

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI 10.15372/ATER20200101

БЕЛОК КЛОТО В КРОВИ У МУЖЧИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ЕГО АССОЦИИ С ЛИПИДНЫМ ПРОФИЛЕМ

О.В. Тимошенко, Ю.И. Рагино, Е.М. Стахнёва, Е.В. Каштанова, Ю.П. Никитин

*НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Цель исследования – определить содержание белка Клото в крови у мужчин с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сравнении с контрольной группой и его ассоциации с липидным профилем крови. **Материал и методы.** В исследование включены 178 мужчин, в том числе 115 человек в возрасте 50–65 лет (I возрастная группа) и 63 человека старше 80 лет (II возрастная группа). Основная группа включала 98 мужчин с ИБС, средний возраст $61,1 \pm 11,4$ года, группу контроля составили 80 мужчин без ИБС, средний возраст $68,1 \pm 14,4$ года. Концентрация в сыворотке крови белка Клото измерена с помощью иммуноферментного метода. **Результаты.** Уровень белка Клото имеет тенденцию к уменьшению у лиц с ИБС, его более низкое содержание ассоциировано с повышенным относительным риском наличия ИБС. У мужчин с ИБС концентрация белка Клото стремится к увеличению с возрастом, а у мужчин без ИБС – к снижению. У пациентов с ИБС возрастание содержания белка Клото в крови связано с повышением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности и снижением коэффициента атерогенности. **Заключение.** Предположено, что белок Клото у мужчин с ИБС проявляет антиатерогенные свойства.

Ключевые слова: белок Клото, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, липиды.

ВВЕДЕНИЕ

Основной причиной заболеваемости и смертности населения во всем мире и, в частности, в России до сих пор являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ассоциированные с атеросклерозом [1]. Открытие белка Клото в 1997 г. стало толчком для начала многочисленных медико-биологических исследований. Это связано с его вовлеченностью в различные биологические процессы, многие из которых ассоциированы с механизмами старения и, соответственно, с возможными факторами, предраспо-

лагающими к долголетию [2]. Функции белка Клото включают регуляцию энергетического метаболизма, противовоспалительного и антиоксидантного эффектов, модуляцию переноса ионов и регуляцию минерального обмена [3].

Связь недостаточности белка Клото с ССЗ впервые обозначена в исследовании М. Куго-о et al., проводимом с использованием модели старения у мышей с дефицитом белка Клото, которая включала в себя утолщение интимы артерий среднего калибра [4]. Помимо этого у мышей с недостаточностью белка Клото был нарушен ан-

Тимошенко Ольга Владимировна – аспирант лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, e-mail: lentis@yandex.ru

Рагино Юлия Игоревна – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, e-mail: ragino@mail.ru

Стахнёва Екатерина Михайловна – канд. биол. наук, с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: stahneva@yandex.ru

Каштанова Елена Владимировна – д-р биол. наук, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: elekstanova@yandex.ru

Никитин Юрий Петрович – д-р мед. наук, проф., академик РАН, руководитель сектора аналитико-методологических проблем терапевтических заболеваний, e-mail: yuri-nikitin@ngs.ru

гиогенез [5] и выявлена эндотелиальная дисфункция [6]. Другое возможное объяснение сердечно-сосудистых нарушений, наблюдаемых в ситуациях с низким уровнем белка Клото, связано с нарушением регуляции, опосредованной фактором роста фибробластов 23 (FGF23): белок Клото, обнаруживаемый в сосудистом русле, возможно, действует не только как эндогенный ингибитор сосудистой кальцификации, но и как кофактор, необходимый для передачи сигналов через FGF23 [7]; восстановление экспрессии белка Клото в пораженных клетках проявлялось антикальцинирующими эффектами FGF23 [8]. Y. Kamae et al. в экспериментальной модели метаболического синдрома и модели атеросклероза на дефицитных по аро Е грызунах отметили, что введение белка Клото сопровождалось повышением уровня холестерина в плазме крови, тем не менее это не увеличивало площадь атеросклеротического поражения аорты. С другой стороны, значительно уменьшался уровень триглицеридов (в 1,6–2,3 раза) [9]. Стимуляция синтеза оксида азота белком Клото, обнаруженная в экспериментальных моделях, может быть существенной для эндотелиального защитного эффекта. В соответствии с этим уменьшение экспрессии белка Клото у крыс снижает способность артериальной вазодилатации с уменьшением экскреции метаболитов оксида азота [10]. С. Corsetti et al. выявили, что белок Клото экспрессируется в ткани миокарда человека, и установили его связь с распространенностью ССЗ, предположив возможность положительного эффекта белка Клото при ССЗ [11].

Таким образом, многие из вышеперечисленных функций напрямую связаны с поддержанием здоровья сердечно-сосудистой системы человека, а низкий уровень белка Клото может быть сопряжен с высокой вероятностью дебюта и прогрессирования ССЗ, в частности ишемической болезни сердца (ИБС) [12]. Непосредственная или опосредованная связь белка Клото с липидным обменом и атерогенезом остается малоизученной. По некоторым данным литературы белок Клото оказывает защитное действие на стенку сосуда и обладает антиатерогенными свойствами [9]. Необходимы дополнительные исследования, чтобы понять сложную роль белка Клото в регуляции уровней липидов в процессах атеросклероза.

Цель настоящего исследования — определить содержание белка Клото в крови у мужчин с ИБС в сравнении с контрольной группой и его ассоциации с липидным профилем крови.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Одномоментное исследование «случай — контроль» выполнено на базе клиники и научно-кон-

сультативного отделения клиники НИИ терапии и профилактической медицины — филиала ФГБУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН). В исследование включены 178 мужчин, в том числе 115 человек в возрасте 50–65 лет (I возрастная группа) и 63 человека старше 80 лет (II возрастная группа). Основную группу составили 98 мужчин с ИБС, средний возраст $61,1 \pm 11,4$ года, группу контроля — 80 мужчин без ИБС, средний возраст $68,1 \pm 14,4$ года. Критериями ИБС было наличие у пациентов стенокардии напряжения, инфаркта миокарда или реваскуляризации коронарных артерий.

Пробы крови брали из локтевой вены утром натощак через 10–12 часов после приема пищи. Биохимические исследования проводили в лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда ($\text{ХС ЛПНП (мг/дл)} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ}/5$, где ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды); холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) — по формуле $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ}/2,2$; ХС-нелПВП — по формуле $\text{ХС нелПВП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}$; коэффициент атерогенности (КА) — по формуле $\text{КА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП})/\text{ХС ЛПВП}$. У всех обследуемых концентрацию белка Клото в сыворотке крови измеряли с помощью иммуноферментного метода согласно инструкции изготовителя (Human Klotho ELISA Kit, Wuhan Fine Biotech Co., Ltd, КНР).

Полученные результаты показаны в виде медианы (Me) с указанием межквартильного размаха. Различия между группами оценивали с помощью критерия Манна — Уитни, достоверными считали результаты при $p < 0,05$. Для определения силы связи использовали коэффициент корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У мужчин с ИБС уровень белка Клото в сыворотке крови был несколько ниже, чем у мужчин без ИБС; в основной группе наблюдалась тенденция к повышению его содержания с возрастом (в 1,2 раза), а в группе контроля — наоборот, к снижению (в 1,5 раза); полученные различия не были статистически значимы (табл. 1). В общей группе мужчин установлена слабая отрицательная корреляционная связь между уровнем белка Клото и наличием ИБС (табл. 2). У мужчин с ИБС выявлена слабая прямая корреляционная связь содержания белка Клото с

Таблица 1

Уровень белка Клото в крови у мужчин с ИБС и без нее в разных возрастных группах

Показатель	Мужчины с ИБС, <i>n</i>			Мужчины без ИБС, <i>n</i>		
	I + II группа	I группа	II группа	I + II группа	I группа	II группа
	98	74	24	80	41	39
Возраст, лет	61,1±11,4	58,0±4,1	82,8±2,9	68,1±14,4	54,6±4,7	82,3±2,8
Содержание белка Клото, пг/дл	444,0 [229,0; 683,8]	435,5 [151,8; 683,8]	501,0 [376,3; 797,5]	524,0 [259,0; 1064,5]	661,0 [299,5; 1210,0]	458,0 [229,0; 962,0]
<i>p</i>				0,243	0,07	0,718

Таблица 2

Корреляционные связи содержания белка Клото с липидными показателями и КА у мужчин с ИБС и без нее

Группа	Содержание ОХС	Содержание ХС ЛПНП	Содержание ХС ЛПВП	Содержание ТГ	КА
Мужчины с ИБС	–0,047	–0,046	0,238*	–0,018	–0,229*
Мужчины без ИБС	0,224*	0,181	–0,253*	0,167	0,380*

* Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции.

концентрацией ХС ЛПВП и слабая обратная корреляционная связь с КА, у лиц без ИБС уровень белка Клото положительно ассоциирован с содержанием ОХС и КА и отрицательно – с концентрацией ХС ЛПВП (см. табл. 2).

Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей. Так, например, у пациентов с ИБС (средний возраст 66 ± 11 лет) содержание белка Клото в крови было значительно ниже, чем у лиц без ИБС (275 [212–345] и 767 [532–995] пг/мл соответственно, $p < 0,001$), его синтез связывают с наличием и тяжестью ИБС независимо от установленных сердечно-сосудистых факторов риска, таких как возраст, диабет, гипертония, курение, дислипидемия и воспаление [13]. R.D. Semba et al. на популяционной выборке получили подобные результаты, свидетельствующие о наличии независимой ассоциации между повышенным уровнем белка Клото и низкой вероятностью развития ССЗ [14]. Возрастную динамику белка Клото R.S. Paula et al. отметили у пожилых пациентов с инфарктом миокарда, средний возраст $73,1 \pm 9,0$ года. Концентрация белка Клото была выше в этой группе пациентов, чем у мужчин без инфаркта миокарда того же возраста (1,6 [0,9–2,6] и 1,2 [1,1–1,3] нг/мл, $p < 0,001$) [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровень белка Клото имеет тенденцию к уменьшению у лиц с ИБС, его более низкое содержание ассоциировано с повышенным от-

носительным риском наличия ИБС. У мужчин с ИБС концентрация белка Клото имеет склонность к повышению с возрастом, а мужчин без ИБС – к снижению. У пациентов с ИБС увеличение содержания белка Клото в крови связано с повышением уровня холестерина ЛПВП и снижением КА. Таким образом, можно предположить, что белок Клото у мужчин с ИБС проявляет антиатерогенные свойства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А. Национальные рекомендации «Кардиоваскулярная профилактика 2017». М., 2017. С. 288.
2. Donate-Correa J., Mora-Fernández C., Martínez-Sanz R., Muros-de-Fuentes M., Pérez H., Meneses-Pérez B., Cazaña-Pérez V., Navarro-González J.F. Expression of FGF23/KLOTHO system in human vascular tissue // Int. J. Cardiol. 2013. Vol. 165. P. 179–183.
3. Hu M.C., Kuro-o M., Moe O.W. Renal and extra-renal actions of Klotho // Semin. Nephrol. 2013. Vol. 33. P. 118–129.
4. Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H., Kawaguchi H., Suga T., Utsugi T., Ohshima 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. Vol. 390, N 6655. P. 45–51.
5. Fukino K., Suzuki T., Saito Y., Shindo T., Amaki T., Kurabayashi M., Nagai R. Regulation of angiogenesis by the aging suppressor gene Klotho // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002. Vol. 293. P. 332–337.
6. Saito Y., Yamagishi T., Nakamura T., Ohshima Y., Aizawa H., Suga T., Matsumura Y., Masuda H., Kurabayashi M., Kuro-o M., Nabeshima Y., Nagai R. Klotho protein protects against endothelial dysfunction.

- tion // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1998. Vol. 248. P. 324–329.
7. Lim K., Lu T.S., Molostvov G., Lee C., Lam F.T., Zehnder D., Hsiao L.L. Vascular Klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23 // Circulation. 2012. Vol. 125. P. 2243–2255.
8. Nakatani T., Sarraj B., Ohnishi M., Densmore M.J., Taguchi T., Goetz R., Mohammadi M., Lanske B., Razzaque M.S. *In vivo* genetic evidence for klotho-dependent, fibroblast growth factor 23 (Fgf23) -mediated regulation of systemic phosphate homeostasis // FASEB J. 2009. Vol. 23. P. 433–441.
9. Kamari Y., Fingrut O., Shaish A., Almog T., Kandel-Kfir M., Harats D., Rubinek T., Wolf I. The effect of Klotho treatment on atherogenesis, blood pressure, and metabolic parameters in experimental rodent models // Horm. Metab. Res. 2016. Vol. 48, N 3. P. 196–200.
10. Saito Y., Nakamura T., Ohyama Y., Suzuki T., Iida A., Shiraki-Iida T., Kuro-o M., Nabeshima Y., Kura-bayashi M., Nagai R. *In vivo* klotho gene delivery protects against endothelial dysfunction in multiple risk factor syndrome // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000. Vol. 276. P. 767–772.
11. Corsetti G., Pasini E., Scarabelli T.M., Romano C., Agrawal P.R., Chen-Scarabelli C., Knight R., Saravolatz L., Narula J., Ferrari-Vivaldi M., Flati V., Assanelli D., Dioguardi F.S. Decreased expression of Klotho in cardiac atria biopsy samples from patients at higher risk of atherosclerotic cardiovascular disease // J. Geriatr. Cardiol. 2016. Vol. 13, N 8. P. 701–711.
12. Budoff M.J., Nasir K., Katz R., Takasu J., Carr J.J., Wong N.D., Allison M., Lima J.A., Detrano R., Blumenthal R.S., Kronmal R. Thoracic Aortic Calcification and Coronary Heart Disease Events: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // Atherosclerosis. 2011. Vol. 215, N 1. P. 196–202.
13. 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. Vol. 100, N 1. P. 34–40.
14. Semba R.D., Cappola A.R., Sun K., Bandinelli S., Dalal M., Crasto C., Guralnik J.M., Ferrucci L. Plasma klotho and cardiovascular disease in adults // Am. Geriatr. Soc. 2011. Vol. 59, N 9. P. 1596–601.
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. Vol. 71, N 12. P. 725–732.

THE KLOTHO PROTEIN IN BLOOD IN MEN WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND ITS ASSOCIATION WITH A LIPID PROFILE

O.V. Timoshchenko, Yu.I. Ragino, E.M. Stakhneva, E.V. Kashtanova, Yu.P. Nikitin

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

Purpose of the study was to determine the quantitative content of Klotho protein in the blood of men with coronary heart disease in comparison with the control group and its association with the blood lipid profile. **Material and methods.** The study included 178 men, including 115 people aged 50–65 years (I age group) and 63 people over 80 years (II age group). The main group included 98 men with coronary heart disease, the average age was 61.1 ± 11.4 years, the control group consisted of 80 men without coronary heart disease, and the average age was 68.1 ± 14.4 years. Klotho protein serum concentration was measured by ELISA. **Results.** Klotho's protein level tends to decrease in people with coronary heart disease, its lower level is associated with an increased relative risk of coronary heart disease. In men with coronary heart disease, Klotho protein tends to increase with age, and men without coronary heart disease, on the contrary, decrease. In patients with coronary heart disease, an increase in Klotho protein in the blood is associated with an increase in the level of HDL-C and a decrease in the atherogenic coefficient. **Conclusion.** Thus, it can be assumed that Klotho protein in men with coronary heart disease exhibits anti-atherogenic properties.

Keywords: Klotho protein, atherosclerosis, coronary heart disease, lipids.

*Статья поступила 23 декабря 2019 г.
Принята к печати 28 февраля 2020 г.*