

Циркулирующая форма белка Klotho — новый ингибитор сосудистой кальцификации при хронической болезни почек

Ю. С. Милованов¹, Л. Ю. Милованова¹, М. М. Саблина²,
М. М. Маркина¹, Д. В. Крюкова²

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия

Контактная информация:

Милованов Юрий Сергеевич,
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, кафедра нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования, ул. Трубецкая, д. 8, Москва, Россия, 119991.
Тел.: +7(495)393–24–92.
E-mail: yumil2010@rambler.ru,
yuriymilovanov@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 10.10.14
и принята к печати 03.11.14.

Резюме

Цель исследования. Комплексное изучение взаимосвязи сывороточного уровня белка Klotho с кальцификацией сердца и сосудов у больных хронической болезнью почек (ХБП) 1–5D стадий. **Материалы и методы.** Исследовано 70 пациентов с разными стадиями ХБП, включающими 41 случай хронического гломерулонефрита (ХГН), в том числе 10 при системных заболеваниях, 22 больных тубулоинтерстициальным нефритом (бактериальной, подагрической, лекарственной этиологии) и 7 пациентов с гипертензивным нефросклерозом. Наряду с общеклиническими исследованиями у всех больных с 1–5D стадиями ХБП изучен сывороточный уровень Klotho (иммуноферментный метод ELISA с набором анти-Klotho поликлональных антител). У 57 больных на момент взятия проб крови проводили анализ ригидности сосудов («SphygmoCor», «AtCor Medical», Австралия). **Результаты.** Сывороточная концентрация Klotho различалась среди изученных больных в зависимости от стадии ХБП. При сравнении больных с разными стадиями ХБП оказалось, что снижение концентрации в сыворотке крови больных Klotho при прогрессировании ХБП происходило в обратной корреляционной зависимости от содержания в сыворотке крови неорганического фосфора и интактного паратгормона. У больных ХБП с артериальной гипертензией (n = 49) выявлена связь между снижением уровня Klotho в сыворотке крови и увеличением толщины задней стенки левого желудочка. У этих же больных сниженная концентрация Klotho в сыворотке крови была ассоциирована с большей частотой выявления кальцификатов в сердце и магистральных артериях, увеличением ригидности сосудов и снижением кровотока в артериях голени (лодыжечно-плечевой индекс). **Выводы.** Таким образом, помимо участия в минеральном обмене, при ХБП циркулирующая форма белка Klotho может иметь значение в развитии кардиоваскулярных осложнений — артериальной кальцификации, ремоделирования сердца и сосудов.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, циркулирующая форма белка Klotho, эктопическая кальцификация, ремоделирование сердца и сосудов.

Для цитирования: Милованов Ю.С., Милованова Л.Ю., Саблина М.М., Маркина М.М., Крюкова Д.В. Циркулирующая форма белка Klotho – новый ингибитор сосудистой кальцификации при хронической болезни почек. Артериальная гипертензия. 20(6):531–537.

Circulating form of Klotho protein — a novel inhibitor of vascular calcification in chronic kidney disease

Yu. S. Milovanov¹, L. Yu. Milovanova¹, M. M. Sablina²,
M. M. Markina¹, D. V. Kryukova²

¹ First Moscow State Medical University
named after I. M. Sechenov, Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Corresponding author:

Yury S. Milovanov, MD, PhD, Professor,
First Moscow State Medical University
named after I. M. Sechenov, Department
of Nephrology and Hemodialysis,
8 Trubetskaya street, building 2, Moscow,
119991 Russia.

Phone: +7(495)393-24-92.

E-mail: yumil2010@rambler.ru,
yuriymilovanov@mail.ru.

Received 10 October 2014; accepted
03 November 2014.

Abstract

Objective. To study associations between serum soluble Klotho level and vascular calcification in patients with chronic kidney disease (CKD) 1–5 stages. **Design and methods.** We examined 70 patients with different stages of CKD, including 41 patients with chronic glomerulonephritis, among them 10 with systemic diseases, 22 with tubulo-interstitial nephritis (bacterial, gout and drug-induced) and 7 with hypertensive nephrosclerosis. All 70 patients with 1–5 stages of CKD underwent clinical examination and blood tests for serum Klotho levels by enzyme-linked immunosorbent assay. Vascular stiffness was assessed in 57 patients by applanation tonometry method (SphygmoCor, AtCor Medical, Australia). **Results.** Serum Klotho levels differed depending on the stage of CKD. When patients with different stages of CKD were compared, a reverse correlation between serum Klotho level and serum phosphorus level and intact parathormone was found in CKD progression. There is a correlation between serum Klotho level and an increase in left ventricular posterior wall thickness in patients with CKD and hypertension ($n = 49$). Also reduction in serum Klotho level is associated with a greater frequency of calcifications in heart and major arteries, increased vascular stiffness and reduced blood flow in the tibial arteries (ankle-brachial index). **Conclusions.** Thus, circulating Klotho plays an important role in mineral metabolism in CKD and demonstrates pleiotropic effects that might modify cardiovascular risk through the impact on vascular calcification and cardiovascular remodeling.

Key words: chronic kidney disease, hypertension, circulating Klotho protein, ectopic calcification, cardiovascular remodeling.

For citation: Milovanov YuS, Milovanova LYu, Sablina MM, Markina MM, Kryukova DV. Circulating form of Klotho protein – a novel inhibitor of vascular calcification in chronic kidney disease. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2014;20(6):531.

Введение

В последние десятилетия в мире отмечается тенденция к неуклонно возрастающему значению сосудистых заболеваний в развитии хронической болезни почек (ХБП), что обусловлено общим старением населения, ростом заболеваемости сахарным диабетом, артериальной гипертензией и атеросклерозом [1].

С другой стороны, результаты эпидемиологических исследований позволяют рассматривать ХБП в качестве независимого предиктора формирования и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1–3].

В связи с этим проводится активное изучение факторов, ингибирующих прогрессирование ССО, в том числе и при ХБП. Особый интерес представ-

ляют полученные в эксперименте и в клинике новые данные, свидетельствующие о том, что циркулирующая форма белка Klotho обладает способностью снижать оксидативные процессы через активацию FoxO и увеличение экспрессии супероксиддисмутазы, а также влиять на процессы эндотелиальной интеграции и клеточную функцию при ХБП [4–5].

В недавних экспериментальных исследованиях подтверждено, что циркулирующая форма Klotho может функционировать как гуморальный фактор, обладающий протективным эффектом в отношении сердечно-сосудистой системы [6–8]. Сверхэкспрессия Klotho обеспечивает как почечную, так и кардиоваскулярную протекцию [8].

Повышение продукции Klotho предотвращает формирование атеросклероза и замедляет процесс старения у экспериментальных животных [9]. Наряду с экспериментальными исследованиями в литературе появляются указания на клинические работы о роли Klotho как протективного фактора, вовлеченного в патогенез кардиоренальных взаимодействий при ХБП [10–12].

Целью настоящего исследования было комплексное изучение взаимосвязи сывороточного уровня белка Klotho с кальцификацией сердца и сосудов у больных ХБП 1–5D стадий.

Материалы и методы

Характеристика пациентов

Исследовано 70 больных ХБП с разными стадиями ХБП, включая 41 пациента с хроническим гломерулонефритом (ХГН), в том числе 10 случаев при системных заболеваниях (системная красная волчанка, системные васкулиты), 22 — при тубулоинтерстициальном нефрите (бактериальной, подагрической природы, лекарственный) и 7 — при гипертензивном нефросклерозе, среди них 30 мужчин и 40 женщин. Средний возраст на момент включения в исследование составлял 50,0 ± 14,9 года (от 20 до 84 лет).

Стадии ХБП определяли по критериям NKF K/DOKI (2002), при этом скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по уравнению CKD-EPI (2009). Распределение больных по стадиям ХБП представлено в таблице.

Среди 70 больных, включенных в исследование, на момент взятия проб крови у 21 (30%) пациента отмечены нормальные уровни артериального давления (АД) (110/70–140/80 мм рт. ст.), у 49 (70%) больных выявлена артериальная гипертензия (АГ) разной степени выраженности. Для контроля АГ пациентам назначали антигипертензивные препараты: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы, диуретики, изолированно или в комбинированной терапии в зависимости от тяжести АГ.

Среди 49 больных АГ у 27 (55,1%) удавалось поддерживать уровень АД в пределах целевого — 130/80–140/80 мм рт. ст., остальные 22 (44,9%) пациента принимали антигипертензивные препараты нерегулярно, и на момент начала скрининга у них сохранялась АГ (АД 150/90–165/100 мм рт. ст.).

У 22 (31,4%) больных с персистирующей гиперкальциемией и повышенным уровнем интактного паратгормона (иПТГ) для контроля продукции иПТГ применяли парикальцитол.

Критерием для включения больных системными заболеваниями в исследование было отсутствие в период проведения исследования признаков активности заболевания (гипокомплементемии, высокого титра антител к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте и антицитоплазматических антител — p-ANCA и c-ANCA).

Методы исследования

У всех 70 больных с 1–5D стадиями ХБП изучен сывороточный уровень Klotho с использованием иммуноферментного метода ELISA с набором анти-Klotho поликлональных антител (фирма «Millipore» USA).

Таблица

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПО СТАДИЯМ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Стадия хронической болезни почек	Диапазон скорости клубочковой фильтрации мл/мин/1,73 м ²	Среднее	Количество больных, n (%)
1	92–100	96,2	11 (15,7%)
2	60–85	76,6	12 (17,1%)
3	30–55	39,3	25 (35,7%)
4	15–27	21,8	11 (15,7%)
5	10–14	9,7	5 (7,1%)
5D	5–9	6,7	6 (8,6%)
Всего	-	-	70 (100%)

Исследование белка Klotho проводилось по стандартному протоколу специалистами диагностической лаборатории «ЛиТЕХ (Лаборатория интеллектуально-технической химии)». У пациентов проводился забор крови вакуумные центрифужные пробирки, затем кровь центрифугировалась в течение 15–20 минут при скорости 2500 об/мин, полученная таким образом сыворотка замораживалась и хранилась при температуре -28°C до накопления необходимого количества проб.

У всех больных был собран подробный анамнез и проведен анализ симптомов с целью уточнения этиологии ХБП, сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, длительности АГ, скорости прогрессирования ХБП, наличия или отсутствия остаточной функции почек на момент начала лечения гемодиализом (ГД).

Всем пациентам выполнялись общеклинические анализы крови и мочи. Исследование биохимических параметров крови проводилось на биохимическом анализаторе «Technicon» (США) и биохимическом лабораторном аппарате «Spectrum» (Abbot, США).

У всех пациентов было выполнено измерение уровня АД (по методу Короткова). У больных АГ также было проведено эхокардиографическое исследование на приборе «ACUSON 128 XP10» (США) в соответствии со стандартным протоколом [13, 14].

У 57 больных на момент взятия проб крови также была проведена оценка ригидности сосудов с использованием прибора «SphygmoCor» (Австралия), основанная на измерении пульсовых

волн датчиком, установленным в области лучевой и бедренной артерий. Для оценки степени кальцификации периферических сосудов у этих же больных определяли лодыжечно-плечевой индекс (англ. ABI — ankle-brachial index) по формуле: $\text{ABI} = \text{АДср на лодыжке} / \text{АДср на плече}$. Нижней границей нормы считалось значение ABI 0,9, верхней — 1,42.

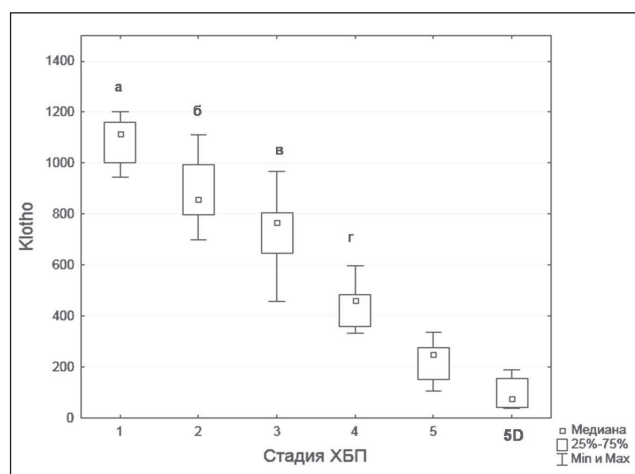
Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с помощью программ SPSS 10 for Windows, STATISTICA 10.0 и MS Excel. Использовались непараметрические критерии: Манна-Уитни — для сравнения двух групп, Крускала-Уоллиса — для множественных сравнений групп. Для проведения корреляционного анализа применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Для признаков с нормальным распределением результатов данные представлены в виде $M \pm m$ (где M — среднее арифметическое, m — среднееквадратичное отклонение). Для признаков с распределением, отличающимся от нормального, результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Результаты сравнительного или корреляционного анализа считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

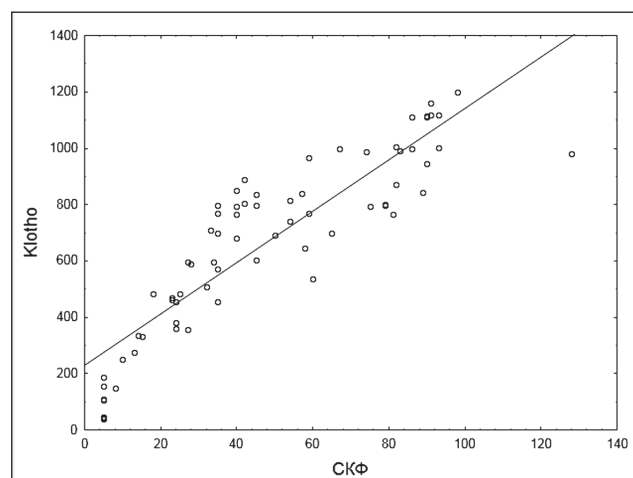
Сывороточная концентрация Klotho различалась между группами больных с различными стадиями ХБП. Наиболее высокий уровень отмечен у больных 1-й стадии с уменьшением его значений у лиц с более тяжелыми стадиями ХБП до минималь-

Рисунок 1. Сывороточная концентрация белка Klotho у больных с разными стадиями хронической болезни почек



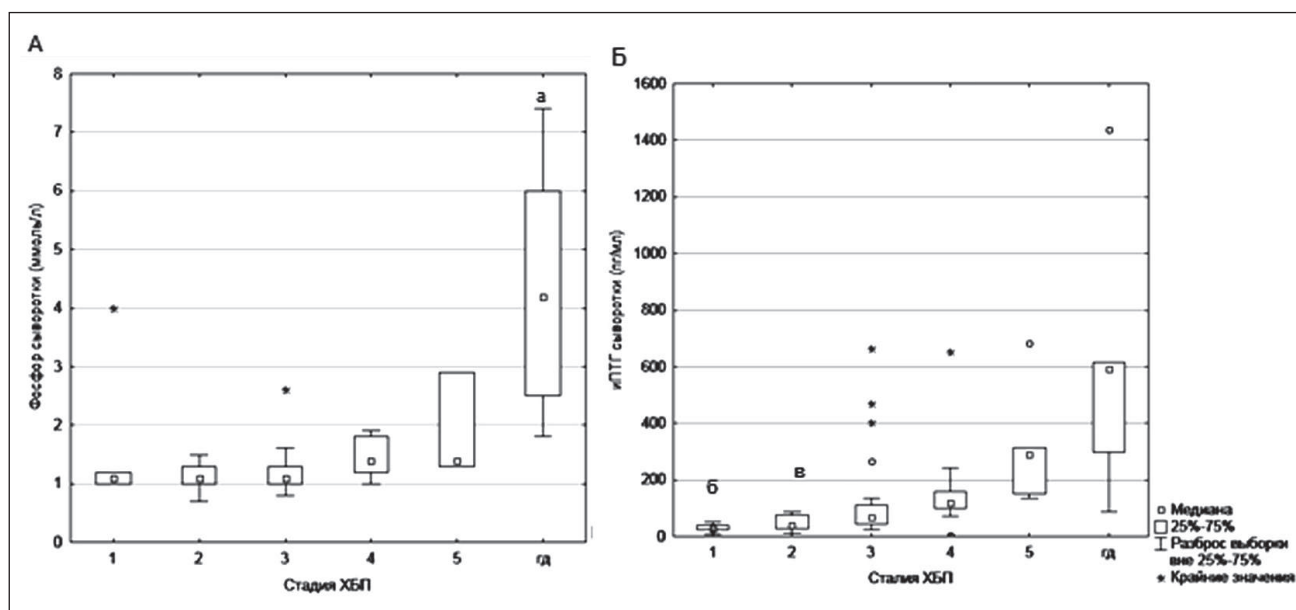
Примечание: ХБП — хроническая болезнь почек. Буквами обозначены статистически значимые межгрупповые различия (все $p < 0,05$) при попарном сравнении: а — с ХБП 3, 4, 5, 5D; б — с ХБП 4, 5, 5D; в — с ХБП 5, 5D; г — с ХБП 5D.

Рисунок 2. Зависимость сывороточной концентрации белка Klotho от скорости клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м^2)



Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации. В группе больных хронической болезнью почек стадии 5D снижение концентрации Klotho в сыворотке крови находилось в обратной корреляционной зависимости от продолжительности лечения гемодиализом ($r = -0,760$, $p < 0,05$).

Рисунок 3. Динамика сывороточной концентрации неорганического фосфора (А) и интактного паратгормона (Б) при разных стадиях хронической болезни почек



Примечание: ХБП — хроническая болезнь почек; иПТГ — интактный паратгормон; А — различия значимы (все $p < 0,05$) при попарном сравнении с хронической болезнью почек 1, 2, 3 стадий; Б — различия значимы (все $p < 0,05$) при попарном сравнении с хронической болезнью почек 3, 4, 5 стадий и гемодиализом; в — различия значимы (все $p < 0,05$) при сравнении с гемодиализом.

ного зарегистрированного уровня у пациентов с 5-й стадией ХБП (рис. 1). Между уровнем СКФ и концентрацией белка Klotho установлена прямая корреляция ($r = 0,92$, $p < 0,05$) (рис. 2).

При анализе динамики сывороточного уровня неорганического фосфора при прогрессировании ХБП установлены статистически значимые различия между показателями больных с начальными стадиями ХБП (ХБП 1, ХБП 2) и с выраженной ХБП (ХБП 5–5D) (рис. 3 А). При оценке динамики иПТГ статистически значимые различия получены между показателями иПТГ у больных с ХБП 1 и больных с ХБП 3–5 стадий ($p < 0,05$). Начиная с 3-й стадии ХБП значимые различия между показателями иПТГ в группах больных отсутствовали (рис. 3 Б).

Таким образом, на основании полученных данных можно предположить, что сывороточный уровень белка Klotho является ранним маркером прогрессирования ХБП, его изменение начинается уже с ХБП 3-й стадии и прогрессирует по мере нарастания почечной недостаточности. При этом снижение уровня Klotho опережает повышение сывороточной концентрации фосфора и иПТГ по мере снижения СКФ у больных ХБП.

В группе больных ХБП с 3Б–4 стадиями, которым проводилось лечение парикальцитолом, в отличие от группы больных, леченных альфакальцитолом, снижение Klotho в соответствии со степенью почечной недостаточности оказалось менее значимым, при отсутствии разницы между этими

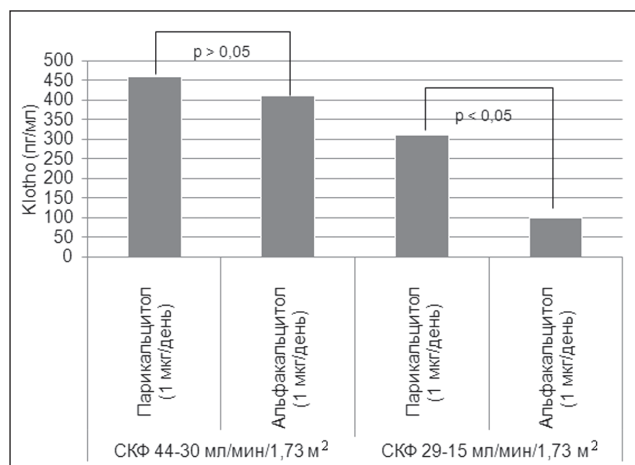
группами по степени снижения в сыворотке крови иПТГ, что можно расценивать как свидетельство протективного, возможно, стимулирующего эффекта парикальцитола на продукцию Klotho (рис. 4).

У больных без АГ толщина задней стенки левого желудочка в группе с нормальной толщиной задней стенки левого желудочка (до 0,9 см, $n = 14$) концентрация Klotho оказалась больше, чем у больных с начальной гипертрофией левого желудочка (толщина задней стенки левого желудочка $\geq 1,0$ см, $n = 5$), $p < 0,05$ (рис. 5).

Между уровнем белка Klotho и толщиной задней стенки левого желудочка у больных АГ выявлена обратная корреляция ($r = -0,594$, $p < 0,05$). У этих больных также обнаружена обратная взаимосвязь между сывороточной концентрацией Klotho ($r = -0,537$, $p < 0,05$) и скоростью распространения пульсовой волны. Среди больных АГ выявлена обратная корреляция между максимальным уровнем систолического АД и концентрацией Klotho ($r = -0,603$, $p < 0,05$), а также положительная корреляция между фракцией выброса левого желудочка и содержанием Klotho ($r = 0,68$, $p < 0,05$).

У этих же больных сниженная концентрация Klotho в сыворотке крови была ассоциирована с большей частотой выявления кальцификатов в сердце и магистральных артериях ($r = -0,584$, $p < 0,01$) увеличением жесткости артерий ($r = -0,454$, $p < 0,05$) и снижением кровотока в артериях голени (лодыжечно-плечевой индексе) ($r = -0,380$, $p < 0,05$).

Рисунок 4. Сравнительная характеристика сывороточного уровня Klotho у пациентов с хронической болезнью почек с гиперпродукцией интактного паратгормона, получавших лечение гиперпаратиреоза парикальцитолом (n = 10) и альфакальцитолом (n = 12)



Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

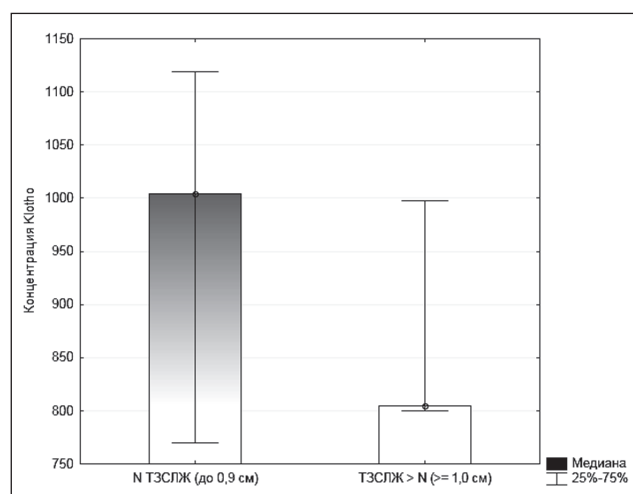
При этом среди больных 3Б–4 стадиями ХБП с достигнутым целевым уровнем АД более высокие показатели Klotho ($r = 0,509$, $p < 0,01$) и менее выраженное ремоделирование миокарда отмечены у тех, у кого для коррекции АГ использовались иАПФ, а не другие антигипертензивные препараты.

Обсуждение

Наши результаты подтверждают установленные в эксперименте и клинических условиях данные о том, что Klotho является ранним маркером прогрессирования ХБП и что его изменения начинаются уже с 3-й стадии ХБП и прогрессируют по мере нарастания почечной недостаточности [15, 16]. При этом снижение уровня Klotho опережает повышение сывороточной концентрации фосфора и паратгормона по мере снижения СКФ у больных ХБП. Снижение экспрессии трансмембранной формы белка Klotho в почках при ХБП происходит параллельно падению СКФ, достигая 5 % от нормального уровня у больных на диализе. Мы обнаружили сильную обратную взаимосвязь между снижением сывороточной концентрации Klotho и высоким риском ССО у пациентов с ХБП.

У наблюдаемых нами больных ХБП с АГ дефицит Klotho коррелировал с более высоким уровнем АД, наличием кальцификатов в сердце и сосудах и повышением жесткости периферических артерий. С другой стороны, опубликованы экспериментальные исследования, показавшие существенное снижение ангиотензина II и уменьшение протеинурии у гипертензивных мышей с ХГН при повышении экспрессии Klotho [2–4]. У трансгенных мышей

Рисунок 5. Медиана значений сывороточной концентрации белка Klotho у больных с нормальной толщиной задней стенки левого желудочка и больных с начальной гипертрофией левого желудочка



Примечание: ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка.

с ХБП повышенная экспрессия Klotho сочеталась с адекватной фосфатурией, лучшей функциональной способностью почек и существенно меньшей степенью кальцификации по сравнению с диким типом мышей с ХБП и сниженной продукцией Klotho [5]. При этом благоприятное влияние Klotho на сосудистую кальцификацию было выражено в большей степени, чем его влияние на почечную функцию и фосфатурию, что связывают с прямым влиянием Klotho на сосуды. Получены данные, свидетельствующие о роли комплекса ADAM17/TGF- α /EGFR, индуцируемого при активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и дефиците кальцитриола, в структурной перестройке паращитовидных желез (ПЩЖ) и снижении экспрессии Klotho в почках [6, 7]. Эти данные позволяют предполагать важность эффективной блокады РАС и коррекции дефицита D-гормона в профилактике и лечении ССО при ХБП. В нашем исследовании среди больных с достигнутым целевым уровнем АД более высокие показатели Klotho и менее выраженное ремоделирование миокарда отмечены у тех больных, у кого для коррекции АГ использовали иАПФ, а не другие антигипертензивные препараты.

У трансгенных мышей с ХБП и высокой продукцией Klotho выявлена существенно меньшая степень кальцификации сосудов по сравнению с диким типом мышей с ХБП и сниженной продукцией Klotho [15]. Благоприятное влияние Klotho на сосудистую кальцификацию было выражено в большей степени, чем его воздействие на почечную функцию и фосфатурию, что связывают с прямым влиянием Klotho на сосуды.

Получены данные, свидетельствующие о роли комплекса фермент семейства металлопротеиназ 17/трансформирующий фактор роста - α /эндотелиальный фактор роста (ADAM17/TGF- α /EGFR), индуцируемого при активации PAC и дефиците кальцитриола, в структурной перестройке ПЩЖ и снижении экспрессии Klotho в почках [12, 16]. Эти данные позволяют предполагать важность эффективной блокады PAC и коррекции дефицита D-гормона в профилактике и лечении ССО при ХБП. В проведенном нами исследовании среди больных с достигнутым целевым уровнем АД более высокие показатели Klotho и менее выраженное ремоделирование миокарда отмечены у тех больных, у кого для коррекции АД использовали иАПФ, а не другие антигипертензивные препараты.

Опубликованы результаты исследования, свидетельствующие, что Klotho может связываться с рецептором трансформирующего фактора роста бета (англ. TGF- β — transforming growth factor beta) 2-го типа и, ингибируя его нисходящие сигналы, замедлять интерстициальный фиброз [2].

Заключение

Таким образом, помимо значения циркулирующей формы белка Klotho в минеральном обмене при ХБП, становятся все более очевидными его плейотропные эффекты — связь с развитием ССО (через участие в процессах кальцификации сосудов и ремоделирование сердца). На основании совокупности этих данных можно допустить возможность практического использования определения сывороточной концентрации Klotho в качестве раннего диагностического маркера повышенного риска почечно-кардиального повреждения. Необходимы дальнейшие исследования изменений метаболизма Klotho в условиях применения иАПФ, парикальцитола и ряда других препаратов традиционной нефропротекции у больных ХБП для уточнения возможности медикаментозной стимуляции продукции Klotho. Можно предполагать, что возмещение дефицита Klotho у пациентов с ХБП является перспективным направлением кардионефропротективной стратегии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflicts 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.* 2009;76(Suppl 113):1–130.

2. Hu MC, Shi M, Zhang J et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Soc Nephrol.* 2011;22(1):124–36.

3. Chung-Yi C, Makoto K, Razzaque MS. Molecular regulation of phosphate metabolism by fibroblast growth factor-23-Klotho system. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011;18(2):91–7.

4. Maltese G, Karalliedde J. The putative role of the antiageing protein Klotho in cardiovascular and renal disease. *Int J Hypertens.* 2012;2012:757–69.

5. Kuro-o M. Klotho in chronic kidney disease — what's new? *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(6):1705–8.

6. Semba RD, Cappola AR, Sun K et al. Plasma Klotho and cardiovascular disease in adults. *Am J Geriatr Soc.* 2011;59(9):1596–601.

7. Haruna Y, Kashihara N, Satoh M et al. Amelioration of progressive renal injury by genetic manipulation of Klotho gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:2331–36.

8. Mitani H, Ishizaka N, Aizawa T et al. In vivo Klotho gene transfer ameliorates angiotensin II-induced renal damage. *Hypertension.* 2002;39(4):838–43.

9. Wang Y, Sun Z. Klotho gene delivery prevents the progression of spontaneous hypertension and renal damage. *Hypertension.* 2009;54(4):810–17.

10. Donate-Correa J, Mora-Fernández C, Martínez-Sanz R et al. Expression of FGF23/KLOTHO system in human vascular tissue. *Int J Cardiol.* 2013;165(1):179–83.

11. Milovanova LYu, Milovanov YuS, Kozlovskaya LV. The place of paricalcitol in nephroprotective strategy of predialysis chronic kidney disease due to systemic diseases. *Arh Evromed.* 2011;3:69–78.

12. Добронравов В. А. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23 и Klotho. *Нефрология.* 2011;15(4):11–20. [Dobronravov VA. The modern view of the pathophysiology of secondary hyperparathyroidism: the role of fibroblast growth factor 23 and Klotho. *Nephrologiya.* 2011;15(4):11–20. In Russian].

13. Gosse P, Roudaut R, Dalocchio M. Is echocardiography an adequate method to evaluate left ventricular hypertrophy regression? *Eur Heart J.* 1990;11 Suppl G:107–12.

14. Devereux RB. The value of noninvasive measurements in hypertension. *J Am Med Assoc.* 1990;264(21):2798–9.

15. Borst MH, Vervloet MG. Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease. *Am J Soc Nephrol.* 2011;22(9):1603–1609.

16. Milovanova L, Milovanov Y, Plotnikova A. Phosphorus and calcium metabolism disorders associated with chronic kidney disease stage III–IV (systematic review and meta-analysis). *Chronic kidney disease and renal transplantation.* Ed. by Manisha Sahay. INTECH; 2012. p. 95–118.

Информация об авторах:

Милованов Юрий Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России;

Милованова Людмила Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и профболезней медико-профилактического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России;

Сабина Маргарита Марковна — аспирант кафедры фундаментальной медицины ГБОУ ВПО «МГУ им. М. В. Ломоносова»;

Маркина Марина Михайловна — аспирант кафедры нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России;

Крюкова Дарья Владимировна — аспирант кафедры фундаментальной медицины ГБОУ ВПО «МГУ им. М. В. Ломоносова».