

© Л.В.Егшатын, Н.Г.Мокрышева, 2017
УДК 616.61-036.12-06 : 616.71-003.84-007.41.001.33
doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-30-39

Л.В. Егшатын^{1,2}, Н.Г. Мокрышева¹

ЭКТОПИЧЕСКАЯ КАЛЬЦИФИКАЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК. ЧАСТЬ 1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

¹ Центр патологии околощитовидных желез Эндокринологического научного центра МЗ РФ, ² кафедра эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Россия

L.V. Egshatyan^{1,2}, N.G. Mokrysheva¹

ECTOPIC CALCIFICATION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE. PART 1. CLASSIFICATION AND PATHOGENESIS

¹ Federal State Budgetary Establishment Endocrinology Research Centre, Ministry of Health of Russia, Department «pathology of the parathyroid glands», ² Chair of Endocrinology and Diabetology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russia

РЕФЕРАТ

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти пациентов с хронической болезнью почек. Прогностическим предиктором этих осложнений является эктопическая/сосудистая кальцификация. Кальцификация мягких тканей и сосудов при уремии является результатом минеральных и костных нарушений; терапии, направленной на их коррекцию; трансдифференцировки сосудистых гладкомышечных клеток. В статье представлен обзор литературы, обобщающий данные о механизмах развития и патогенез эктопической кальцификации при хронической болезни почек.

Ключевые слова: вторичный гиперпаратиреоз, эктопическая кальцификация, сосудистая кальцификация, кальцифицирующая уремическая артериопатия, хроническая болезнь почек.

ABSTRACT

Cardio-vascular diseases are the main cause of death in patients with chronic kidney disease. Prognostic predictor of these complications is ectopic/vascular calcification. Calcification of soft tissues and vessels in uremia is the result of mineral and bone disorders; therapy for its correction; transdifferentiation of vascular smooth muscle cells. This article presents the literature review which summarizes data of mechanisms and pathogenesis of ectopic calcification in chronic kidney disease.

Key words: secondary hyperparathyroidism, ectopic calcification, vascular calcification, calcific uremic arteriopathy, chronic kidney disease.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) на сегодняшний день рассматривается как общемедицинская, а не сугубо нефрологическая проблема. Уже на начальных стадиях ХБП возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений по сравнению с общепопуляционным уровнем. При ХБП к традиционным факторам риска ССЗ присоединяются дополнительные – нарушения фосфорно-кальциевого обмена, метаболизма костной ткани, эктопическая кальцификация, анемия и т.д. Существование сосудистых факторов риска ССЗ и костных нару-

шений представляет двойную угрозу для качества и продолжительности жизни пациентов с ХБП. Подтверждена обратная корреляция между кальцификацией сосудов и минеральной плотностью костей в общей популяции [1] и при ХБП [2].

На сегодняшний день объем исследований, касающихся эктопической кальцификации, лавинообразно увеличивается, что обусловлено как совершенствованием методов выявления кальциноза, так и резким прогрессированием его распространенности в связи с пандемией хронических неинфекционных болезней, в том числе ХБП [3].

Признаки кальцификации были найдены при исследовании «ледяного человека», жившего 5000 лет назад [4], а работы по изучению кальциевых депозитов в атеросклеротических бляшках проводились еще более 100 лет назад Buerger

Егшатын Л.В. 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ, Центр патологии околощитовидных желез. Тел.: +7-926-860-79-55, E-mail: lilit.egshatyan@yandex.ru.

(1908 г.) [5]. Связь между кальцификацией сосудов и поражением почек описал Virchow в 1855 г., а в 1979 г. Alfrey [6] показал ее высокую распространенность у пациентов с ХБП.

Большой интерес к этой проблеме связан также с появлением данных, доказывающих роль атеросклероза и артериосклероза в повышении ССЗ; с выявлением остеобласт-подобных клеток, стимулирующих кальцификацию сосудов; с признанием связи между ХБП, костной патологией и эктопической кальцификацией; с пониманием того, что терапия, направленная на коррекцию фосфорно-кальциевого обмена, влияет на эктопическую кальцификацию.

С позиции сосудистой биологии кальцификация является следствием трансдифференцировки сосудистых гладкомышечных клеток (СГМК). При этом выделяют две формы эктопической кальцификации: дистрофическая («оссификации» сосудистых структур), наблюдаемая в поврежденных тканях, и метастатическая, связанная с системным нарушением фосфорно-кальциевого обмена. Эти формы отражают различия между сосудистой кальцификацией (активный процесс) и петрификацией (пассивный процесс), которые были описаны Virchow [7]. Показателем активного процесса является наличие в кальцинированных участках сосудов, пораженных атеросклерозом, матриксных пузырьков [8], которые в костной ткани участвуют в образовании первых кристаллов гидроксиапатита [9], также наличие мультипотентных артериальных клеток, которые участвуют в процессе кальцификации [10].

По литературным данным, у пациентов с ХБП кальцификация сосудов начинается на 10–20 лет раньше, чем в общей популяции. Распространенность кальцификации на додиализных стадиях достигает 80% [11], а при инциации диализа – 100% [12].

Многофакторный анализ [13] гемодиализных (ГД) пациентов продемонстрировал, что скорость кальцификации положительно коррелирует с возрастом, приемом кальцийсодержащих препаратов и отрицательно с размером остеобластической поверхности костной ткани. Гистоморфометрия костной ткани показала, что сосудистая кальцификация ассоциирована не только с высокообменной, но и низкообменной остеодистрофией (адинамическая костная болезнь). Однако следует отметить, что, несмотря на одинаковые факторы риска, не все пациенты с ХБП имеют эктопическую кальцификацию [14].

Типы (номенклатура) кальцификации

Создание общей номенклатуры кальцификации имеет большое значение для правильного планирования исследований и интерпретации их результатов. Учитывая, что молекулярно-опосредованная патогенетическая номенклатура на сегодняшний день невозможна, мировое научное сообщество пользуется описательной номенклатурой (рис. 1) [15].

Различают два типа ремоделирования артерий – атеросклеротический и артериолосклеротический, следовательно, кальцификация интимы и меди. Интимальная или атеросклеротическая кальцификация развивается только в атеросклеротической бляшке, а кальцификация меди (отложение кальция в средний слой сосудистой стенки – артериосклероз) формируется в качестве компонента атеромы, а также при её отсутствии.

Первый тип кальцификации – кальцификация интимы сосудов характеризуется гибелью клеток, наличием гиперлипидемии и локального воспаления [16]. Интимальная кальцификация «является местом встречи биологии костей с хроническим воспалением в бляшках» [16] и «активным и регулируемым процессом, сходным с формированием костей» [17], который также может быть обнаружен в сердечных клапанах.

Второй тип кальцификации – [склероз Монкеберга (Monckeberg)] характеризуется скрытыми метаболически-

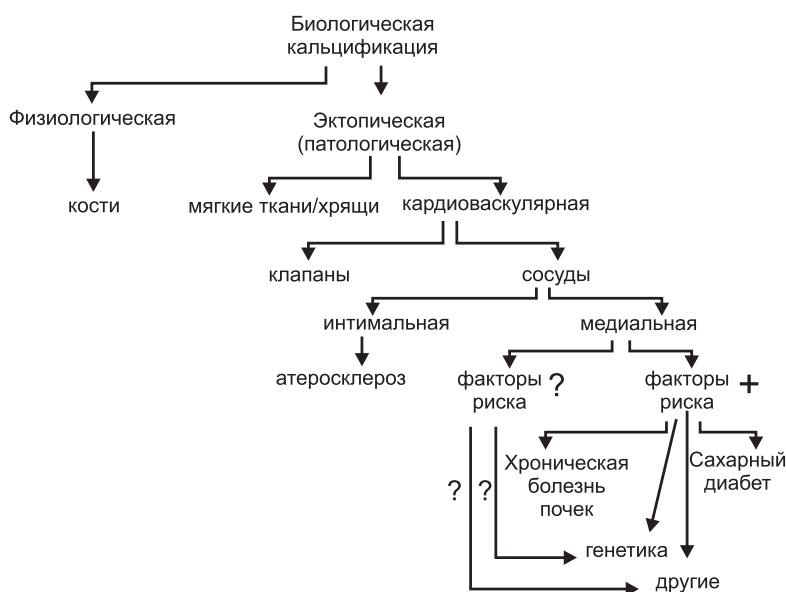


Рис. 1. Упрощенная номенклатура кальцификации. Адаптировано по P. Lanzer [15].

ми и электролитными нарушениями (сахарный диабет, ХБП, прием варфарина, гипервитаминоз D, дефицит витамина K, возраст, ревматоидный артрит, остеопороз, менопауза и др.) [15]. При артериосклерозе Монкеберга преобладают процессы дегенерации и склерозирования сосудистой стенки, в которой накапливаются соли кальция, в то время как при атеросклерозе – холестерин.

Учитывая, что у одного пациента могут одновременно присутствовать несколько факторов, влияющих на ремоделирование артерий и отсутствие возможности неинвазивной дифференцировки (кроме гистологических методов), разделение на типы кальцификации сосудов является условным. Атеросклерозом чаще поражаются коронарные и сонные артерии, медиакальцинозом – висцеральные артерии брюшной полости, нижних конечностей, для аорты характерна кальцификация как интимы, так и меди [16]. Все так называемые «кальцинаты» сосудов характеризуются сходным минеральным составом (до 90% апатита). Карбонатсодержащий гидроксилпатит является типичным биогенным минералом, тесно связанным пространственно, генетически структурно и морфологически с протеинами, липидами и полисахаридами тканей организма. Считается, что процессы кальцификации интимы и энхондрального окостенения схожи, а меди – напоминают внутримембранный остеогенез [18].

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) при хронической болезни почек

Неблагоприятными прогностическими факторами прогрессирования внескелетной кальцификации считают гиперкальциемию и гиперфосфатемию с соответствующим увеличением фосфорно-кальциевого произведения. Эти нарушения часто наблюдаются при тяжелом ВГПТ, также назначении больших доз кальция-содержащих фосфатбиндеров, активных метаболитов или аналогов витамина D с целью коррекции ВГПТ.

Роль уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), как предиктора медиальной кальцификации, до конца не определена. При обследовании 197 гемодиализных пациентов G. Соеп и соавт. выявили, что более высокие показатели иПТГ ассоциировались с более выраженным проявлением кальцификации коронарных артерий, а низкие показатели иПТГ никак не ассоциировались с выраженностью коронарной кальцификации [19]. В отличие от этого другие исследования продемонстрировали, что ПТГ не влияет на развитие кальцификации, а ингибирование рецептора ПТГ в СГМК ослабляет защитные эффекты ПТГ на кальцификацию. Выяв-

но также, что ПТГ имеет синергетический эффект на кальцификацию с фосфатом [20].

Одним из тяжелых проявлений ВГПТ является кальцифицирующая уремическая артериолопатия, которая проявляется системной кальцификацией кожных артериол, приводящей к ишемии и подкожному некрозу тканей [21].

Несмотря на то, что минеральные нарушения при ВГПТ способствуют трансформации гладкомышечных сосудистых клеток в остеобластоподобные клетки, включающиеся в процессы кальцификации сосудов, связать эктопическую кальцификацию только с ВГПТ неправильно. Скорее всего, эта роль принадлежит ключевым матриксным белкам и факторам, моделирующим кальцификацию, остеобласт-подобным клеткам и т.д.

Кальцифицирующая уремическая артериолопатия (КУА)

Термин «кальцифилаксия» введен в 1962 г. Selye. С 1960-х годов появились данные об ишемическом некрозе периферических тканей, сосудистой кальцификации и кожных изъязвлениях у диализных пациентов и пациентов после трансплантации почек [21]. Синдром напоминал модель, описанную Selye и был назван уремической кальцифилаксией. Гистопатологической особенностью уремической кальцифилаксии является сосудистая кальцификация, которая отсутствовала в модели Selye. В 1998 г. было рекомендовано данный синдром переименовать в КУА [22] и исключить из синдрома повреждения кожи, вызванного системным васкулитом или гиперкоагуляцией без сосудистой кальцификации [23]. КУА распространяется также на внутренние органы: легкие, миокард и кишечник. В журнале «Нефрология и диализ» нами описано собственное наблюдение и комплексный подход к лечению КУА у пациентки с терминальной ХБП, тяжелым течением вторичного гиперпаратиреоза, высокой степенью коморбидности, находящейся на лечении программным гемодиализом. На фоне многокомпонентной терапии и комплексного подхода к проблеме нами был получен положительный эффект [24].

Матриксные белки и факторы, модулирующие эктопическую кальцификацию

Остеобласты костной ткани, СГМК, адипоциты, фибробласты и хондроциты происходят из общих мезенхимальных предшественников, тогда как остеокласты, моноциты и макрофаги – из гемопозитических предшественников, что объясняет единые механизмы их развития и регуляции [25]. Костный матрикс, образованный остеобластами, состоит из коллагена I типа, большого количества

Таблица

**Прокальцифицирующие и
антикальцифицирующие факторы**

Прокальцифицирующие факторы	Антикальцифицирующие факторы
Фосфат	Пирофосфат
Щелочная фосфатаза	BMP-7
BMP-2, 4	Fetuin-A
Cbfa1/Runx2	FGF-23/Klotho
Msx2	OPN
Sox9	MGP
RANKL	Магний
Провоспалительные факторы	Витамин К
Варфарин	ЛПВП
ЛПНП	Эстрогены
Кальций	Адипонектин
Уремические токсины	Инсулиноподобный фактор роста-1
Дефицит витамина D	
Лептин	

неколлагеновых белков и веществ, проникающих в него из крови. В эксперименте показано, что неколлагеновые белки костной ткани присутствуют в интима артерий и клапане аорты, где они синтезируются сосудистыми клетками и регулируют оссификацию [16]. В сосудистой стенке выделены клетки, способные трансформироваться в остеобластоподобные с формированием костного матрикса и его минерализацией. Среди них рассматривают перипиты; субпопуляцию гладкомышечных клеток меди; адвентициальные фибробласты; циркулирующие мезенхимальные предшественники остеобластов, мигрирующие в очаг поражения по системе новообразованных сосудов в результате ангиогенеза [26]. Важную роль в ремоделировании костной и сосудистой ткани играют прокальцифицирующие и антикальцифицирующие факторы [27]. К ним относятся липиды, неорганический фосфат и пирофосфат (Pi/PPi), сигнальные пути Wnt, специфические транскрипционные факторы (Cbfa1/Runx2, Msx2, Sox9), система RANK/RANKL/OPG, фактор роста фибробластов-23 (FGF-23)/белок Klotho, неколлагеновые белки (морфогенетические белки BMP-2,4,7), остеопонтин (OPN), матриксный Gla протеин (MGP), остеокальцин (OC), остеоонектин (ON), Fetuin-A) и т.д. (таблица).

Несмотря на наличие множества факторов, участвующих в кальцификации костной и сосудистой ткани, экспериментально выявлены только три модели, приводящие к остеопорозу и кальцификации меди: отсутствие гена OPG [28], гена Klotho [29] и MGP [30].

Атеросклероз

Выявлено, что мутация гена белка рецепторов и окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) приводят к остеопорозу и кальцификации сосудов. Это происходит в результате остеобластной дифференцировки сосудистых клеток и обратного эффекта на преостеобласты костной ткани. Обнаруживаемая в очагах хронического воспаления эктопическая кальцификация, вероятно, является барьером, ограничивающим распространение провоспалительных стимулов, в частности окисленных липидов. В костной же ткани в очагах хронического воспаления цитокины стимулируют формирование, пролиферацию и резорбтивную активность остеокластов, приводя к усиленной костной резорбции и развитию остеопороза [31].

Атеросклеротическое поражение сосудов при уремии развивается чаще и раньше, чем в общей популяции [32]. В последние годы получены данные о том, что классические факторы развития

атеросклероза (артериальная гипертония, сахарный диабет, дислипидемия, избыточная масса тела, пол, курение, наследственность) при уремии не столь значимы [33], и ведущая роль принадлежит уремическим токсинам. Среди них наиболее «атерогенным» считают конечные продукты гликирования, окислительный стресс, окись азота, гомоцистеин, фосфаты, асимметричный диметиларгинин и др. [34]. Повышение их концентрации при ХБП и неадекватное удаление во время сеанса ГД объясняют патогенез ускоренного атерогенеза у данной когорты пациентов. При терминальной ХБП атеросклеротические бляшки в сонных артериях были обнаружены у 50–60%, тогда как в контрольной группе (без ХБП) – только у 12–20% пациентов [35]. С другой стороны – при аутопсии выявлено, что атеросклеротически измененные коронарные артерии по локализации и объему бляшки не отличались у пациентов с терминальной стадией ХБП от контрольной группы, однако кальцификация оказалась более выраженной именно при ХБП [36]. По толщине интимы группы не различались, однако толщина меди была намного больше у пациентов с ХБП. Авторы заявили об отсутствии ускоренного атеросклероза, но о наличии активной кальцификации при ХБП.

Неорганический фосфат и пирофосфат (Pi/PPi)

При ХБП наличие гиперфосфатемии акцентировало внимание ученых на важности гомеостаза неорганического фосфата и пирофосфата (Pi/PPi). Пирофосфат является ингибитором минерализации, в норме он экспрессируется в стенках сосудов.

Сосудистая кальцификация связана с уменьше-

нием концентрации PPI и увеличением Pi [37]. В минерализации СГМК важную роль играют Pi и натрий-фосфатный котранспортер. Идентифицированы 3 типа котранспортеров: I, II, III. Тип III состоит из 2 подтипов Pit-1 и Pit-2. В СГМК человека в основном экспрессируется Pit-1 (рис. 2) [38].

Трансформация СГМК в остеобластоподобные клетки, индуцированная фосфатами, играет главную роль в минерализации клеток, повышении содержания остеогенных белков. При гиперфосфатемии формирование апатита ингибируется фосфорно-муравьиной кислотой, ингибитором натрий-фосфатного котранспортера, Fetuin-A [38].

Костные морфогенетические белки (BMP-2, 4 и 7)

Открытие экспрессии **BMP-2** в кальцифицированных участках сосудов, пораженных атеросклерозом, стало пионером в гипотезе о том, что кальцификация является активным биологическим процессом, напоминающим остеогенез. Показателем этого послужило наличие в кальцинированных сосудах матриксных пузырьков, которые в костной ткани участвуют в образовании первых кристаллов гидроксиапатита [39].

BMP-2 и -4 воздействуют на клетки-мишени, такие как СГМК, посредством белков транскрипции (Msx2, Cbfa1), в результате чего они теряют функцию сократимости и подобно остеобластам синтезируют щелочную фосфатазу, костный сиалопротеин, коллаген I типа и остеокальцин [40]. BMP-2 влияет на синтез остеокластов в присутствии RANKL и макрофагального колониестимулирующего фактора, увеличивая их выживаемость [41].

BMP-7 – часть семейства костных морфогенетических белков. Он экспрессируется в собирательных трубочках почек, имеет большое значение в развитии почек, скелета и сетчатки глаза. Снижается экспрессия BMP-7 при острой ишемии почек и диабетической нефропатии [42]. При ХБП и остеодистрофии назначение BMP-7 восстанавливает нормальную функцию остеобластов [43] как при повышенном, так и низком метаболизме. Восстанавливая метаболизм костей, BMP-7 увеличивает объем распределения фосфора, приводя к уменьшению фосфата в сыворотке, и, скорее всего, этим предотвращая кальцификацию сосудов. У мышей с недостаточностью BMP-7, связанного с рецептором ЛПНП, у которых диета

с высоким содержанием жира приводит к интимальной кальцификации, введение BMP-7 сопровождается снижением степени кальцификации. У этих же мышей при экспериментальной ХБП развивается остеодистрофия с низким обменом, коррекция которой коррелирует с ограничением поступления фосфата [44].

Таким образом, белки BMP-2 и -4 вовлечены в процессы локального воспаления и минерализации, а BMP-7, напротив, тормозит процесс отложения кальция в сосудах.

Сигнальный путь Wnt (слияние названий двух генов: Wg + Int)

Сигнальный путь Wnt является одним из внутриклеточных регуляторных путей. Молекулы Wnt относятся к семейству гликопротеинов, были открыты вначале 1980-х годов в качестве онкомаркеров, оказались ключевыми регуляторами эмбрионального развития, процессов регенерации, роста костей, дифференцировки стволовых клеток и других процессов, связанных с морфогенезом.

Комбинация Wnt, его рецептора (сопряженный с G-белком FZD-рецептор и рецептор липопротеинов низкой плотности – LRP) и корецептора определяет тип запускаемого сигнального каскада. Выделяют три сигнальных каскада: один канонический (β -катенин-зависимый) и два неканонических (β -катенин-независимый): Wnt/Ca²⁺-сигнальный путь и Wnt/плоскостной полярности сигнальный путь [45]. Существуют внеклеточные антагонисты Wnt-сигналинга: склеростин, секретируемый связывающий белок frizzled 1, диккопф 1).

Каноническая Wnt-сигнализация играет существенную роль в формировании костей, способствует дифференцировке клеток, пролиферации и выживаемости через увеличение β -катенин и воздействия на факторы транскрипции Lef/Tef.

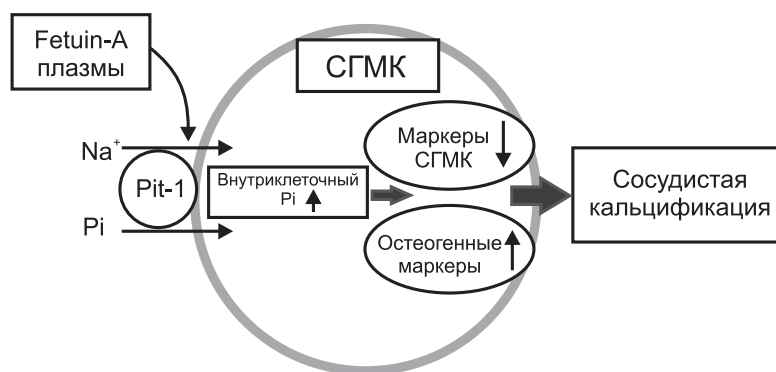


Рис. 2. Участие фосфора и натрий-фосфатного котранспортера в сосудистой кальцификации. Адаптировано по Georgios Efstratiadis [37]. СГМК – сосудистые гладкомышечные клетки, Pi – фосфор, Pit-1 – натрий-фосфатный котранспортер 1-го типа.

Экспериментально и клинически доказана анаболическая роль Wnt-сигналинга. Wnt-сигналинг также участвует в подавлении дифференцировки мезенхимальных клеток-предшественников в адипоциты и увеличении объема костной массы за счет усиления дифференциации/активности остеобластов с сопутствующим подавлением дифференциации/активности остеокластов [46]. Кроме того, доклинические исследования препаратов, которые препятствуют гликоген-синтазе киназы-3 β , подтверждают значение канонического Wnt-пути в модуляции формирования костей и апоптоза остеобластов [46].

Специфические транскрипционные факторы

Специфические остеогенные транскрипционные факторы способствуют созреванию и дифференциации остеобластов из мезенхимальных предшественников. Они обнаружены в образцах кальцифицированных артерий, однако непонятно их экспрессия является провоцирующим фактором или маркером дедифференциации. Эти факторы регулируют процесс кальцификации, влияя на фенотип остеокластов.

Показано, что эффекты BMP-2 и BMP-4 достигаются за счет активации специфических транскрипционных факторов (Msx2, Cbfa1).

По данным последних лет, трансгенная сверхэкспрессия Msx2 (гомеодоменовый фактор транскрипции, впервые выявлен в остеобластах) у мышей подавляет адипогенез при одновременном повышении остеогенной дифференцировки, увеличении формирования объема костей, что в результате приводит к увеличению экспрессии Wnt [48].

Выявлено, что при дефиците ядерного связывающего фактора α -1 – Cbfa1 (core-binding factor α 1; известный также как runt related transcription factor 2 – RUNX2) снижается минерализация костной ткани. Cbfa1 считается ключевым регулятором сосудистой кальцификации, активатором транскрипции дифференцировки мезенхимальных клеток по фенотипу остеобластов [18]. Эти изменения приводят к потере признаков СГМК и развитию остеобластоподобных (экспрессия остеопонтина, остеокальцина и щелочной фосфатазы). Он регулирует функцию многих генов, участвующих в синтезе протеинов костной ткани: коллагена типа I, остеопонтина, остеокальцина и костного сиалопротеина. Jono и соавт. [49] показали, что СГМК минерализуются при повышении концентрации неорганического фосфата, глицерофосфата, под влиянием именно Cbfa1. Для начала кальцифицирующего фенотипа Cbfa1 требуется активация транскрипционного фактора остерикса [50].

Система RANK/RANKL/OPG

Молекула RANKL (Receptor Activator of NF- κ B Ligand) и её рецептор RANK (receptor activator of NF- κ B) и остеопротегерин (OPG, «ложный» рецептор, относящиеся к суперсемейству лигандов и рецепторов ФНО) – ключевые регуляторы ремоделирования костной ткани. В костной ткани соединение RANKL с RANK активирует внутриклеточный каскад реакций с участием ядерного фактора каппа В, что играет важную роль в развитии и активации остеокластов, приводя к увеличению костной резорбции. Биологический эффект OPG является противоположным RANKL, так как препятствует взаимодействию лиганда с рецептором. RANKL/OPG определяет скорость ремоделирования и массу костной ткани [51]. RANK/RANKL/OPG образует систему цитокиновой регуляции процессов костеобразования. В эксперименте показано, что у OPG-дефицитных мышей развивается кальцификация артерий в сочетании с остеопорозом и множественными переломами [52]. Также выявлено, что имеется экспрессия OPG в кальцифицированных артериях [53]. Schoppet и соавт. [54] отметили, что «OPG может являться той молекулярной связью между кальцификацией артерий и резорбцией костей, которая лежит в основе клинического сочетания сосудистых заболеваний и остеопороза».

Введение OPG мышам при его недостаточности тормозит остеопороз, но не снижает степень кальцификации; однако введение генов OPG положительно влияет как на сосуды, так и на кости [55]. Показано, что однократное подкожное введение OPG значительно снижает уровень маркеров костной резорбции [56]. Внутривенная инъекция рекомбинантного OPG и трансгенная сверхэкспрессия OPG меняют остеопоротический фенотип [55]. В отличие от остеопоротического фенотипа только трансгенная сверхэкспрессия OPG предотвращает кальцификацию. Положительное влияние OPG на сосудистую стенку может быть независимо от RANKL за счет увеличения выживаемости эндотелиальных клеток, что способствует защите сосудистой стенки от повреждения [57].

Повышенный уровень RANKL нивелирует эффект OPG на остеокластоподобные клетки и увеличивает их активность. В норме в сосудах нет экспрессии RANKL, но она выявляется у OPG-дефицитных мышей и в кальцифицированных клапанах аорты человека [56]. Последние данные указывают, что RANKL усиливает кальцификацию СГМК in vivo и in vitro, скорее всего посредством NF κ B и BMP-4 [58].

Матриксный γ -карбоксиглутаровокислый протеин (Gla-протеин, MGP)

MGP – белок семейства минералсвязывающих белков, включающих остеокальцин, коагулянты и антикоагулянты, содержащий γ -карбоксилированные остатки глутамата. Он является ингибитором минерализации и в норме экспрессируется в стенках сосудов. Для того, чтобы стать полнофункциональным, он требует витамин К-зависимого γ -карбоксилирования, но именно некарбоксилированный MGP связан с сосудистой кальцификацией. В эксперименте и клинике показано, что спонтанная или вызванная варфарином недостаточность витамина К приводит к снижению МПК и усилению сосудистой кальцификации [59].

Остатки Gla связываются с кристаллами солей кальция и ингибируют их рост. Вместе с фетуином они выступают ключевыми регуляторами эволюции связанных с мембраной матриксных пузырьков [60].

Показано, что у мышей с поврежденным аллелем MGP развивается выраженная кальцификация аорты и ее ветвей, приведшая к их разрыву, нарушается кальцификация хрящей, наблюдаются остеопения и переломы [61].

MGP имеет высокую аффинность к гидроксиапатиту, активно принимает участие в патофизиологии остеопороза и предотвращении сосудистой кальцификации. Эти данные указывают на то, что в норме MGP участвует в формировании костей и ингибирует кальцификацию. Связываясь с BMP-2, MGP блокирует его активность в отношении остеобластной трансдифференциации сосудистых гладкомышечных клеток. Wallin и соавт. отметили, что многие из механизмов, способствующих кальцификации артерий, могут действовать посредством модификации MGP, как, например, недостаточность витамина К или окислительный стресс, снижая ингибирование со стороны MGP, что позволяет BMP-2 усиливать минерализацию [62].

В эксперименте Speer [63] при скрещивании мышей с мутацией гена MGP с мышами с мутацией гена OPN отмечали большее снижение выживаемости и усиление кальцификации сосудов, чем при изолированной недостаточности MGP, что указывает на важность OPN в качестве «ингибитора кальцификации».

Остеопонтин (OPN)

OPN («остеопонтин» – «мостик» между клетками и минералами) описан в 1979 г, основной неколлагеновый матриксный гликопротеин, продуцируемый макрофагами и фибробластами, ак-

тивированными Т-лимфоцитами. Его основной физиологической функцией является контроль биоминерализации путем ингибирования кальцификации костной ткани (подавляет образование гидроксиапатита и активирует функцию остеокластов) [64]. Повышенная экспрессия OPN снижает содержание минералов в результате угнетения BMP-2, который усиливает кальцификацию и формирование костей [65].

Данный многофункциональный белок участвует не только в процессах ремоделирования костной ткани, но и в продукции цитокинов. Как провоспалительный цитокин он усиливает ремоделирование сосудов и ангиогенез. Хотя в экспериментальных работах в нормальных сосудах отсутствует OPN (мРНК и сам белок), он в избытке обнаруживается в кальцифицированных артериях и экспрессируется после баллонного повреждения артерии [65]. OPN обнаружен также в кальцифицированных атеросклеротических бляшках. Экспериментально показано, что створки аортального клапана, пересаженные мышам без OPN, кальцифицировались быстрее, чем в контрольной группе [66].

В культуре аортальных гладкомышечных клеток быка добавление органического фосфата способствовало минерализации в результате появления клеток с остеогенным фенотипом, экспрессировавших Cbfa1, OPN и остеокальцин [67].

Остеокальцин (OC)

Остеокальцин (bone-Gla-protein) – это главный неколлагеновый белок экстрацеллюлярного матрикса костей, синтезируемый преимущественно остеобластами. Карбоксилированный OC обладает высоким сродством к костной ткани и практически не выходит за ее пределы. Так как процесс карбоксилирования является витамин К зависимым, при его дефиците часть OC остается некарбоксилированной и проникает в кровь, где обладают биологической активностью. Выявлено, что фосфаты приводят к трансформации СГМК в остеобласт-подобные, минерализуют клетки и повышают содержание остеогенных белков (OC, щелочной фосфатазы) [68].

Fetuin-A (гликопротеин α_2 , Heremans-Schmid).

Гликопротеин α_2 -Heremans-Schmid (Ahsg), также известный как Fetuin-A, является кальций-связывающим белком, синтезируется преимущественно в печени. Большое количество этого белка обнаружено в сыворотке эмбриона.

Тогда как MGP, OPN и OPG являются локальными факторами, Fetuin-A – циркулирующий ингибитор сосудистой кальцификации и вос-

паления. Fetuin-A, стимулируя фагоцитоз, действует как «пылесос», очищая кровь от лишних молекул кальция и фосфора. Он ингибирует преципитацию кальций-фосфата в сосудах. Включение Fetuin-A в СГМК усиливается внеклеточным кальцием, опосредуется активностью аннексина кальциевых каналов, что облегчает ингибирующую роль Fetuin-A на минерализацию СГМК [69].

В результате хронического воспаления снижение уровня Fetuin-A у ГД пациентов связано с увеличением сердечно-сосудистой смертности и ослабленной *ex vivo* способностью ингибировать преципитацию гидроксиапатита [70]. Экспериментальные мыши с дефицитом Fetuin-A фенотипически нормальны, но у них развивается массивная эктопическая кальцификация в присутствии высокоминеральной и богатой витамином D диете по сравнению с контролем [71]. При ХБП применение кальцийсодержащих фосфат-связывающих препаратов и аналогов витамина D также снижают уровень Fetuin-A через увеличенный кальций, формируя Fetuin-минеральные комплексы. Эктопическая кальцификация у этих мышей наблюдается почти во всех мягких тканях – миокарда, почек, легких, языка, кожи, сосудов, но почему-то она обходит аорту [72].

Фактор роста фибробластов-23 (FGF-23, ФРФ-23)

FGF-23 вырабатывается остеоцитами, и его основной функцией является снижение реабсорбции фосфора в почечных проксимальных канальцах, стимуляция фосфатурии и восстановление нормофосфатемии. FGF-23 является супрессором 1 α -гидроксилазы, что уменьшает уровень кальцитриола и способствует увеличению секреции паратгормона. Биологические эффекты FGF-23 проявляются через активацию его рецепторов и ко-рецептора Klotho. Считается, что FGF-23 также участвует в развитии эктопической кальцификации, поскольку выявлена обратная зависимость между уровнями фетуина-A и FGF-23 [73]. Также получены данные о повреждающем влиянии FGF-23 на эндотелий сосудов и зависимости между FGF-23 и атеросклерозом, гипертрофией миокарда левого желудочка сердца [74, 75]. Экспериментально выявлено, что у гомозиготных мыши с нуль-мутацией сосудистая кальцификация, связанная с дефицитом FGF-23, была предотвращена гипофосфатной диетой или восполнением дефицита 1-альфа-гидроксилазы [76]. В другой работе целенаправленная делеция гена FGF-23 приводила к гиперфосфатемии, гиперкальцемии, снижению уровня паратгормона и низкообменной

остеопении с накоплением остеоида в костной ткани [77].

Klotho – протеин, который экспрессируется преимущественно в дистальных канальцах почек, является ко-рецептором для FGF-23. У трансгенных мышей с ХБП повышенная экспрессия Klotho сочеталась с адекватной фосфатурией и существенно меньшей степенью сосудистой кальцификации по сравнению с диким типом мышей с ХБП и сниженной продукцией Klotho [77]. Протективное влияние Klotho на кальцификацию связывают с его прямым влиянием на сосуды. В связи с этим низкий уровень экспрессии Klotho является фактором неблагоприятного отдаленного прогноза для диализных пациентов [77].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Процесс сосудистого старения характеризуется постепенным увеличением их жесткости и наличием кальцификации, потенциально связанных с многочисленными патогенетическими факторами, включая активацию свободнорадикального окисления, системное хроническое воспаление, нарушение метаболизма кальция, фосфора, остеобластоподобных белков и т.д. У пациентов с ХБП сосуществуют все эти нарушения, объединяя порочным кругом эктопическую кальцификацию, атеросклероз и остеопороз, представляя угрозу для качества и продолжительности жизни.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Hak AE, Pols HA, van Hemert AM et al. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: A population-based longitudinal study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (8):1926–1931
2. Braun J, Oldendorf M, Moshage W et al. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27 (3):394–401
3. World Health Organization. The top 10 causes of death. Fact sheet N°310. Updated 2014
4. Murphy WA, Nedden Dz D, Gostner P et al. The iceman: discovery and imaging. *Radiology* 2003; 226:614–629
5. Buerger L, Oppenheimer A. Bone formation in sclerotic arteries. *J Exp Med* 1908 May 1; 10(3):354–367
6. Ibel L, Alfrey A, Huffer W et al. 3rd: Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis. *Am J Med* 1979. 66:790–796
7. Virchow R. Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebslehre. Verlag von August Hirschwald, Berlin: 1858, reprint: Hildesheim: Georg Olms Verlagsbuchhandlung; 1966. p327–329
8. Tanimura A, McGregor DH, Anderson HC. Matrix vesicles in atherosclerotic calcification. *Proc Soc Exp Biol Med* 1983; 172(2):173–177
9. Golub EE. Biomineralization and matrix vesicles in biology and pathology. *Semin Immunopathol* 2011; 33(5):409–17. doi: 10.1007/s00281-010-0230-z.
10. Bostrom K, Watson K, Horn S et al. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*

1993; 91:1800–1809

11. Gorritz J, Molina P, Cerveron M et al. Vascular calcification in patients with nondialysis CKD over 3 years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:654–666

12. Nasrallah MM, El-Shehaby AR, Salem MM et al. Fibroblast growth factor-23 is independently correlated to aortic calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2679–2685

13. London GM, Marty C, Marchais SJ et al. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (7): 1943–1951

14. Block GA, Raggi P, Bellasi A et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kid Int* 2007; 71 (5): 438–441

15. Lanzer P, Boehm M, Sorribas V et al. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *European Heart Journal* 2014; 35: 1515–1525 doi: 10.1093/eurheartj/ehu163

16. Demer LL, Tintut Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. *Circulation* 2008; 117:2938–2948

17. Ageev FT, Barinova IV, Seradenina EM et al. Osteoporosis and Arterial Stiffness: Study of 103 Women With Mild to Moderate Risk of Cardiovascular. *Disease* 2013; 53(6):51–58 Russian. [Агеев ФТ, Баранова ИВ, Середина ЕМ и др. Остеопороз и жесткость артерий: Исследование 103 женщин с умеренным и низким риском развития осложнений сердечнососудистых заболеваний 2013; 53(6):51–58]

18. Johnson R, Leopold J, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res* 2006; 99(10): 1044–1059. Rev. Erratum in: *Circ Res*. 2009; 105(6):e8

19. Go AS, Chertow GM, Fan D. Chronic kidney disease and the Risks of Death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351 (13): 1296–1305

20. Yu Z, Gu L, Pang H et al. Sodium thiosulfate: an emerging treatment for calciphylaxis in dialysis patients. *Case Rep Nephrol Dial* 2015; 5:77–82. doi: 10.1159/000380945

21. Gracioli FG, Neves KR, dos Reis LM. Phosphorus overload and PTH induce aortic expression of Runx2 in experimental uraemia. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 2009; 24(5): 1416–1421

22. Coates T, Kirkland G, Dymock R et al. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriopathy. *Am J Kidn Dis* 1998; 32(3): 384–391

23. Llach F. Calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis): an evolving entity? *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (3): 384–391

24. Egshatyan LV, Rozhinskaya LYa. Calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis): review and clinical represent. *Nephrology and Dialysis* 2015; 17(4): 478–485. Russian. [Егшатян ЛВ, Рожинская ЛЯ. Кальцифицирующая уремическая артериопатия (кальцифилаксия): обзор литературы и собственное наблюдение. Нефрология и Гемодиализ. 2015. 17(4):478–485]

25. Beyer Nardi N, da Silva Meirelles L. Mesenchymal stem cells: isolation, in vitro expansion and characterization. *Handb Exp Pharmacol* 2006; (174):249–282

26. Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res* 2004; 95:560–567

27. Смирнов АВ, Румянцев АШ. Строение и функции костной ткани в норме и при патологии. Сообщение II. *Нефрология* 2015; 19(1):8–17. DOI:10.24884/1561-6274-2015-1-8-17 [Smirnov AV, Rumyantsev AS. Bone tissue function and structure under normal and pathological condition. Message «. Nephrology (Saint-Petersburg). 2015; 19(1):8–17. (In Russ.) DOI:10.24884/1561-6274-2015-1-8-17]

28. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR et al. osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998; 12(9):1260–1268

29. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 6; 390(6655):45–51

30. Luo G, Ducy P, McKee M et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nat* 1997; 386:78–81

31. Yamauchi M, Yamaguchi T, Nawata K et al. Increased

low-density lipoprotein cholesterol level is associated with non-vertebral fractures in postmenopausal women. *Endocrine* 2015; (1):279–286. doi: 10.1007/s12020-014-0292-0

32. Iseki K, Fukiyama K. Long-term prognosis and incidence of acute myocardial infarction in patients on chronic hemodialysis. The Okinawa Dialysis Study Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 820–825

33. Cheung A, Sarnak M, Yan G et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risk in chronic hemodialysis patients. *Kid Int* 2000; 58 (1) 353–362

34. Vanholder R, Glorieux G, De Smet R, Lameire N. New insights in uremic toxins. *Kidney Int* 2003; 63 (84): S6–S10

35. Рафрафи Х, Румянцев АШ. Статус витамина D и состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической болезнью почек С5d стадии. *Нефрология* 2015; 19(4):51–54. DOI:10.24884/1561-6274-2015-4-51-54 [Rafrafi H., Rumyantsev A.Sh. Vitamin D state and cardiovascular system in patients with chronic kidney disease S5d stade. Nephrology (Saint-Petersburg). 2015; 19(4):51–54. (In Russ.) DOI:10.24884/1561-6274-2015-4-51-54]

36. London GM, Drueke TB. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51 (6) 1678–1695

37. Schwarz U, Buzello M, Ritz E et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (2) 218–223

38. Villa-Bellosta R, Rivera-Torres J, Osorio F et al. Defective extracellular pyrophosphate metabolism promotes vascular calcification in a mouse model of Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome that is ameliorated on pyrophosphate treatment. *Circulation* 2013; 127(24). DOI: 10.1161/Circulation.112.000571

39. Georgios Efstratiadis, Konstantinos Koskinas, Efsthios Pagourelas. Coronary calcification in patients with end-stage renal disease: a novel endocrine disorder? *Hormones* 2007; 6(2):120–131

40. Patidar A, Singh DK, Winocour P et al. Human uraemic serum displays calcific potential in vitro that increases with advancing chronic kidney disease. *Clin Sci (Lond)* 2013; 125:237–245

41. Chen NX, Duan D, O'Neill KD et al. The mechanisms of uremic serum-induced expression of bone matrix proteins in bovine vascular smooth muscle cells. *Kid Int* 2006; 70 (6): 1046–1053

42. Itoh K, Udagawa N, Katagiri T. Bone morphogenetic protein 2 stimulates osteoclast differentiation and survival supported by receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand. *Endocr* 2001; 142(8): 3656–3662

43. Wang S, Hirschberg R. Loss of renal tubular BMP7 during the evolution of experimental diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(2): 655A

44. Davies MR, Lund RJ, Mathew S, Hruska KA. Low turnover osteodystrophy and vascular calcification are amenable to skeletal anabolism in an animal model of chronic kidney disease and the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (4) 917–928

45. Kohn AD, Moon RT. Wnt and calcium signaling: β -catenin-independent pathways. *Cell Calcium* 2005; 38: 439–446

46. Glass DA, Karsenty G. 2nd In vivo analysis of Wnt signaling in bone. *Endocrinology* 2007; 148: 2630–2634

47. Kuhl M, Sheldahl LC, Park M et al. The Wnt/Ca²⁺ pathway: a new vertebrate Wnt signaling pathway takes shape. *Trends Genet* 2000; 16(7): 279–283

48. Cheng SL, Shao JS, Cai J et al. Msx2 exerts bone anabolism via canonical Wnt signaling. *J Biol Chem* 2008; 283 (29): 20505–20522. doi: 10.1074/jbc.M800851200.

49. Jono S, McKee M, Murry C et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000; 87(7):10–17

50. Suske G. The Sp-family of transcription factors. *Gene* 1999; 238 (2): 291–300

51. Silva I, Branco J. Rank/Rankl/opg: literature review. *Acta Reumatol Port* 2011; 36(3): 209–218

52. Bucay N, Sarosi I, Dunstan C et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Develop* 1998; 12 (9): 1260–1268

53. Simonet W, Lacey D, Dunstan C et al. Osteoprotegerin: a

novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89 (2): 309–319

54. Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin. Paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22 (4): 549–553

55. Min H, Morony S, Sarosi I et al. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J Exp Med* 2000; 192: 463–474

56. Bekker P, Holloway D, Nakanishi A et al. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001; 16 (2): 348–360

57. Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(4):549–553

58. Cozzolino M, Dusso AS, Slatopolsky E. Role of calcimphosphate product and bone-associated proteins on vascular calcification in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (11): 2511–2516

59. Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP. Editorial: Serum undercarboxylated osteocalcin and the risk of hip fracture. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (3):717–718

60. Noonan W, Koch K, Nakane M. Differential effects of vitamin D receptor activators on aortic calcification and pulse wave velocity in uraemic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (12): 3824–3830

61. Luo G, Ducey P, McKee MD et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997; 386 (6620): 78–80

62. Wallin R, Wajih N, Greenwood G, Sane D. Arterial calcification: a review of mechanisms, animal models, and the prospects for therapy. *Med Res Rev* 2001; 21 (4):274–301

63. Speer MY, McKee MD, Guldberg RE et al. Inactivation of the osteopontin gene enhances vascular calcification of matrix Gla protein-deficient mice. *J Exp Med* 2002; 196 (8):1047–1055

64. Scatena M, Liaw L, Giachelli CM. Osteopontin: A multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27 (11): 2302–2309

65. Mazzali M, Kipari T, Ophascharoensuk V et al. Osteopontin – a molecule for all seasons. *Q J Med* 2002; 95 (1): 3–13

66. Steitz SA, Speer MY, McKee MD et al. Osteopontin inhibits mineral deposition and promotes regression of ectopic calcification. *Am J Pathol* 2002; 161 (6): 2035–2046

67. Steitz SA, Speer MY, Curinga G et al. Smooth muscle cell phenotypic transition associated with calcification. *Circ Res* 2001;89:1147–1154

68. Giachelli CM, Speer MY, Li X et al. Regulation of vascular calcification: Roles of phosphate and osteopontin. *Circ Res* 2005; 96: 717–722

69. Chen NX, O'Neill KD, Chen X et al. Fetuin-A uptake in bovine vascular smooth muscle cells is calcium dependent and mediated by annexins. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F599–F606

70. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003; 361 (9360): 827–833

71. Lebreton JP, Joisel F, Raoult JP et al. Serum concentration of human alpha 2-HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that alpha 2-HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. *J Clin Invest* 1979; 64(4): 1118–1129

72. Schafer C, Heiss A, Schwarz A et al. The serum protein {alpha}2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003; 112 (3): 357–366

73. Gowdak LHW, Arantes RL, de Paula FJ et al. Underuse of American College of Cardiology/American Heart Association

Guidelines in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2007; 29: 559–565. 10.1080/08860220701395002

74. M Goicoechea, SG de Vinuesa, F Gomes-Camdera. Predictive cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int* 2005; 67 (93): 35–38

75. Razzaque MS, Sitara D, Taguchi T et al. Premature aging-like phenotype in fibroblast growth factor 23 null mice is a vitamin D-mediated process. *FASEB J* 2006; 20 (6): 720–722

76. Добронравов ВА. Фосфат, почки, кости и сердечно-сосудистая система. *Нефрология* 2016; 20(4):10–24. DOI:10.24884/1561-6274-2016-4-10-24 [Dobronravov VA. Phosphate, kidneys, bones and cardiovascular system. *Nephrology* (Saint-Petersburg). 2016;20(4):10–24. (In Russ.) DOI:10.24884/1561-6274-2016-4-10-24]

77. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y et al. Targeted ablation of FGF23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 2004; 113 (4): 561–568

78. Kuro-o M. Klotho in chronic kidney disease – what's new? *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (6): 1705–1708. doi: 10.1093/ndt/gfp069

Сведения об авторах:

Егшатын Лилит Ваниковна, канд. мед. наук
117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ, Центр патологии околощитовидных желез.

127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Кафедра эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова». E-mail: lilit.egshatyan@yandex.ru. Тел.: +7-926-860-79-55.

Egshatyan Lilit Vanikovna, MD, PhD.
Federal State Budgetary Establishment Endocrinology Research Centre, Ministry of Health of Russia, 11 Dmitriya Ulyanova ul. Moscow, 117036, Russian Federation, Department «pathology of the parathyroid glands».

Chair of Endocrinology and Diabetology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20/1 Delegatskaya ul. Moscow, 127473, Russian Federation. E-mail: lilit.egshatyan@yandex.ru, Tel.: +7-926-860-79-55.

Мокрышева Наталья Георгиевна, д-р мед. наук
117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ, Центр патологии околощитовидных желез. E-mail: nm70@mail.ru. Тел.: 8 (495) 668-20-79 (40-40).

Mokrysheva Natalya Georgievna, MD, PhD,
Federal State Budgetary Establishment Endocrinology Research Centre, Ministry of Health of Russia, 11 Dmitriya Ulyanova ul. Moscow, 117036, Russian Federation, Department «pathology of the parathyroid glands». E-mail: nm70@mail.ru, Tel.: +7 (495) 668-20-79 (40-40).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 22.01.17 г.

Принята в печать: 06.06.17 г.