

## Циркулирующая форма белка Klotho — новый ингибитор сосудистой кальцификации при хронической болезни почек

Ю. С. Милованов<sup>1</sup>, Л. Ю. Милованова<sup>1</sup>, М. М. Саблина<sup>2</sup>,  
М. М. Маркина<sup>1</sup>, Д. В. Крюкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

<sup>2</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия

### Контактная информация:

Милованов Юрий Сергеевич,  
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, кафедра нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования, ул. Трубецкая, д. 8, Москва, Россия, 119991.  
Тел.: +7(495)393–24–92.  
E-mail: yumil2010@rambler.ru,  
yuriymilovanov@mail.ru.

*Статья поступила в редакцию 10.10.14  
и принята к печати 03.11.14.*

### Резюме

**Цель исследования.** Комплексное изучение взаимосвязи сывороточного уровня белка Klotho с кальцификацией сердца и сосудов у больных хронической болезнью почек (ХБП) 1–5D стадий. **Материалы и методы.** Исследовано 70 пациентов с разными стадиями ХБП, включающими 41 случай хронического гломерулонефрита (ХГН), в том числе 10 при системных заболеваниях, 22 больных тубулоинтерстициальным нефритом (бактериальной, подагрической, лекарственной этиологии) и 7 пациентов с гипертензивным нефросклерозом. Наряду с общеклиническими исследованиями у всех больных с 1–5D стадиями ХБП изучен сывороточный уровень Klotho (иммуноферментный метод ELISA с набором анти-Klotho поликлональных антител). У 57 больных на момент взятия проб крови проводили анализ ригидности сосудов («SphygmoCor», «AtCor Medical», Австралия). **Результаты.** Сывороточная концентрация Klotho различалась среди изученных больных в зависимости от стадии ХБП. При сравнении больных с разными стадиями ХБП оказалось, что снижение концентрации в сыворотке крови больных Klotho при прогрессировании ХБП происходило в обратной корреляционной зависимости от содержания в сыворотке крови неорганического фосфора и интактного паратгормона. У больных ХБП с артериальной гипертензией (n = 49) выявлена связь между снижением уровня Klotho в сыворотке крови и увеличением толщины задней стенки левого желудочка. У этих же больных сниженная концентрация Klotho в сыворотке крови была ассоциирована с большей частотой выявления кальцификатов в сердце и магистральных артериях, увеличением ригидности сосудов и снижением кровотока в артериях голени (лодыжечно-плечевой индекс). **Выводы.** Таким образом, помимо участия в минеральном обмене, при ХБП циркулирующая форма белка Klotho может иметь значение в развитии кардиоваскулярных осложнений — артериальной кальцификации, ремоделирования сердца и сосудов.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, циркулирующая форма белка Klotho, эктопическая кальцификация, ремоделирование сердца и сосудов.

*Для цитирования:* Милованов Ю.С., Милованова Л.Ю., Саблина М.М., Маркина М.М., Крюкова Д.В. Циркулирующая форма белка Klotho – новый ингибитор сосудистой кальцификации при хронической болезни почек. Артериальная гипертензия. 20(6):531–537.

## Circulating form of Klotho protein — a novel inhibitor of vascular calcification in chronic kidney disease

Yu. S. Milovanov<sup>1</sup>, L.Yu. Milovanova<sup>1</sup>, M. M. Sablina<sup>2</sup>,  
M. M. Markina<sup>1</sup>, D. V. Kryukova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> First Moscow State Medical University  
named after I. M. Sechenov, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

### Corresponding author:

Yury S. Milovanov, MD, PhD, Professor,  
First Moscow State Medical University  
named after I. M. Sechenov, Department  
of Nephrology and Hemodialysis,  
8 Trubetskaya street, building 2, Moscow,  
119991 Russia.

Phone: +7(495)393-24-92.

E-mail: yumil2010@rambler.ru,

yuriymilovanov@mail.ru.

Received 10 October 2014; accepted  
03 November 2014.

### Abstract

**Objective.** To study associations between serum soluble Klotho level and vascular calcification in patients with chronic kidney disease (CKD) 1–5 stages. **Design and methods.** We examined 70 patients with different stages of CKD, including 41 patients with chronic glomerulonephritis, among them 10 with systemic diseases, 22 with tubulo-interstitial nephritis (bacterial, gout and drug-induced) and 7 with hypertensive nephrosclerosis. All 70 patients with 1–5 stages of CRD underwent clinical examination and blood tests for serum Klotho levels by enzyme-linked immunosorbent assay. Vascular stiffness was assessed in 57 patients by applanation tonometry method (SphygmoCor, AtCor Medical, Australia). **Results.** Serum Klotho levels differed depending on the stage of CKD. When patients with different stages of CKD were compared, a reverse correlation between serum Klotho level and serum phosphorus level and intact parathormone was found in CKD progression. There is a correlation between serum Klotho level and an increase in left ventricular posterior wall thickness in patients with CKD and hypertension (n = 49). Also reduction in serum Klotho level is associated with a greater frequency of calcifications in heart and major arteries, increased vascular stiffness and reduced blood flow in the tibial arteries (ankle-brachial index). **Conclusions.** Thus, circulating Klotho plays an important role in mineral metabolism in CKD and demonstrates pleiotropic effects that might modify cardiovascular risk through the impact on vascular calcification and cardiovascular remodeling.

**Key words:** chronic kidney disease, hypertension, circulating Klotho protein, ectopic calcification, cardiovascular remodeling.

*For citation: Milovanov YuS, Milovanova LYu, Sablina MM, Markina MM, Kryukova DV. Circulating form of Klotho protein – a novel inhibitor of vascular calcification in chronic kidney disease. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2014;20(6):531.*

### Введение

В последние десятилетия в мире отмечается тенденция к неуклонно возрастающему значению сосудистых заболеваний в развитии хронической болезни почек (ХБП), что обусловлено общим старением населения, ростом заболеваемости сахарным диабетом, артериальной гипертензией и атеросклерозом [1].

С другой стороны, результаты эпидемиологических исследований позволяют рассматривать ХБП в качестве независимого предиктора формирования и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1–3].

В связи с этим проводится активное изучение факторов, ингибирующих прогрессирование ССО, в том числе и при ХБП. Особый интерес представ-

ляют полученные в эксперименте и в клинике новые данные, свидетельствующие о том, что циркулирующая форма белка Klotho обладает способностью снижать оксидативные процессы через активацию FoxO и увеличение экспрессии супероксиддисмутазы, а также влиять на процессы эндотелиальной интеграции и клеточную функцию при ХБП [4–5].

В недавних экспериментальных исследованиях подтверждено, что циркулирующая форма Klotho может функционировать как гуморальный фактор, обладающий протективным эффектом в отношении сердечно-сосудистой системы [6–8]. Сверхэкспрессия Klotho обеспечивает как почечную, так и кардиоваскулярную протекцию [8].

Повышение продукции Klotho предотвращает формирование атеросклероза и замедляет процесс старения у экспериментальных животных [9]. Наряду с экспериментальными исследованиями в литературе появляются указания на клинические работы о роли Klotho как протективного фактора, вовлеченного в патогенез кардиоренальных взаимодействий при ХБП [10–12].

**Целью настоящего исследования** было комплексное изучение взаимосвязи сывороточного уровня белка Klotho с кальцификацией сердца и сосудов у больных ХБП 1–5D стадий.

### Материалы и методы

#### Характеристика пациентов

Исследовано 70 больных ХБП с разными стадиями ХБП, включая 41 пациента с хроническим гломерулонефритом (ХГН), в том числе 10 случаев при системных заболеваниях (системная красная волчанка, системные васкулиты), 22 — при тубулоинтерстициальном нефрите (бактериальной, подагрической природы, лекарственный) и 7 — при гипертензивном нефросклерозе, среди них 30 мужчин и 40 женщин. Средний возраст на момент включения в исследование составлял 50,0 ± 14,9 года (от 20 до 84 лет).

Стадии ХБП определяли по критериям NKF K/DOKI (2002), при этом скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по уравнению СКД-EPI (2009). Распределение больных по стадиям ХБП представлено в таблице.

Среди 70 больных, включенных в исследование, на момент взятия проб крови у 21 (30%) пациента отмечены нормальные уровни артериального давления (АД) (110/70–140/80 мм рт. ст.), у 49 (70%) больных выявлена артериальная гипертензия (АГ) разной степени выраженности. Для контроля АГ пациентам назначали антигипертензивные препараты: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы, диуретики, изолированно или в комбинированной терапии в зависимости от тяжести АГ.

Среди 49 больных АГ у 27 (55,1%) удавалось поддерживать уровень АД в пределах целевого — 130/80–140/80 мм рт. ст., остальные 22 (44,9%) пациента принимали антигипертензивные препараты нерегулярно, и на момент начала скрининга у них сохранялась АГ (АД 150/90–165/100 мм рт. ст.).

У 22 (31,4%) больных с персистирующей гиперкальциемией и повышенным уровнем интактного паратгормона (иПТГ) для контроля продукции иПТГ применяли парикальцитол.

Критерием для включения больных системными заболеваниями в исследование было отсутствие в период проведения исследования признаков активности заболевания (гипокомплементемии, высокого титра антител к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте и антицитоплазматических антител — p-ANCA и c-ANCA).

#### Методы исследования

У всех 70 больных с 1–5D стадиями ХБП изучен сывороточный уровень Klotho с использованием иммуноферментного метода ELISA с набором анти-Klotho поликлональных антител (фирма «Millipore» USA).

Таблица

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПО СТАДИЯМ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Стадия хронической болезни почек	Диапазон скорости клубочковой фильтрации мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Среднее	Количество больных, n (%)
1	92–100	96,2	11 (15,7%)
2	60–85	76,6	12 (17,1%)
3	30–55	39,3	25 (35,7%)
4	15–27	21,8	11 (15,7%)
5	10–14	9,7	5 (7,1%)
5D	5–9	6,7	6 (8,6%)
Всего	-	-	70 (100%)

Исследование белка Klotho проводилось по стандартному протоколу специалистами диагностической лаборатории «ЛиТЕХ (Лаборатория интеллектуально-технической химии)». У пациентов проводился забор крови вакуумные центрифужные пробирки, затем кровь центрифугировалась в течение 15–20 минут при скорости 2500 об/мин, полученная таким образом сыворотка замораживалась и хранилась при температуре  $-28^{\circ}\text{C}$  до накопления необходимого количества проб.

У всех больных был собран подробный анамнез и проведен анализ симптомов с целью уточнения этиологии ХБП, сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, длительности АГ, скорости прогрессирования ХБП, наличия или отсутствия остаточной функции почек на момент начала лечения гемодиализом (ГД).

Всем пациентам выполнялись общеклинические анализы крови и мочи. Исследование биохимических параметров крови проводилось на биохимическом анализаторе «Technicon» (США) и биохимическом лабораторном аппарате «Spectrum» (Abbot, США).

У всех пациентов было выполнено измерение уровня АД (по методу Короткова). У больных АГ также было проведено эхокардиографическое исследование на приборе «ACUSON 128 XP10» (США) в соответствии со стандартным протоколом [13, 14].

У 57 больных на момент взятия проб крови также была проведена оценка ригидности сосудов с использованием прибора «SphygmoCor» (Австралия), основанная на измерении пульсовых

волн датчиком, установленным в области лучевой и бедренной артерий. Для оценки степени кальцификации периферических сосудов у этих же больных определяли лодыжечно-плечевой индекс (англ. ABI — ankle-brachial index) по формуле:  $\text{ABI} = \text{АДср на лодыжке} / \text{АДср на плече}$ . Нижней границей нормы считалось значение ABI 0,9, верхней — 1,42.

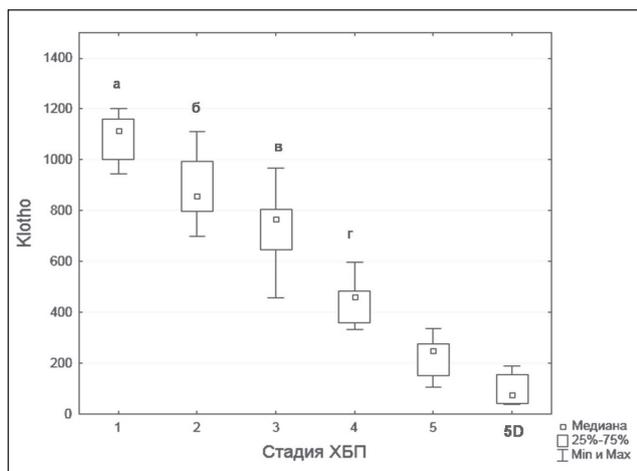
#### Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с помощью программ SPSS 10 for Windows, STATISTICA 10.0 и MS Excel. Использовались непараметрические критерии: Манна-Уитни — для сравнения двух групп, Крускала-Уоллиса — для множественных сравнений групп. Для проведения корреляционного анализа применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ). Для признаков с нормальным распределением результатов данные представлены в виде  $M \pm m$  (где  $M$  — среднее арифметическое,  $m$  — среднеквадратичное отклонение). Для признаков с распределением, отличающимся от нормального, результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Результаты сравнительного или корреляционного анализа считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

#### Результаты

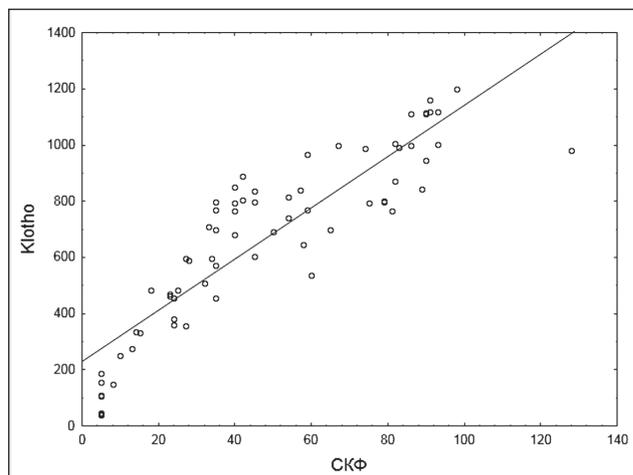
Сывороточная концентрация Klotho различалась между группами больных с различными стадиями ХБП. Наиболее высокий уровень отмечен у больных 1-й стадии с уменьшением его значений у лиц с более тяжелыми стадиями ХБП до минималь-

**Рисунок 1. Сывороточная концентрация белка Klotho у больных с разными стадиями хронической болезни почек**



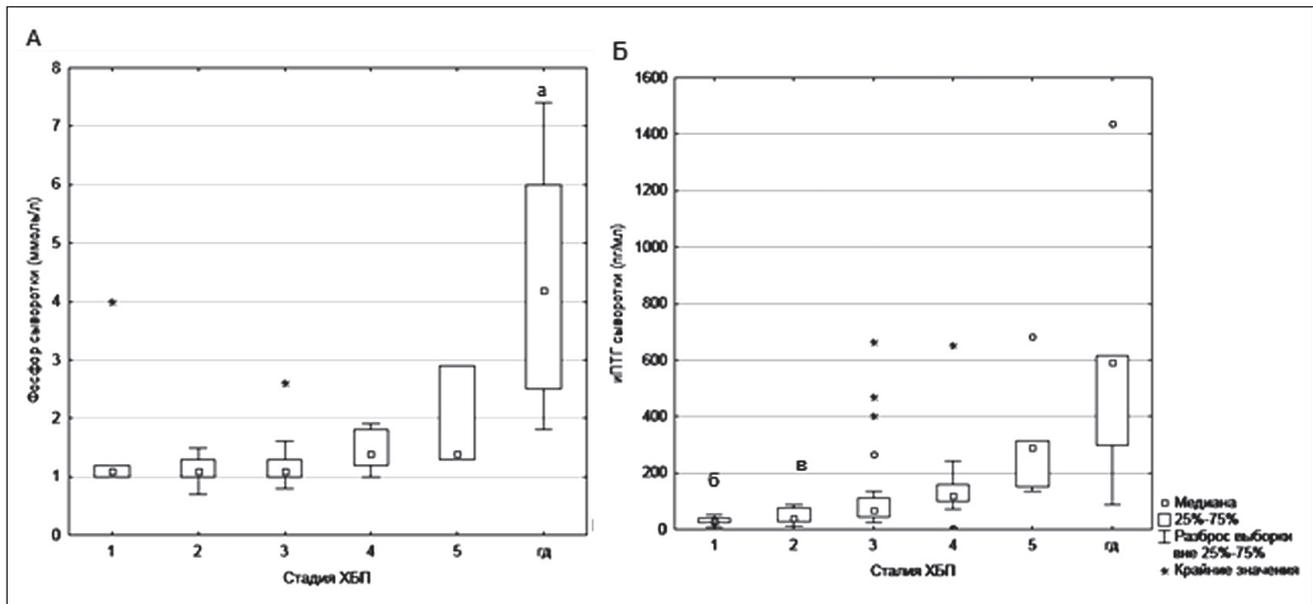
**Примечание:** ХБП — хроническая болезнь почек. Буквами обозначены статистически значимые межгрупповые различия (все  $p < 0,05$ ) при попарном сравнении: а — с ХБП 3, 4, 5, 5D; б — с ХБП 4, 5, 5D; в — с ХБП 5, 5D; г — с ХБП 5D.

**Рисунок 2. Зависимость сывороточной концентрации белка Klotho от скорости клубочковой фильтрации ( $\text{мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ )**



**Примечание:** СКФ — скорость клубочковой фильтрации. В группе больных хронической болезнью почек стадии 5D снижение концентрации Klotho в сыворотке крови находилось в обратной корреляционной зависимости от продолжительности лечения гемодиализом ( $r = -0,760$ ,  $p < 0,05$ ).

**Рисунок 3. Динамика сывороточной концентрации неорганического фосфора (А) и интактного паратгормона (Б) при разных стадиях хронической болезни почек**



**Примечание:** ХБП — хроническая болезнь почек; iPTH — интактный паратгормон; А — различия значимы (все  $p < 0,05$ ) при попарном сравнении с хронической болезнью почек 1, 2, 3 стадий; Б — различия значимы (все  $p < 0,05$ ) при попарном сравнении с хронической болезнью почек 3, 4, 5 стадий и гемодиализом; в — различия значимы (все  $p < 0,05$ ) при сравнении с гемодиализом.

ного зарегистрированного уровня у пациентов с 5-й стадией ХБП (рис. 1). Между уровнем СКФ и концентрацией белка Klotho установлена прямая корреляция ( $r = 0,92$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 2).

При анализе динамики сывороточного уровня неорганического фосфора при прогрессировании ХБП установлены статистически значимые различия между показателями больных с начальными стадиями ХБП (ХБП 1, ХБП 2) и с выраженной ХБП (ХБП 5–5D) (рис. 3 А). При оценке динамики iPTH статистически значимые различия получены между показателями iPTH у больных с ХБП 1 и больных с ХБП 3–5 стадий ( $p < 0,05$ ). Начиная с 3-й стадии ХБП значимые различия между показателями iPTH в группах больных отсутствовали (рис. 3 Б).

Таким образом, на основании полученных данных можно предположить, что сывороточный уровень белка Klotho является ранним маркером прогрессирования ХБП, его изменение начинается уже с ХБП 3-й стадии и прогрессирует по мере нарастания почечной недостаточности. При этом снижение уровня Klotho опережает повышение сывороточной концентрации фосфора и iPTH по мере снижения СКФ у больных ХБП.

В группе больных ХБП с 3Б–4 стадиями, которым проводилось лечение парикальцитолом, в отличие от группы больных, леченных альфакальцитолом, снижение Klotho в соответствии со степенью почечной недостаточности оказалось менее значимым, при отсутствии разницы между этими

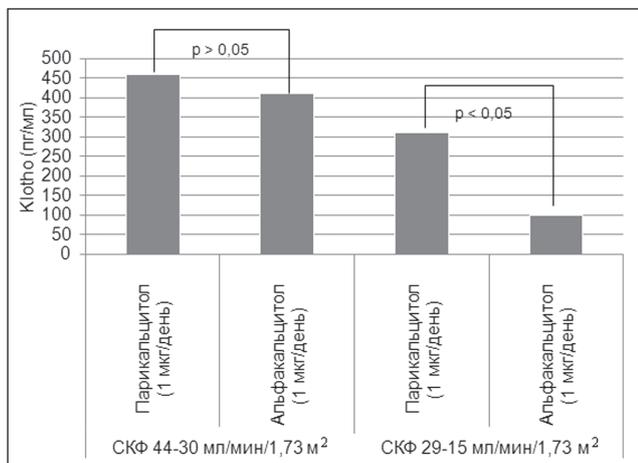
группами по степени снижения в сыворотке крови iPTH, что можно расценивать как свидетельство протективного, возможно, стимулирующего эффекта парикальцитолом на продукцию Klotho (рис. 4).

У больных без АГ толщина задней стенки левого желудочка в группе с нормальной толщиной задней стенки левого желудочка (до 0,9 см,  $n = 14$ ) концентрация Klotho оказалась больше, чем у больных с начальной гипертрофией левого желудочка (толщина задней стенки левого желудочка  $\geq 1,0$  см,  $n = 5$ ),  $p < 0,05$  (рис. 5).

Между уровнем белка Klotho и толщиной задней стенки левого желудочка у больных АГ выявлена обратная корреляция ( $r = -0,594$ ,  $p < 0,05$ ). У этих больных также обнаружена обратная взаимосвязь между сывороточной концентрацией Klotho ( $r = -0,537$ ,  $p < 0,05$ ) и скоростью распространения пульсовой волны. Среди больных АГ выявлена обратная корреляция между максимальным уровнем систолического АД и концентрацией Klotho ( $r = -0,603$ ,  $p < 0,05$ ), а также положительная корреляция между фракцией выброса левого желудочка и содержанием Klotho ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,05$ ).

У этих же больных сниженная концентрация Klotho в сыворотке крови была ассоциирована с большей частотой выявления кальцификатов в сердце и магистральных артериях ( $r = -0,584$ ,  $p < 0,01$ ) увеличением жесткости артерий ( $r = -0,454$ ,  $p < 0,05$ ) и снижением кровотока в артериях голени (лодыжечно-плечевой индекс) ( $r = -0,380$ ,  $p < 0,05$ ).

**Рисунок 4. Сравнительная характеристика сывороточного уровня Klotho у пациентов с хронической болезнью почек с гиперпродукцией интактного паратгормона, получавших лечение гиперпаратиреоза парикальцитолом (n = 10) и альфакальцитолом (n = 12)**



**Примечание:** СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

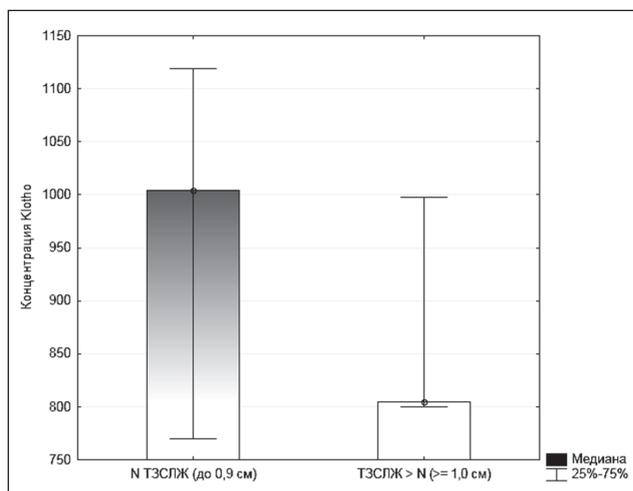
При этом среди больных 3Б–4 стадиями ХБП с достигнутым целевым уровнем АД более высокие показатели Klotho ( $r = 0,509$ ,  $p < 0,01$ ) и менее выраженное ремоделирование миокарда отмечены у тех, у кого для коррекции АГ использовались иАПФ, а не другие антигипертензивные препараты.

### Обсуждение

Наши результаты подтверждают установленные в эксперименте и клинических условиях данные о том, что Klotho является ранним маркером прогрессирования ХБП и что его изменения начинаются уже с 3-й стадии ХБП и прогрессируют по мере нарастания почечной недостаточности [15, 16]. При этом снижение уровня Klotho опережает повышение сывороточной концентрации фосфора и паратгормона по мере снижения СКФ у больных ХБП. Снижение экспрессии трансмембранной формы белка Klotho в почках при ХБП происходит параллельно падению СКФ, достигая 5% от нормального уровня у больных на диализе. Мы обнаружили сильную обратную взаимосвязь между снижением сывороточной концентрации Klotho и высоким риском ССО у пациентов с ХБП.

У наблюдаемых нами больных ХБП с АГ дефицит Klotho коррелировал с более высоким уровнем АД, наличием кальцификатов в сердце и сосудах и повышением жесткости периферических артерий. С другой стороны, опубликованы экспериментальные исследования, показавшие существенное снижение ангиотензина II и уменьшение протеинурии у гипертензивных мышей с ХГН при повышении экспрессии Klotho [2–4]. У трансгенных мышей

**Рисунок 5. Медиана значений сывороточной концентрации белка Klotho у больных с нормальной толщиной задней стенки левого желудочка и больных с начальной гипертрофией левого желудочка**



**Примечание:** ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка.

с ХБП повышенная экспрессия Klotho сочеталась с адекватной фосфатурией, лучшей функциональной способностью почек и существенно меньшей степенью кальцификации по сравнению с диким типом мышей с ХБП и сниженной продукцией Klotho [5]. При этом благоприятное влияние Klotho на сосудистую кальцификацию было выражено в большей степени, чем его влияние на почечную функцию и фосфатурию, что связывают с прямым влиянием Klotho на сосуды. Получены данные, свидетельствующие о роли комплекса ADAM17/TGF- $\alpha$ /EGFR, индуцируемого при активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и дефиците кальцитриола, в структурной перестройке паращитовидных желез (ПЩЖ) и снижении экспрессии Klotho в почках [6, 7]. Эти данные позволяют предполагать важность эффективной блокады РАС и коррекции дефицита D-гормона в профилактике и лечении ССО при ХБП. В нашем исследовании среди больных с достигнутым целевым уровнем АД более высокие показатели Klotho и менее выраженное ремоделирование миокарда отмечены у тех больных, у кого для коррекции АГ использовали иАПФ, а не другие антигипертензивные препараты.

У трансгенных мышей с ХБП и высокой продукцией Klotho выявлена существенно меньшая степень кальцификации сосудов по сравнению с диким типом мышей с ХБП и сниженной продукцией Klotho [15]. Благоприятное влияние Klotho на сосудистую кальцификацию было выражено в большей степени, чем его воздействие на почечную функцию и фосфатурию, что связывают с прямым влиянием Klotho на сосуды.

Получены данные, свидетельствующие о роли комплекса фермент семейства металлопротеиназ 17/трансформирующий фактор роста  $\alpha$ /эндотелиальный фактор роста (ADAM17/TGF- $\alpha$ /EGFR), индуцируемого при активации PAC и дефиците кальцитриола, в структурной перестройке ПЩЖ и снижении экспрессии Klotho в почках [12, 16]. Эти данные позволяют предполагать важность эффективной блокады PAC и коррекции дефицита D-гормона в профилактике и лечении ССО при ХБП. В проведенном нами исследовании среди больных с достигнутым целевым уровнем АД более высокие показатели Klotho и менее выраженное ремоделирование миокарда отмечены у тех больных, у кого для коррекции АД использовали иАПФ, а не другие антигипертензивные препараты.

Опубликованы результаты исследования, свидетельствующие, что Klotho может связываться с рецептором трансформирующего фактора роста бета (англ. TGF- $\beta$  — transforming growth factor beta) 2-го типа и, ингибируя его нисходящие сигналы, замедлять интерстициальный фиброз [2].

### Заключение

Таким образом, помимо значения циркулирующей формы белка Klotho в минеральном обмене при ХБП, становятся все более очевидными его плейотропные эффекты — связь с развитием ССО (через участие в процессах кальцификации сосудов и ремоделирование сердца). На основании совокупности этих данных можно допустить возможность практического использования определения сывороточной концентрации Klotho в качестве раннего диагностического маркера повышенного риска почечно-кардиального повреждения. Необходимы дальнейшие исследования изменений метаболизма Klotho в условиях применения иАПФ, парикальцитола и ряда других препаратов традиционной нефропротекции у больных ХБП для уточнения возможности медикаментозной стимуляции продукции Klotho. Можно предполагать, что возмещение дефицита Klotho у пациентов с ХБП является перспективным направлением кардионефропротективной стратегии.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflicts of interest.

### Список литературы / References

1. 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):1–130.

2. Hu MC, Shi M, Zhang J et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Soc Nephrol.* 2011;22(1):124–36.

3. Chung-Yi C, Makoto K, Razzaque MS. Molecular regulation of phosphate metabolism by fibroblast growth factor-23-Klotho system. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011;18(2):91–7.

4. Maltese G, Karalliedde J. The putative role of the antiageing protein Klotho in cardiovascular and renal disease. *Int J Hypertens.* 2012;2012:757–69.

5. Kuro-o M. Klotho in chronic kidney disease — what's new? *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(6):1705–8.

6. Semba RD, Cappola AR, Sun K et al. Plasma Klotho and cardiovascular disease in adults. *Am J Geriatr Soc.* 2011;59(9):1596–601.

7. Haruna Y, Kashihara N, Satoh M et al. Amelioration of progressive renal injury by genetic manipulation of Klotho gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:2331–36.

8. Mitani H, Ishizaka N, Aizawa T et al. In vivo Klotho gene transfer ameliorates angiotensin II-induced renal damage. *Hypertension.* 2002;39(4):838–43.

9. Wang Y, Sun Z. Klotho gene delivery prevents the progression of spontaneous hypertension and renal damage. *Hypertension.* 2009;54(4):810–17.

10. Donate-Correa J, Mora-Fernández C, Martínez-Sanz R et al. Expression of FGF23/KLOTHO system in human vascular tissue. *Int J Cardiol.* 2013;165(1):179–83.

11. Milovanova LYu, Milovanov YuS, Kozlovskaya LV. The place of paricalcitol in nephroprotective strategy of predialysis chronic kidney disease due to systemic diseases. *Arh Evromed.* 2011;3:69–78.

12. Добронравов В. А. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23 и Klotho. *Нефрология.* 2011;15(4):11–20. [Dobronravov VA. The modern view of the pathophysiology of secondary hyperparathyroidism: the role of fibroblast growth factor 23 and Klotho. *Nephrologiya.* 2011;15(4):11–20. In Russian].

13. Gosse P, Roudaut R, Dalocchio M. Is echocardiography an adequate method to evaluate left ventricular hypertrophy regression? *Eur Heart J.* 1990;11 Suppl G:107–12.

14. Devereux RB. The value of noninvasive measurements in hypertension. *J Am Med Assoc.* 1990;264(21):2798–9.

15. Borst MH, Vervloet MG. 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.

16. 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. by Manisha Sahay. INTECH; 2012. p. 95–118.

### Информация об авторах:

Милованов Юрий Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России;

Милованова Людмила Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и профболезней медико-профилактического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России;

Саблина Маргарита Марковна — аспирант кафедры фундаментальной медицины ГБОУ ВПО «МГУ им. М. В. Ломоносова»;

Маркина Марина Михайловна — аспирант кафедры нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России;

Крюкова Дарья Владимировна — аспирант кафедры фундаментальной медицины ГБОУ ВПО «МГУ им. М. В. Ломоносова».