

Проф. І.І. Топчий

ГУ «Национальный институт терапии
им. Л.Т. Малой НАМН Украины»
Отдел нефрологии

Изменения содержания морфогенетических белков FGF23 и Klotho увеличивают риск сердечно-сосудистых событий

Нарушение минерального обмена и строения костей при хронической болезни почек (синдром СКД-MBD) — чрезвычайно важное осложнение болезней почек [1, 2, 9]. Термин СКД-MBD был принят в 2006 [35] после установления, что минеральные и скелетные нарушения, сопутствующие почечной недостаточности, являются важными компонентами связанных с хронической болезнью почек (ХБП) сердечно-сосудистых заболеваний и высокой летальностью [13, 17, 25]. Проведенные ранее исследования предполагали, что синдром СКД-MBD — это биохимические расстройства минерального обмена, нарушение скелетного ремоделирования и внескелетный кальциноз, которые развиваются при снижении гломерулярной фильтрации больше чем на 40% [23, 26, 30]. В последние годы в определении концепции синдрома СКД-MBD отмечается некоторый прогресс, связанный с изучением сердечно-сосудистых факторов риска, стимулируемых болезнью почек — были выделены три новых признака:

- 1) изменения содержания фосфора [3, 5; 21];
- 2) отклонения в содержании фактора роста фибробластов 23 (FGF23) [4, 14, 20];
- 3) наличие сосудистого кальциноза [7, 18, 29].

Сосудистый кальциноз представляет собой особенно высокую угрозу летальности от сердечно-сосудистых осложнений и смертности от всех причин [6, 33, 40]. При различных клинических состояниях, связанных с сосудистым кальцинозом, самые обширные его участки встречаются при ХБП, так как при болезнях почек он стимулируется гиперфосфатемией и положительным балансом кальция [39, 41, 58].

Современные данные указывают, что синдром СКД-MBD может начинаться рано в ходе развития

почечной болезни и предшествовать появлению нарушений содержания фосфора (Pi), кальция (Ca), паратгормонов (PTH) и кальцитриола в плазме крови. Установлено, что биомаркеры скелетной функции остеоцитов изменяются уже на начальной стадии почечной болезни — и клинически и в моделях на животных показано, что повреждение почек влияет на структуру костей скелета [36, 45, 47]. Иммуноцитохимическими методами было показано, что и в костях и в плазме продукция фактора роста фибробластов 23 (FGF23) остеоцитами при ХБП была увеличена [45, 46]. Повышение уровней FGF23 в модели ранней ХБП при нормальных уровнях в плазме Ca, Pi, PTH и кальцитриола наряду с уменьшением остеогенеза показали Mahmoodi BK et al. (2012) [30]. Предполагается, что кроме традиционных факторов риска нарушения минерального обмена, избыток FGF23 и недостаток Klotho вносят большой вклад в иницирование и прогрессирование сосудистого кальциноза при ХБП [11, 22, 31]. Вызывает ли СКД-MBD сосудистый кальциноз на ранней стадии почечной недостаточности изучено недостаточно, но ему предшествует медиальный артериосклероз, известный как склероз Mönckeberg, при котором аморфный минерал формируется в пределах эластичных волокон медиального слоя сосудов [10, 37].

FGF23 — гормон, произведенный главным образом в костях и, в меньшей степени, в селезенке и мозге, участвует в регуляции кальциевого и фосфатного метаболизма. FGF23 является циркулирующим гормоном, центральная роль которого заключается в контроле минерального обмена [4, 27, 28]. FGF23 снижает уровень фосфора в сыворотке, блокируя его поглощение из первичной мочи в почках и косвенно

понижает уровень содержания кальция в сыворотке путем его ингибирующего воздействие на концентрацию витамина D и PTH (рис. 1).

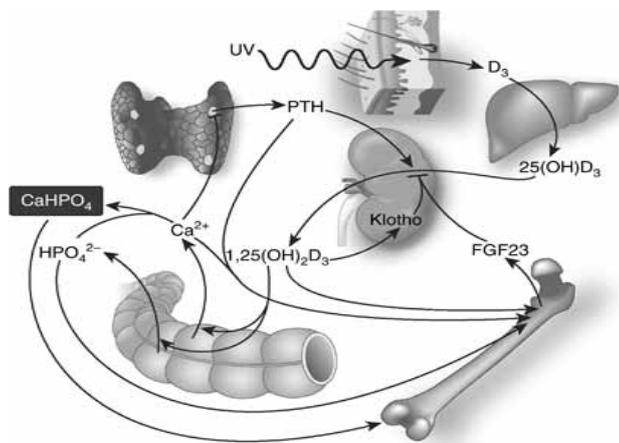


Рис. 1. Фактор роста фибробластов 23 (FGF23) и Klotho в регуляции соотношения кальция и фосфора. Потребление фосфатов с пищей, ультрафиолетовое облучение (UV), Ca²⁺, паратгормон (PTH) и 1,25-дигидрооксивитамин D₃ (1,25 (O)₂D₃) стимулируют выделение FGF23 из костей. Для воздействия на почку FGF23 требуется Klotho. FGF23 ингибирует формирование в почках 1,25 (O)₂D₃ и повторную абсорбцию фосфатов (по Florian Lang, 2014 с изменениями)

Предполагается, что FGF23 непосредственно принимает участие в развитие патологических процессов в сосудистой сети и сердце, по данным Dixit N. (2012) нарушение экскреции фосфатов при ХБП приводит к 1000 кратному увеличению продукции FGF23 [10, 12, 40]. Взаимосвязь между уровнями FGF23 и изменениями eGFR недостаточно изучена у пациентов с ХБП, тогда как его ассоциация с неблагоприятными почечными результатами была продемонстрирована в ряде исследований [20, 23]. По нашим данным [3] у больных диабетической нефропатией также имеется прямая связь с нарушением выведения фосфатов и нарушением функции почек (рис. 2). Обнаруженные связи свидетельствуют, что уровень фосфора в плазме крови отражает функциональное состояние почек и может быть использованы в качестве дополнения к традиционным методам обследования больных. Эти результаты перекликаются с данными Yilmaz MI. et al. [60], в которых сообщалось, что содержание С-терминала FGF23 предсказывает ежегодную потерю eGFR у больных с ХБП.

Однако, это были относительно небольшие исследования, и линейность этой ассоциации предстоит уточнить. Есть несколько вероятных механизмов, лежащих в основе представленных обнаружений.

Показатель	Коэффициент корреляции, r	Достоверность, p
протеинурия, г/л	+ 0,62	< 0,05
креатинин, мкмоль/л	+ 0,74	< 0,01
СКФ, мл/хв./1,73м2	- 0,56	< 0,001

Рис. 2. Корреляционные взаимосвязи уровня фосфора с показателями функционального состояния почек у больных ДН

FGF23 — фосфорурический гормон, который постепенно повышается при ХБП и способствует предотвращению гиперфосфатемии [40, 41]. Следовательно, FGF23 может быть маркером выведения фосфора, который адекватно отображает фосфорнокислую нагрузку и риск развития сосудистого кальциноза по сравнению с измерением одного только серологического фосфата. FGF23 — мощный ингибитор метаболизма витамина D и секреции PTH, однако прочность ассоциации FGF23 с неблагоприятными результатами не была уменьшена регулированием нарушений минерального обмена в других исследованиях [22, 28, 38]. По-видимому в этом случае включаются другие механизмы регуляции.

Имеющиеся в настоящее время данные показывают, что сосудистая система может быть органом-мишенью для FGF23 в связи с наличием обязательного корецептора FGF23 – Klotho — в сосудистых гладкомышечных клетках [18, 49]. О наличии такого корецептора убедительно показано в изящном эксперименте Yifu Fang и соавт. (2014), которые провели исследование чтобы проверить гипотезу о раннем развитии СКД-MBD при почечной болезни, включая появление повышенного сердечно-сосудистого риска, связанного с сосудистым кальцинозом [59]. Они использовали животную модель ранней ХБП у подверженных атеросклерозу мышей (Idlr – / –), которых кормили пищей с высоким содержанием жиров (Диета Западного типа — 40% калорий от жира). При этом фенотипе в дальнейшем у мышей развивается резистентность к инсулину, прогрессирующая к диабету 2 типа. У таких мышей, подобно людям, появляются атеросклеротические изменения с кальцинозом бляшки, который усиливается при развитии ХБП. При использовании этой модели был охарактеризован ранний синдром СКД-MBD, стимулировавший сосудистый кальциноз при ранней ХБП до развития гиперфосфатемии. Появление сосудистого кальциноза на ранних стадиях ХБП без повышения уровня фосфатов вызывало необходимость поиска механизмов его развития и Hu M.C. et al (2011) обнаружили трансформацию мезенхимальных клеток в сосудах со снижением содержания в сосудистой стенке Klotho, которые способствуют развитию сосудистого кальциноза [18].

Klotho был первоначально идентифицирован Kuro-o M. (1997) как ген антистарения. Ген α-Klotho находится на хромосоме 13q12 и кодирует трансмембранный белок из 1012 аминокислот, действующий как корецептор для фактора роста фибробластов 23. Этот ген кодирует белок антистарения у людей, мышей, крыс и экспрессируется прежде всего в почечных канальцах, сосудистой оболочке мозга и в параситовидной железе [31, 34]. В дополнение к мембранному α-Klotho, секретированный α-Klotho циркулирует в системе кровообращения как гуморальный фактор со множеством функций, таких как антиапоптоз и эффекты антистарения [32, 51]. У мышей с отсутствием гена α-Klotho развивается фенотип, подобный преждевременному человеческому старению, включая сосудистый кальциноз, эндоте-

лиальную дисфункцию и сокращение продолжительности жизни. Несколько экспериментальных исследований показали, что α -Klotho замедляет сосудистый кальциноз [8, 52, 54], улучшает эндотелиальную функцию и предотвращает кардиомиопатию [62]. Особенностью гомозиготных Klotho-дефицитных мышей является массивный кальциноз в сосудистой сети и других мягких тканей, высокий уровень серологического FGF23 и короткая продолжительность жизни. Стимулируемая ХБП сосудистая экспрессия FGF23, определенная в аорте животных, свидетельствует о потенциальной паракринной роли FGF23, взаимодействующего с лигандами klotho/FGFR в медиальной оболочке. Снижение экспрессии klotho в аортальной медиальной оболочке у мышей со 2 стадией ХБП указывает на потенциальную резистентность к действиям FGF23 на сосудистую сеть.

Еще одно направление влияния изменений в системе FGF23/Klotho на сердечно-сосудистую систему — ухудшение функции клеток белой крови при чрезмерных уровнях FGF23 в системе кровообращения пациентов с ХБП. Эти обнаружения проливают свет на механизмы, которыми хроническая болезнь почек приводит к системной иммуносупрессии. Известно, что пациенты с ХБП наряду с ускоренным развитием атеросклероза больше склонны к инфекции: осложненное течение и летальность более высоки, в особенности при терминальной стадии почечной недостаточности [23, 24]. Эти проблемы — прямые следствия нарушения функции дендритных клеток, нейтрофилов и моноцитов приводящих к иммуносупрессивному состоянию и нарушения сканджер-механизма при ХБП [26, 28]. Несколько механизмов могут быть ответственными за эти изменения — накопление токсических метаболитов или иммуносупрессивных медиаторов в кровообращении при снижении фильтрации молекул через почки. По той же самой причине накапливаются цитокины, приводя к медленно текущему воспалению и иммуносупрессии у больных с ХБП [26, 57]. Однако, точные механизмы, ослабляющие иммунную систему, полностью не изучены, особенно защита от бактериальных инфекций. В недавнем исследовании Rossaint J. et al. (2016) представлены результаты, которые предполагают новый механизм, объясняющий феномен нарушений в иммунной системе. Авторы показали, что высокие уровни FGF23, найденные при ХБП нарушают рекрутирование нейтрофилов, которое сильно влияет на антибактериальную защиту [44]. При этом блокирование рецептора FGF23 восстанавливало рекрутирование нейтрофилов в легкие мышей при ХБП с бактериальной пневмонией, сохраняя бактериальный клиренс и улучшая выживание животных. Таким образом, нейтрализация FGF23 могла бы быть полезной как будущая терапевтическая стратегия у пациентов с ХБП. Ингибирование FGF23 теоретически предлагает дальнейшие преимущества, такие как предотвращение его стимулирующего эффекта на фибробласты, что может задержать развитие почечного фиброза при ХБП. И, наконец, ингибирование FGF23 было предложено как потенциальный терапевтический подход при ги-

перпаратиреозе, предотвращающий связанные с ним сердечно-сосудистые осложнения и нарушения метаболизма кости [42, 56].

Сосудистый кальциноз — активный внекостный кальциноз, обусловленный потерей эндогенных ингибиторов минерализации. Известно, что сосудистый эндотелий является источником клеток-предшественников остеоцитов при развитии сосудистого кальциноза, а также стимулятором гладкомышечных клеток при развитии сосудистого кальциноза при ХБП. [58]. В работе Six I. et al. (2014) показано, что Klotho может оказывать положительное действие и на сосудистые гладкомышечные клетки и на эндотелиальные клетки в дополнение к ингибированию FGF23. Chang J.R et al. (2016) обнаружили, что уменьшение кальцинированных сосудистых гладкомышечных клеток было связано с меланоцитстимулирующим гормоном (IMD_{1-53}), который не только уменьшал почечное повреждение и улучшал почечную функцию, но также и увеличивал содержание почечного и плазменного Klotho у крыс с ХБП [7]

Таким образом, терапевтическая эффективность Klotho при болезнях почек была недвусмысленно продемонстрирована в экспериментах на животных моделях. Назначение экзогенного Klotho оказывает благоприятное воздействие на ХБП у животных, улучшая почечную функцию и уменьшая сердечно-сосудистый кальциноз и кардиальную гипертрофию. С другой стороны, когда локальные Klotho-производящие клетки, например в почке и сосудистой сети, не были полностью повреждены на ранних стадиях почечной болезни, или когда экзогенный белок Klotho для клинического назначения еще недоступен, депрессия локальной экспрессии Klotho индукторами Klotho — дополнительный вариант, чтобы восстановить плазменные уровни Klotho при ХБП. Несколько исследований показали, что эндогенные стимуляторы Klotho могут усиливать синтез плазменного или сосудистого белка Klotho, чтобы предотвратить или уменьшить сосудистый кальциноз при ХБП. Так, стимуляция активированного рецептора пероксисом, применение ингибиторов ангиотензина II, использование статинов, лечение производными витамина D и антиоксидантами приводило к увеличению эндогенной экспрессии Klotho [61, 63, 64].

Заключение

Еще на ранних стадиях развития ХБП больные предрасположены к развитию атеросклероза и кальциноза сосудов в связи с мезенхимально-остеобластической трансформацией в сосудистой стенке. Гиперфосфатемия сопровождается увеличением уровня FGF23 и снижением экспрессии Klotho в циркулирующей крови и стенке сосудов.

Сосудистые нарушения, выявляемые на начальных стадиях ХБП, являются ранними и, вероятно, могут быть чувствительными к медикаментозной коррекции. Необходимо разработать методы профилактики ремоделирования сосудов у больных ХБП на ранних этапах, потому что клинически обнаруживаемыми проявления в виде кальциноза уже не могут быть изменены.

Список использованной литературы

- Лісовий В.М. Застосування альфа Д3-тева в корекції порушень фосфорно-кальцієвого обміну в пацієнтів із хронічною хворобою нирок на перитонеальному діалізі/ В.М. Лісовий, Н.М. Андоньєва, О.А. Гуц, М.Я. Дубовик, М.А. Грушка, Г.В. Лісова. // Укр. журнал нефрології та діалізу. — 2011. — N1. — С. 3—7.
- Мартинюк Л.П. Показники кальціє-фосфорного обміну у хворих із хронічними хворобами нирок, які перебувають на програмному гемодіалізі./ Л.П. Мартинюк, О.О. Ружицька. // Укр. журнал нефрології та діалізу. — 2011. — N3. — С. 11—16.
- Топчий И.И. Особенности минерального обмена у больных диабетической нефропатией./ Топчий И.И., Гальчінська В.Ю., Якименко Ю.С., Семенових П.С., Самохіна Л.М. // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресні терапевтичних наук», присвяченої пам'яті академіка Л.Т.Малої 21квітня 2016 року. Харків. — с. 325.
- Andruchova O. FGF23 promotes renal calcium reabsorption through the TRPV5 channel. / O. Andruchova, Smorodchenko A., Egerbacher M. *et al* // *EMBO J.* — 2014 — Vol. 3. — P. 229–246.
- Arai-Nunota N.. Intravenous phosphate loading increases fibroblast growth factor 23 in uremic rats./ N. Arai-Nunota, Mizobuchi M, Ogata H *et al.* // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9. — P. 91096.
- Arnlov J.. Higher fibroblast growth factor-23 increases the risk of all-cause and cardiovascular mortality in the community. / Arnlov J., Carlsson AC, Sundstrom J *et al.* // *Kidney Int.* — 2013. — Vol. 83. — P. 160–166.
- Chang J.R.. Intermedin_{1–53} attenuates vascular calcification in rats with chronic kidney disease by upregulation of α -Klotho. / Chang J.R., Guo J., Wang Y. *et al.* // *Kidney Int.* 2016; 89: 586–600.
- Christov M. Plasma FGF23 levels increase rapidly after acute kidney injury./ Christov M, Waikar SS, Pereira RC *et al.* // *Kidney Int.* — 2013. — Vol. 84. — P. 776–785.
- Christov M. . Insights from genetic disorders of phosphate homeostasis./ Christov M, Juppner H. // *Semin Nephrol.* — 2013. — Vol. 33. — P. 143–157.
- Dixit N. Chemokines, selectins and intracellular calcium flux: temporal and spatial cues for leukocyte arrest./ Dixit N., Simon S.I // *Front Immunol.* — 2012. — Vol. 3. — P. 188/
- Donate-Correa J.. Expression of FGF23/KLOTHO system in human vascular tissue./ Donate-Correa J, Mora-Fernández C, Martínez-Sanz R *et al.* // *Int J Cardiol.* — 2011. — Vol. 165. — P. 179–183
- Faul C.. FGF23 induces left ventricular hypertrophy./ Faul C., Amaral A.P., Oskouei B. *et al.* // *Clin Invest.* — 2011. — Vol. 121. — P. 4393–4408.
- Go A.S. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization./ Go A.S., Chertow G.M., Fan D. *et al.* // *New Engl J Med.* — 2004. — Vol. 351. — P. 1296–1305.
- Gravesen E. Circulating FGF23 levels in response to acute changes in plasma Ca(2+)/ Gravesen E, Mace ML, Hofman-Bang J, Olgaard K, Lewin E. // *Calcif Tissue Int.* — 2014. — Vol. 95. — P. 46–53.
- Gupta J.. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC./ Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA *et al.* // *Clin J Am Soc Nephrol.* — 2012. — Vol. 7: 1938–1946.
- Hill K.M. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3-4 chronic kidney disease./ Hill K.M., Martin B.R., Wastney M.E. *et al.* // *Kidney Int.* — 2012.— Vol. 83. — P. 959–966.
- Hruska K, Mathew S, Lund R *et al.* Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease: does phosphate qualify? / Hruska K., Mathew S., Lund R. *et al.* // *Kidney Int.* — 2011. — Vol. 79 (Suppl 121). — S.9–13.
- Hu M.C.. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease./ Hu M.C., Shi M., Zhang J. *et al.* // *Am Soc Nephrol.* — 2011. — Vol. 22. — P. 124–136.
- Hu M.C.. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism./ Hu M.C., Shiizaki K., Kuro-o M., Moe O.W.. // *Annu Rev Physiol.* — 2013. — Vol. 75. — P. 503–533.
- Isakova T. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease./ Isakova T, Xie H., Yang W. *et al.* // *JAMA.* — 2011.— Vol. 305. — P. 2432–2439.
- Isakova T. Effects of dietary phosphate restriction and phosphate binders on FGF23 levels in CKD./ Isakova T, Barchi-Chung A, Enfield G *et al.* // *Clin J Am Soc Nephrol.* — 2013. — Vol. 8. — P. 1009–1018.
- Isakova T. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease./ Isakova T, Wahl P, Vargas G.S. *et al.* // *Kidney Int.* — 2011. — Vol. 79. — P. 1370–1378.
- Keith D.S., Nichols G.A, Gullion C.M. *et al.* Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization./ Keith D.S., Nichols G.A, Gullion C.M. *et al.* // *Arch Intern Med* 2004; 164: 659–663.
- Kendrick J. FGF-23 Associates with Death, Cardiovascular Events, and Initiation of Chronic Dialysis. / Kendrick J., Cheung A.K., Kaufman J.S., *et al.* // *J Am Soc Nephrol.* — 2011. — Sep N7. — P. 271.
- Kestenbaum B. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease/ Kestenbaum B., Sampson J.N., Rudser K.D. *et al.* // *J Am Soc Nephrol.* — 2005.— Vol. 16. — P. 520–528.
- Kurts C. The immune system and kidney disease: basic concepts and clinical implications. / Kurts C., Panzer, U., Anders, H.J. *et al.* // *Nat Rev Immunol.* — 2013. — Vol. 13. — P. 738–753.
- Lavi-Moshayoff V. PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop./ Lavi-Moshayoff V., Wasserman G., Meir T. *et al.* // *Am J Physiol Renal Physiol.* — 2010. — Vol. 299. — P. F882–F889.
- Leaf D.E. FGF-23 levels in patients with AKI and risk of adverse outcomes. / Leaf D.E., Wolf M., Waikar S.S. *et al.* // *Clin J Am Soc Nephrol.* — 2012. — Vol. 7. — P. 1217–1223.
- Lim K. Vascular klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23./ Lim K., Lu T.S., Molostvov G. *et al.* // *Circulation.* — 2012. — Vol.125. — P. 2243–2255.
- B.K. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis./ Mahmoodi B.K., Matsushita K., Woodward M. *et al.* // *Lancet.* — 2012. — Vol. 380. — P. 1649–1661.
- Martin A. Regulation and Function of the FGF23/Klotho Endocrine Pathways./ Martin A., David V., Quarles L.D. // *Physiol Rev.* — 2012. — Vol. 92. — P. 131–155.

32. Maekawa Y. Klotho protein diminishes endothelial apoptosis and senescence via a mitogen-activated kinase pathway. / Maekawa Y., Ohishi M., Ikushima M. et al. / *Geriatr Gerontol Int.* — 2011. — Vol. 11. — P. 510–516.
33. Martin A., Liu S., David V. et al. Bone proteins PHEX and DMP1 regulate fibroblastic growth factor Fgf23 expression in osteocytes through a common pathway involving FGF receptor (FGFR) signaling / Martin A., Liu S., David V. et al. // *FASEB J.* — 2011. — Vol. 25. — P. 2551–2562.
34. Mencke R. NIGRAM Consortium. Membrane-bound Klotho is not expressed endogenously in healthy or uraemic human vascular tissue. / Mencke R., Harms G., Mirković K. et al. // *Cardiovasc Res.* — 2015. — Vol. 108. — P. 220–231.
35. Moe S. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). / Moe S., Drueke T., Cunningham J. et al. // *Kidney Int.* — 2006. — Vol. 69. — P. 945–1953.
36. Moe S.M. The pathophysiology of early-stage chronic kidney disease–mineral bone disorder (CKD-MBD) and response to phosphate binders in the rat. / Moe S.M., Radcliffe J.S., White K.E. et al. // *J Bone Miner Res.* — 2011. — 26: 2672–2681.
37. Munoz M.J. Fibroblast growth factor 23 and inflammation in CKD. / Munoz M.J., Isakova T., Ricardo A.C. et al // *Clin J Am Soc Nephrol.* — 2012. — Vol. 7. — P. 1155–1162.
38. Nasrallah M.M. Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) is independently correlated to aortic calcification in haemodialysis patients. / Nasrallah M.M., El-Shehaby A.R., Salem M.M et al. // *Nephrol Dial Transplant.* — 2010. — Vol. 25. — P. 2679–2685.
39. Nordholm A. A potential kidney — bone axis involved in the rapid minute-to-minute regulation of plasma Ca(2+). / Nordholm A., Mace M.L., Gravesen E., Olgaard K., Lewin E. // *BMC Nephrol.* — 2015. — Vo.16. — P. 29.
40. Parker B.D. The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: the Heart and Soul Study. / Parker B.D., Schurgers L.J., Brandenburg V.M. et al. // *Ann Intern Med.* — 2010. — Vol. 152. — P. 640–648.
41. Quinn S.J. Interactions between calcium and phosphorus in the regulation of the production of fibroblast growth factor 23 *in vivo*. / Quinn S.J., Thomsen A.R., Pang J.L. et al. // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* — 2013. — Vol. 304. — P. 310–320.
42. Rhee Y. Parathyroid hormone receptor signaling in osteocytes increases the expression of fibroblast growth factor-23 *in vitro* and *in vivo*. / Rhee Y., Bivi N., Farrow E. et al. // *Bone.* — 2011. — Vol. 49. — P. 636–643.
43. Rodriguez-Ortiz M.E. Calcium deficiency reduces circulating levels of FGF23. / Rodriguez-Ortiz M.E., Lopez I., Munoz-Castaneda J.R. et al. // *J Am Soc Nephrol.* — 2012. — Vol. 23. — P. 1190–1197.
44. Rossaint J. FGF23 signaling impairs neutrophil recruitment and host defense during CKD. / Rossaint J., Oehmichen J., Van Aken H. et al. // *Clin Invest.* — 2016. — Vol. 126. — P. 962–974.
45. Sabbagh Y. Repression of osteocyte Wnt/ β -catenin signaling is an early event in the progression of renal osteodystrophy. / Sabbagh Y., Gracioli F.G., O'Brien S. et al. // *J Bone Miner Res.* — 2012. — Vol. 27. — P. 1757–1772.
46. Saini R.K. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) regulation of fibroblast growth factor-23 expression in bone cells: evidence for primary and secondary mechanisms modulated by leptin and interleukin-6. / Saini R.K., Kaneko I., Jurutka P.W. et al. // *Calcif. Tissue Int.* — 2013 Vol. 92. — P. 339–353.
47. Scanni R. The human response to acute enteral and parenteral phosphate loads. / Scanni R., von Rotz M., Jehle S., Hulter H.N., Krapf R // *J Am Soc Nephrol.* — 2014. — Vol. 25. — P. 2730–2739.
48. Scialla J.J. Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. / Scialla J.J., Lau W.L., Reilly M.P. et al. // *Kidney Int.* — 2013. — Vol. 83. — P. 1159–1168.
49. Shalhoub V. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) and alpha-klotho stimulate osteoblastic MC3T3.E1 cell proliferation and inhibit mineralization. / Shalhoub V., Ward S.C., Sun B. et al. // *Calcif Tissue Int.* — 2011. — Vol. 89. — P. 140–150.
50. Shanahan C.M. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. / Shanahan C.M., Crouthamel M.H., Kapustin A. et al. // *Circ Res.* — 2011. — Vol. 109. — P. 697–711.
51. Shimamura Y. Serum levels of soluble secreted α -Klotho are decreased in the early stages of chronic kidney disease, making it a probable novel biomarker for early diagnosis. / Shimamura Y., Hamada K., Inoue K. et al // *Clin Exp Nephrol.* — 2012. — Vol. 16. — P. 722–729.
52. Six I. Direct, acute effects of Klotho and FGF23 on vascular smooth muscle and endothelium. / Six I., Okazaki H., Gross P. et al. // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9. — P. 93423.
53. Spichtig D. Renal expression of FGF23 and peripheral resistance to elevated FGF23 in rodent models of polycystic kidney disease. / Spichtig D., Zhang H., Mohebbi N. et al. // *Kidney Int.* — 2014. — Vol. 85. — P. 1340–1350.
54. Stubbs J.R. Longitudinal evaluation of FGF23 changes and mineral metabolism abnormalities in a mouse model of chronic kidney disease. / Stubbs J.R., He N., Idiculla A. et al. // *Bone Miner Res.* — 2012. — Vol. 27. — P. 38–46.
55. Tagliabracci V.S. Dynamic regulation of FGF23 by Fam20C phosphorylation, GalNAc-T3 glycosylation, and furin proteolysis. / Tagliabracci V.S., Engel J.L., Wiley S.E. et al. // *Proc Natl Acad Sci USA.* — 2014. — Vol. 111. — P. 5520–5525.
56. Wöhrle S. FGF receptors control vitamin D and phosphate homeostasis by mediating renal FGF-23 signaling and regulating FGF-23 expression in bone. / Wöhrle S., Bonny O., Beluch N. et al. // *J Bone Miner Res.* — 2011. — Vol. 26. — P. 2486–2497.
57. Wu A.L. Antibody-mediated activation of FGFR1 induces FGF23 production and hypophosphatemia. / Wu A.L., Feng B., Chen M.Z. et al. // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8. — P. 57322
58. Wu M. Vascular calcification: an update on mechanisms and challenges in treatment. / Wu M., Rementer C., Giachelli C.M. // *Calcif Tissue Int.* . — 2013. — Vol. 93. — P. 365–373.
59. Yifu Fang. Early chronic kidney disease–mineral bone disorder stimulates vascular calcification / Yifu Fang, Charles Ginsberg, Toshifumi Sugatani. // *Kidney International.* — 2013. — Vol. 85. — P. 142–150.
60. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M et al. FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. — *Kidney Int.* — 2010. — Vol. 8. — P. 679–685.
61. Yoon H.E. Angiotensin II blockade upregulates the expression of Klotho the anti-ageing gene, in an experimental model of chronic cyclosporine nephropathy. / Yoon H.E., Ghee J.Y., Piao S. et al. // *Nephrol Dial Transplant.* — 2011. — Vol. 26. — P. 800–813.
62. Xie J. Soluble Klotho protects against uremic cardiomyopathy independently of fibroblast growth factor 23 and phosphate. / Xie J., Yoon J., An S.W. et al // *J Am Soc Nephrol.* — 2015. — Vol. 26. — P. 1150–1160.
63. Zanchi C. Renal expression of FGF23 in progressive renal disease of diabetes and the effect of ACE inhibitor. / Zanchi C., Locatelli M., Benigni A. et al. // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8. — P. 70775.

64. Zhang S. Dietary phosphate restriction suppresses phosphaturia but does not prevent FGF23 elevation in a mouse model of chronic kidney disease./ Zhang S., Gillihan R., He N. *et al.* //Kidney Int. — 2013. — Vol. 84. — P. 713–721.
65. Zhu D. The appearance and modulation of osteocyte marker expression during calcification of vascular smooth muscle cells./ Zhu D., Mackenzie N.C.W, Millán J.L. *et al* //PLoS One. — 2011. — Vol. 6. — P. 19595.

Зміни вмісту морфогенетичних білків FGF23 і Klotho збільшують ризик серцево-судинних подій

Проф. І.І. Топчій

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» м. Харків

У статті представлені результати останніх досліджень про механізми порушення мінерального обміну при хронічній хворобі нирок. Показано, що мінеральні і скелетні порушення, супутні нирковій недостатності, є важливими компонентами серцево-судинних ускладнень і високої летальності у зв'язку з остеобластичною трансформацією в судинній стінці, обумовленій збільшенням рівня FGF23 і зниженням експресії Klotho в циркулюючій крові і стінці судин.

Ключові слова: гіперфосфатемія, чинник зростання фібробластів 23, Klotho, серцево-судинні захворювання.

Changes of the morphogenetic proteins FGF23 and Klotho increase risk of cardiovascular events

Prof. I.I. Topchii

GI «National Institute of Therapy named after L.T. Malaya Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

In the article results of last researches about mechanisms of infringement of a mineral exchange are presented at a chronic disease of kidneys. It is shown, that the mineral and skeletal infringements accompanying kidney insufficiency are the important components of cardiovascular complications and high lethality in connection with osteoblastic transformation in the vascular wall caused by increase of level FGF23 and decrease of expression Klotho in circulating blood and a wall of vessels.

Key Words: hyperphosphatemia, fibroblast growth factor, Klotho, cardiovascular diseases.

Контактна інформація: Топчій Іван Іванович,
зав. відділом нефрології ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».
Доктор мед. наук, професор.
61039, Харків, проспект Л.Т. Малої 2А. Тел. (057) 373-90-31

Стаття надійшла до редакції 03.06.2016 р.