



УДК 616.12-008.331.1

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-4-21-31

ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ БЕЛКА КЛОТО В КРОВИ У МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ЕГО АССОЦИИИ С КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ РИСКА

О.В. Тимощенко, Е.М. Стахнева, Ю.И. Рагино, Ю.П. Никитин

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», ул. Бориса Богаткова, 175/1, Новосибирск, Российская Федерация, 630089

Основные положения

- Оценено содержание белка Клото у мужчин с артериальной гипертонией и без таковой и определены особенности его концентрации в зависимости от факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

ORIGINAL STUDIES

Цель	Изучить уровень сывороточного белка Клото у мужчин с артериальной гипертонией и его ассоциации с кардиометаболическими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.
Материалы и методы	В исследование включены 134 мужчины в возрасте 50–65 лет и старше 80 лет с диагнозом «гипертоническая болезнь». Группу сравнения составили 44 мужчины соответствующего возраста без повышенного артериального давления. Уровень сывороточного белка Клото измерен с помощью иммуноферментного метода.
Результаты	У мужчин с артериальной гипертонией и в группе сравнения количество белка Клото оказалось одинаковым (464 [287; 849] и 458 [128; 1 121] пг/мл соответственно; $p > 0,05$). Значимые различия уровня белка Клото между исследуемыми группами выявлены только в отношении трех факторов риска: сниженная физическая активность, ожирение и наличие сахарного диабета. В группе мужчин с артериальной гипертонией определена положительная корреляционная связь белка Клото с наличием регулярной физической активности и отрицательные корреляционные связи белка Клото с сахарным диабетом и ожирением. При многофакторном анализе сохранилась положительная ассоциация между белком Клото и наличием регулярной физической активности у мужчин с гипертонией вне зависимости от возраста, сахарного диабета, липидных нарушений и ожирения.
Заключение	Уровень белка Клото у мужчин с артериальной гипертонией и без гипертонии не различается. Сывороточный белок Клото значительно ниже у мужчин с ожирением и без регулярной физической активности. Уровень белка Клото ниже у лиц при сочетании гипертонии с сахарным диабетом. У мужчин с артериальной гипертонией белок Клото положительно ассоциирован с наличием регулярной физической нагрузки вне зависимости от возраста и кардиометаболических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.
Ключевые слова	Белок Клото • Артериальная гипертония • Сердечно-сосудистые заболевания • Кардиометаболические факторы риска

Поступила в редакцию: 16.10.2020; поступила после доработки: 07.11.2020; принята к печати: 20.11.2020

SERUM LEVELS OF KLOTRO PROTEIN IN MEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND ITS ASSOCIATION WITH CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS

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

Institute of Therapy and Preventive Medicine Branch of Federal Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS, 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, Russian Federation, 630089

Для корреспонденции: Ольга Владимировна Тимощенко, lentis@yandex.ru; адрес: ул. Бориса Богаткова, 175/1, Новосибирск, Россия, 630089

Corresponding author: Olga V. Timoshchenko, lentis@yandex.ru; address: 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, Russian Federation, 630089

Highlights

- The article reports new evidence on the role of serum Klotho protein in men with and without arterial hypertension. The association of its level with cardiovascular risk factors has been determined.

Aim	To study serum levels of Klotho protein in men with arterial hypertension and to explore its association with some cardiometabolic risk factors.
Methods	134 men with hypertension aged 50–65 years old and over 80 years old were enrolled in a study. 44 men of the corresponding age without high blood pressure were enrolled in the control group. Serum levels of Klotho protein were measured using ELISA.
Results	Both, the study and the control group, have similar serum levels of Klotho protein (464 [287; 849] and 458 [128; 1121] pg/dL, respectively; $p > 0.05$). Significant differences in the serum levels of Klotho protein in the study groups are related to three risk factors: physical inactivity, obesity, and the presence of diabetes mellitus. A positive correlation between Klotho protein levels and regular physical activity has been found in men with arterial hypertension. Besides, negative correlations between Klotho proteins and diabetes mellitus and obesity have been stated. Multivariate analysis reports a positive association between Klotho protein and regular physical activity in men with hypertension regardless of their age, diabetes, lipid disorders, and obesity.
Conclusion	Men with arterial hypertension and without it have similar Klotho protein levels. Serum Klotho protein levels are lower in obese men who are physically inactive. Klotho protein levels are lower in men with hypertension and concomitant diabetes mellitus. Klotho protein is positively associated with regular physical activity regardless of age and some cardiometabolic risk factors in men with arterial hypertension.
Keywords	Klotho protein • Arterial hypertension • Cardiovascular diseases • Cardiometabolic risk factors

Received: 16.10.2020; received in revised form: 07.11.2020; accepted: 20.11.2020

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ИМТ – индекс массы тела	ТГ – триглицериды
ОБ – окружность бедер	ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ОТ – окружность талии	ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
СКФ – скорость клубочковой фильтрации	

Введение

В настоящее время распространенность артериальной гипертензии (АГ) носит эпидемический характер. В России заболевание встречается у 30–45% взрослого населения; среди мужчин несколько чаще, чем среди женщин [1, 2]. Частота гипертензии увеличивается с возрастом, достигая 60% и выше у лиц старше 65 лет. Поскольку ежегодно отмечается увеличение продолжительности жизни населения, прогнозируется рост заболеваемости АГ. По разным оценкам, к 2025 г. число таких пациентов вырастет на 15–20% и достигнет почти 1,5 млрд [3]. Таким образом, АГ можно расценивать как масштабную неинфекционную пандемию.

Необходимость борьбы с гипертензией обусловлена тем, что данная патология является ведущим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как ишемическая болезнь сердца, ин-

фаркт миокарда, инсульт, хроническая сердечная недостаточность. Уровень артериального давления, по данным литературы, напрямую ассоциирован с риском ССЗ [4].

Значительный научный интерес связан с изучением ассоциации белка Клото с сердечно-сосудистой патологией. Связь недостаточности белка Клото с ССЗ впервые продемонстрирована в исследовании М. Куго-о на модели старения мышей с дефицитом белка Клото, которая включала утолщение интимы артерий меньшего калибра [5]. Белок Клото – это мембранный белок 1-го типа, экспрессирующийся преимущественно в почках. Секретируемый белок Клото достигает различных участков почек, таких как клубочки и мозговое вещество, а затем попадает в системный кровоток [6]. Белок Клото взаимодействует со многими мембранными белками и каналами [7, 8].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система – патогенный путь, который, как известно, играет ключевую роль в развитии и прогрессировании гипертонии. На экспериментальной модели у мышей после частичной нефрэктомии кроме альбуминурии и повышения уровня креатинина в сыворотке наблюдались снижение экспрессии белка Клото в почках, активация компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышение артериального давления [9]. И, наоборот, при введении экзогенного белка Клото происходит ингибирование множества белков, влияющих на артериальное давление, включая ангиотензиноген, ренин, ангиотензинпревращающий фермент и рецептор ангиотензина II 1-го типа, посредством блокировки передачи сигналов по внутриклеточному пути Wnt [10].

На экспериментальных моделях определено влияние белка Клото на синтез оксида азота, что может вносить существенный вклад в протекцию эндотелия. В соответствии с этим дефицит белка Клото у крыс обуславливает нарушение ангиогенеза, уменьшает способность артериальной вазодилатации, в результате чего снижается экскреция метаболитов оксида азота [11].

Хотя представленные результаты указывают на роль белка Клото при АГ, необходимы дальнейшие исследования для оценки надежности и практической пользы этого белка. Таким образом, целью данной работы явилось изучение содержания сывороточного белка Клото у мужчин с АГ и его ассоциации с кардиометаболическими факторами риска.

Материал и методы

В исследовании были последовательно скринированы 134 мужчины в возрасте 50–65 (I возрастная подгруппа) и старше 80 (II возрастная подгруппа) лет, поступившие в терапевтическое отделение НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН и ГБУЗ НСО «Госпиталь ветеранов войн № 3» с 2016 по 2018 г. с диагнозом «гипертоническая болезнь». Отбор пациентов осуществлялся на основании ранее установленного в медицинском учреждении диагноза и приема гипотензивной терапии. Пациентам назначалась комбинированная терапия согласно современным рекомендациям и стандартам. Группу сравнения составили 44 мужчины соответствующего возраста без повышенного артериального давления.

Критериями исключения были женский пол; возраст менее 50 и 66–79 лет; клинически значимая тяжелая сопутствующая патология в острой или стадии обострения (хронические инфекционно-воспалительные заболевания, дыхательная недостаточность, печеночная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса); известные активные онкологические заболевания; патология пара- и щито-

видной желез; снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин; прием витамина D, глюкокортикостероидов, препаратов кальция. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиалом ИЦиГ СО РАН. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Обследование пациентов выполнялось по единому протоколу, согласно которому собраны анамнестические и демографические данные, информация о семейном анамнезе развития ССЗ в молодом возрасте (менее 55 лет для мужчин и менее 65 лет для женщин), медикаментозном лечении, употреблении алкоголя и курении; проведены физикальный осмотр, клинико-инструментальное обследование, забор крови для клинико-биохимических анализов. Регулярная физическая нагрузка в анкете подразумевала умеренные нагрузки не менее 150 мин/нед. (30 мин/день, 5 дней/нед.) или интенсивные нагрузки не менее 75 мин в нед. (15 мин/день, 5 дней/нед.). Измерены антропометрические параметры: рост, масса тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), рассчитаны отношение ОТ к ОБ и индекс массы тела (ИМТ). Абдоминальное ожирение диагностировали при $ОТ > 94$ см и/или $ОТ/ОБ > 0,94$, ожирение – при $ИМТ \geq 30$ кг/м². Артериальное давление измеряли трижды с помощью автоматического тонометра с регистрацией среднего значения трех измерений. Пробы крови брали из локтевой вены утром натощак. Проведена оценка липидного спектра: общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности, липопротеина (а), глюкозы и креатинина; рассчитаны коэффициент атерогенности и СКФ. Под дислипидемией подразумевалось наличие какого-либо из факторов: увеличение общего холестерина $> 4,9$ ммоль/л, ХС ЛНП $> 3,0$ ммоль/л, ТГ $> 1,7$ ммоль/л, снижение ХС ЛВП < 1 ммоль/л, прием гиполипидемической терапии. Концентрация белка Клото в сыворотке крови измерена с помощью иммуноферментного метода «антиген-антитело» с использованием моноклональных антител к циркулирующей форме человеческого белка Клото. Применен набор фирмы Cloud-Clone Corp. (США–Китай) с диапазоном измерений 15,6–1 000 пг/мл и чувствительностью 6 пг/мл. Построена кривая из 8 стандартов – 0; 15,6; 31,2; 62,5; 125; 250; 500 и 1 000 пг/мл – согласно инструкции изготовителя.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics 20.0 (IBM, США).

Для оценки характера распределения признаков использовали тест Колмогорова – Смирнова. Количественные переменные в случае нормального распределения представлены в виде среднего значения с учетом среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$), при отличном от нормального распределения – в виде медианы и межквартильного размаха ($Me [25; 75]$). Качественные значения представлены в виде абсолютной величины с частотой в процентах. Для сравнения параметров использовали критерий Стьюдента при нормальном распределении и критерий Манна – Уитни при ненормальном распределении признаков. Анализ взаимосвязи количественных признаков проводили с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Оценка ассоциаций признаков выполнена с помощью множественного линейного регрессионного анализа. Статистически значимым принималось значение $p < 0,05$.

Результаты

Первым этапом проанализированы основные клинично-анамнестические характеристики пациентов изучаемых групп (табл. 1). Продемонстрировано, что пациенты исследуемой и группы сравнения не отличались по основным клинично-анамнестическим параметрам. Средний возраст мужчин с артериальной гипертензией составил $66,8 \pm 12,9$ года, лиц без АГ – $63,3 \pm 12,8$ года ($p > 0,05$).

У мужчин с АГ отмечены более высокие систолическое артериальное давление ($131,0 \pm 14,9$ и $124,5 \pm 15,9$ мм рт. ст.; $p = 0,021$) и окружность талии ($94,6 \pm 11,9$ и $90,8 \pm 11,2$ см; $p = 0,045$) по сравнению с мужчинами без артериальной гипертензии. У лиц с АГ чаще встречалась дислипидемия (72 и 55% соответственно; $p = 0,005$); у более половины пациентов отмечена ишемическая болезнь сердца, в частности стабильная стенокардия напряжения, в сравнении с группой без АГ (44 и 32% соответственно; $p = 0,015$).

На следующем этапе изучаемые группы разделены на подгруппы в зависимости от возраста. В группу мужчин с АГ в I возрастную подгруппу включены 84 человека, средний возраст $57,3 \pm 4,6$ года; во II возрастную подгруппу – 50 человек, средний возраст $82,6 \pm 3,0$ года. В группе сравнения в I возрастную подгруппу вошел 31 человек, средний возраст $55,5 \pm 4,5$ года; во II возрастную подгруппу включены 13 человек, средний возраст $82,0 \pm 2,0$ года.

При анализе содержания белка Клото в крови у мужчин с АГ и в группе сравнения количество белка оказалось одинаковым (464 [287; 849] и 458 [128; 1 121] пг/мл соответственно; $p = 0,919$). Мы не получили

значимых различий по уровню белка Клото в возрастных подгруппах как внутри изучаемых групп, так и между лиц с АГ и без АГ (рис. 1).

Далее в каждой группе, основной (с АГ) и группе сравнения (без АГ), мы изучили медиану белка Клото в зависимости от факторов риска ССЗ (табл. 2).

Значимые различия уровня белка Клото между мужчинами с АГ и без АГ выявлены только в отношении трех факторов риска: сниженная физическая активность, ожирение и наличие сахарного диабета. Значимой разницы содержания белка Клото в зависимости от остальных изучаемых факторов риска (курение, употребление алкоголя, абдоминальное ожирение, липидные нарушения, гипергликемия и сниженная СКФ) среди исследуемых групп не обнаружено.

У мужчин, которые указали на отсутствие регулярных физических нагрузок, уровень сывороточного белка Клото оказался значимо ниже, чем у мужчин с регулярными физическими нагрузками. Так, в группе мужчин с АГ исследуемый протеин был ниже в 2,2 раза (403 [514; 1 256] и 887 [170; 599] пг/мл соответственно; $p = 0,0001$), а у лиц без АГ – ниже в 2,7 раза (394 [432; 1 889] и 1 057 [122; 523] пг/мл соответственно; $p = 0,011$) (рис. 2).

У обследованных лиц с ожирением получена более низкая концентрация белка Клото. В группе с АГ уровень белка был в 1,3 раза ниже (401

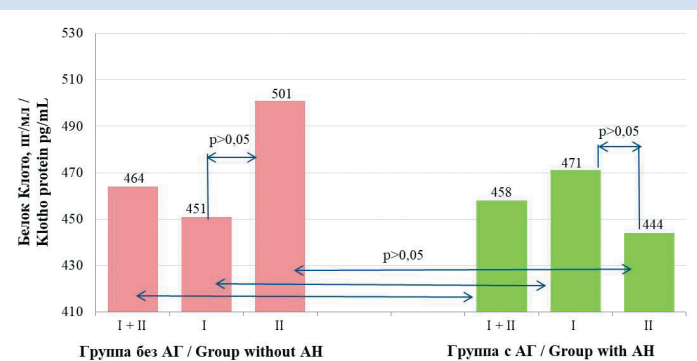


Рисунок 1. Уровень белка Клото в крови у мужчин с артериальной гипертензией (АГ) и в группе сравнения в зависимости от возраста

Figure 1. Serum levels of Klotho protein in men with arterial hypertension (AH) and without it, depending on the age

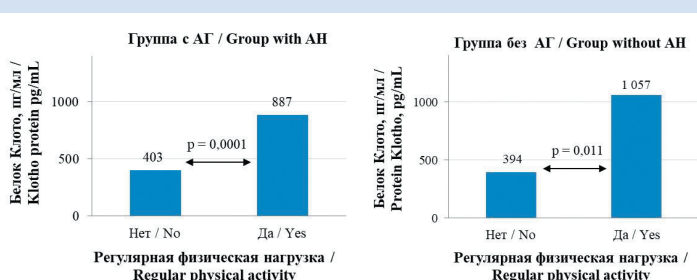


Рисунок 2. Содержание белка Клото в крови у мужчин с артериальной гипертензией (АГ) и без гипертензии в зависимости от регулярной физической нагрузки

Figure 2. Serum levels of Klotho protein in men with and without arterial hypertension (AH), depending on the presence of regular physical activity

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинико-анамнестических данных пациентов с артериальной гипертензией и без таковой
Table 1. Clinical and demographic data of the study population

Параметр / Parameter	Группа с АГ / Group with AH (n = 134)	Группа без АГ / Group without AH (n = 44)	p
Возраст, лет / Age, years (M±SD; Me [25; 75])	66,8±12,9; 62,0 [55,8; 80,3]	63,3±12,8; 57,5 [53,0; 80,0]	0,064
Курение / Smokers, n (%)	30 (22)	8 (18)	0,491
Употребление алкоголя / Alcohol intake, n (%)	49 (37)	18 (41)	0,606
Семейный анамнез ранних ССЗ / Family history of early CVD, n (%)	35 (26)	6 (14)	0,094
Регулярная физическая нагрузка / Regular physical activity, n (%)	37 (28)	16 (36)	0,271
САД, мм рт. ст. / SBP, mm Hg (M±SD; Me [25; 75])	131,0±14,9; 130,0 [120,0; 140,0]	124,5±15,9; 124,5 [111,3; 139,0]	0,021
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mm Hg (M±SD; Me [25; 75])	81,3±11,0; 80,0 [70,0; 90,0]	78,3±10,4; 70,0 [80,0; 83,8]	0,178
ЧСС, уд/мин / HR, bpm (M±SD; Me [25; 75])	68,0±7,1; 68,0 [64,0; 71,0]	69,6±11,4; 67,5 [64,0; 71,5]	0,892
Окружность талии, см / Waist circumference, cm (M±SD; Me [25; 75])	94,6±11,9; 94,0 [86,0; 102,3]	90,8±11,2; 89,5 [82,0; 96,0]	0,045
Окружность бедер, см / Hip circumference, cm (M±SD; Me [25; 75])	95,1±9,5; 94,0 [88,8; 104,0]	94,6±9,5; 92,5 [89,0; 100,0]	0,720
Отношение окружности талии к окружности бедер / Waist-Hip Ratio (M±SD; Me [25; 75])	1,02±0,13; 1,01 [0,95; 1,06]	0,99±0,15; 0,96 [0,90; 1,03]	0,077
Окружность талии >94 см / Waist circumference >94 cm, n (%)	63 (47)	14 (32)	0,751
Отношение окружности талии к окружности бедер >0,94 / Waist-Hip Ratio >0,94, n (%)	105 (78)	29 (66)	0,506
ИМТ, кг/м² / BMI, kg/m² (M±SD; Me [25; 75])	27,1±4,3; 26,4 [24,2; 29,8]	25,6±4,2; 25,2 [22,5; 29,0]	0,054
Избыточная масса тела / Overweight, n (%)	59 (44)	18 (41)	0,750
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м²) / Obesity (BMI ≥30 kg/m²), n (%): I степень / grade I II степень / grade II III степень / grade III	28 (21) 4 (3) 1 (1)	5 (11) 1 (2) –	0,509 1,000 –
Дислипидемия / Dyslipidemia, n (%)	96 (72)	24 (55)	0,005
Артериальная гипертензия, мм рт. ст. / Arterial hypertension, mm Hg, n (%): I степень (140–159/90–99) / grade I II степень (160–179/100–109) / grade II III степень (≥180 / ≥110) / grade III	14 (10) 23 (17) 95 (71)	–	–
Гипертоническая болезнь / Hypertonic disease, n (%): I стадия / grade I II стадия / grade II III стадия / grade III	11 (8) 53 (40) 70 (52)	0 0 0	–
Прием иАПФ / Angiotensin-converting enzyme inhibitors, n (%)	115 (86)	0	–
Сахарный диабет / Diabetes mellitus, n (%)	32 (24)	5 (11)	0,077
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 см² / Glomerular filtration rate, mL/min/1.73 cm², n (%): ≥90 60–89 <60 45–59 30–44	31 (23) 69 (51) 22 (16) 18 (13) 4 (3)	8 (18) 22 (50) 8 (18) 8 (18) 0	0,550 0,205 0,070 0,216 –
Ишемическая болезнь сердца / Coronary artery disease, n (%)	80 (60)	18 (41)	0,030
Инфаркт миокарда в анамнезе / History of myocardial infarction, n (%)	59 (44)	14 (32)	0,154
Стенокардия напряжения / Angina pectoris, n (%)	74 (55)	15 (34)	0,015
Реваскуляризация коронарных артерий / Revascularization of the coronary arteries, n (%)	62 (46)	16 (36)	0,252

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ДАД – диастолическое артериальное давление; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ЧСС – частота сердечных сокращений.
Note: AH – arterial hypertension; BMI – body mass index; CVD – cardiovascular disease; DBP – diastolic blood pressure; HR – heart rate; SBP – systolic blood pressure.

[151; 576] и 515 [320; 968] пг/мл соответственно; $p = 0,033$), у мужчин с нормальным артериальным давлением – в 4,3 раза ниже (115 [82; 519] и 493 [306; 1 206] пг/мл соответственно; $p = 0,033$) (рис. 3).

У мужчин при сочетании гипертензии с сахар-

ным диабетом уровень протеина Клото был ниже в 1,4 раза, чем у обследованных с гипертензией и без диабета (377 [114; 528] и 522 [318; 972] пг/мл соответственно; $p = 0,002$). В группе без АГ значимых различий содержания белка Клото не получено

Таблица 2. Содержание белка Клото в крови у мужчин с артериальной гипертензией и без гипертензии в зависимости от кардиометаболических факторов риска

Table 2. Serum levels of Klotho protein in men with and without arterial hypertension, depending on the presence of cardiometabolic risk factors

Показатель / Parameter		Группа с АГ / Group with AH (n = 134)		Группа без АГ / Group without AH (n = 44)	
		Me [25; 75]	p_1	Me [25; 75]	p_2
Курение / Smoking	Да / Yes	444 [151; 807]	0,575	485 [111; 1357]	0,980
	Нет / No	484 [322; 887]		449 [175; 1120]	
Употребление алкоголя / Alcohol intake	Да / Yes	451 [196; 757]	0,297	471 [134; 1153]	0,962
	Нет / No	471 [318; 887]		425 [119; 1125]	
Регулярная физическая нагрузка / Regular physical activity	Нет / No	403 [170; 599]	0,0001	394 [122; 523]	0,011
	Да / Yes	887 [514; 1256]		1057 [432; 1889]	
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	≥30	401 [151; 576]	0,033	115 [82; 519]	0,033
	<30	515 [320; 968]		493 [306; 1206]	
Окружность талии, см / Waist circumference, cm	>94	471 [315; 812]	0,399	597 [106; 1413]	0,687
	≤94	448 [172; 865]		436 [306; 1016]	
Отношение окружности талии к окружности бедер / Waist-Hip Ratio	>0,94	451 [229; 716]	0,099	482 [113; 1120]	0,760
	≤0,94	673 [324; 1207]		471 [389; 1197]	
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	Да / Yes	377 [114; 528]	0,002	138 [117; 398]	0,114
	Нет / No	522 [318; 972]		515 [286; 1197]	
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/L	≥5	501 [307; 730]	0,966	493 [197; 1179]	0,841
	<5	451 [243; 973]		428 [122; 1102]	
ХС ЛНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/L	>3	446 [282; 892]	0,515	428 [116; 1045]	0,571
	≤3	537 [319; 887]		495 [315; 1206]	
ХС ЛВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/L	<1	446 [151; 1036]	0,791	372 [109; 1454]	0,380
	≥1	492 [312; 791]		495 [349; 1144]	
ХС не-ЛВП, ммоль/л / non HDL-C, mmol/L	>3,8	449 [184; 955]	0,784	633 [119; 1617]	0,560
	≤3,8	508 [303; 737]		444 [225; 832]	
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L	≥1,7	484 [313; 1042]	0,273	423 [122; 2153]	0,723
	<1,7	449 [244; 699]		471 [286; 1102]	
ХС ЛОНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/L	≥0,77	484 [313; 1042]	0,287	423 [122; 2153]	0,740
	<0,77	451 [246; 689]		471 [292; 1073]	
Липопротеин (а), мг/мл / Lipoproteins (a), mg/dL	≥30	543 [428; 1068]	0,342	1234 [471; 1700]	0,432
	<30	807 [451; 1265]		573 [391; 1763]	
Коэффициент атерогенности / Atherogenic coefficient	>3,5	444 [291; 991]	0,689	633 [182; 1889]	0,263
	≤3,5	515 [262; 740]		444 [138; 744]	
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol /L	≥6,1	441 [170; 705]	0,083	537 [313; 1234]	0,285
	<6,1	530 [319; 967]		414 [122; 980]	
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 см ² / Glomerular filtration rate, mL/min/1.73 cm ²	≥60	514 [316; 943]	0,155	633 [396; 1323]	0,104
	<60	436 [118; 758]		356 [102; 504]	

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС не-ЛВП – холестерин липопротеинов невысокой плотности; ХС ЛОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности.

p_1 – достоверность различий медианы белка Клото между повышенными и нормальными значениями соответствующего фактора риска у мужчин с АГ; p_2 – достоверность различий медианы белка Клото между повышенными и нормальными значениями соответствующего фактора риска у мужчин без АГ.

Note: AH – arterial hypertension; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; non-HDL-C – non-high-density lipoprotein cholesterol; VLDL-C – very-low-density lipoprotein cholesterol.

p_1 – the significance of differences in the median Klotho protein between the increased and normal values of the corresponding risk factor in men with arterial hypertension; p_2 – the significance of differences in the median Klotho protein between the increased and normal values of the corresponding risk factor in men without arterial hypertension.

в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета (138 [117; 398] и 515 [286; 1 197] пг/мл соответственно; $p = 0,002$) (рис. 4).

Также мы провели анализ уровня белка Клото в зависимости от приема лекарственных препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -блокаторы, диуретики, статины, антиагреганты, антагонисты кальция). Не выявлено влияния ни одного медикамента, включая ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, на изучаемый показатель. По результатам проведенного далее корреляционного анализа в группе мужчин с АГ обнаружены значимая положительная корреляционная связь между белком Клото и наличием регулярной физической активности ($0,428$; $p = 0,0001$) и отрицательные корреляционные связи между белком Клото и сахарным диабетом ($-0,269$; $p = 0,002$), а также ИМТ ≥ 30 кг/м² ($-0,185$; $p = 0,032$).

По результатам многофакторного линейного регрессионного анализа (со стандартизацией по возрасту) среди всех обследованных мужчин (и с АГ и без АГ) выявлена прямая ассоциация белка Клото с наличием регулярной физической нагрузки ($0,349$; $p = 0,0001$); обратная ассоциация отмечена между белком Клото и наличием сахарного диабета ($-0,178$; $p = 0,015$), ТГ $\geq 1,7$ ммоль ($-0,167$; $p = 0,027$) и ИМТ ≥ 30 кг/м² ($-0,196$, $p = 0,008$) независимо от возраста, общего холестерина ≥ 5 ммоль/л и ХС ЛВП < 1 , ммоль/л.

При изучении ассоциации белка Клото только среди мужчин с АГ с исследуемыми кардиометаболическими факторами выявлена положительная ассоциация белка Клото с наличием регулярной физической нагрузки

($0,344$; $p = 0,001$); обнаружены тенденции к отрицательной ассоциации белка Клото с сахарным диабетом и ИМТ ≥ 30 кг/м², что не противоречит данным, полученным среди всех обследованных мужчин (табл. 3).

Обсуждение

Авторы нескольких исследований описывают более низкий уровень белка Клото у пациентов с АГ. Так, М.У. Park с соавт. среди 24 пациентов, средний возраст которых 69 лет, обнаружили, что уровень белка Клото в сыворотке крови значительно

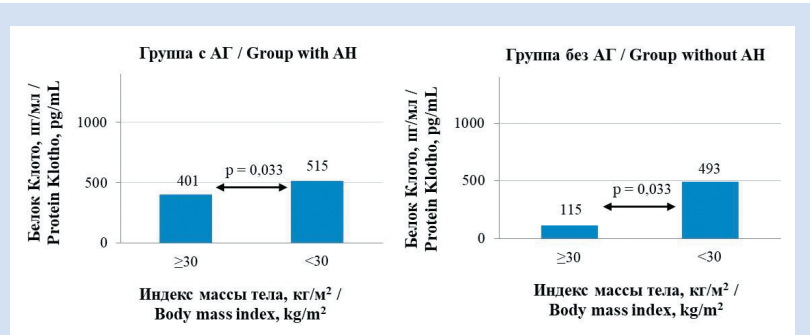


Рисунок 3. Содержание белка Клото в крови у мужчин с артериальной гипертензией (АГ) и без гипертензии в зависимости от ожирения
Figure 3. Serum levels of Klotho protein in men with and without arterial hypertension (AH), depending on the presence of obesity

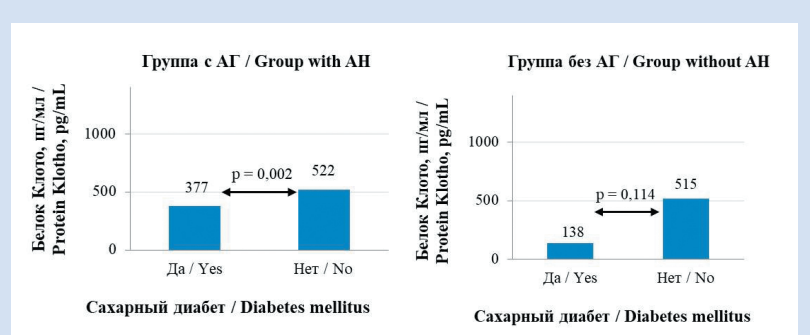


Рисунок 4. Содержание белка Клото в крови у мужчин с артериальной гипертензией (АГ) и без гипертензии в зависимости от сахарного диабета
Figure 4. Serum levels of Klotho protein in men with and without arterial hypertension (AH), depending on the presence of diabetes mellitus

Таблица 3. Зависимость белка Клото от кардиометаболических факторов риска среди всех обследованных мужчин и мужчин с артериальной гипертензией
Table 3. Dependence of Klotho protein on some cardiometabolic risk factors among all surveyed men and men with hypertension

Показатель / Parameter	Все обследованные / All subjects (n = 178)		Группа с АГ / Group with АН (n = 134)	
	Коэффициент Бета / Beta coefficient	P	Коэффициент Бета / Beta coefficient	P
Возраст, лет / Age, years	-0,022	0,770	-0,027	0,774
Регулярная физическая нагрузка / Regular physical activity	0,349	0,0001	0,344	0,001
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	-0,178	0,015	-0,162	0,067
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	-0,039	0,582	—	—
Общий холестерин ≥ 5 ммоль/л / Total cholesterol ≥ 5 mmol/L	0,031	0,659	0,078	0,346
Холестерин липопротеинов высокой плотности < 1 ммоль/л / High-density lipoprotein cholesterol < 1 mmol/L	0,028	0,723	0,096	0,277
Триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л / Triglycerides $\geq 1,7$ mmol/L	-0,167	0,027	-0,100	0,248
Индекс массы тела ≥ 30 кг/м ² / Body mass index ≥ 30 kg/m ²	-0,196	0,008	-0,158	0,063

ниже у пациентов с гипертензией (эссенциальной и реноваскулярной) по сравнению с контрольной группой даже после корректировки на СКФ [12]. М. Kitagawa и соавт. выявили связь низкого белка Клото с развитием артериальной жесткости среди пациентов с умеренным снижением СКФ, что может обуславливать повышение артериального давления. Эта связь не зависела от возраста, пола, использования гипотензивных препаратов и статинов, курения табака, приема этанола, наличия диабета и СКФ [13]. Мы не получили значимых различий уровня белка Клото у пациентов в зависимости от наличия артериальной гипертензии. Однако, несмотря на накопленные экспериментальные данные, показывающие связь между уровнем белка Клото и АГ, она обнаружена только в небольших исследованиях. Расхождения наших данных с результатами других исследователей можно объяснить разным состоянием здоровья и возрастом участников. Необходимо более масштабные исследования, чтобы полностью выяснить роль белка Клото при сердечно-сосудистой патологии, в том числе при артериальной гипертензии.

Выявленная нами прямая ассоциация белка Клото в крови с регулярной физической активностью среди мужчин в обеих группах подтверждается данными других ученых. F.J Amaro-Gahete и соавт. продемонстрировали, что уровни физической активности и физической подготовки положительно связаны с содержанием белка Клото в плазме у мужчин и женщин среднего возраста [14]. Исследователи определили, что белок Клото значительно увеличивается сразу после физических упражнений (483 [423; 766] по сравнению с 602 [514; 831] пг/мл; $p < 0,01$) и возвращается к исходному уровню через 30 мин: 497 [445; 746] пг/мл [15]. У здоровых людей среднего возраста, но ведущих малоподвижный образ жизни более высокие концентрации белка Клото в плазме связаны с более низкими показателями кардиометаболического риска, который рассчитывался индивидуально исходя из окружности талии, артериального давления, уровней глюкозы, ХС ЛВП и ТГ [16]. Таким образом, авторы показали, что уровень белка Клото связан с другими факторами риска ССЗ. В нашем исследовании мы получили подобные данные в многофакторной модели среди всех обследованных лиц, определив, что уровень белка Клото напрямую ассоциирован с наличием регулярной физической нагрузки и обратно ассоциирован с сахарным диабетом, повышенным уровнем ТГ и ожирением.

По данным литературы, белок Клото может принимать участие в энергетическом обмене. У мышей, которым вводили белок Клото, наблюдались снижение жировой ткани, увеличение мышечной массы и повышение расхода энергии, несмотря на отсутствие изменений в потреблении пищи [17].

Мы выявили, что белок Клото ниже у мужчин с ожирением в обеих исследуемых группах. Этот результат подтверждаются данными других исследователей: согласно М. Amitani и коллегам, уровень плазматического белка Клото заметно ниже в группе с ожирением, чем у пациентов с нормальной массой тела; у лиц с анорексией при восстановлении массы тела белок Клото увеличивается. Авторы предполагают, что Клото может отражать нормальное питание [18].

Как и многие исследователи, мы выявили более низкий уровень белка Клото у мужчин с сахарным диабетом. Так, L. Zhang и соавт., обследовав более 800 пациентов обоего пола, выявили, что у лиц с нормальным уровнем глюкозы в крови количество белка Клото приблизительно в 2 раза выше ($716,0 \pm 16,5$ пг/мл; $p < 0,001$), чем у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа ($398,2 \pm 36,7$ пг/мл; $p < 0,001$) [19]. Мы не получили значимых различий по уровню белка Клото в зависимости от наличия диабета в группе без АГ, что, возможно, связано с очень низким количеством людей с диабетом в этой группе (5 человек).

Заключение

Уровень белка Клото у мужчин с артериальной гипертензией и без гипертензии оказался одинаковым и не зависел от возраста. Однако настоящее исследование носит пилотный характер, поэтому требуется расширение выборки для получения репрезентативных результатов концентраций белка Клото у мужчин с АГ и без таковой и более убедительной стандартизации по возрасту. В обеих изучаемых группах белок Клото в крови значительно ниже у мужчин с ожирением и низкой физической активностью. Мы также обнаружили более низкий уровень белка Клото у лиц при сочетании артериальной гипертензии с сахарным диабетом. Белок Клото у мужчин с АГ имеет положительную корреляцию с наличием регулярной физической нагрузки и обратные корреляции с сахарным диабетом и ожирением. При многофакторном анализе белок Клото у мужчин с АГ положительно ассоциирован с наличием регулярной физической нагрузки вне зависимости от возраста и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Конфликт интересов

О.В. Тимошенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.М. Стахнева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.И. Рагино заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.П. Никитин входит в редакционный совет журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Тимошенко Ольга Владимировна, младший научный сотрудник, аспирант Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6584-2060

Стахнева Елена Михайловна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0484-6540

Рагино Юлия Игоревна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, руководитель Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4936-8362

Никитин Юрий Петрович, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, руководитель академической группы Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3932-2299

Author Information Form

Timoshchenko Olga V., a postgraduate student at the Institute of Therapy and Preventive Medicine Branch of Federal Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6584-2060

Stakhneva Elena M., Ph.D., a senior researcher at the Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Research of Therapeutic Diseases, Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine Branch of Federal Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0484-6540

Ragino Yulia I., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, a chief researcher at the Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Research of Therapeutic Diseases, Director of the Institute of Therapy and Preventive Medicine Branch of Federal Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation. **ORCID** 0000-0002-4936-8362

Nikitin Yuri P., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Academic Group of the Institute of Therapy and Preventive Medicine Branch of Federal Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3932-2299

Вклад авторов в статью

TOB – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, внесение коррективов в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

SEM – получение, анализ и интерпретация данных исследования, внесение коррективов в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

РЮИ – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, внесение коррективов в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

НЮП – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, внесение коррективов в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

TOV – a significant contribution to the concept and design of the study, obtaining, analyzing, and interpreting research data, writing an article, making adjustments to the article, approving the final version for publication, full responsibility for the content

SEM – obtaining, analyzing, and interpreting research data, making adjustments to the article, approving the final version for publication, full responsibility for the content

RUI – significant contribution to the concept and design of the study, analysis, and interpretation of research data, making adjustments to the article, approving the final version for publication, full responsibility for the content

NUP – a significant contribution to the concept and design of the study, analysis, and interpretation of study data, making adjustments to the article, approving the final version for publication, full responsibility for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н., Шальнова С.А., Деев А.Д., Баранова Е.И., Конради А.О., Бойцов С.А., Шляхто Е.В. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики. Кардиология. 2019;59(6):5-11. doi: 10.18087/cardio.2019.6.2595

2. Макаров С.А., Максимов С.А., Шаповалова Э.Б., Стряпчев Д.В., Артамонова Г.В. Смертность от болезней системы кровообращения в Кемеровской области и российской федерации в 2000–2016 годах. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(2):6-11. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-2-6-11>.
3. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P.K., He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365: 217–223. doi:10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
4. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
5. Kuro-o, M., Matsumura, Y., Aizawa, H., Kawaguchi H., Suga T., Utsugi T., Ohya 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. Takenaka T., Watanabe Y., Inoue T., Miyazaki T., Suzuki H. Fibroblast growth factor 23 enhances renal klotho abundance. *Pflugers Arch*. 2013;465:935–943. doi: 10.1007/s00424-013-1226-z.
7. Takenaka T., Inoue T., Miyazaki T., Hayashi M., Suzuki H. Xeno-klotho inhibits parathyroid hormone signaling. *J Bone Miner Res*. 2016;31:455–462. doi: 10.1002/jbmr.2691.
8. Doi S., Zou Y., Togao O., Pastor J.V., John G.B., Wang L., Shiizaki K., Gotschall R., Schiavi S., Yorioka N., Takahashi M., Boothman D.A., Kuro-o M. Klotho inhibits transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) signaling and suppresses renal fibrosis and cancer metastasis in mice. *J Biol Chem*. 2011; 286:8655–8665. doi: 10.1074/jbc.M110.174037.
9. Takenaka T., Kobori H., Miyazaki T., Suzuki H., Nishiyama A., Ishii N., Yamashita M., Hayashi M. Klotho protein supplementation reduces blood pressure and renal hypertrophy in db/db mice, a model of type 2 diabetes. *Acta Physiol (Oxf)*. 2019; 225(2):e13190. doi: 10.1111/apha.13190.
10. Takenaka T., Inoue T., Miyazaki T., Kobori H., Nishiyama A., Ishii N., Hayashi M., Suzuki H. Klotho suppresses the renin-angiotensin system in adriamycin nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:791–800. doi: 10.1093/ndt/gfw340.
11. Chung C.P., Chang Y.C., Ding Y., Lim K., Liu Q., Zhu L., Zhang W., Lu T.S., Molostvov G., Zehnder D., Hsiao

- L.L. α -Klotho expression determines nitric oxide synthesis in response to FGF-23 in human aortic endothelial cells. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176817. doi: 10.1371/journal.pone.0176817.
12. Park M.Y., Herrmann S.M., Saad A., Eirin A., Tang H, Lerman A., Textor S.C., Lerman L.O.. Biomarkers of kidney injury and klotho in patients with atherosclerotic renovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(3):443–51
13. Kitagawa M., Sugiyama H., Morinaga H., Inoue T., Takiue K., Ogawa A., Yamanari T., Kikumoto Y., Uchida H.A., Kitamura S., Maeshima Y., Nakamura K., Ito H., Makino H. A decreased level of serum soluble Klotho is an independent biomarker associated with arterial stiffness in patients with chronic kidney disease. *PLoS One*. 2013; 8(2): e56695. doi: 10.1371/journal.pone.0056695.
14. Amaro-Gahete F.J., de-la-O A., Jurado-Fasoli L., Gutiérrez Á., Ruiz J.R., Castillo M.J. Association of physical activity and fitness with S-Klotho plasma levels in middle-aged sedentary adults: The FIT-AGEING study. *Maturitas*. 2019;123:25-31. doi: 10.1016/j.maturitas.
15. Tan S.J., Chu M.M., Toussaint N.D., Cai M.M., Hewitson T.D., Holt S.G. High-intensity physical exercise increases serum α -klotho levels in healthy volunteers. *J Circ Biomark*. 2018; 7: 1849454418794582. doi: 10.1177/1849454418794582
16. Amaro-Gahete F.J., Jurado-Fasoli L., Sanchez-Delgado G., García-Lario J.V., Castillo M.J., Ruiz JR. Relationship between plasma S-Klotho and cardiometabolic risk in sedentary adults. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(3):2698-2710. doi:10.18632/aging.102771.
17. Somm E., Henry H., Bruce S.J., Aeby S., Rosikiewicz M., Sykietis G.P., Asrih M., Jornayvaz F.R., Denechaud P.D., Albrecht U., Mohammadi M., Dwyer A., Acerno J.S. Jr., Schoonjans K., Fajas L., Greub G., Pitteloud N. β -Klotho deficiency protects against obesity through a crosstalk between liver, microbiota, and brown adipose tissue. *JCI Insight*. 2017;2(8):e91809. doi:10.1172/jci.insight.91809
18. Amitani M., Asakawa A., Amitani H., Kaimoto K., Sameshima N., Koyama K.I., Haruta I., Tsai M., Nakahara T., Ushikai M., Cheng K.-C., Hamada S., Inui A. Plasma klotho levels decrease in both anorexia nervosa and obesity. *Nutrition*. 2013; 29(9):1106-1109. doi.org/10.1016/j.nut.2013.02.005.
19. Zhang L., Liu T. Clinical implication of alterations in serum Klotho levels in patients with type 2 diabetes mellitus and its associated complications. *J Diabetes Complications*. 2018; 32(10): 922-930. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.06.002.

REFERENCES

1. Erina A.M., Rotar' O.P., Solncev V.N., Shal'nova S.A., Deev A.D., Baranova E.I., Konradi A.O., Bojcov S.A., Shljahto E.V. Jepidemiologija arterial'noj gipertenzii v Rossijskoj Federacii – vazhnost' vybora kriteriev diagnostiki. *Kardiologija*. 2019;59(6):5-11. doi: 10.18087/cardio.2019.6.2595 (In Russian)
2. Makarov S.A., Maksimov S.A., Shapovalova E.B., Stryapchev D.S., Artamonova G.V. Mortality from circulatory system diseases in the Kemerovo region and the Russian federation in 2000–2016. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(2):6-11. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-6-11 (In Russian)
3. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P.K., He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365: 217–223. doi:10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
4. Chazova I.E., Zhernakova Ju.V. ot imeni jekspertov. Klinicheskie rekomendacii. Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertonii. *Sistemnye gipertenzii*. 2019; 16 (1): 6–31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 (In Russian)
5. Kuro-o, M., Matsumura, Y., Aizawa, H., Kawaguchi H., Suga T., Utsugi T., Ohya 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. Takenaka T., Watanabe Y., Inoue T., Miyazaki T., Suzuki H. Fibroblast growth factor 23 enhances renal klotho abundance. *Pflugers Arch*. 2013;465:935–943. doi: 10.1007/s00424-013-1226-z.
7. Takenaka T., Inoue T., Miyazaki T., Hayashi M., Suzuki H. Xeno-klotho inhibits parathyroid hormone signaling. *J Bone Miner Res*. 2016;31:455–462. doi: 10.1002/jbmr.2691.
8. Doi S., Zou Y., Togao O., Pastor J.V., John G.B., Wang L., Shiizaki K., Gotschall R., Schiavi S., Yorioka N., Takahashi M., Boothman D.A., Kuro-o M. Klotho inhibits transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) signaling and suppresses renal fibrosis and cancer metastasis in mice. *J Biol Chem*. 2011; 286:8655–8665. doi: 10.1074/jbc.M110.174037.
9. Takenaka T., Kobori H., Miyazaki T., Suzuki H., Nishiyama A., Ishii N., Yamashita M., Hayashi M. Klotho protein supplementation reduces blood pressure and renal hypertrophy in db/db mice, a model of type 2 diabetes. *Acta Physiol (Oxf)*. 2019; 225(2):e13190. doi: 10.1111/apha.13190.
10. Takenaka T., Inoue T., Miyazaki T., Kobori H., Nishiyama A., Ishii N., Hayashi M., Suzuki H. Klotho suppresses the renin-

angiotensin system in adriamycin nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:791–800. doi: 10.1093/ndt/gfw340.

11. Chung C.P., Chang Y.C., Ding Y., Lim K., Liu Q., Zhu L., Zhang W., Lu T.S., Molostvov G., Zehnder D., Hsiao L.L. α -Klotho expression determines nitric oxide synthesis in response to FGF-23 in human aortic endothelial cells. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176817. doi: 10.1371/journal.pone.0176817.

12. Park M.Y., Herrmann S.M., Saad A., Eirin A., Tang H., Lerman A., Textor S.C., Lerman L.O.. Biomarkers of kidney injury and klotho in patients with atherosclerotic renovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(3):443–51

13. Kitagawa M., Sugiyama H., Morinaga H., Inoue T., Takiue K., Ogawa A., Yamanari T., Kikumoto Y., Uchida H.A., Kitamura S., Maeshima Y., Nakamura K., Ito H., Makino H. A decreased level of serum soluble Klotho is an independent biomarker associated with arterial stiffness in patients with chronic kidney disease. *PLoS One*. 2013; 8(2): e56695. doi: 10.1371/journal.pone.0056695.

14. Amaro-Gahete F.J., de-la-O A., Jurado-Fasoli L., Gutiérrez Á., Ruiz J.R., Castillo M.J. Association of physical activity and fitness with S-Klotho plasma levels in middle-aged sedentary adults: The FIT-AGEING study. *Maturitas*. 2019;123:25–31. doi: 10.1016/j.maturitas.

15. Tan S.J., Chu M.M., Toussaint N.D., Cai M.M., Hewitson

T.D., Holt S.G. High-intensity physical exercise increases serum α -klotho levels in healthy volunteers. *J Circ Biomark*. 2018; 7: 1849454418794582. doi: 10.1177/1849454418794582

16. Amaro-Gahete F.J., Jurado-Fasoli L., Sanchez-Delgado G., García-Lario J.V., Castillo M.J., Ruiz JR. Relationship between plasma S-Klotho and cardiometabolic risk in sedentary adults. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(3):2698–2710. doi:10.18632/aging.102771.

17. Somm E., Henry H., Bruce S.J., Aeby S., Rosikiewicz M., Sykietis G.P., Asrih M., Jornayvaz F.R., Denechaud P.D., Albrecht U., Mohammadi M., Dwyer A., Acierio J.S. Jr., Schoonjans K., Fajas L., Greub G., Pitteloud N. β -Klotho deficiency protects against obesity through a crosstalk between liver, microbiota, and brown adipose tissue. *JCI Insight*. 2017;2(8):e91809. doi:10.1172/jci.insight.91809

18. Amitani M., Asakawa A., Amitani H., Kaimoto K., Sameshima N., Koyama K.I., Haruta I., Tsai M., Nakahara T., Ushikai M., Cheng K.-C., Hamada S., Inui A. Plasma klotho levels decrease in both anorexia nervosa and obesity. *Nutrition*. 2013; 29(9):1106–1109. doi.org/10.1016/j.nut.2013.02.005.

19. Zhang L., Liu T. Clinical implication of alterations in serum Klotho levels in patients with type 2 diabetes mellitus and its associated complications. *J Diabetes Complications*. 2018; 32(10): 922–930. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.06.002.

Для цитирования: Тимощенко О.В., Стахнева Е.М., Рагино Ю.И., Никитин Ю.П. Особенности содержания белка Клото в крови у мужчин с артериальной гипертензией и его ассоциации с кардиометаболическими факторами риска. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(4): 21–31. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-21-31

To cite: Timoshchenko O.V., Stakhneva E.M., Ragino Yu.I., Nikitin Yu.P. Serum levels of Klotho protein in men with arterial hypertension and its association with cardiometabolic risk factors. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(4): 21–31. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-21-31