

МИНЕРАЛЬНО-КОСТНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ:

РЕАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КАРДИО- И НЕФРОПРОТЕКЦИИ

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) – инвалидизирующее осложнение хронической болезни почек (ХБП), которое характеризуется значительным увеличением скорости обменных процессов в костной ткани, приводящим к нарушению ее структуры и повышению риска переломов, а также к патологии сердечно-сосудистой системы. Дефицит витамина D, являющийся главным патогенетическим звеном развития минерально-костных нарушений (МКН), способствует снижению секреции инсулина, инсулинорезистентности и дефекту β-клеток поджелудочной железы (ПЖ). Благодаря воздействию на углеводный и липидный обмен, ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), а также участию в оксидативном стрессе препараты витамина D рассматриваются сегодня как неотъемлемая часть лечения кардиоренального синдрома, концепция которого основана на существовании взаимно влияющих различных патогенетических факторов, оказывающих неблагоприятное влияние в отношении сердца и почек. Метаанализ наблюдательных исследований показал, что высокая концентрация витамина D в сыворотке крови ассоциирована с уменьшением кардиометаболических расстройств на 43% у пациентов с сахарным диабетом (СД), ХБП и ВГПТ по сравнению с низкими концентрациями. К перспективным препаратам для коррекции фосфорно-кальциевого обмена, улучшения почечной функции и снижения сердечно-сосудистых рисков у данной когорты больных относится парикальцитол.

Ключевые слова: вторичный гиперпаратиреоз, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, дефицит витамина D, кардиоренальный синдром, парикальцитол.

N.G. MOKRYSHEVA, MD, Prof. I.S. MAGANEVA

National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

MINERAL-BONE DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND DIABETES MELLITUS: THE REAL POSSIBILITIES OF CARDIO AND NEPHROPROTECTION.

Secondary hyperparathyroidism (SHPT) is a disabling complication of chronic kidney disease (CKD), which is characterized by a significant increase in the rate of metabolic processes in bone tissue, leading to a disruption in its structure and an increased risk of fractures, as well as cardiovascular pathology. Vitamin D deficiency, which is the main pathogenetic link in the development of mineral-bone disorders (MBD), contributes to a decrease in insulin secretion, insulin resistance, and pancreatic β-cell defect. Due to the effects on carbohydrate and lipid metabolism, renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), and also participation in oxidative stress, vitamin D is considered today as an integral part of the treatment of cardiorenal syndrome, the concept of which is based on the existence of mutually affecting various pathogenetic factors that adversely affect in relation to the heart and kidneys. A meta-analysis of observational studies has shown that a high concentration of vitamin D in the blood serum is associated with a 43% reduction in cardiometabolic disorders in patients with diabetes mellitus (DM), CKD and SHPT, compared to low concentrations. Perspective drugs for correction of phosphoric-calcium metabolism, improvement of renal function and reduction of cardiovascular risks in this cohort of patients include paricalcitol.

Keywords: secondary hyperparathyroidism, chronic kidney disease, diabetes mellitus, vitamin D deficiency, cardiorenal syndrome, paricalcitol.

В 2006 г. в связи с высокой распространенностью нарушений фосфорно-кальциевого обмена и костной патологии у пациентов с ХБП, в KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек) минеральные нарушения вместе с нарушением метаболизма костной ткани и развитием кальцификации сосудов или других мягких тканей были объединены в понятие МКН при ХБП [1].

В настоящее время МКН при ХБП составляют значительную проблему для мирового здравоохранения. Данные нарушения, по разным источникам, в 70–80% случаев сопровождают СД, что, несомненно, повышает

риск развития инвалидизирующих состояний у данной когорты пациентов [2].

СД и ХБП – два хронических неинфекционных заболевания, которые по темпам роста распространенности за последние 20 лет превысили эпидемические пороги во всех странах мира. Это явилось основанием для проведения многочисленных исследований, касающихся механизмов их развития. Согласно данным Международной федерации диабета от 2015 г., распространенность СД на планете колеблется от 4 до 11,5%, в среднем составляя 8,8%. Распространенность ХБП (по совокупности всех стадий) несколько превышает таковую для СД и составляет в среднем 15% [2].

По данным эпидемиологических исследований нарушение гомеостаза фосфора, кальция и витамина D, которые относят к основным этиологическим факторам формирования ВГПТ, выявляются уже на ранней стадии ХБП (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м²). Распространенность ВГПТ по данным зарубежных исследований неуклонно возрастает по мере прогрессирования ХБП и составляет для ХБП 1–2 ст. 12–23%, ХБП 3 ст. – 76%, а при ХБП 4–5 ст. приближается к 100% [3].

ПАТОГЕНЕЗ МКН ПРИ ХБП

При ХБП уменьшение количества действующих нефронов вызывает каскад осложнений, включая дефицит витамина D, снижение абсорбции кальция из желудочно-кишечного тракта, повышение уровня фосфора крови, изменение чувствительности и функции кальций-чувствительного рецептора (CaSR) и рецептора витамина D (VDR) околотитовидных желез (ОЩЖ), увеличение синтеза паратгормона (ПТГ) и гиперплазию клеток ОЩЖ, повышение уровня фактора роста фибробласта-23 (FGF-23), кальцификацию сосудов и мягких тканей.

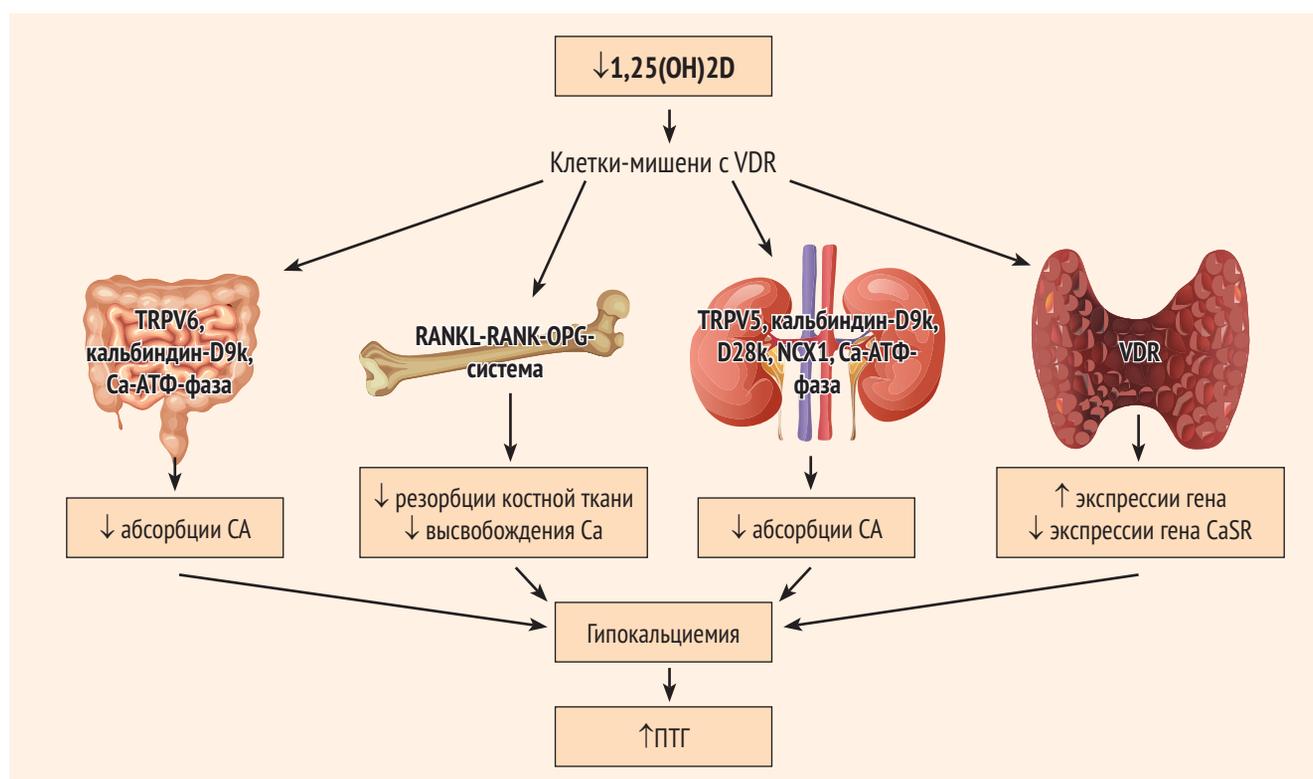
С одной стороны, из-за атрофии почечной паренхимы происходит недостаточный синтез 1-альфа-гидроксилазы (CYP27B1) – фермента, способствующего переходу неактивной формы витамина D – 25(OH)D в активную – 1,25(OH)2D [4]. Активные метаболиты витамина D действуют на уровне органов-мишеней, обладающих специфическими VDR. При дефиците 1,25(OH)2D не происходит должной активации VDR на апикальной мембране клеток

кишечника и в дистальных канальцах почки [5]. Не запускается экспрессия генов, участвующих в трансцеллюлярном транспорте кальция: в кишечнике – гена апикальных кальциевых каналов (TRPV6) (transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 5/6), кальций-связывающего белка (кальбиндин-D9k), Ca-АТФазы; в дистальных канальцах почки – гена TRPV5-каналов, кальбиндина-D9k и кальбиндина-D28k, натрий-кальциевого насоса (NCX1) и Ca – АТФазы (рис. 1).

С другой стороны, участвующий в гомеостазе фосфора FGF-23, блокирует 1-альфа-гидроксилазу независимо от состояния почек [4].

FGF-23, синтезируемый остеоцитами в ответ на гиперфосфатемию, проявляет свою биологическую активность на органы-мишени, взаимодействуя с родственными FGF-рецепторами (FGFR) при участии ко-фактора – белка Klotho. Сывороточные концентрации фосфора на начальных этапах ХБП за счет компенсаторного увеличения FGF-23 долгое время остаются в пределах нормальных значений, приводя к гиперфосфатемии начиная с 3–4-й стадии ХБП [6]. Кроме FGF-23, фосфатурическим эффектом обладает сам фактор Klotho. Путем дегликозилирования натрий-зависимого фосфатного ко-транспортера NaPi2a, ингибируя реабсорбцию фосфатов, он приводит к снижению количества и активности NaPi2a и способствует фосфатурии. При снижении СКФ менее 45 мл/мин синтез фактора Klotho нарушен, выведение избытка фосфора не происходит [6,7]. При дальнейшем прогрессировании ХБП гиперфосфатемия приобретает стойкий характер, что стимулирует сверхсекрецию FGF-23, ПТГ и пролиферацию

Рисунок 1. Патогенез гипокальциемии и повышения ПТГ при дефиците активной формы витамина D



ОЩЖ. Кроме того, теряется супрессивное действие кальция и 1,25(OH)2D на ПТГ, развивается резистентность скелета к ПТГ. Данные нарушения приводят к гиперплазии ОЩЖ и развитию ВГПТ. В этой установке заметно увеличенный FGF-23 должен воздействовать на ОЩЖ как отрицательный регулятор, но не способен подавлять секрецию ПТГ в результате резистентности паратироцитов к нему в связи с дефицитом фактора Klotho (рис. 2).

ПАТОГЕНЕЗ МКН И СД

В последних зарубежных исследованиях все чаще подтверждается тот факт, что дефицит витамина D способствует развитию СД [8].

СД 1-го типа вызван аутоиммунным разрушением β-клеток ПЖ, что приводит к абсолютной недостаточности инсулина. Аутоиммунный характер СД 1-го типа был установлен после обнаружения аутоантител, атакующих β-клетки и вызывающих их инфильтрацию макрофагами и Т, В-лимфоцитами [9]. Поскольку VDR экспрессируются в Т, В-лимфоцитах человека, считается, что витамин D участвует в модуляции выработки цитокинов [8].

При СД 2-го типа дефицит витамина D способствует нарушению секреции инсулина, инсулинорезистентности и дефекту β-клеток ПЖ. Стимулируя экспрессию рецепторов инсулина (IR), рецепторов перекисного активатора пероксисом (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor - PPAR), который является широко выраженным членом семейства рецепторов жирных кислот, витамин D регулирует чувствительность к инсулину и обмен жирных кислот в клетках скелетных мышц и жировой ткани [8].

Соответственно, при дефиците витамина D развивается избыточная масса тела, инсулинорезистентность.

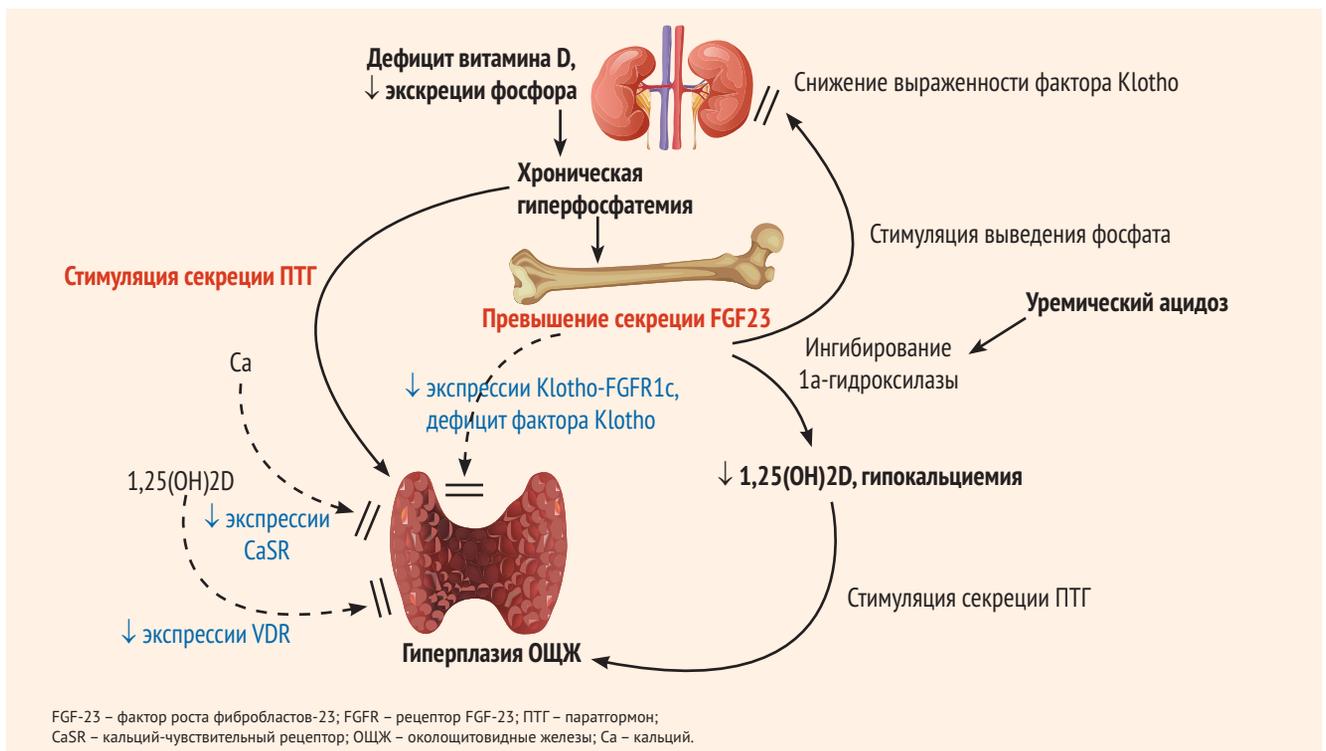
Секреция инсулина является кальцийзависимым процессом. При повышении уровня глюкозы в крови мембрана β-клеток деполяризуется, ионы кальция входят в клетки, благодаря этому происходит сокращение внутриклеточной микротубулярной системы и перемещение гранул инсулина к плазматической мембране с последующим их экзоцитозом. В данном процессе участвует и витамин D. Влияя на кальбиндин, – кальциевый белок, обнаруженный в том числе в клетках ПЖ, он также стимулирует секрецию инсулина путем увеличения внутриклеточного кальция и, нарушая механизм передачи сигнала рецептор – клетка, приводит к снижению активности транспортера глюкозы [10].

ПТГ, концентрация которого регулируется витамином D, связан с синтезом и секрецией инсулина в ПЖ [8–10]. При исследовании 494 женщин с метаболическим синдромом показано, что при дефиците витамина D и повышенном уровне ПТГ имелась дисфункция β-клеток, резистентность к инсулину и гипергликемия [10].

Витамин D влияет на резистентность к инсулину и через РААС. Исследования на животных моделях показали, что он отрицательно регулирует экспрессию гена ренина в модели мышей [11]. Кроме того, низкие уровни 1,25(OH)2D увеличивали выработку ренина почками и активировали РААС. Ангиотензин II ингибировал действие инсулина в тканях сосудов и скелетных мышц, что приводило к нарушению поступления глюкозы в ткани (рис. 3).

Окислительный стресс играет важную роль в развитии резистентности к инсулину и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2-го типа [10]. Поскольку цитоки-

Рисунок 2. Этапы патогенеза вторичного гиперпаратиреоза



В патогенезе МКН и СД важная роль отводится дефициту магния. Гипомагниемия стимулирует секрецию ПТГ, усиливающего всасывание магния из желудочно-кишечного тракта. Метаболический ацидоз, гипокалиемия и потери фосфатов угнетают реабсорбцию магния в почках [14].

В исследовании Х. Мацузаки в 2013 г. было показано, что дефицит магния приводит к нарушению реабсорбции фосфора путем снижения экспрессии ко-транспортера NaPi2a , а также увеличивает уровни FGF-23 не изменяя уровни ПТГ, но вызывая дефицит витамина D [15]. В исследовании А. Сильва в 2015 г. доказано, что гипомагниемия и высокие уровни FGF-23 являются независимыми предикторами кальцификации митрального клапана и увеличения комплекса интима-медиа у пациентов с ХБП. Они могут использоваться в качестве диагностических и терапевтических целей в управлении сердечно-сосудистых рисков в данной категории больных [16].

Кроме того, магний является ко-фактором, который помогает связыванию инсулина с IR путем стимулирования аутофосфорилирования β -субъединицы посредством активации тирозинкиназы [17]. Установлено, что при СД вне зависимости от уровня секреции инсулина нормальное содержание магния повышает чувствительность тканей к инсулину. В исследованиях среди пациентов с СД 2 типа было выявлено широкое распространение дефицита магния. Наиболее серьезные отклонения были обнаружены у лиц с плохо компенсированным углеводным обменом и множественными осложнениями [18].

Механизмы, лежащие в основе развития дефицита магния, до конца не ясны. Предполагается, что гипергликемия и гиперинсулинемия приводит к избыточной экскреции магния почками. Поскольку магний является ко-фактором киназы IR, его нехватка способствует развитию инсулинорезистентности. Некоторые исследователи предполагают связь дефицита магния с развитием оксидативного стресса [17].

ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА

В консервативной терапии ВГПТ удалось достичь значимых успехов, в том числе с помощью применения активных метаболитов витамина D. У большинства пациентов при своевременном начале терапии удается контролировать ВГПТ и профилактировать осложнения заболевания.

Ранняя диагностика и адекватная коррекция дефицита витамина D при ВГПТ предотвращает формирование узловой гиперплазии ОЩЖ, влияя на отдаленные цели – нарушение костного метаболизма, сердечно-сосудистую заболеваемость.

Терапевтическое использование препаратов витамина D в основном направлено на повышение всасывания кальция в кишечнике с целью предотвращения развития остеопороза и гиперплазии ОЩЖ [20]. В имеющихся клинических рекомендациях нет четкого алгоритма ведения этих пациентов, что значительно снижает качество оказываемой им помощи [3]. Неселективные активные метаболиты витамина D, наряду с несомненными положительными

эффектами, обладают нежелательными явлениями в виде повышения концентрации общего кальция и фосфора за счет увеличения их всасывания в кишечнике, особенно при применении больших доз кальцитриола, что связано с кальцификацией сосудов в отличие от селективного активного метаболита витамина D – парикальцитола [19].

Известно, что он оказывает противовоспалительное и антитромботическое действие и может подавлять пролиферацию ГМК, активность РААС и, как следствие, замедлять прогрессирование нефропатии, кальцификацию сосудов и их жесткость, а также способствовать регрессии гипертрофии левого желудочка сердца, тем самым выполняя функцию кардиоренальной протекции.

Парикальцитол тормозит кальцификацию сосудов посредством подавления индукторов кальцификации, таких как коллаген I типа, костный сиалопротеин, IL1 и TNF либо через активацию супрессоров кальцификации – матриксного Gla-белка, остеопонтина и остеокальцина [20].

Существует свидетельство обратной зависимости между уровнем витамина D и активностью ренина плазмы. Обнаружено, что парикальцитол снижает уровень матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) ангиотензиногена, ренина, рецепторов ренина и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) у крыс с ХБП [21]. Известно также, что парикальцитол может снижать конечные продукты гликозилирования у пациентов с СД, воздействуя на сигнал AGE/RAGE [25].

Характерное для СД и ХБП повреждение подоцитов является одной из основных причин, приводящих к дефекту клубочковой фильтрации, протеинурии и прогрессированию фиброза [21, 22]. Известно, что передача сигналов Wnt/ β -катенин (сигнальный канонический путь, ключевой регулятор процессов регенерации, роста костей, дифференцировки стволовых клеток) играет решающую роль в повреждении подоцитов, протеинурии и фиброзе почек. Кроме того, Wnt/ β -катенин сигналинг также участвует в подавлении дифференцировки мезенхимальных клеток-предшественников в адипоциты и в увеличении объема костной массы за счет усиления дифференциации/активности остеобластов с сопутствующим подавлением дифференциации/активности остеокластов [23]. В исследовании показано, что парикальцитол блокирует Wnt/ β -катенин сигналинг, тем самым предотвращая повреждение подоцитов. При ХБП на ранних стадиях парикальцитол восстанавливал структуры подоцитов. Таким образом, введение аналогов витамина D способно снижать протеинурию и способствовать общей выживаемости у пациентов с ХБП с помощью механизма, который не зависит от уровней ПТГ, фосфора и кальция.

Проблема остеопороза у пациентов с ХБП и СД в последнее время активно изучается, при этом область изучения в основном ограничивается терминальной стадией. Выявлено, что парикальцитол способен в 7–10 раз менее активно мобилизовать кальций из кости по сравнению с кальцитриолом и альфакальцидолом.

Примерно у 30% пациентов с СД наблюдается супрессия уровня ПТГ, что представляет собой повышенный риск развития адинамической костной болезни и переломов, а также кальцификации сосудов. Было выявлено, что при назначении больших доз альфакальцидола с

целью коррекции гипокальцемии или ВГПТ наблюдается «сверхподавление» костного метаболизма с формированием адинамической костной болезни, а терапия парикальцитолом лишена этого побочного эффекта.

При сравнении стоимости затрат на терапию парикальцитолом и кальцитриолом, назначенную на 3-й стадии ХБП и продолжавшуюся на 4-й и 5-й стадиях в течение 10 лет, при которых учитывались количество госпитализаций и их продолжительность, количество амбулаторных обращений, отсроченность перехода на заместительную терапию, лечение парикальцитолом на одного пациента обходилось дешевле на 1714 евро в год, при этом удлинняя продолжительность жизни на 0,47 года и обеспечивая более высокое качество жизни [24]. Таким образом, лечение парикальцитолом, по данным исследования, является экономически выгодным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы идет активное обсуждение стандартов лечения больных с минерально-костными нару-

шениями при хронической болезни почек, вторичным гиперпаратиреозом и сахарным диабетом. Современные клинические рекомендации, такие как KDIGO, K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative), вносят значительный вклад в качественное оказание помощи этому тяжелому контингенту пациентов, но учитывая множество обсуждаемых тем не могут в полной мере охватить все аспекты коррекции и профилактики осложнений. Это создает предпосылки к применению в клинической практике новых подходов к лечению данной категории больных, основанных на иных принципах воздействия на почки, сердечно-сосудистую систему, околотитовидные железы, углеводный и жировой обмен. Применение парикальцитолом в этом ключе до настоящего времени изучено недостаточно. Возможно, именно он окажет дополнительный кардио- и нефропротективный эффект со значительной клинической выгодой у данных пациентов.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.



ЛИТЕРАТУРА

- KDIGO clinical practice for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disease (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl.*, 2009, 113: 1–130.
- М.В. Шестакова. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: возможности прогнозирования, ранней диагностики и нефропротекции в XXI веке. *Терапевтический архив*, 2016, 6. doi: 10.17116/terarkh201688684-88./ Shestakova MV. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: limitations of prognosis, early diagnosis and nephroprotection in the 21st century. *Терапевтический Архив*, 2016, 6. doi: 10.17116/terarkh201688684-88.
- Guideline Update: what's changed and why it matters Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International*, 2017, 92: 26–36.
- Biragova MS, Gracheva SA, Martynov SA. Compromised calcium and phosphorus metabolism in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Diabetes mellitus*, 2012, 4: 74–80.
- Christakos S, Lieben L, Masuyama R, Carmeliet G. Vitamin D endocrine system and the intestine. *Bone Key Reports*, 2014, 3: 496.
- Мелентьева А.А., Барышева О.Ю., Везикова Н.Н., Хейфец Л.М. Роль фактора роста фибробластов 23 и фактора Klotho в развитии минерально-костных нарушений при хронической болезни почек. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*, 2014, 3. / Melentjeva AA, Barysheva OYu, Vezikova NN, Kheifets L. The role of fibroblast growth factor 23 and Klotho factor in the development of mineral-bone disorders in chronic kidney disease. *Kurskiy Nauchno-Prakticheskiy Vestnik Chelovek i Ego Zdorovye*, 2014, 3.
- Courbebaisse M and Lanske B. Biology of Fibroblast Growth Factor 23: From Physiology to Pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. August 6, 2017.
- Nakashima A, Yokoyama K, Yokoo T, Urashima M. Role of vitamin D in diabetes mellitus and chronic kidney disease. *World J Diabetes*, 2016, 7(5): 89–100.
- Lin CH, Kadakia S, Frieri M. New insights into an autoimmune mechanism, pharmacological treatment and relationship between multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*, 2014, 13: 114–116. doi: 10.1016/j.autrev. 2013.09.011.
- Kramer CK, Swaminathan B, Hanley AJ, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, Retnakaran R. Prospective associations of vitamin D status with β -cell function, insulin sensitivity, and glycaemia: the impact of parathyroid hormone status. *Diabetes*, 2014, 63: 3868–3879. doi: 10.2337/db14-0489.
- Xiang W, Kong J, Chen S, Cao LP, Qiao G, Zheng W, Liu W, LiX, Gardner DG, Li YC. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, 288: E125–E132.
- Wohlfahrt P, Melenovsky V, Kotrc M, Benes J, Jabor A, Franekova J, Lemaire S, Kautzner J, Jarolim P. Association of FGF23 levels and Angiotensin – Converting Enzyme Inhibition in Chronic Systolic. *JACC: Heart Failure*, 2015 Oct, 3(10): 829–39.
- Lecka-Czernik B. Diabetes, bone and glucose-lowering agents: basic biology. *Diabetologia*, 2017, 60: 1163–1169. doi: 10.1007/s00125-017-4269-4/
- de Baaij JHF, Hoenderop JGJ, and Bindels RJM. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiological Reviews*, 2015, 95(1):1–46.
- Matsuzaki H, Kajita Y, Miwa M. Magnesium deficiency increases serum fibroblast growth factor-23 levels in rats. *Magn Res*, 2013 Jan-Feb, 26(1): 18–23. doi: 10.1684/mrh.2013.0331.
- Silva AP, Gundlach K, Büchel J, Jerónimo T, Frago A, Silva C, Guilherme P, Santos N, Faisca M, Neves P. Low Magnesium Levels and FGF-23 Dysregulation Predict Mitral Valve Calcification as well as Intima Media Thickness in Predialysis Diabetic Patients. *Int J Endocrinol*, 2015, 2015: 308190. doi: 10.1155/2015/308190. Epub 2015 May 18.
- Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium and Type 2 Diabetes. *World Journal of Diabetes*, 2015, 6: 1152–1157.
- Fang X et al. Dose-Response Relationship between Dietary Magnesium Intake and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Prospective Cohort Studies. *Nutrients*, 2016 Nov 19, 8(11). pii: E7397.
- Sprague SM, Llach F, Amdahl M et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*, 2003, 63: 1483–1490.
- Карлович Н.В. Вторичный гиперпаратиреоз, дефицит витамина D3 и нарушения фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек. *Лечебное дело*, 2016, 5(51)./ Karlovich NV. Secondary hyperparathyroidism, vitamin D3 deficiency, and phosphorus-calcium metabolism disorders in patients with various stages of chronic kidney disease. *Lechebnoe Delo*, 2016, 5 (51).
- Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Шукина А.А. Повреждение почек при сахарном диабете. *Сахарный диабет*, 2014, 3: 39–50. / Bobkova IN, Shestakova MV, Shchukina AA. Podocyte injury in diabetes. *Sakharny Diabet*, 2014, 3: 39–50.
- He W, Kang YS, Dai C, Liu Y. Blockade of Wnt/ β -catenin signaling by paricalcitol ameliorates proteinuria and kidney injury. *J Am Soc Nephrol*, 2011 Jan, 22(1): 90–103. doi: 10.1681/ASN.2009121236. Epub 2010 Oct 28.
- Егшатын Л.В., Мокрышева Н.Г. Эктопическая кальцификация при хронической болезни почек. Часть 1. Классификация и патогенез. *Нефрология*, 2017, 21(4): 30–39. doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-30-39./ Egshatyan LV, Mokrysheva NG. Ectopic calcification in chronic kidney disease. Part 1. Classification and pathogenesis. *Nephrologiya*, 2017, 21 (4): 30–39. doi: 10.24884/ 1561-6274-2017-21-4-30-39.
- Nuijten M, Marx S, Andress D, Sterz R. Health economic evaluation of paricalcitol compared to non-selective vitamin D receptor activator for the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients: US perspective. Abstract presented at: 13 th Annual International Meeting of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), May 3–7, 2008, Toronto, Canada. Abstract PUK9.
- Torino C, Pizzini P, Cutrupi S, Tripepi R, Vilasi A, Tripepi G, Mallamaci F, ZoccaliCorresponding C. Effect of Vitamin D Receptor Activation on the AGE/RAGE System and Myeloperoxidase in Chronic Kidney Disease Patients. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 2801324.