

УДК 616.61-008.64

АНАСТАСИЯ АЛЕКСАНДРОВНА МЕЛЕНТЬЕВА

ординатор отделения гемодиализа, Республиканская больница им. В. А. Баранова (Петрозаводск, Российская Федерация)
aamelenteva@rambler.ru

ОЛЬГА ЮРЬЕВНА БАРЫШЕВА

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии медицинского факультета, Петрозаводский государственный университет (Петрозаводск, Российская Федерация)
olvar@karelia.ru

ЛЮДМИЛА МИХАЙЛОВНА ХЕЙФЕЦ

кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии медицинского факультета, Петрозаводский государственный университет (Петрозаводск, Российская Федерация)
carat@sampo.ru

АЛЕКСАНДР ВАСИЛЬЕВИЧ ЗУЕВ

заведующий отделением гемодиализа, Республиканская больница им. В. А. Баранова (Петрозаводск, Российская Федерация)
dialys@medicine.karelia.ru

ВИКТОР АЛЕКСАНДРОВИЧ СТРАТЕГОПУЛО

заведующий нефрологическим отделением, Республиканская больница им. В. А. Баранова (Петрозаводск, Российская Федерация)
dialys@medicine.karelia.ru

ИРИНА ЕВГЕНЬЕВНА МАЛЫШЕВА

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Институт биологии Карельского научного центра РАН (Петрозаводск, Российская Федерация)
i.e.malysheva@yandex.ru

НОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ МИНЕРАЛЬНО-КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК – АКЦЕНТ НА FGF23 И ФАКТОР KLOTHO

В последние годы отмечается рост количества больных хронической болезнью почек. Это заболевание сейчас занимает 5-е место среди причин смертности. Клинические проявления хронической болезни почек очень разнообразны. Среди них большое значение имеют минерально-костные нарушения, которые встречаются практически у всех больных, характеризуются сложным многофакторным патогенезом, значительно ухудшают прогноз, требуют особых подходов к консервативной терапии, а также своевременного оперативного лечения. Анализируется место фактора роста фибробластов 23 (FGF23) и фактора Klotho среди факторов риска развития и прогрессирования минерально-костных нарушений при хронической болезни почек, а также факторов, повышающих кардиоваскулярный риск. Особое внимание уделено гиперфосфатемии – одному из инициаторов минерально-костных нарушений при хронической болезни почек, связи с активностью FGF23 и фактором Klotho и возможностью коррекции на современном этапе. Активность FGF23 и фактора Klotho может являться предиктором развития и прогрессирования минерально-костных нарушений при хронической болезни почек на доклинической стадии, соответственно, коррекция нарушений на этой стадии может замедлить развитие и прогрессирование столь серьезных нарушений, приводящих к инвалидизации больных.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, минерально-костные нарушения, фактор роста фибробластов 23, фактор Klotho, гиперфосфатемия

В настоящее время минерально-костные нарушения (МКН) при хронической болезни почек (ХБП) («Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder», CKD-MBD) составляют значительную проблему для мирового здравоохранения. Причиной тому является, с одной стороны, рост числа пациентов с ХБП и связанными с ней скелетными нарушениями, с другой – доказан-

ным влиянием CKD-MBD на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность.

ХБП занимает среди хронических неинфекционных болезней особое место, поскольку она широко распространена (встречается, по данным различных исследований, у 6–20 % населения), связана с резким ухудшением качества жизни, высокой смертностью и в терминальной

стадии приводит к необходимости применения дорогостоящих методов заместительной терапии – диализа и пересадки почки.

В России, по данным Регистра Российского диализного общества, в 2010 году различные виды заместительной поддерживающей терапии получали более 24 000 человек, ежегодный прирост числа этих больных в среднем составил 10,5 %. При этом на лечение одного диализного больного в течение года в нашей стране расходуется не менее 1–1,5 млн рублей, что в 100 раз выше подушевого норматива Программы государственных гарантий.

МКН занимают особое место среди других распространенных осложнений ХБП. Эта патология значимо ухудшает прогноз и встречается практически у всех больных, начиная с ранних стадий ХБП.

В связи с этим рабочей группой в 2009 году были опубликованы новые рекомендации по диагностике и терапии МКН при ХБП (KDIGO CKD-MBD, 2009).

Благодаря открытым недавно фактору роста фибробластов 23 (Fibroblast Growth Factor 23, FGF23) и Klotho, значимая роль в патогенезе МКН отводится гиперфосфатемии как инициатору каскада МКН при ХБП.

Нарушение экскреции фосфатов начинается уже с III стадии ХБП в результате снижения массы действующих нефронов. На этом этапе постоянство концентрации фосфора в крови какое-то время компенсируется снижением его реабсорбции в проксимальном извитом канальце, что регулируется паратиреоидным гормоном (ПТГ), уровень которого начинает повышаться. По мере дальнейшего прогрессирования ХБП повышенный уровень ПТГ больше не может компенсировать сниженную фосфор-экскретирующую функцию почек и развивается гиперфосфатемия. По мере утраты почечной функции развивается также дефицит активного метаболита витамина Д₃ – кальцитриола (КТ), синтезируемого в почках, что обусловлено уменьшением синтеза и активности 1-альфа-гидроксилазы. К ХБП-специфическим причинам падения уровня КТ можно отнести протеинурию (потеря 25 (ОН) Д₃-связывающего протеина-DBP) и низкую чувствительность кожи к ультрафиолету. В свою очередь, недостаток КТ вызывает снижение абсорбции кальция и фосфора в кишечнике, а также уменьшение супрессивного эффекта на синтез и секрецию ПТГ по механизму отрицательной обратной связи, действуя через собственные рецепторы (VDR), расположенные на поверхности клеток парашитовидных желез (ПЩЖ). Возникающая гипокальциемия воздействует на функцию ПЩЖ через недавно клонированные кальций-чувствительные рецепторы (CaSR) по принципу обратной связи, что способствует повышению секреции ПТГ, под влия-

нием которого в костной ткани активизируются остеокласты, приводя к усилению ее резорбции, и активизации реабсорбции кальция в дистальных извитых канальцах почек.

При уремии в результате снижения количества CaSR- и VDR-рецепторов ПЩЖ теряют чувствительность к кальцию и КТ, а секреция ПТГ становится постоянно высокой.

Согласно последним исследованиям, повышенный уровень фосфора плазмы независимо от уровня ионизированного кальция и КТ может непосредственно стимулировать секрецию ПТГ и гиперплазию ПЩЖ в результате прямого влияния гиперфосфатемии на КТ-рецепторы с нарушением связи кальцитриола со своими рецепторами, подавлением активности 1-альфа-гидроксилазы, конвертирующей 25 (ОН) Д₃ в 1,25 (ОН) 2D₃, снижением числа кальциевых рецепторов и развитием резистентности к действию ПТГ.

Описанные механизмы ведут к повышению секреторной активности клеток ПЩЖ, хронической сверхстимуляции синтеза ПТГ, пролиферации клеток и увеличению массы парашитовидных желез, приводя к их гиперплазии [2], [3], [5], [11], [14].

Важную роль, существенно изменившую современные представления о патогенезе ВГПТ, отводят новому классу гормонов, так называемым фосфатонинам, к которым относятся FGF23 и Klotho. В отличие от ПТГ и кальцитриола, первично регулирующих гомеостаз кальция, действие фосфатонинов направлено на первичную регуляцию баланса фосфатов.

FGF23 – белок с молекулярной массой 32 kDa и периодом полужизни 58 минут, состоящий из 251 аминокислоты, синтезирующийся в остеобластах и остеокластах в ответ на действие гиперфосфатемии и КТ. Согласно проведенным исследованиям, наблюдался рост FGF23 в ответ на назначение диализным пациентам 1,25 (ОН) 2D₃, что делает возможным использование этого фактора в качестве предиктора эффективности терапии препаратами витамина Д вторичного гиперпаратиреоза у диализных больных [6].

FGF23 избирательно уменьшает реабсорбцию фосфора в почках, оказывая супрессивный эффект на экспрессию натрийфосфорного котранспортера типа IIa и IIc (NaPiIIa и NaPiIIc), по сути являясь фосфатурическим гормоном, а также уменьшает поступление фосфатов из кишечника за счет снижения концентрации КТ [1], [6], [16]. Реализация эффекта FGF23 осуществляется через сложный рецептор, состоящий из собственного FGF-рецептора (FGFR) и корецептора Klotho, экспрессирующихся в почках и ПЩЖ [20].

Klotho является трансмембранным пептидом с молекулярной массой 130 kDa, бета-глюкокортикоидной, назван в честь одной из трех греческих богинь судьбы, прядущей нить жизни и определяющей ее срок. В ходе исследований было установлено, что Klotho участвует в механизмах

старения и его уровень существенно снижается с возрастом [15]. Мыши с выбитым геном *Klotho* быстро старели параллельно со стремительным развитием атеросклероза и кальциноза [6], [12], [15]. Генетически модифицированные мыши, в организме которых отсутствовал FGF23, также характеризовались тяжелой кальцификацией сосудов и мягких тканей.

В настоящее время установлено, что повышение активности FGF23 происходит уже на ранних стадиях ХБП, значительно опережая увеличение ПТГ (в ответ на гипокальциемию), и возрастает соразмерно снижению скорости клубочковой фильтрации, достигая максимума на V стадии ХБП. У больных с терминальной ХБП его уровень может быть в 1000 раз больше по сравнению с нормой [15], но это не оказывает должного эффекта по поддержанию нейтрального баланса фосфатов, что связано с развивающимся дефицитом необходимого кофактора *Klotho*. Возникающий положительный баланс фосфатов в организме по неизвестным пока механизмам активирует остециты, приводя к избыточному образованию FGF23 и нормализации уровня фосфора на ранних стадиях ХБП [1], [9].

FGF23/*Klotho* также участвует в регуляции ПТГ, действуя через свои рецепторы в ПЩЖ, снижая экспрессию мРНК ПТГ и его секрецию. Возникающий парадокс, связанный с увеличением ПТГ на фоне фосфатурического действия FGF23, в ходе исследований объясняется снижением экспрессии FGFR и *Klotho* на фоне пролиферативных и гиперпластических процессов в ПЩЖ, что приводит к относительной резистентности ПЩЖ к FGF23, с одной стороны, подобно отсутствию ответа ПЩЖ на прием кальция и КТ при резистентом ВГПТ. С другой стороны – вследствие снижения синтеза КТ, индуцированного FGF23, что приводит к компенсаторному росту ПТГ и развитию ВГПТ [1], [6], [7]. Следует отметить, что при ХБП FGF23 прямо коррелирует с уровнем ПТГ, тогда как в норме имеется обратная зависимость [6].

С FGF23 связана реализация еще нескольких эффектов: во-первых, повышение его уровня ассоциировано с риском гипертрофии левого желудочка независимо от наличия или отсутствия артериальной гипертензии, что имеет прямую корреляцию с высокой летальностью у пациентов с терминальной ХБП вне зависимости от уровня фосфора, во-вторых, совместно с гиперфосфатемией способствует развитию кальцификации сосудов, частота которой у диализных больных варьирует от 3 до 83 % [14]. Особенностью кальцификации является медиа-склероз, протекающий с апоптозом гладкомышечных клеток сосудов (СГМК), остеогенной трансформацией с экспрессией на поверхности СГМК генов костных белков и отложением кальций-фосфатных соединений, что приводит

к повышенной жесткости сосудов в отличие от стенозирующего поражения интимы при атеросклерозе [17].

По данным многих исследований, в последние годы обнаружена корреляция между увеличением этого фактора в крови и прогрессированием ХБП, а также смертностью пациентов как на преддиализном этапе, так и на диализе, после трансплантации почки и даже у лиц без ХБП [1], [10], [16].

Целевые значения фосфора в рекомендациях KDIGO значительно изменили свои параметры относительно рекомендаций 2003 года K/DOQI, в которых лабораторные параметры фосфатов рекомендовалось поддерживать в пределах 1,78 ммоль/л для пациентов, получающих заместительную почечную терапию, и 1,45 ммоль/л у преддиализных пациентов. Подчеркивая важную роль в патогенезе МКН гиперфосфатемии и в связи с доказанным увеличением числа неблагоприятных исходов, в том числе смерти пациентов, ассоциированной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, KDIGO стремится удерживать уровень фосфатов в пределах нормальных значений для всех стадий ХБП. И чем раньше будет начата коррекция изменений, тем более благоприятный прогноз у пациентов.

Основой терапевтического подхода, учитывая звенья патогенеза МКН, является предупреждение и коррекция гиперфосфатемии, что возможно при ограничении потребления диетарного фосфора, а это в условиях лечения диализом является крайне затруднительным в связи со снижением поступления белковой пищи и риском развития белково-энергетической недостаточности.

Натуральными источниками фосфора, где он содержится в качестве органического фосфата, обеспечивая достаточно большую биодоступность, являются богатые белком продукты питания – мясо, рыба, молоко и молочные продукты, яйца. Биодоступность фосфатов из растительных продуктов питания (бобовые, злаки, орехи) за счет наличия фитатов и малой активности фитазы в человеческом организме мала и составляет, по мнению некоторых авторов, менее 50 % [19]. Опасность составляют «скрытые» фосфаты в качестве консервантов, стабилизаторов вкуса, пищевых добавок, красителей, в большом количестве перечисленных в продуктах питания под маркировкой «Е», содержащихся в газированных напитках типа колы, в мясных полуфабрикатах, колбасах, чипсах и т. п.

В настоящее время широкое распространение получили фосфат-связывающие препараты, уменьшающие кишечную абсорбцию кальция. Потенциальные различия данной группы препаратов сводятся к кратности приема, индивидуальной переносимости, кальциевой нагрузке на организм, токсичности и, конечно, цене.

Традиционные соли кальция – дешевые и достаточно эффективные препараты. Однако при

их применении необходимо учитывать риск всасывания значительной доли поступающего в желудочно-кишечный тракт кальция. Эта доля, по данным фармакокинетических исследований, составляет более половины от всей массы кальция, поступающего в организм больного ХБП, способствуя кальцификации сосудов и мягких тканей. Из представленных препаратов ацетат кальция является предпочтительным, поскольку в отличие от кальция карбоната не требует активации в условиях кислой среды желудка, что зачастую является невозможным на фоне длительного приема пациентами H_2 -гистаминовых блокаторов и ингибиторов протонной помпы.

Алюминийсодержащие фосфат-связывающие препараты являются эффективными и доступными препаратами, но длительность их применения ограничена проявлением токсичности.

Ограничение применения солей лантана на фоне его значимого снижения уровня фосфора и хорошей переносимости связано с его способностью за счет большого катиона лантана в небольшом количестве абсорбироваться в кишечнике.

Наиболее изученный бескальциевый фосфор-связывающий препарат – севеламера гидроксид и севеламера карбонат – в большинстве контролируемых исследований продемонстрировал способность тормозить процесс кальцификации артерий (в сравнении с солями кальция) [2], [3], [5], [14]. Но относительно высокая

стоимость лечения этим препаратом ограничивает использование данной группы препаратов в широкой практике.

По данным проспективного исследования, включившего 10044 пациента, получающего гемодиализ, назначение фосфор-связывающего препарата в течение первых 90 дней от начала диализа достоверно снижало риск смерти от всех причин в течение первого года диализной терапии по сравнению с пациентами, не принимающими фосфатбиндеры [17].

В некоторых случаях повышение эффективности диализной терапии (увеличение диализного времени / кратности сеансов) может способствовать устранению гиперфосфатемии.

Таким образом, FGF23 и Klotho играют важную физиологическую роль в регуляции каскада минерально-костных нарушений при ХБП, являясь ранними биомаркерами последних и привлекательной целью фармакотерапии нарушений баланса фосфатов. Идеальной терапией МКН при ХБП являлась бы та, которая воздействовала бы на все звенья патогенеза: FGF23 и Klotho, ПТГ, кальций, фосфор. Рекомендации KDIGO применительно к FGF23 отсутствуют, не имея на сегодняшний день возможностей прямого воздействия. Обнадёживающими являются результаты исследований с применением цинакальцета, который снижал уровень FGF 23, подавляя функцию остеобластов [6].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Добронравов В. А. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23 и Klotho // *Нефрология*. 2011. Т. 15. № 4. С. 11–20.
2. Земченков А. Ю., Герасимчук Р. П. Активаторы рецепторов витамина Д и сосудистая кальцификация // *Нефрология и диализ*. 2009. Т. 11. № 4. С. 276–289.
3. Милованова Л. Ю., Милованов Ю. С., Козловская Л. В. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при хронической болезни почек III–V стадий // *Клиническая нефрология*. 2011. № 1. С. 58–68.
4. Рожинская Л. Я. Вторичный гиперпаратиреоз и почечные остеопатии при хронической почечной недостаточности // *Нефрология и диализ*. 2000. Т. 2. № 4. С. 241–247.
5. Шило В. Ю. Селективная активация VDR – новаторский подход к профилактике и лечению вторичного гиперпаратиреоза, кардио- и ренопротекции // *Клиническая нефрология*. 2012. Т. 2. С. 32–41.
6. Шутков Е. В. Значение фактора роста фибробластов-23 у больных хронической болезнью почек – обзор современных исследований // *Лечащий врач*. 2012. Сентябрь. № 8. С. 12–16.
7. Iddo B.-D. Z., Hillel H. The parathyroid is a target organ for FGF 23 in rats. *J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 117 (12). P. 4003–4408.
8. Albaaj F., Hatchinson A. J. Phosphat control in renal disease. *European Nephrology*. 2007. Vol. 1. P. 30–34.
9. Gutierrez O., Isakova T., Shee E. et al. Fibroblast growth factor 23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Jul 16 (7). P. 2205–2215.
10. Joachim I. H., Shlipaki M. G., Wassel C. L. et al. Fibroblast growth Factor 23 and early decrements in kidney function: The Heart and Soul study *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010. Vol. 25. P. 993–997.
11. 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 International*. 2009. Suppl 113. P. 1–130.
12. Hu M. C., Shi M., Zhang J. et al. Klotho Deficiency causes vascular calcification in Chronic Kidney Disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 22. P. 124–136.
13. Moe S. M. et al. Uraemic vascular calcification. *J. R. Coll. Physicians Edinb.* 2004. Vol. 34. P. 280–286.
14. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Diseases. *Am. J. Kidney Dis.* 2003 (suppl. 3). 42. P. 1–202.
15. Schlemmer U., Frolich W., Prieto R. M. Phytate in foods and significance for humans: Food sources, intake, processing, bioavailability protective role and analysis. *Mol. Nutr. Food Res.* 2009. Vol. 53. P. 330–375.
16. Shimada T., Hasegawa H., Yamazaki Y. FGF 23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J. Bone Miner. Res.* 2004. Mar. Vol. 19 (3). P. 429–435.
17. Shroff R., Shanahan C. M. Klotho: An elixir of youth for the vasculature? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 22. P. 5–7.
18. Stenvinkel P., Carrero J. J., Axelsson J. et al. Emerging Biomarkers for Evaluating Cardiovascular Risk in the Chronic Kidney Disease Patient: How Do New Pieces Fit into the Uremic Puzzle? *Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 3. P. 505–521.
19. Toussaint N. D., Pedagogos E., Tan S.-J. et al. Phosphate in early chronic kidney disease: Associations with clinical outcomes and a target to reduce cardiovascular risk. *Nephrology*. 2012. Vol. 17. P. 433–444.

20. Ura kawa I., Yamazaki Y., Shimada T. et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF 23. *Nature*. 2006. Dec. Vol. 7. P. 770–774.

Melent'eva A. A., Karelian Republican Hospital named after V. A. Baranov (Petrozavodsk, Russian Federation)

Barysheva O. Yu., Petrozavodsk State University (Petrozavodsk, Russian Federation)

Kheifets L. M., Petrozavodsk State University (Petrozavodsk, Russian Federation)

Zuev A. V., Karelian Republican Hospital named after V. A. Baranov (Petrozavodsk, Russian Federation)

Strategopulo V. A., Karelian Republican Hospital named after V. A. Baranov (Petrozavodsk, Russian Federation)

Malysheva I. E., Karelian Republican Hospital named after V. A. Baranov (Petrozavodsk, Russian Federation)

NEW BIOMARKERS OF MINERAL BONE DISORDERS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE – FOCUS ON FGF23 AND FACTOR KLOTHO

The increasing number of patients suffering from chronic kidney disease has been registered recently. At present, the disease ranks 5th among all causes of death. Clinical manifestations of chronic kidney disease are very diverse. The study pays special attention to mineral and bone disorders occurring almost in all patients suffering from this illness. The mentioned disorders have multifactoral pathogenesis, significantly worsen the prognosis, and require special medical approach to conservative therapy and timely surgical treatment. The article is concerned with the role that FGF23 (fibroblast growth factor 23) and factor Klotho play among other risk factors forwarding development and progression of mineral bone disorders in chronic kidney disease. The research is also aimed at identification of other factors enhancing cardiovascular risks. Particular attention is paid to hyperphosphatemia, which is one of the initiators of mineral bone disorders in chronic kidney disease, to the association between FGF23 activity level and factor Klotho, and to the possible ways of disorders' correction currently available in medicine. Activity of FGF23 and factor Klotho may be predictors of mineral bone disorders' development and progression in case of chronic kidney disease in the pre-clinical stage, therefore, correction of disorders at this stage may slow down both the development and progression of such serious abnormalities leading to disability of patients.

Key words: chronic kidney disease, mineral and bone disorder, fibroblast growth factor 23, factor Klotho, hyperphosphatemia

REFERENCES

1. Dobronravov V. A. Modern view on the pathophysiology of secondary hyperparathyroidism: the role of fibroblast growth factor 23 and Klotho [Sovremennyy vzglyad na patofiziologiyu vtorichnogo giperparatireoza: rol' faktora rosta fibroblastov 23 i Klotho]. *Nefrologiya*. 2011. Vol. 15. № 4. P. 11–20.
2. Zemchenkov A. Yu., Gerasimchuk R. P. Activators' receptors of vitamin D and vascular calcification [Aktivatory retseptorov vitamina D i sosudistaya kal'tsifikatsiya]. *Nefrologiya i dializ*. 2009. Vol. 11. № 4. P. 276–289.
3. Milovanova L. Yu., Milovanov Yu. S., Kozlovskaya L. V. Disorders of calcium and phosphorus metabolism in chronic kidney disease of III–IV stages [Narusheniya fosforno-kal'tsiyevogo obmena pri khronicheskoy bolezni pochk III–V stadii]. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2011. № 1. P. 58–68.
4. Rozhinskaya L. Ya. Secondary hyperparathyroidism and renal osteopathy in chronic renal failure [Vtorichnyy giperparatireoz i pochechnye osteopatii pri khronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti]. *Nefrologiya i dializ*. 2000. Vol. 2. № 4. P. 241–247.
5. Shilo V. Yu. Selective activation VDR – innovative approach to the prevention and treatment of secondary hyperparathyroidism, cardio and renoprotective disorders [Selektivnaya aktivatsiya VDR – novatorskiy podkhod k profilaktike i lecheniyu vtorichnogo giperparatireoza, kardio- i renoprotektsii]. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2012. Vol. 2. P. 32–41.
6. Shutov E. V. The value of fibroblast growth factor-23 in patients with chronic kidney disease – an overview of current research [Znachenie faktora rosta fibroblastov-23 u bol'nykh khronicheskoy boleznyu pochk – obzor sovremennykh issledovaniy]. *Lechashchiy vrach*. 2012. September. № 8. P. 12–16.
7. Iddo B.-D. Z., Hillel H. The parathyroid is a target organ for FGF 23 in rats. *J. Clin. Invest*. 2007. Vol. 117 (12). P. 4003–4408.
8. Albaaj F., Hutchinson A. J. Phosphat control in renal disease. *European Nephrology*. 2007. Vol. 1. P. 30–34.
9. Gutierrez O., Isakova T., Shee E. et al. Fibroblast growth factor 23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2005. Jul 16 (7). P. 2205–2215.
10. Joachim I. H., Shlipaki M. G., Wassel C. L. et al. Fibroblast growth Factor 23 and early decrements in kidney function: The Heart and Soul study Nephrol. *Dial. Transplant*. 2010. Vol. 25. P. 993–997.
11. 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 International. 2009. Suppl 113. P. 1–130.
12. Hu M. C., Shi M., Zhang J. et al. Klotho Deficiency causes vascular calcification in Chronic Kidney Disease. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2011. Vol. 22. P. 124–136.
13. Moe S. M. et al. Uraemic vascular calcification. *J. R. Coll. Physicians Edinb*. 2004. Vol. 34. P. 280–286.
14. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am. J. Kidney Dis*. 2003 (suppl. 3). 42. P. 1–202.
15. Schlemmer U., Frolich W., Prieto R. M. Phytate in foods and significance for humans: Food sources, intake, processing, bioavailability protective role and analysis. *Mol. Nutr. Food Res*. 2009. Vol. 53. P. 330–375.
16. Shimada T., Hasegawa H., Yamazaki Y. FGF 23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J. Bone Miner. Res*. 2004. Mar. Vol. 19 (3). P. 429–435.
17. Shroff R., Shanahan C. M. Klotho: An elixir of youth for the vasculature? *J. Am. Soc. Nephrol*. 2011. Vol. 22. P. 5–7.
18. Stenvinkel P., Carrero J. J., Axelsson J. et al. Emerging Biomarkers for Evaluating Cardiovascular Risk in the Chronic Kidney Disease Patient: How Do New Pieces Fit into the Uremic Puzzle? *Am. Soc. Nephrol*. 2008. Vol. 3. P. 505–521.
19. Toussaint N. D., Pedagogos E., Tan S.-J. et al. Phosphate in early chronic kidney disease: Associations with clinical outcomes and a target to reduce cardiovascular risk. *Nephrology*. 2012. Vol. 17. P. 433–444.
20. Ura kawa I., Yamazaki Y., Shimada T. et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF 23. *Nature*. 2006. Dec. Vol. 7. P. 770–774.