DOI: 10.56871/UTJ.2024.98.17.008
УДК 551.464.796+616.1+616.61-036.12-07-084-08+616-006

РОЛЬ БЕЛКА КЛОТО В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© Татьяна Вячеславовна Чивиргина, Елена Николаевна Чернышева, Оксана Эседуллаевна Султанова

Астраханский государственный медицинский университет. 414004, г. Астрахань, Бакинская ул., д. 121

Контактная информация: Татьяна Вячеславовна Чивиргина — ассистент кафедры кардиологии факультета последипломного образования. E-mail: tanushka1096@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0009-0005-1113-0294 SPIN: 8038-4240

Для цитирования: Чивиргина Т.В., Чернышева Е.Н., Султанова О.Э. Роль белка Клото в патогенезе некоторых заболеваний. Обзор литературы // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 4. С. 93–99. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.98.17.008

Поступила: 11.08.2024 ***Одобрена: 20.08.2024*** ***Принята к печати: 01.09.2024***

РЕЗЮМЕ. Обзорная статья посвящена влиянию белка Клото на возникновение и течение некоторых заболеваний (артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, онкологические заболевания). Ген Клото локализуется в хромосомах 5, 12, 13 и состоит из кодирующей последовательности в виде пяти экзонов и четырех интронов, экспрессируется в наибольшем объеме дистальными почечными канальцами. Белок Клото относят к классу гормональных белков, он определяет функции и состояние многих обменных процессов, некоторых ионных каналов, ряда органов — паращитовидной железы, печени, сердца, поджелудочной железы. Экспрессия белка Клото динамически регулируется в зависимости от внешних факторов, возраста и наличия заболеваний, и механизмы регуляции его синтеза представляют большой интерес. Результаты клинических исследований, посвященных изучению белка Клото, показывают, что значительное количество патологических состояний сопровождается снижением его синтеза. К ним относятся нефропатии различного происхождения, артериальная гипертензия и сахарный диабет. Данный обзор посвящен детализации возможных механизмов влияния белка Клото на развитие указанной нозологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Белок Клото, сердечно-сосудистая система, хроническая болезнь почек, онкология

THE ROLE OF THE CLOTHO PROTEIN IN PATHOGENESIS OF CERTAIN DISEASES. LITERATURE REVIEW

© Tatyana V. Chivirgina, Elena N. Chernysheva, Oksana E. Sultanova

Astrakhan State Medical University. 121 Bakinskaya str., Astrakhan 414004 Russian Federation

Contact information: Tatyana V. Chivirgina — Assistant of the Department of Cardiology, Faculty of Postgraduate Education. E-mail: tanushka1096@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0009-0005-1113-0294 SPIN: 8038-4240

For citation: Chivirgina TV, Chernysheva EN, Sultanova OE. The role of the Clotho protein in pathogenesis of certain diseases. Literature review. University Therapeutic Journal. 2024;6(4):93–99. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.98.17.008

Received: 11.08.2024 ***Revised: 20.08.2024*** ***Accepted: 01.09.2024***

ABSTRACT. The review article is devoted to the effect of Clotho protein on the occurrence and course of certain diseases (arterial hypertension, chronic kidney disease, oncological diseases). The Kloto gene is localized in chromosomes 5, 12 and 13 and consists of a coding sequence

in the form of five exons and four introns, expressed in the largest volume by distal renal tubules. Clotho protein belongs to the class of hormonal proteins, it determines the functions and condition of many metabolic processes, some ion channels, and a number of organs — the parathyroid gland, liver, heart, and pancreas. The expression of the Clotho protein is dynamically regulated depending on external factors, age and the presence of diseases, and the mechanisms of regulation of its synthesis are of great interest. The results of clinical studies devoted to the study of Clotho protein show that a significant number of pathological conditions are accompanied by a decrease in its synthesis. These include nephropathies of various origins, hypertension and diabetes mellitus. This review is devoted to detailing the possible mechanisms of the influence of the Clotho protein on the development of this nosology.

KEYWORDS: Clotho protein, cardiovascular system, chronic kidney disease, oncology

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире все чаще причиной инвалидизации, нетрудоспособности, раннего снижения качества жизни становятся болезни сердечно-сосудистой системы, почек и онкологические заболевания. Эти заболевания характеризуются системным воспалительным процессом, приводящим к фенотипическому старению. Одним из важнейших маркеров этого процесса в настоящее время является белок Клото. В данной статье рассматривается его потенциальная роль в патогенезе данных состояний.

В 1997 году профессор Макото Куро-о идентифицировал новый ген, который был назван Клото в честь древнегреческой богини, продлевающей нить жизни [4]. Данный ген был обнаружен при исследовании трансгенных мышей, экспрессирующих натрий-водородный обменник, когда японскими исследователями непреднамеренно был поврежден локус близлежащего гена. Это привело к развитию клинических признаков, напоминающих раннее старение, которые проявлялись атрофией кожи, замедлением роста, уменьшением массы тела и множественными изменениями (поражениями) внутренних органов: инволюцией тимуса, гипогонадизмом, бесплодием, кальцификацией сосудов и мягких тканей, атеросклерозом, остеопорозом, легочной эмфиземой, нейродегенерацией. У животных отмечалось значительное сокращение продолжительности жизни, а при усиленной экспрессии данного гена, наоборот, ее увеличение [20].

Ген Клото локализуется в хромосомах 5, 12, 13 и состоит из кодирующей последовательности в виде пяти экзонов и четырех интронов [3, 4]. Кодирование белка Клото происходит при помощи разных видов мРНК. Одна из них кодирует трансмембранную форму белка, другая — укороченную растворимую [3, 7]. Ген Клото экспрессируется в наибольшем объеме дистальными почечными канальцами и, таким образом, также связан с метаболизмом фосфора, кальция и регуляцией работы ионных каналов. Дефицит белка Клото усугубляет повреждение почек и их последующий фиброз [14].

Белок Клото в основном продуцируется в почках, непосредственно выделяется во внеклеточное пространство и присутствует в биологических жидкостях, таких как кровь, ликвор и моча. Белок Клото относят к классу гормональных белков, он определяет функции и состояние многих обменных процессов, некоторых ионных каналов, ряда органов — паращитовидной железы, печени, сердца, поджелудочной железы [4]. Данный белок принадлежит семейству 1-гликозидаз (подсемейство β-глюкуронидаз) и включает в себя α-Клото, β-Клото и родственный Клото. Вышеуказанные белки имеют достаточно высокое сходство между собой, однако они различны по своим функциям и преимущественной локализации в организме [9].

Растворимый α-Клото функционирует как ко-рецептор фактора роста фибробластов-23 (FGF-23), оказывая, таким образом, опосредованное влияние на минеральный обмен и участвуя в поддержании гомеостаза эндокринной системы. Обнаруживается белок преимущественно в почках, головном мозге и различных биологических жидкостях человека, таких как кровь, моча и спинномозговая жидкость [18, 20]. β-Клото локализуется, как правило, в жировой ткани организма, реже — в печени. Строение данного белка в своем аминокислотном порядке повторяет строение α-Клото на 41%. Функциональная роль β-Клото заключается в синтезе и метаболизме жирных кислот [16]. Так называемый родственный Клото представляет собой трансмембранный белок с невыясненной функцией, образующий при

контакте с различными рецепторами сложные комплексные структуры [3, 4].

Экспрессия белка Клото динамически регулируется в зависимости от внешних факторов, возраста и наличия заболеваний. В силу этого механизмы регуляции синтеза белка Клото представляют большой интерес в медицине. Целью данного обзора было изучение вопросов влияния белка Клото на здоровье человека, на возникновение и течение некоторых заболеваний.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ О ВЛИЯНИИ БЕЛКА КЛОТО НА РАЗВИТИЕ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Результаты клинических исследований, посвященных изучению белка Клото, показывают, что значительное количество патологических состояний сопровождается снижением его синтеза. К ним, в первую очередь, относятся нефропатии различного происхождения и такие заболевания, как артериальная гипертензия и сахарный диабет [4].

Известно, что хронические болезни почек вызывают интоксикацию уремическими токсинами, которые, в свою очередь, подавляют синтез белка Клото. Фиброзные изменения в тубулярном почечном эпителии, вызванные заболеваниями почек, сопровождаются падением как локальной экспрессии в тканях пораженной почки, так и снижением уровня этого белка в крови. Низкий уровень белка Клото связан с хронической болезнью почек, и его дефицит ассоциирован с повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при данной патологии [3]. Важно отметить, что эти ассоциации сохраняются и среди обследованных с сохранной функцией почечной паренхимы.

P. Savvoulidis и соавт. обнаружили наличие корреляционных связей между уровнями кальцитонина, паратиреоидного гормона и белка Клото. Было обнаружено, что белок Клото снижается при ухудшении течения хронической болезни почек, однако выраженной корреляции между уровнем белка Клото и степенью кальцификации коронарных артерий учеными обнаружено не было [20]. Установлено, что экспрессия мРНК Клото в почке начинает уменьшаться на ранних стадиях хронической болезни почек, впоследствии прогрессивно снижаясь до 5% от нормального уровня у больных на диализе. Эти данные с учетом системных биологических эффектов Клото позволяют некоторым авторам формулировать «Клото-центрические» гипотезы о первичности снижения содержания этого белка в развитии кардиоренального синдрома как модели преждевременного старения [3].

Учеными предпринимались попытки искусственной коррекции уровня белка Клото в сыворотке крови у пациентов с хронической болезнью почек. При этом были обнаружены выраженное улучшение гистологической картины клубочкового аппарата почек и нормализация костного обмена, что подтверждает ренопротективные свойства белка Клото. Это позволило предположить, что белок Клото можно использовать и в кардиопротективных целях [4, 19].

Несмотря на значительный прогресс профилактических, лечебных и реабилитационных мер в медицине, распространенность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений в России остаются высокими [1]. Среди факторов, способствующих развитию сердечно-сосудистых заболеваний, выделяют модифицируемые и немодифицируемые. К немодифицируемым относятся возраст, пол, отягощенная наследственность, к модифицируемым — дислипидемия, артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, а также ожирение, гиподинамия, питание с избыточным потреблением насыщенных жиров и рафинированных углеводов [2]. Данные обстоятельства определяют необходимость поиска маркера сосудистых катастроф. Белок Клото может стать потенциальным маркером.

Ассоциации полиморфизмов гена Клото и его белка с сердечно-сосудистой патологией в настоящее время представляют большой научный интерес и активно исследуются [20]. Есть данные, согласно которым можно предполагать, что белок Клото способен подавлять окислительный стресс и кальцификацию [18] — центральные процессы, которые прочно закрепились в развитии сосудистой дисфункции и атеросклероза. Участие белка Клото в регулировании продукции оксида азота и ингибировании множества белков, включая ангиотензиноген, ренин, ангиотензин-превращающий фермент и рецепторы ангиотензина II, может оказывать существенное влияние на артериальное давление. Белок Клото рассматривается как важный гуморальный фактор в системном метаболизме глюкозы *in vitro* и *in vivo*. После экспериментальных и клинических исследований было установлено, что низкий уровень белка Клото ассоциирован с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете, и, возможно, может являться биомаркером сердечно-сосудистого риска.

Имеются исследования, подтверждающие, что белок Клото экспрессируется в кардиомиоцитах человека. При этом кардиомиоциты пациентов с более высоким сердечно-сосудистым риском показали более низкую экспрессию белка Клото, а высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, в свою очередь, связан с влиянием окислительного стресса [15].

J. Donate-Correa и соавт. проанализировали наличие потенциальной связи между полиморфизмом гена Клото и уровнем его экспрессии в сосудистой стенке, что может свидетельствовать о влиянии уровня белка Клото на частоту заболеваний сердца и риск развития сердечно-сосудистых катастроф [16]. Как независимый предиктор степени тяжести ишемической болезни сердца белок Клото был выделен K. Gocer и соавт. в 2020 году, наряду с сывороточным FGF-23, остеопротегерином и остеопонтином [17].

Была также обнаружена корреляционная связь между уровнем белка Клото в сыворотке крови и такими ранними предикторами атеросклероза, как толщина интима–медиа сонной артерии, поток-опосредованная дилатация плечевой артерии, толщина эпикардиального жира. Таким образом, более низкий уровень белка Клото в сыворотке крови является недавно идентифицированным предиктором атеросклероза наравне с ранее изученными [20].

В исследовании R.S. Paula и соавт. изучалась связь между уровнем белка Клото в сыворотке крови пациентов и анамнезом сердечно-сосудистых событий. С помощью корреляционного и дисперсионного анализа была обнаружена положительная корреляционная связь между низким уровнем белка Клото и предшествующим возникновением инфаркта миокарда [17].

Немалый интерес представляют исследования по изучению позитивного влияния экспрессии гена Клото и уровня белка Клото в сыворотке крови на работу синоатриального узла. Это важно в аспекте изучения причин внезапной сердечной смерти вследствие нарушений сердечного ритма, вызванных дисфункцией синусового узла [15, 16]. Результаты морфологического исследования миокарда лабораторных мышей, подвергшихся введению белка Клото, показали отсутствие дегенеративных изменений. Была также обнаружена достоверная функциональная стабильность работы синусового узла [16].

Снижение экспрессии гена Клото и, как следствие, снижение уровня белка Клото в сыворотке крови приводит к стойким когнитивным нарушениям. Обнаружено значительное влияние белка Клото на функции олигодендроцитов, включая миелинизацию. Исследования на лабораторных мышах со сниженной экспрессией гена Клото показали значительное снижение синтеза миелина, а количество зрелых олигодендроцитов было значительно ниже у мышей с низким уровнем белка Клото. При этом у подопытных мышей наблюдались выраженные изменения в виде нарушения миелинизации зрительного нерва и мозолистого тела, а также серьезные отклонения от нормы в узлах Ранвье. Данные результаты доказывают, что белок Клото также является ключевым фактором в синтезе и распаде миелина и может быть полезной терапевтической мишенью в вопросах защиты головного мозга от возрастных изменений и восстановления пациентов при рассеянном склерозе [10].

Современные работы свидетельствуют об участии α-Клото не только в процессе старения, но и в регуляции механизмов, задействованных в развитии многих заболеваний, в том числе опухолевых. В соответствии с GLOBOCAN 2020 (Global cancer statistics), общее количество новых случаев онкологических заболеваний для лиц старше 50 лет составляло 15 380 886 в сравнении с 3 312 203 эпизодами для людей до 50 лет (GLOBOCAN 2021: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2020). Известно, что канцерогенез и старение объединяют общие биологические механизмы, которые ведут к дегенеративным и гиперпластическим изменениям клеток и тканей, обусловленным антагонистически плейотропным действием одних и тех же генов [6]. Кроме того, в процессе старения происходит накопление повреждений ДНК, которые вместе с геномной нестабильностью вносят вклад в онкогенез. При этом происходит потеря или ингибирование генов, ответственных за выявление и репарацию повреждений ДНК, что стимулирует постоянную активацию сигнальных путей, поддерживающих онкогенез [5].

При изучении свойств белка Клото было замечено, что его экспрессия в опухолевых тканях значительно отличается (в основном в сторону снижения) от экспрессии в соседних прилегающих здоровых тканях. Это продемонстрировано на препаратах злокачественных опухолей поджелудочной железы и желудка, колоректального, эзофагеального, гепатоцеллюлярного рака и др.

Исследование, проведенное X. Tang и соавт. (2016), выявило значительно повышенную концентрацию растворимого бел-

ка Клото у 40 пациентов с плоскоклеточным раком пищевода в сравнении с контролем (p <0,001) [17]. Они также показали, что экспрессия белка Клото в опухолевой ткани снижается и обратно коррелирует с клинической и гистологической стадиями злокачественного новообразования, а также с длительностью жизни пациентов после обнаружения опухоли (p <0,01). В то же время авторы отмечали высокий уровень экспрессии β-катенина в клетках плоскоклеточного рака пищевода по сравнению со здоровыми клетками и обратную зависимость по его отношению к уровню экспрессии белка Клото. Результаты твердофазного иммуноферментного анализа показали, что уровень растворимого белка Клото у пациентов с опухолью был значительно выше (461,50±43,30 пг/мл), чем в контрольной группе (239,37±20,65 пг/мл) (p <0,001). Таким образом, предполагается, что растворимый (циркулирующий) белок Клото может использоваться как новый маркер для оценки прогноза и прогрессии злокачественного процесса.

L. Wang и соавт. (2011), изучая белок Клото и развитие рака желудка, выявили, что экспрессия белка Клото в тканях первичной карциномы желудка, а также во всех исследуемых клеточных культурах рака желудка (линии AGS, KATO III, MKN28, MKN45, NCI-N87, SNU1, SNU16) была снижена. При этом продемонстрировано, что эктопическая экспрессия белка Клото подавляла рост опухоли через индукцию апоптоза, супрессию фосфорилирования и экспрессию p21. Снижение экспрессии белка Клото объяснялось гиперметилированием цитозин-гуаниновых островков промотора транскрипции белка Клото, что вело к ускоренному росту опухолевых клеток рака желудка. Применение диметилирующего агента — азануклеотида — повышало экспрессию белка Клото. Важно отметить, что, согласно L. Wang и соавт., гиперметилированный промотор гена белка Клото коррелировал с менее благоприятным прогнозом развития опухолевого процесса. Мультивариантная регрессия Кокса показала, что гиперметилирование промотора Клото является независимым прогностическим фактором развития рака желудка и может быть использовано в качестве маркера данного заболевания [15].

B. Chen и соавт. (2010) в своем исследовании, выполненном на клетках рака легких линии A549 (human lung adenocarcinoma cell line), продемонстрировали, что экспрессия мембранного белка Клото в них была значительно ниже в сравнении со здоровой легочной тканью (p <0,05). При экспрессии трансмембранного и растворимого белка Клото с использованием плазмидного вектора рост клеток значительно замедлялся, начинался апоптоз, снижалась инвазивная активность. Другая важная клиническая находка заключалась в том, что эффект белка Клото зависел от дозы и/или концентрации его в клетке. Последнее может стать новым прогностическим маркером прогрессирования злокачественного новообразования [13].

Также обнаружено, что белок Клото играет особую роль в регуляции Wnt/β-катенин-зависимого сигнального пути, повышенная стимуляция которого считается одним из основных путей легочного канцерогенеза. С помощью вестерн-блоттинга было выявлено, что повышенная экспрессия белка Клото в клетках линий аденокарциномы легких A549 и H1975 привела к существенному снижению активных форм β-катенина и экспрессии лиганда Wnt/β-катенин-зависимого пути — Wnt3a, а также к ингибированию экспрессии генов-мишеней Wnt-пути — c-Myc, Циклин D1, что характеризуется замедлением ракового роста [12].

Позднее B. Chen и соавт. (2018) в своей другой работе продемонстрировали, что повышение экспрессии белка Клото в стареющих легочных фибробластах играет положительную роль в супрессии роста и прогрессирования немелкоклеточного рака легких через регуляцию SASP (senescence-associated secretory phenotype) и подавление продукции и секреции IL-6 и IL-8 стареющими легочными фибробластами, что приводит к значительному угнетению роста раковых клеток, их мезенхимально-эпителиальной трансформации и инвазивной активности [11].

Замечена связь белка Клото с мелкоклеточным раком легких и крупноклеточной нейроэндокринной карциномой легкого. J. Usuda и соавт. (2011) и B. Brominska и соавт. (2019), анализируя клинические данные и результаты, полученные иммуногистохимическим методом, продемонстрировали, что сохраненная экспрессия белка Клото коррелирует с более высокой послеоперационной выживаемостью. Авторы указывают на то, что это может служить маркером благоприятного прогноза [8]. В другой работе T. Ibi и соавт. (2017) отмечают, что у пациентов с продвинутой стадией сквамозного рака легких экспрессия белка Клото была обнаружена только в 13% случаев, в то время как при карциноме *in situ* выявлялась в 100% случаев [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги обзора литературы, следует подчеркнуть, что при развитии различных патологических состояний изменяется уровень экспрессии белка Клото. В силу данного положения регистрация изменения количества белка Клото, несомненно, может быть использована не только для понимания патофизиологических основ развития конкретного заболевания, но и для поиска молекулярно-генетических подходов к его ранней диагностике и лечению.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

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

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А. Национальные рекомендации. Кардиоваскулярная профилактика 2017. М.; 2017.
2. Ежов М.В. и соавт. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3(28):5–22.
3. Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Крюкова Д.В. и соавт. Клиническое значение фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) и белка Klotho при хронической болезни почек. Клин. фармакол. и терапия. 2013;2(4):1–5.
4. Нестерова А.А., Глинка Е.Ю., Тюренков И.Н. и соавт. Белок Клото — универсальный регулятор физиологических процессов в организме. Успехи физиологических наук. 2020;51(2):88–104.
5. Нестерова К.И., Глинка Е.Ю., Перфилова В.Н. и соавт. Антивозрастной белок Клото как новый потенциальный супрессор опухолевого роста. Вестник РАМН. 2023;78(1):24–44. DOI: 10.15690/vramn2242.
6. Berben L., Floris G., Wildiers H. et al. Cancer and Aging: Two Tightly Interconnected Biological Processes. Cancers (Basel). 2021;13(6):1400. DOI: 10.3390/cancers13061400.
7. Brassington K., Selemidis S., Bozinovski S. et al. New frontiers in the treatment of comorbid cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. Clin. Sci. (Lond.). 2019;133(7):885–904.
8. Brominska B., Gabryel P., Jarmołowska-Jurczyszyn D. et al. Klotho expression and nodal involvement as predictive factors for large cell lung carcinoma. Arch Med Sci. 2019;15(4):1010–1016. DOI: 10.5114/aoms.2018.75889.
9. Buendia-Roldan I., Machuca M.M. et al. Lower levels of α-Klotho in serum are associated with decreased lung function in individuals with interstitial lung abnormalities Sci Rep. 2019;9(1):10801.
10. Chen C.D., Sloane J.A., Li H. et al. The antiaging protein Klotho enhances oligodendrocyte maturation and myelination of the CNS. J. Neurosci. 2013;33:1927–1939.
11. Chen B., Liang Y,. Chen L. et al. Overexpression of Klotho Inhibits HELF Fibroblasts SASP-related Protumoral Effects on Nonsmall Cell Lung Cancer Cells. J Cancer. 2018;9(7):1248–1258. DOI: 10.7150/jca.23967.
12. Chen B., Ma X, Liu Sh. et al. Inhibition of lung cancer cells growth, motility and induction of apoptosis by Klotho, a novel secreted Wnt antagonist, in a dose-dependent manner. Cancer Biol Ther. 2012;13(12):1221–1228. DOI: 10.4161/cbt.21420.
13. Chen B., Wang X., Zhao W. et al. Klotho inhibits growth and promotes apoptosis in human lung cancer cell line A549. J Exp Clin Cancer Res. 2010;29(1):99. DOI: 10.1186/1756-9966-29-99.
14. Coelho F.O., Jorge L.B., de Braganca A.C. et al. Chronic nicotine exposure reduces klotho expression and triggers different renal and hemodynamic responses in Klotho-haploinsufficient mice. Am J Physiol Renal Physiol. 2018;314(5):F992-F998.

15. Corsetti G., Pasini E., Scarabelli T.M. et al. Decreased expression of Klotho in cardiac atria biopsy samples from patients at higher risk of atherosclerotic cardiovascular disease Journal of Geriatric Cardiology. 2016;13(8):701–711.
16. Donate-Correa J., Martin-Nunez E., Martinez-Sanz R. et al. Influence of Klotho gene polymorphisms on vascular gene expression and its relationship to cardiovascular disease. J Cell Mol Med. 2016;20(1):128–33.
17. Gocer K., Aykan C., Kilinc M. et al. Association of serum FGF-23, klotho, fetuin-A, osteopontin, osteoprotegerin and hs-CRP levels with coronary artery disease. Scand J Clin Lab Invest. 2020;80(4):277–281.
18. Hu M.C., Kuro-o M., Moe O.W. Klotho and chronic kidney disease. Contrib Nephrol. 2013;180:47–63.
19. Ibi T., Usuda J., Inoue T. et al. Klotho expression is correlated to molecules associated with epithelial-mesenchymal transition in lung squamous cell carcinoma. Oncol Lett. 2017;14(5):5526–5532. DOI: 10.3892/ol.2017.6862.
20. Keles N., Caliskan M., Dogan B. et al. Low serum level of Klotho is an early predictor of atherosclerosis. The Tohoku Journal of Experimental Medicine. 2015;237(1):17–23.

REFERENCES

1. Bojcov S.A. Nacional'nye rekomendacii. Cardiovascular prevention 2017. Moscow; 2017. (In Russian).
2. Ezhov M.V. i soavt. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, VI revision. Ateroskleroz i Dislipidemii. 2017;3(28):5–22. (In Russian).
3. Milovanova L.Yu., Milovanov Yu.S., Kryukova D.V. et al. Clinical significance of fibroblast growth factor-23 (FGF-23) and Klotho protein in chronic kidney disease. Klin. farmakol. i terapiya. 2013;2(4):1–5. (In Russian).
4. Nesterova A.A., Glinka E.Yu., Tyurenkov I.N. et al. Clotho protein is a universal regulator of physiological processes in the body. Uspekhi fiziologicheskih nauk. 2020;51(2):88–104. (In Russian).
5. Nesterova K.I., Glinka E.Yu., Perfilova V.N. et al. Clotho anti-aging protein as a new potential suppressor of tumor growth. Vestnik RAMN. 2023;78(1):24–44. DOI: 10.15690/vramn2242. (In Russian).
6. Berben L., Floris G., Wildiers H. et al. Cancer and Aging: Two Tightly Interconnected Biological Processes. Cancers (Basel). 2021;13(6):1400. DOI: 10.3390/cancers13061400.
7. Brassington K., Selemidis S., Bozinovski S. et al. New frontiers in the treatment of comorbid cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. Clin. Sci. (Lond.). 2019;133(7):885–904.
8. Brominska B., Gabryel P., Jarmołowska-Jurczyszyn D. et al. Klotho expression and nodal involvement as predictive factors for large cell lung carcinoma. Arch Med Sci. 2019;15(4):1010–1016. DOI: 10.5114/aoms.2018.75889.
9. Buendia-Roldan I., Machuca M.M. et al. Lower levels of α-Klotho in serum are associated with decreased lung function in individuals with interstitial lung abnormalities Sci Rep. 2019;9(1):10801.
10. Chen C.D., Sloane J.A., Li H. et al. The antiaging protein Klotho enhances oligodendrocyte maturation and myelination of the CNS. J. Neurosci. 2013;33:1927–1939.
11. Chen B., Liang Y., Chen L. et al. Overexpression of Klotho Inhibits HELF Fibroblasts SASP-related Protumoral Effects on Nonsmall Cell Lung Cancer Cells. J Cancer. 2018;9(7):1248–1258. DOI: 10.7150/jca.23967.
12. Chen B., Ma X, Liu Sh. et al. Inhibition of lung cancer cells growth, motility and induction of apoptosis by Klotho, a novel secreted Wnt antagonist, in a dose-dependent manner. Cancer Biol Ther. 2012;13(12):1221–1228. DOI: 10.4161/cbt.21420.
13. Chen B., Wang X., Zhao W. et al. Klotho inhibits growth and promotes apoptosis in human lung cancer cell line A549. J Exp Clin Cancer Res. 2010;29(1):99. DOI: 10.1186/1756-9966-29-99.
14. Coelho F.O., Jorge L.B., de Braganca A.C. et al. Chronic nicotine exposure reduces klotho expression and triggers different renal and hemodynamic responses in Klotho-haploinsufficient mice. Am J Physiol Renal Physiol. 2018;314(5):F992-F998.
15. Corsetti G., Pasini E., Scarabelli T.M. et al. Decreased expression of Klotho in cardiac atria biopsy samples from patients at higher risk of atherosclerotic cardiovascular disease Journal of Geriatric Cardiology. 2016;13(8):701–711.
16. Donate-Correa J., Martin-Nunez E., Martinez-Sanz R. et al. Influence of Klotho gene polymorphisms on vascular gene expression and its relationship to cardiovascular disease. J Cell Mol Med. 2016;20(1):128–33.
17. Gocer K., Aykan C., Kilinc M. et al. Association of serum FGF-23, klotho, fetuin-A, osteopontin, osteoprotegerin and hs-CRP levels with coronary artery disease. Scand J Clin Lab Invest. 2020;80(4):277–281.
18. Hu M.C., Kuro-o M., Moe O.W. Klotho and chronic kidney disease. Contrib Nephrol. 2013;180:47–63.
19. Ibi T., Usuda J., Inoue T. et al. Klotho expression is correlated to molecules associated with epithelial-mesenchymal transition in lung squamous cell carcinoma. Oncol Lett. 2017;14(5):5526–5532. DOI: 10.3892/ol.2017.6862.
20. Keles N., Caliskan M., Dogan B. et al. Low serum level of Klotho is an early predictor of atherosclerosis. The Tohoku Journal of Experimental Medicine. 2015;237(1):17–23.