ISSN 1607-419X
УДК 616.61:616.1

Нарушения системного обмена неорганического фосфата как новый кластер кардиоваскулярных рисков

В. А. Добронравов

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Добронравов Владимир Александрович, Научно-исследовательский институт нефрологии, ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ул. Л. Толстого, д. 17, Санкт-Петербург, Россия, 197022.
Тел.: +7(812)234–66–56.
E-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Статья поступила в редакцию 01.11.14 и принята к печати 10.11.14.

Резюме

Исследования последней декады показали отчетливую связь между уровнем неорганического фосфата (Pi) сыворотки крови, а также нарушением баланса эндокринных систем почек, паращитовидных желез и костей, регулирующих обмен Pi, с сердечно-сосудистыми событиями и смертностью. Данные связи продемонстрированы для пациентов с хронической болезнью почек и для общей популяции. В передовой статье обсуждаются клинические и экспериментальные данные, объединяющие патофизиологию нарушений обмена Pi и развитие изменений в сердечно-сосудистой системе.

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

Для цитирования: Добронравов В. А. Нарушения системного обмена неорганического фосфата как новый кластер кардиоваскулярных рисков. Артериальная гипертензия. 2014;20(6):478–491.

Systemic disorders of inorganic phosphate exchange as a novel cluster of cardiovascular risk factors

V. A. Dobronravov

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DMSc, Professor, Research institute of Nephrology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, 17 L. Tolstoy street, St Petersburg, 197022, Russia.
Tel.: +7(812)234–66–56.
E-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Received 01 November 2014; accepted 10 November 2014.

Abstract

Recent studies have clearly linked higher serum inorganic phosphate (Pi) concentrations and an imbalance of Pi-regulation by kidney-bone-parathyroid endocrine systems to cardiovascular events and mortality. This association has been identified in patients with chronic kidney disease, as well as in general population. The editorial discusses the available clinical and experimental data linking the pathophysiology of phosphate exchange disorders and cardiovascular events.

Key words: inorganic phosphate, chronic kidney disease, cardiovascular diseases, cardiovascular risks.

For citation: Dobronravov VA. Systemic disorders of inorganic phosphate exchange as a novel cluster of cardiovascular risk factors. Arterial Hypertension = Arterial'naya Gipertenziya. 2014;20(6):478–491.

Введение

Анализ накопленных к настоящему времени данных определенно указывает на наличие отчетливой двухсторонней связи между дисфункцией почек и изменениями в сердечно-сосудистой системе. С одной стороны, почки представляют собой мишень для действия традиционных кардиоваскулярных факторов риска; с другой, нарушение разнообразных функций органа связано с механизмами развития и прогрессирования сердечно-сосудистой болезни (ССБ) [1–4]. Эти представления недавно имплементированы в клиническую практику на национальном и международном уровнях, а хроническая болезнь почек (ХБП) признана самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистой смерти [2, 5]. Механизмы ускоренного развития и прогрессирования изменений в сердечно-сосудистой системе определяются разнообразными нарушениями экскреторных и неэкскреторных функций почек, которые приводят к формированию целого ряда дополнительных (нетрадиционных) кардиоваскулярных факторов риска [6].

ХБП — состояние, связанное с нарушением минерального обмена, в котором ретенция неорганического фосфата (Pi) играет центральную роль. Pi является существенным компонентом клеточного метаболизма, а увеличение его содержания в тканях обладает широким спектром негативных биологических эффектов [7–9]. Экспериментальные и клинические модели снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) получили широкое распространение в изучении системных нарушений баланса Pi, поскольку почка представляет собой главные выходные «ворота» для Pi. Кроме того, почки занимают важное место в паракринной/эндокринной регуляции обмена Pi, являясь основным местом образования факторов регуляции обмена Pi — кальцитриола и белка α-Klotho (Klotho). С клинических позиций очевидно, что органные изменения при

дисбалансе Pi на фоне дисфункции почек или без таковой имеют фенотипы, схожие с преждевременным старением, и могут рассматриваться как особые модели этого процесса, прежде всего на уровне сердечно-сосудистой системы.

Увеличение пула Pi в организме может возникать уже при начальном снижении СКФ, особенно в условиях избыточного пищевого потребления и дисбаланса эндокринной регуляции обмена этого аниона. Подобные наблюдения позволяют распространять значение обсуждаемой проблемы не только на «почечных» больных, но и на лиц без явных признаков ренальной дисфункции, у которых начальное снижение СКФ не является формальным критерием ХБП [1, 2]. Накопление Pi в организме длительно протекает субклинически и не сопровождается увеличением содержания Pi в циркуляции вплоть до приближения терминальной почечной недостаточности. Согласно общепринятой точке зрения, это происходит в результате перестройки фосфатрегулирующих систем, усиления действия фосфатурических факторов (фосфотонинов) на почки, а также снижения кишечной абсорбции этого аниона. Кроме того, оперативная регуляция баланса Pi при снижении мочевой экскреции, по-видимому, осуществляется за счет быстрого перехода из циркуляции в кости и мягкие ткани, где этот анион может аккумулироваться внутриклеточно и в матриксе. Развитие гиперфосфатемии, с одной стороны, отражает критическое снижение мочевой экскреции, с другой — снижение «буферной емкости» периферических тканей в отношении Pi, как правило, у лиц с явными признаками кальцификации сосудов и нарушениями обмена кости.

Фосфат и сердечно-сосудистые риски

Повышение Pi в сыворотке ассоциировано с клиническими и субклиническими проявлениями ССБ в популяциях с почечной патологией и без нее: кальцификацией сосудов и клапанов, гипертрофией миокарда, ускоренным атерогенезом, сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. У больных с наличием и отсутствием дисфункции почек весьма существенным фактором риска сердечно-сосудистых событий и смертности является кальцификация сосудов [7–15]. Среди лиц с ХБП, не получающих диализ, увеличение ригидности периферических артерий, кальцификация сосудов и клапанов сердца отчетливо связана с более высокими концентрациями Pi сыворотки [16–20]. В Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis увеличение риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) на 21 % (p = 0,002) и клапанной кальцификации на 25–62 % было связано с увеличением концентрации Pi на 1 мг/дл у лиц без клинических проявлений ССБ и умеренным снижением СКФ [21].

Подобные связи также установлены для популяции без патологии почек в рамках ряда крупных исследований, которые включали оценку основных предикторов сердечно-сосудистых рисков и других важных сопутствующих факторов. У пациентов без явных признаков ХБП повышение концентрации Pi сыворотки даже в пределах «нормального лабораторного диапазона» (< 4,5 мг/дл) было независимым предиктором уплотнения стенок артерий и сосудистой кальцификации [20]. В исследовании Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) риск кальцификации коронарных артерий у лиц молодого возраста с уровнем Pi сыворотки крови более 3,9 мг/дл через 15 лет проспективного наблюдения увеличивался на 52 % (в сравнении с 3,3 мг/дл) [22]. По результатам The National Health and Nutrition Examination Survey у лиц с нормальной функцией почек и наиболее высоким содержанием циркулирующего Pi установлено 5-кратное увеличение риска повышения жесткости периферических артерий, оцениваемой по плечелодыжечному индексу [23]. Недавно проведенный метаанализ (24 исследования, n = 147634), показал, что увеличение Pi сыворотки у лиц без ХБП или выраженного снижения СКФ отчетливо связано с увеличением сердечно-сосудистой и общей смертности [24], что было ранее продемонстрировано для пациентов с явной дисфункцией почек (47 исследований, n = 327 644) [25].

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) — существенный фактор риска сердечно-сосудистых событий и смертности у больных с наличием и отсутствием ХБП. Она весьма распространена у последних [26–29]. У диализных больных высокий Pi крови связан с ГЛЖ [29, 30], а экстракорпоральное удаление Pi снижает степень ее выраженности [31]. Также недавно опубликованы наблюдения о возможной связи более высокого пищевого потребления Pi с ГЛЖ в популяции без патологии почек [32].

Целый ряд исследований описывает связь между повышением Pi в циркуляции и нефатальными сердечно-сосудистыми событиями в популяциях лиц с патологией почек и без нее. У больных с преддиализными и диализными стадиями ХБП и более высокими концентрациями Pi чаще случаются сердечно-сосудистые события и выше необходимость госпитализаций. В крупном исследовании, проведенном среди диализных больных (n > 54 000), риск сердечно-сосудистых событий прогрессивно

возрастал с ростом концентрации Pi (на 25% у лиц с Pi в диапазоне верхнего квантиля) [33–35]. Аналогичные связи подтверждены для больных с преддиализными стадиями ХБП: в исследовании 3490 лиц с ХБП 3–4 стадий (СКФ < 45 мл/мин) повышение Pi на 1 мг/дл сопровождалось увеличением риска острого инфаркта миокарда на 35% (95% доверительный интервал 9–66%) независимо от наличия традиционных кардиоваскулярных факторов риска и функции почек [7].

Похожие показатели были выявлены для популяций пациентов, не имеющих отчетливых признаков хронической дисфункции почек [36–38]. В исследовании Framingham Offspring Study при проспективном наблюдении 3368 участников с СКФ ≥ 60 мл/мин на момент включения в исследование, без клинических признаков ССБ, увеличение риска сердечно-сосудистой заболеваемости на 55% было связано с концентрацией Pi > 3,5 мг/дл (в сравнении с Pi < 2,8 мг/дл) [37]. В другом исследовании (Cholesterol and Recurrent Events Study, CARE, n = 4159) у пациентов с ИБС, СКФ > 60 мл/мин и сывороточным Pi > 4,0 мг/дл риск развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и смерти был выше на 50, 43 и 27% соответственно в сравнении с пациентами, у которых Pi находился в диапазоне 2,5–3,4 мг/дл [36, 39].

Наряду с Pi в процессах сосудистой кальцификации центральную роль играет Ca, поскольку ее минеральную основу представляет гидроксиапатит этого катиона. Неудивительно, что в ряде исследований между кальцификацией, сердечно-сосудистой дисфункцией или смертностью и повышением уровня кальция (даже в пределах нормы) и кальций-фосфатного произведения есть отчетливая связь. Эта ассоциация была отмечена и у больных на диализе [34, 40], и в общей популяции [41]. Так, в когорте больных стабильными формами ИБС без явной дисфункции почек повышение кальция сыворотки крови до пределов верхнего квартиля приводило к повышению относительного риска смерти в 2,4 раза [41]. Хотя данные о возможном влиянии диетарного кальция на сердечно-сосудистую смертность и заболеваемость противоречивы [42–45], последний метаанализ, включавший 11 проспективных исследований (n = 757304), показал, что кардиоваскулярная смертность возрастает при пищевом потреблении кальция более 1 г/сут [46]. Эти данные являются существенным аргументом против широкого назначения препаратов кальция и требуют более тщательного анализа возможных рисков их широкого применения, например, для профилактики остеопороза [47].

Центральные аспекты патофизиологии изменений в сердечно-сосудистой системе при дисбалансе обмена Pi: паракринная дисрегуляция

Нарушение выделения Pi почками не сопровождается увеличением его концентрации в циркуляции. Очевидно, это происходит в результате оперативной регуляции избытка Pi за счет буферных свойств кости и мягких тканей. Среди последних стенка артериальных сосудов, по-видимому, является наиболее уязвимым местом, поскольку клинические проявления процессов кальцификации мягких тканей здесь наиболее распространены и выражены. Принципиально важно то, что процессы кальцификации могут происходить при нормальной концентрации ионов Ca и Pi в плазме, которые остаются таковыми вплоть до развития терминальной почечной недостаточности. Общий пул Pi в организме увеличивается при его избыточной интестинальной абсорбции, почечной ретенции или поступления из костей. Быстрый переход Pi из крови в ткани приводит к закономерному увеличению локальной концентрации этих ионов во внеклеточных пространствах и интрацеллюлярно. Усиление транспорта Pi в клетки в условиях увеличения системного пула Pi опосредовано Na-Pi котранспортерами третьего типа — Pit-1 и Pit-2. Увеличение вне- и внутриклеточной концентрации Pi является потенциально «токсичным» для клеток и приводит к индукции ряда внутриклеточных сигнальных путей, лежащих в основе формирования сосудистой кальцификации. С другой стороны, накопление Pi во внеклеточном пространстве в присутствии ионов Ca стимулирует образование Ca-Pi неорганических соединений, также обладающих неблагоприятными клеточными эффектами, которые реализуются через мембранные и внутриклеточные механизмы [48–51]. Так, показано, что стимуляция гладкомышечных клеток (ГМК) Ca-Pi кристаллами сопровождается увеличением содержания внутриклеточного кальция и приводит к активации процессов апоптоза. Предполагают, что Ca-Pi соединения попадают внутрь клетки путем эндоцитоза, а затем транспортируются в лизосомы, где в условиях кислой среды распадаются, высвобождая ионы Ca обратно в цитозоль с индукцией сигнальных путей апоптоза [52]. Другой механизм воздействия внеклеточных Ca-Pi соединений на клетку реализуется через образование Ca-Pi наночастиц, главным образом, Ca-протеиновых частиц (calciprotein particles, CPP) [52, 53]. Последние представляют собой кристаллы гидроксиапатита $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, связанные с белками (преимущественно фетуином-A и альбумином). Образование CPP является защитным механизмом, который не препятствует образованию неорганиче-

ских соединений Ca и Pi (гидроксиапатита и промежуточных форм кристаллизации), но приводит к превращению метастабильных кристаллических структур в коллоид, в значительно меньшей степени взаимодействующий с плазматическими мембранами. Предполагают, что CPP индуцируют клеточные события путем взаимодействия с липидными мостиками на поверхности клетки [52].

Центральной патогенетической чертой, связанной с системной ретенцией Pi и увеличением внутриклеточного содержания Ca и Pi, является артериальная кальцификация. В ее основе лежит процесс трансдифференцировки ГМК в клетки с остеохондробластическим фенотипом. Последний ультраструктурно характеризуется формированием пузырьков, содержащих гидроксиапатит Ca, фрагментов коллагена типа 1 на клеточной поверхности, избыточной выработкой способного к быстрой кальцификации матрикса, а также нарушением образования естественных ингибиторов минерализации (пирофосфата, Klotho, фетуина-A, остеокальцина). Молекулярной основой трансдифференцировки ГМК является модификация генетических программ клетки, индуцируемая избыточной внеи внутриклеточной концентрацией Pi, экспрессия транскрипционных факторов и генов, характерных для клеточных линий остеобластов/хондробластов (Msx1/2, Runx2, osterix, щелочной фосфатазы, остеопротегерина), с одновременным снижением экспрессии генов гладкомышечных клеточных линий (гладкомышечного α-актина, SM22α) [54–58]. В результате ГМК приобретает остеохондробластический фенотип, что на функциональном уровне отражается в существенном увеличении возможности транспорта Pi в клетку и экспорта Pi обратно в матрикс. Такие фенотипические изменения, по-видимому, являются необходимым шагом для сохранения целостности сосуда, поскольку избыток интрацеллюлярного Ca и Pi должен приводить к развитию массивного апоптоза или некробиотических изменений ГМК. Определенной «платой» за это является аккумуляция белковых и минеральных соединений Ca и Pi в основном веществе с изменениями гемодинамики и клиническими проявлениями, свойственными артериальной кальцификации.

Накопление Pi не только вызывает изменения ГМК, но также является основой более глубоких нарушений интеграции сосудистой стенки. С точки зрения фундаментальной биологии дисрегуляция обмена Pi может рассматриваться как патология ключевых процессов жизнедеятельности клетки вследствие активации внутриклеточных сигнальных путей, индуцируемых увеличением содержания Pi в интерстиции и внутри клетки. Одно из центральных мест занимает дисрегуляция сигнальных путей костных морфогенетических белков (bone morphogenic proteins, BMP) и Wnt (Wingless/Integration), которые критичны для нормальных процессов пролиферации, пластичности, дифференцировки и трансдифференцировки, миграции и репарации различных клеточных популяций. Избыточные активация или депрессия, а также дисбаланс BMP и Wnt-сигналинга играют существенную роль в развитии патологических процессов в тканях, особенно чувствительных к накоплению Pi в костях, сердечно-сосудистой системе и почках [59–63].

Pi является сильным индуктором канонического (бета-катенинзависимого) и неканонического Wnt-сигналинга, а также тесно связанной с ним системы BMP. На начальных этапах активации Wnt- и BMP-сигнальные пути действуют синергестично, являясь индукторами репрограммирования «поведения» ГМК, а также эндотелия и мезенхимальных прогениторов в результате активации транскрипционных факторов остеогенной перестройки (cyclin D, MSX2, Runx2, AP-1) [61–63]. Имеющиеся данные позволяют предполагать, что при прогрессировании кальцификации значение имеет не только активация систем Wnt и BMP, но и дисбаланс между ними. Такой дисбаланс выражается в устойчивой активации BMP-сигналинга в условиях ретенции Pi на фоне снижения образования ингибиторов и частичном подавлении Wnt. Последнее происходит за счет избыточного образования естественных ингибиторов Wnt, Dkk-1 (dikkorpf-1), склеростина (SOST), растворимых форм Wnt-рецепторов (Frizzled). Интересно, что увеличение образования ингибиторов Wnt является одним из нисходящих сигналов BMP2 и представляет механизм контррегуляции Wnt-сигналинга [64]. Wnt-ингибиторы могут образовываться локально в эндотелии, а также в других клеточных популяциях: тромбоцитах [65], почке и остеоцитах на ранних стадиях ХБП, что может быть одним из механизмов системного угнетения Wnt [66]. Представляется, что стойкая активность BMP является основным фактором в «вынужденных» процессах остеобластической дифференцировки части популяции ГМК [67], а одновременное подавление Wnt в условиях ретенции Pi приводит к дополнительным неблагоприятным эффектам в отношении клеточных популяций сосудов и сердца. К последним относятся усиление эндотелиально-мезенхимальной трансдифференцировки, апоптоз ГМК, снижение процессов дифференцировки и выживаемости ГМК, процессов эндокардиально- и эпикардиально-мезенхимальной трансдифференцировок, нарушение дифференци-

ровки и интеграции клеточных популяций сердца [60, 61, 68]. В свою очередь, такие фенотипические изменения сосудистых клеток могут быть причиной депопуляции ГМК, фибропластических изменений в стенке сосудов и эндокарде, процессов кальцификации, нестабильности атеросклеротических бляшек, ремоделирования миокарда. Неблагоприятные эффекты торможения Wnt подтверждаются экспериментальными и клиническими наблюдениями. Так, увеличение концентрации ингибиторов Wnt связано с клиническими проявлениями атеросклероза и кальцификации [69–71], а применение антител, блокирующих Wnt-ингибиторы, приводит к предупреждению развития артериальной кальцификации на фоне ограничения интестинальной абсорбции Pi [72].

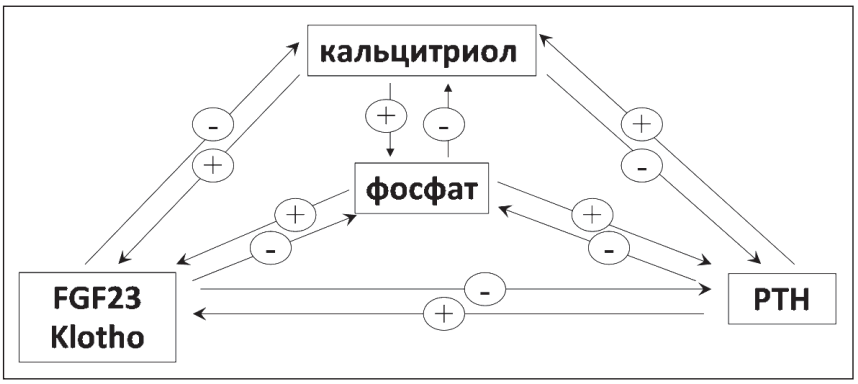
Системные сдвиги эндокринных фосфат-регулирующих факторов и сердечно-сосудистые риски

В целом система контроля фосфатного обмена и пула фосфатов состоит из механизмов взаимодействия, по крайней мере, трех тесно взаимосвязанных эндокринных систем почек, паращитовидных желез и костей, а основными «игроками» являются паратиреоидный гормон (PTH), FGF23/Klotho и кальцитриол (рис. 1) [73]. ХБП и стойкий позитивный баланс Pi приводят к закономерным изменениям главных фосфат-регулирующих систем: снижению образования кальцитриола и α-Klotho в тубулярном эпителии почки, стимуляции образования PTH в паращитовидных железах и FGF23 — в остеоцитах. В свою очередь, изменения, связанные с дисрегуляцией эндокринных систем, участвующих в контроле обмена Pi, могут иметь прямые и/или опосредованные сердечно-сосудистые эффекты. Эти эффекты, обсуждаемые ниже, схематично представлены на рисунке 2.

Кальцитриол

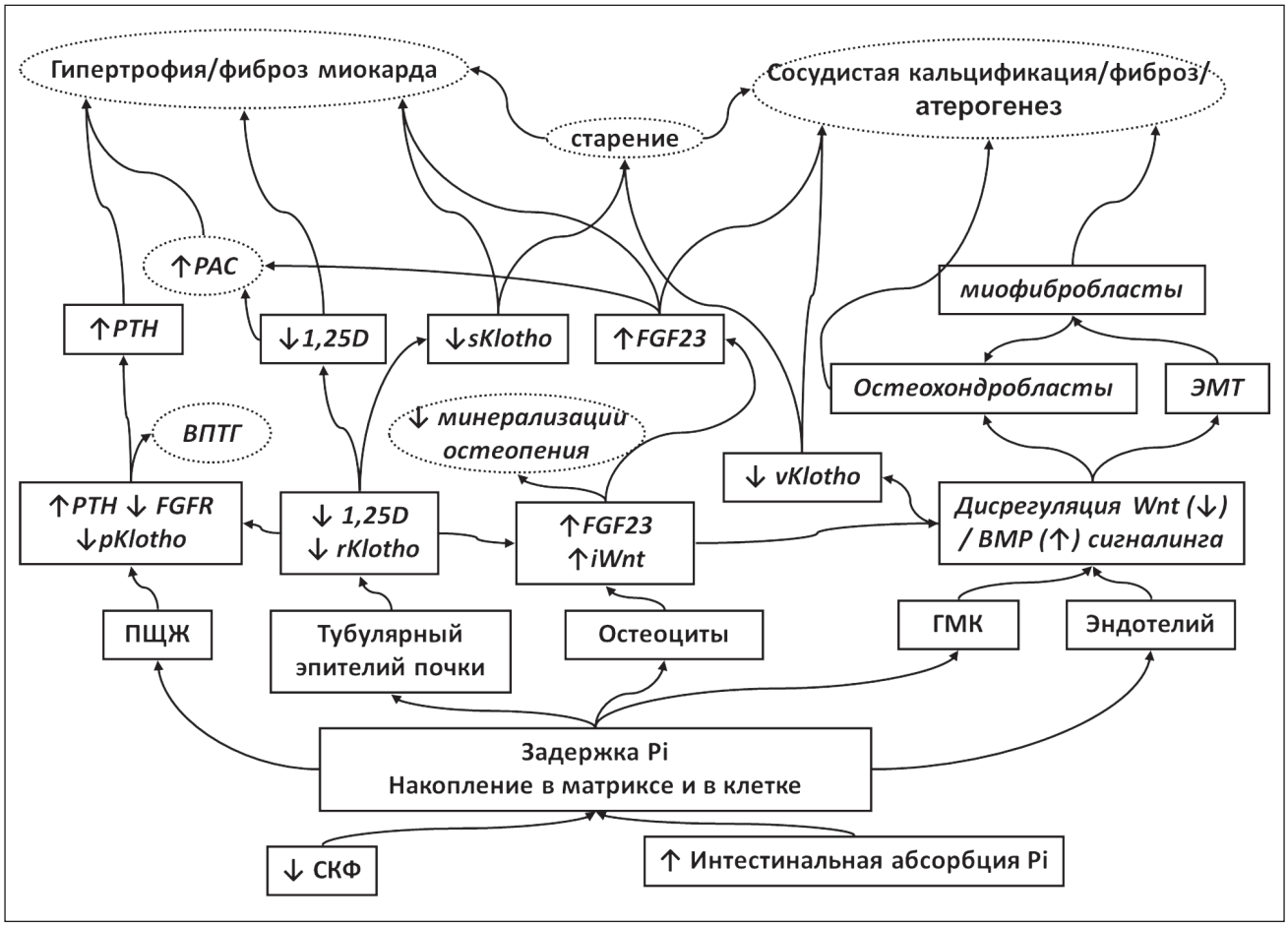
Плейотропные эффекты кальцитриола, опосредованные VDR (vitamin D receptor), в отношении сердечно-сосудистой системы неоднократно и детально описаны, а снижение образования этого гормона при ХБП рассматривается как один из существенных факторов ускоренного прогрессирования ССБ [74–77]. Экспериментальный нокаут гена VDR, снижение или блокада синтеза кальцитриола приводит к развитию артериальной гипертензии и гипертрофии миокарда [77]

Рисунок 1. Упрощенная схема взаимодействий трех основных эндокринных систем, регулирующих системный баланс фосфатов, построенная на механизмах обратной связи [73]



Примечание: Плюсами отмечены активирующие влияния, минусами — ингибирующие. По современным представлениям регуляция системного баланса Pi опосредована тремя основными («классическими») эндокринными факторами, вырабатываемыми в почках, костях и околощитовидных железах — кальцитриолом, фактором роста фибробластов 23 (FGF23, fibroblast growth factor 23) и паратиреоидным гормоном (PTH) соответственно. Взаимодействие между ними построено по типу положительных и отрицательных обратных связей. Ретенция Pi приводит к снижению анаболизма и увеличение катаболизма кальцитриола в тубулярном эпителии почки, стимуляции образования PTH и FGF23. Кальцитриол (синонимы: витамин D, D-гормон, дигидроксикальциферол) образуется в тубулярном эпителии, его взаимодействие с VDR (рецептор витамина D — Vitamin D Receptor) увеличивает экспрессию генов натрий-фосфатных котранспортеров (NPT2a в почке и NPT2b в кишке) и стимулирует почечную и кишечную абсорбцию Pi; на уровне паращитовидных желез негативно регулирует экспрессию генов PTH и кальций-чувствительного рецептора (CaSR); кальцитриол осуществляет позитивную регуляцию экспрессии гена Klotho. PTH является фосфотонином, подавляющим реабсорбцию Pi почками, за счет интернализации NPT2a в клетках эпителия проксимальных канальцев; стимулирует образование кальцитриола и Klotho в почке и FGF23 — в остеоцитах. Фактор роста фибробластов 23 (FGF23) синтезируется клетками кости и стимулирует фосфатурию, регулирует экспрессию натрий-фосфатных транспортеров (NPT2a, NPT2c) в проксимальном отделе нефрона; модулирует активность энзимов Cyp24a1 и Cyp27b1, приводя к усилению катаболизма и снижению анаболизма кальцитриола, ослаблению геномного контроля продукции PTH и снижению интестинальной абсорбции Pi. Органы-мишени для FGF23 определяются коэкспрессией на мембране клеток его рецептора (FGFR) и корецептора, образующегося в тубулярном эпителии трансмембранного белка Klotho. Последний связывается с FGFR и С-концевым участком FGF23, что приводит к конвертации канонических FGFR в высокоаффинные специфические.

Рисунок 2. Последовательность, взаимосвязи и эффекты основных событий, связанных с паракринной и эндокринной дисрегуляцией обмена неорганического фосфата



Примечание: Pi — неорганический фосфат; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ГМК — гладкомышечные клетки; ПЩЖ — паращитовидные железы; pKlotho — Klotho в паращитовидных железах; rKlotho — почечный пул Klotho; vKlotho — сосудистый пул Klotho; sKlotho — циркулирующий Klotho; Wnt — сигнальный путь Wingless/integration; iWnt — эндогенные ингибиторы Wnt; BMP — костные морфогенетические белки; FGF23 — фактор роста фибробластов 23; FGFR — рецепторы фактора роста фибробластов 23; PTH — паратгормон; 1,25D — кальцитриол; ВПТГ — вторичный гиперпаратиреоз; ЭМТ — эндотелиально-мезенхимальная трансдифференцировка; PAC — ренин-ангиотензиновая система; стрелка вверх — активация/увеличение; стрелка вниз — торможение/снижение.

на фоне увеличения системной активности ренина и концентрации ангиотензина II [78]. Высокие дозы VDR-активаторов стимулируют процессы кальцификации матрикса, а низкие — снижают. Это объясняется VDR-опосредованной активацией экспрессии генов Runx2 и остеокальцина, определяющих трансдифференцировку ГМК в клетки остеохондробластического ряда [79, 80].

В многочисленных клинических исследованиях показана связь между снижением уровня 25 (OH) D_3 — предшественника кальцитриола и сердечно-сосудистыми изменениями: артериальной гипертензией, функцией миокарда, сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью в популяциях без патологии почек [81–86].

Клеточные и молекулярные механизмы благоприятных кардиоваскулярных эффектов активации VDR определяются нисходящей активацией значительного количества генов, участвующих в клеточных событиях. Эти эффекты связаны, в частности, с негативной эндокринной регуляцией кальцитриолом компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и улучшением функции эндотелия, снижением экспрессии NF-kB, окислительного стресса, воспаления и увеличения образования NO [87].

Паратиреоидный гормон

Наличие рецепторов PTH в ГМК, эндотелии, кардиомиоцитах позволяет предполагать роль этого гормона в патофизиологии ССБ [88]. Хотя вероятные молекулярные механизмы остаются не исследованными детально, они могут быть связаны с активацией внутриклеточных сигнальных путей (циклического аденозинмонофосфата, АМФ; фосфолипаз, протеинкиназ A и C, ERK —

extracellular signal-regulated kinase; увеличением содержания внутриклеточного Ca), участвующих в развитии гипертрофии кардиомиоцитов, артериальной гипертензии, процессах атеросклероза и сосудистой кальцификации [89]. Клинические данные предполагают подобную связь, поскольку больные и с первичным, и со вторичным гиперпаратиреозом имеют похожий фенотип кардиоваскулярных расстройств — сосудистую и клапанную кальцификацию, дисфункцию эндотелия и повышенный риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [90, 91]. Примечательно, что этот риск сохраняется в группах лиц с повышением PTH в пределах нормальных значений, без развития гиперпаратиреоза как такового и вне зависимости от состояния функции почек [92, 93]. В недавно проведенных исследованиях была показана возможность снижения выраженности кальцификации и степени ригидности периферических артерий на фоне коррекции вторичного гиперпаратиреоза при аллостерической активации кальцийчувствительного рецептора (CaSR) у больных на диализе [94]. Вместе с тем можно предполагать, что связь между PTH и сердечно-сосудистыми изменениями в значительной степени опосредована другими факторами, одновременно регулирующими образование PTH и имеющими самостоятельные кардиоваскулярные эффекты. В частности, образование PTH относится к третичным ответам со стороны фосфатрегулирующих систем, поскольку оно жестко контролируется кальцитриолом и осью FGF23/Klotho (рис. 1). Кроме того, известно, что увеличение PTH происходит вследствие активации минералкортикоидного рецептора и может быть симптомом альдостеронизма, частого проявления ХБП и ССБ [95].

FGF23 и Klotho

Выраженное повышение образования FGF23 и снижение его корецептора Klotho являются типичными признаками стойкого позитивного баланса Pi в организме у больных с ренальной дисфункцией. Интересно, что, помимо снижения СКФ, другими факторами повышения системного уровня FGF23 являются традиционные предикторы кардиоваскулярного риска — возраст, курение, ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет и воспаление [96–98]. Клинические наблюдения указывают на связь между уровнем FGF23 в циркуляции и риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при ХБП [98–102]. Накапливаются данные о FGF23 как кардиоваскулярном факторе риска для общей популяции. В недавно проведенных исследованиях показано, что даже умеренное повышение FGF23 ассоциировано с основными неблагоприятными событиями у лиц без существенного нарушения функции почек [103, 104]. Повышение FGF23 может также рассматриваться как популяционный фактор риска, определяющий риски кардиоваскулярных событий независимо от традиционных факторов риска, других детерминант кальций-фосфатного метаболизма, а также массы миокарда и состояния стенки артерий у пациентов без явного снижения СКФ [104, 105]. Увеличение рисков при повышении FGF23 также опосредовано прогрессированием гипертрофии и дисфункции миокарда [106, 107]. Так, более высокий уровень FGF23 был независимо связан с ГЛЖ в большой когорте больных ХБП различной расовой принадлежности [108]. Клинические данные свидетельствуют о наличии прямых связей между уровнем FGF23 и массой левого желудочка, а также его фракцией выброса, независимых от уровня функции почек и других показателей фосфатного обмена [109]. Также установлено, что прогрессирование ГЛЖ у лиц со стабильным артериальным давлением прямо коррелирует с соотношением FGF23/Klotho [110]. Проспективное трехгодичное обсервационное наблюдение за группой пациентов с ХБП показало увеличение риска развития декомпенсированной сердечной недостаточности и/или кардиальной смерти в 4,5 раза среди лиц, имевших значения FGF23 в пределах третьего тертиля, в сравнении с пациентами, у которых показатели соответствовали первому тертилю [111].

Ряд экспериментальных моделей проливает свет на вероятные механизмы кардиальных эффектов FGF23. Воздействие FGF23 на культуру кардиомиоцитов приводит к типичным молекулярным событиям, свойственных развитию гипертрофии миокарда, активации предсердного и мозгового натрийуретических пептидов, диспропорции синтеза α и β тяжелых цепей миозина, вероятно, на фоне реактивации фетальных генетических программ [108, 112, 113]. В экспериментах in vivo продемонстрировано, что миокардиальные эффекты FGF23 опосредованы его каноническим рецептором, не зависят от присутствия Klotho и опосредованы активацией сигнального пути calcineurin-NFAT [112]. Эти данные позволяют предполагать, что резкое увеличение FGF23 в циркуляции может приводить к дисбалансу паракринной регуляции миокарда другими FGF (FGF2, FGF16, FGF21) за счет конкурентного связывания с каноническими FGFR 1-го типа, хотя детали такого взаимодействия пока не известны [114].

Повышение FGF23 имеет сильную связь с атеросклеротическими событиями — инфарктом миокарда, ампутациями конечностей, инсультом

у больных с выраженной дисфункцией почек [115, 116]. В отдельных работах показано нарушение эндотелиальной функции в популяции пожилых лиц без ХБП с повышением циркулирующего FGF23 [121], хотя ассоциация последнего с развитием атеросклероза и артериальной кальцификации вне явной ренальной дисфункции не столь очевидна [117–120].

Фенотипы экспериментальных моделей нокаута или сниженной экспрессии гена Klotho (Klotho — в греческой мифологии мойра, прядущая нить жизни), характеризуются системными проявлениями ускоренного старения и преждевременной смерти, а гомеостатические сдвиги весьма напоминают клиническую картину прогрессирующих нарушений обмена Pi у больных ХБП — гиперфосфатемию, повышение FGF23, развитие гиперпаратиреоза, остеопении, сосудистой кальцификации [122, 123]. Системные сердечно-сосудистые эффекты рецепторного взаимодействия FGF23 и Klotho могут быть опосредованы активацией ренин-ангиотензиновой системы из-за снижения образования кальцитриола и супрессии гена ангиотензинконвертазы 2 [124].

Основным местом продукции FGF23 являются остеоциты, а белка Klotho — почечные канальцы, паращитовидные железы и хороидное сплетение [125]. Вместе с тем показана экспрессия обоих протеинов и их матричной рибонуклеиновой кислоты в артериальной стенке, а FGF23 также обнаружен в миокарде [126, 127]. Локальное снижение экспрессии обоих протеинов наблюдалось при прогрессировании ренальной дисфункции и артериальной кальцификации [128, 129]. В пределах сосудистой стенки также представлены рецепторы FGF23 первого и третьего типов [126]. Всё это позволяет предполагать существенную роль рецепторного взаимодействия FGF23 и Klotho в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы, хотя значение локальной экспрессии этих молекул в сердечно-сосудистой системе остается предметом изучения. Известно, что увеличение активности Klotho путем супплементации или генетических манипуляций значительно тормозит процессы сосудистой кальцификации в экспериментальных моделях ХБП [129]. Коэкспрессия FGF23 и Klotho обнаруживается преимущественно в кальцифицированных бляшках коронарных артерий [126, 127], что позволяет предполагать двоякую роль FGF23 и Klotho в развитии сосудистой кальцификации. С одной стороны, их первичный дефицит (генетический, ХБП) стимулирует развитие артериальной кальцификации; с другой стороны, недостаточная способность клеток в очаге кальцификации к синтезу FGF23 и Klotho может быть фактором, усиливающим прогрессирование уже начавшейся минерализации стенки сосуда.

Циркулирующая форма белка α-Klotho образуется в результате альтернативного сплайсинга транскрипта α-Klotho или путем высвобождения в кровоток экстрацеллюлярного домена мембраносвязанного α-Klotho [130]. В отличие от последнего, выполняющего роль ко-рецептора FGF23, циркулирующая форма α-Klotho имеет биологические функции гормонального фактора и, вероятно, играет существенную роль в предупреждении старения, оксидативного стресса, модуляции ионного транспорта и Wnt-сигналинга [62]. Эффекты белка Klotho в отношении сосудов заключаются в его способности подавлять процессы репрограммирования ГМК, индуцированные высоким содержанием Pi [128]. Также известны свойства Klotho как модулятора противовоспалительных эффектов [129] в эндотелии и ГМК [131, 132]. Циркулирующая форма Klotho обладает способностью снижать оксидативные процессы через активацию FoxO и увеличение экспрессии супероксиддисмутазы [133] и, по-видимому, вовлечена в процессы эндотелиальной интеграции и функции [134, 135]. Связь Klotho с продолжительностью жизни может быть опосредована торможением сигнальных путей инсулин/IGF-1 [136] и TGF-β при связывании с рецептором второго типа [137]. Последнее может иметь системное значение и касаться развития интерстициального фиброза, фибропластических изменений стенки сосудов и миокарда. В пределах миокарда Klotho экспрессируется только в синоатриальном узле; предполагается, что Klotho участвует в его функциональной интеграции [138]. Дисфункция синоатриального узла и дизритмия может объяснять высокую частоту внезапной смерти у Klotho-животных [138], а также быть причиной фибрилляции предсердий в клинических ситуациях [139].

Имеющиеся экспериментальные данные указывают на то, что Klotho способен существенно ослаблять негативные функциональные сосудистые эффекты, индуцируемые FGF23 [140]. Установлена зависимость между дефицитом Klotho и развитием гипертрофии сердца, независимой от артериальной гипертензии [108], и тяжестью ИБС [127]. Повышение системной продукции FGF23 или его образования в миокарде, по-видимому, опосредует развитие гипертрофии миокарда поскольку и внутримиокардиальное, и системное введение FGF23 приводило к ГЛЖ в экспериментальной модели ХБП. В то же время блокада FGFR уменьшала проявления гипертрофии без влияния на артериальное давление [108]. Выдвинуты предполо-

жения о том, что Klotho может обладать прямым действием на кардиомиоциты. В частности, в этом номере журнала представлено экспериментальное исследование, в котором продемонстрирована независимая от FGF23 связь между снижением Klotho в почке и прогрессированием гипертрофии миокарда [141]. Одним из возможных механизмов является опосредованная Klotho модуляция экзоцитоза потенциалзависимых катионных каналов TRPC6 (transient receptor potential channel 6) в кардиомиоцитах [142]. Кроме того, недавно опубликованные экспериментальные данные свидетельствуют о комплексном влиянии дисбаланса циркулирующих Klotho и FGF23 на ремоделирование миокарда в результате ингибирования фибропластических изменений и гипертрофии опосредованных TGF-β1, ангиотензином II, увеличением содержания Pi [143], а также снижения стресс-индуцированного апоптоза кардиомиоцитов [144].

Генетический дефицит Klotho может играть существенную роль в процессах старения, включающих и изменения в сердечно-сосудистой системе, путем взаимодействия с Wnt [62]. Напротив, введение экзогенного Klotho экспериментальным животным блокирует эти процессы в эндотелиальных клетках [145] и фибробластах [131, 146]. Между Wnt и Klotho существует механизм контррегуляции: Wnt стимулирует образование Klotho, в то время как Klotho подавляет активность Wnt, связываясь с различными лигандами данного сигнального пути [62, 131]. Эти данные позволяют предполагать, что депрессия Wnt наряду с дисфункцией почек является существенным фактором снижения сосудистого пула Klotho и индукции процессов старения клеточных популяций в пределах сердечно-сосудистой системы [147, 148].

Заключение

Таким образом, к настоящему времени накоплены достаточные клинические и экспериментальные данные, указывающие на то, что: нарушения обмена неорганического Pi ассоциированы с возникновением и прогрессированием специфических кардиоваскулярных изменений; основными и тесно взаимосвязанными механизмами, определяющими широкий спектр негативных влияний ретенции Pi на сердце и сосуды, являются образование неорганических соединений Pi в матриксе и внутри клеток, а также дисбаланс молекулярных факторов паракринной и эндокринной регуляции Pi; потенциальная модифицируемость факторов дисбаланса фосфатного обмена может стать основой развития отдельного направления сердечно-сосудистой профилактики.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (проект № 13–04–01886).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов. / The author declares no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group.KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease — Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl. 2009;113:S1–S130.

2. Смирнов А. В., Шилов Е. М., Добронравов В. А. и др. Национальные рекомендации. хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению Национальные рекомендации. Нефрология. 2012;16(1):89–115. [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA et al. National guidelines. Chronic kidney disease: principles of screening, diagnostic, prophylaxis and approaches to treatment. Nephrologiya. 2012;16(1):89–115. In Russian].

3. Смирнов А. В., Добронравов В. А., Каюков И. Г. Проблема хронической болезни почек в современной медицине. Артериальная гипертензия. 2006;12(3):185–193. [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kaukov IG. The problem of chronic kidney disease in contemporary medicine. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2006;12(3):185–193. In Russian].

4. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. Kidney Int. 2011;80(1):93–104.

5. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J. 2012;33(13):1635–1701.

6. Смирнов А. В., Добронравов В. А., Каюков И. Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. Нефрология. 2005;9(3):7–15. [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kaukov IG. The cardiorenal continuum: pathogenetic grounds of the preventive nephrology. Nephrologiya. 2005;9(3):7–15. In Russian].

7. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD. et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2005;16(2):520–528.

8. McGovern AP, de Lusignan S, van Vlymen J et al. Serum phosphate as a risk factor for cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: a large community based cohort study. PLoS One. 2013;8(9): e74996.

9. Kendrick J, Kestenbaum B, Chonchol M. Phosphate and cardiovascular disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2011;18 (2):113–119.

10. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. Hypertension. 1999;33(5):1111–1117.

11. Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ et al. Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the Rotterdam Study. Stroke. 2003;34(10):2367–2372.

12. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. N Engl J Med. 2008;358(13):1336–1345.

13. Olson JC, Edmundowicz D, Becker DJ, Kuller LH, Orchard TJ. Coronary calcium in adults with type 1 diabetes: a stronger correlate of clinical coronary artery disease in men than in women. Diabetes. 2000;49 (9):1571–1578.

14. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. Nephrol Dial Transplant. 2003;18 (9):1731–1740.

15. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. J Am Med Assoc. 2002;287(12):1548–1555.

16. Hunt JL, Fairman R, Mitchell ME et al. Bone formation in carotid plaques: a clinicopathological study. Stroke. 2002;33 (5):1214–1219.

17. Edmonds ME, Morrison N, Laws JW, Watkins PJ. Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. Br Med J (Clin Res Ed). 1982;284(6320):928–930.

18. Micheletti RG, Fishbein GA, Currier JS, Fishbein MC. Monckeberg sclerosis revisited: a clarification of the histologic definition of Monckeberg sclerosis. Arch Pathol Lab Med. 2008;132 (1):43–47.

19. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. N Engl J Med. 2000;342(20):1478–1483.

20. Ix JH, De Boer IH, Peralta CA et al. Serum phosphorus concentrations and arterial stiffness among individuals with normal kidney function to moderate kidney disease in MESA. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(3):609–615.

21. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. J Am Soc Nephrol. 2009;20(2):381–387.

22. Foley RN., Collins AJ., Herzog CA., Ishani A., Kalra PA. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. J Am Soc Nephrol. 2009;20 (2):397–404.

23. Kendrick J, Ix JH, Targher G, Smits G, Chonchol M. Relation of serum phosphorus levels to ankle brachial pressure index (from the Third National Health and Nutrition Examination Survey). Am J Cardiol. 2010;106(4):564–568.

24. Li JW, Xu C, Fan Y, Wang Y, Xiao YB. Can serum levels of alkaline phosphatase and phosphate predict cardiovascular diseases and total mortality in individuals with preserved renal function? A systemic review and meta-analysis. PLoS One. 2014;9 (7): e102276.

25. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. J Am Med Assoc. 2011;305 (11):1119–1127.

26. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N Engl J Med. 1990;322(22):1561–1566.

27. Park M, Hsu CY, Li Y et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group Associations between kidney function and subclinical cardiac abnormalities in CKD. J Am Soc Nephrol. 2012;23(10):1725–1734.

28. Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. Semin Dial. 2003;16 (2):101–105.

29. Strozecki P, Adamowicz A, Nartowicz E, Odrowaz-Sypniewska G, Wiodarczyk Z, Manitius J. Parathormone, calcium, phosphorus, and left ventricular structure and function in normotensive hemodialysis patients. Ren Fail 2001;23(1):115–126.

30. Galetta F, Cupisti A, Franzoni F et al. Changes in heart rate variability in chronic uremic patients during ultrafiltration and hemodialysis. Blood Purif. 2001;19(4):395–400.

31. Culleton BF, Walsh M, Karenbach SW et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. J Am Med Assoc. 2007;298(11):1291–1299.

32. Yamamoto KT, Robinson-Cohen C, de Oliveira MC et al. Dietary phosphorus is associated with greater left ventricular mass. Kidney Int. 2013;83(4):707–714.

33. Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone and cardiovascular disease in hemodialysis patients. The USRDS waves 1,3 and 4 study. J Am Soc Nephrol. 2005;16(6):1788–1793.

34. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2004;15(8):2208–2218.

35. Chonchol M, Dale R, Schrier RW, Estacio R. Serum phosphorus and cardiovascular mortality in type 2 diabetes. Am J Med. 2009;122(4):380–386.

36. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. Circulation. 2005;112(17):2627–2633.

37. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. Arch Intern Med. 2007;167(9):879–885.

38. Foley RN, Collins AJ, Ishani A, Kalra PA. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-swelling adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Am Heart J. 2008;156(3):556–563.

39. Hruska K, Mathew S, Lund R, Fang Y, Sugatani T. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease: does phosphate qualify? Kidney Int Suppl. 2011;79(121): S9-S13.

40. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis. 2008;52(3):519–530.

41.Grandi NC, Brenner H, Hahmann H et al. Calcium, phosphate and the risk of cardiovascular events and all-cause mortality in a population with stable coronary heart disease. Heart. 2012;98(12):926–933.

42.Van Hemelrijck M, Michaelsson K, Linseisen J, Rohrmann S. Calcium intake and serum concentration in relation to risk of cardiovascular death in NHANES III. PLoS One. 2013;8 (4): e61037.

43. Li K, Kaaks R, Linseisen J, Rohrmann S. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC — Heidelberg). Heart. 2012;98(12):920–925.

44. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. Br Med J. 2010;341: e3691.

45. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomized controlled trial. Br Med J. 2008;336(7638):262–266.

46. Wang X, Chen H, Ouyang Y et al. Dietary calcium intake and mortality risk from cardiovascular disease and all causes: a meta-analysis of prospective cohort studies. BMC Med. 2014;12 (1):158.

47. Bolland MJ, Grey A, Reid IR. Calcium supplements and cardiovascular risk: 5 years on. Ther Adv Drug Saf. 2013;4 (5):199–210.

48.Sage AP, Lu J, Tintut Y, Demer LL. Hyperphosphatemia-induced nanocrystals upregulate the expression of bone morphogenetic protein-2 and osteopontin genes in mouse smooth muscle cells in vitro. Kidney Int. 2011;79(4):414–422.

49.Villa-Bellosta R, Sorribas V. Phosphonoformic acid prevents vascular smooth muscle cell calcification by inhibiting calcium-phosphate deposition. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009;29(5):761–766.

50. 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(5): e28-e34.

51. Khoshniat S, Bourgine A, Julien M et al. Phosphate-dependent stimulation of MGP and OPN expression in osteoblasts via the ERK1/2 pathway is modulated by calcium. Bone. 2010;48 (4):894–902.

52. Kuro-o M. Klotho, phosphate and FGF-23 in ageing and disturbed mineral metabolism. Nat Rev Nephrol. 2013;9 (11):650–660.

53. Smith ER, Ford ML, Tomlinson LA, Rajkumar C, McMahon LP, Holt SG. Phosphorylated fetuin-A-containing calciprotein particles are associated with aortic stiffness and a procalcific milieu in patients with pre-dialysis CKD. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(5):1957–1966.

54. Steitz SA, Speer MY, Curinga G et al. Smooth muscle cell phenotypic transition associated with calcification: up-regulation of Cbfa1 and down-regulation of smooth muscle lineage markers. Circ Res. 2001;89(12):1147–1154.

55. Speer MY, Li X, Hiremath PG, Giachelli CM. Runx2/Cbfa1. but not loss of myocardin, is required for smooth muscle cell lineage reprogramming toward osteochondrogenesis. J Cell Biochem. 2010;110(4):935–947.

56. Shioi ANY, Jono S, Koyama H, Hosoi M, Morii H. Beta-glycerophosphate accelerates calcification in cultured bovine vascular smooth muscle cells. Arterioscler Throm Vasc Biol. 1995;15 (11):2003–2009.

57. Chen NX, O'Neill KD, Duan D, Moe SM. Phosphorus and uremic serum up-regulate osteopontin expression in vascular smooth muscle cells. Kidney Int. 2002;62(5):1724–1731.

58. Mathew S, Tustison KS, Sugatani T, Chaudhary LR, Rifas L, Hruska KA. The mechanism of phosphorus as a cardiovascular risk factor in CKD. J Am Soc Nephrol. 2008;19(6): 1092–1105.

59. Gittenberger-de Groot AC, Winter EM, Bartelings MM et al. The arterial and cardiac epicardium in development, disease and repair. Differentiation. 2012;84(1):41–53.

60. Von Gise A, Pu WT. Endocardial and epicardial epithelial to mesenchymal transitions in heart development and disease. Circ. Res. 2012;110(12):1628–1645.

61. Mill C, George SJ. Wnt signalling in smooth muscle cells and its role in cardiovascular disorders. Cardiovasc Res. 2012;95 (2):233–240.

62. Liu H, Fergusson MM, Castilho RM et al. Augmented Wnt signaling in a mammalian model of accelerated aging. Science. 2007;317(5839):803–806.

63. Kawakami T, Ren S, Duffield JS. Wnt signalling in kidney diseases: dual roles in renal injury and repair. J Pathol. 2013;229 (2):221–231.

64. Kamiya N, Kobayashi T, Mochida Y et al. Wnt inhibitors Dkk1 and Sost are downstream targets of BMP signaling through the type IA receptor (BMPRIA) in osteoblasts. J Bone Miner Res. 2010;25(2):200–210.

65. Ueland T, Otterdal K, Lekva T et al. Dickkopf-1 enhances inflammatory interaction between platelets and endothelial cells and shows increased expression in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009;29(8):1228–1234.

66. Sabbagh Y, Graciolli FG, O'Brien S et al. Repression of osteocyte Wnt/β-catenin signaling is an early event in the progression of renal osteodystrophy. J Bone Miner Res. 2012;27 (8):1757–1772.

67. Li X, Yang HY, Giachelli CM. BMP-2 promotes phosphate uptake, phenotypic modulation, and calcification of human vascular smooth muscle cells. Atherosclerosis. 2008;199(2):271–277.

68. Cheng SL, Shao JS, Behrmann A, Krchma K, Towler DA. Dkk1 and MSX2-Wnt7b signaling reciprocally regulate the endothelial-mesenchymal transition in aortic endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013;33(7):1679–1689.

69. Askevold ET, Gullestad L, Aakhus S et al. Secreted Wnt modulators in symptomatic aortic stenosis. J Am Heart Assoc. 2012;1(6): e002261.

70. Garcia-Martín A, Reyes-Garcia R, García-Fontana B et al..Relationship of Dickkopf1 (DKK1) with cardiovascular disease and bone metabolism in caucasian type 2 diabetes mellitus. PLoS One. 2014;9(11): e111703.

71. Wang L, Hu XB, Zhang W et al. Dickkopf –1 as a novel predictor is associated with risk stratification by GRACE risk scores for predictive value in patients with acute coronary syndrome: a retrospective research. PLoS One. 2013;8(1): e54731.

72. Fang Y, Ginsberg C, Seifert M et al. CKD-induced wingless/integration1 inhibitors and phosphorus cause the CKD-mineral and bone disorder. J Am Soc Nephrol. 2014;25 (8):1760–1773.

73. Добронравов В. А. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23 и klotho. Нефрология. 2011;15(4):11–20. [Dobronravov VA. Modern view on the pathogenesis of the secondary hyperparathyreosis: the role of fibroblast growth factor and Klotho. Nephrologiya. 2011;15(4):11–20. In Russian].

74. Смирнов А. В., Волков М. М., Добронравов В. А. Кардиопротективные эффекты D-гормона у больных с хронической болезнью почек: обзор литературы и собственные данные. Нефрология. 2009;13(1):30–38. [Smirnov AV, Volkov MM, Do bronravov VA. Cardioprotective effects of D-hormone in patients with chronic kidney disease: literature review and personal data. Nephrologiya. 2009;13(1):30–38. In Russian].

75. Nigwekar SU, Thadhani R. Vitamin D receptor activation: cardiovascular and renal implications. Kidney Int Suppl (2011). 2013;3(5):427–430.

76. Li YC. Vitamin D: roles in renal and cardiovascular protection. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2012;21(1):72–79.

77.Weishaar RE, Kim SN, Saunders DE, Simspon RU. Involvement of vitamin D3 with cardiovascular function. III. Effects on physical and morphological properties. Am J Physiol. 1990;258 (1 Pt. 1): E134-E142.

78. Xiang W, Kong J, Chen S et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. Am. J. Physiol. Endocrinol Metab. 2005;288(1):125–132.

79. Mathew S, Lund RJ, Chaudhary LR, Geurs T, Hruska KA. Vitamin D receptor activators can protect against vascular calcification. J Am Soc Nephrol. 2008;19(8):1509–1519.

80. Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR, Ststopolsky E. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. Kidney Int. 2007;72(6):709–715.

81. Kokot F, Pietrek J, Srokowska S et al. 25-hydroxyvitamin D in patients with essential hypertension. Clin Nephrol. 1981;16 (4):188–192.

82. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. J Hypertens. 2011;29(4):636–645.

83. Pilz S, Marz W, Wellnitz B et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large

cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93 (10):3927–3935.

84. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. Circulation. 2008;117(4): 503–511.

85. Pilz S, Iodice S, Zittermann A, Grant WB, Grandini S. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. Am J Kidney Dis. 2011;58(3):374–382.

86. Drechsler C, Verduijn M, Pilz S et al. Vitamin D status and clinical outcomes in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(3):1024–1032.

87. Abu el Maaty MA, Gad MZ. Vitamin D deficiency and cardiovascular disease: potential mechanisms and novel perspectives. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2013;59(6):479–488.

88. Clemens TL, Cormier S, Eichinger A et al. Parathyroid hormone-related protein and its receptors: nuclear functions and roles in the renal and cardiovascular systems, the placental trophoblasts and the pancreatic islets. Br J Pharmacol. 2001;134(6): 1113–1136.

89. Goettsch C, Iwata H, Aikawa E. Parathyroid hormone: critical bridge between bone metabolism and cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34(7):1333–1335.

90.Macfarlane DP, Yu N, Leese GP. Subclinical and asymptomatic parathyroid disease: implications of emerging data. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013;1(4):329–340.

91. Bosworth C, Sachs MC, Duprez D et al. Parathyroid hormone and arterial dysfunction in the multi-ethnic study of atherosclerosis. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;79(3):429–436.

92.Hagström E, Hellman P, Larsson TE et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. Circulation. 2009;119(21):2765–2771.

93.Hagström E, Michaëlsson K, Melhus H et al. Plasma-parathyroid hormone is associated with subclinical and clinical atherosclerotic disease in 2 community-based cohorts. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34(7):1567–1573.

94. Nakayama K, Nakao K, Takatori Y et al. Long-term effect of cinacalcet hydrochloride on abdominal aortic calcification in patients on hemodialysis with secondary hyperparathyroidism. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2013;7:25–33.

95. Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B et al. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease. Metabolism. 2014;63(1):20–31.

96. Gutierrez OM, Wolf M, Taylor EN. Fibroblast growth factor 23, cardiovascular disease risk factors, and phosphorus intake in the Health Professionals Follow-up Study. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(12):2871–2878.

97.Manghat P, Fraser WD, Wierzbicki AS et al. Fibroblast growth factor-23 is associated with C-reactive protein, serum phosphate and bone mineral density in chronic kidney disease. Osteoporos Int. 2010;21(11):1853–1861.

98. Isakova T, Xie H, Yang W et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group: fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. J Am Med Assoc. 2011;305(23):2432–2439.

99. Fliser D, Kollerits B, Neyer U et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. J Am Soc Nephrol. 2007;18(9):2600–2608.

100. Wolf M, Molnar MZ, Amaral AP et al. Elevated fibroblast growth factor 23 is a risk factor for kidney transplant loss and mortality. J Am Soc Nephrol. 2011;22(5):956–966.

101. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 2008;359(6):584–592.

102. Lundberg S, Qureshi AR, Olivecrona S, Gunnarsson I, Jacobson SH, Larsson TE. FGF23, albuminuria, and disease progression in patients with chronic IgA nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7(5):727–734.

103. Ix JH, Katz R, Kestenbaum BR et al. Fibroblast growth factor-23 and death, heart failure, and cardiovascular events in community-living individuals: CHS (Cardiovascular Health Study). J Am Coll Cardiol. 2012;60(3):200–207.

104. Ärnlöv J, Carlsson AC, Sundström J et al. Higher fibroblast growth factor-23 increases the risk of all-cause and cardiovascular mortality in the community. Kidney Int. 2013;83(1):160–166.

105. Ärnlöv J, Carlsson AC, Sundström J et al. Serum FGF23 and Risk of Cardiovascular Events in Relation to Mineral Metabolism and Cardiovascular Pathology. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(5):781–786.

106. Jovanovich A, Ix JH, Gottdiener J et al. Fibroblast growth factor 23, left ventricular mass, and left ventricular hypertrophy in community-dwelling older adults. Atherosclerosis. 2013;231 (1):114–119.

107. Scialla JJ, Xie H, Rahman M et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD. J Am Soc Nephrol. 2014;25(2):349–360.

108. Faul C, Amaral AP, Oskouei B et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. J Clin Invest. 2011;121(11):4393–4408.

109. Shibata K, Fujita S, Morita H et al.Association between circulating fibroblast growth factor 23, α-Klotho, and the left ventricular ejection fraction and left ventricular mass in cardiology inpatients. PLoS One. 2013;8 (9): e73184.

110. Seifert ME, de Las Fuentes L, Ginsberg C et al. Left ventricular mass progression despite stable blood pressure and kidney function in stage 3 chronic kidney disease. Am J Nephrol. 2014;39(5):392–399.

111. Seiler S, Rogacev KS, Roth HJ et al. Associations of FGF-23 and sKlotho with cardiovascular outcomes among patients with CKD stages 2–4. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(6): 1049–1058.

112. Molkentin JD, Lu J, Antos C et al. A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy. Cell. 1998;93(2): 215–228.

113. Komuro I, Yazaki Y. Control of cardiac gene expression by mechanical stress. Annu Rev Physiol. 1993;55:55–75.

114. Itoh N, Ohta H. Pathophysiological roles of FGF signaling in the heart. Front Physiol. 2013;4:247.

115. Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS et al. FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. J Am Soc Nephrol. 2011;22(10):1913–1922.

116. Seiler S, Reichart B, Roth D, Seibert E., Fliser D., Heine G. H. FGF-23 and future cardiovascular events in patients with chronic kidney disease before initiation of dialysis treatment. Nephrol Dial Transplant. 2010;25(12):3983–3989.

117. Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM et al. The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: the Heart and Soul Study. Ann Intern Med. 2010;152(10):640–648.

118. Taylor EN, Rimm EB, Stampfer MJ, Curhan GC. Plasma fibroblast growth factor 23, parathyroid hormone, phosphorus, and risk of coronary heart disease. Am Heart J. 2011;161(5): 956–962.

119. Srivaths PR, Goldstein SL, Silverstein DM, Krishnamurthy R., Brewer E. D. Elevated FGF 23 and phosphorus are associated with coronary calcification in hemodialysis patients. Pediatr Nephrol. 2011;26(6):945–991.

120. Roos M, Lutz J, Salmhofer H et al. Relation between plasma fibroblast growth factor-23, serum fetuin-A levels and coronary artery calcification evaluated by multislice computed tomography in patients with normal kidney function. Clin Endocrinol (Oxf). 2008;68(4):660–665.

121. Mirza MA, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. Atherosclerosis. 2009;205(2):385–390.

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

123. Kuro-o M. Phosphate and klotho. Kidney Int. 2011; 79(121):S20-S23.

124. Dai B, David V, Martin A et al. A comparative transcriptome analysis identifying FGF23 regulated genes in the kidney of a mouse CKD model. PLoS One. 2012;7(9): e44161.

125. Lim K, Lu T.S, Molostvov G et al. Vascular Klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23. Circulation. 2012;125(18):2243–2255.

126. Van Venrooij NA, Pereira RC, Tintut Y et al. FGF23 protein expression in coronary arteries is associated with impaired kidney function. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(8):1525–1532.

127. Navarro-González JF, Donate-Correa J et al. Reduced Klotho is associated with the presence and severity of coronary artery disease. Heart. 2014;100(1):34–40.

128. Hu MC, Shi M, Zhang J et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2011;22(1):124–136.

129. Zhao Y, Banerjee S, Dey N et al. Klotho depletion contributes to increased inflammation in kidney of the db/db mouse model of diabetes via RelA (serine)536 phosphorylation. Diabetes. 2011;60(7):1907–1916.

130. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Secreted klotho and chronic kidney disease. Adv Exp Med Biol. 2012;728:126–157.

131. De Oliveira RM, Klotho RNAi induces premature senescence of human cells via a p53/p21 dependent pathway. FEBS Lett. 2006;580(24):5753–5758.

132. Nakano-Kurimoto R, Ikeda K et al. Replicative senescence of vascular smooth muscle cells enhances the calcification through initiating the osteoblastic transition. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009;297(5):1673–1684.

133. Kuroo M. Klotho as a regulator of oxidative stress and senescence. Biol Chem. 2008;389(3):233–241.

134. Kusaba T, Okigawa M, Matui A et al. Klotho is associated with VEGF receptor-2 and the transient receptor potential canonical-1 Ca^{2+} channel to maintain endothelial integrity. Proc Natl Acad Sci USA. 2010;107(45):19308–19313.

135. Nagai R, Saito Y, Ohyama Y et al. Endothelial dysfunction in the klotho mouse and downregulation of klotho gene expression in various animal models of vascular and metabolic diseases. Cell Mol Life Sci. 2000;57(5):738–746.

136. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. Science. 2005;309 (5742):1829–1833.

137. Doi S, Zou Y, Togao O et al. Klotho inhibits transforming growth factor -beta1 (TGF -beta1) signaling and suppresses renal fibrosis and cancer metastasis in mice. J Biol Chem. 2011;286(10): 8655–8665.

138. Takeshita K, Fujimori T, Kurotaki Y et al. Sinoatrial node dysfunction and early unexpected death of mice with a defect of klotho gene expression. Circulation. 2004;109(14):1776–1782.

139. Nowak A, Friedrich B, Artunc F et al. Prognostic value and link to atrial fibrillation of soluble Klotho and FGF23 in hemodialysis patients. PLoS One. 2014;9(7): e100688.

140. Six I, Okazaki H, Gross P et al. Direct, acute effects of Klotho and FGF23 on vascular smooth muscle and endothelium. PLoS One. 2014;9(4): e93423.

141. Богданова Е. О., Береснева О. Н., Семенова Н. Ю. и др. Почечная экспрессия белка αKlotho ассоциирована с гипертрофией миокарда (экспериментальное исследование). Артериальная гипертензия. 2014;20(6):522–530]. [Bogdanova EO, Beresneva ON, Semenova NY et al. Renal αklotho expression is associated with myocardial hypertrophy in spontaneously hypertensive rats (experimental study). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2014;20(6):522–530. In Russian].

142. Xie J, Cha SK, An SW, Kuro-o M., Birnbaumer L, Huang CL. Cardioprotection by Klotho through downregulation of TRPC6 channels in the mouse heart. Nat Commun. 2012;3:1238.

143. Hu MC, Shi M, Cho HJ, et al. Klotho and phosphate are modulators of pathologic uremic cardiac remodeling. J Am Soc Nephrol. 2014; pii: ASN.2014050465

144. Song S, Gao P, Xiao H, Xu Y, Si LY. Klotho suppresses cardiomyocyte apoptosis in mice with stress-induced cardiac injury via downregulation of endoplasmic reticulum stress. PLoS One. 2013;8(12): e82968.

145. Maekawa Y, Ohishi M, Ikushima M et al. Klotho protein diminishes endothelial apoptosis and senescence via a mitogen-activated kinase pathway. Geriatr Gerontol Int. 2011;11(4):510–516.

147. Liu F, Wu S, Ren H, Gu J. Klotho suppresses RIG-I-mediated senescence-associated inflammation. Nat Cell Biol. 2011;13(3):254–262.

148. Fang Y, Ginsberg C, Sugatani T et al. Early chronic kidney disease — mineral bone disorder stimulates vascular calcification. Kidney Int. 2014;85(1):142–150.

149. Kim HR, Nam BY, Kim DW et al. Circulating α-klotho levels in CKD and relationship to progression. Am J Kidney Dis. 2013;61(6):899–909.

Информация об авторе:

Добронравов Владимир Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора научно-исследовательского института нефрологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.