

УДК 616.61-008.64-036.12-006.327;612.398

## ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК И ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ: ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫЕ СВЯЗИ

© *Кямаля Низамитдиновна Наджафова, Юрий Романович Ковалев,  
Елена Анатольевна Курникова, Владимир Анатольевич Исаков*

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.  
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

**Контактная информация:** Курникова Елена Анатольевна — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. E-mail: kurnikovaelena221281@yandex.ru

---

**РЕЗЮМЕ.** В работе на основании данных литературы рассматривается проблема вторичного гиперпаратиреоза у больных с хронической болезнью почек. Обсуждается роль изменения секреции кальцитриола, влияние его на уровни ионизированного кальция и фосфора, а также процессы нарушения функции кальциевых и кальцитриоловых рецепторов, значение ранних маркеров хронической болезни почек — белка Klotho и фактора роста фибробластов. Рассматриваются механизмы взаимодействия паратгормона и паратгормон-подобных пептидов с рецепторными клетками, роль вторичных мессенджеров. Обсуждается влияние этих механизмов на клинические проявления заболевания.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** паратгормон; хроническая болезнь почек; паратгормон-подобные пептиды; кальций; фосфор; белок Klotho; фактор роста фибробластов.

---

## CHRONIC KIDNEY DISEASE AND SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM: CAUSES AND RESULTS RELATIONSHIPS

© *Kyamalya N. Nadzhafova, Yuriy R. Kovalev, Yelena A. Kurnikova, Vladimir A. Isakov*

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

**Contact information:** Yelena A. Kurnikova — MD, PhD, Associate Prof. of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman of Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: kurnikovaelena221281@yandex.ru.

---

**ABSTRACT:** Based on the literature data, the problem of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease is considered. We discuss the role of changes in calcitriol secretion, its effect on the levels of ionized calcium and phosphorus, as well as processes of dysfunction of calcium and calcitriol receptors, the importance of early markers of chronic kidney disease — Klotho protein and fibroblast growth factor. The mechanisms of interaction between parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptides with receptor cells, the role of secondary messengers are considered. The influence of these mechanisms on the clinical manifestations of the disease is discussed.

**KEYWORDS:** parathyroid hormone; chronic kidney disease; parathyroid hormone-related peptides; calcium; phosphorus; Klotho protein; fibroblast growth factor.

---

## ВВЕДЕНИЕ

Число пациентов, получающих заместительную почечную терапию, ежегодно возрастает. Совершенствование нефрологической помощи и методов диализной терапии позволило существенно улучшить прогноз при хронической болезни почек (ХБП)[4]. Однако нарушения минерального и костного метаболизма, паратиреоидная гиперплазия с чрезмерным синтезом и секрецией паратиреоидного гормона, ПГ) оказывают мощное воздействие на заболеваемость и смертность диализных пациентов. Повышение риска смерти у пациентов с высоким содержанием интактного ПГ выявлено в ряде исследований, в том числе в европейском исследовании ARO (Analyzing data, Recognizing excellence, Optimizing outcomes) с участием 7970 пациентов, находящихся на гемодиализе. По полученным данным, риск смерти возрастал в два раза у пациентов с максимальным уровнем интактного ПГ (> 600 пг/мл) и почти на 50% у пациентов с минимальным уровнем (< 75 пг/мл) [9].

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) представляет собой адаптивный ответ на прогрессирующее нарушение обмена фосфора, кальция и витамина D при ХБП [6]. При этом продукция ПГ повышается уже при начальных стадиях заболеваний почек, когда уровень Са и Р остается в пределах нормальных значений [10]. У некоторых больных увеличение концентрации ПГ возникает еще при клиренсе креатинина от 60 до 80 мл/мин [22], то есть повышение уровня сывороточного ПГ может появиться раньше, чем изменение показателей экскреторной функции почек, определяемое по крови. Какова же последовательность изменений в организме больных с ХБП и ВГПТ, каковы взаимодействия этих патологических процессов? Для ответа на этот вопрос необходимо рассмотреть механизмы формирования ВГПТ.

## ПАТОГЕНЕЗ ВГПТ

Представления о патогенезе ВГПТ постоянно меняются, совершенствуются знания о факторах развития этого сложного процесса. В развитии ВГПТ выделяют несколько звеньев: уменьшение синтеза и активности кальцитриола, уменьшение уровня ионизированного кальция плазмы крови ( $Ca^{2+}$ ), повышение содержания фосфора в плазме, снижение чувствительности паращитовидных желез к действию кальцитриола и кальция, развитие резистентности органов-мишеней к действию ПГ

[24]. Остановимся подробнее на каждом из звеньев патогенеза ВГПТ.

Кальцитриол — активная форма витамина D, является ключевым регулятором паратиреоидной функции, стимулируя синтез Са-связывающего белка, способствует аккумуляции Са клетками слизистой тонкого кишечника и костной ткани. Активируя  $\alpha$ 1-гидроксилазу проксимальных канальцев почек, ПГ способствует синтезу кальцитриола, вместе с которым усиливает всасывание Са в кишечнике.

Кальцитриол осуществляет свое действие посредством связывания со специфическими ядерными рецепторами клеток-мишеней к витамину D. Ингибируя ген транскрипции ПГ, кальцитриол уменьшает пролиферацию клеток ПЩЖ [18] и может индуцировать апоптоз клеток [10]. В почках и ПЩЖ кальцитриол регулирует синтез иРНК рецепторов к кальцитриолу [18]. Как было отмечено выше, процесс синтеза кальцитриола из неактивного витамина D нарушается при заболеваниях почек. Дефицит кальцитриола является начальным звеном патогенеза ВГПТ и вызывает снижение всасывания кальция и фосфора в кишечнике, уменьшение супрессивного эффекта на синтез и секрецию ПГ по механизму отрицательной обратной связи. [22].

С другой стороны, кальцитриол самостоятельно влияет на гладкую мускулатуру сосудов. По одним данным он стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [16], по другим — подавляет инкорпорацию в них  $H_3$ -тимидина, то есть рост, стимулированный эпидермальным фактором роста [9]. Таким образом, колебания уровня кальцитриола могут вызвать ослабление роста гладкомышечного слоя сосудистой стенки, либо наоборот его усиление [1]. Усиление, в свою очередь, может привести к уменьшению просвета сосудов, в том числе сосудов почек, и впоследствии — к ухудшению почечного кровотока и прогрессированию ХБП.

Отдельно изучалась роль кальцитриола в процессах атерогенеза. Риск развития атеросклероза у больных ХБП в несколько раз выше, чем в популяции. Уже на ранних стадиях ХБП повышается уровень триглицеридов и снижается уровень липопротеидов высокой плотности [2]. Есть исследования, определившие прямую корреляцию между концентрацией витамина  $D_3$  (предшественник кальцитриола) и содержанием в крови аполипопротеина А-1 и липопротеидов высокой плотности, и обратную зависимость между уровнем кальцитриола и уровнем триглицеридов, а также липопротеидов

теидов очень низкой плотности. Более того, выяснилось, что витамин D<sub>3</sub> может ингибировать функцию макрофагов и тем самым подавлять атерогенный процесс [15]. Следовательно, недостаточность активных метаболитов витамина D может способствовать развитию атеросклероза [1], который также может усугубить течение ХБП.

Регулирующее воздействие ионизированного внеклеточного кальция в разных органах осуществляется посредством Ca-рецепторов. Активация этих рецепторов ведет к стимуляции фосфолипазы C, в результате чего повышается уровень инозитол-1,3,5-трифосфата, способствующего мобилизации кальция из внутриклеточных депо и накоплению цитозольного Ca<sup>2+</sup>.

В ПЩЖ внеклеточный Ca<sup>2+</sup> в концентрации 1 ммоль/л определяет «контрольную точку» (set-point) высвобождения ПГ, контролируя синтез и секрецию гормона, изменения которых зависят от малейших колебаний Ca<sup>2+</sup> плазмы, регулирует скорость деградации ПГ в ПЩЖ. Активация Ca-рецепторов также ингибирует аккумуляцию внутриклеточного цАМФ [8]. Это означает, что для подавления аденилатциклазной активности клеток ПЩЖ, а следовательно и синтеза ПГ, требуется большая концентрация Ca<sup>2+</sup>. Есть предположение о наличии прямого действия Ca<sup>2+</sup> на клетки ПЩЖ. Частично этот эффект объясняется влиянием Ca<sup>2+</sup> на мембранный потенциал паратиреоидных клеток [14].

В почках через Ca-рецепторы регулируется экскреция кальция, которая возрастает при повышении уровня Ca<sup>2+</sup> плазмы. Нарушение экспрессии этих рецепторов играет роль в патогенезе ВГПТ. Кроме того, активация Ca-рецепторов, возможно, лежит в основе контроля синтеза кальцитриола почками в результате изменения концентрации Ca<sup>2+</sup> плазмы и независимо от ПГ [30]. Kifor O. et al., используя иммунохимические методы, продемонстрировали снижение количества Ca-рецепторов в ПЩЖ у пациентов с уремией, что способствует снижению чувствительности ПЩЖ к кальцию [14]. Особенно резкое уменьшение числа Ca-рецепторов наблюдалось в узлах гиперплазии ПЩЖ [8]. Описанные механизмы ведут к усилению секреторной активности ПЩЖ и повышению уровня ПГ.

Считают, что гиперфосфатемия играет главную роль в прогрессировании ХБП, развитии ВГПТ и ренальной остеодистрофии [18]. Количество фосфора, экскретируемое почками, определяется двумя процессами: ультрафиль-

трацией и реабсорбцией. В результате уменьшения массы действующих нефронов при ХБП и соответственно уменьшения суммарной величины ультрафильтрации и фильтрационного заряда фосфора, постоянство концентрации фосфора в крови при ХБП поддерживается путем снижения его реабсорбции. Установлено, что реабсорбция фосфора в проксимальных канальцах осуществляется посредством Na/Pi — сопереносчиков типа I и II, активность которых регулируется ПГ [24]. Когда повышенный уровень ПГ больше не способен компенсировать сниженную фосфор-экскретирующую функцию почек — развивается гиперфосфатемия, которая способствует снижению ионизированного Ca<sup>2+</sup> в результате уменьшения синтеза кальцитриола из витамина D<sub>3</sub>, соответственно, снижения всасывания кальция в кишечнике и метастатической кальцификации (отложение депозитов фосфата кальция в тканях) [15].

Фосфор плазмы непосредственно стимулирует секрецию ПГ и гиперплазию клеток ПЩЖ независимо от Ca<sup>2+</sup> и кальцитриола [24]. Другой механизм действия гиперфосфатемии — прямое влияние на рецепторы кальцитриола (КТ-рецепторы) и нарушение связывания кальцитриола его рецепторами. Развивается резистентность КТ-рецепторов к действию гормона и с увеличением уровня фосфора снижается связывание кальцитриола с рецепторами. Кроме того, гиперфосфатемия способствует снижению числа Ca-рецепторов [7], через которые Ca может стимулировать синтез кальцитриола в почках. Гиперфосфатемия также ингибирует 1α-гидроксилазу, осуществляющую синтез активной формы витамина D.

Парацитовидные железы при уремии теряют чувствительность к Ca и кальцитриолу в результате потери рецепторов, причем гиперфосфатемия уменьшает число и Ca-, и КТ-рецепторов [15], а секреция ПГ становится постоянно высокой. Чем больше размеры ПЩЖ, тем меньше в них рецепторов к кальцитриолу. Таким образом, повышенный уровень фосфора может влиять на снижение рецепторов к КТ через увеличение размеров ПЩЖ.

В последние годы внимание исследователей привлечено к ранним биомаркерам ХБП. Этими маркерами являются белок *Klotho* и фактор роста фибробластов (Fibroblast Growth Factor — FGF23), которые принимают участие в метаболизме фосфора, кальция и витамина D при ХБП. В физиологических условиях FGF23 контролирует экскрецию фосфатов почками в соответствии с потребностями организма. Кро-

ме того, FGF23 влияет на синтез витамина D путем ингибирования 1 $\alpha$ -гидроксилазы, которая превращает неактивный витамин D в кальцитриол. Увеличение кальцитриола способствует всасыванию кальция и фосфора в желудочно-кишечном тракте. Прирост концентрации кальция и кальцитриола влияет на параситовидную железу — подавляется действие ПГ и увеличивается экскреция кальция с мочой [5]. FGF23 ингибирует реабсорбцию фосфора в проксимальном канальце и таким образом увеличивает его клиренс и подавляет секрецию ПГ на ранних стадиях заболевания почек. Прогрессирующее снижение функции почек приводит к ограничению ответа на увеличенный уровень FGF23, и уровень сыровоточного фосфора остается высоким [6]. Белок Klotho служит в качестве высокоаффинного рецептора для FGF23. Изменения концентрации белка Klotho (снижение) и FGF23 (повышение) начинаются уже со II–III стадии ХБП и являются более ранними маркерами прогрессирования данного заболевания — в отличие от уровней ПГ и фосфора [11].

Кальцификация внеклеточного вещества является комплексным и многофакторным процессом, который ограничен влиянием матричных протеинов [23] и регулируется ингибиторами и активаторами кальцификации и формирования костей. Феномен сосудистой кальцификации при ХБП известен очень давно. Сегодня очевидно, что данный феномен начинает формироваться очень рано, по существу, задолго до того, как лабораторные признаки нарушений фосфорно-кальциевого обмена становятся очевидными: в качестве инициального этапа их патогенеза выступают нарушения транспорта Na/Pi на уровне сосудистой гладкомышечной клетки, в последующем дополняемые нарастающими отложениями кальция в стенке сосудов [17].

## РЕЦЕПТОРЫ И ЭФФЕКТЫ ПГ

Эффект ПГ реализуется через взаимодействие с клеточными рецепторами. В настоящее время открыто два типа данных рецепторов. Рецепторы типа 1 являются общими для ПГ и белков семейства ПГ (или ПГ-подобных пептидов — ПГпП). ПГ/ПГпП рецепторы типа 1 принадлежат к семейству G-протеинсвязанных рецепторов. Они обнаружены в различных органах и тканях: почках, костях, гладкомышечных клетках сосудов и т.д. Однако эффекты ПГ и ПГпП в различных тканях варьируют [13]. Это достигается благодаря спо-

собности ПГ и ПГпП воздействовать через рецепторы на разнообразные вторичные мессенджеры. Наиболее хорошо изученным механизмом действия ПГ является аденилатциклазный путь: через G-белки активируется аденилатциклаза, накапливается цАМФ, который посредством цитоплазматических и ядерных протеинкиназ регулирует клеточные биосинтетические процессы. Так, например, в остеоцитах ПГ тормозит синтез структурных белков, способствует высвобождению гидролитических ферментов, вызывая солубилизацию нерастворимых солей кальция. На интерстициальные клетки и остеокласты ПГ действует косвенно — посредством паракринных и других факторов, продуцируемых остеобластами. С другой стороны, ПГ может оказывать свои эффекты через фосфоинозитидный путь. Главными посредниками последнего являются фосфолипаза С (этот путь, в определенном смысле антагонистичен аденилатциклазному), и кальмодулин. Предполагают, что направленность действия ПГ может зависеть от соотношения концентраций цАМФ и кальмодулина и определяется фенотипом клетки и строением G-белков [27].

ПГ-рецепторы типа 2, открытые относительно недавно, были обнаружены в тканях мозга, яичек, в плаценте и гладкомышечных клетках. Есть данные о выявлении этих рецепторов также в экзокринной ткани поджелудочной железы, в эндотелии сердца и кровеносных сосудов, в легких и сосудистом полюсе почечных клубочков [28]. Они не чувствительны к ПГпП и активируются лигандом, продуцируемым гипоталамусом. Стимуляция рецепторов типа 2 вызывает увеличение внутриклеточного свободного кальция, но не цАМФ. Роль этих рецепторов до конца не выяснена [28, 27]. Предполагалось их участие в регуляции секреции гормона роста, высвобождении гипоталамических гормонов, сердечно-сосудистой и почечной гемодинамики (Parasani M.R. et al., 2004). Считается, что в почках экспрессия рецепторов ограничивается клубочковыми и другими сосудистыми клетками и не распространяется на канальцевые эпителиальные клетки.

Начальный этап действия ПГ на эффекторные клетки — стимуляция вхождения в них Ca<sup>2+</sup> из тканевой жидкости — предшествует дальнейшему гиперкальциемическому действию ПГ. При вызванном хронической уремией ВГПТ наблюдается именно повышение внутриклеточного Ca<sup>2+</sup>, то есть хроническое действие ПГ напоминает первую фазу активности гормона. Повышение уровня цитоплазматиче-

ского  $Ca^{2+}$  из-за избыточной секреции ПГ было продемонстрировано у больных с уреимией: повышение  $Ca^{2+}$  тромбоцитов коррелировало с плазменной концентрацией ПГ [21]. Qing et al. на модели крыс с уреимией выявили повышенную концентрацию  $Ca^{2+}$  в кардиомиоцитах, вызывающую ингибирование инсулиноподобного фактора роста. Этот процесс регрессировал после паратиреоидэктомии [20].

В результате взаимодействия ПГ с рецепторами ПГ/ПГпП 1 типа и G-протеин-опосредованной стимуляции аденилатциклазы в клетке из АТФ образуется цАМФ, который поддерживает в открытом состоянии Са-каналы, обеспечивая увеличение поступления в клетку внеклеточного  $Ca^{2+}$  [13]. Таким образом, наиболее важным механизмом действия ПГ, поддерживающим высокую концентрацию  $Ca^{2+}$  в клетках, считается повышенное поступление внеклеточного  $Ca^{2+}$  в цитоплазму — эффект, который может имитироваться ионофорами кальция и блокироваться верапамилом. По другим данным, в некоторых клетках паратгормон через цАМФ-опосредованные реакции ингибирует потенциал-зависимые Са-каналы а-типа [29]. С другой стороны, ПГ может активировать фосфо-инозитид-кальциевую систему. Вторым посредником этого пути — 1,4,5-инозитолтрифосфат, способствует мобилизации  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных депо, что приводит к увеличению цитозольного  $Ca^{2+}$ . Как уже упоминалось, тип реакции, запускаемой в результате

взаимодействия ПГ с рецептором, зависит от фенотипа клетки и строения G-белков [9, 27]. Кроме того, увеличение внутриклеточного  $Ca^{2+}$  под влиянием ПГ связано и с нарушением вытеснения последнего из клетки. Как было обнаружено Smogorzewski M. et al. [26], ПГ возбуждает окислительное фосфорилирование и тем самым уменьшает продукцию АТФ. В результате этого ослабляется действие  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФ-азы и  $Ca^{2+}$ -АТФ-азы (а увеличение при этом  $Na^+$  ведет к снижению вытеснения  $Ca^{2+}$  из клетки). Все это приводит к длительному повышению уровня внутриклеточного  $Ca^{2+}$  и объясняет токсические реакции, наблюдаемые при уремическом ВГПТ. Любопытно отметить, что часть эффектов очень высоких концентраций ПГ подобна влияниям местных гормонов — ПГпП [25].

Приводятся также данные исследований на животных, показавшие, что почечная дисфункция без ВГПТ сама индуцирует нарушение работы остеобластов и остеогенеза. Резистентность костной ткани к ПГ при заболеваниях почек, по мнению авторов, развивается даже при нормальном или низком уровне ПГ, возможно в результате нарушения регуляции ПГ/ПГпП рецепторов и дисфункции остеобластов [12].

ПГ, являясь уремическим токсином, оказывает воздействие на функционирование многих органов и систем. Развитие гиперпаратиреоза и нарушения фосфорно-кальциевого обмена при

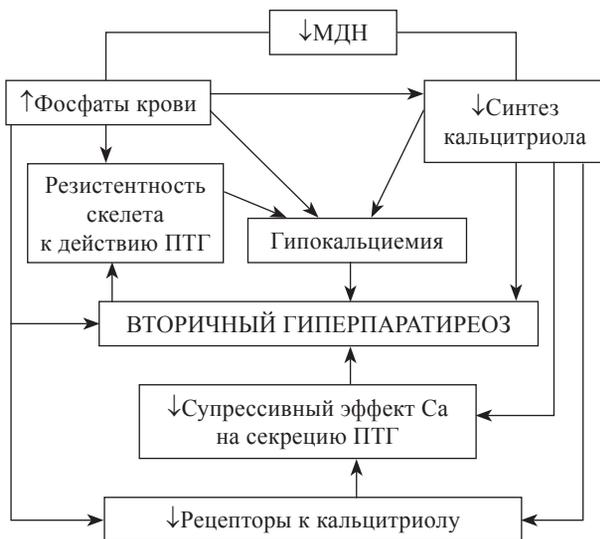


Рис. 1. Схема формирования ВГПТ при ХБП [3]

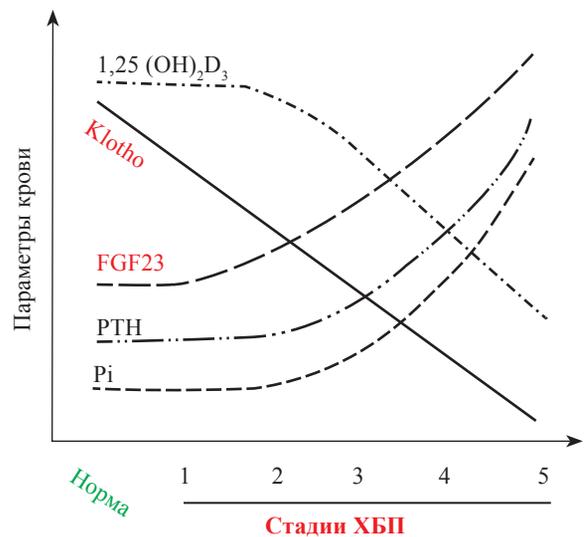


Рис. 2. Изменение параметров крови при различных стадиях ХБП [5].  $1,25(OH)_2D_3$  — кальцитриол, FGF23 — фактор роста фибробластов, PTH — паратгормон, Pi — фосфат-ион.

водят к остеодистрофиям, остеопорозу, метастатической внескелетной кальцификации мягких тканей, стенок сосудов, сердечных клапанов и проводящей системы, миокарда, энцефалопатии, влияет практически на все клетки гемопоэза, нарушения секреции инсулина [17].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В патогенезе ВГПТ, развивающегося на фоне ХБП, обнаружено много перекрестных влияний. Каждое звено в цепи формирования ВГПТ имеет несколько точек пересечения с остальными звеньями. В развитии ВГПТ имеются механизмы, которые сами по себе могут влиять на почечный кровоток прямо или опосредованно через системное кровообращение. Информация о роли рецепторов ПГ 2 типа недостаточна, а о рецепторах типа 1 вариabельна, их эффект зависит от концентрации, типа клетки-мишени, структуры белков мембраны клеток, количественного соотношения вторичных мессенджеров. Резистентность рецепторов органов и тканей при данной патологии, по некоторым данным, возникает еще до появления электролитных и гормональных расстройств. Очевидно, патогенез ВГПТ сложнее, чем представлялось ранее. Высокая смертность больных с данной патологией привлекает внимание к обсуждаемой проблеме. Дальнейшее ее изучение позволит совершенствовать методы лечения и тактику ведения таких пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Волгина Г. В., Перепеченых Ю.В. Роль паратиреоидного гормона и витамина D в развитии кардиоваскулярных нарушений при хронической почечной недостаточности. *Нефрология и диализ*. 2000; Т. 2(3): 131–138.
2. Ковалев Ю.Р. *Болезни почек, часть 2. Учебное пособие для студентов лечебного факультета*. СПб.: СПб-ГПМУ; 2019.
3. Корниенко В.А., Утин А.С. Основные пути коррекции вторичного гиперпаратиреоза при хронических заболеваниях почек. *Лекарственный вестник*. 2011; Т. 6. N4(44): 15–20.
4. Лесовой В. Н., Андоньева Н.М., Валковская Т.Л. Хроническая болезнь почек и гиперпаратиреоз. Урология, андрология, нефрология. *Материалы научно-практической конференции*. Харьков; 2016: 48–49.
5. Мельник О.О. Белок Klotho и фактор роста фибробластов FGF23 как маркеры хронической болезни почек. *Почки*. 2017; Т. 6(3): 132–138.
6. Штандель В.С., Волгина Г.В., Балкарова О.В, Ловчинский Е.В. Кальцимитетики — новый этап в лечении гиперпаратиреоза. *Лечащий врач*. 2011; N3: 1–4.
7. Brown E.M., Pollak M., Riccardi D.V., Herbert S.C. Characterization of an extracellular Ca-sensing receptor from parathyroid and kidney: new insights into the physiology and pathophysiology of calcium metabolism. *Nephrol Dial Transplant*. 1994; N9: 1703–1706.
8. Brown E.M., Pollak M., Seidma M.C. et al. Calcium-Ion-Sensing Cell-Surface Receptors. *N Engl J Med*. 1995; N333: 234.
9. Floege J., Kim J., Ireland E. et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2011; 26(6): 1948–1955.
10. Fukagawa M. Resistance of parathyroid cell to calcitriol as a cause of parathyroid hyperfunction in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1995; N2: 316–319.
11. Hu M.C., Kuro-o M., Moe O.W. Klotho and Chronic Kidney Disease. *Contrib Nephrol*. 2013; N180: 47–63.
12. Iwasaki-Ishizuka Y., Yamato H., Nii-Kono T., Kurokawa K., Fukagawa. Downregulation of parathyroid hormone receptor gene expression and osteoblastic dysfunction associated with skeletal resistance to parathyroid hormone in a rat model of renal failure with low turnover bone. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20(9): 1904–11.
13. Juppner H., Abou Samra A., Freeman M. A G-protein-linked receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-8related peptide. *Science*. 1991; N254: 1024–1026.
14. Kifor O., Moore F.D., Wang P. et al. Reduced immunostaining for the extracellular Ca-sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; N81: 1598–1606.
15. Maccarthy E.P., Jamashita W., Hsu A., Oor B.S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and rat vascular smooth muscle growth. *Hypertension*. 1997; N13: 954–959.
16. Mitsuhashi T., Morris R.C., Ives H.E. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates growth of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest*. 1991; N87: 1889–1895.
17. Moe S., Chen N. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008; N19: 213–216.
18. Naveh-Manly T., Marx R., Keshet E. et al. Regulation of 1,25(OH)2D3 receptor gene expression by 1,25(OH)2D3 in the para-thyreoid in two. *J Clin Invest*. 1990; N86: 1968–1975.
19. Nygren P., Larsson S., Rastad J., Akerstrom G. 1,25(OH)2D3 inhibits hormone secretion and proliferation but not functional differentiation of cultured bovine parathyroid cells. *Calcif Tissue Int*. 1988; N12: 213–218.
20. Qing D.P., Ding H., Vadgama J. et al. Elevated myocardial cytosolic calcium impairs insulin-like growth factor-1 stimulated protein synthesis in CRF. *J Am Soc Nephrol*. 1999; N10: 84–92.

21. Raine A.G., Bedford L., Simpson A.W.M. et al. Hyperparathyroidism, platelet intracellular free calcium and hypertension in CRE Kidney Int. 1993; N43: 700–705.
22. Reichel H., Drucke T.B., Ritz E. Oxford textbook of clinical nephrology. Second edition. Oxford university press. 1998; 1954–1981.
23. Schinke T., McKee M.D., Karsenty G. Extracellular matrix calcification: where is the action? Nat. Genet. 1999; 21(2): 150–151.
24. Silver J., Kilav R., Naveh-Manly T. Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. Am J Physiol. 2002; N283: 367–376.
25. Smogorzewski M. PTH, chronic renal failure and myocardium. Miner Electrol Metab. 1995; N21: 55–62.
26. Smogorzewski M., Koureta P., Fadda G. et al. Chronic parathyroid hormone excess in vivo increases resting levels of cytosolic calcium in brain synaptosomes: studies in the presence and absence of chronic renal failure. L Amer Soc Nephrol. 1991; N1: 1162–1168.
27. Thomas L., Clemens P.D. Cardiovascular biology of the parathyroid hormone-related proteins. Endocrinology of cardiovascular function. Ed. By Ellis R., Levin A, Terry L. Kluwer Academic Publishers. Boston (Dordrecht) London: 1998: 237–254.
28. Usdin T.B., Hoare S.R.J., Wang T., Mezey E., Kowalak J.A. TIP39: a new neuropeptide and PTH2-receptor agonist from hypothalamus. Nat Neurosci. 1999; N 2: 941–943.
29. Wang R., Karpinski E., Pang PK. Parathyroid hormone selectively inhibits L-type calcium channels in single vascular smooth muscle cells of the rat. J Physiol. 1991; N441: 325–346.
30. Weisinger J.R., Fafus M.J., Hangman C.B. et al. Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 by calcium in the parathyroidectomized parathyroid hormone — replete rat. J Bone Miner Res. 1989; N4: 929–935.
4. Lesovoj V. N., Andon'eva N.M., Valkovskaja T.L. Khronicheskaya bolezn' pochek i giperparatireoz. [Chronic kidney disease and hyperparathyroidism]. Urology, andrology, nephrology. Materials of the scientific-practical conference. Kharkiv. 2016; 48–49 (in Russian).
5. Mel'nik O.O. Belok Klotho i faktor rosta fibroblastov FGF23 kak markery khronicheskoy bolezn'i pochek. [Klotho protein and fibroblast growth factor FGF23 as markers of chronic kidney disease]. Journal of the Kidney. 2017; 6(3): 132–138 (in Russian).
6. Shtandel' V.S., Volgina G.V., Balkarova O.V., Lovchinskij E.V. Kal'tsimimetiki — novyy etap v lechenii giperparatireoza. [Calcimimetics — a new stage in the treatment of hyperparathyroidism]. Attending doctor. 2011; N3: 1–4. (in Russian).
7. Brown E.M., Pollak M., Riccardi D.V., Hebert S.C. Characterization of an extracellular Ca-sensing receptor from parathyroid and kidney: new insights into the physiology and pathophysiology of calcium metabolism. Nephrol Dial Transplant. 1994; N9: 1703–1706.
8. Brown E.M., Pollak M., Seidma M.C. et al. Calcium-Ion-Sensing Cell-Surface Receptors. N Engl J Med. 1995; N333: 234–240.
9. Floege J., Kim J., Ireland E. et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. Nephrol. Dial. Transplant. 2011; 26(6): 1948–1955.
10. Fukagawa M. Resistance of parathyroid cell to calcitriol as a cause of parathyroid hyperfunction in chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant. 1995; N2: 316–319.
11. Hu M.C., Kuro-o M., Moe O.W. Klotho and Chronic Kidney Disease. Contrib Nephrol. 2013; N180: 47–63.
12. Iwasaki-Ishizuka Y., Yamato H., Nii-Kono T., Kurokawa K., Fukagawa. Downregulation of parathyroid hormone receptor gene expression and osteoblastic dysfunction associated with skeletal resistance to parathyroid hormone in a rat model of renal failure with low turnover bone. Nephrol Dial Transplant. 2005; 20(9): 1904–11.
13. Juppner H., Abou Samra A., Freeman M. A G-protein-linked receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-8-related peptide. Science. 1991; N254: 1024–1026.
14. Kifor O., Moore F.D., Wang P. et al. Reduced immunostaining for the extracellular Ca-sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1996; N81: 1598–1606.
15. Maccarthy E.P., Jamashita W., Hsu A., Oor B.S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and rat vascular smooth muscle growth. Hypertention. 1997; N13: 954–959.
16. Mitsuhashi T., Morris R.C., Ives H.E. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates growth of vascular smooth muscle cells. J Clin Invest. 1991; N87: 1889–1895.
17. Moe S., Chen N. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2008; N19: 213–216.

## REFERENCES

1. Volgina G.V., Perepechenykh Yu.V. Rol' paratireoidnogo gormona i vitamina D v razvitiu kardiovaskulyarnykh narusheniy pri khronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti. [The role of parathyroid hormone and vitamin D in the development of cardiovascular disorders in chronic renal failure]. Journal Nephrology and Dialysis. 2000; 2(3): 131–138. (in Russian).
2. Kovalev Yu.R. Kidney Disease, Part 2. Bolezni pochek, chast' 2. [Kidney disease, part 2]. A manual for students of the curative faculty. St. Petersburg State Pediatric University. 2019. (in Russian).
3. Kornienko V.A., Utin A.S. Osnovnyye puti korrktsii vtorichnogo giperparatireoza pri khronicheskikh zabollevaniyakh pochek. [The main ways to correct secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease]. Drug Bulletin. 2011; 6. 4(44): 15–20. (in Russian).

18. Naveh-Many T, Marx R., Keshet E. et al. Regulation of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> receptor gene expression by 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in the para-thyroid in two. *J Clin Invest.* 1990; N86: 1968–1975.
19. Nygren P, Larsson S., Rastad J., Akerstrom G. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> inhibits hormone secretion and proliferation but not functional differentiation of cultured bovine parathyroid cells. *Calcif Tissue Int.* 1988; N12: 213–218.
20. Qing D.P., Ding H., Vadgama J. et al. Elevate myocardial cytosolic calcium impairs insulin-like growth factor-1 stimulated protein synthesis in CRF. *J Am Soc Nephrol.* 1999; N10: 84–92.
21. Raine A.G, Bedford L., Simpson A.W.M. et al. Hyperparathyroidism, platelet intracellular free calcium and hypertension in CRE Kidney Int. 1993; N43: 700–705.
22. Reichel H., Drucke T.B., Ritz E. Oxford textbook of clinical nephrology. Second edition. Oxford university press. 1998; 1954–1981.
23. Schinke T., McKee M.D., Karsenty G. Extracellular matrix calcification: where is the action? *Nat. Genet.* 1999; 21(2): 150–151.
24. Silver J., Kilav R., Naveh-Many T. Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol.* 2002; N283: 367–376.
25. Smogorzewski M. PTH, chronic renal failure and myocardium. *Miner Electrol Metab.* 1995; N21: 55–62.
26. Smogorzewski M., Koureta P., Fadda G. et al. Chronic parathyroid hormone excess in vivo increases resting levels of cytosolic calcium in brain synaptosomes: studies in the presence and absence of chronic renal failure. *L Amer Soc Nephrol.* 1991; N1: 1162–1168.
27. Thomas L., Clemens P.D. Cardiovascular biology of the parathyroid hormone-related proteins. *Endocrinology of cardiovascular function.* Ed. By Ellis R., Levin A, Terry L. Kluwer Academic Publishers. Boston (Dordrecht) London: 1998: 237–254.
28. Usdin T.B, Hoare S.R.J, Wang T., Mezey E., Kowalak J.A. TIP39: a new neuropeptide and PTH<sub>2</sub>-receptor agonist from hypothalamus. *Nat Neurosci.* 1999; N2: 941–943.
29. Wang R., Karpinski E., Pang P.K. Parathyroid hormone selectively inhibits L-type calcium channels in single vascular smooth muscle cells of the rat. *J Physiol.* 1991; N441: 325–346.
30. Weisinger J.R., Fafus M.J., Hangman C.B. et al. Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> by calcium in the parathyroidectomized parathyroid hormone — replete rat. *J Bone Miner Res.* 1989; N4: 929–935.