

УДК 616.127-005.8-07:616.24-007.272-036.12

DOI 10.17021/2021.16.1.60.66

© А.Х. Ахминеева, Э.В. Кесплери, О.С. Полунина,  
Л.П. Воронина, Е.А. Полунина, Б.Ю. Кузьмичев 2021

**ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СТАЖЕМ ТАБАКОКУРЕНИЯ  
И УРОВНЕМ БЕЛКА КЛОТО  
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

*Ахминеева Азиза Халиловна*, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой профилактической медицины и здорового образа жизни, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: aaziza@mail.ru.

*Кесплери Элина Валерьевна*, заместитель руководителя Мультипрофильного аккредитационно-симуляционного центра, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: kespleri.elina@mail.ru.

*Полунина Ольга Сергеевна*, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

*Воронина Людмила Петровна*, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: voroninaluda74@mail.ru.

*Полунина Екатерина Андреевна*, доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

*Кузьмичев Богдан Юрьевич*, ассистент кафедры профилактической медицины и здорового образа жизни, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: bog13@list.ru.

**Цель исследования:** изучить и проанализировать уровень белка Клото у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от стажа табакокурения. **Материалы и методы.** Среди обследуемых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких со средней и тяжелой степенью тяжести заболевания ( $n = 54$ ) было выделено три подгруппы в зависимости от стажа табакокурения: первая – от 10 до 20 лет, вторая – от 20 до 30 лет, третья – от 30 и более лет. В качестве группы контроля обследованы соматически здоровые добровольцы ( $n = 30$ ). **Результаты исследования.** Уровень белка Клото у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких был статистически значимо ниже ( $p < 0,001$ ), чем у соматически здоровых лиц. Значение уровня белка Клото также имело статистически значимые различия в анализируемых подгруппах пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от стажа табакокурения. По результатам корреляционного анализа были выявлены взаимосвязи между уровнем белка Клото и индексом курения, а также между уровнем белка Клото и стажем табакокурения. **Заключение.** Самый низкий уровень белка Клото зафиксирован в подгруппе пациентов со стажем курения от 30 и более лет. При этом у больных со стажем курения от 30 и более лет уровень белка Клото был статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с меньшим стажем курения (от 20 до 30 лет и от 10 до 20 лет). Большая сила взаимосвязи между уровнем белка Клото и стажем табакокурения была зарегистрирована в подгруппе пациентов со стажем курения от 30 и более лет.

**Ключевые слова:** белок Клото, хроническая обструктивная болезнь легких, инфаркт миокарда, стаж табакокурения.

## RELATIONSHIP BETWEEN TOBACCO SMOKING DURATION AND KLOTHO PROTEIN LEVEL IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

**Akhmineeva Aziza Kh.**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: aaziza@mail.ru.

**Kespleri Elina V.**, Deputy Head of the Multidisciplinary Accreditation and Simulation Center, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: kesplerielina@mail.ru.

**Polunina Olga S.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

**Voronina Lyudmila P.**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

**Polunina Ekaterina A.**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

**Kuzmichev Bogdan Yu.**, Assistant of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: bog13@list.ru.

**The aim of the research:** to study and analyze the level of Klotho protein in patients with chronic obstructive pulmonary disease depending on the tobacco smoking duration. **Materials and Methods.** Patients with chronic obstructive pulmonary disease ( $n = 54$ ) with moderate and severe stages of the disease were divided into three subgroups of patients depending of the tobacco smoking duration: the first subgroup - from 10 to 20 years, the second subgroup - from 20 to 30 years, and the third subgroup – from 30 and more years of tobacco smoking duration. Somatically healthy volunteers ( $n = 30$ ) were examined as a control group. **Results.** The Klotho protein level in patients with chronic obstructive pulmonary disease was statistically significantly lower ( $p < 0,001$ ) than in somatically healthy volunteers. The value of the Klotho protein level also had statistically significant differences in the analyzed subgroups of patients with chronic obstructive pulmonary disease (depending on the tobacco smoking duration). According to the results of the correlation analysis, a relationship was revealed between the level of Klotho protein and the smoking index, and also between the level of Klotho protein and the tobacco smoking duration. **Conclusions.** The lowest level of Klotho protein was in the subgroup of patients with tobacco smoking duration of 30 and more years. At the same time, the Klotho protein level in subgroup of patients with tobacco smoking duration from 30 and more years was statistically significantly lower compared to the subgroups of patients with less tobacco smoking duration (from 20 to 30 years and from 10 to 20 years). A large relationship between the level of Klotho protein and tobacco smoking duration was registered in the subgroup of patients with tobacco smoking duration of 30 and more years.

**Key words:** *Klotho protein, chronic obstructive pulmonary disease, myocardial infarction, tobacco smoking duration.*

**Введение.** Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время представляет собой одну из главных проблем медицины, принося ежегодный огромный медико-социальный и экономический ущерб [1, 2, 3, 4]. ХОБЛ – мультифакторное заболевание [9], безусловным ведущим фактором риска развития которого является табакокурение, так как около 90 % пациентов с ХОБЛ курят [12, 16, 20].

В связи со столь весомым вкладом табакокурения в патогенез ХОБЛ изучение патогенетических аспектов влияния данного фактора риска на развитие и прогрессирование ХОБЛ представляется весьма актуальным [7], как и поиск маркера, уровень которого может отражать указанный вклад. Одним из таких маркеров может стать белок Клото [5].

К настоящему времени накопилось достаточно материалов, свидетельствующих о вовлечении данного белка в патомеханизм ХОБЛ [17, 22]. Доказано, что одним из органов экспрессии белка Клото являются легкие, а сам белок участвует в регуляции высвобождения провоспалительных цитокинов, имеет антиоксидантную и антипролиферативную функции и др. [6, 8, 11, 13, 15]. По мнению W. Gao с соавторами (2015), снижение уровня белка Клото уменьшает защиту легких человека от хронического окислительного повреждения на фоне воспаления, таким образом ускоряя прогрессирование ХОБЛ [10].

В представленных в современной литературе исследованиях обращает на себя внимание противоречивость данных по изменению уровня белка Клото у курильщиков. Так, K. Nakanishi с соавторами (2015) доказали, что уровень этого белка у некурящих лиц был низким, в то время как

у курильщиков – очень высоким [17]. Авторы предположили, что белок Клото может функционировать как противовоспалительная молекула, что подтверждалось наличием корреляционной связи между уровнем белка Клото и интерлейкином-6, а такое изменение уровня белка Клото у курильщиков является компенсаторной реакцией. L. Lingling и соавторы (2015), напротив, установили снижение уровня белка Клото у курильщиков и предположили, что курение может способствовать воспалению дыхательных путей через торможение экспрессии белка Клото альвеолярными макрофагами при формировании ХОБЛ [16]. К похожим выводам пришли Y. Kureya с соавторами (2016), доказав значительное снижение уровня белка Клото у курильщиков с ХОБЛ по сравнению с некурящими и курильщиками без ХОБЛ [14].

Таким образом, большинство работ свидетельствует о вовлеченности белка Клото в патогенез ХОБЛ и наличии взаимосвязи с табакокурением [18, 19, 21]. Наличие дискуссионных и противоречивых моментов при изучении уровня белка Клото у курящих и некурящих лиц диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

**Цель:** проанализировать уровень белка Клото у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от стажа табакокурения.

**Материалы и методы исследования.** Все вошедшие в исследование пациенты с ХОБЛ (n = 54) находились на стационарном лечении в терапевтическом отделении ГБУЗ Астраханской области «Городская клиническая больница № 2 им. братьев Губиных». Верификацию диагноза и лечение пациентов проводили на основе современных клинических рекомендаций [12].

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ХОБЛ

Характеристики	Показатели
Мужской пол, n	54 (100 %)
Женский пол, n	–
Возраст, лет	55 [49; 59]
Длительность ХОБЛ, лет	18,5 [3; 25]
Индекс курения, пачка/лет	31,3 [15,5; 38,2]

Обследованные пациенты имели среднюю и тяжелую степень тяжести ХОБЛ вне обострения. В группу контроля вошли соматически здоровые и некурящие добровольцы (n = 30).

Проведение клинического исследования было одобрено Региональным независимым этическим комитетом (протокол № 9 от 15.11.2018 г.).

Уровень белка Клото (нг/мл) определяли в образцах плазмы методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест-системы «Klotho (KL)» («Usen Life Science Inc.», Китай).

Все полученные данные были занесены и обработаны в программе «Statistica 12.0». Данные представлены в виде медианы и процентилей (Me [5; 95]). При сравнении качественных данных использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для проведения корреляционного анализа использовался непараметрический аналог стандартного коэффициента корреляции Пирсона – корреляция Спирмена (r), критический уровень статистической значимости составил  $p = 0,05$ . В связи с тем, что одна из переменных являлась порядковой, для оценки интенсивности корреляционной связи использовался коэффициент корреляции тау-Кендалла ( $\tau$ ) при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** По данным проведенного анализа уровень белка Клото у пациентов с ХОБЛ был зафиксирован статистически значимо ниже ( $p < 0,001$ ), чем у соматически здоровых добровольцев (рис. 1).

Значение медианы уровня белка Клото у пациентов с ХОБЛ было в 2 раза выше, чем у соматически здоровых добровольцев.

По данным корреляционного анализа выявлено наличие статистически значимой отрицательной взаимосвязи высокой силы между уровнем белка Клото (нг/мл) и индексом курения у пациентов с ХОБЛ. Значение индекса корреляции (r) составило – 0,96 при уровне статистической значимости  $< 0,001$ .

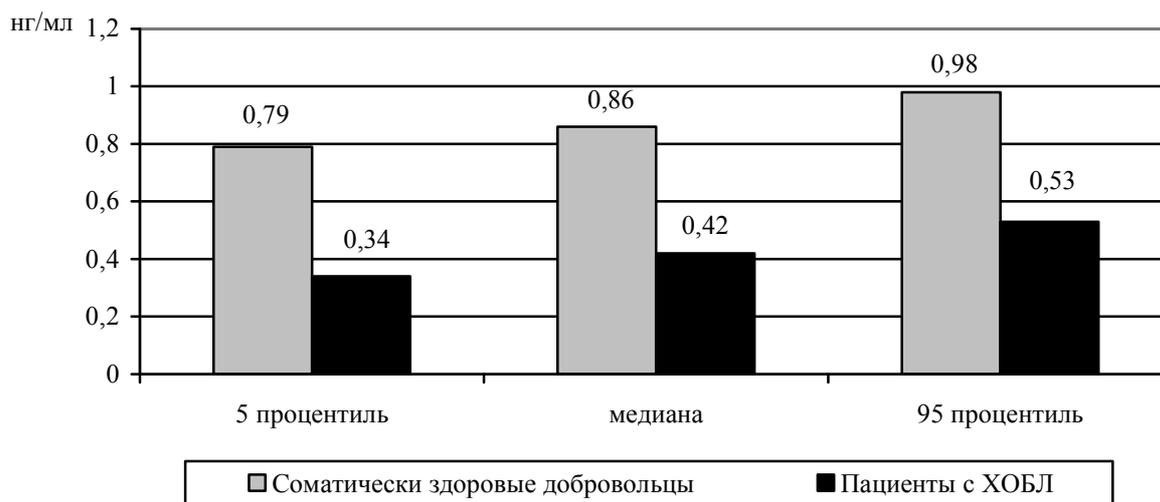


Рис. 1. Уровень белка Клото у соматически здоровых добровольцев и пациентов с ХОБЛ

Для анализа уровня белка Клото у пациентов с ХОБЛ в зависимости от стажа табакокурения больные были разделены на подгруппы. Как видно из данных, представленных в таблице 2, количество пациентов в подгруппе со стажем табакокурения от 10 до 20 лет было сопоставимо с количеством больных в подгруппе со стажем табакокурения от 20 до 30 лет ( $\chi^2 = 2,42$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,120$ ) и с количеством обследованных в подгруппе со стажем табакокурения от 30 и более лет ( $\chi^2 = 2,83$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,093$ ).

Таблица 2

**Частота встречаемости пациентов с ХОБЛ в зависимости от стажа табакокурения**

Группа	Количество пациентов, n (%)
От 10 до 20 лет	11 (20 %)
От 20 до 30 лет	21 (39 %) $\chi^2 = 2,42$ ; $df = 1$ ; $p_1 = 0,120$
От 30 и более лет	22 (41 %) $\chi^2 = 2,83$ ; $df = 1$ ; $p_1 = 0,093$ $\chi^2 = 0,02$ ; $df = 1$ ; $p_2 = 0,897$

Примечание:  $p_1$  – по сравнению с количеством пациентов со стажем табакокурения от 10 до 20 лет;  $p_2$  – по сравнению с количеством пациентов со стажем табакокурения от 20 до 30 лет

При этом частота встречаемости ХОБЛ в подгруппе пациентов со стажем табакокурения от 20 до 30 лет была сопоставима с частотой встречаемости ХОБЛ в подгруппе со стажем табакокурения от 30 и более лет ( $\chi^2 = 0,02$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,897$ ).

По результатам анализа уровня белка Клото у пациентов с ХОБЛ в зависимости от стажа табакокурения выявлено следующее: в группе пациентов со стажем табакокурения от 30 и более лет уровень белка Клото был статистически значимо ниже по сравнению с пациентами и со стажем табакокурения от 20 до 30 лет ( $p < 0,001$ ), и со стажем табакокурения от 10 до 20 лет ( $p < 0,001$ ) (табл. 3).

Таблица 3

**Уровень белка Клото у обследованных пациентов в зависимости от стажа табакокурения**

Стаж табакокурения	Уровень белка Клото (нг/мл)
От 10 до 20 лет, n = 11	0,46 [0,41; 0,53]
От 20 до 30 лет, n = 21	0,42 [0,38; 0,47] $p_1 = 0,004$
От 30 и более лет, n = 22	0,37 [0,34; 0,41] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примечание:  $p_1$  – по сравнению с пациентами со стажем табакокурения от 10 до 20 лет;  $p_2$  – по сравнению с пациентами со стажем табакокурения от 20 до 30 лет. Критерий Краскела-Уоллиса  $\chi^2 = 22,22$ ;  $df = 2$ ;  $p < 0,0001$ , уровень статистической значимости  $p = 0,017$

В группе пациентов со стажем табакокурения от 20 до 30 лет уровень белка Клото был статистически значимо ниже, чем у пациентов со стажем табакокурения от 10 до 20 лет.

По данным корреляционного анализа (коэффициент корреляции тау-Кендалла ( $\tau$ )) было выявлено наличие статистически значимой ( $p < 0,001$ ) отрицательной взаимосвязи средней силы ( $\tau = -0,53$ ) между уровнем белка Клото и стажем табакокурения от 10 до 20 лет, статистически значимой ( $p < 0,001$ ) отрицательной взаимосвязи высокой силы ( $\tau = -0,73$ ) между уровнем белка Клото и стажем табакокурения от 20 до 30 лет и статистически значимой ( $p < 0,001$ ) отрицательной взаимосвязи высокой силы ( $\tau = -0,81$ ) между уровнем белка Клото и стажем табакокурения от 30 и более лет.

**Заключение.** Выявлены статистически значимые различия в уровне белка Клото у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с разным стажем табакокурения. Самый низкий уровень этого белка был зафиксирован в подгруппе пациентов со стажем курения от 30 и более лет. При этом у таких больных уровень белка Клото был статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с меньшим стажем табакокурения (от 20 до 30 лет и от 10 до 20 лет). Результаты корреляционного анализа указывают на наличие взаимосвязи между уровнем белка Клото и индексом курения, а также между уровнем белка Клото и стажем табакокурения с большей силой взаимосвязей у пациентов со стажем табакокурения от 30 и более лет.

### Список литературы

1. Зафираки, В. К. Обострения хронической обструктивной болезни легких и коронарный атеросклероз / В. К. Зафираки, А. М. Намиток, К. В. Скалецкий, Е. Д. Космачева, Л. В. Шульженко, Д. М. О. Рамазанов, А. А. Омаров, И. В. Першуков // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2017. – Т. 1, № 26. – С. 41–49.
2. Зафираки, В. К. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза после чрескожных коронарных вмешательств при ишемической болезни сердца / В. К. Зафираки, К. В. Скалецкий, А. М. Намиток, Е. Д. Космачева, Л. В. Шульженко, А. А. Омаров, Д. М. О. Рамазанов // *Кардиология*. – 2015. – Т. 55, № 10. – С. 41–45.
3. Новикова, Н. Е. Окислительный стресс при хронической обструктивной болезни легких / Н. Е. Новикова, И. А. Кудряшева, А. Х. Ахминеева // *Астраханский медицинский журнал*. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 87–90.
4. Орлова, Е. А. Актуальные вопросы вакцинопрофилактики хронической обструктивной болезни легких в условиях современной клинической практики / Е. А. Орлова, И. П. Дорфман, М. А. Орлов, М. А. Абдуллаев, С. В. Иванова // *Астраханский медицинский журнал*. – 2020. – Т. 15, № 1. – С. 84–98.
5. Blake, D. J. Soluble extracellular Klotho decreases sensitivity to cigarette smoke induced cell death in human lung epithelial cells / D. J. Blake, C. M. Reese, M. Garcia, E. A. Dahlmann, A. Dean // *Toxicol In Vitro*. – 2015. – Vol. 29, № 7. – P. 1647–1652. doi: 10.1016/j.tiv.2015.06.019.
6. Buendía, P. Klotho Prevents Translocation of NF $\kappa$ B / P. Buendía, R. Ramírez, P. Aljama, J. Carracedo // *Vitam. Horm.* – 2016. – Vol. 101. – P. 119–150. doi: 10.1016/bs.vh.2016.02.005.
7. Buendia-Roldan, I. Risk factors associated with the detection of pulmonary emphysema in older asymptomatic respiratory subjects / I. Buendia-Roldan, A. Palma-Lopez, D. Chan-Padilla, I. Herrera, M. Maldonado, R. Fernandez, D. Martínez-Briseño, M. Mejia, M. Selman // *BMC Pulm. Med.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 164. doi: 10.1186/s12890-020-01204-9.
8. Coelho, F. O. Chronic nicotine exposure reduces klotho expression and triggers different renal and hemodynamic responses in klotho-haploinsufficient mice / F. O. Coelho, L. B. Jorge, A. C. de Bragança Viciania, T. R. Sanches, F. dos Santos, C. M. B. Helou, M. C. Irigoyen, M. Kuro-O., L. Andrade // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2018. – Vol. 314, № 5. – P. F992–F998. doi: 10.1152/ajprenal.00442.2016.
9. Fernández-García, S. Social and clinical predictors associated with prolonged hospital stays for patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / S. Fernández-García, C. Represas-Represas, A. Ruano-Raviña, M. Botana-Rial, C. Mouronte-Roibas, C. Ramos-Hernández, A. Fernández Villar // *Rev. Clin. Esp.* – 2020. – Vol. 220, № 2. – P. 79–85. doi: 10.1016/j.rce.2019.05.003.
10. Gao, W. Klotho expression is reduced in COPD airway epithelial cells: effects on inflammation and oxidant injury / W. Gao, C. Yuan, J. Zhang, L. Li, L. Yu, C. H. Wiegman, P. J. Barnes, I. M. Adcock, M. Huang, X. Yao // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2015. – Vol. 129, № 12. – P. 1011–1023. doi: 10.1042/CS20150273.
11. Garth, J. The Effects of the Anti-aging Protein Klotho on Mucociliary Clearance / J. Garth, M. Easter, E. Skylar Harris, J. Sailland, L. Kuenzi, S. Chung, J. S. Dennis, N. Baumlin, A. T. Adewale, S. M. Rowe, G. King, C. Faul, J. W. Barnes, M. Salathe, S. Krick // *Front Med. (Lausanne)*. – 2020. – Vol. 24, № 6. – P. 339. doi: 10.3389/fmed.2019.00339.
12. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease / Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2019. – Режим доступа : <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 21.08.2020.

13. Krick, S. Fibroblast growth factor-23 and Klotho contribute to airway inflammation / S. Krick, A. Grabner, N. Baumlin, C. Yanucil, S. Helton, A. Grosche, J. Sailland, P. Geraghty, L. Viera, D. W. Russell, J. M. Wells, X. Xu, A. Gaggar, J. Barnes, G. D. King, M. Campos, C. Faul, M. Salathe // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol. 52, № 1. – P. 1800236. doi: 10.1183/13993003.00236–2018.
14. Kureya, Y. Down-Regulation of Soluble  $\alpha$ -Klotho is Associated with Reduction in Serum Irisin Levels in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Y. Kureya, H. Kanazawa, N. Ijiri, Y. Tochino, T. Watanabe, K. Asai, K. Hirata // *Lung.* – 2016. – Vol. 194, № 3. – P. 345–351. doi: 10.1007/s00408–016–9870–7.
15. Kuro-O, M. Klotho as a regulator of oxidative stress and senescence / M. Kuro-O // *Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 389, № 3. – P. 233–241.
16. Li, L. Klotho Reduction in Alveolar Macrophages Contributes to Cigarette Smoke Extract-induced Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / L. Li, Y. Wang, W. Gao, C. Yuan, S. Zhang, H. Zhou, M. Huang, X. Yao // *J. Biol. Chem.* – 2015. – Vol. 290, № 46. – P. 27890–27900. doi: 10.1074/jbc.M115.655431.
17. Nakanishi, K. Klotho-related molecules upregulated by smoking habit in apparently healthy men: a cross-sectional study / K. Nakanishi, M. Nishida, M. Harada, T. Ohama, N. Kawada, M. Murakami, T. Moriyama, K. Yamauchi-Takahara // *Sci. Rep.* – 2015. – № 5. – P. 14230.
18. Patel, M. S. Klotho and smoking – An interplay influencing the skeletal muscle function deficits that occur in COPD // M. S. Patel, A. V. Donaldson, A. Lewis, S. A. Natanek, J. Y. Lee, Y. M. Andersson, G. Haji, S. G. Jackson, B. J. Bolognese, J. P. Foley, P. L. Podolin, P. L. Bruijnzeel, N. Hart, N. S. Hopkinson, W. D. Man, P. R. Kemp, M. I. Polkey // *Respir. Med.* – 2016. – № 113. – P. 50–56. doi: 10.1016/j.rmed.2016.02.004.
19. Qiu, J. Notch promotes DNMT-mediated hypermethylation of Klotho leads to COPD-related inflammation / J. Qiu, Y. N. Zhang, X. Zheng, P. Zhang, G. Ma, H. Tan // *Exp. Lung Res.* – 2018. – Vol. 44, № 7. – P. 368–377. doi: 10.1080/01902148.2018.1556749.
20. Vij, N. Cigarette smoke-induced autophagy impairment accelerates lung aging, COPD-emphysema exacerbations and pathogenesis / N. Vij, P. Chandramani-Shivalingappa, C. Van Westphal, R. Hole, M. Bodas // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2018. – Vol. 314, № 1. – P. C73–C87. doi: 10.1152/ajpcell.00110.2016.
21. Wang, W. Effects of Bufei Yishen formula on klotho gene expression and inflammation-related RIG-I/NF- $\kappa$ B pathway in cigarette smoke extract-treated BEAS-2B cells / W. Wang, L. Wu, B. Chen, Y. Li, Y. Chen, X. Xu, J. Wu // *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* – 2018. – Vol. 17, № 10. – P. 1925–1931. doi: 10.4314/tjpr.v17i10.5.
22. Yuko, K. Down-regulation of soluble  $\alpha$ -Klotho is associated with reduction in serum irisin levels in chronic obstructive pulmonary disease / K. Yuko, K. Hiroshi, I. Naoki, T. Yoshihiro, W. Tetsuya, A. Kazuhisa, H. Kazuto // *Lung.* – 2016. – Vol. 194, № 3. – P. 345–351. doi: 10.1007/s00408–016–9870–7.

## References

1. Zafiraki K., Namitokov A. M., Skaletskiy K. V., Kosmacheva E. D., Shul'zhenko L. V., Ramazanov D. M. O., Omarov A. A., Pershukov I. V. Obostreniya khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh i koronarnyy ateroskleroz [Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and coronary atherosclerosis]. *Ateroskleroz i dislipidemii [The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias]*, 2017, vol. 1, no. 26, pp. 41–49.
2. Zafiraki V. K., Skaletskiy K. V., Namitokov A. M., Kosmacheva E. D., Shul'zhenko L. V., Omarov A. A., Ramazanov D. M. O. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh kak faktor neblagopriyatnogo serdechno-sosudistogo prognoza posle chreskoznykh koronarnykh vmeshatel'stv pri ishemicheskoy bolezni serdtsa [Chronic obstructive pulmonary disease as a factor of poor cardiovascular prognosis after percutaneous coronary interventions for ischemic heart disease]. *Kardiologiya [Kardiologiya]*, 2015, vol. 55, no. 10, pp. 41–45.
3. Novikova N. E., Kudryasheva I. A., Akhmineeva A. Kh. Okislitel'nyy stress pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Oxidative stress in chronic obstructive lung disease]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2012, vol. 7, no. 1, pp. 87–90.
4. Orlova E. A., Dorfman I. P., Orlov M. A., Abdullaev M. A., Ivanova S. V. Aktual'nye voprosy vaktinoprofilaktiki khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v usloviyakh sovremennoy klinicheskoy praktiki [Topical issues of vaccine prevention of chronic obstructive pulmonary disease in the context of modern clinical practice]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2020, vol. 15, no. 1, pp. 84–98.
5. Blake D. J., Reese C. M., Garcia M., Dahlmann E. A., Dean A. Soluble extracellular Klotho decreases sensitivity to cigarette smoke induced cell death in human lung epithelial cells. *Toxicol In Vitro*, 2015, vol. 29, no. 7, pp. 1647–1652. doi: 10.1016/j.tiv.2015.06.019.
6. Buendía P., Ramírez R., Aljama P., Carracedo J. Klotho Prevents Translocation of NF $\kappa$ B. *Vitam. Horm.*, 2016, vol. 101, pp. 119–150. doi: 10.1016/bs.vh.2016.02.005.
7. Buendia-Roldan I., Palma-Lopez A., Chan-Padilla D., Herrera I., Maldonado M., Fernandez R., Martínez-Briseño D., Mejia M., Selman M. Risk factors associated with the detection of pulmonary emphysema in older asymptomatic respiratory subjects. *BMC Pulm. Med.*, 2020, vol. 20, no. 1, p. 164. doi: 10.1186/s12890–020–01204–9.
8. Coelho F. O., Jorge L. B., de Bragança Viciano A. C., Sanches T. R., dos Santos F., Helou C. M. B., Irigoyen M. C., Kuro-O M., Andrade L. Chronic nicotine exposure reduces klotho expression and triggers different renal and hemodynamic responses in klotho-haploinsufficient mice. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 2018, vol. 314, no. 5, pp. F992–F998. doi: 10.1152/ajprenal.00442.2016.

9. Fernández-García S., Represas-Represas C., Ruano-Raviña A., Botana-Rial M., Mouronte-Roibas C., Ramos-Hernández C., Fernández Villar A. Social and clinical predictors associated with prolonged hospital stays for patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev. Clin. Esp.*, 2020, vol. 220, no. 2, pp. 79–85. doi: 10.1016/j.rce.2019.05.003.
10. Gao W., Yuan C., Zhang J., Li L., Yu L., Wiegman C. H., Barnes P. J., Adcock I. M., Huang M., Yao X. Klotho expression is reduced in COPD airway epithelial cells: effects on inflammation and oxidant injury. *Clin. Sci. (Lond)*, 2015, vol. 129, no. 12, pp. 1011–1023. doi: 10.1042/CS20150273.
11. Garth J., Easter M., Skylar Harris E., Sailland J., Kuenzi L., Chung S., Dennis J. S., Baumlin N., Adewale A. T., Rowe S. M., King G., Faul C., Barnes J. W., Salathe M., Krick S. The Effects of the Anti-aging Protein Klotho on Mucociliary Clearance. *Front Med. (Lausanne)*, 2020, vol. 24, no. 6, pp. 339. doi: 10.3389/fmed.2019.00339.
12. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, 2019. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> (accessed 21 August 2020).
13. Krick S., Grabner A., Baumlin N., Yanucil C., Helton S., Grosche A., Sailland J., Geraghty P., Viera L., Russell D. W., Wells J. M., Xu X., Gaggar A., Barnes J., King G. D., Campos M., Faul C., Salathe M. Fibroblast growth factor-23 and Klotho contribute to airway inflammation. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 52, no. 1, p. 1800236. doi: 10.1183/13993003.00236-2018.
14. Kureya Y., Kanazawa H., Ijiri N., Tochino Y., Watanabe T., Asai K., Hirata K. Down-Regulation of Soluble  $\alpha$ -Klotho is Associated with Reduction in Serum Irisin Levels in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung*, 2016, vol. 194, no. 3, pp. 345–351. doi: 10.1007/s00408-016-9870-7.
15. Kuro-O M. Klotho as a regulator of oxidative stress and senescence. *Biol. Chem.*, 2008, vol. 389, no. 3, p. 233–241.
16. Li L., Wang Y., Gao W., Yuan C., Zhang S., Zhou H., Huang M., Yao X. Klotho Reduction in Alveolar Macrophages Contributes to Cigarette Smoke Extract-induced Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J. Biol. Chem.*, 2015, vol. 290, no. 46, pp. 27890–27900. doi: 10.1074/jbc.M115.655431.
17. Nakanishi K., Nishida M., Harada M., Ohama T., Kawada N., Murakami M., Moriyama T., Yamauchi-Takahara K. Klotho-related molecules upregulated by smoking habit in apparently healthy men: a cross-sectional study. *Sci. Rep.*, 2015, no. 5, p. 14230.
18. Patel M. S., Donaldson A. V., Lewis A., Natanek S. A., Lee J. Y., Andersson Y. M., Haji G., Jackson S. G., Bolognese B. J., Foley J. P., Podolin P. L., Bruijnzeel P. L., Hart N., Hopkinson N. S., Man W. D., Kemp P. R., Polkey M. I. Klotho and smoking – An interplay influencing the skeletal muscle function deficits that occur in COPD. *Respir. Med.*, 2016, no. 113, pp. 50–56. doi: 10.1016/j.rmed.2016.02.004.
19. Qiu J., Zhang Y. N., Zheng X., Zhang P., Ma G., Tan H. Notch promotes DNMT-mediated hypermethylation of Klotho leads to COPD-related inflammation. *Exp. Lung Res.*, 2018, vol. 44, no. 7, pp. 368–377. doi: 10.1080/01902148.2018.1556749.
20. Vij N., Chandramani-Shivalingappa P., Van Westphal C., Hole R., Bodas M. Cigarette smoke-induced autophagy impairment accelerates lung aging, COPD-emphysema exacerbations and pathogenesis. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2018, vol. 314, no. 1, pp. C73–C87. doi: 10.1152/ajpcell.00110.2016.
21. Wang W., Wu L., Chen B., Li Y., Chen Y., Xu X., Wu J. Effects of Bufei Yishen formula on klotho gene expression and inflammation-related RIG-I/NF- $\kappa$ B pathway in cigarette smoke extract-treated BEAS-2B cells. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 2018, vol. 17, no. 10, pp. 1925–1931. doi: 10.4314/tjpr.v17i10.5.
22. Yuko K., Hiroshi K., Naoki I., Yoshihiro T., Tetsuya W., Kazuhisa A., Kazuto H. Down-regulation of soluble  $\alpha$ -Klotho is associated with reduction in serum irisin levels in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*, 2016, vol. 194, no. 3, pp. 345–351. doi: 10.1007/s00408-016-9870-7.

14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки)

УДК 618.14-006.36

DOI 10.17021/2021.16.1.66.73

© Л.В. Дикарева, Ю.Ю. Уханова, И.П. Малышева,

С.А. Белявская, П.Х. Гаджиева, 2021

### **ЗНАЧЕНИЕ ФЕТАЛЬНОЙ МАКРОСОМИИ, ОЖИРЕНИЯ И МАРКЕРА АПОПТОЗА TRAIL КАК РАННИХ ПРЕДИКТОРОВ ФОРМИРОВАНИЯ МИОМЫ МАТКИ**

*Дикарева Людмила Васильевна*, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-661-58-01, e-mail: dikarevalv@mail.ru.