

## Кальцифікація серця і судин при хронічній хворобі нирок: проблемні питання етіології і патогенезу

О.Б. Сусла<sup>1</sup>, А.І. Гоженко<sup>2</sup>, Й. Бергер<sup>3</sup>, І.Р. Мисула<sup>1</sup>, М.І. Швед<sup>1</sup>, О.М. Лиходід<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»; e-mail: oleksandrsusla@ukr.net;

<sup>2</sup>ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України», Одеса;

<sup>3</sup>Державна Вища школа імені Папи Іоанна Павла II в Білій Підлясці, Польща.

*Узагальнено дані літератури та результати досліджень авторів щодо причин та механізмів розвитку кальцифікації серцево-судинної системи при хронічній хворобі нирок. Наголошується важлива роль порушення мінерального метаболізму, запалення, уремичної інтоксикації та пошкодження ендотелію з розвитком дефіциту оксиду азоту в реалізації шляхів формування і прогресування ектопічної кальцифікації. Показано значущий вплив гемодіалізного лікування на механізми прискорення процесів атеро- і артеріосклерозу у хворих із термінальною нирковою недостатністю. Визначено необхідність подальшої розробки етіології і патогенезу кардіоваскулярної кальцифікації в умовах хронічної дисфункції нирок для оптимізації її ранньої діагностики, впровадження нових ефективних стратегій профілактики і лікування, стратифікації ризику ураження серцево-судинної системи.*

*Ключові слова: хронічна хвороба нирок; серцево-судинна система; кальцифікація; фактори ризику; патогенез; пошкодження/дисфункція ендотелію.*

### ВСТУП

Нині кальцифікацію серцево-судинної системи при хронічній хворобі нирок (ХХН) [1-5] розглядають як активний регуляторний процес, у якому беруть участь генетичні чинники, здатні як активувати, так і пригнічувати цей процес. Водночас певна роль у формуванні ектопічної кальцифікації в умовах хронічної дисфункції нирок належить пасивним механізмам [4]. Кардіоваскулярна кальцифікація є серйозним ускладненням ХХН, незалежним предиктором загальної і серцево-судинної смертності та компонентом синдрому мінеральних і кісткових порушень при ХХН – ХХН-МКП [1, 6, 7]. Частота, виразність, розповсюдженість кальцифікації серця й судин у хворих на ХХН у 5-10 разів є вищою, ніж у загальній популяції, зустрічається в осіб молодого віку, асоціюється зі зниженням ниркової функції та тривалістю діалізного лікування [4, 8, 9].

© О.Б. Сусла, А.І. Гоженко, Й. Бергер, І.Р. Мисула, М.І. Швед, О.М. Лиходід

Виділяють дві основні форми судинної кальцифікації при ХХН: інтими (пов'язана з атеросклеротичними бляшками) та медії (Менкеберга склероз) [1, 8, 10, 11]. Окремо визначають кальцифікацію клапанів серця (ККС) та кальцифікуючу уремичну артеріолопатію [4, 8], причому перша має переважно атеросклеротичну природу, а друга – артеріосклеротичну [12]. Вважається [4, 8], що у більшості хворих на ХХН одночасно наявні перші три типи зазначених пошкоджень, а одним із провідних патогенетичних механізмів розвитку кардіоваскулярної кальцифікації є маніфестація запалення, порушення в системі метаболізму оксиду азоту (NO) та прогресування атеросклерозу з трансформацією компетентних клітин до остеогенного фенотипу [11]. Разом з тим при ХХН кальцифікація медії артерій може відбуватись незалежно від механізмів кальцифікації інтими [1, 5].

### Історична довідка

Історія розвитку вчення про кальцифікацію серцево-судинної системи бере свій початок із середини XVII століття, коли у 1679 р. швейцарський патолог Bonet вперше описав морфологічну картину ККС, зокрема звапненого аортального клапана (АК), отриманого у постраждалого, який раптово помер [13]. У 1903 р. німецький прозектор Monckeberg вперше виділив особливу форму пошкодження судин – кальцифікацію середньої оболонки артерій – і відмежував останню з групи артеріосклерозу в самостійний, відмінний від атеросклерозу, з невідомими етіологією та патогенезом патологічний процес [14]. У наступному році він у журналі «Archive of Pathological Anatomy» узагальнив матеріали секції двох чоловіків похилого віку з діагностованою масивною кальцифікацією і стенозом АК [13], відтак – висунув теорію «wear and tear» як головну причину формування кальцифікуючого аортального стенозу. Кальцифікацію кільця мітрального клапана вперше у 1908 р. описав Bonninger [13].

Дослідження радянських учених, зокрема Аронова [14], дали змогу у 1963 р. припустити, що дифузна кальцифікація медії артерій не є окремою нозологічною одиницею, а проявом загального атеросклеротичного пошкодження. Група науковців під керівництвом Вихерта вважали [15], що основою кальцифікації атеросклеротичних бляшок, як і медіального шару артерій, є порушення еластичності і накопичення мукополісахаридів, розпад жирових речовин із вивільненням жирних кислот, які, в свою чергу, зв'язують солі кальцію (Са) з утворенням нерозчинних жирно-кальцієвих комплексів, фосфорнокислого і вуглекислого Са. Роль кальцієвих миль у механізмах судинної кальцифікації була висвітлена Virchow ще у середині XIX століття – відомим німецьким патологоанатомом, засновником запально-дегенеративної теорії атеросклерозу [15], який уперше вказав на наявність у атеросклеротично змінених

артеріях кісткової тканини, остеобластичних клітин і гемопоетичних елементів. У монографії Базарної «Кальциноз артерій при атеросклерозе» [15] висувається теорія проникності як доповнення до інфільтративної теорії атерогенезу, причому порушення в обміні Са і фосфату (Р) та кальцієву депозицію встановлено вже на ранніх етапах атеросклеротичного пошкодження, де підвищенню проникливості і ураженню ендотелію відводиться суттєва роль. Радянський учений і кардіолог Кушаковський на початку 90-х років минулого століття притримувався дистрофічної (незапальної) природи ККС.

Проблема патогенезу кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН давно цікавила дослідників, проте як і у загальній популяції майже до кінця XX століття розглядалась із позиції пасивного, нерегульованого та дегенеративного процесу. Поворотним моментом у подальшому дослідженні механізмів кальцифікації серцево-судинної системи у хворих на ХХН стала публікація у 1998 р. статті Block і співавт. [16], в якій наводилися дані двох великих, проведених у США, рандомізованих, поперечних досліджень щодо прогностичної оцінки вмісту Р у хворих, які перебували на хронічному гемодіалізі (ГД). Показано, що протягом року виживаність таких пацієнтів із наявністю переддіалізного вмісту Р понад 2,1 ммоль/л була на 27 % нижчою відносно осіб із значеннями цього показника від 0,8 до 2,1 ммоль/л.

**Сучасні тенденції розвитку науки. Індуктори та інгібітори кардіоваскулярної кальцифікації**  
Роль порушення фосфорно-кальцієвого метаболізму. Інтенсифікація наукових досліджень щодо кардіоваскулярних аспектів порушеного мінерального метаболізму при ХХН у першій декаді XXI століття сприяла трансформації знань від пасивної ролі надмірних концентрацій Р і кальцій-фосфатного (СахР) продукту до активних сигнальних

шляхів гіперфосфатемії, гіперкальціємії чи дуалістичного значення вітаміну Д і паратиреоїдного гормону (ПТГ) тощо в патогенезі ектопічної кальцифікації [1, 2, 5, 10, 17-26]. Активно досліджувались процеси кісткового ремоделювання [22, 27], у небагатьох працях встановлено зв'язок між кістковою демінералізацією і кардіоваскулярною кальцифікацією [26, 28]. Власне, синдром ХХН-МКП характеризується наявністю однієї або комбінацією наступних ознак: 1) відхилення показників метаболізму Са, Р, ПТГ або вітаміну Д; 2) аномалії швидкості кісткового обміну, мінералізації чи об'єму кістки, росту кістки або її щільності; 3) кальцифікація судин або інших м'яких тканин [7].

У світлі досягнутих знань із проблеми ХХН-МКП встановлено, що судинна кальцифікація є активним клітинноопосередкованим процесом. Пошкодження судинної стінки як наслідок впливу недостатньо з'ясованих тригерних механізмів з одного боку та зниження продукції чи порушення функції місцевих і циркулюючих інгібіторів кальцифікації з іншого викликають апоптоз та/або трансформацію (під впливом транскрипційних факторів, зокрема *Cbfa/Runx2*, *osterix*, *Msx2*) гладеньком'язових клітин і перицитів до остеобластподібних, здатних до утворення остеоїду, а також вивільнення везикул з наступною мінеральною преципітацією і відкладанням гідроксиапатиту. Вважається [29], що підвищений вміст Р відіграє домінуючу роль у остеогенній/остеохондрогенній диференціації гладеньком'язових клітин судинної стінки, водночас надлишок Са – в індукції апоптозу зазначених клітин та вивільненні везикул і апоптичних тілець. Крім того, в умовах ХХН пригнічується трансформація моноцитів і макрофагів до остеокластподібних клітин [19].

У 2009 р. Giachelli [17] виділила шість основних механізмів регуляції ініціювання та/або прогресування судинної кальцифікації при ХХН: 1) неефективність інгібіторів кальцифікації; 2) індукція остеохондрогенезу; 3)

апоптоз; 4) порушення фосфорно-кальцієвого гомеостазу; 5) циркулюючі нуклеарні комплекси і паракринні фактори, отримані з кістки; 6) матриксна деградація. Важливим елементом васкулярної кальцифікації є інтенсифікація натрійзалежного котранспортера РіТ-1 у реалізації негативних ефектів надмірних концентрацій Р і Са на функцію клітин [1, 19].

Варто відзначити, що повідомлення про зв'язок основних мікроелементів і факторів регуляції фосфорно-кальцієвого обміну та кардіоваскулярної кальцифікації стосуються здебільшого діалізузалежної ХХН і є достатньо суперечливими. Зокрема, *Togun* і співавт. [30] встановили, що ККС у пацієнтів на ГД поєднується з гіперфосфатемією, підвищеним значенням *СахР*, у праці *Волкова* [22] – з гіперкальціємією і вторинним гіперпаратиреозом (ВГПТ), нарешті *Короткий* і співавт. не знаходять залежності клапанної кальцифікації з середніми концентраціями загального Са, неорганічного Р, значеннями *СахР* та вмістом ПТГ. Подібну динаміку до останньої [31] зареєстрували у хворих із недіалізною ХХН, які відрізнялися наявністю кальцифікації коронарних артерій.

Нині до тригерів кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН поряд із порушеннями мінерального метаболізму та остеогенними факторами відносять окисний стрес (ОС) і запалення, дисліпідемію, кінцеві продукти глікування і гіперглікемію, уремичні токсини, підвищений сироватковий вміст альдостерону, вік-асоційоване клітинне старіння. Індукторами кальцифікації у хворих на ХХН також є артеріальна гіпертензія (АГ), куріння, зниження ниркової функції і тривалість діалізного лікування. Відомі такі медикаментозні засоби, що впливають на судинну кальцифікацію, як високі дози вітаміну Д, кальційвмісні фосфатбіндери та деривати кумарину. До основних інгібіторів кардіоваскулярної кальцифікації відносять матриксний *Gla*-протеїн (MGP), фетуїн-А, пірофосфат, остеопротегерин, остеопонтин,

Klotho, кістковий морфогенетичний білок BMP-7 [1, 5, 8, 17, 19].

Порушення рівноваги між промоторами та інгібіторами кальцифікації, очевидно, є відправною точкою на шляху до ектопічної кальцифікації при ХХН, причому зазначені фактори можуть працювати диференційовано у різних ділянках серцево-судинної системи [1, 32]. Таким чином, мультифакторність тригерних механізмів, складність патогенезу визначили подальшу розробку проблеми кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН-МКП.

В останні роки зусилля світової наукової спільноти при вивченні синдрому ХХН-МКП були спрямовані як на подальше визначення ролі порушень мінерального метаболізму в реалізації механізмів кардіоваскулярної кальцифікації, так і інтенсифікації досліджень у галузях запалення, вільнорадикального гомеостазу, уремичної інтоксикації тощо, пошуку нових інтегративних субстратно-клітинних і сигнальних механізмів.

Накопичено низку клінічних і експериментальних даних щодо можливого значення морфогенетичних білків – фактора росту фібробластів 23 (FGF-23) і Klotho – в патогенезі кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН, їх зв'язку з метаболізмом вітаміну Д [21], показано значення аутофагії [33], нанокриталів [1], активації Wnt/ $\beta$ -шляху [34] в реалізації фосфатіндукованих ефектів кальцифікації, порушення в системі остеопротегерин/ліганд рецептора активатора фактора транскрипції  $\kappa$ B (RANKL)/рецептор активатора фактора транскрипції  $\kappa$ B (RANK) [3, 5, 10, 19], участь у цих процесах ПТГ [11], склеростину [35] та кісткового ізоферменту лужної фосфатази [10]. Продовжуються активні дослідження щодо ролі MGP, пірофосфату, магнію в протективних механізмах судинної кальцифікації в умовах хронічної дисфункції нирок [4, 8].

Незважаючи на значний поступ у розумінні шляхів формування і прогресування кальцифікації серцево-судинної системи при ХХН ми все ще далекі від повного розуміння суті цього явища. У 2013 р. експерти KDIGO

(Kidney Disease: Improving Global Outcome) [36], а у 2014 р. експерти робочої групи «ХХН-МКП» ERA-EDTA (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association) [37] вказали на недосконалість синдрому ХХН-МКП, недостатню методологічну та доказову базу окремих тверджень основних складових синдрому та необхідності оновлення чи перегляду останнього. Компоненти синдрому ХХН-МКП не завжди одночасно наявні у хворих із хронічною дисфункцією нирок [37], не у всіх пацієнтів на ГД реєструють судинну кальцифікацію [24], а кальцифікація артерій молочної залози не є наслідком остеобластної трансформації чи апоптозу гладеньком'язових клітин [32]. Більше того, результати ізольованих терапевтичних втручань, зокрема корекції гіперфосфатемії чи ВГПТ, у хворих на ХХН із кардіоваскулярною кальцифікацією неоднозначні й такі, що недостатньо впливають на довготривалий сприятливий прогноз [11]. Роль гіперфосфатемії у незалежній предикції загальної смертності у хворих із недіалізною ХХН не доведена [38]. Наводяться також дані про відсутність при ХХН асоціації FGF-23 із судинною кальцифікацією [39].

Роль запалення і окисного стресу. Повідомлень щодо зв'язку кардіоваскулярної кальцифікації та процесів запалення у доступній літературі багато [22, 30, 40-42], проте більшість даних є фрагментарні, розрізнені [22, 42], розглядаються в контексті МІА-синдрому [41] і стосуються, за виключенням окремих праць [40, 43], діаліззалежної ХХН. Погляди науковців щодо ролі порушень ліпідного обміну в реалізації механізмів судинної/клапанної кальцифікації при ХХН неоднозначні [3, 22, 42, 44], а вивчення маркерів ОС як чинника прогресування атеросклеротичного пошкодження і кальцифікації [1, 19] проводилось головним чином у пацієнтів на ГД [45, 46].

На важливе значення цитокінової агресії та генерації активних форм кисню (АФК) в механізмах кардіоваскулярної кальцифікації

вказують дані проведених досліджень *in vivo*, *in vitro* та аналізу аутопсійного матеріалу [3, 5, 13, 47, 48]. Зокрема, продемонстровано запальноасоційовані механізми остеогенезу в атерогенезі через активацію макрофагального шляху з вивільненням цитокінів, а саме інтерлейкіну 6 (IL-6), фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) з подальшою індукцією остеогенних факторів і формуванням остеобластного фенотипу гладеньком'язових клітин і остеогенної диференціації поліпотентних судинних клітин-попередників [5]. Не менш важливим елементом формування судинної кальцифікації при запаленні є активація протеолітичних ферментів (матриксні металопротеїнази 2 і 9, катепсин С) з еластолізом і деградацією екстрацелюлярного матриксу [11]. Кальцифікація медії артерій, яка найбільш характерна для діалізної стадії ХХН, також може бути зумовлена низькоенергетичним запаленням, зокрема через активацію механізму нуклеарного фактора каппа  $\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ) [11], проте з цим твердженням погоджуються не всі дослідники [49]. Нещодавно експериментально було показано [50], що розвиток фосфатіндукованої судинної кальцифікації при аденіновій ХХН опосередкований розгортанням ОС, у т.ч. через роз'єднання NO-синтази (NOS), та активацією шляху NF- $\kappa\beta$ . В іншій праці [51] активацію вільнорадикальних процесів з локальним накопиченням супероксидного аніон-радикала, пероксиду водню ( $H_2O_2$ ) і редукцією антиоксидантних механізмів (зниження активності супероксиддисмутази і каталази) при кальцифікації АК (КАК) пов'язують головним чином з порушенням у метаболізмі NO, водночас кальцифікацію атеросклеротичних бляшок – із генерацією АФК через НАДФ-Н-оксидазний механізм. Експозиція культури гладеньком'язових клітин судин і  $H_2O_2$  призвела до зміни фенотипу зазначених структур із контрактильного до остеогенного [52], що вказує на патологічну роль ОС у реалізації механізмів васкулярної кальцифікації з експресією Cbfa/Runx2 і матриксної мінеральної депозиції. Крім того,

наводяться дані [3] про безпосередню реалізацію надлишку АФК на механізми апоптозу гладеньком'язових, інтерстиціальних і ендотеліальних клітин. У процесі формування ККС, зокрема КАК, виділяють запальну стадію [53]. Вважається [48], що стеноз АК є результатом тривалого запального процесу, що призводить до клапанної кальцифікації, а в механізмах пошкодження артерій виділяють дві фази, поєднаних із запаленням: рання активація макрофагів та запалення і кальцифікація у пізній стадії [5]. Проте, яким чином реалізують свої негативні ефекти вільні радикали і запальні маркери, активація яких асоційована зі зниженням ниркової функції, на прогресування клапанного і судинного пошкодження нині з'ясовано недостатньо.

Роль уремичної інтоксикації. Зростаючий інтерес науковців до проблеми патогенезу кальцифікації серцево-судинної системи при ХХН призвів до появи цілої низки праць [26, 41, 54, 55] щодо можливої участі у цих процесах уремичних токсинів, їх зв'язку з ОС і запаленням, ендотеліальною дисфункцією (ЕД), кардіоваскулярною і загальною смертністю. Встановлено, що токсинасоційовані ефекти пов'язані головним чином із пошкодженням наступних типів клітин – лейкоцитів, ендотеліальних клітин, гладеньком'язових клітин і тромбоцитів [54]. Зокрема, лейкоцитарна активація супроводжується посиленням продукції TNF- $\alpha$ , синтезу молекул клітинної адгезії, інтенсифікацією ОС, активацією механізму NF- $\kappa\beta$ , зростанням вмісту IL-6. Пошкодження ендотелію призводить до підвищення судинної проникності, підвищення концентрації інгібітора активатора плазміногену-1 (PAI-1) і фактора Віллебранда, зниження тканинного активатора плазміногену, надпродукції АФК, порушення вазореактивності з пригніченням синтезу NO та прискореним клітинним старінням. У разі впливу уремичних токсинів посилюється проліферація гладеньком'язових клітин із ремоделюванням і кальцифікацією артерій, активуються тромбоцити, їх кас-

пазна активність, що призводить до підвищеної тромбогенності [54]. Наведені вище порушення засвідчують значення уремичної інтоксикації в пошкодженні серцево-судинної системи та у механізмах прогресування атеросклеротичного пошкодження. Свій несприятливий вплив уремичні токсини можуть реалізувати через лейкоцитарно-ендотеліальну взаємодію, формування прозапального фенотипу, індукцію судинної кальцифікації, порушення цілісності, функції і регенерації ендотелію та асоційованих з ЕД змін гемостазу [25, 54]. Дані про зв'язок кардіоваскулярної кальцифікації з накопиченням протеїновмісних субстанцій і середніх молекул (СМ) при ХХН поодинокі [41, 54, 56]. Сульфат індоксилу і сульфат р-крезилу знижують проліферацію і відновлення ендотелію *in vitro* [54]. Більше того, накопичення СМ спричиняє пошкодження судин через пригнічення NOS і сприяє зростанню внутрішньоклітинної концентрації  $Ca^{++}$  в ендотеліоцитах, що призводить до їх загибелі і посилення ЕД [54]. Неабиякий вплив на ЕД чинять так звані серцево-судинні уремичні токсини, зокрема Р, асиметричний диметиларгінін (ADMA), гомоцистеїн [1, 20, 25, 55].

Роль пошкодження/дисфункції ендотелію. Альтерація метаболізму в системі оксиду азоту. Висловлюється думка [55], що головним спільним механізмом прискореного розвитку атеросклерозу і артеріосклерозу, а значить кальцифікації у хворих на ХХН є ЕД – загально визнаний нетрадиційний серцево-судинний фактор ризику. Вперше про можливу роль пошкодження ендотелію у механізмах судинної кальцифікації при ХХН було повідомлено у 2012 р. під час роботи наукового симпозиуму «Кістка та Нирка» – ISN Nexus Symposium 2012 «Bone and the Kidney», який відбувся у м. Копенгаген (Данія) [57]. У доповіді Shroff з Великої Британії [58] наводилися дані декількох досліджень щодо можливої участі ендотелію в медіації формування кальцифікуючого фенотипу гладеньком'язових клітин при ХХН, зокрема через альтерацію

таких ангіогенних факторів, як судинний ендотеліальний фактор росту А (VEGF-A) та ангіопетину типу 1 (Ang1) і 2 (Ang2); збільшення співвідношення Ang2/Ang1 було залежним від стадії ХХН, а концентрація Ang2 у пацієнтів на ГД значуще корелювала з товщиною комплексу інтима-медіа сонних артерій (СА). Порушення процесів регенерації ендотелію через зниження експресії анексину II та розвитку ендотеліальної жорсткості в умовах фосфатіндукованого судинного пошкодження продемонстровано також Di Marco і співавт. [59]. Втрата цього білка при деструкції ендотелію з виділенням ендотеліальних мікрочастинок може сприяти формуванню прокоагулянтного і прозапального фенотипу ендотеліоцитів з обмеженими можливостями ангіогенезу. У 2015 р. дослідниками з Іспанії опубліковано надзвичайно цікаві і переконливі результати [60] щодо безпосередньої участі при ХХН ендотеліальних мікрочастинок, навантажених кістковим протеїном BMP-2 і Са, у механізмах індукції кальцифікації і остеогенної диференціації гладеньком'язових клітин судин.

На зв'язок кардіоваскулярної кальцифікації з ЕД незалежно від стадії ХХН ми вказували з 2009 р., причому дані були опубліковані як в Україні, так і за кордоном [61, 62]. На основі проведених нами багаторічних досліджень можна вважати, що пошкодження ендотелію в констеляції з хронічним запаленням є важливим чинником формування і прогресування кальцифікації серцево-судинної системи при ХХН; визначено патогенетичну і інтегруючу роль ЕД, зокрема системи NO, в реалізації механізмів ККС і кальцифікації СА [26, 43, 56, 63].

Безпосередній токсичний ефект Р на ендотелій полягає в апоптозі ендотеліальних клітин, продукції АФК та редукції синтезу NO [25], у т.ч. через альтерацію експресії кіназ, які беруть участь у регуляції функціональної активності ендотеліальної NOS (eNOS) [55]. Відомо, що ПТГ, крім можливої

участі в роботі системи остеопротегерин/RANKL/RANK з активацією шляху NF- $\kappa$ B [11], також підвищує навантаження клітин Ca, поглиблюючи процеси атеросклерозу, так само як і стимулює ендотеліальну експресію атерогенних факторів [64]. Нещодавно було встановлено [65], що надлишок ПТГ в умовах експериментальної ХХН призводить до розвитку судинної кальцифікації через перетворення ендотеліальних клітин до хондроцитоподібних. Збільшення сироваткового вмісту FGF-23 може впливати на розвиток ЕД при ХХН [66].

На поверхні ендотеліальних клітин *in vivo* експресуються RANKL, RANK і остеопротегерин [67], кісткові морфогенетичні білки, зокрема BMP-2 [68], молекули клітинної адгезії, E-селектин тощо [1]. Ендотеліоцити мають здатність експресувати фермент 1 $\alpha$ -гідроксилазу та містять кальційчутливі рецептори та рецептори до вітаміну D. З іншого боку, кістковий протеїн BMP-4 промотує ендотеліальну проліферацію і ангиогенез, перешкоджаючи формуванню прозапального ендотеліального фенотипу [68]. Гіпергомоцистеїнемія і запалення при ХХН беруть участь у порушенні епігенетичної регуляції, зокрема ДНК-метилування, як на ранніх, так і на пізніх стадіях атеросклеротичного пошкодження [69], а канонічний Wnt-сигнальний шлях – у регуляції ендотеліального запалення, судинної кальцифікації і диференціації мезенхімальних стовбурових клітин [35]. У разі впливу атерогенних стимулів ендотелій може регулювати процеси кальцифікації через посилення експресії MGP [67].

Порушення цілісності і функції ендотелію асоційоване з прискореним старінням серцево-судинної системи при ХХН [54], що підтверджено розвитком ЕД, артеріальної жорсткості і кальцифікації артерій у дітей із хронічною дисфункцією нирок [9]. Прогероїдний синдром у хворих на ХХН характеризується акумуляцією в гладеньком'язових клітинах преламіну А, низькою теломеразною активністю і вкороченням теломер,

пошкодженням ДНК [57]. Передчасне старіння ендотеліальних і гладеньком'язових клітин асоціюється з надпродукцією АФК, запаленням, активністю NF- $\kappa$ B, накопиченням уремичних токсинів [54]. Зокрема, сульфат індоксилу та ADMA у щурів із гіпертензією індукує старіння ендотеліальних клітин і аортальну кальцифікацію [54]. Крім того, ADMA погіршує мобілізацію і активність кістковомозкових ендотеліальних прогеніторних клітин, що негативно впливає на відновлення ендотелію та сприяє неоангіогенезу.

Альдостеронзалежні ефекти судинної кальцифікації в умовах ХХН можуть бути пов'язані з дисрегуляцією котранспортера P – R1T-1 – , активацією мінералокортикоїдних рецепторів на гладеньком'язових клітинах, генерацією ОС, запальними механізмами, індукцією остеогенних програм. Альдостерон знижує експресію eNOS, сприяє пошкодженню ендотеліальних і гладеньком'язових клітин [70]. В окремих дослідженнях *in vivo* [71] показано, що дефіцит магнію спричиняє вазоконстрикцію, агрегацію тромбоцитів, запалення і ОС, відтак – дисфункцію клітин ендотелію і судинну кальцифікацію. Гіпомагніємія у хворих із діаліззалежною ХХН може асоціюватись із формуванням проатеросклеротичного і протромботичного фенотипу [8].

Встановлено [67, 68], що у пацієнтів на ГД периферична судинна кальцифікація, зокрема кальцифікація, поєднується з деструкцією ендотелію, звуженням і механічною обструкцією просвіту артерій злущеними ендотеліоцитами, розвитком тромбофілії і дефіцитом NO. *In vitro* пошкодження ендотеліальних і гладеньком'язових клітин з формуванням судинної кальцифікації є результатом зниження синтезу ендотелієм NO через залучення сигнального шляху трансформуючого фактора росту  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) [70, 72]. Вважають [73], що зниження активності NO і підвищення концентрації ангіотензину II спричиняють активацію NF- $\kappa$ B. Процесам апоптозу клітин у механізмах судинної/клапанної кальцифікації надається все більшого значення [3].

Зв'язки ЕД і прогресування атеросклеротичного пошкодження судин при ХХН продемонстровано в небагатьох дослідженнях [74-76], що не носять системного характеру. У більшості з них вивчаються показники, які дотично віддзеркалюють стан ендотелію (ліпопротеїн-А, гомоцистеїн, ADMA, IL-6). Більше того, погляди науковців на роль зазначених факторів, зокрема надлишку ADMA [20, 77], у механізмах судинної кальцифікації у хворих на ХХН неоднозначні, а досліджень, що присвячені з'ясуванню залежності клапанної кальцифікації з пошкодженням ендотелію та/або порушеннями метаболізму в системі NO, вкрай недостатньо [56]. Водночас наводяться окремі дані [26] про зв'язок артеріальної жорсткості зі зміною вазореактивності у пацієнтів на ГД.

Наукові дослідження останніх років щодо патогенезу ККС у загальній популяції дали змогу в цілому визначити особливе значення ЕД у механізмах формування кальцифікуючого стенозу АК. Пошкодження/дисфункція ендотелію відіграє важливу роль як на етапі ініціації клапанної кальцифікації, так і індукції сигнальних шляхів диференціації міофібробластів у остеобласти [3, 13, 48, 53]. Загибель ендотеліоцитів відбувається за механізмами апоптозу і тісно пов'язана з вираженістю ендотеліального пошкодження [3]. Втрата клапанного ендотелію може сприяти КАК [48]. Висувається теорія [78], згідно з якою, формування останньої є відповіддю на пошкодження. *In vitro* у культурах ендотеліальних клітин посилена експресія Wnt-антагоніста пригнічує диференціацію ендотеліоцитів і розвиток мінералізуючого фенотипу інтерстиціальних клітин АК [79]. Кількість прогеніторних клітин і можливість поділу ендотеліальних клітин з віком знижуються, що зумовлює недостатність регенераторних механізмів і індукцію кальцифікуючого стенозу АК [53]. Старіння призводить до активації ендотеліальних клітин із накопиченням білків, які беруть участь у системі гемостазу,

зокрема PAI-1, та фактора Віллебранда, відтак – сприяє формуванню у клапанних міофібробластах ядер кальцифікації [78]. При формуванні кальцифікації і стенозу АК патологічний ангиогенез асоціюється з посиленою експресією ендотелієм таких профібротичних маркерів, як VEGF-A та TGF- $\beta$  [53]. Ендотелій АК може відігравати ключову роль у підтриманні нормального функціонування клапана [48]. Активацію процесів васкулогенезу у хворих на ХХН з коронарним атеросклерозом продемонстровано Nakano і співавт. [80].

Залучення системи L-аргінін–NO в патогенез кальцифікуючого стенозу АК може бути пов'язано з феноменом так званої NO-резистентності, активацією тромбоцитів, накопиченням ADMA – ендогенного конкурентного інгібітора eNOS – і зниженням продукції NO, формуванням прокоагулянтного і проагрегантного середовища [48]. Наводяться експериментальні дані [81] про роль співвідношення L-аргінін/NO в модуляції кальцифікуючого фенотипу інтерстиціальних клітин АК та ефективність NO-донації в ранніх протективних механізмах розвитку клапанної і судинної кальцифікації [72, 82]. Ефективність модуляції системи L-аргінін–NO як терапевтичної стратегії патогенетичного спрямування щодо прогресування кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН продемонстровано нами в клінічних умовах [26]. Отримані позитивні результати підтверджують значущу роль пошкодження/дисфункції ендотелію в механізмах ектопічної кальцифікації у хворих із хронічною дисфункцією нирок. У світлі нещодавно опублікованих нових наукових даних [83] про роль активації фактора 1, індукованого гіпоксією (HIF-1), в трансформації гладеньком'язових клітин судин до остеогенного фенотипу, перспективним вбачається дослідження NO-донації на механізми кальцифікації при ХХН, оскільки існує NO-залежна регуляція сигнальної трансдукції HIF-1 $\alpha$ , а саме: NO



сприяє убівітінізації і деградації зазначеного протеїну в умовах гіпоксії.

Дискутується роль механічного, осциляторного, пульсуючого та циклічного стресу в реалізації механізмів пошкодження ендотелію, запалення, сигнальних шляхів формування і прогресування ККС [84]. АГ при ХХН через механізми ЕД призводить до розвитку атеро- і артеріосклерозу, проте повідомлення щодо зв'язку підвищеного кров'яного тиску та кардіоваскулярної кальцифікації, зокрема у хворих, які перебувають на хронічному ГД, суперечливі [18, 42]. Наводяться дані [48] про посилену експресію ангіотензину II та зростання активності ангіотензинперетворювального ферменту в умовах кальцифікуючого стенозу АК.

Враховуючи зазначене вище, подальший розвиток вчення щодо ролі пошкодження/дисфункції ендотелію з урахуванням порушеного метаболізму NO та їх зв'язку з активністю запалення, системою гемостазу, змінами мінерального обміну в механізмах кальцифікації серцево-судинної системи при ХХН є вимогою сьогодення. Важливо зрозуміти, коли ЕД, пов'язана з зниженням ниркової функції, імплементується в складні процеси ектопічної кальцифікації – на етапі ініціації, прогресування чи впливу на механізми регенерації?

### **Атеросклероз і кардіоваскулярна кальцифікація**

Механізми клапанної кальцифікації і кальцифікації судин еластичного типу у хворих на ХХН тісно пов'язані, що підтверджено низкою досліджень [22, 23, 42]. Вважається [42], що ККС є маркером судинних захворювань і виразності атеросклерозу у більшості хворих із термінальною нирковою недостатністю (ТНН). В основі ККС лежать процеси багато в чому подібні до атеросклерозу, проте вони можуть бути не головними [13, 48]. На думку Волкова [22] кардіоваскулярна кальцифікація при ХХН зумовлена поєднанням атеросклерозу і фосфорно-кальцієвого

дисбалансу, причому на додіалізній стадії основний вклад робить атеросклероз, а на діалізній – порушення мінерального метаболізму. Кальцифікація великих артерій у хворих на ХХН швидше за все є результатом атеросклеротичного пошкодження, ніж безпосереднього впливу порушеного фосфорно-кальцієвого обміну [10].

Вплив ГД на ЕД як можливого механізму прискореного розвитку атеросклерозу у хворих із ТНН визначений недостатньо. Згідно з даними Meuer і співавт. [85], один сеанс ГД погіршував ендотеліозалежну вазодилатацію; в інших працях – остання не змінювалась [86] або покращувалась [87]. Вміст стабільних метаболітів NO після сеансу ГД змінювався [88-90], а дослідження, присвячені вивченню динаміки циркулюючих ендотеліальних клітин як морфологічного маркера пошкодження ендотелію протягом ГД, поодинокі [91]. Наводяться дані про зниження активності NOS і L-аргініну в лімфоцитах у хворих після сеансу ГД [92]. Відомо, що в реалізації механізмів ЕД при ХХН чільне місце відводиться ОС [76], інтенсивність якого посилюється у хворих із діалізоалежною ХХН, очевидно, через ГД-індуковане порушення вільнорадикального гомеостазу, що підтверджено в цілій низці досліджень [88, 89]. Разом з тим існують повідомлення про зниження проявів ОС внаслідок сеансу ГД [87, 92]. Зростання концентрації розчинної форми VEGF рецептора 1 після ГД спричиняє ЕД з обмеженими можливостями ангіогенезу [93]. Нами вперше в Україні показано [94], що маніфестація ОС з розвитком дефіциту NO і пошкодженням ендотелію внаслідок ГД-лікування можуть бути додатковими факторами прогресування атеро-, артеріосклерозу і кальцифікації у хворих із ТНН. Дані досліджень обґрунтували доцільність ендотеліопротекції, зокрема модуляції системи L-аргінін–NO, протягом сеансу ГД для усунення дефіциту субстрату та мінімізації негативних наслідків активації окисних і запальних процесів.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, патогенез кальцифікації серцево-судинної системи при ХХН має мультифакторну природу, надто складний, знаходиться на стадії вивчення, недостатньо визначеними є її пускові механізми. Перспективним вбачається використання комплексного, системного та інтегративного підходу до розробки етіології і патогенезу кардіоваскулярної кальцифікації як на додіалізній, так і діалізній стадіях ХХН із фокусом на вивчення порушень мінерального метаболізму, запалення і ЕД. Подальші експериментальні і клінічні дослідження дадуть змогу наблизитися до повного розуміння феномену ектопічної кальцифікації в умовах ХХН, оптимізувати її ранню діагностику, напрацювати програми профілактики і лікування таких хворих, стратифікувати ризик ураження серцево-судинної системи.

*The authors of this study, O.B. Susla, A.I. Gozhenko, J. Bergier, I.R. Mysula, M.I. Shved, O.M. Lykhodid, confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.*

**А.Б. Сусла, А.І. Гоженко, Й. Бергер, І.Р. Мисула, Н.І. Швед, А.Н. Лиходід**

## КАЛЬЦИФИКАЦИЯ СЕРДЦА И СОСУДОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК: ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА

Обобщены данные литературы и результаты исследований авторов о причинах и механизмах развития кальцификации сердечно-сосудистой системы при хронической болезни почек. Отмечается важная роль нарушения минерального метаболизма, воспаления, уремической интоксикации и повреждения эндотелия с развитием дефицита оксида азота в реализации путей формирования и прогрессирования эктопической кальцификации. Показано значимое влияние гемодиализного лечения на механизмы ускорения процессов атеро- и артериосклероза

у больных с терминальной почечной недостаточностью. Определена необходимость дальнейшей разработки этиологии и патогенеза кардиоваскулярной кальцификации в условиях хронической дисфункции почек с целью оптимизации ее ранней диагностики, внедрения новых эффективных стратегий профилактики и лечения, стратификации риска поражения сердечно-сосудистой системы. Ключевые слова: хроническая болезнь почек; сердечно-сосудистая система; кальцификация; факторы риска; патогенез; повреждение/дисфункция эндотелия.

**O.B. Susla<sup>1</sup>, A.I. Gozhenko<sup>2</sup>, J. Bergier<sup>3</sup>, I.R. Mysula<sup>1</sup>, M.I. Shved<sup>1</sup>, O.M. Lykhodid<sup>2</sup>**

## CALCIFICATION OF HEART AND VESSELS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE: PROBLEMS OF ETIOLOGY AND PATHOGENESIS

Literature data and our research results have been summarized, regarding the reasons and development mechanisms of cardiovascular system calcification in chronic kidney disease. The role of the disordered mineral metabolism, inflammation, uremic intoxication and endothelial damage with development of nitric oxide deficiency has been underlined in formation and progression of ectopic calcifications. Significant effect of hemodialysis treatment upon accelerated mechanisms of athero- and arteriosclerosis has been shown in patients with end-stage renal disease. There is a need of further studies on etiology and pathogenesis of cardiovascular calcifications in chronic renal dysfunction in order to optimize the early diagnosis, implementation of new effective preventive and treatment strategies, stratification of cardiovascular risk.

Key words: chronic kidney disease; cardiovascular system; calcification; risk factors; pathogenesis; endothelial damage/dysfunction.

<sup>1</sup>I.Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine;

<sup>2</sup>Ukrainian Scientific Research Institute of Transport Medicine, Odesa, Ukraine;

<sup>3</sup>Pope John Paul II State Higher School in Biala Podlaska, Poland.

## REFERENCES

1. Vervloet M, Cozzolino M. Vascular calcification in chronic kidney disease: different bricks in the wall. *Kidney Int.* 2017 Apr; 91(4):808-17.
2. Kolesnyk MO, Lapchyns'ka II, Tashchuk VK, Dyadyk OI, Kulyz'kyi MV. 2010. Cardiovascular complications in patients with chronic kidney disease. Kyiv: Polihraf Plyus, 224 p. [Ukrainian].
3. Rattazzi M, Bertacco E, Del Vecchio A, Puato M, Faggini E, Pauletto P. Aortic valve calcification in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Dec;28(12):2968-76.

4. Bover J, Evenepoel P, Ureña-Torres P, Vervloet MG, Brandenburg V, Mazzaferro S et al. Pro: Cardiovascular calcification are clinically relevant. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Mar;30(3):345-51.
5. London GM. Arterial calcification: cardiovascular function and clinical outcome. *Nefrologia*. 2011;31(6):644-7.
6. Peeters MJ, van den Brand JA, van Zuilen AD, Koster Y, Bots ML, Vervloet MG et al. Abdominal aortic calcification in patients with CKD. *J Nephrol*. 2017 Feb;30(1):109-18.
7. 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 Suppl*. 2009 Aug;(113):S1-130.
8. Schlieper G, Schurgers L, Brandenburg V, Reutelingsperger C, Floege J. Vascular calcification in chronic kidney disease: an update. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Jan;31(1):31-9.
9. Safder O, Al sharif S, Kari JA. Pediatric CKD and cardiovascular disease. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2014;14(3):177-84.
10. Valdivielso JM. Vascular calcification: types and mechanisms *Nefrologia*. 2011;31(2):142-7.
11. Zoccali C, London G. Con: Vascular calcification is a surrogate marker, but not the cause of ongoing vascular disease, and it is not a treatment target in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Mar;30(3):352-7.
12. Hruska K, Mathew S, Lund R, Fang Y, Sugatani T. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease: does phosphate qualify. *Kidney Int*. 2011 Apr;79 Suppl 121:S9-S13.
13. Kovalenko VN, Nesukay YeG, Titov YeYu. Acquired aortic stenosis: issues of etiology and pathogenesis. *Ukrayins'kyy kardiologichnyy zhurnal*. 2010;1:96-103. [Russian].
14. Aronov DM. Diffuse calcinosis of the arteries: its relation to atherosclerosis and focal arterial calcinosis. *Ter Arkh*. 1963 Apr;35:54-8.
15. Bazarnaya N. 1976. Arterial calcification in atherosclerosis. *Stavropol': kn. izd-vo*, 212 p. [Russian].
16. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis*. 1998 Apr;31(4):607-17.
17. Giachelli CM. The emergency role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int*. 2009 May;75(9):890-7.
18. Korotkiy DV, Gerasimchuk RP, Makeeva YI, Zaparitskaya OP, Zemchenkov AYu. Secondary hyperparathyroidism and cardiac valve calcification in patients with predialysis CKD stages and on the renal replacement therapy. *Nefrologiya i dializ*. 2011;13(2):89-95. [Russian].
19. Kendrick J, Chonchol M. The role of phosphorus in the development and progression of vascular calcification. *Am J Kidney Dis*. 2011 Nov;58(5):826-34.
20. Coen G, Mantella D, Sardella D, Beraldi MP, Ferrari I, Pierantozzi A et al. Asymmetric dimethylarginine, vascular calcification and parathyroid hormone serum levels in hemodialysis patients. *J Nephrol*. 2009 Sep-Oct;22(5):616-22.
21. Zemchenkov AYu, Gerasimchuk RP. Recommendations on CKD-MBD: succession, update and future (as a preface). *Nefrologiya i dializ*. 2011;13(1):20-30. [Russian].
22. Volkov MM. 2009. Significance of phosphorus-calcium metabolism disorders in the development of bone and cardiovascular pathology in patients with chronic kidney disease. Dr. med. sci. author's thesis. St. Petersburg, 44 p. [Russian].
23. Leskinen Y, Paana T, Saha H, Groundstroem K, Lehtimäki T, Kilpinen S et al. Valvular calcification and its relationship to atherosclerosis in chronic kidney disease *J Heart Valve Dis*. 2009 Jul;18(4):429-38.
24. Moe SM, Chen NX. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Feb;19(2):213-6.
25. Komaba H, Fukagawa M. Phosphate – a poison for humans? *Kidney Int*. 2016 Oct;90(4):753-63.
26. Susla OB. 2016. Clinical and pathogenetic substantiation of optimizing diagnosis, treatment and prevention of cardiovascular calcification in patients with chronic kidney disease. Dr. med. sci. author's thesis. Ternopil, 44 p. [Ukrainian].
27. Martynyuk LP. 2004. Clinical and pathogenetic variants of bone tissue's disturbances in chronic renal insufficiency: diagnosis, different programs of prophylaxis and treatment (clinical and experimental investigation). Dr. med. sci. author's thesis. Kyiv, 41 p. [Ukrainian].
28. Cannata-Andia JB, Roman-Garcia P, Hruska K. The connections between vascular calcification and bone health. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Nov;26(11):3429-36.
29. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli CM. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ Res*. 2011 Sep 2;109(6):697-711.
30. Torun D, Sezer S, Baltali M, Adam FU, Erdem A, Ozdemir FN et al. Association of cardiac valve calcification and inflammation in patients on hemodialysis. *Ren Fail*. 2005;27(2):221-6.
31. Simic-Ogrizovic S, Bogovac-Stanojevic N, Vuckovic M, Dopsaj V, Giga V, Kravljaca M et al. Risk factors associated with coronary artery calcification should be examined before kidney transplantation. *Tohoku J Exp Med*. 2012;226(2):137-44.
32. Schlieper G. Vascular calcification in chronic kidney disease: not all arteries are created equal. *Kidney Int*. 2014 Mar;85(3):501-3.
33. Dai XY, Zhao MM, Cai Y, Guan QC, Zhao Y, Guan Y, et al. Phosphate-induced autophagy counteracts vascular calcification by reducing matrix vesicle release. *Kidney Int*. 2013 Jun;83(6):1042-51.
34. Rong S, Zhao X, Jin X, Zhang Z, Chen L, Zhu Y et al. Vascular calcification in chronic kidney disease is induced by bone morphogenetic protein-2 via a mechanism involv-

- ing the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2014;34(6):2049-60.
35. Jean G, Chazot C. Sclerostin in CKD-MBD: one more paradoxical bone protein? *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Dec;28(12):2932-5.
  36. Ketteler M, Elder GJ, Evenepoel P, Ix JH, Jamal SA, Lafage-Proust MH et al. Revisiting KDIGO clinical practice guideline on chronic kidney disease – mineral and bone disorders: a commentary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. *Kidney Int*. 2015 Mar;87(3):502-28.
  37. Cozzolino M, Ureña-Torres P, Vervloet MG, Brandenburg V, Bover J, Goldsmith D et al. Is chronic kidney disease-mineral bone disorders (CKD-MBD) really a syndrome? *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Oct;29(10):1815-20.
  38. Mehrotra R, Peralta CA, Chen SC, Li S, Sachs M, Shah A et al. No independent association of serum phosphorus with risk for death or progression to end-stage renal disease in a large screen for chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013 Nov;84(5):989-97.
  39. Scialla JJ, Lau WL, Reilly MP, Isakova T, Yang HY, Crouthamel MH et al. Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney Int*. 2013 Jun;83(6):1159-68.
  40. Pelisek J, Hahntow IN, Eckstein HH, Ockert S, Reeps C, Heider P et al. Impact of chronic kidney disease on carotid plaque vulnerability. *J Vasc Surg*. 2011 Dec;54(6):1643-9.
  41. Ikee R, Honda K, Ishioka K, Oka M, Maesato K, Moriya H et al. Differences in associated factors between aortic and mitral valve calcification in hemodialysis. *Hypertens Res*. 2010 Jun;33(6):622-6.
  42. Bellasi A, Ferramosca E, Ratti C, Block G, Raggi P. Cardiac valve calcification is a marker of vascular disease in prevalent hemodialysis patients. *J Nephrol*. 2012 Mar-Apr;25(2):211-8.
  43. Susla O. Oxidative stress and systemic inflammation as important components of cardiac valve calcification in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 May; 27 Suppl 2:ii405.
  44. Massy ZA, de Zeeuw D. LDL cholesterol in CKD – to treat or not to treat? *Kidney Int*. 2013 Sep;84(3):451-6.
  45. Kraśniak A, Drozd M, Pasowicz M, Chmiel G, Kowalczyk-Michałek M, Szumilak D et al. Influence of microinflammation and oxidative stress on atherosclerosis progression and calcification in cardiovascular system of hemodialyzed patients during two years follow-up. *Przegl Lek*. 2007;64(3):140-7.
  46. Taki K, Takayama F, Tsuruta Y, Niwa T. Oxidative stress, advanced glycation end product, and coronary artery calcification in hemodialysis patients *Kidney Int*. 2006 Jul;70(1):218-24.
  47. Irtiuga OB, Zhiduleva EV, Dubrovskaja OB, Moiseeva OM. Concentration of osteoprotegerin and RANKL in blood serum of patients with aortic stenosis. *Kardiologija*. 2014;54(6):44-8.
  48. Sverdlov AL, Ngo DT, Chapman MJ, Ali OA, Chirkov YY, Horowitz JD. Pathogenesis of aortic stenosis: not just a matter of wear and tear. *Am J Cardiovasc Dis*. 2011;1(2):185-99.
  49. Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, Thiriet M, Janzen J, Zeller T et al. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *Eur Heart J*. 2014 Jun 14;35(23):1515-25.
  50. Zhao MM, Xu MJ, Cai Y, Zhao G, Guan Y, Kong W et al. Mitochondrial reactive oxygen species promote p65 nuclear translocation mediating high-phosphate-induced vascular calcification in vitro and in vivo. *Kidney Int*. 2011 May;79(10):1071-9.
  51. Miller JD, Chu Y, Brooks RM, Richenbacher WE, Peña-Silva R, Heistad DD. Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Sep 2;52(10):843-50.
  52. Byon CH, Javed A, Dai Q, Kappes JC, Clemens TL, Darley-Usmar VM et al. Oxidative stress induces vascular calcification through modulation of the osteogenic transcription factor Runx2 by AKT signaling. *J Biol Chem*. 2008 May 30;283(22):15319-27.
  53. Olszowska M. Pathogenesis and pathophysiology of aortic valve stenosis in adults. *Pol Arch Med Wewn*. 2011 Nov;121(11):409-13.
  54. Moradi H, Sica DA, Kalantar-Zadeh K. Cardiovascular burden associated with uremic toxins in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2013;38(2):136-48.
  55. Bellien J, Fréguin-Bouilland C, Joannidès R, Hanoy M, Rémy-Jouet I, Monteil C et al. High-efficiency on-line haemodiafiltration improves conduit artery endothelial function compared with high-flux haemodialysis in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Feb;29(2):414-22.
  56. Susla OB. Activity of chronic inflammation and endothelial damage in patients with cardiac valve calcification in dialysis-dependent chronic kidney disease *Ukrayins'kyi zhurnal nefrolohiyi ta dializu*. 2014;4:59-64. [Ukrainian].
  57. Drüeke TB, Olgaard K. Report on 2012 ISN Nexus Symposium: 'Bone and the Kidney'. *Kidney Int*. 2013 Apr;83(4):557-62.
  58. Shroff R. 2012. Mechanism of vascular calcification in CKD. *Proceeding of the ISN Nexus Symposium 2012 «Bone and the Kidney»*. Copenhagen, P. 24.
  59. Di Marco GS, König M, Stock C, Wiesinger A, Hillebrand U, Reiermann S et al. High phosphate directly affects endothelial function by downregulating annexin II. *Kidney Int*. 2013 Feb;83(2):213-22.
  60. Buendía P, Montes de Oca A, Madueño JA, Merino A, Martín-Malo A, Aljama P et al. Endothelial microparticles mediate inflammation-induced vascular calcification. *FASEB J*. 2015 Jan;29(1):173-81.
  61. Susla O, Gozhenko A, Mysula I, Shved M. Remodeling of carotid arteries and endothelial dysfunction in patients with end-stage renal disease. *NDT Plus*. 2010 Jun;3(Suppl 3):iii179.
  62. Gozhenko AI, Susla AB. The functional state of endothelium in patients with carotid artery calcification on chronic hemodialysis. *Nefrologiya*. 2011;15(1):37-42. [Russian].

63. Susla AB. Endothelial dysfunction and carotid artery calcification in patients with predialysis chronic kidney disease. *Meditsina i obrazovaniye v Sibiri: elektronnyy nauchnyy zhurnal*. 2013;4. Available from: [http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=1103](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1103) [Russian].
64. Rashid G, Bernheim J, Green J, Benchetrit S. Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007 Apr;292(4):F1215-8.
65. Wu M, Tang RN, Liu H, Pan MM, Liu BC. Parathyroid hormone-mediated chondrocyte transition of endothelial cells promotes mediate calcification in experimental secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 May;28 Suppl 1:i34.
66. Munoz Mendoza J, Isakova T, Cai X, Bayes LY, Faul C, Scialla JJ et al. Inflammation and elevated levels of fibroblast growth factor 23 are independent risk factors for death in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2017 Mar;91(3):711-19.
67. Galperin TA, Cronin AJ, Leslie KS. Cutaneous manifestation of ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Jan;9(1):201-18.
68. Kramann R, Brandenburg VM, Schurgers LJ, Ketteler M, Westphal S, Leisten I et al. Novel insight into osteogenesis and matrix remodeling associated with calcific uremic arteriolopathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Apr;28(4):856-68.
69. Zawada AM, Rogacev KS, Heine GH. Clinical relevance of epigenetic dysregulation in chronic kidney disease-associated cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Jul;28(7):1663-71.
70. Lang F, Ritz E, Voelkl J, Alesutan I. Vascular calcification – is aldosterone a culprit? *Nephrol Dial Transplant*. 2013 May;28(5):1080-4.
71. Majer JA. Endothelial cells and magnesium: implications in atherosclerosis. *Clin Sci (Lond)*. 2012 May;122(9):397-407.
72. Kanno Y, Into T, Lowenstein CJ, Matsushita K. Nitric oxide regulates vascular calcification by interfering with TGF- $\beta$  signaling. *Cardiovasc Res*. 2008 Jan;77(1):221-30.
73. Bubnova MG. Pleiotropic effects of the super selective  $\beta_1$ -blocker nebivolol in the treatment of arterial hypertension and its complications. *Consilium Medicum*. 2007; 9(9):52-60. [Russian].
74. Grekas D, Economou H, Makedou A, Destanis E, Theodoridou A, Avdelidou A et al. Association between hyperhomocysteinemia and ultrasonographic atherosclerotic indices of carotid arteries in chronic hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract*. 2005;101(4):c180-6.
75. Aggarwal HK, Jain D, Lathar M, Yadav RK, Sawhney A. Lipoproteine-A and carotid intima media thickness as cardiovascular risk factors in patients of chronic kidney disease. *Ren Fail*. 2010 Jul;32(6):647-52.
76. Loboda OM, Krasnyuk IV, Alyeksyeyeva VV, Korol' LV, Driyans'ka VYe, Dudar IO. Relationship of lipid peroxidation processes and chronic inflammation with atherosclerotic vascular changes and indicators of endothelial dysfunction in patients with CKD stages II-IV. *Ukrayins'kyy zhurnal nefrolohiyi ta dializu*. 2015;1:13-20. [Ukrainian].
77. Janda K, Krzanowski M, Gajda M, Dumnicka P, Fedak D, Grzegorz L et al. Asymmetric dimethylarginin as a risk factor for radial artery calcification in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 May;29 Suppl 3:iii237.
78. Virmani R, Joner M, Sakakura K. Recent Highlights of ATVB: calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Jul;34(7):1329-32.
79. Cheng SL, Shao JS, Behrmann A, Krcchma K, Towler DA. Dkk1 and MSX2-Wnt7b signaling reciprocally regulate the endothelial-mesenchymal transition in aortic endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013 Jul;33(7):1679-89.
80. Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, Onimaru M, Fujii H, Itabe H et al. Chronic kidney disease is associated with neovascularization and intraplaque hemorrhage in coronary atherosclerosis in elders: results from the Hisayama Study. *Kidney Int*. 2013 Aug;84(2):373-80.
81. Bertacco E, Millioni R, Arrigoni G, Faggini E, Iop L, Puato M et al. Proteomic analysis of clonal interstitial aortic valve cells acquiring a pro-calcific profile. *J Proteome Res*. 2010 Nov 5;9(11):5913-21.
82. Kennedy JA, Hua X, Mishra K, Murphy GA, Rosenkranz AC, Horowitz JD. Inhibition of calcifying nodule formation in cultured porcine aortic valve cells by nitric oxide donors. *Eur J Pharmacol*. 2009 Jan 5;602(1):28-35.
83. Moka S, Larivière R, Lamalice L, Gobeil S, Cornfield DN, Agharazii M et al. Hypoxia-inducible factor-1 plays a role in phosphate-induced vascular smooth muscle cell calcification. *Kidney Int*. 2016 Sep;90(3):598-609.
84. Balachandran K, Sucusky P, Yoganathan AP. Hemodynamics and mechanobiology of aortic valve inflammation and calcification. *Int J Inflamm*. 2011;2011:263870. doi: 10.4061/2011/263870
85. Meyer C, Heiss C, Drexhage C, Kehmeier ES, Balzer J, Mühlfeld A et al. Hemodialysis-induced release of hemoglobin limits nitric oxide bioavailability and impair vascular function. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Feb 2;55(5):454-9.
86. Engelberger RP, Teta D, Henry H, De Senarclens O, Dischl B, Liaudet L, et al. Hemodialysis acutely reduces the plasma levels of ADMA without reversing impaired NO-dependent vasodilatation. *Clin Sci (Lond)*. 2009 Aug 24;117(8):293-303.
87. Khaira A, Mahajan S, Kumar A, Saraya A, Tiwari SC, Prakash S et al. Endothelial function and oxidative stress in chronic kidney disease of varying severity and effect of acute hemodialysis. *Ren Fail*. 2011;33(4):411-7.
88. Varan HI, Dursun B, Dursun E, Ozben T, Suleymanlar G. Acute effects of hemodialysis on oxidative stress parameters in chronic uremic patients: comparison of two dialysis membranes. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2010;3:39-45.
89. Errakonda PR, Paladugu R, Bitla AR, Musturu SM, Lak-

- shman J, Pemmaraju SR et al. Effect of a single hemodialysis session on endothelial dysfunction. *J Nephrol*. 2011 Jan-Feb;24(1):83-90.
90. Migliacci R, Falcinelli F, Imperiali P, Floridi A, Nenci GG, Gresele P. Endothelial dysfunction in patients with kidney failure and vascular risk factors: acute effects of hemodialysis. *Ital Heart J*. 2004 May;5(5):371-7.
91. Koç M, Bihorac A, Segal MS. Circulating endothelial cells as potential markers of the state of the endothelium in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003 Oct;42(4):704-12.
92. Ivanochko RB, Sklyarov OYa. Status of synthase/arginase system and oxidative processes in lymphocytes lysate in blood of patients with chronic renal insufficiency after the session of hemodialysis. *Medychna khimiya*. 2014;16(2):26-30. [Ukrainian].
93. Di Marco GS, Pavenstädt H, Brand M. Soluble Flt-1 release response to heparin use: implications for dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Jun;29(6):1112-5.
94. Gozhenko AI, Susla OB, Klym AA, Yaremchuk OZ. Effect of a hemodialysis session on structural and functional state of endothelium in patients with end-stage renal disease. *Ukrayins'kyi zhurnal nefrolohiyi ta dializu*. 2013;1 Suppl 1:102-7. [Ukrainian].

*Матеріал надійшов до  
редакції 02.11.2016*