

Ассоциации уровня белка Клото и липидных показателей крови с атеросклерозом сонных артерий у мужчин

О.В. Тимошенко, Ю.В. Щепина, Ю.И. Рагино, Е.М. Стахнёва,
В.С. Шрамко, А.Н. Рябиков

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины –
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Аннотация

Цель исследования – изучить ассоциации сывороточного содержания белка Клото и липидных показателей крови с атеросклерозом брахиоцефальных артерий (БЦА) у мужчин. **Материал и методы.** Одномоментное сравнительное исследование, в которое были включены мужчины 50–65 лет ($n = 63$, возраст 54 [53; 60] года (медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль])), проходящие ультразвуковое исследование БЦА в НИИ терапии и профилактической медицины – филиале ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН. Биохимические показатели определяли стандартными энзиматическими методами, концентрацию в сыворотке крови белка Клото – с помощью иммуноферментного анализа. **Результаты.** Обнаружена тенденция к увеличению содержания сывороточного белка Клото в группе лиц с атеросклерозом БЦА по сравнению с группой без атеросклероза БЦА (соответственно 705 [463; 1255] и 447 [282; 881] пг/мл, $p = 0,061$). Также у мужчин этой группы выявлен более высокий уровень триглицеридов (ТГ) (1,7 [1,1; 2,2] и 1,4 [0,9; 1,8] ммоль/л, $p = 0,046$) и меньшее содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) (1,1 [0,8; 1,3] и 1,4 [0,9; 1,6] ммоль/л, $p = 0,016$). При корреляционном анализе в группе мужчин с атеросклерозом БЦА обнаружена прямая связь уровня белка Клото с концентрацией ТГ (0,290; $p = 0,031$) и отрицательная – с содержанием ХС ЛПВП (–0,361; $p = 0,046$). Результаты логистического регрессионного анализа показали, что вероятность обнаружения атеросклеротических бляшек в БЦА возрастает в 1,2 раза (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,0–1,4, $p = 0,038$) при увеличении возраста и в 9,2 раза (95 % ДИ 2,3–36,5, $p = 0,002$) при наличии гипертонической болезни. **Заключение.** В клинической выборке мужчин 50–65 лет относительный риск атеросклеротического поражения сонных артерий прямо ассоциирован с возрастом и наличием гипертонической болезни и не связан с уровнем сывороточного белка Клото.

Ключевые слова: атеросклероз, белок Клото, сонные артерии, мужчины.

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

Финансирование. Работа выполнена частично по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № 122031700094-5 и при поддержке гранта Президента РФ № МК-1641.2022.3.

Вклад авторов: Тимошенко О.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и анализ полученных материалов, написание текста, финальное редактирование рукописи; Щепина Ю.В. – проведение ультразвуковых исследований, анализ полученных материалов, написание текста; Рагино Ю.И. – концепция и дизайн исследования, анализ полученных материалов; Стахнёва Е.М. – выполнение биохимических и иммуноферментных исследований; Шрамко В.С. – выполнение биохимических исследований, анализ результатов исследования, написание текста статьи; Рябиков А.Н. – концепция и дизайн исследования, анализ полученных материалов, написание текста, финальное редактирование рукописи.

Автор для переписки: Тимошенко О.В., e-mail: lentis@yandex.ru

Для цитирования: Тимошенко О.В., Щепина Ю.В., Рагино Ю.И., Стахнёва Е.М., Шрамко В.С., Рябиков А.Н. Ассоциации уровня белка Клото и липидных показателей крови с атеросклерозом сонных артерий у мужчин. *Атеросклероз*, 2023; 19 (4): 426–433. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-4-426-433

Associations of Klotho protein level and blood lipid parameters with carotid atherosclerosis in men

O.V. Timoshchenko, Yu.V. Shchepina, Yu.I. Ragino, E.M. Stakhneva,
V.S. Shramko, A.N. Ryabikov

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute
of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia*

Abstract

Aim of the study was to investigate the association of serum Klotho protein content and lipid parameters with atherosclerosis of the brachiocephalic arteries (BCA) in men. **Material and methods.** A cross-sectional comparative study that included men aged 50–65 years ($n = 63$, age 54 [53; 60] years (median [lower quartile; upper quartile])) underwent ultrasound examination of BCA at the outpatient department of the Institute of Internal and Preventive Medicine. Biochemical parameters were determined by standard enzymatic methods. Serum concentration of Klotho protein was measured by enzyme immunoassay. **Results.** A trend towards content of Klotho protein in serum was found in the group of persons with BCA atherosclerosis compared to the group without BCA atherosclerosis (705 [463; 1255] and 447 [282; 881] pg/ml, respectively, $p = 0.061$). Also, in men of this group, higher level of triglycerides (TG) (1.7 [1.1; 2.2] and 1.4 [0.9; 1.8] mmol/l, $p = 0.046$) and lower high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) content (1.1 [0.8; 1.3] and 1.4 [0.9; 1.6] mmol/l, $p = 0.016$) has been found. Correlation analysis in the group of men with BCA atherosclerosis revealed a direct relationship of Klotho protein with TG level (0.290; $p = 0.031$) and a negative relationship with HDL-C content (-0.361 ; $p = 0.046$). The results of logistic regression analysis showed that the probability of atherosclerotic plaques presence in BCA increased by 1.2 times (95 % confidence interval (95 % CI) 1.0–1.4, $p = 0.038$) with increasing age and by 9.2 times (95 % CI 2, 3–36.5, $p = 0.002$) in the presence of hypertension. **Conclusions.** In a clinical sample of men aged 50–65 years, the relative risk of carotid atherosclerosis is directly associated with age and the presence of hypertension and is not associated with the level of Klotho serum protein.

Keywords: atherosclerosis, Klotho protein, carotid arteries, men.

Conflict of interest. The authors declare no explicit or potential conflicts of interest related to the publication of this manuscript.

Funding. The work was partially carried out according to the State task within the framework of the budget topic No. 122031700094-5 and with the support of the grant of the President of the Russian Federation No. MK-1641.2022.3.

Contribution of the authors: Timoshchenko O.V. – concept and design of the study, collection and analysis of the received materials, writing the text, final editing of the manuscript; Shchepina Yu.V. – conducting ultrasound examinations, analysis of the obtained materials, writing the text; Ragino Yu.I. – concept and design of the study, analysis of the obtained materials; Stakhneva E.M. – performance of biochemical and enzyme immunoassays; Shramko V.S. – performing biochemical studies, analyzing the results of the study, writing the text of the article; Ryabikov A.N. – the concept and design of the study, analysis of the received materials, writing the text, final editing of the manuscript.

Correspondence: Timoshchenko O.V., e-mail: lentis@yandex.ru

Citation: Timoshchenko O.V., Shchepina Yu.V., Ragino Yu.I., Stakhneva E.M., Shramko V.S., Ryabikov A.N. Associations of Klotho protein level and blood lipid parameters with carotid atherosclerosis in men. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (4): 426–433. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-4-426-433

Введение

Атеросклероз является основной из основных медико-социальных проблем современной медицины, поскольку по настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ассоциированные с ним, лидируют среди причин смер-

ности и инвалидности [1]. Появляется все больше данных о белке Клото как о важном звене минерального обмена с противовоспалительной, антиоксидантной функцией и протективной ролью в патогенезе атеросклероза, полученных как в клинических, так и в доклинических исследованиях [2–4]. Трансмембранный белок Клото

преимущественно экспрессируется в почках и в меньшей степени в других органах и тканях [5]. Недавно обнаружено, что он локально синтезируется в адвентициальной области аорты, поддерживая сосудистый защитный эффект [6].

По данным ряда исследований, снижение содержания циркулирующего белка Клото может рассматриваться как предиктор развития атеросклероза [3, 4, 7], так как прослеживается его ассоциация с увеличением толщины комплекса «интима-медиа» (КИМ) сонных артерий, маркером субклинического атеросклероза [8], а также с повышением частоты ССЗ [9]. Данные связи особенно актуальны у пациентов с заболеванием почек, поскольку уровень белка Клото снижается на всех стадиях хронической болезни почек [10, 11]. Так, в одном из современных клинических исследований J. Donate-Correa et al., среди 35 пациентов с сохранной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 60 мл/мин/1,73 м²), которым была проведена плановая операция на сонных артериях, определено, что меньшее содержание белка Клото наблюдается у пациентов с большей толщиной КИМ (430,8 [357,7; 592,9] и 667,8 [632,5; 712,9] пг/мл соответственно (медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль]), $p < 0,001$), и величины этих показателей находятся в обратной зависимости ($r = -0,717$, $p < 0,001$) [11]. Однако имеются и противоположные данные, опровергающие наличие взаимосвязи между уровнем циркулирующего белка Клото и толщиной КИМ у пациентов с сохраненной функцией почек [12, 13]. Таким образом, целью нашего исследования явилось изучение ассоциаций сыровоточной концентрации белка Клото и липидных показателей с атеросклерозом брахиоцефальных артерий (БЦА) у мужчин.

Материал и методы

Проведено одномоментное сравнительное исследование, в которое были включены мужчины 50–65 лет ($n = 63$, возраст 54 [53; 60] года), проходящие ультразвуковое исследование БЦА в НИИ терапии и профилактической медицины – филиале ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Критерии включения: мужской пол, возраст 50–65 лет. Критерии исключения: возраст менее 50 и более 66 лет, женский пол, клинически значимая тяжелая сопутствующая патология в острой стадии или стадии обострения, известные активные онкологические заболевания, патология околщитовидной и щитовидной же-

лез, СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м², прием витамина D, глюкокортикостероидов, препаратов кальция, злоупотребление алкоголем. Основную группу составили пациенты с атеросклерозом БЦА по данным ультразвукового сканирования ($n = 43$, возраст 54 [53; 60] года), группу сравнения – лица без атеросклероза БЦА ($n = 20$, возраст 54 [51; 56] года).

Обследование выполнялось по единому протоколу, согласно которому собраны анамнестические и демографические данные, выполнен физикальный осмотр с оценкой антропометрических и гемодинамических показателей. Ультразвуковое исследование БЦА выполнено одним специалистом на сканере Aplio 500 (Toshiba, Япония) по описанной ранее методике [14]. Кровь забирали натошак из локтевой вены для определения содержания общего холестерина (ОХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы, креатинина, кальция, фосфора и белка Клото сыворотки с помощью иммуноферментного метода (наборы Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kit for Human Klotho, Cloud-Clone Corp., США, и Human Klotho ELISA Kit, WuhanFineBiotechCo. Ltd, Китай).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета программ SPSS 19.0. Характер распределения количественных признаков определялся методом Колмогорова – Смирнова. Учитывая, что распределение изучаемых признаков отличалось от нормального, вычислялись медиана, нижняя и верхняя квартили (Me [Q1; Q3]). Количественные переменные в двух группах сравнивали при помощи непараметрического U-критерия Манна – Уитни, качественные признаки – с использованием критерия χ^2 . Для анализа зависимости количественных признаков применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r_s). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты исследуемых групп не отличались по возрасту, доле лиц, употребляющих алкоголь, частоте отягощенной наследственности по ССЗ, антропометрическим и гемодинамическим показателям, доле лиц с сахарным диабетом 2 типа (табл. 1). В группе мужчин с атеросклерозом БЦА больше доля курящих, пациентов с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью, чем в группе без атеросклероза сонных артерий. Диагнозы сахарного диабета, ишемической болезни сердца и гипертонической болезни были установлены ранее согласно действующим рекомендациям. Среди мужчин с

Таблица 1

Клинические характеристики пациентов с атеросклерозом БЦА и лиц группы сравнения

Table 1

Clinical characteristics of patients with BCA atherosclerosis and comparison group

Параметр / Parameter	Группа с атеросклерозом БЦА / Group with atherosclerosis BCA, n = 43	Группа без атеросклероза БЦА / Group without atherosclerosis BCA, n = 20	p
Возраст, лет / Age, years	54 [53; 60]	54 [51; 56]	0,970
Курение (в настоящее время) / Smoking (currently), n/%	31 / 72	7 / 35	0,001
Употребление алкоголя / Alcohol consumption, n/%	38 / 88	16 / 80	0,730
Отягощенная наследственность по ССЗ / Family history of CVD, n/%	27 / 63	14 / 70	0,114
Соотношение окружности талии к окружности бедер / Waist to hip ratio	0,98 [0,94; 1,03]	0,95 [0,89; 1,02]	0,162
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	25,9 [22,7; 28,9]	24,7 [21,6; 27,8]	0,426
Систолическое АД, мм рт. ст. / Systolic blood pressure, mm Hg	127 [118; 143]	125 [113; 143]	0,687
Диастолическое АД, мм рт. ст. / Diastolic blood pressure, mm Hg	80 [72; 90]	82 [70; 95]	0,974
Частота сердечных сокращений, уд/мин / Heart rate, beats/min	67 [62; 70]	66 [64; 72]	0,921
Ишемическая болезнь сердца / Cardiac ischemia, n/%	29 / 67	5 / 25	0,008
Гипертоническая болезнь / Hypertonic disease, n/%	35 / 81	6 / 30	0,001
Сахарный диабет 2 типа / Diabetes mellitus type 2, n/%	4 / 9	2 / 10	0,874

Примечание. АД — артериальное давление.

Note. BP is blood pressure.

атеросклерозом множественные (две и более) бляшки диагностированы в 35 % случаев, стеноз более 50 % — в 12 %, кальцинированные бляшки — в 33 %, наиболее частой локализацией являлось место бифуркации общей сонной артерии. Толщина КИМ была статистически значимо больше в группе с выявленным атеросклерозом сонных артерий, чем в группе сравнения (соответственно 0,91 [0,82; 1,33] и 0,72 [0,61; 0,86] мм, $p = 0,008$).

Обнаружена тенденция к увеличению содержания сывороточного белка Клото в группе лиц с атеросклерозом БЦА по сравнению с группой без атеросклеротического поражения БЦА (табл. 2). Также у мужчин этой группы выявлен более высокий уровень ТГ и меньший — ХС ЛПВП. Статистически значимых различий по остальным изучаемым биохимическим показателям не обнаружено.

При корреляционном анализе в группе мужчин с атеросклерозом БЦА выявлена прямая связь уровня белка Клото с содержанием ТГ (0,290; $p = 0,031$) и отрицательная — с концентрацией ХС ЛПВП (−0,361; $p = 0,046$). Статистически значимой зависимости между уровнем белка Клото и толщиной КИМ не обнаружено.

В группе сравнения статистически значимых корреляционных связей не отмечено.

Для оценки вероятности наличия атеросклеротических бляшек в сонных артериях в зависимости от уровня белка Клото и липидов применен многофакторный бинарный логистический регрессионный анализ (табл. 3). В качестве зависимой переменной использовали наличие атеросклероза в сонных артериях по отношению к его отсутствию, в качестве независимых переменных — содержание в крови белка Клото, липидов, наличие гипертонической болезни и возраст пациентов. Установлено, что относительный риск наличия атеросклероза в БЦА прямо зависит от возраста и наличия гипертонической болезни: вероятность обнаружения атеросклеротических бляшек в БЦА возрастает в 1,2 раза при увеличении возраста и в 9,2 раза — при наличии гипертонической болезни.

Обсуждение

Результаты нашего исследования среди мужчин 50–65 лет показали, что у пациентов с атеросклерозом сонных артерий имеется тенденция к увеличению содержания сывороточ-

Таблица 2

Содержание белка Клото и биохимические показатели у пациентов с атеросклерозом БЦА и в группе сравнения

Table 2

Klotho protein content and biochemical parameters in patients with BCA atherosclerosis and in the comparison group

Параметр / Parameter	Группа с атеросклерозом БЦА / Group with atherosclerosis BCA, n = 43	Группа без атеросклероза БЦА / Group without atherosclerosis BCA, n = 20	p
Белок Клото, пг/мл / Protein Klotho, pg/ml	705 [463; 1255]	447 [282; 881]	0,061
ОХС, моль / л/ТС, mmol/l	4,8 [3,9; 6,0]	4,3 [3,6; 5,9]	0,850
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL cholesterol, mmol/l	2,9 [2,1; 3,9]	3,3 [1,7; 3,8]	0,762
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL cholesterol, mmol/l	1,1 [0,8; 1,3]	1,4 [0,9; 1,6]	0,016
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l	1,7 [1,1; 2,2]	1,4 [0,9; 1,8]	0,046
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	5,8 [5,6; 6,4]	5,8 [5,5; 6,4]	0,645
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μ mol/l	67 [62; 70]	66 [64; 72]	0,501
СКФ, мл/мин/1,73 м ² / GFR, ml/min/1.73 m ²	97 [79; 98]	91 [73; 99]	0,724
Фосфор, ммоль/л / Phosphorus, mmol/l	1,2 [1,1; 1,4]	1,1 [1,0; 1,2]	0,173
Кальций, ммоль/л / Calcium, mmol/l	2,3 [2,2; 2,4]	1,1 [1,0; 2,3]	0,247

Таблица 3

Результаты логистического регрессионного анализа

Table 3

Results of logistic regression analysis

Показатель / Index	В	95 % ДИ / 95 % CI		p
		Нижний / lower	Верхний / upper	
Возраст, лет / Age, years	1,201	1,011	1,428	0,038
Наличие гипертонической болезни / Presence of hypertension	9,166	2,301	36,514	0,002
Белок Клото, пг/мл / Protein Klotho, pg/ml	1,045	0,081	1,302	0,289
ОХС, моль/л / TC, mmol/l	0,899	0,484	1,620	0,694
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL cholesterol, mmol/l	0,789	0,364	1,952	0,751
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL cholesterol, mmol/l	0,322	0,036	2,892	0,312
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l	0,873	0,385	1,983	0,746

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.

ного белка Клото. Обращает на себя внимание более высокая доля пациентов с ишемической болезнью сердца в этой группе. Несмотря на многочисленные свидетельства, указывающие на ССЗ как на состояния, ассоциированные с дефицитом белка Клото [7, 11, 13], в единичном клиническом исследовании R.S. Paula et al., была выдвинута гипотеза о предположительном компенсаторном повышении концентрации белка Клото у мужчин с ишемической болезнью сердца. Авторы исследовали связь уровня белка Клото в крови с классическими кардиоваскулярными факторами риска и ССЗ в анамнезе (инфаркт миокарда, реваскуляризация

коронарных артерий и инсульт). В группу обследования вошли 168 пожилых людей (возраст $73,1 \pm 9,0$ года), которые перенесли инфаркт миокарда и инсульт. У пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе выявлена более высокая концентрация белка Клото в крови, чем у обследованных лиц без предшествующих ССЗ. Эта ассоциация была подтверждена с помощью пошагового регрессионного анализа с различными факторами (возраст, пол, индекс массы тела, систолическое АД, содержание ОХС, ТГ, тиреотропного гормона, С-реактивного белка и гомоцистеина), которые тестировались вместе с уровнем белка Клото. Авторы предположили,

что высокий уровень белка Клото у пожилых лиц с инфарктом миокарда в анамнезе может быть обусловлен его компенсаторным увеличением для предотвращения развития патологической гипертрофии сердца [15]. По данным экспериментальных исследований, возможным механизмом, защищающим миокард от патологического ремоделирования, является способность белка Клото блокировать повышенную экспрессию потенциальных рецепторных катионных каналов. Аденовирус-опосредованная доставка гена белка Клото в животной модели уменьшала дисфункцию эндотелия сосудов и предотвращала гипертрофию миокарда [16]. По данным предыдущих исследований, изменения уровня белка Клото могут зависеть от ряда факторов — например, от воспаления, которое обычно сопровождает ССЗ. Так, показана обратная зависимость между содержанием белка Клото и С-реактивного белка, соотношением $TNF\alpha/IL-10$ [17].

Поскольку в задачи нашей работы не входило изучение влияния факторов воспаления при ССЗ на уровень белка Клото, это является ограничением настоящего исследования и требует дальнейшего изучения. Также исследование имеет небольшой размер выборки, его дизайн позволяет показать только ассоциации без окончательных выводов об их направлении или причинно-следственной связи. Кроме того, мы не анализировали медикаментозную терапию (гипотензивные и липидкорректирующие препараты), которая может оказывать влияние на уровень белка Клото.

Мы выявили большее содержание ТГ и меньшее — ХС ЛПВП в группе мужчин с атеросклерозом БЦА, что согласуется с данными эпидемиологических, доклинических и клинических испытаний, убедительно подтверждающих наличие причинно-следственной связи между повышением уровня ТГ, снижением концентрации ХС ЛПВП и увеличением риска ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом [18, 19]. В нашем исследовании относительный риск наличия атеросклероза в БЦА прямо зависел от возраста и наличия гипертонической болезни, известных и хорошо изученных факторов риска ССЗ [20].

Таким образом, более высокий уровень белка Клото характерен для мужчин с атеросклерозом БЦА, что может отражать его компенсаторное увеличение при ССЗ. Необходимы дальнейшие экспериментальные исследования, чтобы углубиться во взаимодействие между белком Клото и прогрессированием атеросклероза. В частности, исследования *in vitro* необходимы для определения основных механизмов, с по-

мощью которых белок Клото поддерживает целостность эндотелия и предотвращает дифференцировку гладкомышечных клеток сосудов в проатерогенные фенотипы. Эти эффекты могут быть опосредованы подавлением окислительного стресса и воспаления, а также поддержанием эндотелиальной продукции оксида азота.

Заключение

В клинической выборке мужчин 50–65 лет относительный риск атеросклеротического поражения сонных артерий прямо ассоциирован с возрастом и наличием гипертонической болезни и не связан с уровнем сывороточного белка Клото.

Список сокращений

АД	— артериальное давление
БЦА	— брахиоцефальные артерии
ДИ	— доверительный интервал
КИМ	— комплекс интима-медиа
ОХС	— общий холестерин
СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	— триглицериды
ХС ЛПВП	— холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП	— холестерин липопротеинов низкой плотности

Список литературы / References

1. Global health estimates 2020: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2019. Geneva World Health Organ.
2. Martín-Núñez E., Donate-Correa J., López-Castillo Á., Delgado-Molinos A., Ferri C., Rodríguez-Ramos S., Cerro P., Pérez-Delgado N., Castro V., Hernández-Carballo C., Mora-Fernández C., Navarro-González J.F. Soluble levels and endogenous vascular gene expression of *KLOTHO* are related to inflammation in human atherosclerotic disease. *Clin. Sci. (Lond)*, 2017 Oct 25; 131 (21): 2601–2609. doi: 10.1042/CS20171242
3. Mylonas K.S., Karangelis D., Androutsopoulou V., Chalikias G., Tziakas D., Mikroulis D., Iliopoulos D.C., Nikiteas N., Schizas D. Stem cell genes in atheromatosis: The role of Klotho, HIF1 α , OCT4, and BMP4. *IUBMB Life*, 2022 Oct; 74 (10): 1003–1011. doi: 10.1002/iub.2667
4. Martín-Núñez E., Pérez-Castro A., Tagua V.G., Hernández-Carballo C., Ferri C., Pérez-Delgado N., Rodríguez-Ramos S., Cerro-López P., López-Castillo B., Delgado-Molinos A., López-Tarruella V.C., Arévalo-Gómez M.A., González-Luis A., Martín-Olivera A., Morales-Estévez C.C., Mora-Fernández C., Donate-Correa J., Navarro-González J.F. Klotho expression in peripheral blood circulating cells is associ-

- ated with vascular and systemic inflammation in atherosclerotic vascular disease. *Sci. Rep.*, 2022 May 19; 12 (1): 8422. doi: 10.1038/s41598-022-12548-z
5. Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H., Kawaguchi H., Suga T., Utsugi T., Ohyama Y., Kurabayashi M., Kaname T., Kume E., Iwasaki H., Iida A., Shiraki-Iida T., Nishikawa S., Nagai R., Nabeshima Y.I. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*, 1997; 390: 45–51. doi: 10.1038/36285
6. Ritter C.S., Zhang S., Delmez J., Finch J.L., Slatopolsky E. Differential expression and regulation of Klotho by paricalcitol in the kidney, parathyroid, and aorta of uremic rats. *Kidney Int.*, 2015 Jun; 87 (6): 1141–1152. doi: 10.1038/ki.2015.22
7. Donate-Correa J., Martín-Núñez E., Martín-Olivera A., Mora-Fernández C., Tagua V.G., Ferri C.M., López-Castillo Á., Delgado-Molinos A., López-Taruella V.C., Arévalo-Gómez M.A., Pérez-Delgado N., González-Luis A., Navarro-González J.F. Klotho inversely relates with carotid intima-media thickness in atherosclerotic patients with normal renal function (eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m²): a proof-of-concept study. *Front Endocrinol. (Lausanne)*, 2023 May 19; 14: 1146012. doi: 10.3389/fendo.2023.1146012
8. Willeit P., Tschiderer L., Allara E., Reuber K., Seekircher L., Gao L., Liao X., Lonn E., Gerstein H.C., Yusuf S., Brouwers F.P., Asselbergs F.W., van Gilst W., Anderssen S.A., Grobbee D.E., Kastelein J.J.P., Visseren F.L.J., Ntaios G., Hatzitolios A.I., Savopoulos C., Nieuwkerk P.T., Stroes E., Walters M., Higgins P., Dawson J., Gresele P., Guglielmini G., Migliacci R., Ezhov M., Safarova M., Balakhonova T., Sato E., Amaha M., Nakamura T., Kapellas K., Jamieson L.M., Skilton M., Blumenthal J.A., Hinderliter A., Sherwood A., Smith P.J., van Agtmael M.A., Reiss P., van Vonderen M.G.A., Kiechl S., Klingenschmid G., Sitzer M., Stehouwer C.D.A., Uthoff H., Zou Z.Y., Cunha A.R., Neves M.F., Witham M.D., Park H.W., Lee M.S., Bae J.H., Bernal E., Wachtell K., Kjeldsen S.E., Olsen M.H., Preiss D., Sattar N., Beishuizen E., Huisman M.V., Espeland M.A., Schmidt C., Agewall S., Ok E., Aşçi G., de Groot E., Grooteman M.P.C., Blankestijn P.J., Bots M.L., Sweeting M.J., Thompson S.G., Lorenz M.W.; PROG-IMT and the Proof-ATHERO Study Groups. Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of 119 Clinical Trials Involving 100 667 Patients. *Circulation*, 2020 Aug 18; 142 (7): 621–642. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046361
9. Navarro-González J.F., Donate-Correa J., Muros de Fuentes M., Pérez-Hernández H., Martínez-Sanz R., Mora-Fernández C. Reduced Klotho is associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Heart*, 2014 Jan; 100 (1): 34–40. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304746
10. Zheng S., Zheng Y., Jin L., Zhou Z., Li Z. Relationship between serum soluble klotho protein and coronary artery calcification and prognosis in patients on maintenance hemodialysis. *Iran. J. Public. Health*, 2018; 47: 510–518.
11. Donate-Correa J., Ferri C.M., Martín-Núñez E., Pérez-Delgado N., González-Luis A., Mora-Fernández C., Navarro-González J.F. Klotho as a biomarker of subclinical atherosclerosis in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Sci. Rep.*, 2021; 11 (1): 15877. doi: 10.1038/s41598-021-95488-4
12. Inci A., Sari F., Olmaz R., Coban M., Dolu S., Sarıkaya M., Ellidag H.Y. Soluble klotho levels in diabetic nephropathy: relationship with arterial stiffness. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2016; 20 (15): 3230–3237.
13. Castelblanco E., Hernández M., Alonso N., Ribes-Betriu A., Real J., Granado-Casas M., Rossell J., Rojo-López M.I., Dusso A.S., Julve J., Mauricio D. Association of α -klotho with subclinical carotid atherosclerosis in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2022; 21 (1): 207. doi: 10.1186/s12933-022-01640-3
14. Трошина М.С., Рябиков А.Н., Палехина Ю.Ю., Рябиков М.Н., Малиютина С.К. Эндотелиальная функция и структурные маркеры атеросклероза: оценка связи в пожилом и старческом возрасте. *Рос. кардиол. журн.*, 2021; 26 (12): 19–25. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4614 [Troshina M.S., Ryabikov A.N., Palekhina Yu.Yu., Ryabikov M.N., Malyutina S.K. Endothelial Function and Structural Markers of Atherosclerosis: Assessing the Association in the Elderly and old age. *Rus. J. Cardiol.*, 2021; 26 (12): 19–25 (In Russ.).]
15. Paula R.S., Souza V.C., Machado-Silva W., Almeida B.R., Daros A.C., Gomes L., Ferreira A.P., Brito C.J., Córdova C., Moraes C.F., Nóbrega O.T. Serum Klotho (but not haplotypes) associate with the post-myocardial infarction status of older adults. *Clinics (Sao Paulo)*, 2016 Dec 1; 71 (12): 725–732. doi: 10.6061/clinics/2016(12)09
16. Chen K., Wang S., Sun Q.W., Zhang B., Ullah M., Sun Z. Klotho Deficiency Causes Heart Aging via Impairing the Nrf2-GR Pathway. *Circ. Res.*, 2021 Feb 19; 128 (4): 492–507. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317348
17. Martín-Núñez E., Donate-Correa J., Ferri C., López-Castillo Á., Delgado-Molinos A., Hernández-Carballo C., Pérez-Delgado N., Rodríguez-Ramos S., Cerro-López P., Tagua V.G., Mora-Fernández C., Navarro-González J.F. Association between serum levels of Klotho and inflammatory cytokines in cardiovascular disease: a case-control study. *Aging (Albany NY)*, 2020 Jan 27; 12 (2): 1952–1964. doi: 10.18632/aging.102734
18. Ginsberg H.N., Packard C.J., Chapman M.J., Borén J., Aguilar-Salinas C.A., Averna M., Ference B.A., Gaudet D., Hegele R.A., Kersten S., Lewis G.F., Lichtenstein A.H., Moulin P., Nordestgaard B.G., Remaley A.T., Staels B., Stroes E.S.G., Taskinen M.R., Tokgozoglu L.S., Tybjaerg-Hansen A., Stock J.K., Catapano A.L. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.*, 2021 Dec 14; 42 (47): 4791–4806. doi: 10.1093/eurheartj/ehab551

19. Estrada-Luna D., Ortiz-Rodriguez M.A., Medina-Briseño L., Carreón-Torres E., Izquierdo-Vega J.A., Sharma A., Cancino-Díaz J.C., Pérez-Méndez O., Belefant-Miller H., Betanzos-Cabrera G. Current Therapies Focused on High-Density Lipoproteins Associated with Cardiovascular Disease. *Molecules*, 2018 Oct 23; 23 (11): 2730. doi: 10.3390/molecules23112730
20. Poznyak A.V., Sadykhov N.K., Kartuesov A.G., Borisov E.E., Melnichenko A.A., Grechko A.V., Orekhov A.N. Hypertension as a risk factor for atherosclerosis: Cardiovascular risk assessment. *Front Cardiovasc. Med.*, 2022 Aug 22; 9: 959285. doi: 10.3389/fcvm.2022.959285

Информация об авторах:

Ольга Владимировна Тимощенко, канд. мед. наук, научный сотрудник сектора аналитико-методологических проблем терапевтических заболеваний лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-6584-2060, e-mail: lentis@yandex.ru

Юлия Владимировна Щепина, врач ультразвуковой диагностики, научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-3465-7572, e-mail: yulia@shchepin.ru

Юлия Игоревна Рагино, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, ORCID ID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Екатерина Михайловна Стахнёва, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-0484-6540, e-mail: stahneva@yandex.ru

Виктория Сергеевна Шрамко, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0436-2549, e-mail: Shramko-90@inbox.ru

Андрей Николаевич Рябиков, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9868-855X, e-mail: andrew_ryabikov@mail.ru

Information about the authors:

Olga V. Timoshchenko, candidate of medical sciences, researcher sector of analytical and methodological problems of therapeutic diseases laboratory of etiopathogenesis and clinics of internal diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-6584-2060, e-mail: lentis@yandex.ru

Yuliya V. Shchepina, ultrasound diagnostics physician, researcher laboratory of etiopathogenesis and clinic of internal diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-3465-7572, e-mail: yulia@shchepin.ru

Yuliya I. Ragino, doctor of medical sciences, professor, corresponding member RAS, head of the RIIPM – Branch ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia, ORCID ID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Ekaterina M. Stakhneva, candidate of biological sciences, senior researcher laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-0484-6540, e-mail: stahneva@yandex.ru

Victoria S. Shramko, candidate of medical sciences, researcher laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-0436-2549, e-mail: Shramko-90@inbox.ru

Andrey N. Ryabikov, doctor of medical sciences, professor, chief researcher laboratory of Etiopathogenesis and clinics of internal diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9868-855X, e-mail: andrew_ryabikov@mail.ru

Статья поступила 12.09.2023

После доработки 20.09.2023

Принята к печати 02.10.2023

Received 12.09.2023

Revision received 20.09.2023

Accepted 02.10.2023

