

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

DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-26-29

**ВЛИЯНИЕ СТАЖА ТАБАКОКУРЕНИЯ НА УРОВЕНЬ БЕЛКА КЛОТО
У ПАЦИЕНТОВ С КАРДИАЛЬНО-РЕСПИРАТОРНОЙ КОМОРБИДНОСТЬЮ**

Э.В. КЕСПЛЕРИ, А.Х. АХМИНЕЕВА, О.С. ПОЛУНИНА, Б.Ю. КУЗЬМИЧЕВ, Е.А. ПОЛУНИНА

*ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, ул. Бакинская, д.121, г. Астрахань, 414000, Россия,
e-mail: agma@astranet.ru*

Аннотация. Целью исследования стало: изучение уровня белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких с разным стажем табакокурения. **Материалы и методы исследования.** Пациенты с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких были разделены на три подгруппы в зависимости от стажа табакокурения: первая подгруппа – от 10 до 20 лет, вторая подгруппа – от 20 до 30 лет и третья подгруппа – от 30 и > лет табакокурения. В качестве группы контроля было обследовано 30 некурящих, соматически здоровых лиц мужского пола, сопоставимых по возрасту с пациентами с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких. **Результаты и их обсуждение.** Выявлено, что уровень белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких статистически значимо ниже, чем у соматически здоровых лиц. Уровень белка Клото в подгруппах пациентов с разным стажем табакокурения составил: от 10 до 20 лет – 0,4 [0,35; 0,45] нг/мл; от 20 до 30 лет – 0,32 [0,23; 0,37] нг/мл; от 30 и > лет – 0,24 [0,17; 0,34] нг/мл. Различия в уровне Клото между сравниваемыми подгруппами пациентов с разным стажем табакокурения были статистически значимы. Также выявлено наличие статистически значимой ($p < 0,001$), отрицательной, высокой силы взаимосвязи между уровнем белка Клото и индексом курения у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких ($r = -0,99$). **Заключение.** Таким образом, у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких среди лиц с большим стажем курения уровень белка Клото статистически значимо ниже, чем среди лиц с меньшим стажем курения. Также по результатам исследования было выявлено наличие взаимосвязей между уровнем белка Клото и индексом курения.

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

**INFLUENCE OF TOBACCO SMOKING DURATION ON KLOTHO PROTEIN LEVEL IN PATIENTS WITH
CARDIORESPIRATORY COMORBIDITY**

А.Х. АХМИНЕЕВА, Е.В. КЕСПЛЕРИ, О.С. ПОЛУНИНА, Б.Ю. КУЗЬМИЧЕВ, Е.А. ПОЛУНИНА

Astrakhan State Medical University, Bakinskaya Str., 121, Astrakhan, 414000, Russia, e-mail: agma@astranet.ru

Abstract. The research purpose was to study the Klotho protein level in patients with myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease with different smoking duration. **Materials and methods of research.** Patients with myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease were divided into three subgroups depending on the 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 smoking duration. The control group consisted of 30 non-smoking, somatically healthy males, comparable in age to patients with myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease. **Results and its discussion.** It was found that the level of Klotho protein in patients with myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease is statistically significantly lower than in somatically healthy individuals. The level of Klotho protein in subgroups of patients with different smoking duration was: from 10 to 20 years - 0.4 [0.35; 0.45] ng/ml; from 20 to 30 years - 0.32 [0.23; 0.37] ng/ml; from 30 and > years - 0.24 [0.17; 0.34] ng/ml. Differences in the level of Klotho between the compared subgroups of patients with different smoking duration were statistically significant. There was also a statistically significant ($p < 0,001$), negative, high strength relationship between the level of Klotho protein and the smoking index in patients with myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease ($r = -0.99$). **Conclusion.** In patients with myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease, the level of Klotho protein is statistically significantly lower among patients with a long smoking duration than among patients with a shorter smoking duration. The results of the study also revealed the presence of relationships between the level of Klotho protein and the smoking index.

Keywords: Klotho protein, chronic obstructive pulmonary disease, myocardial infarction, smoking duration.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к одному из наиболее часто регистрируемых заболеваний в мире с высоким процентом инвалидизации и смертности. Ведущей причиной смертности среди пациентов с ХОБЛ является коморбидная сердечно-сосудистая патология, в частности инфаркт миокарда (ИМ) [1,3,14], что обусловлено, с одной стороны, высокой распространенностью как ХОБЛ, так и сердечно-сосудистых заболеваний, с другой стороны, наличием общих факторов риска, одним из которых является табакокурение [2,4,6].

Установлено, что ухудшение функции легких и ухудшение симптомов у пациентов с ХОБЛ взаимосвязано с табакокурением [11]. Также установлено, что курящие имеют более высокий риск ИМ, чем некурящие, а риск развития ИМ существенно снижается уже через год после прекращения табакокурения [5].

Патологическое воздействие табакокурения при ХОБЛ и ИМ особо активно изучается в аспекте поиска маркеров, отражающих патологический вклад табакокурения, с возможностью их использования в качестве терапевтической мишени и для прогнозирования течения заболевания. Одним из таких маркеров

может стать белок Клото, который обладает мощной биологической активностью [7,8].

Перспективность изменения уровня белка Клото у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ХОБЛ имеет достаточно широкую доказательную базу [10,13,17], а взаимосвязь уровня белка Клото с табакокурением является вопросом дискуссионным и достаточно противоречивым. Так, результаты исследований *Nakanishi K.* (2015) и *Kamizono Y.* (2018) с соавторами свидетельствуют об увеличении уровня белка Клото у курящих [9,12]. По данным *Xin Y.* (2012) и соавт., уровень белка Клото у курильщиков с нормальной функцией легких был аналогичен таковому у некурящих, но снижен у пациентов с ХОБЛ [15]. К похожему выводу в своем исследовании пришел *Yuko K.* (2016) с соавторами [16]. Они установили, что уровень белка Клото был значительно ниже у курильщиков с ХОБЛ по сравнению с некурящими и курильщиками без ХОБЛ. Также, стоит отметить, что в доступной литературе не представлено исследований, посвященных изучению уровня белка Клото у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от стажа табакокурения.

Цель исследования – изучить уровень белка Клото у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с разным стажем табакокурения.

Материалы и методы исследования. В исследование на основе критериев включения и исключения вошло 60 пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ в качестве основной группы обследуемых.

Критериями включения были: наличие у пациентов документированного ИМ, подтвержденного результатами электрокардиографии и сывороточными маркерами некроза.

Критериями исключения служили: наличие острого ИМ, который явился осложнением чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования; наличие любого хронического заболевания в стадии обострения; онкопатология. Лечение и обследование, включенные в исследование пациенты проходили в региональном сосудистом центре ГБУЗ Астраханской области «Александро-Маринская областная клиническая больница». Верификация диагноза и лечение пациентов проводились согласно современным клиническим рекомендациям.

В качестве группы контроля было обследовано 30 некурящих, соматически здоровых лиц мужского пола, сопоставимых по возрасту с пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ представлена в табл. 1.

Для достижения цели исследования пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ были разбиты на подгруппы в зависимости от стажа табакокурения (табл. 2).

Как видно из данных, представленных в табл. 2, количество пациентов в подгруппе со стажем табакокурения от 10 до 20 лет было сопоставимо с количеством пациентов в подгруппе со стажем табакокурения от 20 до 30 лет ($\chi^2=2,69$; $df=1$; $p=0,101$) и с количеством пациентов в подгруппе со стажем табакокурения от 30 и > лет ($\chi^2=3,52$; $df=1$; $p=0,061$). В подгруппе

пациентов со стажем табакокурения от 20 до 30 лет – было сопоставимо с количеством пациентов в подгруппе со стажем табакокурения от 30 и > лет ($\chi^2=0,06$; $df=1$; $p=0,807$).

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов

Показатель	Группа пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, n=60
Пол, n мужской женский	60 (100%) -
Возраст, лет	57 [48; 59]
Длительность ХОБЛ, лет	25 [8; 28]
Длительность ИБС, лет	10 [3; 12]
Индекс курения, пачка/лет.	34,7 [19,9; 41,1]

Таблица 2

Частота встречаемости пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с различным стажем табакокурения

Стаж курения	Количество пациентов, n
от 10 до 20 лет	12 (20%)
от 20 до 30 лет	23 (38%) $\chi^2=2,69$; $df=1$; $p_1=0,101$
от 30 и > лет	25 (42%) $\chi^2=3,52$; $df=1$; $p_1=0,061$ $\chi^2=0,06$; $df=1$; $p_2=0,807$

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

Проведение клинического исследования было одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (от 15.11.2018, протокол №9). От всех обследуемых лиц было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Определение содержания уровня белка Клото (нг/мл) в образцах плазмы осуществлялось методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест-системы «Klotho (KL)» (*Usnc Life Science Inc. Wuhan*).

Статистическая обработка данных осуществлялась в программе STATISTICA, версия 12.0. Данные представлены в виде медианы и интерпроцентильных размахов (Me [5; 95]). При сравнении качественных данных использовали критерий χ^2 Пирсона. Для проведения корреляционного анализа использовался непараметрический аналог стандартного коэффициента корреляции Пирсона – корреляция Спирмена (r), критический уровень статистической значимости составил $p=0,05$.

Результаты и их обсуждение. Первым этапом исследования было изучить уровень белка Клото в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ по сравнению с соматически здоровыми лицами. Как видно из данных, представленных на рис., нами было установлено, что значение уровня медианы и интерпроцентильных размахов белка Клото у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ ниже, чем у соматически здоровых лиц. Различия в уровне белка Клото между пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ и соматически здоровыми лицами

были статистически значимы ($p < 0,001$).

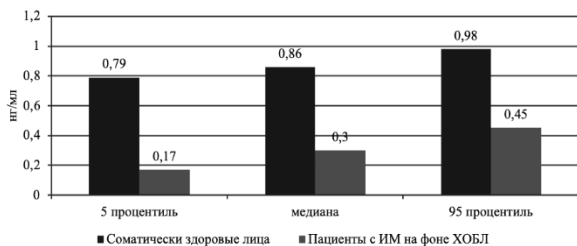


Рис. 1. Уровень белка Клото в зависимости от длительности ХОБЛ

Таблица 3

Уровень белка Клото среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от стажа табакокурения

Стаж табакокурения	Уровень белка Клото (нг/мл)
от 10 до 20 лет, n=12	0,4 [0,35; 0,45]
от 20 до 30 лет, n=23	0,32 [0,23; 0,37] $p_1 < 0,001$
от 30 и > лет, n=25	0,24 [0,17; 0,34] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примечание: p_1 – по сравнению с пациентами со стажем табакокурения от 10 до 20 лет; p_2 – по сравнению с группой пациентов со стажем табакокурения от 20 до 30 лет. При проведении межгрупповых сравнений с использованием критерия Краскела – Уоллиса выявлена статистическая значимость различий изучаемого показателя в группах исследования - $\chi^2=28,33$; $df=2$; $p < 0,0001$, уровень статистической значимости составил $p=0,017$

Далее, нами было выявлено наличие статистически значимой ($p < 0,001$), отрицательной, высокой силы взаимосвязи между уровнем белка Клото и индексом курения у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ. Значение коэффициента корреляции составило $r=-0,99$

И на последнем этапе исследования мы изучили уровень белка Клото среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от стажа табакокурения (табл. 3).

По результатам анализа уровня белка Клото у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от стажа табакокурения было выявлено, что в подгруппе пациентов со стажем табакокурения от 20 до 30 лет уровень белка Клото статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в подгруппе пациентов со стажем табакокурения от 10 до 20 лет. В подгруппе пациентов со стажем табакокурения от 30 и > лет уровень белка Клото был статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в подгруппе пациентов со стажем табакокурения от 10 до 20 лет ($p < 0,001$) и статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в подгруппе пациентов со стажем табакокурения от 20 до 30 лет.

Заключение. Таким образом, у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких среди лиц с большим стажем курения уровень белка Клото статистически значимо ниже, чем среди лиц с меньшим стажем курения. Также по результатам исследования было выявлено наличие взаимосвязей между уровнем белка Клото и

индексом курения, что подтверждает влияние табакокурения на уровень белка Клото.

Литература / References

1. Кудряшева И.А., Новикова Н.Е., Ахминеева А.Х. Микросудистая реактивность при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с сердечно-сосудистой патологией // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 3. С. 134. / Kudryasheva IA, Novikova NE, Akhmineeva AKh. Mikrososudistaya reaktivnost' pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v sochetanii s serdechno-sosudistoy patologiyey [Microvascular reactivity in chronic obstructive pulmonary disease associated with cardiovascular disease]. Modern problems of science and education. 2013;3:134. Russian.
2. Намитокоев А.М., Зафираки В.К., Космачева Е.Д., Порханов В.А. Медикаментозное лечение острого коронарного синдрома у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (обзор литературы) // Кардиологический вестник. 2015. Т. 10, № 3. С. 82–87 / Namitokov AM, Zafiraki VK, Kosmacheva ED, Porkhanov VA. Medikamentoznoe lechenie ostrogo koronarnogo sindroma u patsientov s khronicheskoy obstruktivnoy bolezni'y legkikh (obzor literatury) [Medical treatment of acute coronary syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease (review)]. Kardiologicheskij vestnik. 2015;10(3):82-7. Russian.
3. Наумов А.В., Прокофьева Т.В., Сароянц Л.В., Полунина О.С. Клинико-диагностическое значение исследования неоптерина при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких // Кубанский научный медицинский вестник. 2018. Т. 25, № 2. С. 121–126 / Naumov AV, Prokof'eva TV, Saroyants LV, Polunina OS. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie issledovaniya neopterina pri infarkte miokarda na fone khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Clinical-diagnostic value of the study of neopterin in myocardial infarction on the background of chronic obstructive pulmonary disease]. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2018;25(2):121-6. Russian.
4. Aisanov Z., Khaltaev N. Management of cardiovascular comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients // J Thorac Dis. 2020. Vol. 12, № 5. P. 2791–2802. DOI: 10.21037/jtd.2020.03.60 / Aisanov Z, Khaltaev N. Management of cardiovascular comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients. J Thorac Dis. 2020;12(5):2791-802. DOI: 10.21037/jtd.2020.03.60.
5. Elkhader B.A., Abdulla A.A., Ali Omer M.A. Correlation of Smoking and Myocardial Infarction Among Sudanese Male Patients Above 40 Years of Age // Pol J Radiol. 2016. Vol. 81. P. 138–140. DOI: 10.12659/PJR.894068 / Elkhader BA, Abdulla AA, Ali Omer MA. Correlation of Smoking and Myocardial Infarction Among Sudanese Male Patients Above 40 Years of Age. Pol J Radiol. 2016;81:138-40. DOI: 10.12659/PJR.894068.
6. Iso H., Date C., Yamamoto A., Toyoshima H., Watanabe Y., Kikuchi S., Koizumi A., Wada Y., Kondo T., Inaba Y., Tamakoshi A. JACC Study Group. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study // Am J Epidemiol. 2005. Vol. 161. P. 170–179 / Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Wada Y, Kondo T, Inaba Y, Tamakoshi A. JACC Study Group. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. Am J Epidemiol. 2005;161:170-9.
7. 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, № 6. P. 339. DOI: 10.3389/fmed.2019.00339 / Garth J, Easter M, Skylar Harris E, Sailland J, Kuenzi L, Chung S, Dennis JS, Baumlin N, Adewale AT, Rowe SM, King G, Faul C, Barnes JW, Salathe M, Krick S. The Effects of the Anti-aging Protein Klotho on Mucociliary Clearance. Front Med (Lausanne). 2020;24(6):339. DOI: 10.3389/fmed.2019.00339.
8. 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, № 12. P. 1011–1023. DOI: 10.1042/CS20150273 / Gao W, Yuan C, Zhang J, Li L, Yu L, Wiegman CH, Barnes PJ, Adcock IM, Huang M, Yao X. Klotho expression is reduced in COPD airway epithelial cells: effects on inflammation and oxidant injury. Clin Sci (Lond). 2015;129(12):1011-23. DOI: 10.1042/CS20150273.

9. Kamizono Y., Shiga Y., Suematsu Y., Imaizumi S., Tsukahara H., Noda K., Kuwano T., Fujimi K., Saku K., Miura S. Impact of cigarette smoking cessation on plasma α -klotho levels // *Medicine*. 2018. Vol. 97, № 35. P. e11947. DOI: 10.1097/MD.00000000000011947 / Kamizono Y, Shiga Y, Suematsu Y, Imaizumi S, Tsukahara H, Noda K, Kuwano T, Fujimi K, Saku K, Miura S. Impact of cigarette smoking cessation on plasma α -klotho levels. *Medicine*. 2018;97(35):e11947. DOI: 10.1097/MD.00000000000011947.
10. Kureya Y., Kanazawa H., Ijiri N., Tochino Y., Watanabe T., Asai K., Hirata K. Down-Regulation of Soluble α -Klotho is Associated with Reduction in Serum Irisin Levels in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Lung*. 2016. Vol. 194, № 3. P. 345–351. DOI: 10.1007/s00408-016-9870-7 / Kureya Y, Kanazawa H, Ijiri N, Tochino Y, Watanabe T, Asai K, Hirata K. Down-Regulation of Soluble α -Klotho is Associated with Reduction in Serum Irisin Levels in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung*. 2016;194(3):345-51. DOI: 10.1007/s00408-016-9870-7.
11. 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, № 46. P. 27890–27900. DOI: 10.1074/jbc.M115.655431 / 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;290(46):27890-900. DOI: 10.1074/jbc.M115.655431.
12. 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. № 5. P. 14230 / 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;5:14230.
13. Paula R.S., Souza V.C., Machado-Silva W., Almeida B.R.S., Daros A.C., Gomes L., Ferreira A.P., Brito C.J., Cordova C., Moraes C.F., Otavio T., Nobrega O.T. Serum Klotho (But Not Haplotypes) associate with the post-myocardial infarction status of older adults // *Clinics (Sao Paulo)*. 2016. Vol. 71, № 12, P. 725–732. DOI: 10.6061/clinics/2016(12)09 / Paula RS, Souza VC, Machado-Silva W, Almeida BRS, Daros AC, Gomes L, Ferreira AP, Brito CJ, Cordova C, Moraes CF, Otavio T, Nobrega OT. Serum Klotho (But Not Haplotypes) associate with the post-myocardial infarction status of older adults. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016;71(12):725-32. DOI: 10.6061/clinics/2016(12)09.
14. Prokofieva T.V., Kuzmichev K.Yu., Lipnitskaya E.A. The opportunities of the test with arterial occlusion in estimation of functional reserves of the microvasculature in patients with chronic obstructive lung disease // *Modern Science*. 2017. Vol. 4, № 2. P. 93–95 / Prokofieva TV, Kuzmichev KYu, Lipnitskaya EA. The opportunities of the test with arterial occlusion in estimation of functional reserves of the microvasculature in patients with chronic obstructive lung disease. *Modern Science*. 2017;4(2):93-5.
15. Yao X., Yuan C., Zhang J., Zhou L., Huang M., Adcock I., Barnes P. Klotho: An important protein in the formation and development of emphysema // *European Respiratory Journal*. 2012. Vol. 40. P. 4536 / Yao X, Yuan C, Zhang J, Zhou L, Huang M, Adcock I, Barnes P. Klotho: An important protein in the formation and development of emphysema. *European Respiratory Journal*. 2012;40:4536.
16. Yuko K., Hiroshi K., Naoki I., Yoshihiro T., Tetsuya W., Kazuhisa A., Kazuto H. Down-regulation of soluble α -Klotho is associated with reduction in serum irisin levels in chronic obstructive pulmonary disease // *Lung*. 2016. Vol. 194, № 3. P. 345–351. DOI: 10.1007/s00408-016-9870-7 / Yuko K, Hiroshi K, Naoki I, Yoshihiro T, Tetsuya W, Kazuhisa A, Kazuto H. Down-regulation of soluble α -Klotho is associated with reduction in serum irisin levels in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*. 2016;194(3):345-51. DOI: 10.1007/s00408-016-9870-7.
17. Zhou X., Sy L., Wang Z., Yu L., Jiang H. 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 / Zhou X, Sy L, Wang Z, Yu L, Jiang H. Klotho protein: A potential therapeutic agent during myocardial ischemia and reperfusion. *Int J Cardiol*. 2015;191:227-8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.029.

Библиографическая ссылка:

Кесплери Э.В., Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Кузьмичев О.С., Полунина Е.А. Влияние стажа табакокурения на уровень белка клото у пациентов с кардиально-респираторной коморбидностью // *Вестник новых медицинских технологий*. 2021. №1. С. 26–29. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-26-29.

Bibliographic reference:

Akhmineeva AKh, Kespleri EV, Polunina OS, Kuzmichev BYu, Polunina EA. Vliyanie stazha tabakokureniya na uroven' belka klotu u patsientov s kardial'no-respiratornoy komorbidnost'yu [Influence of tobacco smoking duration on klotho protein level in patients with cardiorespiratory comorbidity]. *Journal of New Medical Technologies*. 2021;1:26-29. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-26-29. Russian.