

© Сусла О.Б., 2014

УДК 611-018.74-02:616.61-008.64-08:616.61-78-06:616.126-003.84

О. Б. СУСЛА

**АКТИВНІСТЬ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ І ПОШКОДЖЕННЯ ЕНДОТЕЛІЮ
У ХВОРИХ ІЗ КАЛЬЦИФІКАЦІЄЮ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ
ПРИ ДІАЛІЗ-ЗАЛЕЖНІЙ ХРОНІЧНІЙ ХВОРОБІ НИРОК**

O. B. SUSLA

**ACTIVITY OF CHRONIC INFLAMMATION AND ENDOTHELIAL DAMAGE IN PATIENTS WITH
CARDIAC VALVE CALCIFICATION IN DIALYSIS-DEPENDENT CHRONIC KIDNEY DISEASE**ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України”, м. Тернопіль, Україна

SHEI “I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University of MPH of Ukraine”, Ternopil, Ukraine

Ключові слова: хронічний гемодіаліз, запалення, середні молекули, циркулюючі ендотеліальні клітини, оксид азоту, пошкодження.**Key words:** chronic hemodialysis, inflammation, middle molecules, circulating endothelial cells, nitric oxide, damage.**Резюме.** Целью исследования было определить роль хронического воспаления в механизмах кальцификации клапанов сердца (ККС) у больных, находящихся на хроническом гемодиализе (ГД), путем установления зависимости воспалительных маркеров с клапанной кальцификацией и взаимосвязи последних с показателями повреждения эндотелия.**Методи.** В исследование были включены 94 больных, находящихся на хроническом ГД (мужчины, 52, возраст, $(46,4 \pm 11,2)$ лет, продолжительность ГД, $(28,9 \pm 32,4)$ месяцев). Преобладали пациенты с хроническим гломерулонефритом (47,9 %). Все субъекты подвергались эхокардиографическому исследованию для выявления ККС. Интенсивность воспалительного процесса оценивали по сывороточному содержанию фибриногена (ФГ), количеству циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), концентрации С-реактивного белка (СРБ) и средних молекул (СМ). Продукцию оксида азота (NO) изучали по плазменному содержанию нитрит-анионов (NO₂⁻) спектрофотометрическим методом, количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) – в обогащенной тромбоцитами плазме по методике (Hladovec J. et al., 1978) в модификации (Сусла А.Б., Мисула И.Р., 2011).**Результаты.** У больных с ККС показатели СРБ, ФГ, ЦИК превышали такие у больных без кальцификации на 44,2 ($p=0,009$), 18,4 ($p<0,001$) и 17,2 % ($p=0,002$) соответственно. Динамика СМ при длине волны 254 нм (СМ/254) и 280 нм (СМ/280) имела аналогичную направленность. В группе больных с ККС ($n=42$) впервые установлены корреляционные взаимосвязи между показателями ЦЭК и СРБ ($R_s=0,42$, $p=0,006$), ФГ ($R_s=0,31$, $p=0,043$), ЦИК ($R_s=0,55$, $p<0,001$), СМ/254 ($R_s=0,36$, $p=0,018$), СМ/280 ($R_s=0,42$, $p=0,005$), как и между величинами NO₂⁻ и СРБ ($R_s=-0,55$, $p<0,001$), ФГ ($R_s=-0,41$, $p=0,007$), ЦИК ($R_s=-0,41$, $p=0,008$), СМ/254 ($R_s=-0,38$, $p=0,014$), СМ/280 ($R_s=-0,34$, $p=0,029$).**Выводы.** Клапанная кальцификация у ГД-больных сочетается с активацией хронического вос-Сусла Олександр Богданович
oleksandrusla@rambler.ru

палення, проявляющееся в накоплении СРБ, ФГ, ЦИК и СМ, причем маркеры воспаления тесно коррелируют с повреждением эндотелия и дефицитом NO.

Summary. The purpose of the research was to identify the role of chronic inflammation in mechanisms of cardiac valve calcification (CVC) in patients undergoing chronic hemodialysis (HD) by determining the relation of inflammatory markers with valve calcification and the correlation of the latter with endothelial damage indices.

Methods. The research included 94 patients undergoing chronic HD (males, 52, age, $(46,4 \pm 11,2)$ years, duration of HD, $(28,9 \pm 32,4)$ months). Patients with chronic glomerulonephritis (47,9 %) dominated. All subjects underwent echocardiographic examination for detection of CVC. The intensity of the inflammatory process was estimated by the serum content of fibrinogen (FG), amount of circulatory immune complexes (CICs), concentration of C-reactive protein (CRP) and middle molecules (MM). The nitric oxide (NO) production was studied on the plasma content of nitrite-anions (NO₂-) by spectrophotometric method, the amount of circulating endothelial cells (CECs) in platelet rich plasma under the method (Hladovec J. et al., 1978), modified by (Susla A.B., Mysula I.R., 2011).

Results. The CRP, FG, CICs indices in patients with CVC exceeded in those without the calcification by 44,2 ($p=0,009$), 18,4 ($p<0,001$) and 17,2 % ($p=0,002$) accordingly. The dynamic of the MM with wave length of 254 nm (MM/254) and 280 nm (MM/280) had identical direction. For the first time a group of patients with CVC ($n=42$) had been identified with correlations between CECs and CRP indices ($R_s=0,42$, $p=0,006$), FG ($R_s=0,31$, $p=0,043$), CICs ($R_s=0,55$, $p<0,001$), MM/254 ($R_s=0,36$, $p=0,018$), MM/280 ($R_s=0,42$, $p=0,005$) as well as between the values of NO₂- and CRP ($R_s=-0,55$, $p<0,001$), FG ($R_s=-0,41$, $p=0,007$), CICs ($R_s=-0,41$, $p=0,008$), MM/254 ($R_s=-0,38$, $p=0,014$), MM/280 ($R_s=-0,34$, $p=0,029$).

Conclusions. The valve calcification in HD patients combines with the activation of chronic inflammation, which manifests itself in accumulation of CRP, FG, CICs and MM, and the inflammation markers tightly correlate with endothelial damage and lack of NO.

ВСТУП. Протягом останніх років у доступній літературі зустрічається все більше даних [18, 20, 33] щодо зв'язку хронічного запалення з кальцифікацією клапанів серця (ККС) у хворих, які перебувають на хронічному гемодіалізі (ГД). Проте роль запалення, зокрема надмірності середніх молекул (СМ) як маркерів запального процесу [7] в реалізації механізмів клапанної кальцифікації при діаліз-залежній хронічній хворобі нирок (ХХН) з'ясовано недостатньо [28]. Залишаються не встановленими взаємозв'язки показників активності запалення з структурно-функціональним станом ендотелію у ГД-хворих із ККС, що важливо для розуміння складних процесів ектопічної кальцифікації при ХХН, оскільки пошкодження/дисфункція ендотелію є ключовим механізмом, що опосередковує ефекти системних проявів запалення на розвиток кардіоваскулярної патології та відіграє особливу роль у формуванні клапанної кальцифікації [15, 18]. Варто відзначити, що накопичений вітчизняний досвід у розробці проблеми запалення і ХХН, зокрема у діаліз-залежній популяції [2, 3, 8, 9, 14], стосується головним чином ролі останнього як у розвитку і прогресуванні ниркової дисфункції, так і серцево-судинних ускладнень, проте відокремлено від механізмів ККС.

МЕТА дослідження – визначити роль хронічного запалення в механізмах ККС у хворих, які перебувають на хронічному ГД, шляхом встановлення залежності запальних маркерів із клапанною кальцифікацією та взаємозв'язку останніх із показниками функціональної активності ендотелію.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. У дослідження було включено 94 хворих (чоловіки/жінки, 52/42) на ХХН V стадії, які перебували на хронічному ГД. Середній вік пацієнтів становив $(46,4 \pm 11,2)$ років (24–70), тривалість ГД – $(28,9 \pm 32,4)$ місяців

(3–208). Хворих із хронічним гломерулонефритом було 47,9 %, із діабетичною нефропатією – 19,1%, із хронічним пієлонефритом – 18,1 %. із полікістозом нирок – 11,7 %, з іншими – 3,2 %.

При проведенні клініко-діагностичних та лікувальних заходів спиралися на протоколи діагностики та лікування, затверджені наказом МОЗ та НАМН України від 11.05.2011 р. № 280/44, на рекомендації KDOQI та KDIGO з діагностики та лікування ХХН. ГД хворим виконувався за стандартною програмою (3 рази на тиждень по 4–4,5 год) з використанням синтетичних діалізаторів і бікарбонатного буфера. Забезпечена доза діалізу (коефіцієнт Kt/V), розрахована за формулою натурального логарифму (Daugirdas J.T., 1993), складала не менше 1,25.

Усі суб'єкти підлягали ехокардіографічному (ЕхоКГ) дослідженню для виявлення ККС на ультразвуковій системі «Aloka SSD 2000» (Японія) за допомогою датчика з частотою 3,5 МГц згідно з рекомендаціями Американського ЕхоКГ-товариства. Залежно від наявності/відсутності ККС було сформовано дві групи хворих: 1-ша група – кальцифікації немає ($n=52$), 2-га – кальцифікація є ($n=42$). Інтенсивність запального процесу оцінювали за вмістом у сироватці крові фібриногену (ФГ), який досліджували гравіметричним методом за Р.А. Рутберг (Балуда В.П. и соавт., 1980), кількістю циркулюючих імунних комплексів (ЦИК), які вивчали шляхом преципітації комплексів антиген-антитіло розчином поліетиленгліколю-6000 (Гриневиц Ю.А., Алферов А.М., 1981) та концентрацією С-реактивного білка (СРБ). Останній визначали імунотурбідиметричним методом на автоматизованому, комп'ютеризованому хімічному аналізаторі “Integra 400 Plus Roche” (Швейцарія). СМ вивчали згідно з методичними рекомендаці-

ями (Андрейчин М.А., і співавт., 1998) – досліджували СМ при довжині хвилі 254 нм (СМ/254) (визначаються ланцюгові амінокислоти), СМ при довжині хвилі 280 нм (СМ/280) (визначаються ароматичні амінокислоти). Ізоляцію та кількісний аналіз циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК) як показника пошкодження ендотелію у збагаченій тромбоцитами плазмі проводили згідно з методикою (Hladovec J. et al., 1978) в модифікації [13]; продукцію оксиду азоту (NO) оцінювали за плазмовим вмістом його стабільного метаболіту – нітрит-аніону (NO₂⁻) спектрофотометричним методом Гріна з використанням реактиву Гріса (Green L.C. et al., 1982).

Дослідження виконані із дотриманням положень конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації останнього перегляду та рекомендацій Комітету з біоетики при Президії НАМН України.

Для статистичного аналізу даних використовували пакет прикладних програм statistica (StatSoft, USA, v6.0). Застосовували методи непараметричної статистики – U-критерій Манна-Уїтні для порівняння показників у двох групах, рангові кореляції Спірмена для встановлення наявності та сили зв'язку між досліджуваними показниками. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$. При описуванні кількісних ознак було наведено середні значення та їх стандартні відхилення ($M \pm SD$). Обробку статистичної інформації проводив відділ системних статистичних досліджень університету, використовуючи відповідне ліцензійне програмне забезпечення.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. ККС виявлено у 44,7 % ГД-хворих. Результати дослідження маркерів активності хронічного запалення у групах хворих, які відрізняються наявністю клапанної кальцифікації наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Показники активності хронічного запалення у хворих із діаліз-залежною ХХН залежно від наявності/ відсутності ККС ($M \pm SD$)

Показник	Кальцифікація		Z	p
	немає (n=52)	є (n=42)		
СРБ, мг/л	12,9±10,7	18,6±14,1	2,60	0,009
ФГ, г/л	4,74±0,88	5,61±1,01	3,98	<0,001
ЦІК, ум. од.	247,6±55,1	290,1±68,8	3,04	0,002
СМ/254, ум. од.	511,8±109,2	582,9±99,6	3,03	0,002
СМ/280, ум. од.	252,8±56,0	298,5±70,0	3,60	<0,001

Встановлено, що у хворих із ККС показники СРБ, ФГ, ЦІК перевищували такі у хворих без кальцифікації на 44,2 ($p=0,009$), 18,4 ($p<0,001$) і 17,2 % ($p=0,002$) відповідно. Динаміка вмісту СМ мала аналогічну спрямованість, причому більшою мірою за рахунок пулу СМ/280. Водночас характер змін показників, які віддзеркалюють структурно-функціональний стан ендотелію, був різноспрямованим. Так, кількість ЦЕК 2-ої групи була більшою (18,6±3,4 vs. 14,4±3,1 x10⁴/л, $Z=5,208$, $p<0,001$), а вміст NO₂⁻ – меншим (0,070±0,014 vs. 0,083±0,016 ммоль/л, $Z=4,299$, $p<0,001$) відносно 1-ої.

У групі хворих із ККС вперше встановлено кореляційні зв'язки між показниками ЦЕК і СРБ ($R_s=0,42$, $p=0,006$), ФГ ($R_s=0,31$, $p=0,043$), ЦІК ($R_s=0,55$, $p<0,001$), СМ/254 ($R_s=0,36$, $p=0,018$), СМ/280 ($R_s=0,42$, $p=0,005$), так само як і між величинами NO₂⁻ і СРБ ($R_s=-0,55$, $p<0,001$), ФГ ($R_s=-0,41$, $p=0,007$), ЦІК ($R_s=-0,41$, $p=0,008$), СМ/254 ($R_s=-0,38$, $p=0,014$), СМ/280 ($R_s=-0,34$, $p=0,029$).

ОБГОВОРЕННЯ. Патологія серцево-судинної системи домінує в захворюваності і смертності хворих при діаліз-залежній ХХН, значною мірою зумовлена частим формуванням ККС із розвитком

фатальних подій – тяжких серцевих дисфункцій, порушень серцевого ритму, серцевої недостатності, артеріальних емболій і раптової смерті [5, 18]. Успіхи науковців, досягнуті за останню декаду, щодо розуміння ролі порушень фосфорно-кальцієвого метаболізму і факторів його регуляції [26, 32] в реалізації механізмів клапанної/судинної кальцифікації при ХХН не призвели до повного вирішення проблеми. Тому, подальша розробка патогенезу ККС у ГД-хворих з урахуванням активності хронічного запалення як одного з нетрадиційних ризик-факторів кардіоваскулярної кальцифікації [25] та його зв'язку з пошкодженням ендотелію, зокрема системою NO є актуальним завданням сучасної нефрології.

В нашому дослідженні клапанна кальцифікація у хворих, які перебувають на хронічному ГД, поєднується з активацією системних проявів запалення – накопиченням СРБ, ФГ, ЦІК, що перебивається з даними [20, 33]. Водночас [4] отримали різноспрямовані зміни маркерів запалення у хворих із ККС при діаліз-залежній ХХН. Зростання концентрації СРБ як найбільш специфічного та чутливого індикатора запалення і некрозу у ГД-хворих із клапанною кальцифікацією, очевидно, є

наслідком стимуляції печінки медіатором запалення IL-6 та іншими цитокінами, які посилено секретуються ендотеліоцитами серцевих клапанів і судин при активації вільнорадикальних процесів [10], що підтверджено [12]. Крім того, СРБ може також продукуватись макрофагами та лімфоцитами, які містяться в альвеолах або в атеросклеротичних бляшках. На основі концентрації СРБ опосередковано можна оцінювати активність цитокинової системи [17]. Вважається [11], що патогенетичне значення СРБ, як і більшості цитокінів, реалізується через механізм системи ядерного фактора карраВ (NF- κ B), який приймає участь в активації специфічних прозапальних генів та механізмах апоптозу клітин і є предметом посиленої уваги науковців з точки зору патогенезу судинної кальцифікації [27, 32]. Крім того, СРБ знижує продукцію/експресію ендотеліальної NO-синтази [10]. Тонкі механізми, завдяки яким ФГ сприяє атерогенезу, а значить кальцифікації, залишаються гіпотетичними та можуть бути пов'язані з запаленням, утворенням фібрину, підвищенням в'язкості крові, посиленням агрегації тромбоцитів, проявами тромбофілії, стимуляцією проліферації гладеньком'язових клітин. Гіперфібриногенемія є предиктором ІХС [22], а пацієнти з високим рівнем ФГ та атеросклеротичним пошкодженням сонних артерій мають високий ризик розвитку гострої церебральної недостатності [17]. ЦИК, які утворюються в процесі імунного запалення, імовірно, містять у якості антигенної складової модифіковані ліпопротеїди [16], можуть активувати макрофагально-моноцитарний механізм коагуляції та асоціюються з високим кардіоваскулярним ризиком [10]. Вперше встановлено, що в механізмах ККС при діаліз-залежній ХХН певна роль належить накопиченню пулів СМ/254 та СМ/280, які, імовірно, справляють токсигенне навантаження на клапанний апарат серця, причому останні асоціюються з переважанням у ГД-хворих катаболічних та спотворенням біосинтетичних процесів, можливо, приєднанням автоімунного компонента [7]. Очевидно, що при ХХН СМ здатні впливати на функції клітин імунної системи, спричиняти посилення синтезу прозапальних цитокінів, сприяти розвитку процесів запалення, ендотеліального пошкодження [1, 23] та є важливими маркерами активності системних проявів запалення. Зазначену тезу підтверджують дані [20], де показано значущу залежність сироваткового вмісту β 2-мікроглобуліну і кальцифікації мітрального клапана у хворих на хронічному ГД.

Активация апоптозу ендотеліальних клітин, зниження генерації NO та значущий кореляційний зв'язок маркерів запалення з кількістю ЦЕК і вмістом NO₂ – у нашому дослідженні дозволяють сьогодні припустити, що ендотелій є ключовим модулятором запалення у хворих із клапанною кальцифікацією на хронічному ГД. Імовірно, що у хворих, які перебувають на хронічному ГД, пошкоджені ендотеліальні клітини є активними

учасниками процесів кальцифікації, а не пасивними свідками, оскільки можуть приймати участь у формуванні прозапального фенотипу судинної стінки [34], запуску механізму NF- κ B, відігравати важливу роль у ангіогенезі [24], сприяти перетворенню молекул клітинної адгезії то хондроцит-подібних [29] тощо. Більше того, надмірність фосфатів і паратиреоїдного гормону при ХХН справляє токсичний вплив на ендотеліоцити [19, 31], відтак – ініціює чи поглиблює механізми дисфункції ендотелію та підвищує серцево-судинний ризик. Активация транскрипційних факторів запалення за участі ендотелію при формуванні ККС у ГД-хворих, очевидно, може відбуватись як у системі остеопротегерин/ліганд рецептора активатора фактора транскрипції κ B – RANKL/рецептор активатора фактора транскрипції κ B – RANK [18, 21, 32], так і безпосередньо через механізми оксидативного стресу (ОС), в маніфестації якого певну роль відіграють порушення метаболізму в системі NO [27]. Механізми альтерації продукції і/чи біодоступності NO при діаліз-залежній ХХН знаходяться на стадії вивчення та можуть бути пов'язані з дефіцитом L-аргініну, порушенням роботи NO-синтаз, їх кофакторів, акумуляцією асиметричного диметиларгініну, депонуванням NO, кліренсом NO внаслідок ГД, а також розгортанням ОС. Дані про очевидну роль NO в механізмах клапанної кальцифікації у загальній популяції наведено в [30].

Імовірно, що в умовах порушеного мінерального метаболізму складний процес ККС при діаліз-залежній ХХН регулюється чисельними генами, які відповідають за функціональну активність ендотелію, накопичення атерогенних ліпопротеїдів, розвиток запальних реакцій, ремоделювання екстрацелюлярного матриксу, васкулогенез та ектопічну депозицію кальцію [6]. Важливо врахувати й те, що формування судинної кальцифікації у ГД-хворих відбувається при зниженій експресії інгібіторів кальцифікації, зокрема матриксного Gla-протеїну та фетуїну-А, головним чином через запальні механізми [21].

ВИСНОВКИ:

1. Клапанна кальцифікація при діаліз-залежній ХХН поєднується з активацією хронічного запалення, що виявляється в накопиченні СРБ, ФГ, ЦИК та СМ.
2. ККС у хворих, які перебувають на хронічному ГД, характеризується пошкодженням ендотелію і дефіцитом NO, причому кількість ЦЕК і вміст NO₂ – тісно пов'язані з запальними маркерами.

Таким чином, наявність хронічного запалення в констеляції з пошкодженням ендотелію обґрунтовує перспективність ендотеліопротекції, зокрема модуляції системи L-аргінін-NO, на тлі базисної терапії у ГД-хворих із клапанною кальцифікацією.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Взаимосвязь уремических токсинов и маркеров воспаления у больных с хронической почечной недостаточностью / Т.В. Жданова, А.В. Назаров, В.А. Шалаев [и др.] // Нефрология. – 2004. – Т. 8, № 4. – С. 62-67.
2. Вплив епоетину альфа на рівні прозапальних та протизапальних цитокінів у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом / І.О. Дудар, Ю.І. Гончар, В.М. Савчук [і ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2014. – № 2. – С. 14-19.
3. Дудар І.О. Хронічне запалення при хронічній хворобі нирок. Гіпотези та відповіді / І.О. Дудар // Український журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 1. – С. 33-42.
4. Кальциноз сердечных клапанов у пациентов с хронической болезнью почек / М.М. Волков, А.В. Смирнов, В.А. Добронравов [и др.] // Клиническая медицина. – 2009. – № 5. – С. 31-35.
5. Кардіоваскулярні ускладнення у хворих на хронічну хворобу нирок / [Колесник М.О., Лапчинська І.І., Ташук В.К. та ін.]. – К.: ТОВ «Полиграф-плюс», 2010. – 224 с.
6. Концентрация остеопротегерина и растворимого лиганда рецептора активатора фактора транскрипции кВ в сыворотке крови у пациентов с аортальным стенозом / О.Б. Иртюга, Е.В. Жидулева, О.Б. Дубровская, О.М. Моисеева // Кардиология. – 2014. – № 6. – С. 44-48.
7. Корякина Е.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) / Е.В. Корякина, С.В. Белова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 3. – С. 3-8.
8. Інтерлейкін 10, індекс маси тіла та сироватковий альбумін у пацієнтів з хронічною хворобою нирок 5Д стадії / І.О. Дудар, В.Є. Дріянська, Є.М. Григор'єва [і ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2013. – № 4. – С. 30-33.
9. Крутиков Е.С. Динамика показателей цитокинового звена иммунитета у больных, получающих хроническую гемодиализную терапию / Е.С. Крутиков, И.И. Топчий // Врачебная практика. – 2007. – № 4. – С. 68-71.
10. Лапчинская И.И. Хроническое воспаление у пациентов на гемодиализе / И.И. Лапчинская, Р.М. Кишко, Е.Л. Семенец [и др.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2009. – № 1. – С. 56-62.
11. Ларина В.Н. Клиническое значение остеопороза при хронической сердечной недостаточности / В.Н. Ларина, Б.Я. Барт, Т.Н. Распопова // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 2. – С. 98-104.
12. Оксидативний стрес і кальцифікація клапанів серця у хворих на хронічну хворобу нирок / О.Б. Сусла, І.Р. Мисула, О.Л. Сидоренко, В.Б. Сусла // Здобутки і перспективи внутрішньої медицини: кардіоваскулярний ризик при коморбідній патології: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, 20-21 березня 2014 р., м. Тернопіль. – Тернопіль: ТДМУ, 2014. – С. 27-28.
13. Пат. 57841 Україна, А61В 10/00. Спосіб визначення вмісту циркулюючих ендотеліальних клітин у плазмі крові / Сусла О.Б., Мисула І.Р.; заявник і патенто власник Державний вищий навчальний заклад Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського. – № у 2010 11243; заявл. 20.09.2010; опубл. 10.03.2011, Бюл. № 5.
14. Содержание SCD40 и показатели повреждения эндотелия у больных хронической болезнью почек / И.И. Топчий, А.Н. Кириенко, М.М. Дунаевская [и др.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2013. – № 2. – С. 23-27.
15. Сусла О.Б. Структурно-функціональні зміни ендотелію і кальциноз серцевих клапанів у пацієнтів із хронічною хворобою нирок до проведення діалізу / О.Б. Сусла, І.Р. Мисула, А.І. Гоженко // Кровообіг та гемостаз. – 2011. – № 3-4. – С. 64-68.
16. Талаева Т.В. Атеросклероз: многофакторность и системность патогенеза / Т.В. Талаева, В.В. Братусь // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 5. – С. 101-110.
17. Шевченко А.О. Лабораторная диагностика повреждения атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца: PAPP-A (обзор литературы) / А.О. Шевченко, Ю.С. Слесарева, О.П. Шевченко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 5. – С. 3-10.
18. Aortic valve calcification in chronic kidney disease / M. Rattazzi, E. Bertacco, A. Del Vecchio [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2013. – Vol. 28, № 12. – P. 2968-2976.
19. Asymmetric dimethylarginine, vascular calcification and parathyroid hormone serum levels in hemodialysis patients / G. Coen, D. Mantella, D. Sardella [et al.] // J. Nephrol. – 2009. – Vol. 22, № 5. – P. 616-622.
20. Differences in associated factors between aortic and mitral valve calcification in hemodialysis / R. Ikee, K. Honda, K. Ishioka [et al.] // Hypertens. Res. – 2010. – Vol. 33, № 6. – P. 622-626.
21. Galperin T.A. Cutaneous manifestation of ESRD / T.A. Galperin, A.J. Cronin, K.S. Leslie // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 201-218.
22. High fibrinogen level is an independent predictor of presence and extent of coronary artery disease among Italian population / G. De Luca, M. Verdoia, E. Cassetti [et al.] // J. Thromb. Thrombolysis. – 2011. – Vol. 31, № 4. – P. 458-463.
23. High-efficiency on-line haemodiafiltration improves conduit artery endothelial function compared with high-flux haemodialysis in end-stage renal disease patients / J. Bellien, C. Freguin-Bouilland, R. Joannides [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2013. – Vol. 29, № 2. – P. 414-422.
24. High phosphate directly affects endothelial function by downregulating annexin II / G.S. Di Marco, M. Konig, C. Stock [et al.] // Kidney Int. – 2013. – Vol. 83, № 2. – P. 213-222.
25. Kendrick J. The role of phosphorus in the development and progression of vascular calcification / J. Kendrick, M. Chonchol // Am. J. Kidney Dis. – 2011. – Vol. 58, № 5. – P. 826-834.

26. 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. – Vol. 76 (Suppl. 113). – P. S1-S130.
27. Mitochondrial reactive oxygen species promote p65 nuclear translocation mediating high-phosphate-induced vascular calcification in vitro and in vivo / M.-M. Zhao, M.-J. Xu, Y. Cai [et al.] // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 79, № 10. – P. 1071-1079.
28. *Moradi H.* Cardiovascular burden associated with uremic toxins in patients with chronic kidney disease / H. Moradi, D.A. Sica, K. Kalantar-Zadeh // *Am. J. Nephrol.* – 2013. – Vol. 38. – P. 136-148.
29. Parathyroid hormone-mediated chondrocyte transition of endothelial cells promotes mediate calcification in experimental secondary hyperparathyroidism / M. Wu, R.-N. Tang, H. Liu [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.: Abstracts 50th ERA-EDTA Congress, May 18-21, 2013, Istanbul, Turkey.* – 2013. – Vol. 28 (Suppl. 1). – P. i34.
30. Pathogenesis of aortic stenosis: not just a matter of wear and tear / A.L. Sverdlov, D.T.M. Ngo, M.J. Chapman [et al.] // *Am. J. Cardiovasc. Dis.* – 2011. – Vol. 1, № 2. – P. 185-199.
31. Phosphate control in end-stage renal disease: barriers and oppurunities / A.A. Waheed, F. Pedraza, O. Lenz, T. Isakova // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2013. – Vol. 28, № 12. – P. 2961-2968.
32. *Valdivieslo J.M.* Vascular calcification: types and mechanysms / J.M. Valdivieslo // *Nefrologia.* – 2011. – Vol. 31, № 2. – P. 142-147.
33. Valvular calcification, inflammation, and mortality in dialysis patients / B.A. Mohamed, W. Yang, H. Litt, S.E. Rosas // *J. Heart Valve Dis.* – 2013. – Vol. 22, № 4. – P. 584-590.
34. *Woywodt A.* Circulating endothelial cells in renal disease: markers and mediators of vascular damage / Alexander Woywodt, Torsten Kirch, Marion Haubitz // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23, № 1. – P. 7-10.

Надійшла до редакції 27.10.2014

Прийнята до друку 12.11.2014