

УДК 616-092

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-3-12-18

Н. Н. СМЕРНОВА, Н. Б. КУПРИЕНКО

Роль регуляторов фосфорно-кальциевого обмена в развитии кардиоренального синдрома

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru

Статья поступила в редакцию 20.03.24 г.; принята к печати 27.05.24 г.

Резюме

Кардиоренальный синдром – сложное состояние, относящееся к категории острой или хронической патологии почек, вызывающих сердечно-сосудистые заболевания, и, наоборот, острых или хронических заболеваний сердца, провоцирующих дисфункцию почек. Взаимосвязь патологии сердечно-сосудистой системы и почек обусловлена общностью факторов риска патологии обеих систем. В последние годы доказана связь регуляторов минерального обмена – витамина D, паратиреоидного гормона, эндокринных факторов роста фибробластов 19, 21, 23, белка Клото – с развитием сердечной недостаточности, мерцательной аритмии, гипертрофии левого желудочка сердца, а также с прогрессированием хронической болезни почек. Ранними маркерами хронической болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваний признаны повышенный уровень фактора роста фибробластов-23 и снижение растворимой фракции белка Клото в плазме крови. Дальнейшее изучение влияния регуляторов минерального обмена на кардиоренальный синдром создает новое направление в лечении сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек.

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, витамин D, паратиреоидный гормон, эндокринные факторы роста фибробластов, белок Клото.

Для цитирования: Смирнова Н. Н., Купrienko Н. Б. Роль регуляторов фосфорно-кальциевого обмена в развитии кардиоренального синдрома. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(3):12–18. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-3-12-18.

UDC 616-092

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-3-12-18

N. N. SMIRNOVA, N. B. KUPRIENKO

Role of phosphorus-calcium metabolism regulators in cardiorenal syndrome development

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8, L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, Russia, 197022
E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru

Received 20.03.24; accepted 27.05.24

Summary

Cardiorenal syndrome is a complex condition that belongs to the category of acute or chronic kidney pathology that causes cardiovascular disease, and, conversely, acute or chronic heart disease that provokes kidney dysfunction. The relationship between the pathology of the cardiovascular system and the kidneys is due to the commonality of risk factors for the pathology of both systems. In recent years, the link between regulators of mineral metabolism - vitamin D, parathyroid hormone, endocrine growth factors of fibroblasts 19,21,23, Klotho protein with the development of heart failure, atrial fibrillation, left ventricular hypertrophy, as well as the progression of chronic kidney disease has been proven. The increased levels of fibroblast growth factor-23 and a decrease in the soluble fraction of Klotho protein in plasma are recognized as early markers of chronic kidney disease and cardiovascular disease. Further study of the influence of mineral exchange regulators on cardiorenal syndrome creates a new direction in the treatment of cardiovascular diseases and chronic kidney disease.

Keywords: cardiorenal syndrome, vitamin D, parathyroid hormone, endocrine growth factors of fibroblasts, Klotho protein

For citation: Smirnova N. N., Kuprienko N. B. Role of phosphorus-calcium metabolism regulators in cardiorenal syndrome development. Regional hemodynamics and microcirculation. 2024;23(3):12–18. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-3-12-18.

Патология сердечно-сосудистой системы и хроническая болезнь почек (ХБП) все чаще диагностируются у педиатрических пациентов и представляют собой факторы риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в более позднем возрасте. Кардиореналь-

ный синдром (КРС) – сложное состояние, относящееся к категории острой или хронической патологии почек, вызывающих сердечно-сосудистые заболевания, и, наоборот, острых или хронических заболеваний сердца, провоцирующих дисфункцию почек.

Таблица 1

Подтипы кардиоренального синдрома по определению ADQI (2010) [1]

Table 1

Cardiorenal syndrome subtypes as defined by ADQI (2010) [1]

Острый кардиоренальный синдром (тип 1): острое ухудшение сердечной функции, приводящее к дисфункции почек
Хронический кардиоренальный синдром (тип 2): хронические нарушения сердечной функции, приводящие к дисфункции почек
Острый ренокардиальный синдром (тип 3): острое ухудшение функции почек, вызывающее сердечную дисфункцию
Хронический ренокардиальный синдром (тип 4): хронические нарушения функции почек, приводящие к сердечно-сосудистым заболеваниям
Вторичные кардиоренальные синдромы (тип 5): системные состояния, вызывающие одновременную дисфункцию сердца и почек

Таблица 2

Система классификации кардиоренального синдрома по Хатамизаде и др. (2013) [2]

Table 2

Cardiorenal syndrome classification by Hatamizadeh et al. (2013) [2]

Категория КРС (подклассификация)	Проявление
Гемодинамический (острый/хронический)	Нарушение функции почек вследствие сердечного выброса
Уремический (острый/хронический)	Уремическая кардиомиопатия, уремический плеврит, уремический перикардит
Сосудистый (острый/хронический)	Ишемическая болезнь сердца, тромбоз почечной артерии, стеноз почечной артерии
Нейрогуморальный (острый/хронический)	Аномальные уровни кальция, калия, магния в сыворотке крови и активированная РААС
Анемия и/или метаболизм железа (острая/хроническая)	Дефицит железа, почечное канальцевое повреждение, инфекция, дефицит фолиевой кислоты
Минеральный обмен (в основном хронический)	Витамин D, повышенный уровень FGF 23, гиперкальциемия, гиперфосфатемия
Недоедание/воспаление-кахексия (в основном хроническая)	Кахексия, нарушение питания и воспаление

Примечание: РААС – ренин-ангиотензиновая система; FGF-23 – фактор роста фибробластов 23.

Общий термин и отдельные подтипы (табл. 1) были разработаны Инициативой по качеству острого диализа (ADQI) (Дискретные подтипы кардиоренального синдрома по определению ADQI) [1].

Хатамизаде и др. предложили классифицировать КРС на семь отдельных категорий, основанных на патофизиологических механизмах и реакции на стратегии лечения: 1) гемодинамический; 2) уремический; 3) сосудистый; 4) нейрогуморальный; 5) анемия и/или метаболизм железа; 6) минеральный обмен; 7) нарушение питания–воспаление–кахексия (табл. 2) [2].

Сложная взаимосвязь между сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и заболеваниями почек является результатом взаимодействия многочисленных факторов риска ССЗ, и факторов риска, связанных с ХБП, таких как уремические токсины и маркеры минеральных и костных нарушений при ХБП [3–5].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что хроническая болезнь почек (ХБП) и минеральные и костные нарушения (ХБП-МКН) тесно связаны со смертностью от ССЗ. Выявление возможных ранних биомаркеров ХБП-МКН привело к изучению

роли витамина D, фактора роста фибробластов-23 (FGF23), белка Клото (Klotho) и паратиреоидного гормона (ПТГ) в патогенезе КРС. В настоящее время хорошо известно, что действие этих факторов при ХБП выходит за рамки только нарушений костного метаболизма. Существует тесная зависимость между уровнями FGF-23, ПТГ, витамина D, кальция, фосфатов и белком Клото. Эта физиологическая сеть состоит из механизма обратной связи, посредством которого нарушения уровня одного из этих веществ приводят к изменениям уровней всех других [6].

В последние годы стали известны молекулярные механизмы обмена кальция и фосфора не только в костной ткани, но и в соматических органах – сердце, сосудах, почках и роль витамина D, FGF-23, ПТГ, белка Клото в регуляции обмена этих элементов [7].

Активная форма витамина D-1,25(OH)₂D- реализует свое действие, связываясь со специфическим ядерным рецептором витамина D (VDR). Установлено существенное воздействие активированного VDR на экспрессию более чем 200 генов, лишь небольшая часть которых (7–10 %) кодирует белки, вовлеченные в обеспечение фосфорно-кальциевого обмена. Помимо

генов белков-регуляторов фосфорно-кальциевого обмена, активированный VDR регулирует экспрессию таких генов, как *REN* (ренин; обеспечивает регуляцию артериального давления, являясь ключевым элементом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы регуляции), *IGFBP* (связывающий белок инсулиноподобного фактора роста; усиливает действие инсулиноподобного фактора роста), *FGF23* и *FGFR23* (фактор роста фибробластов-23 и его рецептор, регулирует уровни фосфат-аниона, процессы клеточного деления фибробластов), *TGFB1* (трансформирующий фактор роста бета-1; регулирует процессы клеточного деления и дифференцировки остеоцитов, хондроцитов, фибробластов и кератиноцитов), *LRP2* (ЛПНП-рецептор-связанный белок 2; является посредником эндоцитоза липопротеинов низкой плотности) и *INSR* (рецептор инсулина; обеспечивает эффекты инсулина на любые типы клеток) [8].

Витамин D и ПТГ – основные регуляторы гомеостаза Ca^{2+} . Снижение концентрации Ca^{2+} в сыворотке крови активирует синтез ПТГ в паращитовидной железе. ПТГ связывается с рецепторами ПТГ в почках, стимулируя реабсорбцию Ca^{2+} , а также увеличивая синтез витамина D. Соединение витамина D с VDR паращитовидной железы ингибирует синтез ПТГ, что представляет собой важный механизм обратной связи, поддерживающей гомеостаз Ca^{2+} . Потеря почечной функции часто связана с дефицитом витамина D и повышенным синтезом ПТГ (вторичный гиперпаратиреоз) [9].

Сниженные уровни витамина D в сыворотке у почечных больных возникают из-за нарушения активности почечного фермента 1- α -гидроксилазы, которая превращает 25-гидроксивитамин D₃ в активную гормональную форму витамина D – 1,25(OH)₂D₃. Витамин D и ПТГ не только важны для гомеостаза Ca^{2+} , но также играют важную роль в фосфатном гомеостазе. ПТГ действует на котранспортеры натрия/фосфата типа II для снижения реабсорбции почечного фосфата. На уровне кишечника связывание витамина D с VDR на энтероцитах также увеличивает экспрессию натрий-зависимого фосфатного транспортера Pit-2, облегчая абсорбцию фосфата. Хорошо известно, что изменения как витамина D, так и ПТГ связаны с важными сердечно-сосудистыми изменениями, особенно у пациентов с ХБП. Дефицит витамина D связан с более высоким риском гипертрофии сердца, дисфункции левого желудочка, развития сердечной недостаточности. В связи с этим несколько исследований показали, что лечение аналогами витамина D, такими как парикальцит, может уменьшить кальцификацию сосудов [10] и гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) [11] в условиях ХБП-5. Кроме того, было также показано, что лечение парикальцитом препятствует прогрессированию сердечной недостаточности за счет улучшения всасывания Ca^{2+} даже в отсутствие почечной недостаточности [12]. Гипокальциемия и гиперфосфатемия (ГФЕ) стимулируют продукцию ПТГ, который рассматривается как уремический токсин из-за его неблагоприятного действия на сердце (развитие диффузного сердечного интерстициального фиброза, аритмии) и костную

ткань (резорбция, фиброзный остит) и высоким риском смерти у пациентов с патологией почек [13].

Феномен уменьшения плотности костной ткани (МПК) при ХБП изначально описывался как снижение 1,25(OH)₂D, синтезируемого в почках, что приводит к гипокальциемии. С другой стороны, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) вызывает задержку фосфатов [14]. Гомеостаз фосфата зависит от баланса между потреблением фосфата с пищей, мобилизацией фосфата из кости и экскрецией почечного фосфата. Классически уровни фосфатов в сыворотке считаются основной причиной повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний среди почечных пациентов, включая более высокий риск смертности [15]. Фосфаты признаны фактором, способствующим кальцификации сосудов у почечных пациентов [16]. Кроме того, повышенные уровни фосфатов связаны с ремоделированием левого желудочка у пациентов с ХБП [17].

Уровень фосфатурического гормона FGF23 в сыворотке крови повышается с ранних стадий ХБП в ответ на задержку фосфора (P) и приводит к увеличению экскреции P, тем самым поддерживая нормальный уровень фосфатов в сыворотке крови. Для реализации фосфатурического эффекта FGF23 необходим его кофактор – белок Клото. Этот белок синтезируется в проксимальных отделах почечных канальцев. Однако экспрессия Клото зависит от функции почек и его уровень начинает снижаться с ранних стадий ХБП. Таким образом, повышение сывороточного FGF23 на ранних стадиях ХБП является адаптивным механизмом, однако при прогрессирующем снижении функции почек (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м²) FGF23 не может обеспечить достаточную экскрецию фосфора, несмотря на его высокую концентрацию в сыворотке крови, и развивается ГФЕ [18].

Следовательно, повышенные уровни ПТГ или витамина D стимулируют синтез FGF23, а пониженная почечная экспрессия Клото увеличивает сывороточную фосфатную нагрузку, которая также стимулирует синтез FGF23. Эти минеральные нарушения являются классическими осложнениями при ХБП, но в последние несколько десятилетий было показано, что они также оказывают огромное влияние на сердечную ткань, поскольку они оказывают прямое и косвенное кардиотоксическое действие, такое как развитие гипертрофии левого желудочка, сердечную недостаточность и аритмию. Дефицит витамина D, вторичный гиперпаратиреоз и ГФЕ считались основными факторами, способствующими развитию ССЗ при ХБП. Однако исследования последних лет доказывают значимость FGF23 как основного звена в патогенезе КРС и главного маркера поражения ССС и почек. FGF23 принадлежит к семейству эндокринных факторов роста фибробластов, включающих еще FGF19, FGF21. Последние экспериментальные данные и клинические наблюдения доказывают влияние и этих факторов роста фибробластов на ССС [19]. В основном FGF19 и FGF21 действуют как антагонисты FGF23 и протекторы ССС.

FGF19 секретируется кишечником во время приема пищи и негативно регулирует синтез желчных

Таблица 3

Роли эндокринных FGFS, по данным *in vivo* на нокаутных фенотипах мышей (адаптировано по [23])

Table 3

Roles of endocrine FGFS, as measured *in vivo* on knockout mouse phenotypes (adapted from [23])

FGF19	Морфогенез тракта сердечного оттока Метаболизм желчных кислот в печени, заполнение желчного пузыря Метаболизм белка и гликогена в печени Регенерация печени Фиброзный гепатоцеллюлярный канцерогенез
FGF21	Липолиз в белой жировой ткани Адаптация к кетогенной диете Стимулятор выработки адипонектина Способствует метаболизму глюкозы, энергии и липидов, контролируемому глюкагоном Пролиферация β -клеток поджелудочной железы и синтез инсулина Защита поджелудочной железы от повреждения Тормозит развитие диабетической кардиомиопатии Тормозит ремоделирование аорты
FGF23	Усиливает экскрецию фосфата в почках Блокирует 1- α -гидроксилазу, снижая синтез 1,25(OH) ₂ D в почках, что приводит к снижению абсорбции P и Ca в желудочно-кишечном тракте Имеет решающее значение для нормального развития среднего уха, а также функций среднего и внутреннего уха

кислот и их секрецию. При ишемической болезни сердца уровень FGF19 снижается. При этом выявлена положительная корреляция между FGF19 и холестерином липопротеинов низкой плотности (ЛНП). Предполагается, что FGF19 препятствует развитию ишемии миокарда [20].

Основным местом синтеза и секреции FGF21 является печень, однако его экспрессия также обнаруживается в белой и коричневой жировой ткани, скелетных мышцах, β -клетках поджелудочной железы, плаценте и тканях сердца [21]. Содержание FGF21 повышается в крови при гипертонической болезни, при патологии, сопровождаемой нарушением липидного профиля с преобладанием липопротеинов низкой плотности, у больных с мерцательной аритмией. Уровень FGF21 увеличивался в первые дни острого инфаркта миокарда. При этом его концентрация коррелировала с содержанием мозгового натрийуретического протеина (BNP, brain natriuretic protein) – признанного маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Эти исследования показывают, что FGF21 может быть признан еще одним маркером ССЗ. Сердце, по-видимому, является мишенью локально генерируемого FGF21, действующего на кардиомиоциты, возможно, паракринным способом. FGF21 предотвращает выработку активных форм кислорода в клетках сердца, действуя как антиоксидантный фактор, тем самым предотвращая проокислительные пути при воспалительных или гипертрофических состояниях. Несмотря на то, что FGF19 и FGF21 активируются в различных условиях, они дублируют друг друга, повышая толерантность к глюкозе, чувствительность к инсулину, потере веса и обмену липидов [22]. В табл. 3 представлены основные роли трех эндокринных факторов фибробластов по данным, полученным в эксперименте с нокаутными мышами.

FGF23 положительно коррелирует с классическими биомаркерами повреждения сердца, такими как

натрийуретический пептид N-terminal-pro-B-типа (NT-proBNP), высокочувствительный сердечный тропонин Т (hs-cTnT). Продemonстрировано, что прогностическая ценность комбинации этих биомаркеров при оценке сердечно-сосудистого риска значительно выше, чем у любого из них в отдельности. Однако в конкретных клинических обстоятельствах несколько авторов отметили актуальность FGF23 как независимого биомаркера [24].

Кофактор FGF23 – белок Клото так же как FGF19 и FGF21 оказывает протективное действие на ССС. Известно, что инактивация гена Клото в эксперименте вызывает атеросклероз, остеопороз, патологию ССС. Стимуляция выработки Клото приводит к уменьшению кальцификации сосудов, замедляет развитие атеросклероза и в значительной степени ликвидирует эндотелиальную дисфункцию [25].

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), сердечная недостаточность, аритмии, инфаркт миокарда (ИМ) и сосудистые изменения, такие как инсульт и кальцификация сосудов, являются наиболее распространенными неблагоприятными и смертельными сердечными событиями, изученными в связи с FGF23.

В настоящее время несколько исследований связывают высокие уровни FGF23 в плазме с увеличением массы левого желудочка (МЛЖ) и, следовательно, со степенью гипертрофии сердца [26–28]. В частности, увеличение в циркуляции FGF23 было связано с большим риском концентрической гипертрофии, которая, по-видимому, является компенсаторной гипертрофией сердца, приводящей к увеличению толщины стенки без расширения желудочков [29]. Еще один возможный механизм развития гипертрофии сердца и фиброза у пациентов с ХБП – активация системы ренин-ангиотензин-альдостерон (RAAS), опосредованная FGF23 [29].

Хорошо известно, что ГЛЖ вызывает патологические изменения в структуре и функции сердца, уве-

личивая риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как аритмии, ишемическая болезнь сердца и *сердечная недостаточность* (СН). Действительно, было показано, что повышение уровня циркулирующего FGF23 тесно связано с СН. Во многих исследованиях выявлена корреляция высоких уровней FGF-23 в плазме со сниженной фракцией выброса левого желудочка (менее 40 %), что указывает на непосредственную связь высоких уровней FGF23 с систолической дисфункцией. Кроме того, высокие уровни FGF23 в плазме также коррелируют с *альбинурией* при ХБП, которая тесно связана с сердечной недостаточностью при сниженной фракции выброса (HFrEF), но не с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (HFpEF) [30]. Тем не менее несколько авторов показали, что повышенные уровни FGF23 имеют место в обоих типах сердечной недостаточности [31, 32].

Повышение уровня FGF23 в плазме связано с *нарушениями сердечного ритма* [33, 34]. Существует несколько механизмов, с помощью которых высокие уровни FGF23 могут вызвать мерцательную аритмию (МА). FGF23 вызывает изменения в структуре сердца, такие как ГЛЖ, а также связан с кальцификацией сосудов. Оба фактора изменяют давление наполнения, тем самым увеличивая размер предсердий, основной фактор риска МА [35]. Нормальная работа сердца напрямую зависит от функции клеток сердца, то есть от точного и скоординированного цикла сокращения и релаксации кардиомиоцитов. Во время сокращения изменяется потенциал действия мембраны кардиомиоцитов; внутриклеточная концентрация Ca^{2+} увеличивается и Ca^{2+} связывается с тропонином С в миофиламентах, начиная сокращение кардиомиоцитов. Чтобы обеспечить физиологическое расслабление, уровни Ca^{2+} должны снижаться в той же степени, что и предыдущее увеличение [36]. Это снижение цитозольного Ca^{2+} в основном происходит с помощью двух различных процессов: 92 % цитозольного Ca^{2+} закачивается обратно в саркоплазматический ретикулум и, в меньшей степени (7 %), Ca^{2+} экстрадируется из цитоплазмы во внеклеточную среду. Показано, что FGF23 участвует в этой обработке Ca^{2+} путем увеличения фосфорилирования регуляторных белков, стимулирующих кардиомиоциты к развитию клеточного фенотипа, связанного с сократительной дисфункцией, что предрасполагает к аритмии [36].

Кальцификация сосудов является основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, что способствует высокой смертности [37]. FGF23, как фактор минерального метаболизма, играет важную роль в кальцификации тканей, модулируя нарушения кальциевого и фосфатного баланса. Взаимосвязь между повышенными системными уровнями FGF23 и кальцификацией сосудов была продемонстрирована экспериментально *in vitro*, у пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием, у пациентов с сахарным диабетом и ХБП [38]. Исследования *in vitro* показывают, что высокий уровень FGF23, воздействуя на его специфические рецепторы (FGFR1-FGFR4), вызывает изменение фенотипа

гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС) с сократительного на синтетический. Это изменение в ГМКС увеличивает жесткость артерий, что в конечном итоге ухудшает работу CCC [39]. Недавние работы показали, что FGF23 может сам по себе вызывать проаритмогенные события в изолированных желудочковых кардиомиоцитах взрослых крыс из-за изменений в обработке Ca^{2+} [6].

Клото является белком, в основном экспрессируемым в почках, хотя он также экспрессируется в других органах, таких как мозг, гипофиз и яичники. Существуют две мембранные изоформы Клото, α -Клото и β -Клото. α -Клото действует как кофактор FGFR в почке. α -Клото в основном экспрессируется в проксимальных канальцах, где происходит реабсорбция фосфата. Мембранный α -Клото может расщепляться секретазой (ADAM10 и ADAM17), которые высвобождают растворимую форму Клото, или sKL.

sKL функционирует как эндокринный фактор для широкого спектра поверхностных гликопротеинов, таких как ионные каналы, и рецепторов фактора роста, таких как инсулиноподобные рецепторы, участвующие в устойчивости к стрессу, контроле старения, реабсорбции фосфатов и защите от воспаления [40].

Уровни сывороточного α -Клото снижаются по мере прогрессирования почечной недостаточности. Более высокие уровни sKL связаны с более низким риском снижения функции почек [41]. Экспериментальные исследования показали, что отсутствие Клото связано с сердечно-сосудистой патологией [42].

Клото-дефицитные мыши характеризуются гиперфосфатемией и чрезвычайно повышенными уровнями FGF23 сыворотки. У мышей с дефицитом Клото также наблюдается гипертрофия сердца [43] и сердечная дисфункция. Напротив, мыши со сверхэкспрессией по Клото защищены от сердечной дисфункции при индукции ХБП [44]. Однако неясно, являются ли изменения в сердце, описанные в отсутствие Клото, прямым следствием дефицита Клото или вызваны последующим чрезвычайно повышенным FGF23 сыворотки. Повышенное содержание Клото защищает от FGF23-индуцированной сердечной дисфункции *in vitro* [45] и развития ХПБ у мышей [46].

Кроме того, было обнаружено, что повышенные уровни Клото защищают от сердечно-сосудистых изменений, возникающих у мышей со сниженной экспрессией этого белка [47].

Известно, что инактивация гена Клото в эксперименте вызывает атеросклероз, остеопороз, патологию CCC. Стимуляция выработки Клото приводит к уменьшению кальцификации сосудов, замедляет развитие атеросклероза и в значительной степени ликвидирует эндотелиальную дисфункцию [47].

Заключение

За последнее десятилетие появляется все больше доказательств, что регуляторы минерального обмена – витамин D, ПТГ, эндокринные факторы роста фибробластов, белок Клото существенно влияют на

ССС. В настоящее время разрабатываются терапевтические подходы к воздействию на ось минеральных регуляторов, что в будущем позволит значительно уменьшить риск ССЗ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare that they have no conflict of interest.

Литература/ References

- House AA, Anand I, Bellomo R et al. Definition and classification of Cardio-Renal Syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transpl ant.* 2010;25(5):1416-1420.
- Hatamizadeh P, Fonarow GC, Budoff MJ, Darabian S, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(2):99-111. Doi: 10.1038/nrneph.2012.279.
- Waziri B, Duarte R, Naicker S. Chronic kidney disease—mineral and bone disorder (CKD-MBD): Current perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2019;12:263-276. Doi: 10.2147/IJNRD.S191156.
- de Albuquerque Suassuna PG, Sanders-Pinheiro H, De Paula RB. Uremic cardiomyopathy: A new piece in the chronic kidney disease-mineral and bone disorder puzzle. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:206. Doi: 10.3389/fmed.2018.00206.
- Roji M, Figurek A, Spasovski G. Should we consider the cardiovascular system while evaluating CKD-MBD? *Toxins.* 2020;12(3):140. Doi: 10.3390/toxins12030140.
- Navarro-García JA, Fernández-Velasco M, Delgado C, Delgado JF, Kuro-O M, Ruilope LM et al. PTH, vitamin D, and the FGF-23-klotho axis and heart: Going beyond the confines of nephrology. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(4):e12902. Doi: 10.1111/eci.12902.
- Куприенко Н.Б., Смирнова Н.Н. Витамин D, ожирение и риск кардиоренальных нарушений у детей // Артер. гипертензия. – 2015. – Т. 21, № 1. – С. 48–58. [Kuprienko NB, Smirnova NN. Vitamin D, obesity and cardiorenal disorders risk in children. *Arter Hypertens.* 2015;21(1):48-58. (in Russ.)].
- Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 736 с. [Gromova OA, Torshin IYu. Vitamin D – smena paradigm. Moscow, GEOTAR-Media, 2021:736. (in Russ.)].
- Naveh-Many T, Volovelsky O. Parathyroid Cell Proliferation in Secondary Hyperparathyroidism of Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(12):4332. Doi: 10.3390/ijms21124332.
- Anis KH, Pober D, Rosas SE. Vitamin D Analogues and Coronary Calcification in CKD Stages 3 and 4: a Randomized Controlled Trial of Calcitriol Versus Paricalcitol. *Kidney Med.* 2020;2(4):450-458. Doi: 10.1016/j.xkme.2020.05.009.
- Leifheit-Nestler M, Grabner A, Hermann L, Richter B, Schmitz K, Fischer DC. Vitamin D treatment attenuates cardiac Fgf23/Fgfr4 signaling and hypertrophy in uremic rats. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(9):1493-1503. Doi: 10.1093/ndt/gfw454.
- Tamayo M, Martín-Nunes L, Val-Blasco A, G M-Piedras MJ, Navarro-García JA, Lage E. Beneficial effects of paricalcitol on cardiac dysfunction and remodelling in a model of established heart failure. *Br J Pharmacol.* 2020;177(14):3273-3290. Doi: 10.1111/bph.15048.
- Molina P, Molina MD, Pallardó LM, Torralba J, Escudero V, Álvarez L et al. Disorders in bone-mineral parameters and the risk of death in persons with chronic kidney disease stages 4 and 5: the Pecera study. *J Nephrol.* 2021;34(4):1189-1199. Doi: 10.1007/s40620-020-00916-9.
- Bacchetta J, Bernardor J, Garnier C, Naud C, Ranchin B. Hyperphosphatemia and Chronic Kidney Disease: a Major Daily Concern Both in Adults and in Children. *Calcif Tissue Int.* 2020;108(1):116-127. Doi: 10.1007/s00223-020-00665-8.
- Moon H, Chin HJ, Na KY, Joo KW, Kim YS, Kim S et al. Hyperphosphatemia and risks of acute kidney injury, end-stage renal disease, and mortality in hospitalized patients. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):362. Doi: 10.1186/s12882-019-1556-y.
- Cozzolino M, Ciceri P, Galassi A, Mangano M, Carugo S, Capelli I et al. The Key Role of Phosphate on Vascular Calcification. *Toxins.* 2019;11(4):213. Doi: 10.3390/toxins11040213.
- Zou J, Yu Y, Wu P, Lin F J, Yao Y, Xie Y. Serum phosphorus is related to left ventricular remodeling independent of renal function in hospitalized patients with chronic kidney disease. *Int J Cardiol.* 2016;221:134-140. Doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.181.
- Vogt I, Haffner D, Leifheit-Nestler M. FGF23 and phosphate–cardiovascular toxins in CKD. *Toxins (Basel).* 2019;11(11):647. Doi: 10.3390/toxins11110647.
- Zangerolamo L, Carvalho M, Velloso LA, Helena CL Barbosa. Endocrine FGFs and their signaling in the brain: Relevance for energy homeostasis. *Eur J Pharmacol.* 2024;963:176248. Doi: 10.1016/j.ejphar.2023.176248.
- Hao Y, Zhou J, Zhou M et al. Serum levels of fibroblast growth factor 19 are inversely associated with coronary artery disease in Chinese individuals. *PLoS One.* 2013;8(8):e72345. Doi: 10.1371/journal.pone.0072345.
- Flippo KH, Potthoff MJ. Metabolic Messengers: FGF21. *Nat Metab.* 2021;3(3):309-317. Doi: 10.1038/s42255-021-00354-2.
- Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Линькова Н.С. и др. Факторы роста фибробластов FGF19, FGF21, FGF23 как эндокринные регуляторы физиологических функций и геропротекторы. Эпигенетические механизмы регуляции // Успехи соврем. биол. – 2017. – Т. 131, № 1. – С. 84–99. [Kuznik BI, Khavinson VKh, Linkova NS, Ryzhak GA, Sall' TS, Trofimova SV. Faktory rosta fibroblastov FGF19, FGF21, FGF23 kak endokrinnyye regulatory fiziologicheskikh funktsiy i geroprotektory. Epigeneticheskiye mekhanizmy regulyatsii. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 2017;131(1):84-99. (in Russ.)].
- Itoh N, Ohta H, Konishi M. Endocrine FGFs: evolution, physiology, pathophysiology, and pharmacotherapy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:154. Doi: 10.3389/fendo.2015.00154.
- Vázquez-Sánchez S, Poveda J, Navarro-García JA, González-Lafuente L, Rodríguez-Sánchez E, Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G. An Overview of FGF-23 as a Novel Candidate Biomarker of Cardiovascular Risk. *Front Physiol.* 2021;12:632260. Doi: 10.3389/fphys.2021.632260.
- Fukumoto S. FGF23-FGF receptor/Klotho pathway as a new drug target for disorders of bone and mineral metabolism. *Calcified Tissue Int.* 2016;98(4):334-340. Doi: 10.1007/s00223-015-0029-y.
- Silva AP, Mendes F, Carias E, Gonçalves RB, Frago-so A, Dias C et al. Plasmatic Klotho and FGF23 Levels as Biomarkers of CKD-Associated Cardiac Disease in Type 2 Diabetic Patients. *Int J Mol Sci.* 2019;20(7):1536. Doi: 10.3390/ijms20071536.
- Cheng N, He Y, Dang A, Lv N, Wang X, Li H. Association between plasma fibroblast growth factor 23 and left ventricular mass index in patients with Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol.* 2020;39(5):1591-1599. Doi: 10.1007/s10067-019-04895-6.
- Patel RB, Ning H, de Boer IH, Kestenbaum B, Lima JAC, Mehta R et al. Fibroblast growth factor 23 and long-term cardiac function: the multi-ethnic study of athero-

sclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13(11):e011925. Doi: 10.1161/CIRCIMAGING.120.011925.

29. Silva AP, Mendes F, Carias E, Gonçalves RB, Fragozo A, Dias C. Plasmatic Klotho and FGF23 Levels as Biomarkers of CKD-Associated Cardiac Disease in Type 2 Diabetic Patients. *Int J Mol Sci*. 2019;20(7):1536. Doi: 10.3390/ijms20071536.

30. Böckmann I, Lischka J, Richter B, Deppe J, Rahn A, Fischer DC. FGF23-Mediated Activation of Local RAAS Promotes Cardiac Hypertrophy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):21-24. Doi: 10.3390/ijms20184634.

31. Son T, Fu Y, Wang Y, Li W, Zhao J, Wang X. FGF-23 correlates with endocrine and metabolism dysregulation, worse cardiac and renal function, inflammation level, stenosis degree, and independently predicts in-stent restenosis risk in coronary heart disease patients underwent drug-eluting-stent PCI. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):24. Doi: 10.1186/s12872-020-01839-w.

32. Naylor M, Larson MG, Wang N, Santhanakrishnan R, Lee DS, Tsao CW et al. The association of chronic kidney disease and microalbuminuria with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(5):615-623. Doi: 10.1002/ehfj.778.

33. Kanagala P, Arnold JR, Khan JN, Singh A, Gulsin GS, Eltayeb M et al. Fibroblast-growth-factor-23 in heart failure with preserved ejection fraction: relation to exercise capacity and outcomes. *ESC Heart Fail*. 2020;7(6):4089-4099. Doi: 10.1002/ehf2.13020.

34. Roy C, Lejeune S, Slimani A, de Meester C, Ahn As SA, Rousseau MF. Fibroblast growth factor 23: a biomarker of fibrosis and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2494-2507. Doi: 10.1002/ehf2.12816.

35. Chua W, Purmah Y, Cardoso VR, Gkoutos GV, Tull SP, Neculau G et al. Data-driven discovery and validation of circulating blood-based biomarkers associated with prevalent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2019;40(16):1268-1276. Doi: 10.1093/eurheartj/ehy815.

36. Dong Q, Li S, Wang W, Han L, Xia Z, Wu Y. FGF23 regulates atrial fibrosis in atrial fibrillation by mediating the STAT3 and SMAD3 pathways. *J Cell Physiol*. 2019;234(11):19502-19510. Doi: 10.1002/jcp.28548.

37. Mathew JS, Sachs MC, Katz R, Patton KK, Heckbert SR, Hoofnagle AN et al. Fibroblast growth factor-23 and incident atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and the Cardiovascular Health Study (CHS). *Circulation*. 2014;130(4):298-307. Doi: 10.1161/circulationaha.113.005499.

38. Eisner DA, Caldwell JL, Kistamás K, Trafford AW. Calcium and excitation-contraction coupling in the heart. *Circ Res*. 2017;121(2):181-195. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310230.

39. Pescatore LA, Gamarra LF, Liberman M. Multifaceted mechanisms of vascular calcification in aging. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(7):1307-1316. Doi: 10.1161/atvbaha.118.311576.

40. Donate-Correa J, Martín-Núñez E, Hernández-Carballo C, Ferri C, Tagua VG, Delgado-Molinos A et al. Fibroblast growth factor 23 expression in human calcified vascular tissues. *Aging*. 2019;11(18):7899-7913. Doi: 10.18632/aging.102297.

41. Vázquez-Sánchez S, Poveda J, Navarro-García JA, González-Lafuente L, Rodríguez-Sánchez E, Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G. An Overview of FGF-23 as a Novel Candidate Biomarker of Cardiovascular Risk. *Front Physiol*. 2021;12:632260. Doi: 10.3389/fphys.2021.632260.

42. Vergara N, de Mier MVPR, Rodelo-Haad C, Revilla-González G, Membrives C, Díaz-Tocados JM, Martínez-Moreno JM, Torralbo AI, Herencia C, Rodríguez-Ortiz ME, López-Baltanás R, Richards WG, Felsenfeld A, Almadén Y, Martín-Malo A, Ureña J, Santamaría R, Soriano S, Rodríguez M, Muñoz-Castañeda JR. The direct effect of fibroblast growth factor 23 on vascular smooth muscle cell phenotype and function. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(2):322-343. Doi: 10.1093/ndt/gfac220.

43. Guo Y, Zhuang X, Huang Z, Zou J, Yang D, Hu X et al. Klotho protects the heart from hyperglycemia-induced injury by inactivating Ros and Nf-κB-mediated inflammation both in vitro and in vivo. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864(1):238-251. Doi: 10.1016/j.bbdis.2017.09.029.

44. Drew DA, Katz R, Kritchevsky S, Ix J, Shlipak M, Gutierrez OM. Association between Soluble Klotho and Change in Kidney Function: the Health Aging and Body Composition Study. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(6):1859-1866. Doi: 10.1681/ASN.2016080828.

45. Chen Y, Chen YX, Huang C, Duan ZB, Xu CY. The Clinical Value of Klotho and FGF23 in Cardiac Valve Calcification Among Patients with Chronic Kidney Disease. *Int J Gen Med*. 2021;14:857-866. Doi: 10.2147/IJGM.S299197.

46. Leifheit-Nestler M, Richter B, Basaran M, Nespor J, Vogt I, Alesutan I. Impact of Altered Mineral Metabolism on Pathological Cardiac Remodeling in Elevated Fibroblast Growth Factor 23. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:333. Doi: 10.3389/fendo.2018.00333.

47. Navarro-García JA, Rueda A, Romero-García T, Aceves-Ripoll J, Rodríguez-Sánchez E, González-Lafuente L. Enhanced Klotho availability protects against cardiac dysfunction induced by uraemic cardiomyopathy by regulating Ca. *Br J Pharmacol*. 2020;177(20):4701-4719. Doi: 10.1111/bph.15235.

Информация об авторах

Смирнова Наталья Николаевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: nephro-uro-kids@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0581-7285, eLibrary SPIN 4518-0640.

Куприенко Наталья Борисовна – канд. мед. наук, доцент, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: n-b-k@bk.ru, ORCID: 0000-0003-2054-3419, eLibrary SPIN 3394-8106.

Authors information

Smirnova Natalia N. – MD, Professor, Head, Department of Pediatrics, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: nephro-uro-kids@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0581-7285. eLibrary SPIN 4518-0640.

Kuprienko Natalia B. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: E-mail: n-b-k@bk.ru, ORCID: 0000-0003-2054-3419, eLibrary SPIN 3394-8106.