficociello L et al. One-Year Historical Cohort Study of the Phosphate Binder Sucroferic Oxyhydroxide in Patients on Maintenance Hemodialysis. *J Ren Nutr* 2019;29(5):428–437. doi: 10.1053/j.jrn.2018.11.002

47. Mizobuchi M, Ogata H, Koiwa F. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis and Latest Treatment. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2019;23:309–318. doi: 10.1111/1744-9987.12772

48. Lau WL, Vaziri ND, Nunes ACF et al. The Phosphate Binder Ferric Citrate Alters the Gut Microbiome in Rats with Chronic Kidney Disease. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2018;367(3):452–460. doi: 10.1124/jpet.118.251389

49. Buenode B, Stinghen AE, Massy ZA. Vitamin K role in mineral and bone disorder of chronic kidney disease. *Clinica chimica Acta* 2020;502:66–72. doi: 10.1016/j.cca.2019.11.040

50. Shioi A, Morioka T, Shoji T, Emoto M. The Inhibitory Roles of Vitamin K in Progression of Vascular Calcification. *Nutrients* 2020;12(2):583. doi: 10.3390/nu12020583

51. Cozzolino M, Giuseppe-Cianciolo G, Podestà MA et al. Current Therapy in CKD Patients Can Affect Vitamin K Status. *Nutrients* 2020;12(6):1609. doi: 10.3390/nu12061609

52. Molnar AO, Biyani M, Hammond I et al. Lower serum magnesium is associated with vascular calcification in peritoneal dialysis patients: a cross sectional study. *BMC Nephrol* 2017;18(1):129. doi: 10.1186/s12882-017-0549-y

53. Zeper LW, de Baaij JHF. Magnesium and calciprotein particles in vascular calcification: the good cop and the bad cop. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2019;28(4):368–374. doi: 10.1097/MNH.0000000000000509

54. Nakagawa Y, Komaba H, Fukagawa M et al. Magnesium as a Janus-faced inhibitor of calcification. *Kidney Int* 2020;97(3):448–450. doi: 10.1016/j.kint.2019.11.035

55. Jung J, Bae GH, Kang M. Statins and All Cause Mortality in Patients Undergoing Hemodialysis. *J Am Heart Assoc* 2020;9(5):e014840. doi: 10.1161/JAHA.119.014840

56. Lee KM, Chan GCW, Tang SCW. Not even a peripheral role for statins in end-stage renal disease? *Nephrol Dial Transplant* 2020;9:1–9. doi: 10.1093/ndt/gfaa051

57. Chen Z, Qureshi AR, Parini P et al. Does statins promote vascular calcification in chronic kidney disease? *Eur J Clin Invest* 2017;47(2):137–148. doi: 10.1111/eci.12718

58. Lee SJ, Lee IK, Jeon GH. Vascular Calcification – New Insights into Its Mechanism. *Int J Mol Sci* 2020; 21(8):2685. doi: 10.3390/ijms21082685

59. Trojanowicz B, Ulrich C, Fiedler R et al. Impact of serum and dialysates obtained from chronic hemodialysis patients maintained on high cut-off membranes on inflammation profile in human THP-1 monocytes. *Hemodial Int* 2017;21:348–358. doi: 10.1111/hdi.12494

60. Sena B, Figueiredo J L, Aikawa E. Cathepsin S As an Inhibitor of Cardiovascular Inflammation and Calcification in Chronic Kidney Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2018;4:88. doi: 10.3389/fcvm.2017.00088

61. Hénaut L, Candellier A, Boudot C. New Insights into the

Roles of Monocytes/Macrophages in Cardiovascular Calcification Associated with Chronic Kidney Disease. *Toxins* 2019;11(9):529. doi: 10.3390/toxins11090529

62. Girndt M, Fiedler R, Martus P et al. High cut-off dialysis in chronic haemodialysis patients. *Eur J Clin Invest* 2015;45(2):1333–1340. doi: 10.1111/eci.12559

63. Kurabayashi M. Molecular Mechanism of Vascular Calcification. *Clin Calcium* 2019;29(2):157–163. doi: 10.20837/4201902157

64. Yubero-Serrano EM, Woodward M, Poretsky L et al. AGE-less Study Group. Effects of Sevelamer Carbonate on Advanced Glycation End Products and Antioxidant/Pro-Oxidant Status in Patients with Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(5):759–766. doi: 10.2215/CJN.07750814

65. Snelson M, Coughlan MT. Dietary Advanced Glycation End Products: Digestion, Metabolism and Modulation of Gut Microbial Ecology. *Nutrients* 2019;11(2):215. doi: 10.3390/nu11020215

66. Kaesler N, Babler A, Floege J, Kramann R. Cardiac Remodeling in Chronic Kidney Disease. *Toxins* 2020;12(3):161. doi: 10.3390/toxins12030161

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Проф. Дзгоева Фатима Урузмаговна, д-р мед. наук
362040, Россия, Республика северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней №5. Тел.: 8(918)8228345; e-mail: fdzgoeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7314-9063

Проф. Ремизов Олег Валерьевич, д-р мед. наук
362040, Россия, Республика северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра лучевой диагностики с лучевой терапией и онкологией. Тел.: 8(867)530397; e-mail: oleg_remizov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4175-5365

Голоева Виктория Герсановна
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней

№5, аспирант. Тел.: +7(960)4015003; e-mail: vgoioeva@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5310-889X

Икоева Зарина Руслановна
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней №5, аспирант. Тел.: +7(918)8304719; e-mail: zariikosha@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4183-2335

About the authors:

Prof. Fatima U. Dzgoeva, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya, 40. North Ossetian State Medical Academy, Department of Internal Medicine №5. Phone: 8(918)8228345; e-mail: fdzgoeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7314-9063

Prof. Oleg V. Remizov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya, 40. North Ossetian State Medical Academy, Department of Radiology with radiotherapy and oncology. Phone: 8(867)530397; e-mail: oleg_remizov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4175-5365

Victoria G. Goloeva, postgraduate student
Affiliations: 362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya, 40. North Ossetian State Medical Academy, Department of Internal Medicine №5. Phone: +7(960)4015003; e-mail: vgoioeva@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5310-889X

Zarina R. Ikoeva, postgraduate student
Affiliations: 362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya, 40. North Ossetian State Medical Academy, Department of Internal Medicine №5. Phone: +7(918)8304719; e-mail: zariikosha@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4183-2335

Поступила в редакцию: 11.05.2020

Принята в печать: 22.07.2020

Article received: 11.05.2020

Accepted for publication: 22.07.2020