

¹ Московский
многопрофильный
научно-клинический
центр
им. С.П. Боткина

² Российская
медицинская
академия
непрерывного
профессионального
образования,
Москва

³ Московский
государственный
университет
им. М.В. Ломоносова

Вторичный гиперпаратиреоз, синдром минерально-костных нарушений и сосудистая кальцификация у больных хронической болезнью почек: влияние генетического разнообразия

С.А. Большаков¹, Е.В. Шутов^{1,2}, А.С. Зыкова^{1,3}, Д.В. Слепухова¹,
И.М. Пушкарь¹, Д.Д. Долидзе¹

Адрес для переписки: Евгений Викторович Шутов, shutov_e_v@mail.ru

Для цитирования: Большаков С.А., Шутов Е.В., Зыкова А.С., Слепухова Д.В., Пушкарь И.М., Долидзе Д.Д. Вторичный гиперпаратиреоз, синдром минерально-костных нарушений и сосудистая кальцификация у больных хронической болезнью почек: влияние генетического разнообразия. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (24): 6–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-24-6-14

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой сложное и тяжелое заболевание, являясь к тому же одним из самых распространенных в мире. По последним оценкам, до 10–20% населения всего мира страдает ХБП. Характерными осложнениями ХБП являются артериальная гипертензия, анемия, метаболический ацидоз и минерально-костные нарушения (МКН). Патофизиологически ХБП–МКН представляет собой сложный многофакторный процесс, связанный с разнообразными биохимическими и гормональными нарушениями. Основные изменения при ХБП–МКН включают гиперфосфатемию, гипокальциемию, низкий уровень витамина D в сыворотке крови и повышенную секрецию паратиреоидного гормона (ПТГ) паращитовидными железами с развитием вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ). МКН и ВГПТ играют особо важную роль в повышении риска сердечно-сосудистых катастроф, прогрессировании ХБП и смерти, что требует контроля и эффективного лечения этих осложнений. В нашей статье мы уделили внимание тому, насколько генетическое разнообразие способно повлиять на прогрессирование, степень выраженности МКН и сосудистой кальцификации, а также ответ на лечение.

Ключевые слова: вторичный гиперпаратиреоз, хроническая болезнь почек, одонуклеотидные полиморфизмы, сосудистая кальцификация

Введение

В настоящее время заболевания почек занимают третье место по темпам роста среди причин смерти в мире и остаются единственным неинфекционным заболеванием с постоянно растущей смертностью, учитывая поправку на возраст. По прогнозам, к 2040 г. хроническая болезнь почек (ХБП) станет пятой по значимости причиной летальности в мире. Рост населения, старение и увеличение числа людей с диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и артериальной гипертензией (АГ) являются признанными факторами, влияющими на заболеваемость ХБП, особенно в регионах с развитой экономикой. ХБП

диагностируют у каждого третьего человека с диабетом и у каждого пятого с АГ в странах с высоким уровнем дохода. Можно предположить, что сосредоточение усилий на борьбе с диабетом и ССЗ снизит растущее бремя ХБП. В настоящее время глобальная распространенность заболеваний почек достигает 850 млн человек, что составляет более 10% населения мира, к этому следует добавить глобальное бремя острого повреждения почек [1]. Минеральный гомеостаз – сложно регулируемый процесс, в котором почки играют важную роль. Развитие и прогрессирование ХБП приводит к серьезным нарушениям в поддержании обмена кальция (Ca) и фос-

фора (Р). Выражение «хроническая болезнь почек – минеральные и костные нарушения» объединяет все изменения, связанные с началом ХБП (биохимические изменения, ренальную остеодистрофию и внекостные кальцификации).

Паращитовидные железы играют центральную роль в минеральном гомеостазе. В норме даже небольшие колебания уровня Са в сыворотке крови обнаруживают с помощью рецептора, чувствительного к Са (CaSR), расположенного на поверхности клеток паращитовидных желез, которые в ответ на низкий уровень Са выделяют паратиреоидный гормон (ПТГ). ПТГ стимулирует резорбцию костной ткани, высвобождая ионы Са и Р во внеклеточное пространство.

В почках ПТГ стимулирует синтез кальцитриола (1,25(ОН)D3), который в свою очередь способствует всасыванию Са и Р в кишечнике. ПТГ, стимулируя канальцевую реабсорбцию, снижает почечную экскрецию Са, одновременно вызывая повышенную фосфатурию. В совокупности эти действия в основном направлены на строгое поддержание соответствующих концентраций Са. Концентрация Р регулируется преимущественно фактором роста фибробластов 23 (FGF-23), который уменьшает канальцевую реабсорбцию Р. Функция паращитовидных желез подавляется высокими уровнями Са, 1,25(ОН)D3 и FGF-23, а их снижение является мощным фактором для возникновения и прогрессирования вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ). Характерным осложнением ВГПТ является кальцификация сосудов, она характеризуется аномальным отложением солей фосфата Са в средней оболочке кровеносных сосудов. Кальцификация сосудистой стенки – это активный, строго регулируемый и сложный биологический процесс, который опосредован генетикой, эпигенетикой, нарушением минерального обмена, дисбиозом микробиоты кишечника, влиянием паратормонов и активацией клеточных сигнальных путей. Сосудистая кальцификация (СК) поражает до 60% всех пациентов с дидиализной ХБП и еще чаще встречается у больных, находящихся на гемодиализе [2]. Воспаление, СК и окислительный стресс доказанно являются сильными дополнительными факторами риска сердечно-сосудистой смертности в популяции с ХБП, помимо традиционных факторов по Фрамингемской шкале, частично объясняя чрезмерно высокую сердечно-сосудистую заболеваемость в этой группе [3].

К преобладающей форме СК при ХБП относят медальную форму, при которой важную роль играют гладкомышечные клетки (ГМК) сосудов. ГМК – самые многочисленные клетки артериальной сосудистой стенки, обладающие сократительным фенотипом и играющие важную роль в поддержании функции сосудов. Однако ГМК не являются полностью дифференцированными и сохраняют высокую степень фенотипической пластичности.

Механические и химические стрессы способствуют необратимой фенотипической трансформации ГМК, заключающейся в потере их гладкомышечных фенотипических маркеров, приобретении остеогенного

секреторного фенотипа с усилением регуляции генов, специфичных для костей, с помощью RUNX2 (фактор транскрипции, связанный с runt 2), BMP-2 (костный морфогенетический белок 2), OPN (остеопонтин), остеокальцин и ламин А щелочной фосфатазы (ЩФ), и в подавлении действия ингибиторов СК, таких как SOST (склеростин), Fetuin-A и MGP (матриксный Gla-белок). Дедифференцированные ГМК способны иметь различные клеточные фенотипы, например макрофагоподобный, миофибробластоподобный и остеохондрогенный [4].

Трансдифференцировка ГМК в остеохондрогенные клетки координируется сложной сетью внутриклеточных сигнальных путей, таких как ядерный фактор каппа би (NF-kB); активатор рецептора лиганда NF-kB (RANKL); Wnt-β-катенин; митоген-активируемая протеинкиназа (MAPK) p38; сигнальный путь, индуцируемый кальцием; ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1). Кроме того, трансдифференцировка может быть опосредована внеклеточными сигнально-регулируемыми киназами 1 и 2 (ERK1/2) [5, 6]. Остеохондрогенные ГМК характеризуются потерей маркеров сократимости и увеличением количества остеохондрогенных маркеров (RUNX2, ЩФ, SOX9 (SRV-Box транскрипционного фактора 9), BMP-2). Кальцификация связана с механизмами клеточного старения, приобретением сенесцентного фенотипа [7].

Трансдифференцированные ГМК поддерживают рост кристаллов гидроксиапатита в стенке сосуда, в конечном итоге приводя к кальцификации. Эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс, хроническое воспаление, уремия, пролиферация и апоптоз ГМК сосудов, потеря ингибиторов минерализации, усиление ремоделирования внеклеточного матрикса и высвобождение кальцифицирующих внеклеточных везикул являются наиболее важными факторами, способствующими СК. Результаты нескольких исследований продемонстрировали высокий потенциал к индукции трансдифференцировки ГМК в сыворотке крови пациентов с уремией и выраженной СК *in vitro* [8–10]. Несмотря на многочисленные исследования, выявление целого ряда молекулярных механизмов, связанных с кальцификацией сосудистого русла, изучение этого процесса продолжают ученые всего мира. Зарегистрированного эффективного терапевтического подхода к лечению СК на сегодняшний день не существует.

В клинической практике мы можем наблюдать значительные различия в степени выраженности СК у пациентов с одной и той же стадией ХБП или находящихся на гемодиализе, а также при ответе на медикаментозную терапию. Действительно, в таких сложных патологических процессах, как кальцификация артерий, могут принимать участие сразу несколько генов, predisполагающих к развитию определенного фенотипа, и каждый из них вносит свой вклад. Генетические факторы, в том числе те, которые опосредуют остеохондрогенную дифференцировку, рост клеток сосудов и воспаление, являются «кусочками пазла» в процессе кальцификации интимы при атеросклерозе и кальцификации средней

оболочки артерий при ХБП, диабете и старении [11–13]. В нашем обзоре мы обратили внимание на результаты современных исследований, посвященных изучению однонуклеотидных полиморфизмов некоторых генов, кодирующих белки, участвующих непосредственно и косвенно в сложном процессе СК. Большинство из них мы выбрали для исследования у больных на программном гемодиализе, наблюдающихся в нашем центре.

Рецептор витамина D

Витамин D — жирорастворимый витамин. Его открытие относят к первой половине XX века, и, несмотря на то что его до сих пор называют витамином, хорошо известно, что на самом деле это прогормон со сложной эндокринной регуляцией [14]. Он связывается с цитозольными рецепторами, расположенными в основном в клетках кишечника и остеоцитах, но также и в некоторых других тканях, таких как мышечные клетки, кроветворные клетки и головной мозг. Витамин D транспортируется в ядро клетки, где способен взаимодействовать с дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК) и модулировать экспрессию более 900 генов [15].

Самое большое влияние витамин D оказывает на метаболизм Ca и минерализацию костей; однако он также участвует в ряде физиологических и патологических процессов, таких как рак, иммунная модуляция, ССЗ и метаболический синдром. Большинство эффектов витамина D опосредуются рецепторами VDR, которые способны регулировать большое количество генов-мишеней, влияя, следовательно, на многие клеточные процессы [16]. Интересно, что рецепторы витамина D экспрессируются практически во всех типах клеток человека и, как было установлено, модулируют транскрипцию примерно 3% генов человека [17].

Ген рецептора витамина D расположен на 12-й хромосоме и играет ключевую роль в регулировании гомеостаза Ca и P, метаболизма костной ткани и синтеза кальцитриола (активной формы витамина D) [18]. Значимость изучения полиморфизмов гена *VDR* в контексте терминальной стадии почечной недостаточности и гемодиализа заключается в их потенциальной способности служить генетическими маркерами для стратификации риска заболевания, прогнозирования и разработки персонализированных подходов к лечению [19, 20]. В ходе нескольких исследований были выявлены сотни полиморфизмов в гене рецептора витамина D, но их функциональное значение до сих пор во многом неизвестно. Наиболее изученные полиморфные участки в гене *VDR* распознаются эндонуклеазами рестрикции *TaqI*, *BsmI*, *ApaI* и *FokI*, в честь которых они и названы. Эти полиморфизмы тесно связаны с различными заболеваниями, а также с гомеостатическими процессами, такими как минерализация костей и дисбаланс Ca [21].

Появляется все больше доказательств потенциальной роли полиморфизмов *VDR* в развитии огромного количества заболеваний, таких как АГ, неалкогольная жировая болезнь печени, рак, ожирение и множество других. Проведено большое число исследований по изучению

различных полиморфизмов гена *VDR* (*BsmI*, *ApaI*, *TaqI* и *FokI*) и их связи с клиническими проявлениями, такими как повышение уровня ПТГ, снижение минеральной плотности костной ткани, развитие ВГПТ или ренальная остеодистрофия. Полученные данные свидетельствуют о том, что определенные полиморфизмы гена *VDR*, в частности генотип *ApaI* AA, генотип *BsmI* BB, генотип *TaqI* TT и генотип *FokI* FF, могут способствовать развитию вышеперечисленных заболеваний, влияя на уровень ПТГ, маркеры восстановления костной ткани и чувствительность к витамину D [21].

FokI (*rs10735810*, также известный как *rs2228570*) расположен в экзоне 2 и представляет собой замену нуклеотида C на T: нуклеотид T также называют аллелем f, а нуклеотид C — аллелем F. Наличие сайта F приводит к укорочению белка на три аминокислоты, что характеризуется повышенной транскрипционной активностью. *FokI*, в частности аллель F, помимо функциональных последствий для структуры рецептора витамина D, связан с более низким уровнем 25(OH)D в сыворотке крови [22].

TaqI (*rs731236*) расположен в 9-м экзоне гена *VDR* и представляет собой замену T на C. Нуклеотид T определяется как аллель T, а нуклеотид C соответствует аллели t. Этот полиморфизм возникает в CpG-островке, что влияет на статус метилирования. Генотип *TaqI* tt демонстрировал тенденцию к более высокому уровню ПТГ у пациентов на гемодиализе [23].

BsmI (*rs1544410*) расположен в интроне 8-го гена и представляет собой замену нуклеотида A на G; нуклеотид A соответствует аллелю B, а нуклеотид G — аллелю b. Этот полиморфизм влияет на стабильность транскрипта. Было обнаружено, что он также влияет на вариативность вызванного ультрафиолетовым облучением увеличения уровня 25(OH)D [24]. Генотип *BsmI* bb был связан с более высоким уровнем ПТГ, более низким уровнем кальцитриола и более быстрым прогрессированием синдрома гиперпаратиреоза у пациентов с ХБП до начала диализа и у реципиентов почечных трансплантатов [25]. *ApaI* (*rs7975232*) также находится в интроне 8-го гена и представляет собой замену C на A; (нуклеотид C называется аллелем A, а нуклеотид A — аллелем a). Несколько исследований показали, что генотип *ApaI* aa связан с более высоким уровнем ПТГ, повышенными маркерами костного обмена, такими как интактный остеокальцин, и более высоким риском ВГПТ у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и гемодиализом [26].

Чувствительный к кальцию рецептор

Чувствительный к Ca рецептор (CaSR) состоит из 1078 аминокислот и относится к классу C суперсемейства рецепторов, ассоциированных с белком G (GPCR), молекулярной массой 120–160 кДа. Ген, кодирующий CaSR, расположен на хромосоме 3q21.1. Он взаимодействует с различными эндогенными агонистами и аллостерическими модуляторами и активирует множество состоящих из трех субъединиц гетеротримерных G-белков с четвертичной структурой, включая Gq/11, Gi/o, G12/13

и Gs [27]. Эти взаимодействия опосредуют широкий спектр физиологических и патологических функций. Семейство GPCR принимает участие в жизненно важных процессах, таких как сенсорное восприятие, иммунный ответ, регуляция гормонов, передача нервных импульсов. В наши дни примерно 35% всех представленных на рынке лекарств напрямую воздействуют на группу GPCR [28]. Ca^{2+} имеет решающее значение для множества биологических функций, включая минерализацию костной ткани, работу нейронов и нервно-мышечных синапсов, свертываемость крови и внутриклеточные процессы, такие как передача сигналов и синтез гормонов. Уровень Ca^{2+} строго регулируется с помощью гомеостатического механизма, включающего четыре ключевых элемента: паращитовидную железу, почки, тонкую кишку и кости, при этом CaSR экспрессируется в различных тканях, включая паращитовидную железу, почки, кости и молочные железы [29].

Мутации CaSR-рецептора и его сигнальных партнеров могут приводить к нарушениям кальциевого баланса. Мутации зародышевой линии, вызывающие потерю или усиление функции в генах, кодирующих шаперонные белки CaSR, имеют большое значение для регуляции Ca. Эти миссенс-мутации могут приводить к наследственным заболеваниям, таким как семейная гипокальциурическая гиперкальциемия или аутосомно-доминантная гипокальциемия, характеризующиеся аномальным метаболизмом Ca [30]. Эти нарушения подчеркивают важнейшую роль CaSR в регулировании гомеостаза Ca и его потенциал как терапевтической мишени, в частности при таком заболевании, как ВГПТ.

Клинический интерес представляют потенциальная роль однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) гена CaSR в ответе на медикаментозную терапию ВГПТ и вариативность клинических проявлений. По результатам крупного полногеномного сканирования почти 13 тыс. человек обнаружено, что CaSR являлся наиболее значимым локусом, влияющим на концентрацию Ca в сыворотке крови. Наиболее сильное влияние было обнаружено для *rs1801725*, *A986S* [31]. Исследования *in vitro* показали, что мутации в С-концевом хвосте гена могут влиять на несколько аспектов функции CaSR, таких как передача сигнала, внутриклеточный транспорт и экспрессия на клеточной поверхности. Однако в наши дни до конца неясно, приводит ли эта замена к клинически значимым функциональным проявлениям, так как результаты проведенных исследований противоречивы [32, 33]. В другом исследовании было продемонстрировано, что полиморфизм *rs1042636* (*G990R*) и интрона 5 тесно связаны с величиной секреции и деградации ПТГ, а также с клинической тяжестью заболевания первичным гиперпаратиреозом. Так, уровни интактного ПТГ и ЩФ в сыворотке крови были значительно выше, а уровень Р ниже в группе RR, чем в группе GG [34]. S. Jeong и соавт. в своем исследовании показали, что замена А на G *rs1042636* гена CaSR снижала риск отсутствия ответа на терапию цинакальцетом на 93%, тогда как замена С на Т *rs1802757* гена CaSR увеличивала риск отсутствия ответа примерно

в 8 раз. По результатам исследования предположили, что пациенты с ХБП, у которых есть аллель Т в *rs1802757* и/или гаплотип АТТ в *rs1042646*, *rs10190* и *rs1802757*, имеют более высокий риск неэффективности лечения цинакальцетом и могут быть кандидатами на паратиреоидэктомию [35]. Таким образом, более широкое исследование SNP CaSR может иметь положительный фармакоэкономический эффект, учитывая стоимость медикаментозной терапии для данной группы пациентов.

Матриксный Gla-белок

Матриксный Gla-белок (MGP) – один из наиболее мощных ингибиторов СК в организме человека. Он относится к семейству GLA-белков и синтезируется клетками гладкой мускулатуры сосудов. MGP содержит пять остатков глутамата, которые карбоксилируются при непосредственном участии витамина К. В карбоксилированной активной форме MGP действует в качестве ингибитора кальцификации. В таком активированном состоянии MGP связывается с солями Ca, влияя тем самым на процессы кальцификации. Важная роль данного белка в кальцификации была подтверждена в исследовании на мышах с нокаутированным геном MGP. Мыши, у которых отсутствовал MGP, выживали при появлении на свет, но умирали в течение двух месяцев вследствие разрыва кальцинированных артерий [36]. Интересным фактом является то, что избыток некарбоксилированного MGP, который связан с дефицитом витамина К (часто наблюдаемого в группе больных ХБП [37]), ассоциирован с СК, сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [38].

Ген MGP расположен на коротком плече 12-й хромосомы (*12p12.3*). В настоящее время описано более 120 SNP в гене MGP человека. Из этих нуклеотидов, в соответствии с их ассоциацией с различными заболеваниями, наиболее изученными являются три типа: *T-138* → *C* (*rs1800802*); *G-7* → *A* (*rs1800801*); *Thr83* → *Ala* (*rs4236*). По результатам множества проведенных исследований однонуклеотидных полиморфизмов гена MGP *rs1800801*, *rs1800802*, *rs4236* были обнаружены интересные взаимосвязи с выраженностью СК, иногда с противоречивыми результатами. В одном исследовании, проведенном в Японии, было показано, что у пациентов на гемодиализе с генотипом *CC* MGP *rs1800802* прогрессирование кальцификации сосудов происходило значительно медленнее, чем у пациентов с генотипом *CT* или *TT* [39]. В другом исследовании было продемонстрировано, что у мужчин северо-европейской популяции гомозиготные носители минорного аллеля *rs1800801*, *rs1800802*, *rs4236* связаны с меньшей выраженностью кальцификации коронарных артерий по сравнению с носителями доминантного аллеля [40]. Группа ученых из Швеции, Нидерландов и Бельгии выявила, что показатели СК значительно различались в зависимости от генотипа *rs1800801*. У 50% гомозигот *C* была умеренная или выраженная кальцификация по сравнению со слабовыраженной у пациентов с генотипами *CT* и *TT*. Схожие закономер-

ности наблюдали у пациентов гомозигот *T* по аллелю *rs4236* [41]. Проведенный метаанализ, включавший в себя 23 исследования с выборкой более чем 10 000 человек, показал, что только полиморфизм *rs1800801* был значимо связан с риском СК и атеросклероза. При этом значимой эта связь была среди европейской популяции, но не среди азиатской. Было показано, что вариант *rs1800801 A* примерно в 1,5 раза более активен в клетках гладкой мускулатуры сосудов, чем вариант *G*. Аллель *A* чаще встречается у пациентов с кальцификацией сосудов и перенесенными в анамнезе сердечно-сосудистыми осложнениями [42]. Многочисленные исследования продемонстрировали взаимосвязь вариаций SNP гена *MGP* с риском и динамикой развития ХБП, кальцификацией, сердечно-сосудистыми исходами [43]. Однако это требует дальнейшего изучения, в особенности в когорте пациентов с ХБП.

Метилентетрагидрофолатредуктаза

Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) — ключевой регуляторный фермент в одноуглеродном цикле. Этот фермент необходим для метаболизма метионина, фолиевой кислоты и РНК, а также для производства белков, ДНК и РНК. Его роль заключается в восстановлении 5,10-метилентетрагидрофолата до 5-метилтетрагидрофолата, который является преобладающей циркулирующей формой и донором углерода для реметилирования гомоцистеина в метионин. Органические реакции происходят при участии никотинамидадениндинуклеотидфосфата и витамина рибофлавина в качестве кофакторов. Ген *MTHFR* располагается на 1-й хромосоме *1p36.22* [44].

Было выявлено множество вариантов гена *MTHFR*, среди которых наиболее изученным является вариант *C677T rs1801133*. Полиморфизм 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы связан со снижением активности фермента и повышением уровня гомоцистеина. Он приводит к замене валина на аланин в кодоне 222 и связан со снижением активности и повышенной термолабильностью фермента. Давние исследования показали, что люди гомозиготные (*TT*) и гетерозиготные (*CT*) по мутации *C667T* имеют значительно повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови и более низкую концентрацию фермента MTHFR [45, 46]. Распространенность данного полиморфизма значительно варьируется в зависимости от этнической группы. Так, распространенность аллеля *T*, по результатам крупного метаанализа, составила 10,3% — у африканцев, 31,2% — у североамериканцев, 27,8% — у южноамериканцев, 19,7% — у азиатов, 20,5% — у австралийцев и 34,1% — у европейцев [47].

Многочисленные исследования показали, что полиморфизмы в гене *MTHFR*, особенно вариант *C677T*, связаны с повышенным риском развития ССЗ, АГ, диабета, избыточного веса и ожирения [48–50]. В том числе ряд метаанализов подтверждает значимую корреляцию между повышенным уровнем гомоцистеина, однонуклеотидными полиморфизмами *MTHFR* и ишемической болезнью сердца, тромбозом легочной артерии

и инсультом [51–53]. Гипергомоцистеинемия связывают с повышенным риском развития и прогрессирования атеросклероза из-за окислительного стресса и дисфункции эндотелия [54]. Гипергомоцистеинемия индуцирует повышение уровня асимметричного диметиларгинина (ADMA), концентрация которого значительно повышается у больных ХБП. ADMA служит ингибитором эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), тем самым отражая один из механизмов эндотелиальной дисфункции [44]. Однако поиск литературных данных об исследованиях, изучающих взаимосвязь полиморфизмов *MTHFR* с СК и ХБП, дает единичные результаты. В частности, было показано, что у пациентов с генотипом *TT rs1801133*, получающих гемодиализ, выраженность СК, определяемая стандартной рентгенологической методикой, выше, чем у пациентов с генотипами *CC* и *CT*. Также генотип *TT* был связан с повышенными жесткостью сосудов, определяемой по скорости пульсовой волны, и пульсовым давлением [55]. В другом исследовании выявлено, что пациенты с терминальной почечной недостаточностью и носители аллеля *T C667T* имеют более высокие риски развития инфаркта миокарда, инсульта, ампутации нижней конечности и летального исхода [56]. В азиатской популяции пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью также продемонстрирована связь полиморфизма *MTHFR 677C>T* с повышенным риском ССЗ [57]. Роль субстратов метионинового цикла в развитии СК вызывает все больший интерес и остается относительно малоизученной по сравнению с интимальной атеросклеротической кальцификацией. Взаимоотношения между гомоцистеином и его производными могут различными путями влиять на активность ферментов и сигнальных путей, участвующих в развитии медиальной СК [58, 59].

Белок Klotho

Белок Klotho (KL) — однопочечный мембранный белок массой 130 кДа из 1012 аминокислот с очень коротким внутриклеточным сегментом в 10 аминокислот. В основном вырабатывается в клетках почечных канальцев, но также был обнаружен в головном мозге, клетках эндотелия сосудов, коже и в циркулирующих клетках крови [60].

Впервые KL был обнаружен у мышей в 1997 г. У человека locus гена располагается в 13-й хромосоме. Дефицит белка вследствие нокаута гена приводит к развитию нескольких признаков старения, таких как задержка роста, заболевание почек, гиперфосфатемия, кальцификация сосудов, гипертрофия миокарда, фиброз органов и др. [61–63]. Повышенная экспрессия гена оказывает противоположное действие, увеличивая продолжительность жизни [64]. В организме человека белок может существовать в виде мембраносвязанного корцептора для фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) или в форме растворимого эндокринного медиатора с множеством функций [65]. Циркулирующий KL может образовываться в результате альтернативного сплайсинга РНК (секретируемый KL) и/или протеолитического расщепления трансмембранной формы KL

(растворимый KL). Основное защитное свойство белка в отношении СК заключается в участии в регуляции фосфорно-кальциевого обмена в качестве кофактора FGF-23. Кроме этого, независимо от FGF-23 белок KL ингибирует минимум четыре известных метаболических пути, связанных со старением и СК. KL блокирует или подавляет действие трансформирующего фактора роста β , инсулиноподобного фактора роста 1, ядерного фактора κB и Wnt/ β -катенина. Примечательно, что до сих пор рецептор к растворимой форме s-Klotho, опосредующий его плеiotропные эффекты, так и не обнаружен.

Ученые изучали связь полиморфизмов гена *KL* с различными показателями здоровья. D. Friedman с соавт. выявили связь полиморфизма *rs577912* со смертностью у пациентов на гемодиализе. Генотип *CC* повышал риск смерти по сравнению с генотипами *AA* и *AC*. При этом риск был наиболее выражен у пациентов, не принимавших активированные формы витамина D [66]. В другом исследовании показано, что полиморфизм *rs1207568 G-395-A* гена *KL* связан с развитием сердечно-сосудистых осложнений у детей, находящихся на гемодиализе. Высказано предположение о том, что выявление мутантного аллеля может быть использовано в качестве маркера развития терминальной стадии ХБП и предиктора *CC3* у детей [67]. S. Ichikawa с соавт. описали интересный случай тяжелого опухолевого кальциноза у 13-летней девочки, непосредственно вызванного выявленной миссенс-мутацией *rs577912 H193R*, в результате которой значительно снизилась экспрессия белка KL [68]. Также была подтверждена связь полиморфизма *rs495392 KL* с выраженностью кальцификации сонных и бедренных артерий независимо от возраста, пола, стадии ХБП и уровня артериального давления. У гетерозигот по данному полиморфизму риск сердечно-сосудистых событий был существенно ниже, чем у гомозигот [69].

Субъединица 1 витамин К-эпоксидредуктазного комплекса

Кальцификация сосудов – активно регулируемый процесс, в котором в том числе участвуют витамин К-зависимые белки (ВКЗБ). Сам витамин К является незаменимым микроэлементом, содержащимся в пищевых продуктах, и играет важную роль в качестве кофактора для посттрансляционного карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты в некоторых белках. ВКЗБ включают в себя, помимо факторов, участвующих в каскаде свертывания крови (факторы II, VII, IX, X), и антикоагулянтов (белки C, S, Z), еще и белки, участвующие в минерализации костей и мягких тканей, такие как остеокальцин и уже рассмотренный нами выше MGP. Помимо указанных, обнаружены следующие ВКЗБ, такие как ген остановки роста 6 (*Gas-6*), трансмембранные белки *Gla* (*TMG3* и *TMG4*), богатые пролином белки *Gla* (*PRGP1* и *PRGP2*), богатый *Gla* белок (*GRP*), периостин и транскретин. Помимо уже рассмотренной роли MGP, *Gas-6* также влияет на состояние сосудов, воздействуя на апоптоз ГМК [70]. *GRP* регулирует внеклеточный метаболизм кальция,

концентрируясь в кальцифицированных областях [71]. В проведенных исследованиях на культуре ГМК сосудов крупного рогатого скота продемонстрировано, что витамин К дозозависимо ингибирует отложение кальция, а при добавлении витамина К к лечению бисфосфонатами усиливается экспрессия тропоэластина (использованного в качестве маркера экспрессии белков эластичных волокон). Кроме того, сочетание витамина К2 и бисфосфонатов ингибировало трансдифференцировку ГМК сосудов в остеохондрогенный фенотип [72, 73].

Субъединица 1 витамин К-эпоксидредуктазного комплекса (*VKORC1*) представляет собой фермент, участвующий в метаболизме витамина К, переводящий его из неактивной формы в активную. Ген *VKORC1* располагается на 16-й хромосоме (*16q11.2*). Нам удалось найти несколько исследований, посвященных связи полиморфизмов гена *VKORC1* с СК. Большинство из них подтверждает наличие этих взаимосвязей. Так, однонуклеотидный полиморфизм *C1173T (rs9934438)* гена *VKORC1* был достоверно связан с кальцификацией аорты. У носителей хотя бы одного аллеля *T* значимо повышался риск СК по сравнению с гомозиготами *CC*, в том числе у пациентов на программном гемодиализе [74, 75].

Y. Wang и соавт. обнаружили, что гаплотипы *VKORC1* могут служить новыми генетическими маркерами риска развития инсульта, ишемической болезни сердца и расслоения аорты. Наличие аллеля *C* в локусе +2255 (*rs2359612*) почти двукратно повышало риск сосудистых заболеваний. Пациенты с генотипами *CC* и *CT* имели более низкий уровень циркулирующего некарбоксилированного остеокальцина, что, вероятно, связано с кальцификацией сосудов [76]. Подобная связь была продемонстрирована и для полиморфизма *rs9923231* в исследовании M. Andreas и соавт. среди населения Австрии [77]. В наблюдательном проспективном исследовании у пациентов с 3–5-й стадиями ХБП R. Holden и соавт. продемонстрировали взаимосвязь генотипа *CG/GG rs8050894 VKORC1* с более высоким риском прогрессирования ХБП, выраженной кальцификацией коронарных артерий и худшей выживаемостью [78].

Заключение

Пациенты с хронической болезнью почек имеют высокий риск сердечно-сосудистой смерти в результате минеральных и костных нарушений, приводящих к развитию тяжелой кальцификации сосудов. Лечение данных пациентов рутинно сводится к применению фосфат-связывающих препаратов, активных метаболитов витамина D и кальцимитетиков. Однако данное лечение не всегда оказывается эффективным. До сих пор не учитываются генетические факторы, в том числе те, которые опосредуют остеохондрогенную дифференцировку гладкомышечных клеток сосудов. Персонализированный подход с учетом особенностей генов, отвечающих за кальцификацию сосудов, может помочь в решении данной проблемы и позволит своевременно применять паратиреоидэктомию при заведомо обреченной на провал медикаментозной терапии. ☺

Литература

1. Francis A., Harhay M., Ong A., et al. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. *Nat. Rev. Nephrol.* 2024; 20: 473–485.
2. Wang X., Zhang J., Xu X., et al. Prevalence of coronary artery calcification and its association with mortality, cardiovascular events in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren. Fail.* 2019; 41: 244–256.
3. Alani H., Tamimi A., Tamimi N. Cardiovascular co-morbidity in chronic kidney disease: Current knowledge and future research needs. *World J. Nephrol.* 2014; 3: 156–168.
4. Liu M., Gomez D. Smooth Muscle Cell Phenotypic Diversity. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* NLM. 2019; 39: 1715–1723.
5. Osako M., Hironori N., Munehisu S., et al. Cross-talk of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand signaling with renin-Angiotensin system in vascular calcification. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013; 33: 1287–1296.
6. Lee G., Yeh C., Wu J., et al. TLR2 promotes vascular smooth muscle cell chondrogenic differentiation and consequent calcification via the concerted actions of osteoprotegerin suppression and IL-6-Mediated RANKL induction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019; 39: 432–445.
7. Stenvinkel P., Luttropp K., McGuinness D., et al. CDKN2A/p16INK4a expression is associated with vascular progeria in chronic kidney disease. *Aging.* 2017; 9: 494–507.
8. Huang M., Zheng L., Xu H., et al. Oxidative stress contributes to vascular calcification in patients with chronic kidney disease. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2020; 138: 256–268.
9. Ciceri P., Galassi A., Alfieri C., et al. Uremic Patients with Increased Vascular Calcification Score Have Serum with High Calcific Potential: Role of Vascular Smooth Muscle Cell Osteoblastic Differentiation and Apoptosis. *Blood Purif.* 2019; 48: 142–149.
10. Cazaña-Pérez V., Ciudad P., Donate-Correa J., et al. Phenotypic Modulation of Cultured Primary Human Aortic Vascular Smooth Muscle Cells by Uremic Serum. *Front. Physiol.* 2018; 9: 89.
11. Nasir K., Budoff M., Wong N., et al. Family history of premature coronary heart disease and coronary artery calcification: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation.* 2007; 116: 619–626.
12. O'Donnell C., Chazaro I., Wilson P., et al. Evidence for heritability of abdominal aortic calcific deposits in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2002; 106: 337–341.
13. De Haan A., Ahmadizar F., van der Most P., et al. Genetic Determinants of Serum Calcification Propensity and Cardiovascular Outcomes in the General Population. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021; 8: 809717.
14. DeLuca H.F. Vitamin D: Historical Overview. *Vitam. Horm.* 2016; 100: 1–20.
15. Battistini C., Ballan R., Herkenhoff M., et al. Vitamin d modulates intestinal microbiota in inflammatory bowel diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 1–22.
16. Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L., et al. Vitamin D and human health: Lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr. Rev.* 2008; 29: 726–776.
17. Bouillon R., Marcocci C., Carmeliet G., et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr. Rev. Endocrine Society.* 2019; 40: 1109–1151.
18. Voltan G., Cannito M., Ferrarese M., et al. Vitamin D: An Overview of Gene Regulation, Ranging from Metabolism to Genomic Effects. *Genes.* 2023; 14 (9): 1691.
19. Tripathi G., Sharma R., Gupta S., et al. Vitamin D receptor genetic variants among patients with end-stage renal disease. *Ren. Fail.* 2010; 32: 969–977.
20. Elshamaa M., Eryan E., Hamed H., et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in chronic kidney disease Egyptian children: effect on biochemical markers of bone mineral disorders. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* 2022; 28: 188–196.
21. Usategui-Martín R., De Luis-Roman D., Fernandez-Gomez J., et al. Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms Modify the Response to Vitamin D Supplementation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022; 14 (2): 360.
22. Shree T., Banerjee P., Senapati S. A meta-analysis suggests the association of reduced serum level of vitamin D and T-allele of FokI (rs2228570) polymorphism in the vitamin D receptor gene with celiac disease. *Front. Nutr.* 2023; 9: 996450.
23. Pourfarzam M., Nia K., Atapour A., et al. The influence of BsmI and TaqI vitamin D receptor gene polymorphisms on the intensity of hyperparathyroidism in Iranian hemodialysis patients. *Adv. Biomed. Res.* 2014; 3: 213.
24. Levin G., Robinson-Cohen C., De Boer I., et al. Genetic variants and associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with major clinical outcomes. *JAMA.* 2012; 308: 1898–1905.
25. Giannini S., D'Angelo A., Martino C., et al. The effects of vitamin D receptor polymorphism on secondary hyperparathyroidism and bone density after renal transplantation. *J. Bone Miner. Res.* 2002; 17 (10): 1768–1773.
26. Ghorbanihaghjo A., Argani H., Samadi N., et al. Relationship between vitamin D receptor gene FokI and ApaI polymorphisms and serum levels of fetuin-A, vitamin D, and parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *Iran J. Kidney Dis.* 2014; 8: 394–400.
27. Shen S., Zhao C., Wu C., et al. Allosteric modulation of G protein-coupled receptor signaling. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2023; 14: 1137604.
28. Cheng L., Xia F., Li Z., et al. Structure, function and drug discovery of GPCR signaling. *Mol. biomed.* 2023; 4 (1): 46.
29. Hannan F.M., Babinsky V.N., Thakker R.V. Disorders of the calcium-sensing receptor and partner proteins: Insights into the molecular basis of calcium homeostasis. *J. Mol. Endocrinol.* 2016; 57 (3): R127–R142.

30. Höppner J., Sinnigen K., Raimann A., et al. Disorders of the Calcium Sensing Signaling Pathway: From Familial Hypocalciuric Hypercalcemia (FHH) to Life Threatening Conditions in Infancy. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (9): 2595.
31. Kapur K., Johnson T., Beckmann N., et al. Genome-wide meta-analysis for serum calcium identifies significantly associated SNPs near the calcium-sensing receptor (CASR) gene. *PLoS Genet.* 2010; 6 (7): e1001035.
32. Vezzoli G., Terranegra A., Arcidiacono T., et al. R990G polymorphism of calcium-sensing receptor does produce a gain-of-function and predispose to primary hypercalciuria. *Kidney Int.* 2007; 71: 1155–1162.
33. Harding B., Curley A., Hannan F., et al. Functional characterization of calcium sensing receptor polymorphisms and absence of association with indices of calcium homeostasis and bone mineral density. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2006; 65: 598–605.
34. Yamauchi M., Sugimoto T., Yamaguchi T., et al. Association of polymorphic alleles of the calcium-sensing receptor gene with the clinical severity of primary hyperparathyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2001; 55 (3): 373–379.
35. Jeong S., Kim I., Oh K., et al. Pharmacogenetic analysis of cinacalcet response in secondary hyperparathyroidism patients. *Drug. Des. Devel. Ther.* 2016; 10: 2211–2225.
36. Luo G., Ducey P., McKee M., et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature.* 1997; 386 (6620): 78–81.
37. Westenfeld R., Krueger T., Schlieper G., et al. Effect of vitamin K 2 supplementation on functional vitamin K deficiency in hemodialysis patients: A randomized trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 59 (2): 186–195.
38. Delanaye P., Krzosinski J., Warling X., et al. Dephosphorylated-uncarboxylated Matrix Gla protein concentration is predictive of vitamin K status and is correlated with vascular calcification in a cohort of hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2014; 15: 145.
39. Yoshikawa K., Abe H., Tominaga T., et al. Polymorphism in the human matrix Gla protein gene is associated with the progression of vascular calcification in maintenance hemodialysis patients. *Clin. Exp. Nephrol.* 2013; 17: 882–889.
40. Crosier M., Booth S., Peter I., et al. Matrix Gla protein polymorphisms are associated with coronary artery calcification in men. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo).* 2009; 55 (1): 59–65.
41. Jaminon A., Dai L., Qureshi A., et al. Matrix Gla protein is an independent predictor of both intimal and medial vascular calcification in chronic kidney disease. *Sci. Rep. Nature Research.* 2020; 10 (1): 6586.
42. Sheng K., Zhang P., Lin W., et al. Association of Matrix Gla protein gene (rs1800801, rs1800802, rs4236) polymorphism with vascular calcification and atherosclerotic disease: A meta-analysis. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 8713.
43. Priyadarshini G., Parameswaran S., Sahoo J., et al. Matrix Gla Protein and Nitric Oxide Synthase-3 Genetic Variants in Chronic Kidney Disease and Their Relation with Cardiovascular Risk. *Int. J. Nephrol.* 2024; 2024: 3850055.
44. Zaremska E., Slusarczyk K., Wrzosek M. The Implication of a Polymorphism in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene in Homocysteine Metabolism and Related Civilisation Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 25 (1): 193.
45. Frosst P., Blom H., Milos R., et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat. Genet.* 1995; 10 (1): 111–113.
46. Bailey L.B., Gregory J.F. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and other enzymes: Metabolic significance, risks and impact on folate requirement. *J. Nutr.* 1999; 129 (5): 919–922.
47. Yadav U., Kumar P., Gupta S., et al. Distribution of MTHFR C677T Gene Polymorphism in Healthy North Indian Population and an Updated Meta-analysis. *Indian J. Clin. Biochem.* 2017; 32 (4): 399–410.
48. Ciccarone E., Di Castelnuovo A., Assanelli D., et al. Homocysteine levels are associated with the severity of peripheral arterial disease in type 2 diabetic patients. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1 (12): 2540–2547.
49. Kölling K., Ndrepepa G., Koch W., et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T and A1298C polymorphisms, plasma homocysteine, folate, and vitamin B12 levels and the extent of coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 1201–1206.
50. Ochoa Chaar C., Kim T., Alameddine D., et al. Systematic review and meta-analysis of the genetics of peripheral arterial disease. *JVS Vasc. Sci.* 2024; 5: 100133.
51. Wald D.S., Law M., Morris J.K. Homocysteine and cardiovascular disease: Evidence on causality from a meta-analysis. *Br. Med. J.* 2002; 325 (7374): 1202–1206.
52. Casas J., Bautista L., Smeeth L., et al. Homocysteine and stroke: Evidence on a causal link from mendelian randomization. *Lancet.* 2005; 365 (9455): 224–232.
53. Khandanpour N., Willis G., Meyer F., et al. Peripheral arterial disease and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutations: A case-control study and meta-analysis. *J. Vasc. Surg.* 2009; 49 (3): 711–718.
54. Spark J.I., Laws P., Fitridge R. The incidence of hyperhomocysteinaemia in vascular patients. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2003; 26 (5): 558–561.
55. Lee S., Kim H., Park K., et al. MTHFR C677T polymorphism as a risk factor for vascular calcification in chronic hemodialysis patients. *J. Korean Med. Sci.* 2011; 26 (3): 461–465.
56. Jamison R., Shih M., Humphries D., et al. Effect of the MTHFR C677T and A1298C Polymorphisms on Survival in Patients With Advanced CKD and ESRD: A Prospective Study. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 53 (5): 779–789.
57. Gao X., Zhang G., Wang Y., et al. Correlations of MTHFR 677C>T polymorphism with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease: A meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9 (12): e116443.
58. Behzadi P., Hilaire C. Metabolites and metabolism in vascular calcification: links between adenosine signaling and the methionine cycle. *Am. J. Physiol.* 2024; 327 (6): H1361–H1375.

59. Jung S., Choi B.-H., Joo N.-S. Serum Homocysteine and Vascular Calcification: Advances in Mechanisms, Related Diseases, and Nutrition. Korean J. Fam. Med. 2022; 43 (5): 277–289.
60. Martín-Núñez E., Pérez-Castro A., Atteneri T., et al. Klotho expression in peripheral blood circulating cells is associated with vascular and systemic inflammation in atherosclerotic vascular disease. Sci. Rep. 2022; 12 (1): 8422.
61. Kuro-o 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.
62. Tsujikawa H., Kurotaki Y., Toshihiko F., et al. Klotho, a Gene Related to a Syndrome Resembling Human Premature Aging, Functions in a Negative Regulatory Circuit of Vitamin D Endocrine System. Mol. Endocrinol. 2003; 17 (12): 2393–2403.
63. Bian A., Neyra J., Zhan M., et al. Klotho, stem cells, and aging. Clin. Interv. Aging. 2015; 10: 1233–1243.
64. Kurosu H., Yamamoto M., Clark J., et al. Physiology: Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. Science. 2005; 309 (5742): 1829–1833.
65. Dalton G., Xie J., An S., et al. New Insights into the Mechanism of Action of Soluble Klotho. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2017; 8: 323.
66. Friedman D., Afkarian M., Tamez H., et al. Klotho variants and chronic hemodialysis mortality. J. Bone Miner. Res. 2009; 24 (11): 1847–1855.
67. Elghoroury E., Fadel F., Elshamaa M., et al. Klotho G-395A gene polymorphism: impact on progression of end-stage renal disease and development of cardiovascular complications in children on dialysis. Pediatr. Nephrol. 2018; 33 (6): 1019–1027.
68. Ichikawa S., Imel E., Kreiter M., et al. A homozygous missense mutation in human KLOTHO causes severe tumoral calcinosis. J. Clin. Invest. 2007; 117 (9): 2684–2691.
69. Solache-Berrocá G., Rolle-Sonora V., Martín-Fernández N., et al. CYP24A1 and KL polymorphisms are associated with the extent of vascular calcification but do not improve prediction of cardiovascular events. Nephrol. Dial. Transplant. 2021; 36 (11): 2076–2083.
70. Danziger J. Vitamin K-dependent proteins, warfarin, and vascular calcification. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008; 3 (5): 1504–1510.
71. El Asmar M.S., Naoum J.J., Arbid E.J. Vitamin k dependent proteins and the role of vitamin k2 in the modulation of vascular calcification: a review. Oman Med. J. 2014; 29 (3): 172–177.
72. Saito E., Wachi H., Sato F., et al. Treatment with vitamin K2 combined with bisphosphonates synergistically inhibits calcification in cultured smooth muscle cells. J. Atheroscler. Thromb. 2007; 14 (6): 317–324.
73. Petsophonsakul P., Furmanik M., Forsythe R., et al. Role of vascular smooth muscle cell phenotypic switching and calcification in aortic aneurysm formation involvement of Vitamin K-dependent processes. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2019; 39 (7): 1351–1368.
74. Teichert M., Visser L., Van Schaik R., et al. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) polymorphism and aortic calcification: The Rotterdam study. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2008; 28 (4): 771–776.
75. Osman N.A., El-Abd N., Nasrallah M. VKORC1 gene (vitamin K epoxide reductase) polymorphisms are associated with cardiovascular disease in chronic kidney disease patients on hemodialysis. Saudi J. Kidney Dis. Transpl. 2016; 27 (5): 908–915.
76. Wang Y., Zhang Y., Zhang Y., et al. VKORC1 haplotypes are associated with arterial vascular diseases (stroke, coronary heart disease, and aortic dissection). Circulation. 2006; 113 (12): 1615–1621.
77. Andreas M., Panzenboeck A., Shabanian S., et al. The VKORC1 polymorphism rs9923231 is associated with aneurysms of the ascending aorta in an Austrian population. Thromb. Res. 2017; 152: 41–43.
78. Holden R., Booth S., Tuttle A., et al. Sequence variation in vitamin K epoxide reductase gene is associated with survival and progressive coronary calcification in chronic kidney disease. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2014; 34 (7): 1591–1596.

The Influence of Genetic Diversity on the Progress of Secondary Hyperparathyroidism, Mineral-bone Disorder Syndrome and Vascular Calcification in Patients with Chronic Kidney Disease

S.A. Bolshakov¹, E.V. Shutov^{1,2}, A.S. Zykova^{1,3}, D.V. Slepukhova¹, I.M. Pushkar¹, D.D. Dolidze¹

¹ Botkin Hospital

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

³ Lomonosov Moscow State University

Contact person: Evgeny V. Shutov, shutov_e_v@mail.ru

Chronic kidney disease (CKD) is a complex and severe disease, being one of the most common in the world. According to the latest estimates, up to 10–20% of the world's population suffers from CKD. Characteristic complications of CKD are arterial hypertension, anemia, metabolic acidosis and mineral-bone disorders (MBD). Pathophysiologically, CKD-MBD is a complex multifactorial process associated with various biochemical and hormonal disturbances. The main changes in CKD-MBD include hyperphosphatemia, hypocalcemia, low serum vitamin D levels and increased secretion of parathyroid hormone (PTH) by the parathyroid glands with the development of secondary hyperparathyroidism (SHPT). MBD and SHPT play a particularly important role in increasing the risk of cardiovascular events, CKD progression and death, which requires monitoring and effective treatment of these complications. In our article, we focused on the extent to which genetic diversity can affect the progression, severity of MBD and vascular calcification, as well as the response to treatment.

Keywords: secondary hyperparathyroidism, CKD, single nucleotide polymorphisms, vascular calcification