

Л.Ю. Милованова,

к.м.н., научный сотрудник отдела нефрологии НИЦ
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

С.Ю. Милованова,

д.м.н., член Российской Академии Естествознания,
научный сотрудник Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Д.В. Крюкова,

к.м.н., сотрудник факультета фундаментальной
медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

С.В. Моисеев,

д.м.н., профессор кафедры внутренних,
профессиональных заболеваний и пульмонологии
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Л.В. Козловская,

д.м.н., профессор кафедры терапии и профессиональ-
ных заболеваний Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

L.Yu. Milovanova,

PhD, researcher of the Department of nephrology of the
Research Centre of the I.M. Sechenov First MSMU

S.Yu. Milovanova,

MD, member of the Russian Academy of Natural Sciences,
researcher of the I.M. Sechenov First MSMU

D.V. Kryukova,

PhD, fellow of the Faculty of basic medicine
of the M.V. Lomonosov MSU

S.V. Moiseev,

MD, prof. of the chair of internal,
occupational diseases and pulmonology
of the I.M. Sechenov First MSMU

L.V. Kozlovskaya,

MD, prof. of the chair of therapy and occupational
diseases of the I.M. Sechenov First MSMU

ЗНАЧЕНИЕ СЫВОРОТОЧНЫХ УРОВНЕЙ БЕЛКА КЛОТНО (KLOTNO) И ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ-23 (FGF-23) КАК РАННИХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ХРОНИЧЕСКОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

THE IMPORTANCE OF WHEY PROTEIN LEVELS OF KLOTNO AND FIBROBLAST GROWTH OF FACTOR-23 (FGF-23) AS EARLY DIAGNOSTIC MARKERS OF CHRONIC KIDNEY DAMAGE

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Людмила Юрьевна Милованова, научный сотруд-
ник отдела нефрологии НИЦ
Адрес: 119992, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5
Телефон: 8 (499) 248–41–66
E-mail: noo@mmascience.ru
Статья поступила в редакцию: 19.03.2014
Статья принята к печати: 22.04.2014

CONTACT INFORMATION:

Lyudmila Yurievna Milovanova, researcher of the Department
of nephrology of the Research Centre
Address: 11–5, Rossolimo str., Moscow, 119992
Tel.: 8 (499) 248–41–66
E-mail: noo@mmascience.ru
The article received: 19.03.2014
The article approved for publication: 22.04.2014

Аннотация. Цель исследования — изучить клиническое значение определения сыровоточной концентрации FGF-23 и Klotho у больных с разными стадиями хронической болезни почек (ХБП). *Материалы и методы:* в исследование были включены 70 больных ХБП 1–5D стадий (30 мужчин и 40 женщин; средний возраст 41,0±6,7 лет), у которых определяли сыровоточные уровни FGF-23 и Klotho, а также производство СахР и содержание интактного паратиреоидного гормона (иПТГ). Результаты: по мере прогрессирования ХБП от 1 к 5D стадии сыровоточная концентрация FGF-23 увеличивалась, а концентрация Klotho снижалась. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) прямо коррелировала с сыровоточной концентрацией FGF-23 ($r=0,693$, $p<0,01$) и обратно — с концентрацией белка Klotho ($r=-0,799$, $p<0,01$). Увеличение уровня FGF-23 по мере снижения СКФ начиналось при ХБП 3 стадии и опережало повышение сыровоточных уровней фосфора и иПТГ, которые увеличивались при ХБП 4–5 стадии. У 49 больных ХБП и артериальной гипертензией степень повышения АД прямо коррелировала с сыровоточной концентрацией FGF-23 ($r=0,452$; $p<0,01$) и обратно — с сыровоточной концентрацией Klotho ($r=-0,687$; $p<0,01$). Кроме того, выявлена связь изменений уровней FGF-23 и Klotho с увеличением толщины задней стенки левого желудочка, частотой выявления кальцификатов в сердце и магистральных артериях и анемией. *Заключение:* результаты исследований свидетельствуют о возможности практического применения уровней Klotho и FGF-23 в качестве ранних диагностических маркеров почечного повреждения для оценки прогноза и совершенствования кардио-нефропротективной стратегии.

Annotation. The purpose of the study is to investigate the clinical significance of determination of serum FGF-23 and Klotho in patients with different stages of chronic kidney disease (CKD). *Materials and Methods:* The study included 70 patients with CKD stages 1–5D (30 men and 40 women, mean age 41,0–6,7 years), in whom the serum levels of FGF-23 and Klotho, as well as work $Ca \times P$ and the content of intact parathyroid hormone (iPTH). Results: the progression of CKD from stage 1 to 5D serum concentration of FGF-23 was increased, and the concentration of Klotho decreased. Glomerular filtration rate (GFR) was directly correlated with the serum concentration of FGF-23 ($r=0,693$, $p < 0,01$) and back — with a protein concentration of Klotho ($r=-0,799$, $p < 0,01$). Increased levels of FGF-23 as GFR decline began in CKD stage 3 and outpaced the increase in serum levels of phosphorus and iPTH, which increased in CKD stage 4–5. In 49 patients with CKD and hypertension increase the degree of BP directly correlated with the serum concentration of FGF-23 ($r=0,452$; $p < 0,01$) and back — with the serum concentration of Klotho ($r=-0,687$; $p < 0,01$). In addition, changes in the levels found a link of FGF-23 and Klotho with increasing thickness of the posterior wall of the left ventricle, the frequency of detection of calcifications in the heart and major arteries and anemia. Conclusion: These results suggest the possibility of practical application of Klotho and FGF-23 levels as an early diagnostic marker of kidney damage for prognosis and improve cardio-renal protective strategies.

Ключевые слова. ХБП, FGF-23, Klotho.

Keywords. CKD, FGF-23, Klotho.

Сердечно-сосудистые осложнения — это одна из основных причин смерти больных на регулярном гемодиализе и постоянном амбулаторном перитонеальном диализе [1–3]. Высокий риск сердечно-сосудистых исходов у больных хронической болезнью почек (ХБП) обусловлен кальцификацией мягких тканей, в том числе сердца и сосудов, на фоне прогрессирующего нарушения минерального обмена [3, 4], которые начинаются задолго до назначения заместительной почечной терапии.

В последние годы установлены ранее неизвестные факторы, участвующие в регуляции гомеостаза фосфора, витамина D и минерализации костной ткани при ХБП. Среди них важное значение придается морфогенетическим белкам — фактору роста фибробластов-23 (FGF-23) и Клото (Klotho) [5–12]. В норме гормон FGF-23 секретируется остеобластами и остеоцитами, ингибирует почечную реабсорбцию фосфора в проксимальных канальцах (фосфатурический гормон), а также его кишечную абсорбцию [5–11, 13–17]. Трансмембранный белок Klotho образует комплекс с рецептором FGF-23 (FGFR1) и функционирует как облигатный ко-рецептор, вызывая фосфатурию [6, 11, 17]. Результаты проспективных исследований позволяют считать FGF-23 «уремически токсином» и маркером поражения сердечно-сосудистой системы у больных на диализных стадиях ХБП. В то же время роль FGF-23 как фактора риска сердечно-сосудистых осложнений на додиализных стадиях ХБП изучена хуже. Еще менее определено значение Klotho в оценке прогноза у больных ХБП.

Целью исследования было изучить клиническое значение определения сывороточной концентрации FGF-23 и Klotho у больных с разными стадиями ХБП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты. В исследование были включены 70 больных ХБП 1-5D стадий (30 мужчин и 40 жен-

щин; средний возраст $41,0 \pm 6,7$ лет; диапазон 20-84 года), в том числе 41 пациент с хроническим гломерулонефритом, 22 — тубулоинтерстициальным нефритом и 7 — гипертензивным нефросклерозом.

Стадии ХБП определяли по критериям NKF K/DOKI (2002), а скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-EPI (2009 г.). У 11 (15,7%) больных установлена 1 стадия ХБП, у 12 (17,1%) — 2 стадия, у 25 (35,7%) — 3 стадия, у 11 (15,7%) — 4 стадия, у 5 (7,1%) — 5 стадия, у 6 (8,6%) — 5D стадия. У 49 (70%) больных имелась артериальная гипертония, которая у 27 пациентов контролировалась различными антигипертензивными препаратами; 22 больных принимали антигипертензивные средства нерегулярно, поэтому при скрининге у них определялось повышенное АД (150-165/90-100 мм рт. ст.).

У 19 (79,2%) из 24 больных ХБП 4–5 стадии и анемией проводили лечение эритропоэтином бета (рекормон) и препаратом железа. У 13 пациентов удалось достигнуть целевого уровня гемоглобина (110–120 г/л) и поддерживать его на этом значении, в то время как у 6 больных анемия сохранялась (гемоглобин < 110 г/л). У 9 (12,9%) больных с гиперкальциемией для контроля продукции интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) применяли парикальцитол.

У 7 больных гломерулонефритом в связи с сохранением активности основного заболевания на додиализном этапе ХБП применяли кортикостероиды и/или цитостатики в умеренных дозах.

У всех 70 больных определяли сывороточные уровни FGF-23 (набор Human FGF-23 ELISA с использованием моноклональных антител к полной молекуле FGF-23) и Klotho (Human alpha-K1 ELISA с использованием анти-Klotho антител). Кровь набирали в вакуумные центрифужные пробирки, а затем центрифугировали. Сыворотку замораживали и хранили при температуре -280°C .

Для оценки нарушений фосфорно-кальциевого обмена определяли произведение $Ca \times P$ (рекомен-

дуремый уровень <55 мг2/дл2, или <4,46 ммоль/л) и содержание иПТГ методом иммунохимического анализа (в норме 8–65 пг/мл, допустимый уровень при ХБП — 150–300 пг/мл).

У больных артериальной гипертензией проводили эхокардиографию на приборе ACUSON 128 XP10 (США). Массу миокарда левого желудочка рассчитывали по формуле R.Devereux и N.Reichek (1977). Гипертрофию левого желудочка диагностировали, если индекс массы миокарда левого желудочка составлял ≥ 134 г/м² у мужчин и ≥ 110 г/м² у женщин. Критерием систолической дисфункции левого желудочка было снижение фракции выброса <45%.

Статистический анализ. Обработка результатов проводили с помощью пакета программ SPSS 10.0 for Windows. При анализе распределения переменной рассчитывали частоту отдельных значений: среднее арифметическое, среднее квадратичное отклонение и медиану, строили частотные гistogramмы. При поиске связей между переменными использовали коэффициент корреляции Пирсона и ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

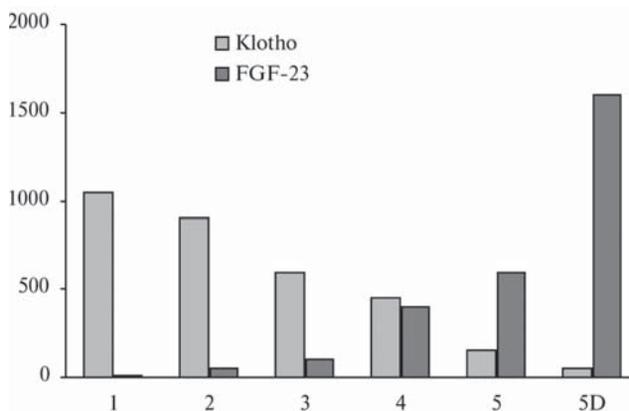


Рис. 1. Показатели FGF-23 (темный столбик) и Klotho (светлый столбик) у пациентов с разными стадиями ХБП

По мере прогрессирования ХБП от 1 к 5D стадии сывороточная концентрация FGF-23 увеличивалась, а концентрация Klotho снижалась. Самый высокий уровень FGF-23 и самое низкое содержание Klotho отмечены у больных, получавших лечение регулярным гемодиализом (рис. 1) СКФ прямо коррелировала с сывороточной концентрацией FGF-23 ($r=0,693$, $p<0,01$) и обратно — с концентрацией белка Klotho — сильная обратная корреляция ($r=-0,799$, $p<0,01$). У больных ХБП 5D стадии изменения концентрации FGF-23 и Klotho коррелировала с длительностью пребывания больных на гемодиализе ($r=0,429$; $p<0,01$ и $r=-0,629$; $p<0,01$, соответственно). Увеличение уровня FGF-23 по мере снижения СКФ начиналось при ХБП 3 стадии и

опережало повышение сывороточных уровней фосфора и иПТГ, которые увеличивались при ХБП 4-5 стадии. Уровни Klotho при прогрессировании ХБП обратно коррелировали с содержанием фосфора и иПТГ (табл. 1). Кроме того, Сывороточные концентрации FGF23 и Klotho коррелировали с протеинурией и уровнем С-реактивного белка (СРБ).

Таблица.

Корреляционные связи между сывороточными показателями фосфорно-кальциевого обмена, обмена железа, протеинурией и С-реактивным белком и уровнями FGF23 и Klotho у пациентов с ХБП 3-5D

Показатель	FGF-23		Klotho	
	r	p	r	p
Фосфор	0,607	<0,01	-0,549	<0,01
Ca × P	0,506	<0,01	-0,438	<0,01
иПТГ	0,888	<0,01	-0,785	<0,01
Протеинурия	0,305	<0,05	-0,502	<0,01
СРБ	0,37	<0,05	-0,453	<0,01
Ферритин	-0,411	<0,05	0,539	<0,01
Степень насыщения трансферрина	-0,454	<0,05	0,491	<0,01

У 9 больных ХБП 3-4 стадии, которым проводили лечение парикальцитолом, снижение уровня Klotho было менее значимым, чем у больных ХБП 3–4 стадии, которые получали другие препараты для коррекции фосфорно-кальциевых нарушений (преимущественно кальцитриол), в то время как уровни FGF-23 и иПТГ в этих подгруппах не отличались.

У 49 больных ХБП и артериальной гипертензией степень повышения АД прямо коррелировала с сывороточной концентрацией FGF-23 ($r=0,452$; $p<0,01$) и обратно — с сывороточной концентрацией Klotho ($r=-0,687$; $p<0,01$) (рис. 2). Кроме того, выявлена связь повышения уровня FGF-23 и снижения уровня Klotho в сыворотке крови с увеличением толщи-

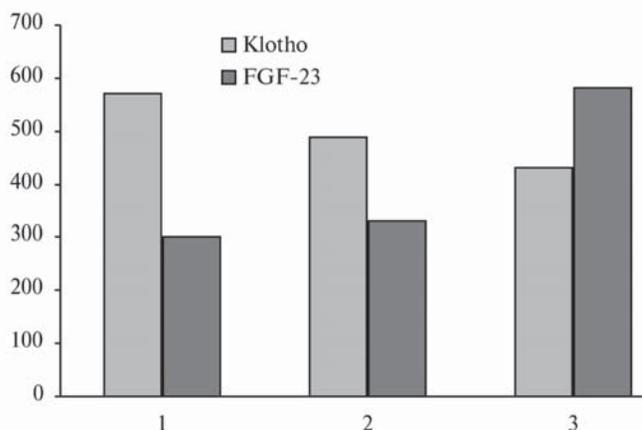


Рис. 2. Динамика величины АГ в зависимости от уровня FGF-23 (темный столбик) и Klotho (светлый столбик) в сыворотке крови больных ХБП (n=49)

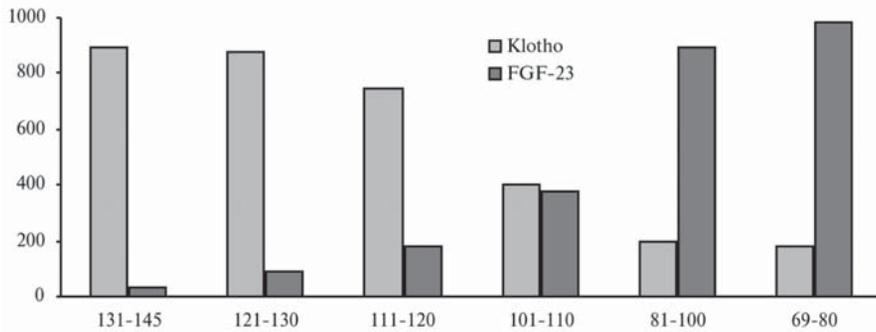


Рис. 3. Влияние анемии на сывороточную концентрацию морфогенетических белков FGF-23 (темный столбик) и Klotho (светлый столбик) у больных ХБП

ны задней стенки левого желудочка ($r=0,552$; $p<0,01$ и $r=-0,587$; $p<0,01$, соответственно), а также частотой выявления кальцификатов в сердце и магистральных артериях ($r=0,625$; $p<0,01$ и $r=-0,584$; $p<0,01$). Эти корреляции были наиболее сильными у 27 больных неконтролируемой артериальной гипертензией. У пациентов с целевыми значениями АД уровни Klotho были выше, а ремоделирование миокарда оказалось менее выраженным, особенно при использовании для коррекции артериальной гипертензии нефропротективных препаратов (ингибиторов АПФ или блокаторов ангиотензиновых рецепторов).

У больных с анемией уровень Klotho был выше, а содержание FGF-23 — ниже, чем у пациентов с теми же стадиями ХБП и целевыми значениями гемоглобина (рис. 3). Так, у больных с наиболее низким уровнем гемоглобина (80–68 г/л) концентрация FGF-23 превышала ее величину у больных с нормальным уровнем гемоглобина почти в 1000 раз. Разница сывороточной концентрации Klotho между этими подгруппами больных составила 80%. При анализе показателей обмена железа отмечена корреляция сывороточного уровня ферритина и степени насыщения трансферрина с сывороточной концентрацией морфогенетических белков, при этом связь с уровнем Klotho была более сильной (см. табл. 1). У 19 больных анемией, получавших лечение эритропоэтином и препаратом железа, сывороточная концентрация Klotho была выше, чем у 5 больных, которым не проводили терапию этими средствами. Целевые уровни гемоглобина при лечении стимулятором эритропоэза и препаратом железа были достигнуты у 13 из 19 больных. У этих пациентов уровень Klotho был ниже, а содержание FGF-23 — выше, чем у 6 пациентов, у которых концентрация гемоглобина не соответствовала целевому значению.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши данные свидетельствуют о том, что сывороточные уровни FGF-23 и Klotho являются ранними маркерами прогрессирования ХБП. Изменения их концентрация отмечаются уже при ХБП 3 стадии и прогрессирует по мере нарастания почечной недостаточности. Повышение уровня FGF-23 и снижение уровня Klotho опережают увеличение сыворо-

точной концентрации фосфора, произведения Са×Р и иПТГ по мере снижения СКФ. FGF-23 считают одних из ранних маркеров нарушения минерального обмена у пациентов с ХБП [8, 13–15, 18, 19]. Уже при умеренном снижении СКФ повышается задержка фосфатов, что активирует секрецию FGF-23, обладающего фосфатурической активностью, а в дальнейшем — ПТГ [11, 14, 15, 19]. Когда пациенты достигают терминальной хронической почечной недостаточности, концентрация FGF-23 часто в 100–1000 раз превышает нормальное его содержание, в то время как сывороточная концентрация фосфора может быть повышена умеренно [5, 13, 18, 19].

В последнее время допускают, что повышение уровня FGF-23 происходит в основном вторично в результате снижения уровня Klotho, который служит ко-рецептором для FGF-23 [6, 11]. Причинами снижения экспрессии Klotho в почках при ХБП могут быть ишемия, оксидативный стресс, повышение уровня ангиотензина II и воспаление [6, 7, 9, 20]. Адекватная продукция Klotho дает антиоксидантный и антиапоптотический эффекты и препятствует преждевременному старению [6, 9, 11, 14]. В экспериментальных исследованиях установлено, что циркулирующая форма Klotho оказывает защитное действие не только на почки, но и сердечно-сосудистую систему [6, 9, 11].

Нефропротективные эффекты Klotho были изучены на моделях гломерулонефрита у животных. Сверхэкспрессия Klotho у трансгенных экспериментальных животных способствовала регрессу повреждений клубочков и интерстиция почек, вызывая снижение протеинурии и азотемии [21]. Повышение экспрессии Klotho у гипертензивных мышей препятствовало прогрессированию артериальной гипертензии, поражению почек и приводило к снижению протеинурии [22, 23]. Считают, что Klotho вызывает уменьшение продукции почечного супероксида и активности НАДФН-оксидазы, которая является основным источником активных форм кислорода, участвующих в прогрессировании тубулоинтерстициального повреждения. Внутривентрикулярное введение растворимой формы рекомбинантного белка Klotho экспериментальным животным сразу после односторонней обструк-

ции мочеточника предотвращало развитие острого почечного фиброза в результате ингибирования TGF β 1 [24, 25]. Напротив, снижение содержания циркулирующей формы Klotho в сыворотке крови сопровождается гиперфосфатемией, усилением оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункцией и диффузной сосудистой кальцификацией.

В нашем исследовании выявлена связь повышенной сывороточной концентрации FGF-23 и низкой сывороточной концентрации Klotho с наличием воспаления (уровнем СРБ) и протеинурией. Эти данные согласуются с результатами других исследований [11, 14]. В экспериментальном исследовании [25] инкубация эндотелиальных клеток пупочной вены (HUVEC) человека с растворимым рекомбинантным белком Klotho подавляла экспрессию молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1, играющих роль в развитии воспалительных сосудистых заболеваний. У обследованных нами больных активным гломеруло-нефритом дефицит Klotho ассоциировался с более высокой протеинурией, в то время как в экспериментальных исследованиях повышение экспрессии Klotho сопровождалось уменьшением протеинурии и уровня ангиотензина II у гипертензивных мышей с хроническим гломеруло-нефритом [11, 26, 27].

У трансгенных мышей с ХБП и высокой продукцией Klotho выявлена существенно меньшая степень кальцификации сосудов по сравнению с таковой у мышей дикого типа с ХБП и сниженной продукцией Klotho [28]. Благоприятный эффект Klotho на сосудистую кальцификацию был выражен в большей степени, чем его эффект на почечную функцию и фосфатурию, что связывают с прямым влиянием Klotho на сосуды. В исследованиях *in vitro* показано, что наряду с увеличением фосфатурии и стабилизацией СКФ, Klotho подавляет Na-зависимый захват эндотелием и гладкомышечными клетками фосфора, предупреждает дифференцировку гладкомышечных клеток сосудов и минерализацию, вызванную гиперфосфатемией [11, 28]. Возможно, что часть благоприятных эффектов Klotho на эндотелиально-сосудистую функцию при ХБП является результатом уменьшения трансдукции FGF-23 [11, 21]. В условиях снижения массы действующих нефронов и экспрессии рецепторов FGF-23 (FGF-R1) в почках FGF-23 может оказывать действие на другие органы, экспрессирующие соответствующие рецепторы. В ряде достаточно крупных наблюдательных исследований было показано, что повышение FGF-23 прямо связано с выраженностью атеросклероза, гипертрофии левого желудочка миокарда и сосудистой кальцификацией [18, 29, 30].

Гипертрофия левого желудочка — это независимый фактор риска смерти пациентов с ХБП на регулярном гемодиализе [11, 18]. Увеличение массы миокарда левого желудочка отмечается примерно у 40% пациентов на преддиализной стадии ХБП и свыше 80% пациентов, начинающих лечение гемодиализом

[14, 31–35]. В нашем исследовании высокие уровни FGF-23 коррелировали с увеличением толщины задней стенки левого желудочка и индексом массы миокарда. Влияние FGF-23 на развитие гипертрофии левого желудочка и интерстициального кардиального фиброза опосредуется активацией FGFR-рецепторов, особенно FGF-R1, экспрессирующихся на клетках миокарда взрослого человека. В крупном исследовании CRIC у 1908 больных с додиализными стадиями ХБП была установлена четкая связь между тяжестью ХБП и диффузной артериальной кальцификацией, независимо от традиционных факторов риска [31]. В исследовании ARMORR с помощью множественного линейного регрессионного анализа было установлено, что высокий сывороточный уровень FGF-23 у больных ХБП на диализе является предиктором смерти в течение 1 года независимо от сывороточного уровня фосфора и ПТГ [36].

В нашем исследовании по мере снижения уровня уровня при прогрессировании ХБП достоверно увеличивалась концентрация FGF-23 и снижалась концентрация Klotho в сыворотке крови. С сывороточной концентрацией Klotho прямо коррелировали и основные показатели обмена железа (сывороточный уровень ферритина и степень насыщения трансферрина железом). Обратная корреляция с FGF-23 была также достоверной, хотя и менее выраженной. Публикаций о связи сывороточных концентраций FGF-23 и Klotho с уровнем гемоглобина в литературе нами не обнаружено. Имеются лишь единичные сообщения о наличии корреляции этих факторов с параметрами обмена железа. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что анемия и нарушение фосфорно-кальциевого обмена при ХБП развиваются параллельно. У больных анемией, особенно выявляемой рано, необходимо исследовать все показатели фосфорно-кальциевого обмена (FGF-23/Klotho, фосфор, иПТГ, кальций) с целью оценки прогрессирования ХБП, своевременного выявления связанных с ней нарушений и проведения профилактики и лечения.

Список литературы

1. Sarnak M. Cardiovascular complications in chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.*, 2003, 41, 11-17.
2. Hruska K., Mathew S., Lund R. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease // *Kidney Int.*, 2008, 74 (2), 148–157.
3. 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), S1-S130.
4. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек. Российское диализное общество (май 2010) // *Нефрол. диализ*, 2011, 13 (1), 33-51. [National guidelines for mineral and bone disorders in chronic kidney disease. Russian dialysis Society (May 2010) // *Nefrol. Dializ.* 2011, 13 (1), 33-51.]

5. Gutierrez O., Isakova T., Rhee E. et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease // *Am. J. Soc. Nephrol.*, 2005, 16, 2205–2215.
6. Chung-Yi C., Makoto K., Razaque M. Molecular regulation of phosphate metabolism by fibroblast growth factor-23–Klotho system // *Adv. Chronic Kidney Dis.*, 2011, 18 (2), 91–97.
7. Hu M., Shi M., Zhang J. et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease // *Am. J. Soc. Nephrol.* 2011, 22 (1), 124–136.
8. Hu P., Xuan Q., Hu B. et al. Fibroblast growth factor-23 helps explain the biphasic cardiovascular effects of vitamin D in chronic kidney disease // *Biol. J. Sci.*, 2012, 8 (5), 663–671.
9. Kuro M. Klotho in chronic kidney disease — what's new? // *Nephrol. Dialysis Transplant.*, 2009, 24 (6), 1705–1708.
10. Semba R., Cappola A., Sun K. et al. Plasma klotho and cardiovascular disease in adults // *Am. J. Geriatr. Soc.*, 2011, 59 (9), 1596–1601.
11. Maltese G., Karalliedde J. The putative role of the antiaging protein Klotho in cardiovascular and renal disease // *Int. J. Hypertens.*, 2012, 2012, 757469.
12. Martin A., David V., Quarles L. D. Regulation and function of the FGF23/Klotho endocrine pathways // *Physiol Rev.*, 2012, 92 (1), 131–155.
13. Cavalli L., Mazzotta C., Brandi M. Phosphatonins: physiological role and pathological changes // *Clin. Cases. Miner. Bone Metab.*, 2012, 9 (1), 9–12.
14. 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. Manisha Sahay. INTECH., 2012, 95–118.
15. Шутов Е.В. Значение фактора роста фибробластов-23 у больных хронической болезнью почек — обзор современных исследований // *Лечащий врач*, 2012, 8, 12–18. [Shutov E.V. Meaning of fibroblast growth factor-23 in patients with chronic kidney disease — an overview of current research // *Lechaschy vrach*. 2012, 8, 12–18.]
16. Kuro 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.
17. Добронравов В.А. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23 и Klotho // *Нефрология*, 2011, 15 (4), 11–20. [Dobronravov V.A. A contemporary view of the pathophysiology of secondary hyperparathyroidism: the role of fibroblast growth factor 23 and Klotho // *Nefrologiya*, 2011, 15 (4), 11–20.]
18. Matsumura Y., Aizawa H., Shiraki-Iida T. et al. Identification of the human Klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted Klotho protein. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1998, 242 (3), 626–630.
19. Gutierrez O., Januzzi J., Isakova T. et al. Fibroblast growth factor-23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease // *Circulation*, 2009, 119 (19), 2545–2552.
20. Hu M., Shi M., Zhang J. et al. Klotho deficiency is an early biomarker of renal ischemia-reperfusion injury and its replacement is protective // *Kidney Intern.*, 2010, 78 (12), 1240–1251.
21. Sugiura H., Yoshida T., Tsuchiya K. et al. Klotho reduces apoptosis in experimental ischaemic acute renal failure // *Nephrol. Dialysis Transplant.*, 2005, 20 (12), 2636–2645.
22. Sugiura H., Yoshida T., Mitobe M. et al. Klotho reduces apoptosis in experimental ischaemic acute kidney injury via HSP-70 // *Nephrol. Dialysis Transplant.*, 2010, 25 (1), 60–68.
23. Aizawa H., Saito Y., Nakamura T. et al. Downregulation of the Klotho gene in the kidney under sustained circulatory stress in rats // *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1998, 249 (3), 865–871.
24. Mirza M., Larsson A., Lind L. et al. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community // *Atherosclerosis*, 2009, 205, 385–390.
25. Maekawa Y., Ishikawa K., Yasuda O. et al. Klotho suppresses TNF- α -induced expression of adhesion molecules in the endothelium and attenuates NF- κ B activation // *Endocrine*, 2009, 35 (3), 341–346.
26. Mitani H., Ishizaka N., Aizawa T. et al. In vivo klotho gene transfer ameliorates angiotensin II-induced renal damage // *Hypertension*, 2002, 39, 838–843.
27. Borst M., Vervloet M. 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.
28. Wang Y., Sun Z. Klotho gene delivery prevents the progression of spontaneous hypertension and renal damage // *Hypertension*, 2009, 54, 810–817.
29. Koh N., Fujimori T., Nishiguchi S. et al. Severely reduced production of Klotho in human chronic renal failure kidney // *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 2001, 280 (4), 1015–1020.
30. Faul C., Amaral A., Oskouei B. et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy // *Clin. J. Invest.*, 2011, 121, 4393–4408.
31. Budoff M., Rader M., Reilly P. et al. Relationship of estimated GFR and coronary artery calcification in the (CRIC) Chronic Renal Insufficiency Cohort Study // *Am. J. Kidney Dis.*, 2011, 58 (4), 519–526.
32. Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis // *Semin. Dial.*, 2003, 16 (2), 101–105.
33. Милованова Л.Ю., Козловская Л.В., Милованов Ю.С., Добросмыслов И.А. Механизмы нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической болезнью почек. Роль фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) и Klotho // *Тер. архив*, 2010, 6, 66–72. [Milovanova L.Yu., Kozlovskaya L.V., Milovanov Yu.S., Dobrosmyslov I.A. Mechanisms of phosphorus-calcium homeostasis in the development of cardiovascular complications in patients with chronic kidney disease. The role of the fibroblast growth factor-23 (FGF-23) and Klotho // *Ter. arkhiv*, 2010, 6, 66–72.]
34. Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Козловская Л.В. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при хронической болезни почек III-V стадий // *Клин. нефрология*, 2011, 1, 58–68. [Milovanova L.Yu., Milovanov Yu.S., Kozlovskaya L.V. Violations of calcium and phosphorus metabolism in chronic kidney disease stages III-V // *Klin. nefrologiya*, 2011, 1, 58–68.]
35. Милованова Л.Ю., Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Гиперфосфатемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХПН // *Нефрол. и диал.*, 2002, 2, 113–117. [Milovanova L.Yu., Nikolaev A.Yu., Milovanov Yu.S. Hyperphosphatemia as a risk factor for cardiovascular disease in patients with chronic renal failure // *Nefrol. i dial.*, 2002, 2, 113–117.]
36. Middleton R., Parfrey P., Foley R. Left ventricular hypertrophy in the renal patient // *Am. J. Soc. Nephrol.*, 2001, 12, 1079–1084.