

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf110823>

Белок Klotho и атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания: продлевая нить жизни

А.М. Алиева¹, Е.В. Резник¹, Н.В. Теплова¹, К.В. Воронкова¹, Э.А. Хачирова¹,
Л.Р. Саракаева², Р.К. Валиев³, И.А. Котикова¹, И.Г. Никитин¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

На сегодняшний день наиболее широко используемыми биомаркерами являются натрийуретические пептиды и сердечные тропонины. Выявлено и множество других биомаркеров, но лишь немногие из них нашли применение в реальной клинической практике. Представленный обзор посвящён белку Klotho и его роли при сердечно-сосудистых заболеваниях.

В 1997 году был идентифицирован ген, замедляющий процессы старения. Его назвали Клото (греч. Κλωθώ — «пряжущая»; лат. *Clotho*; англ. *Klotho*) в честь богини древнегреческой мифологии, пряжущей нить жизни и являющейся олицетворением неуклонного, спокойного течения судьбы. Для мышей с инсерционной мутацией в области промотора гена *Klotho* были характерны процессы преждевременного старения. Известны три семейства Klotho: α-Klotho, β-Klotho и γ-Klotho; наиболее изученным являются α-Klotho. Белок Klotho состоит из большого внеклеточного домена и короткого С-концевого внутриклеточного участка. Внеклеточный домен состоит из 2 повторяющихся последовательностей, называемых KL1 и KL2; α-Klotho, β-Klotho содержат домены KL1 и KL2; γ-Klotho содержит только домен KL1. Ген *Klotho* у человека расположен на хромосоме 13q12 и состоит из 5 экзонов. Белок Klotho в основном экспрессируется в дистальных извитых канальцах почек и сосудисто-эпителиальном сплетении желудочков головного мозга. В более низких концентрациях ген *Klotho* обнаружен также в других органах и тканях, в частности в сердце.

Во многих исследованиях продемонстрирована протективная роль белка Klotho при кардиоваскулярной патологии. Плейотропные свойства данного белка находят свое отражение в разнообразии и взаимодействии кардиопротективных механизмов. Регуляция концентрации белка Klotho в крови и его экспрессии в клетках сердца с помощью медикаментозных средств может иметь весомое значение для клеточного метаболизма и представлять собой многообещающую мишень для лечения патологии сердца и сосудов.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; атеросклероз; ишемическая болезнь сердца; биологические маркеры; белок Klotho; окислительный стресс; полиморфизм гена.

Как цитировать:

Алиева А.М., Резник Е.В., Теплова Н.В., Воронкова К.В., Хачирова Э.А., Саракаева Л.Р., Валиев Р.К., Котикова И.А., Никитин И.Г. Белок Klotho и атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания: продлевая нить жизни // Российский медицинский журнал. 2022. Т. 28, № 5. С. 365–380. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf110823>

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf110823>

Klotho protein and atherosclerotic cardiovascular diseases: prolonging the thread of life

Amina M. Alieva¹, Elena V. Reznik¹, Natalia V. Teplova¹, Kira V. Voronkova¹, Elvira A. Khachirova¹, Leyla R. Sarakaeva², Ramiz K. Valiev³, Irina A. Kotikova¹, Igor G. Nikitin¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russian Federation

² Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russian Federation

³ The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

To date, the most widely used biomarkers are natriuretic peptides and cardiac troponins. Many other biomarkers have also been identified, but only a few of them have found application in actual clinical practice. This review focuses on the Klotho protein and its role in cardiovascular diseases.

In 1997, a gene that slows down the aging process was identified. It was named Klotho (Greek, Κλωθώ, “spinning”; Latin, Clotho; English, Klotho) in honor of the goddess of ancient Greek mythology, spinning the thread of life and being the personification of the steady, calm course of fate. Mice with an insertional mutation in the region of the *Klotho* gene promoter were characterized by premature aging processes. Three families of Klotho are known: α -Klotho, β -Klotho, and γ -Klotho, and the most studied is α -Klotho. The Klotho protein consists of a large extracellular domain and a short C-terminal intracellular region. The extracellular domain consists of two repeat sequences called KL1 and KL2. α -Klotho and β -Klotho contain the KL1 and KL2 domains, respectively, and γ -Klotho contains only the KL1 domain. The *Klotho* gene in humans is located on chromosome 13q12 and consists of five exons. The Klotho protein is mainly expressed in the distal convoluted tubules of the kidneys and the vascular epithelial plexus of the cerebral ventricles. At lower concentrations, the *Klotho* gene is also found in other organs and tissues, particularly in the heart.

Many studies have demonstrated the protective role of the Klotho protein in cardiovascular pathology. The pleiotropic properties of this protein are reflected in the diversity and interaction of cardioprotective mechanisms. The regulation of the concentrations of the Klotho protein in the blood and its expression in heart cells with the help of drugs can play a significant role in cellular metabolism and represent a promising target for the treatment of heart and vascular pathologies.

Keywords: cardiovascular diseases; atherosclerosis; ischemic heart disease; biological markers; Klotho protein; oxidative stress; gene polymorphism.

To cite this article:

Alieva AM, Reznik EV, Teplova NV, Voronkova KV, Khachirova EA, Sarakaeva LR, Valiev RK, Kotikova IA, Nikitin IG. Klotho protein and the atherosclerotic cardiovascular diseases: prolonging the thread of the life. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal)*. 2022;28(5):365–380. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf110823>

Received: 07.09.2022

Accepted: 26.09.2022

Published: 31.10.2022

ВВЕДЕНИЕ

Измерение биологических маркеров произвело революцию в диагностике и контроле за эффективностью проводимого лечения пациентов кардиологического профиля. На сегодняшний день наиболее широко используемыми биомаркерами являются натрийуретические пептиды и сердечные тропонины. Выявлено и множество других биомаркеров, но лишь немногие из них нашли применение в реальной клинической практике [1–4].

Представленный обзор посвящён белку *Klotho* и его роли при сердечно-сосудистых заболеваниях.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Анализ источников литературы выполняли в базах данных PubMed, РИНЦ, MEDLINE, Google Scholar, Science Direct. Рассматривали зарубежные и отечественные статьи. Поиск проводили соответственно следующим ключевым словам: белок Клото, биологические маркеры, сердечно-сосудистые заболевания, *Klotho protein*, biological markers, cardiovascular diseases.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БЕЛКА KLOTHO

В 1997 году сотрудниками лаборатории молекулярной генетики Национального института неврологии (Кодaira, Япония) был идентифицирован ген, замедляющий процессы старения. Его назвали Клото (греч. Κλωθῶ — «пряжущая»; лат. *Clotho*; англ. *Klotho*) в честь богини древнегреческой мифологии, пряжущей нить жизни и являющейся олицетворением неуклонного, спокойного течения судьбы. Для мышей с инсерционной мутацией в области промотора гена *Klotho* были характерны процессы преждевременного старения [5, 6]. Н. Masuda и соавт. [7] обнаружили, что гиперэкспрессия гена *Klotho* у грызунов замедляла процессы старения и увеличивала продолжительность жизни на 20–30% по сравнению с мышами дикого типа (wild-type mice, WT).

Известны три семейства *Klotho*: α -*Klotho*, β -*Klotho* и γ -*Klotho*; наиболее изученным являются α -*Klotho*. Белок *Klotho* состоит из большого внеклеточного домена и короткого С-концевого внутриклеточного участка. Внеклеточный домен в свою очередь состоит из двух повторяющихся последовательностей, называемых KL1 и KL2; α -*Klotho*, β -*Klotho* содержат домены KL1 и KL2; γ -*Klotho* — только домен KL1 [8].

Y. Matsumura и соавт. [9] показали, что ген *Klotho* у человека расположен на хромосоме 13q12 и состоит из 5 экзонов. Белок *Klotho* в основном экспрессируется в дистальных извитых канальцах почек и сосудисто-эпителиальном сплетении желудочков головного мозга.

В более низких концентрациях ген *Klotho* обнаружен также в других органах и тканях, в частности в сердце.

В ходе альтернативного сплайсинга рибонуклеиновой кислоты (РНК) формируются два транскрипта, которые впоследствии кодируют мембранную и секретируемую формы белка *Klotho*. Было доказано, что экспрессия секретируемого белка *Klotho* превалирует над трансмембранной формой во всех исследуемых органах и тканях [6, 10]. Мембранная форма белка *Klotho* состоит из трёх доменов: внеклеточного, внутриклеточного и трансмембранного. Под влиянием ADAM-протеаз (a disintegrin and metalloproteinase, дизинтегрин и металлопротеиназа) 10 и 17 внеклеточный домен отделяется и поступает во внеклеточное пространство. Это растворимая форма белка *Klotho* (soluble, s-*Klotho*). Растворимая и секретируемая формы обнаружены в крови, моче, спинномозговой жидкости, где они функционируют в роли эндокринного фактора и оказывают влияние на различные клетки [6, 11].

Трансмембранная изоформа белка *Klotho* является корцептором гормона костного происхождения — FGF23 (fibroblast growth factor 23 — член семейства факторов роста фибробластов, которые участвуют в метаболизме и регуляции фосфатов и витамина D) [12].

M. Van Husen и соавт. [13] показали, что из-за глюкозидазной активности циркулирующий белок *Klotho* модифицирует углеводный компонент катионных каналов TRPV5/TRPV6 (transient receptor potential vanilloid channels, ваниллоидные каналы переменного рецепторного потенциала), что приводит к их накоплению на плазматической мембране эпителиоцитов. FGF23 оказывает влияние на дистальные канальцы нефрона, где на базолатеральной мембране эпителиоцитов экспрессируются его канонический рецептор FGFR1c и корцептор *Klotho*.

Согласно данным O. Andrukova и соавт. [14], взаимодействие FGF23 с рецепторным комплексом приводит к запуску внутриклеточного сигнального каскада с участием пути ERK1/2, SGK1, WNK4 и увеличению количества TRPV5 на апикальной мембране.

Y. Yamazaki и соавт. [15], L. Pedersen и соавт. [16] установили обратную корреляцию сывороточных уровней белка *Klotho* с возрастом. Концентрация белка *Klotho* в крови у здоровых добровольцев колебалась от 239 до 1266 пг/мл. Выявлена статистически значимая отрицательная связь данного белка с возрастом и уровнем креатинина. При сравнении концентрации белка *Klotho* у взрослых и детей обнаружено, что она значительно выше у детей [16].

РОЛЬ БЕЛКА KLOTHO В ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ И КЛЕТОЧНОМ АПОПТОЗЕ

Окислительный стресс лежит в основе многих патологических состояний, при которых клеточная антиоксидантная защита работает неэффективно [17].

Показано [18–20], что белок Klotho участвует в регуляции окислительного стресса, воспаления и фиброза путём ингибирования инсулина/инсулиноподобного фактора роста-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) и трансформации фактора роста-бета 1 (трансформирующий фактор роста бета 1, transforming growth factor beta 1, TGF- β 1).

Возникновение гипертрофии и ремоделирования сердца при дефиците белка Klotho связано с окислительным стрессом. Это обусловлено активацией сигнальных путей p38 и ERK1/2, а также гиперэкспрессией каналов TRPC6 в сердце [21].

Транскрипционные факторы FoxO семейства Fox (forkhead box) подавляются посредством фосфорилирования сигнальным путём фосфатидилинозитол-3-киназы (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/протеинкиназы B альфа (RAC-alpha serine/threonine-protein kinase, protein kinase B alpha, AKT). Эти факторы контролируют гены, участвующие в дифференцировке, росте и выживании клеток, метаболизме глюкозы, липидов и детоксикации активных форм кислорода (АФК) [22]. Подавление сигнального пути инсулина/IGF-1/PI3K (фосфоинозитид-3-киназа, phosphoinositide-3-kinase) приводит к активации FoxOs и усиленной экспрессии супероксиддисмутазы марганца, супероксидного нейтрализатора. Следовательно, ингибирование сигналов инсулина/IGF-1/PI3K белком Klotho способствует устойчивости к окислительному стрессу [22].

W. Cui с соавт. [23] показали, что белок Klotho увеличивает жизнеспособность эндотелиальных клеток пуповинной вены человека в условиях окислительного стресса, обусловленного перекисью водорода (H_2O_2), способствует росту в них активности антиоксидантных ферментов и инактивации реактивных кислородных радикалов. Выявлено также, что белок Klotho уменьшает скорость апоптоза в клетках эндотелия, что впоследствии приводит к росту секреции оксида азота (NO) и улучшению сосудорасширяющей и антитромботической функций эндотелия. Антиоксидантная протекция происходит за счёт повышения активности сигнального пути PI3K/AKT под влиянием белка Klotho и роста секреции транскрипционного фактора Nrf2 — ключевого регулятора систем клеточной защиты, запускающего в условиях окислительного стресса экспрессию генов, кодирующих белки антиоксидантной защиты.

Y. Yao и соавт. [24] продемонстрировали, что предварительная инкубация с рекомбинантным белком Klotho (Re-KL) повышала жизнеспособность эндотелиальных клеток пуповинной вены человека, подвергшихся влиянию окисленных липопротеинов низкой плотности (oxidized low density lipoprotein, Ox-LDL) и окислительному стрессу. Под влиянием белка Klotho увеличивались активность цитоплазматической Cu/Zn-зависимой супероксиддисмутазы, экспрессия PI3K, AKT, эндотелиальной NO-синтазы и образование NO. Установлено также, что уменьшались содержание малонового диальдегида, продукция АФК,

экспрессия индуцибельной синтазы оксида азота (индуцируемая NO-синтаза), активность Grp91 (phox) (гемсвязывающая субъединица никотинамидадениндинуклеотид-фосфата оксидазы), НАДФН-оксидазы и лектин-подобных рецепторов Ox-LDL.

T. Takenaka с соавт. [25] отметили у мышей с сахарным диабетом после ежедневного введения Re-KL уменьшение артериального давления (АД), альбуминурии и экскреции 8-эпи-простагландина F2 α (8-iso-Prostaglandin F2 α). Наблюдалось также снижение уровня факторов, индуцируемых гипоксией (фосфорилированного AKT и фосфорилированного mTOR), уменьшение почечной экспрессии TGF- β , фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF) и фибронектина.

S.W. Lim с соавт. [26] проанализировали у мышей особенности окислительного стресса, вызванного такролимусом — иммуносупрессивным препаратом, относящимся к группе природных макролидов. Продемонстрировано улучшение структурно-функционального состояния почек после введения белка Klotho. Кроме того, отмечено уменьшение митохондриальной продукции АФК и митохондриальной дисфункции, вызванной такролимусом. Показано, что белок Klotho отрицательно регулировал путь PI3K/AKT и впоследствии усиливал FoxO-опосредованную экспрессию супероксиддисмутазы марганца. Введение белка Klotho привело к уменьшению окислительного стресса у мышей.

Согласно данным M. Yamamoto и соавт. [27], антиоксидантное действие белка Klotho отмечено в модели клеток HeLa, обработанных паракватом — сильным гербицидом неспецифического действия. Отмечено уменьшение апоптоза и окисления липидов в живых клетках после их инкубации растворимым Re-KL. Кроме того, наблюдалось снижение уровня-8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина — биологического маркера окислительного повреждения в моче долгоживущих Klotho-сверхэкспрессирующих трансгенных мышей.

Показано, что экспрессия Klotho снижается в условиях длительного стресса [28, 29]. M. Mitobe с соавт. [29] выявили супрессию гена *Klotho* при изучении клеток собирательных трубочек мозгового вещества почки, подвергшихся окислительному стрессу (окисление было вызвано воздействием H_2O_2). Вставка гена *Klotho* в эти клетки привела к значительному снижению H_2O_2 -индуцированного апоптоза.

Заслуживают внимания данные исследования H.J. Oh с соавт. [30], которые наблюдали больных с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП). Авторы провели одноцентровое перекрёстное исследование 78 пациентов, получающих перитонеальный диализ. Определяли концентрации белка Klotho, высокочувствительного C-реактивного белка, IL-6 и 8-изопростана в сыворотке крови. Пациенты были разделены на группы по средней концентрации белка Klotho. У пациентов с концентрацией белка Klotho более 329,6 пг/мл

концентрации 8-изопростана и IL-6 были значительно выше, чем у пациентов с концентрацией белка Klotho <329,6 пг/мл. При корреляционном анализе log 8-изопростана ($\gamma=-0,310$; $p=0,006$) и log IL-6 ($\gamma=-0,343$; $p=0,002$) обратно коррелировали с log Klotho. После поправки на возраст, пол, среднее АД, log интактного паратиреоидного гормона и log IL-6, log 8-изопростана были независимо связаны с log Klotho ($\beta=-0,158$; $p=0,040$). Значимой связи между концентрациями белка Klotho и IL-6 в скорректированной модели не наблюдалось. Таким образом, исследование [30] продемонстрировало, что дефицит белка Klotho связан с усиленным окислительным стрессом и воспалением при данной патологии.

ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ БЕЛКА KLOTNO

T. Kusaba с соавт. [31] и R.D. Semba с соавт. [32] выявили, что белок α -Klotho улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию, регенерацию эндотелия и снижает апоптоз. Данный белок также способствует целостности эндотелия и уменьшает проницаемость сосудов посредством связывания с Ca^{2+} -каналами TRPC1 и VEGFR-2.

Согласно данным M. Kokkinaki с соавт. [33], белок α -Klotho подавляет фосфорилирование рецептора VEGF и нивелирует его эндцитоз. Для эндотелия грызунов с нокаутом белка Klotho характерна высокая проницаемость, обусловленная ускоренным апоптозом, сниженной выработкой кадгеринов и усиленной активностью Ca^{2+} -зависимого кальпаина/каспазы-3.

Растворимый белок α -Klotho подавляет стимуляцию NF- κ B и уменьшает экспрессию стимулированных TNF- α молекул адгезии в эндотелии [32, 33].

Согласно данным Y. Zhao с соавт. [34], транскрипция белка α -Klotho при воспалении подавляется цитокином IL-1 β при параллельном уменьшении активности сигнального пути ERK1/2.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ, СВЯЗАННАЯ С ПОЛИМОРФИЗМОМ БЕЛКА KLOTNO

Как известно, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) обусловлены генетической предрасположенностью [35]. D.E. Arking и соавт. [36] обнаружили связь между аллелем KL3VS гена Klotho и ишемической болезнью сердца (ИБС). V. Majumdar и соавт. [37] продемонстрировали ассоциацию KL3VS с инфарктом головного мозга.

Описаны и другие типы полиморфизма гена Klotho, связанные с разными отклонениями от физиологической

нормы. R. Ogiro с соавт. [38] выявили сильную связь однонуклеотидного полиморфизма rs650439 со средней толщиной комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий (СА) и атеросклерозом СА у пациентов с артериальной гипертензией.

Согласно данным A. Imamura с соавт. [39], полиморфизм G395A в промоторном участке гена Klotho у людей, возможно, является генетическим фактором риска развития ИБС.

Однонуклеотидный полиморфизм G395A связан с гиперкальциемией, гипофосфатемией, фосфатурией и низкой минеральной плотностью костной ткани [40, 41].

Полиморфизм C1818T в четвёртом экзоне Klotho связан с более высоким уровнем АД, чем вариант C1818C. По всей видимости, это обусловлено влиянием C1818T на образование NO, уменьшение концентрации которого выявлено у людей старше 40 лет, носителей данного полиморфизма [42, 43].

E.J. Rhee с соавт. [44] выявили более высокое среднее систолическое АД у носителей G395A и более высокую концентрацию глюкозы в плазме крови у носителей аллеля C1818T.

Заслуживает внимания исследование E.A. Elghoury с соавт. [45] по изучению ассоциаций между полиморфизмом G395A и сердечно-сосудистыми осложнениями. В группу исследования вошли пациенты детского возраста с ХБП. Обнаружена более высокая частота аллеля A G395A у пациентов с ХБП и гипертрофией левого желудочка (ЛЖ).

Целью многоцентрового проспективного обсервационного исследования J.M. Valdivielso с соавт. [46] с участием 1439 пациентов с ХБП явилось определение ассоциаций 11 однонуклеотидных полиморфизмов гена Klotho и прогрессирования атеросклероза при ХБП. Ультразвуковое исследование СА и бедренных артерий выполняли исходно и через 24 мес. Двумерный анализ показал, что ни один из исследуемых полиморфизмов не был связан с распространённостью атероматозных бляшек, но 3 из них (rs495392, rs562020 и rs567170) продемонстрировали ассоциацию с прогрессированием атероматоза. Многофакторный анализ выявил, что только rs495392 имел значимую связь с прогрессированием атеросклероза.

Таким образом, представленные данные показали важность полиморфизмов гена Klotho в возникновении атеросклероза, ИБС и гипертрофии ЛЖ.

РОЛЬ БЕЛКА KLOTNO ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И СВЯЗАННЫХ С НИМ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В настоящее время продолжают работы, посвящённые расшифровке молекулярных аспектов патогенеза ССЗ. Изучение белка Klotho в этом смысле представляет огромный интерес.

Исследование белка Klotho в аспекте ССЗ проведено R.D. Semba с соавт. [32]. Анализ включал сердечно-сосудистые факторы риска: возраст, пол, общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности, систолическое АД и сахарный диабет. Авторы сделали вывод, что риск ССЗ у взрослых с более высокими концентрациями белка Klotho в крови был ниже.

N. Keles с соавт. [47] оценивали резерв коронарного кровотока (РКК) и концентрацию белка Klotho в сыворотке крови здоровых добровольцев. Были сформированы две группы в соответствии со средним значением уровня изучаемого белка: с высокой и с низкой концентрацией белка Klotho. Анализ скоростей коронарного кровотока проводили методом трансторакальной доплерэхокардиографии. Получены следующие результаты: РКК был значительно выше в группе с высокой концентрацией белка Klotho, чем в группе с низкой ($p=0,001$). Авторы сделали выводы, что концентрации белка Klotho в сыворотке крови коррелируют с РКК у здоровых людей и низкий уровень сывороточного белка Klotho может идентифицировать лиц с нарушением РКК.

J.K. Kresovich с соавт. [48] определили уровень белка Klotho у 10 069 человек в возрасте 40–79 лет. В последующем этих людей наблюдали в течение 58 мес. За это время зарегистрировано 616 случаев смерти. Авторы обнаружили, что низкая концентрация белка Klotho в сыворотке крови (<666 пг/мл) была связана с более высоким риском смерти (31%) по сравнению с концентрацией белка >985 пг/мл (отношение рисков (ОР) — 1,31, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,0–1,71, $p=0,05$). Ассоциации были постоянными для сердечно-сосудистой смертности или смертности от онкологической патологии.

E. Martin-Nunez с соавт. [49] изучали экспрессию белка Klotho в стенке сосудов и его концентрацию в сыворотке крови у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза. Образцы сосудов были взяты у 27 пациентов с атеросклеротическим заболеванием в ходе проведения плановой операции на сосудах и от 11 добровольцев без атеросклероза (группа контроля). По сравнению с контрольной группой сывороточные концентрации и сосудистая экспрессия белка Klotho были ниже у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов. Выявлена статистически значимая обратная корреляция между концентрацией воспалительных маркеров (TNF- α , IL-6, IL-10) и белка Klotho. Таким образом, данная работа демонстрирует связь воспаления и белка Klotho при атеросклерозе. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, вызывает ли воспалительное состояние дефицит белка Klotho или, наоборот, уменьшение концентрации данного белка может быть причиной воспалительных реакций. Необходимо также изучить потенциальную клиническую значимость этой связи.

Работа N. Keles с соавт. [50] посвящена исследованию ассоциаций концентрации белка Klotho в крови с ранними маркерами атеросклероза, такими как ТКИМ

СА, поток-опосредованная дилатация (flow mediated dilatation, FMD) плечевой артерии и толщина эпикардального жира (ЭКЖ). В исследовании приняли участие 50 здоровых добровольцев (21 мужчина, 29 женщин, средний возраст составил 32 года) без известных факторов риска ССЗ. Исследуемая популяция была разделена на две группы (по $n=25$ в каждой) в соответствии со средней концентрацией белка Klotho в сыворотке крови, которая составила 459,4 пг/мл: 1-я группа — с более высокой концентрацией белка Klotho (613,6 пг/мл; диапазоны — 501,2–772,6 пг/мл) и 2-я группа — с более низкой (338,7 пг/мл; диапазоны — 278,8–430,3 пг/мл). 2-я группа показала более низкие значения FMD ($p=0,012$) и большие значения ЭКЖ ($p=0,01$) и ТКИМ ($p <0,001$) по сравнению с 1-й группой. Таким образом, низкая сывороточная концентрация белка Klotho была связана с увеличением ЭКЖ и ТКИМ, а также снижением FMD в исследуемой популяции. Авторы сделали вывод, что более низкая концентрация белка Klotho в сыворотке крови является предиктором атеросклероза.

T. Kazemi Fard с соавт. [51] обследовали 79 пациентов с атеросклерозом и 78 здоровых людей из группы контроля. Обнаружено значительное снижение уровня экспрессии генов Klotho в клетках периферической крови ($p <0,01$) у больных атеросклерозом по сравнению с контрольной группой. Выявлена также положительная корреляция между экспрессией гена Klotho в клетках периферической крови и сывороточными концентрациями данного белка у пациентов с атеросклерозом ($p <0,01$). AUC ROC (площадь под кривой ошибок, area under curve) для экспрессии генов и концентрации Klotho в сыворотке крови у пациентов составляла 0,701 и 0,737 соответственно. Авторы пришли к выводу, что белок Klotho у пациентов с атеросклерозом способен стать новым биологическим маркером для диагностики атеросклероза и контроля его прогрессирования.

G. Corsetti с соавт. [52] оценивали экспрессию белка Klotho в миокарде и его связь с распространённостью ССЗ. Исследованы образцы биопсии правого предсердия 30 больных с высоким и низким риском развития атеросклеротических ССЗ. Обнаружено, что белок Klotho, FGF21 и FGF23 экспрессируются в кардиомиоцитах, при этом лица с более высоким сердечно-сосудистым риском имели сниженную экспрессию сердечного Klotho и повышенную экспрессию FGF23.

Наличие диагональной складки на мочке уха (earlobe crease, ELC), по данным работы [53], говорит о высоком риске развития атеросклероза. В исследовании [54] J. Wang с соавт. выполнили коронароангиографию 135 пациентам в возрасте 40–68 лет. Всем пациентам также определяли концентрации белка Klotho в сыворотке крови. Согласно наличию или отсутствию ИБС и ELC пациентов разделили на три группы: группа ИБС и ELC (группа ELC, $n=45$); группа ИБС без ELC (группа без ELC, $n=45$). В третьей, контрольной, группе ($n=45$) у пациентов не было

ни ИБС, ни ELC. Концентрация белка Klotho в группе ELC оказалась значительно ниже ($365,6 \pm 38,1$ пг/мл), чем в группе без ELC — $568,8 \pm 44,9$ пг/мл ($p < 0,001$). Концентрация белка Klotho в контрольной группе была выше, чем в группе без ELC ($593,3 \pm 45,3$ против $568,8 \pm 44,9$ пг/мл соответственно, $p=0,702$), но разница не была статистически значимой. Множественный логистический регрессионный анализ показал, что концентрация белка Klotho является параметром, связанным с ELC.

Е. Martín-Nunez с соавт. [55] в перекрёстном одноцентровом исследовании случай–контроль, включавшем 76 пациентов с ССЗ, провели анализ ассоциации уровней маркёров воспаления с экспрессией гена *Klotho* и его концентрациями в крови при атеросклеротическом поражении сосудов. Контрольная группа состояла из 16 посмертных (трупных) доноров органов (без ССЗ). Фрагменты артерий и образцы крови получены во время плановой операции и при извлечении органов. Измеряли сывороточные концентрации белка Klotho, TNF- α и IL-10, а также уровни экспрессии генов *Klotho*, *TNF*, *IL-10* и *NFKB1*, *DNMT1* (DNA methyltransferase) и *DNMT3A* в клетках периферической крови. В этих же клетках определяли процент метилирования промотора Klotho. У пациентов с ССЗ выявлены более высокие значения провоспалительных маркёров в крови по сравнению с контрольной группой. В клетках периферической крови у пациентов с ССЗ также выявлены более низкие уровни экспрессии гена *Klotho* (разница 56,4%, $p < 0,001$), более высокие уровни экспрессии генов *DNMT1* и *DNMT3A* ($p < 0,0001$ для обоих) и более высокий статус метилирования в промоторной области Klotho ($34,1 \pm 4,1\%$ против $14,6 \pm 3,4\%$, $p < 0,01$).

W. Liu с соавт. [56] изучили влияние Re-KL на накопление липидов в пенистых клетках. Клетки THP-1 (человеческая моноцитарная клеточная линия) подвергали воздействию форболмиристата ацетата, используемого в качестве стимуляторов Т-клеток для активации, пролиферации и производства цитокинов. Далее подвергали воздействию ox-LDL в дозе 80 мг/мл для того, чтобы вызвать образование пенистых клеток. Предварительная обработка пенистых клеток Re-KL снижала уровень общего холестерина, усиливала экспрессию АТФ-связывающего кассетного транспортера G1 и подавляла экспрессию ацетил-коэнзим А ацетилтрансферазы, сквенджер-рецепторов типа 1 (SR-A1) и B (CD36). Кроме того, экспрессия белков, связанных с сигнальным путем Wnt, в пенистых клетках значимо уменьшалась под действием Re-KL.

Х. Sun и соавт. [57] выявили обратную причинно-следственную связь концентраций циркулирующего белка α -Klotho и ИБС (отношение шансов (ОШ) — 0,97; 95% ДИ: 0,94–1,0; $p=0,044$). Исследователи также обнаружили значимую отрицательную связь концентраций циркулирующего белка α -Klotho с фибрилляцией предсердий (ОШ=0,96; 95% ДИ: 0,93–0,99; $p=0,005$).

Согласно данным J.F. Navarro-Gonzalez с соавт. [58], более низкий уровень экспрессии матричной РНК Klotho

наблюдался у больных с ИБС по сравнению с лицами без ИБС ($p=0,01$). Кроме того, исследователи обнаружили, что более высокая экспрессия гена *Klotho* была независимо связана с более низким риском ИБС.

К. Goşer с соавт. [59] исследовали сывороточные концентрации FGF23, Klotho, фетуина-А, остеопротегерина (osteoprotegerin, OPG), остеооптина и HsCRP у 52 пациентов с ИБС. Контрольную группу составили 30 пациентов с ангиографически нормальными коронарными артериями. Концентрации сывороточных маркёров FGF23 ($p=0,033$), белка Klotho ($p < 0,001$), фетуина-А ($p=0,005$) и OPG ($p=0,001$) были значительно ниже у пациентов с ИБС, чем в контрольной группе. Белок Klotho ($p=0,025$; ОШ=0,542; 95% ДИ: 0,317–0,926) оказался независимым предиктором наличия ИБС. Концентрация белка Klotho в сыворотке крови 91,48 пмоль/л предсказывает наличие ИБС с чувствительностью 60% и специфичностью 96,55% ($p < 0,001$; AUC ROC=0,864; 95% ДИ: 0,768–0,931).

В.А. Bergmark с соавт. [60] в ходе обследования пациентов со стабильной ИБС с фракцией выброса ЛЖ $>40\%$ обнаружили, что низкая концентрация белка α -Klotho связана с повышенной летальностью при ССЗ и с частотой госпитализаций по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Комбинация низкой концентрации данного белка и высокой — FGF23 увеличивала риск смертей или госпитализации у данной категории больных.

J.P. Xu с соавт. [61] провели статистический анализ медицинских данных 8615 взрослых людей. Авторы выявили, что самая низкая концентрация белка α -Klotho в значительной степени связана с хронической сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда.

S. Koga с соавт. [62] исследовали взаимосвязь между s-Klotho и кальцификацией коронарных артерий у 75 пациентов со стабильной ИБС. Всем участникам исследования определяли кальциевый индекс (CalclIndex). Пациенты были разделены на две группы в зависимости от медианного значения белка Klotho в сыворотке крови: низкое ($n=37$, ≤ 460 пг/мл) и высокое ($n=38$, >460 пг/мл). CalclIndex был значительно ниже у пациентов второй группы по сравнению с первой. Концентрации белка Klotho в сыворотке крови отрицательно коррелировали с CalclIndex. Проведённый анализ также показал, что высокая концентрация белка Klotho была связана с низким CalclIndex независимо от классических сердечно-сосудистых факторов риска и маркёров минерального обмена.

Целью исследования Е. Abdallah с соавт. [63], включающего 88 пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, которые получали регулярный гемодиализ, явилась оценка взаимосвязи между s-Klotho, ТКИМ СА и дисфункцией ЛЖ у этих пациентов. Измеряли сывороточные концентрации кальция, фосфора, паратиреоидного гормона, s-Klotho и FGF23. Проведены также эхокардиография и измерение ТКИМ. Исследуемые пациенты были разделены согласно концентрации s-Klotho

на 2 группы: с низкой (группа I) и высокой (группа II) концентрацией. Средние показатели s-Klotho было значительно ниже у пациентов, находящихся на гемодиализе, по сравнению с лицами контрольной группы ($p=0,001$). Кроме того, среднее значение FGF23 было значительно выше у пациентов, находящихся на гемодиализе, по сравнению с лицами контрольной группы ($p=0,001$). Средние значения паратиреоидного гормона, FGF23 и фосфора были значительно выше в группе I по сравнению с группой II, тогда как среднее значение сывороточного кальция было значительно ниже в группе I по сравнению с группой II. Средние значения ТКИМ, массы миокарда ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ и фракции выброса ЛЖ были высокими в группе I по сравнению с группой II. Пациенты с низкими концентрациями s-Klotho имели значительно большую частоту ИБС. Проведён также анализ связи s-Klotho с различными маркерами ССЗ. Изучаемый белок продемонстрировал статистически значимую связь с ТКИМ, фракцией выброса ЛЖ и ИБС, но не с массой миокарда ЛЖ и индексом массы миокарда ЛЖ.

Э.В. Кеспелери и соавт. [64] сравнивали концентрации белка Klotho у больных с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и только с ХОБЛ, учитывая особенности её проявлений. 144 больных распределили на три группы: «ИМ + ХОБЛ» — пациенты с инфарктом миокарда на фоне ХОБЛ ($n=60$ пациентов), «ХОБЛ» — пациенты с ХОБЛ ($n=54$) и «ЗД» — соматически здоровые лица ($n=30$) — согласно классификации GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Обнаружена значительно более низкая концентрация белка Klotho у лиц группы «ИМ + ХОБЛ» по сравнению с «ХОБЛ» и «ЗД». У больных с выраженными симптомами как в группе «ХОБЛ», так и в группе «ИМ + ХОБЛ» концентрация белка Klotho была значимо меньше, чем у исследуемых с невыраженными симптомами. У больных группы «ИМ + ХОБЛ» с невыраженными и выраженными симптомами концентрация белка Klotho была значительно меньше, чем у соответствующих больных в группе «ХОБЛ». Самая низкая концентрация белка Klotho обнаружена в группах «ИМ + ХОБЛ» и «ХОБЛ» у больных с выраженными симптомами и частыми обострениями ХОБЛ. Показано, что в группах «ИМ + ХОБЛ» и «ХОБЛ» концентрация белка Klotho имеет обратные взаимосвязи как с выраженностью симптомов, так и с количеством обострений ХОБЛ. Сила взаимосвязей была наиболее выраженной между концентрацией белка Klotho и параметрами, характеризующими выраженность симптомов ХОБЛ.

С.Н. Orces [65] изучал взаимосвязь между концентрацией s-Klotho в сыворотке крови и кальцинозом брюшной аорты у 1042 пациентов в возрасте 60–79 лет (средняя концентрация s-Klotho — порядка 796 пг/мл). В целом распространённость кальциноза брюшной аорты составила 39,2%, при этом тяжёлая его форма отмечена у 15,6% пациентов. Участники исследования с концентрацией

s-Klotho ≤ 700 пг/мл в два раза чаще (ОШ — 2,21; 95% ДИ: 1,15–4,26) имели тяжёлый кальциноз брюшной аорты, чем участники с концентрацией s-Klotho ≥ 906 пг/мл.

Восстановление кровотока в ишемизированном сердце вызывает ишемически-реперфузионное (И/Р) повреждение, которое проявляется метаболическими и морфологическими нарушениями. Ишемия/реперфузия усиливает генерацию митохондриальных источников АФК, оксидативный стресс и гибель сердечных клеток. Оксидативный стресс приводит к нарушению функции эндотелия. По всей вероятности, антиоксидантные и эндотелий-защитные эффекты белка α -Klotho играют очень важную роль в его противоишемическом действии. Таким образом, высока вероятность того, что системная терапия белком Klotho поможет достичь благоприятных клинических эффектов [66].

А. Olejnik и соавт. [67] провели исследование, посвящённое изучению роли белка Klotho в сердце, подвергшемся И/Р-повреждению. Использовали кардиомиоциты человека и сердца, подвергнутые воздействию ишемии/реперфузии. Измеряли гемодинамические параметры сердечной функции, маркеры И/Р-повреждения, экспрессию генов и белков Klotho. Кардиомиоциты человека также инкубировали в присутствии Re-KL и измеряли жизнеспособность клеток. Выявлена более высокая экспрессия гена *Klotho* и синтез белка в кардиомиоцитах, подвергшихся И/Р-повреждению. Показана также компенсаторная продукция и высвобождение белка Klotho из сердечной ткани во время ишемии/реперфузии. Обработка кардиомиоцитов, подвергнутых И/Р-повреждению белком Klotho, приводила к повышению жизнеспособности и метаболической активности клеток.

Позже этими же авторами проведено исследование влияния белка Klotho на окислительный/нитрозативный стресс и метаболическую функцию кардиомиоцитов, подвергшихся И/Р-повреждению. Кардиомиоциты человека подверглись химическому И/Р-повреждению *in vitro* (с цианистым натрием и 2-дезоксиглюкозой) в присутствии или в отсутствие Re-KL. Введение белка Klotho привело к уменьшению повреждения, снижению уровня NOX2 и NOX4, уменьшению образования АФК, активных форм азота и H_2O_2 , снижению экспрессии индуцируемой NOS и ограничению продукции нитратов/нитритов в клетках при ишемии/реперфузии [68].

В экспериментальном исследовании J. Muung с соавт. [69] продемонстрировано, что введение Re-KL ингибировало экспрессию провоспалительных цитокинов в перинфарктных областях и значительно ослабляло апоптоз и продукцию внутриклеточных АФК при И/Р-повреждении миокарда. Белок Klotho значительно снижал уровень циркулирующего HMGB1 в крови через 4 ч после ишемии миокарда. Re-KL регулировал уровни белков, связанных с воспалением.

Схематическое изображение возможных эффектов белка Klotho в сердце представлено на рисунке.

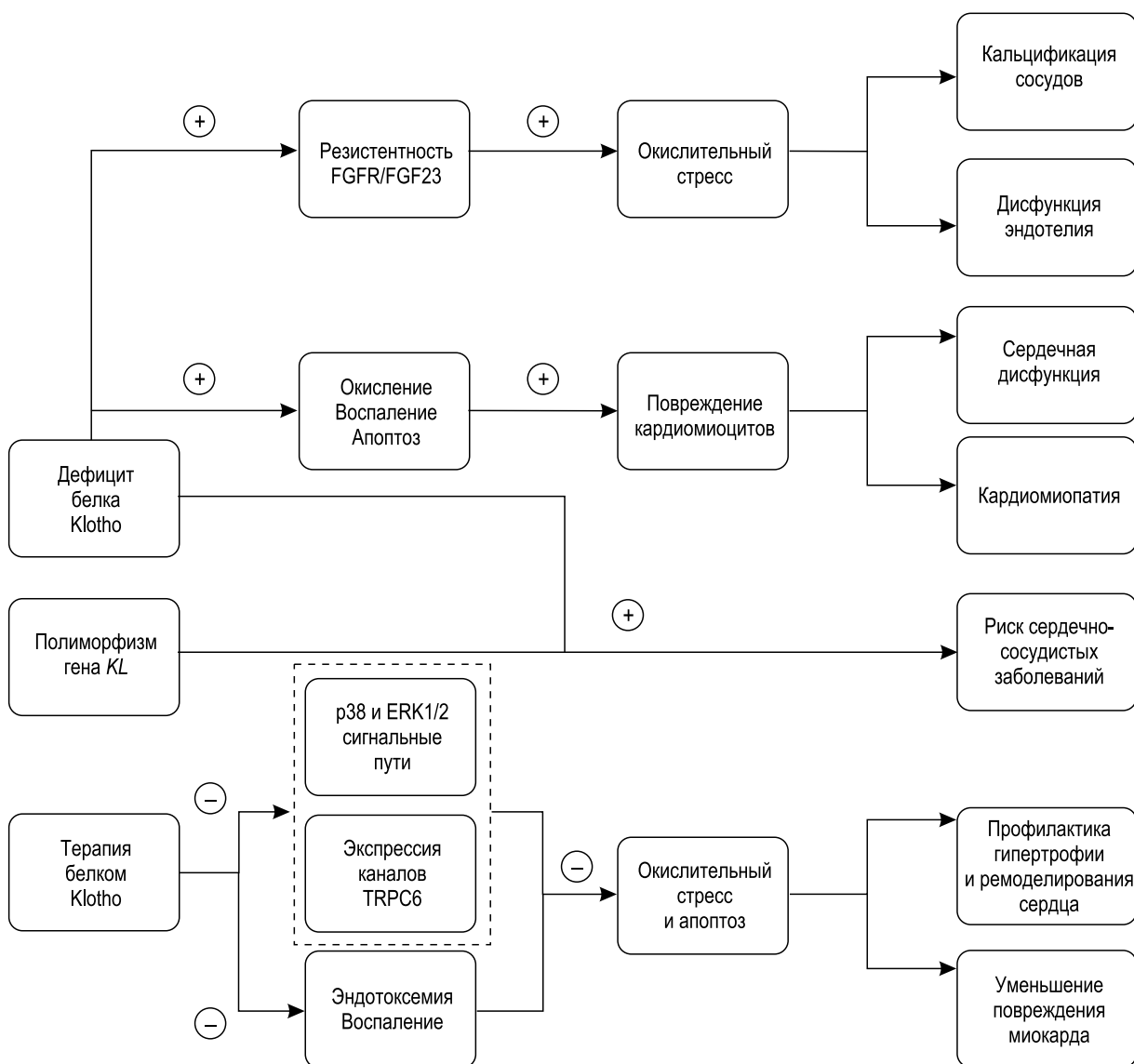


Рис. Сердечно-сосудистые аспекты белка Клото.
Fig. Cardiovascular aspects of the Klotho protein.

МОДУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ БЕЛКА КЛОТО — НОВЫЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

На сегодняшний день нет лекарственных препаратов, направленных на модуляцию активности белка Klotho. Однако имеются данные о том, что ряд известных препаратов увеличивают экспрессию данного белка или ограничивают уменьшение его синтеза при патологических процессах.

Цель исследования X. Qiu с соавт. [70] — изучение влияния астрагалозида-IV (astragaloside-IV, ASG-IV) на белок Klotho. ASG-IV, одно из основных соединений водного экстракта астрагала перепончатого, представляет собой

тритерпеновый гликозид циклоартанового типа, который оказывает мощное протективное влияние на сердечно-сосудистую систему, лёгкие, почки и головной мозг. Крысам в течение 15 дней вводили изопротеренол в дозе 5 мг/кг, что привело к уменьшению частоты сердечных сокращений, экспрессии Klotho и управляемых циклическими нуклеотидами гиперполяризационно-активируемых каналов (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) channels). HCN иногда обозначают как «каналы-водители ритма», поскольку они участвуют в генерации ритмической активности клетками сердца и головного мозга. Выявлено, что введение крысам ASG-IV в дозе 5 мг/кг в день увеличивало экспрессию белка α-Klotho, который в последующем увеличивал экспрессию HCN и If-каналов. При этом происходила нормализация частоты сердечных сокращений.

Согласно данным L. Cheng и соавт. [71], модулирующее влияние гипогликемических препаратов

тиазолидиндионов (глитазоны) на экспрессию белка α -Klotho в гладкомышечных клетках сосудов, по всей вероятности, обусловлено тем, что они влияют на рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR γ). Возможно, препараты данной группы препятствуют кальцификации вследствие увеличения концентраций белка α -Klotho.

Н. Nagumiya с соавт. [72] предположили, что в механизме капиллярпротекторного действия гиполлипидемических препаратов группы статинов (аторвастатин и питавастатин) белок α -Klotho играет очень важную роль, реализуя защитные свойства посредством снижения активации RhoA-пути (Ras homolog family member A, RhoA — малый гуанозинтрифосфат-связывающий белок RhoA). Авторы также продемонстрировали, что изучаемые лекарственные препараты дозозависимо увеличивают экспрессию матричной РНК α -Klotho посредством угнетения RhoA. Кроме того, выявлено, что белок Klotho оказывает влияние на обмен кальция и защищает сосуды от кальцификации.

Обращает на себя внимание работа O.M. Youssef и соавт. [73], посвящённая изучению экспрессии белка Klotho в мозжечке крыс с сахарным диабетом и нейропротекторного действия симвастатина. У исследуемых крыс выявлено снижение экспрессии белка Klotho и увеличение уровня каспазы-3. Симвастатин подавлял активность маркеров оксидативного стресса и уменьшал вызванные сахарным диабетом изменения мозжечка. Кроме того, данный препарат усиливал экспрессию белка Klotho и уменьшал экспрессию каспазы-3. Авторы сделали вывод, что симвастатин может улучшать вызванные сахарным диабетом изменения мозжечка за счёт минимизации окислительного стресса, усиления экспрессии белка Klotho и снижения апоптоза.

Согласно данным E. Maquigussa с соавт. [74] и H.E. Yoon с соавт. [75], ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина II усиливают экспрессию белка Klotho, вероятнее всего, за счёт уменьшения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая подавляет выработку данного белка.

Наиболее известным индуктором экспрессии белка Klotho является витамин D. Многие благоприятные эффекты этого витамина, возможно, обусловлены экспрессией данного белка, который в свою очередь регулирует уровень витамина D и препятствует развитию его нежелательных эффектов [76].

Целью исследования S. Pavlov и соавт. [77] явилась оценка способности витамина D и модулятора эстрогеновых рецепторов тамоксифена влиять на синтез белка Klotho при моделировании гипоксии *in vitro* в клетках мозга и сердца у половозрелых белых нелинейных крыс. Гипоксию *in vitro* моделировали введением 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП, органическое соединение, является нейротоксином). Анализ данных показал, что 120-минутная инкубация кардиомиоцитов

и нейроцитов с МФТП приводила к значительному дефициту белка Klotho. Это было обусловлено развитием окислительного стресса, а также гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, таких как TNF и интерферон. Добавление витамина D в среду инкубации кардиомиоцитов и нейроцитов приводило к увеличению содержания белка Klotho в среднем на 56%. Выявленные эффекты витамина D объясняются прямой стимуляцией экспрессии и синтеза белка Klotho и ограничением гиперпродукции FGF23. Введение модулятора эстрогеновых рецепторов тамоксифена в среду инкубации кардио- и нейроцитов не оказало влияния на концентрацию данного белка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Чрезвычайно важной является идентификация молекулярных аспектов патогенеза сердечно-сосудистой патологии. Определение особенностей взаимодействия белков в развитии патологических процессов предоставляет большие возможности как для более точного познания механизмов возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, так и для поиска способов и медикаментозных средств их лечения.

Во многих исследованиях продемонстрирована протективная роль белка Klotho при кардиоваскулярной патологии. Плейотропные свойства данного белка находят своё отражение в разнообразии и взаимодействии кардиозащитных механизмов. Регуляция концентрации белка Klotho в крови и его экспрессии в клетках сердца с помощью медикаментозных средств может иметь весомое значение для клеточного метаболизма и представлять собой многообещающую мишень для лечения патологии сердца и сосудов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов: А.М. Алиева — идея рукописи, поиск литературных источников, написание статьи, окончательное редактирование рукописи; Е.В. Резник — редактирование текста; Н.В. Теплова — кооперация авторского состава, редактирование текста; К.В. Воронкова, Э.А. Хачирова, Л.Р. Саракеева, И.А. Котикова — поиск литературных источников; Р.К. Валиев — научное консультирование; И.Г. Никитин — редактирование текста, утверждение окончательного варианта рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение

исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author's contribution: A.M. Alieva, conception, search for literary sources, text writing, and final editing of the manuscript; E.V. Reznik,

text editing; N.V. Teplova, collaboration of authors and text editing; K.V. Voronkova, E.A. Khachirova, L.R. Sarakaeva, and I.A. Kotikova, search for literary sources; R.K. Valiev, scientific advice; I.G. Nikitin, text editing and approval of the final manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью // Архивъ внутренней медицины. 2018. Т. 8, № 5. С. 333–345. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345
2. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И., и др. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью // Consilium Medicum. 2021. Т. 23, № 6. С. 522–526. doi: 10.26442/20751753.2021.6.200606
3. Алиева А.М., Байкова И.Е., Кисляков В.А., и др. Галектин-3: диагностическая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Терапевтический архив. 2019. Т. 91, № 9. С. 145–149. doi: 10.26442/00403660.2019.09.000226
4. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., и др. Фракталкин и сердечно-сосудистые заболевания // Consilium Medicum. 2020. Т. 22, № 5. С. 83–86. doi: 10.26442/20751753.2020.5.200186
5. Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H., et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing // Nature. 1997. Vol. 390, N. 6655. P. 45–51. doi: 10.1038/36285
6. Тимошенко О.В., Никитин Ю.П. Белок Клото и атеросклероз // Атеросклероз. 2017. Т. 13, №4. С. 38–41. doi: 10.15372/ATER20170406
7. Masuda H., Chikuda H., Suga T., et al. Regulation of multiple ageing-like phenotypes by inducible klotho gene expression in klotho mutant mice // Mech Ageing Dev. 2005. Vol. 126, N. 12. P. 1274–1283. doi: 10.1016/j.mad.2005.07.007
8. Bi X., Yang K., Zhang B., Zhao J. The protective role of Klotho in CKD-associated cardiovascular disease // Kidney Dis. 2020. Vol. 6, N. 6. P. 395–406. doi: 10.1159/000509369
9. Matsumura Y., Aizawa H., Shiraki-Iida T., et al. Identification of the human klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted klotho protein // Biochem Biophys Res Commun. 1998. Vol. 242, N. 3. P. 626–630. doi: 10.1006/bbrc.1997.8019
10. Bloch L., Sineshchekova O., Reichenbach D., et al. Klotho is a substrate for alpha-, beta- and gamma-secretase // FEBS Lett. 2009. Vol. 583, N 19. P. 3221–3224. doi: 10.1016/j.febslet.2009.09.009
11. Veronesi F., Borsari V., Cherubini A., Fini M. Association of Klotho with physical performance and frailty in middle-aged and older adults: a systematic review // Exp Gerontol. 2021. Vol. 154. P. 111518. doi: 10.1016/j.exger.2021.111518
12. Tomo S., Birdi A., Yadav D., et al. Klotho: a possible role in the pathophysiology of nephrotic syndrome // EJIFCC. 2022. Vol. 33, N 1. P. 3–10.
13. Van Husen M., Fischer A.K., Lehnhardt A., et al. Fibroblast growth factor 23 and bone metabolism in children with chronic kidney disease // Kidney Int. 2010. Vol. 78, N 2. P. 200–206. doi: 10.1038/ki.2010.107
14. Andrukova O., Smorodchenko A., Egerbacher M., et al. FGF23 promotes renal calcium reabsorption through the TRPV5 channel // EMBO J. 2014. Vol. 33, N 3. P. 229–246. doi: 10.1002/embj.201284188
15. Yamazaki Y., Imura A., Urakawa I., et al. Establishment of sandwich ELISA for soluble alpha-Klotho measurement: age-dependent change of soluble alpha-Klotho levels in healthy subjects // Biochem Biophys Res Commun. 2010. Vol. 398, N 3. P. 513–518. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.06.110
16. Pedersen L., Pedersen S.M., Brasen C.L., Rasmussen L.M. Soluble serum Klotho levels in healthy subjects. Comparison of two different immunoassays // Clin Biochem. 2013. Vol. 46, N 12. P. 1079–1083. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.05.046
17. Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Нестерова А.А., Глинка Г.Ю. Белок Клото и сердечно-сосудистая система // Биохимия. 2021. Т. 86, № 2. С. 158–174. doi: 10.31857/S0320972521020020
18. Kim J., Hwang K., Park K., et al. Biological role of anti-aging protein Klotho // J Lifestyle Med. 2015. Vol. 5, N 1. P. 1–6. doi: 10.15280/jlm.2015.5.1.1
19. Dalton G.D., Xie J., An S., Huang C. New insights into the mechanism of action of soluble Klotho // Front Endocrinol (Lausanne). 2017. Vol. 8. P. 323. doi: 10.3389/fendo.2017.00323
20. Doi S., Zou Y., Togao O., et al. Klotho inhibits transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) signaling and suppresses renal fibrosis and cancer metastasis in mice // J Biol Chem. 2011. Vol. 286, N 10. P. 8655–8665. doi: 10.1074/jbc.M110.174037
21. Olejnik A., Franczak A., Krzywonos-Zawadzka A., et al. The biological role of Klotho protein in the development of cardiovascular diseases // Biomed Res Int. 2018. P. 5171945. doi: 10.1155/2018/5171945
22. Моршнева А.В. Транскрипционные факторы FoxO как многофункциональные регуляторы клеточных процессов // Цитология. 2020. Т. 62, № 10. С. 687–698. doi: 10.31857/S0041377120100041
23. Cui W., Leng B., Wang G. Klotho protein inhibits H₂O₂-induced oxidative injury in endothelial cells via regulation of PI3K/AKT/Nrf2/HO-1 pathways // Can J Physiol Pharmacol. 2019. Vol. 97, N 5. P. 370–376. doi: 10.1139/cjpp-2018-0277
24. Yao Y., Wang Y., Zhang Y., Liu C. Klotho ameliorates oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL)-induced oxidative stress via regulating LOX-1 and PI3K/Akt/eNOS pathways // Lipids Health Dis. 2017. Vol. 16, N 1. P. 77. doi: 10.1186/s12944-017-0447-0.
25. Takenaka T., Kobori H., Miyazaki T., et al. Klotho protein supplementation reduces blood pressure and renal hypertrophy in db/db mice, a model of type 2 diabetes // Acta Physiol (Oxf). 2019. Vol. 225, N 2. P. e13190. doi: 10.1111/apha.13190
26. Lim S.W., Jin L., Luo K., et al. Klotho enhances FoxO3-mediated manganese superoxide dismutase expression by negatively regulating PI3K/AKT pathway during tacrolimus-induced oxidative stress // Cell Death Dis. 2017. Vol. 8, N 8. P. e2972. doi: 10.1038/cddis.2017.365
27. Yamamoto M., Clark J.D., Pastor J.V., et al. Regulation of oxidative stress by the anti-aging hormone klotho // J Biol Chem. 2005. Vol. 280, N 45. P. 38029–38034. doi: 10.1074/jbc.M509039200
28. Thurston R.D., Larmonier C.B., Majewski P.M., et al. Downregulation of aging-related Klotho gene in experimental colitis: the

- role of TNF and IFN- γ // *Gastroenterology*. 2010. Vol. 138, N 4. P. 1384–1394. doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.002
29. Mitobe M., Yoshida T., Sugiura H., et al. Oxidative stress decreases klotho expression in a mouse kidney cell line // *Nephron Exp Nephrol*. 2005. Vol. 101, N 2. P. e67–e74. doi: 10.1159/000086500
30. Oh H.J., Nam B.Y., Lee M.J., et al. Decreased circulating klotho levels in patients undergoing dialysis and relationship to oxidative stress and inflammation // *Perit Dial Int*. 2015. Vol. 35, N 1. P. 43–51. doi: 10.3747/pdi.2013.00150
31. Kusaba T., Okigaki M., Matui A., et al. Klotho is associated with VEGF receptor-2 and the transient receptor potential canonical-1 Ca²⁺ channel to maintain endothelial integrity // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010. Vol. 107, N 45. P. 19308–19313. doi: 10.1073/pnas.1008544107
32. Semba R.D., Cappola A.R., Sun K., et al. Plasma klotho and cardiovascular disease in adults // *J Am Geriatr Soc*. 2011. Vol. 59, N 9. P. 1596–1601. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03558.x
33. Kokkinaki M., Abu-Asab M., Gunawardena N., et al. Klotho regulates retinal pigment epithelial functions and protects against oxidative stress // *Neurosci*. 2013. Vol. 33, N 41. P. 16346–16359. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0402-13.2013
34. Zhao Y., Meng C., Wang Y., et al. IL-1 β inhibits β -Klotho expression and FGF19 signaling in hepatocytes // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016. Vol. 310, N 4. P. E289–300. doi: 10.1152/ajpendo.00356.2015
35. Graham S.E., Clarke S.L., Wu K.H., et al. The power of genetic diversity in genome-wide association studies of lipids // *Nature*. 2021. Vol. 600, N 7890. P. 675–679. doi: 10.1038/s41586-021-04064-3
36. Arking D.E., Becker D.M., Yanek L.R., et al. KLOTHO allele status and the risk of early-onset occult coronary artery disease // *Hum Genet*. 2003. Vol. 72, N 5. P. 1154–1161. doi: 10.1086/375035
37. Majumdar V., Nagaraja D., Christopher R. Association of the functional KL-VS variant of Klotho gene with early-onset ischemic stroke // *Biochem Biophys Res Commun*. 2010. Vol. 403, N 3-4. P. 412–416. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.11.045
38. Oguro R., Kamide K., Kokubo Y., et al. Association of carotid atherosclerosis with genetic polymorphisms of the klotho gene in patients with hypertension // *Geriatr Gerontol Int*. 2010. Vol. 10, N 4. P. 311–318. doi: 10.1111/j.1447-0594.2010.00612.x
39. Imamura A., Okumura K., Ogawa Y., et al. Klotho gene polymorphism may be a genetic risk factor for atherosclerotic coronary artery disease but not for vasospastic angina in Japanese // *Clin Chim Acta*. 2006. Vol. 371, N 1-2. P. 66–70. doi: 10.1016/j.cca.2006.02.021
40. Telci D., Dogan A.U., Ozbek E., et al. KLOTHO gene polymorphism of G395A is associated with kidney stones // *Am J Nephrol*. 2011. Vol. 33, N 4. P. 337–343. doi: 10.1159/000325505
41. Kawano K.I., Ogata N., Chiano M., et al. Klotho gene polymorphisms associated with bone density of aged postmenopausal women // *J Bone Miner Res*. 2002. Vol. 1, N 10. P. 1744–1751. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.10.1744
42. Majumdar V., Jose D., Christopher R. Influence of Klotho genotypes on plasma NO(x) levels in South Indian population // *Thromb Res*. 2011. Vol. 128, N 3. P. 251–255. doi: 10.1016/j.thromres.2011.04.002
43. Pavlatou M.G., Remaley A.T., Gold P.W. Klotho: a humeral mediator in CSF and plasma that influences longevity and susceptibility to multiple complex disorders, including depression // *Transl Psychiatry*. 2016. Vol. 6, N 8. P. e876. doi: 10.1038/tp.2016.135
44. Rhee E.J., Oh K.W., Yun E.J., et al. Relationship between polymorphisms G395A in promoter and C1818T in exon 4 of the KLOTHO gene with glucose metabolism and cardiovascular risk factors in Korean women // *J Endocrinol Invest*. 2006. Vol. 29, N 7. P. 613–618. doi: 10.1007/BF03344160
45. Elghoury E.A., Fadel F.I., Elshamaa M.F., et al. Klotho G-395A gene polymorphism: impact on progression of end-stage renal disease and development of cardiovascular complications in children on dialysis // *Pediatr Nephrol*. 2018. Vol. 33, N 6. P. 1–9. doi: 10.1007/s00467-017-3877-z
46. Valdivielso J.M., Bozic M., Galimudi R.K., et al. Association of the rs495392 Klotho polymorphism with atheromatosis progression in patients with chronic kidney disease // *Nephrol Dial Transplant*. 2019. Vol. 34, N 12. P. 2079–2088. doi: 10.1093/ndt/gfy207
47. Keles N., Caliskan M., Dogan B., et al. Is low serum Klotho level associated with alterations in coronary flow reserve? // *Echocardiography*. 2016. Vol. 33, N 6. P. 881–888. doi: 10.1111/echo.13176
48. Kresovich J.K., Bulka C.M. Low serum Klotho associated with all-cause mortality among a nationally representative sample of American adults // *Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2022. Vol. 77, N 3. P. 452–456. doi: 10.1093/gerona/glab308
49. Martin-Nunez E., Donate-Correa J., Lopez-Castillo A., et al. Soluble levels and endogenous vascular gene expression of KLOTHO are related to inflammation in human atherosclerotic disease // *Clin Sci (Lond)*. 2017. Vol. 131, N 21. P. 2601–2609. doi: 10.1042/CS20171242
50. Keles N., Caliskan M., Dogan B., et al. Low serum level of Klotho is an early predictor of atherosclerosis // *Tohoku Exp Med*. 2015. Vol. 237, N 1. P. 17–23. doi: 10.1620/tjem.237.17
51. Kazemi Fard T., Ahmadi R., Akbari T., et al. Klotho, FOXO1 and cytokines associations in patients with coronary artery disease // *Cytokine*. 2021. Vol. 141. P. 155443. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155443
52. Corsetti G., Pasini E., Scarabelli T.M., et al. Decreased expression of Klotho in cardiac atria biopsy samples from patients at higher risk of atherosclerotic cardiovascular disease // *J Geriatr Cardiol*. 2016. Vol. 13, N 8. P. 701–711. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.08.009
53. Wei N., Zhang R., Zhu Z., et al. Adropin and irisin deficiencies are associated with presence of diagonal earlobe crease in CAD patients // *Front Cardiovasc Med*. 2021. Vol. 8. P. 719763. doi: 10.3389/fcvm.2021.719763
54. Wang J., Zhu Z.F., Liu F.Q., et al. Patients with earlobe crease may associate with lower concentration of the age-suppressing hormone Klotho // *Int J Gen Med*. 2021. Vol. 14. P. 8797–8803. doi: 10.2147/IJGM.S300309
55. Martin-Nunez E., Perez-Castro A., Tagua V.G., et al. Klotho expression in peripheral blood circulating cells is associated with vascular and systemic inflammation in atherosclerotic vascular disease // *Sci Rep*. 2022. Vol. 12, N 1. P. 8422. doi: 10.1038/s41598-022-12548-z
56. Liu W., Chen X., Wu M., et al. Recombinant Klotho protein enhances cholesterol efflux of THP-1 macrophage-derived foam cells via suppressing Wnt/ β -catenin signaling pathway // *BMC Cardiovasc Disord*. 2020. Vol. 20, N 1. P. 120. doi: 10.1186/s12872-020-01400-9
57. Sun X., Chen L., He Y., Zheng L. Circulating α -Klotho levels in relation to cardiovascular diseases: a mendelian randomization

study // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022. Vol. 13. P. 842846. doi: 10.3389/fendo.2022.842846

58. Navarro-Gonzalez J.F., Donate-Correa J., Muros de Fuentes M., et al. Reduced Klotho is associated with the presence and severity of coronary artery disease // *Heart*. 2014. Vol. 100, N 1. P. 34–40. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304746

59. Goçer K., Aykan A.C., Kilinc M., Gocer N.S. Association of serum FGF-23, klotho, fetuin-A, osteopontin, osteoprotegerin and hs-CRP levels with coronary artery disease // *Scand J Clin Lab Invest*. 2020. Vol. 80, N 4. P. 277–281. doi: 10.1080/00365513.2020.1728786

60. Bergmark B.A., Udell J.A., Morrow D.A., et al. Klotho, fibroblast growth factor-23, and the renin-angiotensin system — an analysis from the PEACE trial // *Eur J Heart Fail*. 2019. Vol. 21, N 4. P. 462–470. doi: 10.1002/ehf.1424

61. Xu J.P., Zeng R.X., He M.H., et al. Associations between serum soluble α -Klotho and the prevalence of specific cardiovascular disease // *Front Cardiovasc Med*. 2022. Vol. 9. P. 899307. doi: 10.3389/fcvm.2022.899307

62. Koga S., Ikeda S., Akashi R., et al. Serum soluble Klotho is inversely related to coronary artery calcification assessed by intravascular ultrasound in patients with stable coronary artery disease // *J Cardiol*. 2021. Vol. 77, N 6. P. 583–589. doi: 10.1016/j.jcc.2020.11.014

63. Abdallah E., Mosbah O., Khalifa G., et al. Assessment of the relationship between serum soluble Klotho and carotid intima-media thickness and left ventricular dysfunction in hemodialysis patients // *Kidney Res Clin Pract*. 2016. Vol. 35, N 1. P. 42–49. doi: 10.1016/j.krcp.2015.12.006

64. Кесплери Э.В., Полунина О.С., Ахминеева А.Х., и др. Анализ уровня белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких с разными проявлениями // *Туберкулез и болезни легких*. 2021. Т. 99, № 8. С. 27–32. doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-8-27-32

65. Orces C.H. The association between serum soluble klotho levels and abdominal aorta calcification in older adults // *Aging Clin Exp Res*. 2022. Vol. 34, N 6. P. 1447–1452. doi: 10.1007/s40520-021-02053-0

66. Zhou X., Li S., Wang Z., et al. Klotho protein: a potential therapeutic agent during myocardial ischemia and reperfusion // *Int J Cardiol*. 2015. Vol. 191. P. 227–228. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.029

67. Olejnik A., Krzywonos-Zawadzka A., Banaszekiewicz M., Bil-Lula I. Klotho protein contributes to cardioprotection during ischaemia/

reperfusion injury // *J Cell Mol Med*. 2020. Vol. 24, N 11. P. 6448–6458. doi: 10.1111/jcmm.15293

68. Olejnik A., Banaszekiewicz M., Krzywonos-Zawadzka A., Bil-Lula I. The Klotho protein supports redox balance and metabolic functions of cardiomyocytes during ischemia/reperfusion injury // *Cardiol J*. 2021. doi: 10.5603/CJ. a2021.0174

69. Myung J., Beom J.H., Kim J.H., et al. Recombinant Klotho protein ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury by attenuating sterile inflammation // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, N 4. P. 894. doi: 10.3390/biomedicines10040894

70. Qiu X., Guo Q., Xiong W., et al. Therapeutic effect of astragaloside-IV on bradycardia is involved in up-regulating klotho expression // *Life Sci*. 2016. Vol. 144, P. 94–102. doi: 10.1016/j.lfs.2015.11.021

71. Cheng L., Zhang L., Yang J., Hao L. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor γ inhibits vascular calcification by upregulating Klotho // *Exp Ther Med*. 2017. Vol. 13, N 2. P. 467–474. doi: 10.3892/etm.2016.3996

72. Narumiya H., Sasaki S., Kuwahara N., et al. HMG-CoA reductase inhibitors up-regulate anti-aging klotho mRNA via RhoA inactivation in IMCD3 cells // *Cardiovasc Res*. 2004. Vol. 64, N 2. P. 331–336. doi: 10.1016/j.cardiores.2004.07.011

73. Youssef O.M., Morsy A.I., El-Shahat M.A., et al. The neuroprotective effect of simvastatin on the cerebellum of experimentally-induced diabetic rats through klotho upregulation: an immunohistochemical study // *J Chem Neuroanat*. 2020. Vol. 108. P. 101803. doi: 10.1016/j.jchemneu.2020.101803

74. Maquigussa E., Paterno J.C., de Oliveira Pokorny G.H., et al. Klotho and PPAR gamma activation mediate the renoprotective effect of losartan in the 5/6 nephrectomy model // *Front Physiol*. 2018. Vol. 9. P. 1033. doi: 10.3389/fphys.2018.01033

75. Yoon H.E., Ghee J.Y., Piao S., et al. Angiotensin II blockade upregulates the expression of Klotho, the anti-ageing gene, in an experimental model of chronic cyclosporine nephropathy // *Nephrol Dial Transplant*. 2011. Vol. 26, N 3. P. 800–813. doi: 10.1093/ndt/gfq537

76. Haussler M.R., Whitfield G.K., Haussler C.A., et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D and Klotho: a tale of two renal hormones coming of age // *Vitam Horm*. 2016. Vol. 100. P. 165–230. doi: 10.1016/bs.vh.2015.11.005

77. Pavlov S., Nikitchenko Y., Tykhonovska M. The impact of the chemical agents of different pharmacological groups on the klotho protein concentration in the cardiomyocyte and neurocyte suspension in 120-minute hypoxia in vitro // *Georgian Med News*. 2020. N 306. P. 184–188.

REFERENCES

1. Alieva AM, Reznik EV, Hasanova ET, et al. Clinical value of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(5):333–345. (In Russ). doi: 10.20514 / 2226-6704-2018-8-5-333-345

2. Alieva AM, Pinchuk TV, Almazova II, et al. Clinical value of blood biomarker ST2 in patients with chronic heart failure. *Consilium Medicum*. 2021;23(6):522–526. (In Russ). doi: 10.26442/20751753.2021.6.200606

3. Alieva AM, Baykova IE, Kislyakov VA. Galectin-3: diagnostic and prognostic value in patients with chronic heart failure. *Therapevticheskii arkhiv*. 2019;91(9):145–149. (In Russ). doi: 10.26442/00403660.2019.09.000226

4. Alieva AM, Almazova II, Pinchuk TV. Fractalkin and cardiovascular diseases. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):83–86. (In Russ). doi: 10.26442/20751753.2020.5.200186

5. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997;390(6655):45–51. doi: 10.1038/36285

6. Timoshchenko OV, Nikitin Yu.P. Klotho protein and atherosclerosis. *Atherosclerоз*. 2017;13(4):38–41. (In Russ). doi: 10.15372/ATER20170406

7. Masuda H, Chikuda H, Suga T, et al. Regulation of multiple ageing-like phenotypes by inducible klotho gene expression in klotho mutant mice. *Mech Ageing Dev*. 2005;126(12):1274–1283. doi: 10.1016/j.mad.2005.07.007

8. Bi X, Yang K, Zhang B, Zhao J. The protective role of Klotho in CKD-associated cardiovascular disease. *Kidney Dis.* 2020;6(6):395–406. doi: 10.1159/000509369
9. Matsumura Y, Aizawa H, Shiraki-Iida T, et al. Identification of the human klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted klotho protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;242(3):626–630. doi: 10.1006/bbrc.1997.8019
10. Bloch L, Sineshchekova O, Reichenbach D, et al. Klotho is a substrate for alpha-, beta- and gamma-secretase. *FEBS Lett.* 2009;583(19):3221–3224. doi: 10.1016/j.febslet.2009.09.009
11. Veronesi F, Borsari V, Cherubini A, Fini M. Association of Klotho with physical performance and frailty in middle-aged and older adults: a systematic review. *Exp Gerontol.* 2021;154:111518. doi: 10.1016/j.exger.2021.111518
12. Tomo S, Birdi A, Yadav D, et al. Klotho: a possible role in the pathophysiology of nephrotic syndrome. *EJIFCC.* 2022;33(1):3–10.
13. Van Husen M, Fischer AK, Lehnhardt A, et al. Fibroblast growth factor 23 and bone metabolism in children with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010;78(2):200–206. doi: 10.1038/ki.2010.107
14. Andrukhova O, Smorodchenko A, Egerbacher M, et al. FGF23 promotes renal calcium reabsorption through the TRPV5 channel. *EMBO J.* 2014;33(3):229–246. doi: 10.1002/embj.201284188
15. Yamazaki Y, Imura A, Urakawa I, et al. Establishment of sandwich ELISA for soluble alpha-Klotho measurement: age-dependent change of soluble alpha-Klotho levels in healthy subjects. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;398(3):513–518. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.06.110.
16. Pedersen L, Pedersen SM, Brasen CL, Rasmussen LM. Soluble serum Klotho levels in healthy subjects. Comparison of two different immunoassays. *Clin Biochem.* 2013;46(12):1079–1083. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.05.046
17. Tyurenkov IN, Perfilova VN, Nesterova AA, Glinka Y. Klotho protein and cardio-vascular system. *Biochemistry (Moscow).* 2021;86(2):158–174. (In Russ). doi: 10.31857/S0320972521020020
18. Kim J, Hwang K, Park K, et al. Biological role of anti-aging protein Klotho. *J Lifestyle Med.* 2015;5(1):1–6. doi: 10.15280/jlm.2015.5.1.1
19. Dalton GD, Xie J, An S, Huang C. New Insights into the Mechanism of Action of Soluble Klotho. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017; 8:323. doi: 10.3389/fendo.2017.00323
20. Doi S, Zou Y, Togao O, et al. Klotho inhibits transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) signaling and suppresses renal fibrosis and cancer metastasis in mice. *J Biol Chem.* 2011;286(10):8655–8665. doi: 10.1074/jbc.M110.174037
21. Olejnik A, Franczak A, Krzywonos-Zawadzka A, et al. The biological role of Klotho protein in the development of cardiovascular diseases. *Biomed Res Int.* 2018;5171945. doi: 10.1155/2018/5171945
22. Morshneva AV. FoxO transcription factors as multifunctional cell regulators. *Tsitologiya.* 2020;62(10):687–698. (In Russ). doi: 10.31857/S0041377120100041
23. Cui W, Leng B, Wang G. Klotho protein inhibits H2O2-induced oxidative injury in endothelial cells via regulation of PI3K/AKT/Nrf2/HO-1 pathways. *Can J Physiol Pharmacol.* 2019;97(5):370–376. doi: 10.1139/cjpp-2018-0277
24. Yao Y, Wang Y, Zhang Y, Liu C. Klotho ameliorates oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL)-induced oxidative stress via regulating LOX-1 and PI3K/Akt/eNOS pathways. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):77. doi: 10.1186/s12944-017-0447-0
25. Takenaka T, Kobori H, Miyazaki T, et al. Klotho protein supplementation reduces blood pressure and renal hypertrophy in db/db mice, a model of type 2 diabetes. *Acta Physiol (Oxf).* 2019;225(2):e13190. doi: 10.1111/apha.13190
26. Lim SW, Jin L, Luo K, et al. Klotho enhances FoxO3-mediated manganese superoxide dismutase expression by negatively regulating PI3K/AKT pathway during tacrolimus-induced oxidative stress. *Cell Death Dis.* 2017;8(8): e2972. doi: 10.1038/cddis.2017.365
27. Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, et al. Regulation of oxidative stress by the anti-aging hormone klotho. *J Biol Chem.* 2005;280(45):38029–38034. doi: 10.1074/jbc.m509039200
28. Thurston RD, Larmonier CB, Majewski PM, et al. Downregulation of aging-related Klotho gene in experimental colitis: the role of TNF and IFN- γ Gastroenterology. 2010;138(4):1384–1394.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.002
29. Mitobe M, Yoshida T, Sugiura H, et al. Oxidative stress decreases klotho expression in a mouse kidney cell line. *Nephron Exp Nephrol.* 2005;101(2):e67–e74. doi: 10.1159/000086500
30. Oh HJ, Nam BY, Lee MJ, et al. Decreased circulating klotho levels in patients undergoing dialysis and relationship to oxidative stress and inflammation. *Perit Dial Int.* 2015;35(1):43–51. doi: 10.3747/pdi.2013.00150
31. Kusaba T, Okigaki M, Matui A, et al. Klotho is associated with VEGF receptor-2 and the transient receptor potential canonical-1 Ca²⁺ channel to maintain endothelial integrity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(45):19308–19313. doi: 10.1073/pnas.1008544107
32. Semba RD, Cappola AR, Sun K, et al. Plasma klotho and cardiovascular disease in adults. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(9):1596–1601. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03558.x
33. Kokkinaki M, Abu-Asab M, Gunawardena N, et al. Klotho regulates retinal pigment epithelial functions and protects against oxidative stress. *J Neurosci.* 2013;33(41):16346–16359. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0402-13.2013
34. Zhao Y, Meng C, Wang Y, et al. IL-1 β inhibits β -Klotho expression and FGF19 signaling in hepatocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016;310(4):E289–300. doi: 10.1152/ajpendo.00356.2015
35. Graham SE, Clarke SL, Wu KH, et al. The power of genetic diversity in genome-wide association studies of lipids. *Nature.* 2021;600(7890):675–679. doi: 10.1038/s41586-021-04064-3
36. Arking DE, Becker DM, Yanek LR, et al. KLOTHO allele status and the risk of early-onset occult coronary artery disease. *Am J Hum Genet.* 2003;72(5):1154–1161. doi: 10.1086/375035
37. Majumdar V, Nagaraja D, Christopher R. Association of the functional KL-VS variant of Klotho gene with early-onset ischemic stroke. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;403(3-4):412–416. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.11.045
38. Oguro R, Kamide K, Kokubo Y, et al. Association of carotid atherosclerosis with genetic polymorphisms of the klotho gene in patients with hypertension. *Geriatr Gerontol Int.* 2010;10(4):311–318. doi: 10.1111/j.1447-0594.2010.00612
39. Imamura A, Okumura K, Ogawa Y, et al. Klotho gene polymorphism may be a genetic risk factor for atherosclerotic coronary artery disease but not for vasospastic angina in Japanese. *Clin Chim Acta.* 2006;371(1-2):66–70. doi: 10.1016/j.cca.2006.02.021
40. Telci D, Dogan AU, Ozbek E, et al. KLOTHO gene polymorphism of G395A is associated with kidney stones. *Am J Nephrol.* 2011;33(4):337–343. doi: 10.1159/000325505

41. Kawano KI, Ogata N, Chiano M, et al. Klotho gene polymorphisms associated with bone density of aged postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2002;17(10):1744–1751. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.10.1744
42. Majumdar V, Jose D, Christopher R. Influence of Klotho genotypes on plasma NO(x) levels in South Indian population. *Thromb Res*. 2011;128(3):251–255. doi: 10.1016/j.thromres.2011.04.002
43. Pavlatou MG, Remaley AT, Gold PW. Klotho: a humeral mediator in CSF and plasma that influences longevity and susceptibility to multiple complex disorders, including depression. *Transl Psychiatry*. 2016;6(8):e876. doi: 10.1038/tp.2016.135
44. Rhee EJ, Oh KW, Yun EJ, et al. Relationship between polymorphisms G395A in promoter and C1818T in exon 4 of the KLOTHO gene with glucose metabolism and cardiovascular risk factors in Korean women. *J Endocrinol Invest*. 2006;29(7):613–618. doi: 10.1007/BF03344160
45. Elghoroury EA, Fadel FI, Elshamaa MF, et al. Klotho G-395A gene polymorphism: impact on progression of end-stage renal disease and development of cardiovascular complications in children on dialysis. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(6):1–9. doi: 10.1007/s00467-017-3877-z
46. Valdivielso JM, Bozic M, Galimudi RK, et al. Association of the rs495392 Klotho polymorphism with atheromatosis progression in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(12):2079–2088. doi: 10.1093/ndt/gfy207
47. Keles N, Caliskan M, Dogan B, et al. Is low serum Klotho level associated with alterations in coronary flow reserve? *Echocardiography*. 2016;33(6):881–888. doi: 10.1111/echo.13176
48. Kresovich JK, Bulka CM. Low serum Klotho associated with all-cause mortality among a nationally representative sample of American adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2022;77(3):452–456. doi: 10.1093/gerona/glab308
49. Martin-Nunez E, Donate-Correa J, Lopez-Castillo A, et al. Soluble levels and endogenous vascular gene expression of KLOTHO are related to inflammation in human atherosclerotic disease. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(21):2601–2609. doi: 10.1042/CS20171242
50. Keles N, Caliskan M, Dogan B, et al. Low serum level of Klotho is an early predictor of atherosclerosis. *Tohoku J Exp Med*. 2015;237(1):17–23. doi: 10.1620/tjem.237.17
51. Kazemi Fard T, Ahmadi R, Akbari T, et al. Klotho, FOXO1 and cytokines associations in patients with coronary artery disease. *Cytokine*. 2021;141:155443. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155443
52. Corsetti G, Pasini E, Scarabelli TM, et al. Decreased expression of Klotho in cardiac atria biopsy samples from patients at higher risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(8):701–711. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.08.009
53. Wei N, Zhang R, Zhu Z, et al. Adropin and Irisin deficiencies are associated with presence of diagonal earlobe crease in CAD patients. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:719763. doi: 10.3389/fcvm.2021.719763
54. Wang J, Zhu ZF, Liu FQ, et al. Patients with earlobe crease may associate with lower concentration of the age-suppressing hormone Klotho. *Int J Gen Med*. 2021;14:8797–8803. doi: 10.2147/IJGM.S300309
55. Martin-Nunez E, Perez-Castro A, Tagua VG, et al. Klotho expression in peripheral blood circulating cells is associated with vascular and systemic inflammation in atherosclerotic vascular disease. *Sci Rep*. 2022;12(1):8422. doi: 10.1038/s41598-022-12548-z
56. Liu W, Chen X, Wu M, et al. Recombinant Klotho protein enhances cholesterol efflux of THP-1 macrophage-derived foam cells via suppressing Wnt/ β -catenin signaling pathway. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):120. doi: 10.1186/s12872-020-01400-9
57. Sun X, Chen L, He Y, Zheng L. Circulating α -Klotho levels in relation to cardiovascular diseases: a mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:842846. doi: 10.3389/fendo.2022.842846
58. Navarro-Gonzalez JF, Donate-Correa J, Muros de Fuentes M, et al. Reduced Klotho is associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Heart*. 2014;100(1):34–40. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304746
59. Gocer K, Aykan AC, Kilinc M, Gocer NS. Association of serum FGF-23, klotho, fetuin-A, osteopontin, osteoprotegerin and hs-CRP levels with coronary artery disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 2020;80(4):277–281. doi: 10.1080/00365513.2020.1728786
60. Bergmark BA, Udell JA, Morrow DA, et al. Klotho, fibroblast growth factor-23, and the renin-angiotensin system — an analysis from the PEACE trial. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(4):462–470. doi: 10.1002/ejhf.1424
61. Xu JP, Zeng RX, He MH, et al. Associations between serum soluble α -Klotho and the prevalence of specific cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:899307. doi: 10.3389/fcvm.2022.899307
62. Koga S, Ikeda S, Akashi R, et al. Serum soluble Klotho is inversely related to coronary artery calcification assessed by intravascular ultrasound in patients with stable coronary artery disease. *J Cardiol*. 2021;77(6):583–589. doi: 10.1016/j.jjcc.2020.11.014
63. Abdallah E, Mosbah O, Khalifa G, et al. Assessment of the relationship between serum soluble Klotho and carotid intima-media thickness and left ventricular dysfunction in hemodialysis patients. *Kidney Res Clin Pract*. 2016;35(1):42–49. doi: 10.1016/j.krcp.2015.12.006
64. Kespleri EV, Polunina OS, Akhmineeva AKh, et al. Analysis of Klotho protein level in patients with myocardial infarction and concurrent chronic obstructive pulmonary disease with different manifestations. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(8):27–32. (In Russ). doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-8-27-32
65. Orces C.H. The association between serum soluble klotho levels and abdominal aorta calcification in older adults. *Ageing Clin Exp Res*. 2022;34(6):1447–1452. doi: 10.1007/s40520-021-02053-0
66. Zhou X, Li S, Wang Z, et al. Klotho protein: a potential therapeutic agent during myocardial ischemia and reperfusion. *Int J Cardiol*. 2015;191:227–228. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.029
67. Olejnik A, Krzywonos-Zawadzka A, Banaszkiwicz M, Bil-Lula I. Klotho protein contributes to cardioprotection during ischaemia/reperfusion injury. *J Cell Mol Med*. 2020;24(11):6448–6458. doi: 10.1111/jcmm.15293
68. Olejnik A, Banaszkiwicz M, Krzywonos-Zawadzka A, Bil-Lula I. The Klotho protein supports redox balance and metabolic functions of cardiomyocytes during ischemia/reperfusion injury. *Cardiol J*. 2021. doi: 10.5603/CJ. a2021.0174
69. Myung J, Beom JH, Kim JH, et al. Recombinant Klotho protein ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury by attenuating sterile inflammation. *Biomedicines*. 2022;10(4):894. doi: 10.3390/biomedicines10040894
70. Qiu X, Guo Q, Xiong W, et al. Therapeutic effect of astragaloside-IV on bradycardia is involved in up-regulating klotho expression. *Life Sci*. 2016;144:94–102. doi: 10.1016/j.lfs.2015.11.021

- 71.** Cheng L, Zhang L, Yang J, Hao L. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor γ inhibits vascular calcification by upregulating Klotho. *Exp Ther Med*. 2017;13(2):467–474. doi: 10.3892/etm.2016.3996
- 72.** Narumiya H, Sasaki S, Kuwahara N, et al. HMG-CoA reductase inhibitors up-regulate anti-aging klotho mRNA via RhoA inactivation in IMCD3 cells. *Cardiovasc Res*. 2004;64(2):331–336. doi: 10.1016/j.cardiores.2004.07.011
- 73.** Youssef OM, Morsy AI, El-Shahat MA, et al. The neuroprotective effect of simvastatin on the cerebellum of experimentally-induced diabetic rats through klotho upregulation: an immunohistochemical study. *J Chem Neuroanat*. 2020;108:101803. doi: 10.1016/j.jchemneu.2020.101803
- 74.** Maquigussa E, Paterno JC, de Oliveira Pokorny GH, et al. Klotho and PPAR gamma activation mediate the renoprotective effect of

- Losartan in the 5/6 nephrectomy model. *Front Physiol*. 2018;9:1033. doi: 10.3389/fphys.2018.01033
- 75.** Yoon HE, Ghee JY, Piao S, et al. Angiotensin II blockade upregulates the expression of Klotho, the anti-ageing gene, in an experimental model of chronic cyclosporine nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(3):800–813. doi: 10.1093/ndt/gfq537
- 76.** Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D and Klotho: a tale of two renal hormones coming of age. *Vitam Horm*. 2016;100:165–230. doi: 10.1016/bs.vh.2015.11.005
- 77.** Pavlov S, Nikitchenko Y, Tykhonovska M. The impact of the chemical agents of different pharmacological groups on the klotho protein concentration in the cardiomyocyte and neurocyte suspension in 120-minute hypoxia in vitro. *Georgian Med News*. 2020;(306): 184–188.

ОБ АВТОРАХ

***Алиева Амина Магомедовна**, к.м.н., доцент;
адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>;
eLibrary SPIN: 2749-6427;
e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Резник Елена Владимировна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>;
eLibrary SPIN: 3494-9080;
e-mail: elenaresnik@gmail.com

Теплова Наталья Вадимовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7181-4680>;
eLibrary SPIN: 9056-1948;
e-mail: teplova.nv@yandex.ru

Воронкова Кира Владимировна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1111-6378>;
eLibrary SPIN: 1636-7627;
e-mail: kiravoronkova@yandex.ru

Хачирова Эльвира Азреталиевна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2523-8907>;
e-mail: elchik09@mail.ru

Саракеева Лейла Рамазановна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2752-861X>;
e-mail: sarale723@gmail.com

Валиев Рамиз Камрадинович, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-3716>;
eLibrary SPIN: 2855-2867;
e-mail: radiosurgery@bk.ru

Котикова Ирина Александровна, студент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5352-8499>;
eLibrary SPIN: 1423-7300;
e-mail: kotikova.ia@mail.ru

Никитин Игорь Геннадиевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>;
eLibrary SPIN: 3595-1990;
e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

AUTHORS INFO

***Amina M. Alieva**, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;
address: 1 Ostrovityanova street, Moscow, 117997;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>;
eLibrary SPIN: 2749-6427;
e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Elena V. Reznik, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>;
eLibrary SPIN: 3494-9080;
e-mail: elenaresnik@gmail.com

Natalia V. Teplova, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7181-4680>;
eLibrary SPIN: 9056-1948;
e-mail: teplova.nv@yandex.ru

Kira V. Voronkova, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1111-6378>;
eLibrary SPIN: 1636-7627;
e-mail: kiravoronkova@yandex.ru

Khachirova Elvira Azretaliyevna, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2523-8907>;
e-mail: elchik09@mail.ru

Leyla R. Sarakaeva, PhD student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2752-861X>;
e-mail: sarale723@gmail.com

Ramiz K. Valiev, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-3716>;
eLibrary SPIN: 2855-2867;
e-mail: radiosurgery@bk.ru

Irina A. Kotikova, student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5352-8499>;
eLibrary SPIN: 1423-7300;
e-mail: kotikova.ia@mail.ru

Igor G. Nikitin, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>;
eLibrary SPIN: 3595-1990;
e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author