

Уровень белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких в зависимости от распространенности поражения коронарных артерий

Л.П. Воронина, Э.В. Кесплери✉, esplerielina@mail.ru, А.Х. Ахминеева, О.С. Полунина, Б.Ю. Кузьмичев, Е.А. Полунина

Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Резюме

Введение. Клиническое течение и исход у пациентов с коморбидной патологией имеют ряд особенностей, требующих изучения. Актуальным в данном направлении является изучение биомаркеров, изменение уровней которых отражает выраженность патогенетических изменений и имеет прогностическое значение.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из наиболее часто регистрируемых коморбидных патологий. Это обусловлено общими взаимоотношениями звеньями патогенеза и факторами риска.

Цель. Изучить и проанализировать в сравнительном аспекте уровень белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и с ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от распространенности поражения коронарных артерий (КА) по данным коронарографии.

Материалы и методы. Обследовано 110 пациентов, разделенных на две группы: основная группа – пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ (n = 60) и группа сравнения – пациенты с ИМ (n = 50). В качестве группы контроля были обследованы соматически здоровые лица (n = 30). Определение содержания уровня белка Клото в образцах плазмы осуществлялось методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Установлено, что у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ уровень белка Клото статистически значимо ниже, чем в группе контроля и у пациентов с ИМ. Выявлена взаимосвязь уровня белка Клото с показателями липидного профиля как у пациентов с ИМ, так и у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с большей силой взаимосвязей у пациентов с коморбидной патологией. Установлено, что в группе пациентов с коморбидной патологией у лиц с однососудистым, двухсосудистым, трехсосудистым и более поражением КА уровень Клото был статистически значимо ниже, чем у пациентов с ИМ с соответствующим количеством пораженных КА.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности и необходимости дальнейшего изучения патогенетической роли уровня белка Клото у пациентов с кардиореспираторной коморбидностью.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, хроническая обструктивная болезнь легких, белок Клото, коморбидная патология, коронарография

Для цитирования: Воронина Л.П., Кесплери Э.В., Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Кузьмичев Б.Ю., Полунина Е.А. Уровень белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких в зависимости от распространенности поражения коронарных артерий. *Медицинский совет.* 2021;(14):54–60. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-54-60>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Klotho protein level in patients with myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease in relation to the number of stenosis

Lyudmila P. Voronina, Elina V. Kespleri✉, kesplerielina@mail.ru, Aziza Kh. Akhmineeva, Olga S. Polunina, Bogdan Yu. Kuzmichev, Ekaterina A. Polunina

Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia

Abstract

Introduction. The clinical course and outcome in patients with comorbid pathology has a number of features that require further investigation. The investigation of biomarkers is important in this area as any change in their levels reflects the severity of pathogenetic changes and has prognostic value.

Cardiovascular disease (CVD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are one of the most frequently reported comorbid pathologies. This is due to a large number of common interrelated links of pathogenesis and risk factors.

The aim of the study. To study and analyze, in a comparative aspect, the level of Klotho protein in patients with MI and patients with MI and COPD, in relation to the number of stenosis of coronary arteries (CA) according to coronary angiography.

Materials and methods. 110 patients were examined, divided into two groups: the main group - patients with MI on the background of COPD (n = 60) and the comparison group – patients with MI (n = 50). Somatically healthy individuals (n = 30) were examined as a control group. Determination of Klotho protein level in plasma samples was carried out by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. It was found that in patients with MI and COPD, the level of Klotho protein was statistically significantly lower than in the control group and in patients with MI. The relationship between the Klotho protein level and lipid profile parameters was revealed in both patients with MI and patients with MI and COPD, with a greater strength of relationships in patients with comorbid pathology. It was also found that in the group of patients with comorbid pathology in individuals with lesions of one, two, three or more CA, the Klotho level was statistically significantly lower than in patients with MI with the corresponding number of affected CA.

Conclusions. The results obtained prove the promise and the need for further study of the pathogenetic role of the Klotho protein level in patients with comorbid pathology.

Keywords: myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease, Klotho protein, comorbid pathology, coronary angiography

For citation: Voronina L.P., Kespleri E.V., Akhmineeva A.Kh., Polunina O.S., Kuzmichev B.Yu., Polunina E.A. Klotho protein level in patients with myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease in relation to the number of stenosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(14):54–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-54-60>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы внимание ученых и клиницистов привлекает изучение уровня белка Клото у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в частности с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1–4]. Такой интерес в первую очередь обусловлен наличием взаимосвязей между уровнем данного белка и ведущими звеньями патогенеза, а также факторами риска ИБС [5–7]. Так, установлено, что низкий уровень белка Клото может служить ранним предиктором развития атеросклероза, он взаимосвязан с более высоким сердечно-сосудистым риском и развитием эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС. С другой стороны, существует предположение, что «истощение» уровня белка Клото может способствовать прооксидантному, провоспалительному эффекту и проапоптической активности в кардиомиоцитах [8–10].

Ввиду наличия широкого ряда общих взаимоотношающих звеньев патогенеза и факторов риска наиболее часто регистрируемой коморбидной патологией у пациентов с ИБС является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [11–14]. Высокая распространенность данной коморбидной патологии также обусловлена множественными внелегочными проявлениями и системным воспалением, сопровождающими ХОБЛ, которые, в свою очередь, могут служить плацдармом для развития ИБС [15–17].

По результатам анализа литературы, изучение роли белка Клото в патогенезе ХОБЛ является перспективным [18–20]. Так, к настоящему времени уже доказано, что белок Клото экспрессируется в эпителиальных клетках бронхов человека, а уменьшение его экспрессии, по мнению Wei Gao et al., снижает защиту легких человека от окислительного стресса и хронического повреждения воспалением, таким образом, ускоряя развитие и прогрессирование ХОБЛ [21]. По данным других исследований, уровень белка Клото коррелирует с показателями функции внешнего дыхания при ХОБЛ [22, 23]. При этом в современной литературе не представлено исследований, посвященных изучению уровня белка Клото у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ.

Цель исследования: изучить и проанализировать в сравнительном аспекте уровень белка Клото у пациентов с ИМ и с ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от распространенности поражения коронарных артерий (КА) по данным коронарографии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в рамках исследования было обследовано 110 пациентов, разделенных на две группы: основная группа – пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ (n = 60) и группа сравнения – пациенты с ИМ (n = 50). Все пациенты с ИМ проходили лечение в региональном сосудистом центре ГБУЗ Астраханской области «Александро-Мариинская областная клиническая больница». Верификация диагноза и лечение пациентов проводились согласно современным клиническим рекомендациям.

Критериями включения в исследование служили: наличие у пациентов документированного ИМ, подтвержденного результатами электрокардиографии и сывороточными маркерами некроза; верифицированная на догоспитальном этапе ХОБЛ, возраст обследуемых до 60 лет. Критериями исключения были: наличие острого ИМ, который явился осложнением чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования; ХОБЛ крайне тяжелой степени тяжести; терминальная почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин); неконтролируемая артериальная гипертензия; гипокалиемия; наличие любого хронического заболевания в стадии обострения; онкопатология.

Клинико-anamnestическая характеристика обследуемых пациентов представлена в *табл. 1*.

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.

В качестве группы контроля были обследованы соматически здоровые лица (n = 30). Группа контроля была сопоставима по возрасту и полу с обследуемыми пациентами.

● **Таблица 1.** Клинико-anamnesticкая характеристика обследуемых пациентов

● **Table 1.** Clinical and anamnestic characteristics of the examined patients

Показатель	Группа пациентов с ИМ, n = 50	Группа пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, n = 60
Возраст, лет	54 [46; 59]	57 [48; 59] P = 0,209
Индекс курения, пачка/лет	8,1 [6,4; 9,8]	34,7 [19,9; 41,1] p < 0,001
Длительность ХОБЛ, лет	-	25 [8; 28]
Степень бронхообструкции по GOLD, n II степень (ОФВ ₁ 50–79%) III степень (ОФВ ₁ 30–49%)	-	22 (37%) 38 (63%)
Длительность ИБС, лет	11 [4; 14]	10 [3; 12] p = 0,106

Примечание: p – по сравнению с пациентами с ИМ.

Селективная коронарография проводилась в условиях рентгенооперационной, оборудованной рентгеноангиографической установкой «Integrallura FD 20» (фирма Philips). Определение содержания уровня белка Клото (нг/мл) в образцах плазмы осуществлялось методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест-системы «Klotho (KL)» (Uscn Life Science Inc. Wuhan. Каталожный номер № E97757Hu) согласно прилагаемой инструкции.

Обработка данных проводилась в программе STATISTICA версия 12.0. Для осуществления статистического анализа применялись непараметрические критерии в связи с распределением данных, отличных от нормальных. Данные представлены в виде медианы и интер-

центильных размахов, Me [5; 95]. При проведении межгрупповых сравнений в 3 и более группах использовался критерий Краскела – Уоллиса, при выявлении статистической значимости для проведения апостериорных сравнений использовался критерий U Манна – Уитни. С целью установления корреляционных связей применялся коэффициент корреляции Спирмена (r). Для расчета уровня статистической значимости (p) в 3 и более исследуемых группах применяли формулу $p = 1 - 0,95^{1/n}$, где n – количество проводимых сравнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В начале исследования мы предприняли попытку изучить и проанализировать уровень белка Клото в обследуемых группах. Было установлено, что у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ уровень белка Клото составил 0,3 [0,17; 0,45] нг/мл, что было статистически значимо ниже показателей как в группе контроля (p < 0,001), так и у пациентов с ИМ (p < 0,001), где уровень изучаемого биомаркера составил 0,86 [0,79; 0,98] нг/мл и 0,53 [0,41; 0,67] соответственно. Уровень белка Клото в группе пациентов с ИМ был статистически значимо меньше, чем в группе контроля (p < 0,001). При межгрупповом сравнении данных с использованием критерия Краскела – Уоллиса выявлена статистическая значимость различий изучаемого показателя в группах исследования – $\chi^2 = 41,75$; df = 2; p < 0,0001, уровень статистической значимости p = 0,017. Причем самый низкий уровень белка Клото регистрировался у пациентов с коморбидной патологией в форме ИМ на фоне ХОБЛ.

Так как в основе атеросклеротического повреждения артерий лежит дислипидемия, далее в нашем исследова-

● **Таблица 2.** Показатели липидного профиля в исследуемых группах госпитального периода

● **Table 2.** Lipid profile indices in the study groups of the hospital period

Показатель липидного профиля	Соматически здоровые лица n = 30	Пациенты с ИМ, n = 50	Пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ, n = 60	Критерий Краскела – Уоллиса
Общий ХС, ммоль/л	4,43 [3,7; 4,9]	6,7 [6,0; 7,6] p ₁ < 0,001	7,8 [7,0; 8,2] p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	$\chi^2 = 128,61$; df = 2; p < 0,0001
ЛПНП, ммоль/л	2,27 [1,89; 2,5]	2,85 [2,31; 3,1] p ₁ < 0,001	3 [2,81; 3,3] p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	$\chi^2 = 24,54$; df = 2; p < 0,0001
ЛПВП, ммоль/л	2,69 [2,62; 2,72]	1,48 [1,32; 1,9] p ₁ < 0,001	1,28 [1,12; 1,4] p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	$\chi^2 = 97,78$; df = 2; p < 0,0001
ЛПОНП, ммоль/л	0,58 [0,48; 0,78]	1,59 [1,1; 1,99] p ₁ < 0,001	1,98 [1,28; 2,3] p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	$\chi^2 = 61,83$; df = 2; p < 0,0001
Индекс атерогенности	2,48 [1,9; 2,8]	4,78 [3,5; 5,8] p ₁ < 0,001	5,21 [3,9; 6,5] p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	$\chi^2 = 67,37$; df = 2; p < 0,0001

Примечания: p₁ – по сравнению с группой контроля с соответствующим показателем липидного профиля в соответствующей группе; p₂ – по сравнению с пациентами с ИМ с соответствующим показателем липидного профиля в соответствующей группе. Рассчитанный уровень статистической значимости p = 0,01.

- **Таблица 3.** Взаимосвязи между уровнем белка Клото и показателями липидного профиля у обследуемых пациентов
- **Table 3.** The relationships between the Klotho protein levels and lipid profile indices in the examined patients

Показатель липидного профиля	Пациенты с ИМ, n = 50	Пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ, n = 60
Общий ХС	r = -0,85, p*	r = -0,90, p*
ЛПНП	r = -0,89, p*	r = -0,93, p*
ЛПВП	r = 0,78, p*	r = 0,83, p*
ЛПОНП	r = -0,81, p*	r = -0,87, p*
Индекс атерогенности	r = -0,91, p*	r = -0,95, p*

Примечание: r – коэффициент корреляции, p – уровень статистической значимости коэффициентов корреляции, * p < 0,001.

нии мы изучили и проанализировали показатели липидного профиля (уровень общего холестерина (ХС), уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), уровень липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), индекс атерогенности) в обследуемых группах. Полученные данные представлены в *табл. 2*.

По результатам корреляционного анализа нами было выявлено наличие статистически значимых взаимосвязей разной силы между уровнем белка Клото и показателями липидного профиля у обследуемых пациентов (*табл. 3*).

Стоит отметить, что сила выявленных взаимосвязей была больше в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ по сравнению с пациентами с ИМ. В ранее проведенных исследованиях других авторов также были получены результаты, свидетельствующие о возможности рассматривать уровень белка Клото как предиктор атеросклероза, а также о наличии взаимосвязей между показателями

- **Таблица 4.** Уровень белка Клото (нг/мл) в зависимости от распространенности поражения КА у обследуемых пациентов
- **Table 4.** Klotho protein level (ng/ml) depending on the site of lesion in the coronary artery in the examined patients

Пораженные КА	Пациенты с ИМ, n = 50	Пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ, n = 60
Однососудистое	0,54 [0,48; 0,67]	0,39 [0,28; 0,45] p ₃ < 0,001
Двухсосудистое	0,50 [0,45; 0,55] p ₁ < 0,001	0,30 [0,21; 0,40] p ₁ = 0,002 p ₃ < 0,001
Трехсосудистое и более	0,45 [0,41; 0,51] p ₁ < 0,001 p ₂ = 0,006	0,24 [0,17; 0,31] p ₁ < 0,001 p ₂ = 0,002 p ₃ < 0,001

Примечания: p₁ – по сравнению с пациентами с однососудистым поражением в соответствующих группах; p₂ – по сравнению с пациентами с двухсосудистым поражением в соответствующих группах; p₃ – по сравнению с пациентами с ИМ с соответствующим количеством пораженных коронарных артерий. При проведении межгрупповых сравнений с использованием критерия Краскела – Уоллиса выявлена статистическая значимость различий изучаемого показателя в группах исследования ($\chi^2 = 97,20$; df = 5; p < 0,0001). Рассчитанный уровень статистической значимости p = 0,006.

липидного профиля и уровнем белка Клото у пациентов с ССЗ [24, 25].

При этом по результатам нашего исследования более выраженные патологические изменения в значениях показателей липидного профиля наблюдались в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ. По данным ряда исследований, изменение липидного профиля у пациентов с ХОБЛ может быть обусловлено патологическим воздействием на сосудистый эндотелий табакокурения – главного фактора риска развития ХОБЛ. Доказано, что компоненты табачного дыма запускают нарушение липидного спектра крови с формированием атеросклеротической бляшки. Также причинами развития дислипидемии у пациентов с ХОБЛ могут служить системное воспаление и оксидативный стресс [26–29].

И на последнем этапе исследования мы изучили и проанализировали уровень белка в зависимости от распространенности поражения КА. Как видно из данных, представленных в *табл. 4*, как у пациентов с ИМ, так и у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ уровень белка Клото с трехсосудистым и более поражением КА был статистически значимо ниже, чем у пациентов с двухсосудистым и однососудистым поражением КА, а у пациентов с двухсосудистым поражением КА – статистически значимо меньше, чем у пациентов с однососудистым поражением КА.

При этом в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ у лиц с однососудистым, двухсосудистым, трехсосудистым и более поражением КА уровень Клото был статистически значимо ниже, чем у пациентов с ИМ с соответствующим количеством пораженных КА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного нами исследования установлено следующее:

- уровень белка Клото имеет взаимосвязи с показателями липидного профиля (уровень ХС, уровень ЛПНП, уровень ЛПВП, уровень ЛПОНП, индекс атерогенности) у пациентов как с ИМ, так и с ИМ на фоне ХОБЛ. Большая сила взаимосвязей выявлена у пациентов с коморбидной патологией;
- уровень белка Клото имеет статистически значимые различия как у пациентов как с ИМ, так и с ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от количества пораженных коронарных артерий. В группе пациентов с коморбидной патологией у лиц с однососудистым, двухсосудистым, трехсосудистым и более поражением КА уровень Клото был статистически значимо ниже, чем у пациентов с ИМ с соответствующим количеством пораженных КА.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности и необходимости дальнейшего изучения патогенетической роли уровня белка Клото у пациентов с кардиореспираторной коморбидностью, а именно у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ.

Поступила / Received 26.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 02.04.2021
Принята в печать / Accepted 12.04.2021

Список литературы

1. Navarro-Gonzalez J.F., Donate-Correa J., Muros de Fuentes M., Perez-Hernandez H., Martinez-Sanz R., Mora-Fernandez C. Reduced Klotho is associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Heart*. 2014;100(1):34–40. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304746>.
2. Donate-Correa J., Martin-Nunez E., Mora-Fernandez C., Muros-de-Fuentes M., Perez-Delgado N., Navarro-Gonzalez J.F. Klotho in cardiovascular disease: Current and future perspectives. *World J Biol Chem*. 2015;6(4):351–357. <https://doi.org/10.4331/wjbc.v6.i4.351>.
3. Olejnik A., Franczak A., Krzywonos-Zawadzka A., Kaluzna-Oleksy M., Bil-Lula I. The biological role of Klotho protein in the development of cardiovascular diseases. *Biomed Res Int*. 2018;2018:5171945. <https://doi.org/10.1155/2018/5171945>.
4. Нестерова А.А., Глинка Е.Ю., Тюренок И.Н., Перфилова В.Н. Белок Клото – универсальный регулятор физиологических процессов в организме. *Успехи физиологических наук*. 2020;51(2):88–104. <https://doi.org/10.31857/S0301179820020083>.
5. Semba R.D., Cappola A.R., Sun K., Bandinelli S., Dalal M., Crasto C. et al. Plasma Klotho and cardiovascular disease in adults. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(9):1596–1601. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03558.x>.
6. Paula R.S., Souza V.C., Machado-Silva W., Almeida B.R.S., Daros A.C., Gomes L. et al. Serum Klotho (But Not Haplotypes) associate with the post-myocardial infarction status of older adults. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016;71(12):725–732. [https://doi.org/10.6061/clinics/2016\(12\)09](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(12)09).
7. Donate-Correa J., Martin-Nunez E., Martinez-Sanz R., Muros-de-Fuentes M., Mora-Fernandez C., Perez-Delgado N., Navarro-Gonzalez J.F. Influence of Klotho gene polymorphisms on vascular gene expression and its relationship to cardiovascular disease. *J Cell Mol Med*. 2016;20(1):128–133. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12710>.
8. Savvoulidis P., Kalogeropoulos A.P., Raptis V., Rafailidis V., Georgianos P.I., Balaskas E.V. et al. Calcification of coronary arteries and aortic valve and circulating a-klotho levels in patients with chronic kidney disease. *J Thorac Dis*. 2020;12(3):431–437. <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.01.49>.
9. Memmos E., Sarafidis P., Pateinakis P., Tsiantoulas A., Faitatzidou D., Giamalis P. et al. Soluble Klotho is associated with mortality and cardiovascular events in hemodialysis. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):217. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1391-1>.
10. Göçer K., Aykan A.Ç., Kılınc M., Göçer 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;80(4):277–281. <https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1728786>.
11. Зафираки В.К., Скалецкий К.В., Намитоков А.М., Космачева Е.Д., Шульженко Л.В., Омаров А.А., Рамазанов Д.М. О. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза после чрескожных коронарных вмешательств при ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2015;55(10):41–45. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24872765>.
12. Уклистая Т.А. Субклиническое воспаление, антиоксидантный статус и состояние вегетативной регуляции сердечного ритма у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Вестник новых медицинских технологий*. 2016;23(2):61–66. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/subklinicheskoe-vozapalenie-antioksidantnyy-status-i-sostoyaniye-vegetativnoy-regulyatsii-serdechnogo-ritma-u-bolnyh-hronicheskoy-vegetativnoy-regulyatsii-serdechnogo-ritma-u-bolnyh-hronicheskoy>.
13. 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;25(2):121–126. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-2-121-126>.
14. Айсанов З.Р., Чучалин А.Г., Калманова Е.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность. *Кардиология*. 2019;59(8S):24–36. <https://doi.org/10.18087/cardio.2572>.
15. Козлов Е.В., Яскевич Р.А., Москаленко О.Л., Кочергина К.Н. Особенности показателей суточного мониторирования артериального давления у мужчин с хронической обструктивной болезнью легких в условиях коморбидности. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019;11(4):38–55. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2019-11-4-38-55>.
16. Логинов С.В., Козлова И.В., Шварц Ю.Г. Показатели реполяризации миокарда и variability сердечного ритма у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский кардиологический журнал*. 2003;43(5):18–21. Режим доступа: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1787/1466>.
17. Намитоков 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;10(3):82–87. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24237807>.
18. Buendia-Roldan I., Machuca N., Mejia M., Maldonado M., Pardo A., Selman M. Lower levels of α -Klotho in serum are associated with decreased lung function in individuals with interstitial lung abnormalities. *Sci Rep*. 2019;9(1):10801. <https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1.MeetingAbstracts.A5255>.
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;44(7):368–377. <https://doi.org/10.1080/01902148.2018.1556749>.
20. Patel M.S., Donaldson A.V., Lewis A., Nataneek S.A., Lee J.Y., Andersson Y.M. et al. Klotho and smoking – An interplay influencing the skeletal muscle function deficits that occur in COPD. *Respir Med*. 2016;113:50–56. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.02.004>.
21. Gao W., Yuan C., Zhang J., Li L., Yu L., Wiegman C.H. et al. Klotho expression is reduced in COPD airway epithelial cells: effects on inflammation and oxidant injury. *Clin Sci (Lond)*. 2015;129(12):1011–1023. <https://doi.org/10.1042/CS20150273>.
22. 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):345–351. <https://doi.org/10.1007/s00408-016-9870-7>.
23. Li L., Wang Y., Gao W., Yuan C., Zhang S., Zhang S., Zhou H. et al. Klotho reduction in alveolar macrophages contributes to CSE-induced inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Biol Chem*. 2015;290(46):27890–27900. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.655431>.
24. Corsetti G., Pasini E., Scarabelli T.M., Romano C., Agrawal P.R., Chen-Scarabelli C. 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. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27781061>.
25. Keles N., Caliskan M., Dogan B., Keles N.N., Kalcik M., Aksu F. et al. Low serum level of Klotho is an early predictor of atherosclerosis. *Tohoku J Exp Med*. 2015;237(1):17–23. <https://doi.org/10.1620/tjem.237.17>.
26. Jain R.B., Ducatman A. Associations between smoking and lipid/lipoprotein concentrations among US adults aged \geq 20 years. *J Circ Biomark*. 2018;7:1849454418779310. <https://doi.org/10.1177/1849454418779310>.
27. Siasos G., Tsigkou V., Kokkou E., Oikonomou E., Vavuranakis M., Vlachopoulos C. et al. Smoking and atherosclerosis: mechanisms of disease and new therapeutic approaches. *Curr Med Chem*. 2014;21(34):3936–3948. <https://doi.org/10.2174/092986732134141015161539>.
28. Li L., Zhang M., Zhang L., Cheng Y., Tu X., Lu Z. Klotho regulates cigarette smoke-induced autophagy: implication in pathogenesis of COPD. *Lung*. 2017;195(3):295–301. <https://doi.org/10.1007/s00408-017-9997-1>.
29. 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;29(7):1647–1652. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.06.019>.

References

1. Navarro-Gonzalez J.F., Donate-Correa J., Muros de Fuentes M., Perez-Hernandez H., Martinez-Sanz R., Mora-Fernandez C. Reduced Klotho is associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Heart*. 2014;100(1):34–40. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304746>.
2. Donate-Correa J., Martin-Nunez E., Mora-Fernandez C., Muros-de-Fuentes M., Perez-Delgado N., Navarro-Gonzalez J.F. Klotho in cardiovascular disease: Current and future perspectives. *World J Biol Chem*. 2015;6(4):351–357. <https://doi.org/10.4331/wjbc.v6.i4.351>.
3. Olejnik A., Franczak A., Krzywonos-Zawadzka A., Kaluzna-Oleksy M., Bil-Lula I. The biological role of Klotho protein in the development of cardiovascular diseases. *Biomed Res Int*. 2018;2018:5171945. <https://doi.org/10.1155/2018/5171945>.
4. Nesterova A.A., Glinka E.Yu., Tyurenkov I.N., Perfiлова V.N. Protein Klotho – universal regulator of physiological processes in the organism. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Achievements of Physiological Sciences*. 2020;51(2):88–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S0301179820020083>.
5. Semba R.D., Cappola A.R., Sun K., Bandinelli S., Dalal M., Crasto C. et al. Plasma Klotho and cardiovascular disease in adults. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(9):1596–1601. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03558.x>.
6. Paula R.S., Souza V.C., Machado-Silva W., Almeida B.R.S., Daros A.C., Gomes L. et al. Serum Klotho (But Not Haplotypes) associate with the post-myocardial infarction status of older adults. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016;71(12):725–732. [https://doi.org/10.6061/clinics/2016\(12\)09](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(12)09).

7. Donate-Correa J., Martin-Nunez E., Martinez-Sanz R., Muros-de-Fuentes M., Mora-Fernandez C., Perez-Delgado N., Navarro-Gonzalez J.F. Influence of Klotho gene polymorphisms on vascular gene expression and its relationship to cardiovascular disease. *J Cell Mol Med.* 2016;20(1):128–133. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12710>.
8. Savvoulidis P., Kalogeropoulos A.P., Raptis V., Rafailidis V., Georgianos P.I., Balaskas E.V. et al. Calcification of coronary arteries and aortic valve and circulating a-klotho levels in patients with chronic kidney disease. *J Thorac Dis.* 2020;12(3):431–437. <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.01.49>.
9. Memmos E., Sarafidis P., Pateinakis P., Tsiantoulas A., Faitatzidou D., Giamalis P. et al. Soluble Klotho is associated with mortality and cardiovascular events in hemodialysis. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):217. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1391-1>.
10. Göçer K., Aykan A.Ç., Kılınc M., Göçer 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;80(4):277–281. <https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1728786>.
11. Zafiraki V.K., Skaletskiy K.V., Namitokov A.M., Kosmacheva E.D., Shul'zhenko L. V., Omarov A.A., Ramazanov D.M. O. Chronic obstructive pulmonary disease as a factor of poor cardiovascular prognosis after percutaneous coronary interventions for ischemic heart disease. *Kardiologiya.* 2015;55(10):41–45. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24872765>.
12. Uklitstaya T.A. Subclinical inflammation, antioxidant status, vegetative regulation of heart rate in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with coronary of heart disease. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies.* 2016;23(2):61–66. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/subklinicheskoe-vospalenie-antioksidantnyy-status-i-sostoyanie-vegetativnoy-regulyatsii-serdechnogo-ritma-u-bolnyh-hronicheskoy>.
13. Naumov A.V., Prokofeva T. V., Saroyants L.V., Polunina O.S. Clinical-diagnostic value of the study of neopterin in myocardial infarction on the background of chronic obstructive pulmonary disease. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2018;25(2):121–126. (In Russ.) <http://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-2-121-126>.
14. Aysanov Z.R., Chuchalin A.G., Kalmanova E.N. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular comorbidity. *Kardiologiya.* 2019;59(8S):24–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2572>.
15. Kozlov E.V., Yaskevich R.A., Moskalenko O.L., Kochergina K.N. Features of indicators of daily monitoring of arterial pressure in men with chronic obstructive pulmonary disease in the context of comorbidity. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture.* 2019;11(4):38–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2019-11-4-38-55>.
16. Loginov S.V., Kozlova I.V., Schwarz Y.G. Myocardium repolarization parameters and heart rate variability in patients with combined coronary heart disease and gastroesophageal reflux disease. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2003;43(5):18–21. (In Russ.) Available at: <https://russjcardiol.epub.ru/jour/article/view/1787/1466>.
17. Namitokov A.M., Zafiraki V.K., Kosmacheva E.D., Porkhanov V.A. Medical treatment of acute coronary syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease (review). *Kardiologicheskiy Vestnik = Cardiological Bulletin.* 2015;10(3):82–87. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24237807>.
18. Buendia-Roldan I., Machuca N., Mejia M., Maldonado M., Pardo A., Selman M. Lower levels of α -Klotho in serum are associated with decreased lung function in individuals with interstitial lung abnormalities. *Sci Rep.* 2019;9(1):10801. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A5255.
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;44(7):368–377. <https://doi.org/10.1080/01902148.2018.1556749>.
20. Patel M.S., Donaldson A.V., Lewis A., Natanek S.A., Lee J.Y., Andersson Y.M. et al. Klotho and smoking – An interplay influencing the skeletal muscle function deficits that occur in COPD. *Respir Med.* 2016;113:50–56. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.02.004>.
21. Qiu J., Yuan C., Zhang J., Li L., Yu L., Wiegman C.H. et al. Klotho expression is reduced in COPD airway epithelial cells: effects on inflammation and oxidant injury. *Clin Sci (Lond).* 2015;129(12):1011–1023. <https://doi.org/10.1042/CS20150273>.
22. 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):345–351. <https://doi.org/10.1007/s00408-016-9870-7>.
23. Li L., Wang Y., Gao W., Yuan C., Zhang S., Zhou H. et al. Klotho reduction in alveolar macrophages contributes to CSE-induced inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Biol Chem.* 2015;290(46):27890–27900. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.655431>.
24. Corsetti G., Pasini E., Scarabelli T.M., Romano C., Agrawal P.R., Chen-Scarabelli C. 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. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27781061>.
25. Keles N., Caliskan M., Dogan B., Keles N.N., Kalcik M., Aksu F. et al. Low serum level of Klotho is an early predictor of atherosclerosis. *Tohoku J Exp Med.* 2015;237(1):17–23. <https://doi.org/10.1620/tjem.237.17>.
26. Jain R.B., Ducatman A. Associations between smoking and lipid/lipoprotein concentrations among US adults aged \geq 20 years. *J Circ Biomark.* 2018;7:1849454418779310. <https://doi.org/10.1177/1849454418779310>.
27. Siasos G., Tsigkou V., Kokkou E., Oikonomou E., Vavuranakis M., Vlachopoulos C. et al. Smoking and atherosclerosis: mechanisms of disease and new therapeutic approaches. *Curr Med Chem.* 2014;21(34):3936–3948. <https://doi.org/10.2174/092986732134141015161539>.
28. Li L., Zhang M., Zhang L., Cheng Y., Tu X., Lu Z. Klotho regulates cigarette smoke-induced autophagy: implication in pathogenesis of COPD. *Lung.* 2017;195(3):295–301. <https://doi.org/10.1007/s00408-017-9997-1>.
29. 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;29(7):1647–1652. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.06.019>.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Ахминеева А.Х.

Написание текста – Кесплери Э.В.

Сбор и обработка материала – Кесплери Э.В., Полунина Е.А.

Статистическая обработка материала – Воронина Л.П., Кузьмичев Б.Ю.

Научная курация проводимого исследования – Полунина О.С.

Contribution of authors

Concept and design of the study – Aziza Kh. Akhmineeva

Text development – Elina V. Kespleri

Collection and processing of material – Elina V. Kespleri, Ekaterina A. Polunina

Statistical analysis of material – Lyudmila P. Voronina, Bogdan Yu. Kuzmichev

Scientific supervision of ongoing research – Olga S. Polunina

Информация об авторах:

Воронина Людмила Петровна, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; <https://orcid.org/0000-0002-2395-745X>; voronaluda74@mail.ru

Кесплери Элина Валерьевна, руководитель сектора первичной аккредитации Мультипрофильного аккредитационно-симуляционного центра, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; <https://orcid.org/0000-0001-9322-3825>; kespleri.elina@mail.ru

Ахминеева Азиза Халиловна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой профилактической медицины и здорового образа жизни, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; <https://orcid.org/0000-0002-9768-4423>; aaziza@mail.ru

Полунина Ольга Сергеевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; <https://orcid.org/0000-0001-8299-6582>; admed@yandex.ru

Кузьмичев Богдан Юрьевич, ассистент кафедры профилактической медицины и здорового образа жизни, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; <https://orcid.org/0000-0002-3013-825X>; bog13@list.ru

Полунина Екатерина Андреевна, д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; <https://orcid.org/0000-0002-3679-432X>; gilti2@yandex.ru

Information about the authors:

Lyudmila P. Voronina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2395-745X>; voroninaluda74@mail.ru

Elina V. Kespleri, Head of primary accreditation sector of the Multidisciplinary Accreditation and Simulation Center, Astrakhan State Medical University, 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9322-3825>; kespleri.elina@mail.ru

Aziza Kh. Akhmineeva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Preventive Medicine and Healthy Lifestyle, Astrakhan State Medical University, 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9768-4423>; aaziza@mail.ru

Olga S. Polunina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8299-6582>; admed@yandex.ru

Bogdan Yu. Kuzmichev, Assistant of the Department of Preventive Medicine and Healthy Lifestyle, Astrakhan State Medical University, 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3013-825X>; bog13@list.ru

Ekaterina A. Polunina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3679-432X>; gilti2@yandex.ru