

Белок Клото в крови у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и его ассоциации с кардиометаболическими факторами риска

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

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

Резюме

Целью исследования было изучение содержания белка Клото в крови у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и его ассоциаций с некоторыми кардиометаболическими факторами риска. **Материал и методы.** В исследование включены 37 мужчин с сахарным диабетом и 141 мужчина без диабета. Образцы крови были собраны натощак для измерения уровня белка Клото и некоторых биохимических показателей. **Результаты и их обсуждение.** Содержание белка Клото у мужчин с диабетом оказалось значительно меньше, чем у лиц без диабета (соответственно 374 [117; 500] и 515 [315; 1009] пг/мл, $p < 0,0001$). У мужчин с диабетом, у которых скорость клубочковой фильтрации составляет менее 60 мл/мин/1,73 см², концентрация белка Клото была в 4 раза меньше, чем в группе сравнения (соответственно 104 [93; 118] и 413 [147; 535] пг/мл, $p = 0,014$). При наличии диабета наблюдалась обратная корреляция между содержанием белка Клото и абдоминальным ожирением (отношением окружности талии к окружности бедер) ($-0,329$; $p = 0,047$), но при многофакторном анализе определена только тенденция к отрицательной ассоциации данных параметров ($-0,385$, $p = 0,078$). **Заключение.** Наличие у мужчин сахарного диабета сопряжено со значительным уменьшением содержания белка Клото, особенно это выражено у лиц среднего возраста, а также при снижении скорости клубочковой фильтрации. Концентрация белка Клото у таких пациентов отрицательно коррелирует с наличием абдоминального ожирения, многофакторный анализ свидетельствует лишь о тенденции такой ассоциации.

Ключевые слова: белок Клото, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Для цитирования: Тимощенко О.В., Стахнева Е.М., Рагино Ю.И., Никитин Ю.П. Белок Клото в крови у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и его ассоциации с кардиометаболическими факторами риска. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (2): 21–27. doi: 10.18699/SSMJ20210203

Klotho protein in men with type 2 diabetes mellitus blood and its association with cardiometabolic risk factors

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

Abstract

The aim of the study was to investigate Klotho protein levels in men with type 2 diabetes blood and its associations with several cardiometabolic risk factors. **Material and methods.** The study included 37 men with diabetes and 141 men without diabetes. Fasting blood samples were collected to measure Klotho protein levels and some biochemical parameters. **Results and its discussion.** The Klotho protein level in men with diabetes was significantly lower than in men without diabetes (374 [117; 500] and 515 [315; 1009] pg/dl, $p < 0.0001$). Among the examined men with diabetes with a glomerular filtration rate of less than 60 ml/min/1.73 cm², the concentration of Klotho protein was 4 times lower than in the comparison group (104 [93; 118] and 413 [147; 535] pg/dl, $p = 0.014$). In men with diabetes, the Klotho protein was inversely correlated with the ratio of waist to hip circumference (-0.329 ; $p = 0.047$). But with multivariate analysis, only a tendency towards a negative association of the Klotho protein with abdominal obesity was determined

(-0.385 , $p = 0.078$). **Conclusion.** The content of Klotho protein in men with diabetes is significantly lower, especially in middle-aged men and in those with a reduced glomerular filtration rate. In men with diabetes, the Klotho protein has a negative correlation with the presence of abdominal obesity. In a multivariate analysis among men with diabetes, the Klotho protein tends to be inversely associated with the presence of abdominal obesity.

Key words: protein Klotho, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, risk factors.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

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

Citation: Timoshchenko O.V., Stakhneva E.M., Ragino Yu.I., Nikitin Yu.P. Klotho protein in men with type 2 diabetes mellitus blood and its association with cardiometabolic risk factors. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (2): 21–27. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210203

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД) является глобальной проблемой здравоохранения, которая связана с широким спектром сосудистых осложнений, обуславливающих высокую заболеваемость и смертность. По данным ВОЗ, в течение последних десятилетий число случаев диабета неуклонно растет. Так, глобальная распространенность СД среди лиц старше 18 лет увеличилась с 4,7 % в 1980 г. до 8,5 % в 2014 г. [1, 2].

Около 20 лет назад учеными был открыт белок Клото – гормон, выделяемый клетками головного мозга и почек, известной способностью замедлять процессы старения организма [3]. В некоторых исследованиях описано, что белок Клото можно рассматривать как важный гуморальный фактор в системном метаболизме глюкозы *in vitro* и *in vivo* [4, 5]. Хотя молекулярные механизмы данных физиологических процессов до конца не определены, в опытах на животных установлено, что ген и белок Клото экспрессируются в островках поджелудочной железы. Белок Клото ингибирует активность инсулина, в том числе влияя на рецепторы адипоцитов, и обуславливает невосприимчивость клеток к глюкозе [4, 6].

Экспериментальные и клинические исследования показали, что снижение уровня белка Клото может увеличить риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при сахарном диабете, что позволяет использовать данный показатель в качестве биомаркера сердечно-сосудистого риска. Так, Н.С. Рап с соавторами, обследовав 252 пациента с диабетом 2 типа, средний возраст 57,2 года, определили, что возрастание содержания белка Клото связано с уменьшением риска макроангиопатий в течение 7-летнего периода наблюдения [7]. А. Inci с соавторами установили, что повышение показателя способствует подавлению окислительного стресса у пациентов с диабетической нефропатией и улучшает сердечно-сосудистые исходы [8]. F.J. Amaro-Gahete с соавторами показали наличие обратной зависимости между уровнем белка Клото в крови и кардиометаболическим риском и инсулинрезистент-

ностью как у мужчин, так и у женщин среднего возраста (40–65 лет), ведущих малоподвижный образ жизни, независимо от возраста, физической подготовки и питания [9]. Некоторые исследователи предположили, что белок Клото может выступать в качестве потенциальной терапевтической мишени для лечения СД [10, 11].

Исходя из вышесказанного, исследование роли белка Клото при СД заслуживает особого внимания, в том числе для оценки терапевтической значимости этого белка. В этой связи целью настоящего исследования послужило изучение содержания белка Клото в крови у мужчин с СД 2 типа и его ассоциаций с некоторыми кардиометаболическими факторами риска.

Материал и методы

В период с 2016 по 2018 г. мы обследовали 37 мужчин, больных СД 2 типа (средний возраст $62,9 \pm 10,3$ года) и 141 мужчину контрольной группы, не страдающих диабетом (средний возраст $66,7 \pm 13,5$ года). Испытуемые были разделены на возрастные подгруппы: 50–65 лет и старше 80 лет. Пациенты были набраны в терапевтическом отделении клиники НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН) и ГБУЗ НСО Госпиталь ветеранов войн № 3. Отбор осуществлялся на основании выставленного ранее в медицинском учреждении диагноза и приема гипогликемической терапии. Пациентам назначалась комбинированная терапия, согласно современным рекомендациям и стандартам.

Критерии исключения из исследования: возраст менее 50 лет и от 66 до 79 лет; женский пол; наличие тяжелой сопутствующей патологии в острой стадии (хронические инфекционно-воспалительные заболевания, дыхательная недостаточность, печеночная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса), активных онкологических заболеваний, патологии паращитовидной и щитовидной желез; скорость клубочковой филь-

трации (СКФ) менее 30 мл/мин; прием витамина D, глюкокортикостероидов, препаратов кальция. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТГПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, добровольное информированное согласие на участие в нем подписали все пациенты.

Обследование выполнялось по единому протоколу, согласно которому собраны анамнестические и демографические данные, информация о семейном анамнезе развития ССЗ в молодом возрасте (<55 лет для мужчин и <65 лет для женщин), употреблении алкоголя и курении, медикаментозном лечении, проведен физикальный осмотр, клинично-инструментальное обследование, осуществлен забор крови утром натощак. 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/нед. (15 мин/день, 5 дней/нед.). Измерены антропометрические параметры, рассчитаны отношение окружности талии (ОТ) к окружности бедер (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. Трижды измеряли систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений с регистрацией среднего значения. Определены липидные показатели (содержание в сыворотке крови общего холестерина (ОХС), ХС липопротеинов высокой (ХС ЛПВП), низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой (ХС ЛПОНП) плотности, триглицеридов (ТГ)), глюкозы и креатинина; рассчитаны коэффициент атерогенности (КА) и СКФ. Концентрация белка Клото в сыворотке крови измерена с помощью иммуноферментного метода с использованием моноклональных антител к циркулирующей форме человеческого протеина Клото согласно инструкции изготовителя.

Для оценки характера распределения признаков применяли тест Колмогорова – Смирнова. Полученные данные в статье представлены как абсолютные (*n*) и относительные (%) величины, в виде средней арифметической величины (*M*) и стандартного отклонения (*SD*) ($M \pm SD$); медианы (*Me*) и 25-го и 75-го квартилей (*Me* [*Q*₁; *Q*₃]). Для сравнения параметров использовали критерий Стьюдента (при наличии нормального распределения) и критерий Манна–Уитни (при распределении, отличном от нормального). Выполнен корреляционный анализ по Спирмену. Оценка ассоциаций признаков проведена с помощью множественного линейного регрессионного анализа. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (*p*) принимали равным 0,05.

Результаты

Анализ основных клинично-анамнестических характеристик показал (табл. 1), что пациенты ос-

новной группы и группы сравнения не имели различий по возрасту, статусу курения, употреблению алкоголя, отягощенной наследственности по ССЗ, величине систолического и диастолического АД и частоте сердечных сокращений, наличию ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и СКФ. Для мужчин с СД была менее характерна регулярная физическая нагрузка, они имели более высокие ИМТ и соотношение ОТ/ОБ, у них чаще была дислипидемия, чем у мужчин без диабета (см. табл. 1).

В группе мужчин с СД в I и II возрастную подгруппу вошли соответственно 30 (средний возраст $58,5 \pm 4,5$ года) и 7 ($82,1 \pm 2,5$ года) человек, в группе сравнения – соответственно 85 ($56,2 \pm 4,5$ года) и 56 ($82,5 \pm 2,9$ года) человек. В целом уровень белка Клото у страдающих диабетом оказался значительно ниже, чем у мужчин без диабета ($p < 0,0001$) (рисунок), так же как и в первой возрастной подгруппе ($p < 0,01$); в старшей возрастной группе различия были статистически не значимыми ($p = 0,104$). Внутри изучаемых групп значимых различий в зависимости от возраста не обнаружено (см. рисунок).

Концентрация белка Клото в сыворотке крови обследованных с СД, у которых СКФ была менее 60 мл/мин/1,73 см², оказалась в 4 раза меньше, чем у лиц с СД при СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 см² (соответственно 104 [93; 118] и 413 [147; 535] пг/л, $p = 0,014$). Других значимых изменений содержания белка Клото в зависимости от остальных изученных нами факторов риска ССЗ (курение, употребление алкоголя, абдоминальное ожирение, липидные нарушения, гипертензия и сниженная СКФ) в группе мужчин с СД не обнаружено.

В группе сравнения у лиц без регулярных физических нагрузок концентрация белка Клото была меньше, чем у мужчин, у которых они присутствовали (428 [244; 626] и 978 [587; 1502] пг/мл, $p = 0,0001$), так же как и у обследованных с ожирением (401 [122; 716] пг/мл при $ИМТ \geq 30$ кг/м² и 540 [354; 1077] пг/мл при $ИМТ < 30$ кг/м², $p = 0,021$) и нормальным КА (501 [290; 775] пг/мл при КА менее 3,5 и 676 [358; 1300] пг/мл при КА 3,5 и более, $p = 0,044$). Других значимых изменений концентрации белка Клото, зависящих от факторов риска ССЗ (курение, употребление алкоголя, абдоминальное ожирение, липидные нарушения, гипертензия и сниженная СКФ) в группе сравнения не обнаружено.

Установлена отрицательная корреляционная связь между содержанием белка Клото и ОТ/ОБ в группе мужчин с СД ($-0,329$; $p = 0,047$). У лиц без СД обнаружена положительная корреляционная связь между концентрацией белка Клото и наличием регулярной физической нагрузки ($0,429$; $p = 0,0001$), уровнем ТГ ($0,209$; $p = 0,014$) и ХС ЛПОНП ($0,211$; $p = 0,013$), а также обратная за-

висимость между уровнем белка Клото и ИМТ ≥ 30 кг/м² ($-0,195$; $p=0,020$), ОТ/ОБ ($-0,186$; $p=0,027$).

Выполнив многофакторный линейный регрессионный анализ среди всех обследованных мужчин ($n=178$) с зависимой переменной «содержание белка Клото», мы обнаружили ее прямую ассоциацию с регулярной физической

нагрузкой и обратную – с наличием СД, абдоминального ожирения и уровнем ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, вне зависимости от возраста, концентрации ОХС ≥ 5 ммоль/л и ХС ЛПВП < 1 ммоль/л. В группе мужчин с СД выявлена тенденция к отрицательной ассоциации содержания белка Клото с абдоминальным ожирением (табл. 2).

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинико-anamnestических данных пациентов с СД и группы сравнения
Table 1. Comparative characteristics of clinical and anamnesic data of patients with diabetes mellitus and the comparison group

Параметр	Группа с СД ($n=37$)	Группа без СД ($n=141$)	p	
Возраст, лет	62,9±10,3 61,0 [56,0; 64,5]	66,7±13,5 61,0 [54,0; 81,0]	0,496	
Курение, n (%)	8 (22)	30 (21)	0,576	
Употребление алкоголя, n (%)	13 (35)	54 (38)	0,439	
Семейный анамнез ранних ССЗ, n (%)	8 (22)	33 (23)	0,476	
Регулярная физическая нагрузка, n (%)	4 (11)	49 (35)	0,003	
Систолическое АД, мм рт. ст.	129,8±15,1 130,0 [120,0; 140,0]	129,3±15,6 130,0 [119,0; 140,0]	0,811	
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80,3±9,2 80,0 [75,0; 86,0]	80,6±11,3 80,0 [70,0; 90,0]	0,999	
Частота сердечных сокращений, уд/мин	66,8±5,1 66,0 [64,0; 69,5]	68,8±8,9 68,0 [64,0; 72,0]	0,455	
ОТ, см	95,3±10,8 93,0 [86,5; 103,0]	93,2±12,1 92,0 [85,0; 101,0]	0,358	
ОБ, см	94,3±9,2 92,0 [89,0; 100,0]	95,2±9,6 94,0 [88,5; 104,0]	0,634	
ОТ/ОБ	1,04±0,12 1,03 [0,96; 1,07]	0,97±0,09 0,97 [0,93; 1,05]	0,033	
ОТ > 94 см, n (%)	17 (46)	60 (43)	0,892	
ОТ/ОБ > 0,94, n (%)	33 (89)	101 (72)	0,631	
ИМТ, кг/м ²	28,7±4,2 29,1 [25,9; 31,1]	26,2±4,2 25,9 [23,3; 28,9]	0,001	
Избыточная масса тела, n (%)	20 (54)	57 (40)	0,368	
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²), n (%)	12 (32)	27 (19)	0,284	
Дислипидемия, n (%)	33 (89)	87 (62)	0,001	
Артериальная гипертония, n (%)	32 (86)	102 (72)	0,055	
СКФ, n (%)	≥ 90 мл/мин/1,73м ²	6 (16)	33 (23)	0,148
	60–89 мл/мин/1,73 см ²	20 (54)	71 (50)	0,372
	< 60 мл/мин/1,73 см ²	4 (11)	26 (18)	0,157
	45–59 мл/мин/1,73 см ²	2 (5)	24 (17)	0,745
	30–44 мл/мин/1,73 см ²	2 (5)	2 (1)	0,333
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	23 (62)	75 (53)	0,215	
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	17 (46)	56 (40)	0,308	
Стенокардия напряжения, n (%)	19 (51)	70 (49)	0,500	
Реваскуляризация коронарных артерий в анамнезе, n (%)	18 (49)	60 (43)	0,507	

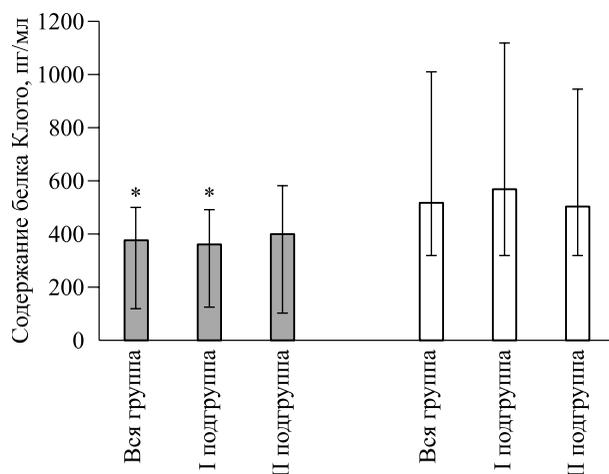


Рис. Уровень белка Клото в крови у мужчин с СД (серые столбцы) и в группе сравнения (белые столбцы) в зависимости от возраста; * – отличие от величины соответствующего показателя группы сравнения статистически значимо при $p < 0,05$

Fig. Klotho protein content in the blood in men with diabetes (grey bars) and in comparison group (white bars), depending on age; * – difference from the value of the corresponding indicator of the comparison group is statistically significant at $p < 0.05$

Таблица 2. Зависимость между содержанием белка Клото и кардиометаболическими факторами среди всех обследованных мужчин и в группе мужчин с СД

Table 2. Dependence of Klotho protein content and cardiometabolic factors among all surveyed men and in the group of men with diabetes

Показатель	Все обследованные, $n = 178$		Группа с СД, $n = 37$	
	Коэффициент Бета	p	Коэффициент Бета	p
Возраст, лет	0,003	0,972	- 0,066	0,728
Регулярная физическая нагрузка	0,375	0,0001	0,152	0,439
Сахарный диабет	-0,158	0,029	-	-
ОТ/ОБ	-0,217	0,002	- 0,385	0,078
ОХС ≥ 5 ммоль/л	0,031	0,651	- 0,157	0,435
ХС ЛВП < 1 ммоль/л	0,009	0,908	0,063	0,758
ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л	-0,145	0,050	- 0,093	0,634

Обсуждение

Полученные результаты показали, что у обследованных нами мужчин с СД более высокие ИМТ и соотношение ОТ/ОБ, они реже занимаются физическими упражнениями. Это согласуется с ранее полученными сведениями, ведь ожирение – один из наиболее распространенных факторов риска при СД, а верхний тип распределения жира у мужчин является самостоятельным фактором риска по сердечно-сосудистой патологии вне зависимости от ИМТ [12].

Мы определили, что содержание белка Клото в крови у мужчин с СД в 1,4 раза меньше, чем у лиц без СД (см. рисунок). Наши результаты согласуются с данными других исследователей, которые отмечают низкий уровень белка Клото при диабете. Так, например, L. Zhang и соавторы, обследовав более восьмисот пациентов обоего пола, выявили, что у лиц без диабета он почти в 2 раза больше, чем у пациентов с СД 2 типа

($716,0 \pm 16,5$ и $398,2 \pm 36,7$ пг/мл, $p < 0,001$) [13]. Согласно данным литературы, содержание белка Клото в крови начинает снижаться на ранних стадиях хронической болезни почек, таким образом, данный показатель может служить ранним и чувствительным маркером снижения функции почек [12, 14, 15]. В нашем исследовании получены более низкие значения белка Клото у мужчин с диабетом, у которых СКФ составляет менее 60 мл/мин/ $1,73$ см², в то время как в контрольной группе в данной ситуации наблюдалась лишь тенденция к уменьшению показателя (446 [239; 758] и 609 [359; 1112] пг/мл, $p=0,068$) несмотря на отсутствие различий по СКФ исследуемых групп. Вероятно, это обусловлено другими особенностями выборки пациентов. Так, например, мужчины без СД чаще занимались регулярными физическими упражнениями, что может способствовать повышению содержания белка Клото. S.J. Tan с соавторами выявили увеличение концентрации белка Клото с 483 [423; 766] пг/мл до 602 [514;

831] пг/мл ($p < 0,01$) сразу после физической нагрузки [16].

Как среди всех обследованных мужчин, так и среди лиц с СД мы выявили обратную корреляцию содержания белка Клото и абдоминального ожирения. М. Amitani с соавторами определили, что уровень белка Клото в крови значительно ниже у лиц с ожирением, чем у обследованных с нормальной массой тела [17]. F.J. Amaro-Gahete с соавторами обнаружили положительную связь между уровнем белка Клото в крови и индексом мышечной массы, но не выявили значимой связи с индексом жировой массы у людей среднего возраста, ведущих малоподвижный образ жизни [18]. Механизм *in vivo*, с помощью которого белок Клото может влиять на ожирение, требует дальнейшего изучения. Недавние исследования показали, что PPAR- γ , главный фактор транскрипции в дифференцировке адипоцитов, может индуцировать экспрессию белка Клото [19].

Таким образом, наши результаты демонстрируют, что содержание белка Клото связано с наличием СД, ожирением и функцией почек. Необходимы дополнительные исследования, в том числе по определению молекулярных взаимодействий, чтобы определить эффекты белка Клото на эти процессы.

Заключение

Содержание белка Клото у мужчин с СД значительно снижено, особенно у мужчин среднего возраста и у лиц, у которых СКФ составляет менее 60 мл/мин/1,73 см². У мужчин с СД концентрация белка Клото имеет отрицательную корреляцию с наличием абдоминального ожирения, многофакторный анализ свидетельствует лишь о тенденции такой ассоциации.

Список литературы / References

- Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., Gobin R., Kaptoge S., di Angelantonio E., Ingelsson E., Lawlor D.A., Selvin E., Stampfer M., Stehouwer C.D., Lewington S., Pennells L., Thompson A., Sattar N., White I.R., Ray K.K., Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010; 375 (9733): 2215–2222. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9
- Диабет. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
- Diabetes. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. [In Russian].
- Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H., Kawaguchi H., Suga T., Utsugi T., Ohyama Y., Kurabayashi M., Kaname T., Kume E., Iwasaki H., Iida A., Shiraki-Ii-

da T., Nishikawa S., Nagai R., Nabeshima Y.I. Mutation of the mouse Klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997; 390 (6655): 45–51. doi: 10.1038/36285

- Hasannejad M., Samsamshariat S.Z., Esmaili A., Jahanian-Najafabadi A. Klotho induces insulin resistance possibly through interference with GLUT4 translocation and activation of Akt, GSK3 β , and PFKf β 3 in 3T3-L1 adipocyte cells. *Res. Pharm. Sci.* 2019; 14 (4): 369–377. doi: 10.4103/1735-5362.263627

- Ohnishi M., Kato S., Akiyoshi J., Atfi A., Razaque M.S. Dietary and genetic evidence for enhancing glucose metabolism and reducing obesity by inhibiting Klotho functions. *FASEB J.* 2011; 25: 2031–2039. doi: 10.1096/fj.10-167056

- Lin Y., Sun Z. *In vivo* pancreatic β -cell-specific expression of antiaging gene Klotho: a novel approach for preserving β -cells in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2015; 64 (4): 1444–1458. doi: 10.2337/db14-0632

- Pan H.C., Chou K.M., Lee C.C., Yang N.I., Sun C.Y. Circulating Klotho levels can predict long-term macrovascular outcomes in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2018; (276): 83–90. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.006

- Inci A., Olmaz R., Sari F., Coban M., Ellidag H.Y., Sarikaya M. Increased oxidative stress in diabetic nephropathy and its relationship with soluble Klotho levels. *Hippokratia*. 2016; 20 (3): 198–203.

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

- Gu H., Jiang W., You N., Huang X., Li Y., Peng X., Dong R., Wang Z., Zhu Y., Wu K., Li J., Zheng L. Soluble Klotho improves hepatic glucose and lipid homeostasis in type 2 diabetes. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2020; (18): 811–823. doi: 10.1016/j.omtm.2020.08.002

- Śłomiński B., Ryba-Stanisławowska M., Skrzypkowska M., Gabig-Cimińska M., Myśliwiec M. A new potential mode of cardiorenal protection of KLOTTHO gene variability in type 1 diabetic adolescents. *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2020; 98 (7): 955–962. doi:10.1007/s00109-020-01918-7

- Янковская С.В., Новикова Е.Г., Епанчинцева Е.А., Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г. Ассоциация коморбидной соматической патологии с индексом массы тела и типами распределения жира у мужчин. *Сиб. науч. мед. ж.* 2020; 40 (4): 70–77. doi: 10.15372/SSMJ20200410

- Iankovskaia S.V., Novikova E.G., Epanchintseva E.A., Pinkhasov B.B., Selyatitskaya V.G. Association of comorbid somatic pathology with fat distribution type and body mass index in men. *Sibirskiy*

nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal. 2020; 40 (4): 70–77. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200410

13. 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

14. Jerin A., Mosa O.F., Kališnik J.M., Žibert J., Skitek M. Serum Klotho as a marker for early diagnosis of acute kidney injury after cardiac surgery. *J. Med. Biochem*. 2020; 39 (2): 133–139. doi:10.2478/jomb-2019-0024

15. Neyra J.A., Hu M.C. Potential application of klotho in human chronic kidney disease. *Bone*. 2017; (100): 41–49. doi: 10.1016/j.bone.2017.01.017

16. Sven-Jean T., Chu M.M., Toussaint N.D., Cai M.M.X., Hewitson T.D., Holt S.G. High-intensity physical exercise increases serum α -klotho lev-

els in healthy volunteers. *J. Circ. Biomark*. 2018; (7): 1849454418794582. doi: 10.1177/1849454418794582

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

18. Amaro-Gahete F.J., De-la-O A., Jurado-Fasoli L., Espuch-Oliver A., de Haro T., Gutiérrez Á., Ruiz J.R., Castillo M.J. Body composition and s-klotho plasma levels in middle-aged adults: a cross-sectional study. *Rejuvenation Res*. 2019; 22 (6): 478–483. doi: 10.1089/rej.2018.2092

19. Zhang H., Li Y., Fan Y., Wu J., Zhao B., Guan Y., Chien S., Wang N. Klotho is a target gene of PPAR-gamma. *Kidney Int*. 2008; 74 (6): 732–739. doi: 10.1038/ki.2008.244

Сведения об авторах:

Ольга Владимировна Тимощенко, ORCID: 0000-0002-6584-2060, e-mail: lentis@yandex.ru

Елена Михайловна Стахнева, к.б.н., ORCID: 0000-0003-0484-6540, e-mail: stahneva@yandex.ru

Юлия Игоревна Рагино, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Юрий Петрович Никитин, д.м.н., профессор, академик РАН, ORCID: 0000-0002-3932-2299, e-mail: yu.p.nikitin@gmail.com

Information about the authors:

Olga V. Timoshchenko, ORCID: 0000-0002-6584-2060, e-mail: lentis@yandex.ru

Elena M. Stakhneva, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-0484-6540, e-mail: stahneva@yandex.ru

Yulia I. Ragino, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of the RAS, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Yuri P. Nikitin, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0002-3932-2299, e-mail: yu.p.nikitin@gmail.com

Поступила в редакцию 17.11.2020

Принята к публикации 04.02.2021

Received 17.11.2020

Accepted 04.02.2021