

СОДЕРЖАНИЕ БЕЛКА КЛОТО И ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ КРОВИ  
В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ У МУЖЧИН 20–65 ЛЕТ

О.В. Тимошенко, Ю.И. Рагино, Е.М. Стахнёва, Ю.В. Щепина, Е.В. Каштанова, Л.Д. Латынцева

*НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН  
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

**Цель исследования.** Изучить особенности содержания белка Клото и липидного профиля в крови у мужчин молодого и среднего возраста. **Материал и методы.** Обследованы мужчины ( $n = 71$ ) в возрасте 20–35 лет (I группа) и 50–65 лет (II группа). У пациентов выполнены общеклиническое, антропометрическое, биохимическое и инструментальное обследования. Концентрация в сыворотке крови белка Клото измерена с помощью иммуноферментного метода ELISA. Содержание общего холестерина и его компонентов определяли энзиматическими методами. **Результаты.** Средний уровень белка Клото в сыворотке крови у мужчин в I группе составил  $687,6 \pm 222,8$  пг/мл, во II –  $1051,6 \pm 121,5$  пг/мл. Различия значительные – в 1,5 раза, но статистически не убедительные ( $p = 0,161$ ). Получена положительная корреляция между белком Клото и показателями липидного обмена: ОХС, ТГ, ХС ЛПОНП, ХС не-ЛПВП, коэффициентом атерогенности, и обратная корреляция с ХС ЛПВП. **Заключение.** Отмечена тенденция к увеличению с возрастом содержания в крови липидных компонентов – ХС не-ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, коэффициента атерогенности. Можно заключить, что у мужчин в возрасте 20–65 лет уровень белка Клото сохраняет тенденцию к повышению параллельно с увеличением липидных показателей, в частности коэффициента атерогенности.

**Ключевые слова:** белок Клото, старение, липиды, ЛП(а), коэффициент атерогенности.

Возрастная эволюция в процессе онтогенеза, как известно, сложна и многогранна. С ней связаны индивидуальные темпы старения, возникновение и особенности течения различных заболеваний. В последнее время внимание ученых привлекают регуляторные факторы, определяющие комплексную динамику многих метаболических процессов, непосредственно связанных с процессами старения. Одним из таких факторов оказался недавно открытый (1997 г.) белок Клото. Белок и ответственный за его синтез ген был назван Клото в память об одной из богинь древнегрече-

ской мифологии, которая определяет долголетие [1]. Оказалось, что белок Клото имеет многонаправленные биохимические функции. Образуется он преимущественно в сосудистом сплетении головного мозга и дистальных извитых канальцах почек, в более низких концентрациях синтезируется в некоторых тканях [2–4]. Белок Клото существует, по крайней мере, в двух формах: мембранной и секреторируемой, каждая из которых имеет различные функции. Белок Клото тесно связан с окислительными и воспалительными процессами, функциями некоторых микроэлементов [5].

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

**Рагино Юлия Игоревна** – д-р мед. наук, проф., член-кор. РАН, руководитель лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: ragino@mail.ru

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

**Щепина Юлия Владимировна** – врач ультразвуковой диагностики, научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, e-mail: yulia@shchepin.ru

**Каштанова Елена Владимировна** – д-р биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: elekastanova@yandex.ru

**Латынцева Людмила Дмитриевна** – канд. мед. наук, зав. терапевтическим отделением клиники НИИТПМ, старший научный сотрудник лаборатории неотложной кардиологии, заслуженный врач РФ, e-mail: ludmilanov2010@mail.ru

В опытах на животных выявлено, что в процессе жизненного цикла среднее содержание белка Клото в крови уменьшается. У тех индивидуумов, у которых это происходит рано и быстро, продолжительность жизни оказывается меньшей. С другой стороны, гиперэкспрессия гена Клото и большая продукция его белка у трансгенных мышей увеличивают продолжительность жизни на 20 и 30 % соответственно [6, 7].

Подобные сообщения о снижении уровня белка Клото в крови в связи с физиологическим старением показаны на людях [8]. N.M. Xiao с соавторами обследовали 112 человек в возрасте от 0 до 91 года. До 10 лет белок Клото был низким – в среднем 0,914 нм, наивысшего уровня он достигал в возрасте 30–40 лет – 1,293 нм, после 65 лет он снижался, в среднем до 0,718 нм. К 80 годам уровень сывороточного белка Клото составляет примерно половину от того, что было в 40 лет. Однако авторы отмечают, что его уровень может быть различным в одном и том же возрасте [9]. Так, среди женщин в возрасте 50–76 лет концентрация в плазме белка Клото колебалась от 281 до 770 пг/мл [10].

По данным других авторов, концентрация в сыворотке крови белка Клото в возрасте от 20 до 88 лет очень вариабельная и составляет от 239 до 1266 пг/мл (в среднем  $562 \pm 146$  пг/мл) [11]. Низкий уровень белка Клото наблюдается также при хронических заболеваниях почек, артериальной гипертензии и сахарном диабете [12]. Однако есть публикации, не подтверждающие связь белка Клото со старением и возникновением возраст-зависимых заболеваний.

Непосредственная или опосредованная связь белка Клото с липидным обменом и атерогенезом остается очень малоизученной. По некоторым данным литературы белок Клото оказывает протекторное действие на стенку сосуда и обладает антиатерогенными свойствами. Y. Kamagi с соавторами в экспериментальной модели метаболического синдрома и модели атеросклероза на apoE-дефицитных грызунах отметили, что введение белка Клото было связано с повышением уровня холестерина в плазме крови, тем не менее это не увеличивало площадь атеросклеротического поражения аорты. С другой стороны, значительно уменьшался уровень триглицеридов (ТГ) (от 2,3 до 1,6 раза,  $p < 0,05$ ) [13]. Гиперэкспрессия гена Клото у мышей с сахарным диабетом связана с повышением липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ( $0,67 \pm 0,06$  ммоль/л в группе лечения и  $0,48 \pm 0,10$  ммоль/л в контрольной группе,  $p < 0,01$ ), а статистической значимости по уровню липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) выявлено не было ( $0,44 \pm 0,08$  ммоль/л в группе лечения и  $0,45 \pm 0,10$  ммоль/л в конт-

рольной группе). Однако отмечено статистически значимое меньшее значение толщины комплекса интима медиа у мышей в группе лечения по сравнению с группой контроля ( $1,74 \pm 0,05$  и  $2,23 \pm 0,06$  мкм соответственно;  $p < 0,01$ ) [14]. При обследовании здоровых добровольцев ( $n = 50$ , средний возраст 32 года) N. Keles с коллегами предположили, что более низкие значения белка Клото являются предиктором атеросклероза. Авторы показали, что у лиц с низким уровнем белка Клото ( $338,7$  пг/мл, диапазон 278,8–430,3 пг/мл) оказались более низкие значения опосредованной потоком дилатации плечевой артерии и более высокие значения толщины комплекса интима медиа по сравнению с группой лиц, имеющих более высокое содержание белка Клото ( $613,6$  пг/мл; диапазон 501,2–772,6 пг/мл) [15]. Чтобы понять сложную роль белка Клото в регуляции уровней липидов в процессах атеросклероза, необходимы дополнительные исследования.

На первом этапе нашей работы была задача изучить особенности содержания белка Клото и липидного профиля в крови у мужчин молодого и среднего возраста.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследован 71 человек мужского пола. В первую возрастную группу включены 20 человек (средний возраст  $27,1 \pm 1,1$  ( $M \pm m$ ) года), во вторую – 51 человек (средний возраст  $55,4 \pm 0,7$  года). Все обследуемые подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен Этическим комитетом НИИТПМ.

В исследование не включали женщин, лиц с сахарным диабетом, с заболеваниями почек со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин, хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса (NYHA), с артериальной гипертензией  $\geq 160/90$  мм рт. ст., отказ от подписания информированного согласия на участие в исследовании.

У всех был собран подробный анамнез и информация о факторах хронических неинфекционных заболеваний, проанализированы симптомы соматической патологии. У пациентов неоднократно измерен уровень артериального давления (АД), проведена антропометрия, выполнены инструментальные обследования, в частности ультразвуковое обследование сердца и брахиоцефальных артерий. Венозную кровь для проведения биохимических тестов забирали утром натощак (не менее чем через 12 часов после последнего приема пищи). Центрифугирование крови выполнено на центрифуге CM-6M Elmi (Шве-

ция–Латвия) со скоростью 1200 об/мин в течение 20 минут.

Содержание общего холестерина (ОХС) и его компонентов (ТГ, ХС ЛПВП), а также глюкозы, креатинина, кальция (Са), фосфора (Р) определяли энзиматическими методами на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLabPrime 30i (Финляндия). Рассчитаны СКФ по формуле СКД-ЕРІ, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – по формуле Фридвальда (ХС ЛПНП (мг/дл) = ОХС–ХС ЛПВП–ТГ/5), холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) – по формуле: ЛПОНП = ТГ/2,2, уровень ХС не-ЛПВП – по формуле: ХС не-ЛПВП = ОХС – ХС ЛПВП, коэффициент атерогенности (КА): КА = (ОХС – ЛПВП)/ЛПВП. Заморозка и хранение биообразцов крови осуществлялись в морозильной камере «Ultra-lowfreezer» при –70 °С. Количественное содержание белка Клото в сыворотке крови измерена на фотометре 5010 v5+ (Германия) с помощью иммуноферментного метода ELISA с использованием набора для анализа растворимого белка Клото согласно инструкции изготовителя (HumanKlotho ELISA Kit, «WuhanFineBiotechCo., Ltd»). Уровень липопротеина (а) (ЛП(а)) определяли иммуноферментным методом с использованием наборов Assay-MaxHumanLp(a) ELISAAssayPro, USA. Инструментальные обследования: эхокардиография (ЭХОКГ) и дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (УЗИ БЦА) выполнены на ультразвуковом сканере TOSHIBA Aplio 500 (Япония).

Статистическую обработку результатов производили с помощью программы IBMSPSS. Значения в таблицах представлены как  $M \pm m$  и  $\sigma$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $m$  – ошибка среднего,  $\sigma$  – стандартное отклонение. Для определения силы связи использовали коэффициенты корреляции Спирмена и Пирсона. Критерием статистической достоверности был

уровень  $p < 0,05$ . Для оценки значимости различий использовали  $t$ -критерий Стьюдента с расчетом 95 % доверительного интервала.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В I группе (20 человек) среднее систолическое АД (САД) составило  $117,5 \pm 2,1$  мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) –  $75,1 \pm 1,6$  мм рт. ст. Избыточная масса тела (индекс массы тела (ИМТ) =  $25-30$  кг/м<sup>2</sup>) встречалась у 20 %, ожирение 1-й степени (ИМТ =  $30-35$  кг/м<sup>2</sup>) – у 5 %. Ни у кого из опрошенных в этой группе не выявлено отягощенной наследственности по раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Курили сигареты в настоящее время 10 %, не курили никогда 90 %. Различные дозы алкоголя употребляли 45 %.

Во II группе (51 человек) среднее САД составило  $130,1 \pm 2,5$  мм рт. ст., ДАД –  $82,9 \pm 1,7$  мм рт. ст. Избыточная масса тела встречалась у 33 %, ожирение 1-й степени – у 20 %. Средние значения ИМТ  $22,6 \pm 0,8$  кг/м<sup>2</sup>, ОТ  $95,9 \pm 1,8$  см. Курили сигареты в настоящее время 29 %, курили ранее 6 %, не курили никогда 65 %. Употребляли алкоголь в различных дозах 51 %.

Между I и II возрастными группами запротоколировали статистически значимые различия по САД, ДАД, ИМТ, окружности талии (ОТ) и соотношению окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Во II группе среднее САД и ДАД были выше на 10 %, ИМТ, ОТ и соотношение ОТ/ОБ – на 12, 10 и 6 %, чем в I группе, соответственно (табл. 1).

В уровнях липидных компонентов крови у мужчин I группы (средний возраст  $27,1 \pm 1,06$  года) получены известные для популяции средневозрастные показатели: ОХС –  $4,31 \pm 0,25$  ммоль/л, ХС ЛПНП –  $2,16 \pm 0,26$  ммоль/л, ХС не-ЛПВП –  $2,97 \pm 0,27$  ммоль/л, ХС ЛПВП –  $1,35 \pm 0,10$  ммоль/л, ТГ –  $1,62 \pm 0,28$  ммоль/л, ХС

Таблица 1

Средние значения артериального давления, некоторых антропометрических данных в возрастных группах

Показатель	Возрастная группа				
	I (средний возраст $27,1 \pm 1,1$ года), $n = 20$		II (средний возраст $55,4 \pm 0,7$ года), $n = 51$		
	$M \pm m$	$\sigma$	$M \pm m$	$\sigma$	$p_{I-II}$
САД, мм рт. ст.	$117,5 \pm 2,1$	9,6	$130,1 \pm 2,5$	17,7	<b>0,000***</b>
ДАД, мм рт. ст.	$75,1 \pm 1,6$	7,3	$82,9 \pm 1,7$	12,3	<b>0,002**</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$22,6 \pm 0,8$	3,7	$25,5 \pm 0,6$	4,2	<b>0,008**</b>
ОТ, см	$86,6 \pm 3,1$	13,9	$95,9 \pm 1,8$	12,5	<b>0,013*</b>
ОТ/ОБ	$0,91 \pm 0,02$	0,1	$0,97 \pm 0,01$	0,08	<b>0,026*</b>

Примечание.  $M$  – среднее арифметическое значение;  $m$  – ошибка среднего;  $\sigma$  – стандартное отклонение. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Средние значения белка Клото и липидных параметров в возрастных группах

Показатель	Возрастная группа				
	I (средний возраст 27,1 ± 1,1 года), n = 20I		I (средний возраст 55,4 ± 0,7 года), n = 51		
	M ± m	σ	M ± m	σ	p <sub>I-II</sub>
Белок Клото, пг/мл	687,58 ± 222,75	996,18	1051,75 ± 121,49	867,61	0,161
ОХС, моль/л	4,31 ± 0,25	1,13	4,96 ± 0,17	1,24	<b>0,043*</b>
ХС ЛПНП, моль/л	2,16 ± 0,26	1,16	2,97 ± 0,17	1,23	<b>0,014*</b>
ХС не-ЛПВП, моль/л	2,97 ± 0,27	1,22	3,81 ± 0,18	1,31	<b>0,015*</b>
ТГ, моль/л	1,62 ± 0,28	1,27	1,86 ± 0,20	1,49	0,514
ХС ЛПВП, моль/л	1,35 ± 0,10	0,46	1,14 ± 0,05	0,37	0,095
ХС ЛПОНП, моль/л	0,75 ± 0,13	0,57	0,84 ± 0,9	0,68	0,562
ЛП(а), мг/дл	26,49 ± 1,93	8,61	28,58 ± 1,35	9,76	0,380
КА	2,66 ± 0,47	2,09	4,02 ± 0,39	2,85	<b>0,031*</b>

Примечание. M – среднее арифметическое значение; m – ошибка среднего; σ – стандартное отклонение, \* – p < 0,05.

ЛПОНП – 0,75 ± 0,13 ммоль/л, ЛП(а) – 26,49 ± 1,93 мг/дл, КА – 2,66 ± 0,47. Уровень белка Клото в сыворотке крови оказался в среднем 687,58 ± 222,75 пг/мл (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) от 221,35 до 1153,8 1 пг/мл) (табл. 2).

Вторая группа мужчин была большей по числу обследованных – 51 человек в возрасте 50–65 лет (средний возраст 55,4 ± 0,7 года). В этой группе содержание в крови общего холестерина было больше, чем в первой группе – в среднем 4,96 ± 0,17 ммоль/л, ХС не-ЛПВП и ХС ЛПНП также значения больше – 3,81 ± 0,18 и 2,97 ± 0,17 ммоль/л соответственно. В остальных липидных параметрах различия с первой группой меньшие и статистически не убедительные (p ≥ 0,05). Средний уровень ХС ЛПВП явно ниже, а уровень ХС ЛПОНП выше, чем в первой группе. Коэффициент атерогенности в 1,5 раза статистически достоверно выше (p < 0,05), чем в первой группе. Таким образом, отклонения в липидном профиле крови можно оценить как изменения, хоть и не большие, в сторону гиперхолестеринемии (см. табл. 2).

Уровень белка Клото во второй группе оказался больше, чем в первой группе обследуемых, – 1051,6 ± 121,5 пг/мл (95 % ДИ от 807,7 до 1295,8 пг/мл). Различия значительные – в 1,5 раза, но статистически не убедительные (p = 0,161) при большой варибельности результатов в обеих группах, особенно в первой. К тому же количество обследованных в этой группе пока остается небольшим (см. табл. 2).

Средняя концентрация в крови наиболее интересовавших нас двух микроэлементов – фосфора и кальция – получена в пределах референсных значений: P – 1,30 ± 0,07 и 1,18 ± 0,03 ммоль/л, Са – 2,51 ± 0,03 и 2,28 ± 0,03 ммоль/л в I и II группах соответственно.

При использовании коэффициентов корреляции Спирмена и Пирсона (n = 71) выявлена достоверная слабая прямая корреляционная связь с ИМТ (p < 0,05; r < 0,3). Белок Клото показал среднюю обратную корреляционную связь с кальцием и прямую с фосфором (p < 0,01; 0,3 < r < 0,7).

По коэффициенту корреляции Пирсона обнаружена слабая прямая связь белка Клото и ОХС в сыворотке крови (p < 0,05; r < 0,3). Значимая средняя прямая корреляционная связь белка Клото в сыворотке крови и другими липидными параметрами крови определена с ТГ, ХС ЛПОНП, ХС не-ЛПВП (p < 0,01; 0,3 < r < 0,7), обратная средняя корреляционная связь – с ХС ЛПВП (p < 0,01; 0,3 < r < 0,7). Белок Клото показал достоверную прямую слабую (r Пирсона = 0,274) и среднюю (r Спирмена = 0,388) корреляцион-

Таблица 3

Корреляционные связи белка Клото в крови с данными некоторых клинических и биохимических исследований

Показатель	r Пирсона	r Спирмена
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	<b>0,218</b>	<b>0,250*</b>
ОТ, см	0,191	0,218
ОБ, см	0,147	0,171
ОТ/ОБ	0,138	0,117
САД, мм рт. ст.	0,179	0,222
ДАД, мм рт. ст.	0,113	0,215
ОХС, моль/л	<b>0,236*</b>	0,171
ХС ЛПНП, моль/л	0,085	0,064
ТГ, моль/л	<b>0,468**</b>	<b>0,452**</b>
ХС ЛПВП, моль/л	<b>-0,293**</b>	<b>-0,335**</b>
ХС не-ЛПВП, моль/л	<b>0,350**</b>	<b>0,335**</b>
ЛПОНП, моль/л	<b>0,468**</b>	<b>0,451**</b>
ЛП(а), мг/дл	0,118	0,158
КА	<b>0,274**</b>	<b>0,388**</b>
Са, ммоль/л	<b>-0,236**</b>	<b>-0,388**</b>
P, ммоль/л	<b>0,368**</b>	0,212

Примечание. \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01.

ную связь с коэффициентом атерогенности ( $p < 0,01$ ). Корреляционных связей между уровнем белка Клото и ХС ЛПНП и ЛП(а) выявлено не было (табл. 3).

Проведен многофакторный линейно-регрессионный анализ. Зависимая переменная – белок Клото, независимые переменные: возраст, ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, КА, Са, Р. Получена обратная достоверная связь уровня белка Клото в сыворотке крови с содержанием в крови Са независимо от изучаемых параметров (стандартизованный коэффициент  $\beta = -0,297$ ;  $p = 0,030$ ). Намечена тенденция прямой связи белка Клото с содержанием в крови ОХС (стандартизованный коэффициент  $\beta = 7,624$ ;  $p = 0,093$ ) и обратной связи с ХС ЛПВП (стандартизованный коэффициент  $\beta = -2,523$ ;  $p = 0,086$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Во второй возрастной группе несколько выше оказался уровень белка Клото: в 1,5 раза больше, чем в первой возрастной группе, хотя статистические различия не убедительные ( $p = 0,161$ ), но тенденция к большим значениям во II возрастной группе значительная. При статистическом анализе достоверной связи между белком Клото и возрастом выявлено не было. Подобных данных в литературе не встречается. Такой результат может быть обусловлен малочисленностью групп, но привлекает к себе внимание и требует дальнейших исследований в этом направлении.

Выявлено повышение уровня общего холестерина в сыворотке крови у мужчин в группе среднего возраста по сравнению с младшей возрастной группой. Полученная возрастная динамика уровня общего холестерина схожа с данными другим авторов, которые показывают, что уровень ОХС, ХС-нелПВП, ЛПНП у людей повышается к 50-летнему возрасту [16, 17]. Уровень ЛПНП был более высоким, а уровень ЛПВП более низким у мужчин 50–65 лет, чем в I группе, что свидетельствует о повышении риска развития атеросклероза с возрастом. Получена положительная корреляция между белком Клото и показателями липидного обмена: ОХС, ТГ, ХС ЛПОНП, ХС-нелПВП, КА, и обратная корреляция с ХС ЛПВП. Наши данные не согласуются с результатами R.D. Semba и соавторов, которые показали, что уровень белка Клото в плазме крови положительно коррелирует с холестерином ЛПВП ( $r = 0,11$ ;  $p = 0,0004$ ) и отрицательно с ТГ ( $r = -0,09$ ;  $p = 0,003$ ) [8]. Однако литературные данные по взаимосвязи белка Клото с липидными параметрами единичны, но есть ряд предположений об антиатерогенном действии белка Клото [15].

При изучении некоторых параметров минерального обмена выявлена обратная корреляционная связь белка Клото с кальцием. При многофакторном линейно-регрессионном анализе уровень белка Клото в сыворотке крови независимо от других изучаемых параметров оказался достоверно связан содержанием в крови Са. Yuji Yamazaki и соавторы в своем исследовании ( $n = 142$ , возраст  $61,1 \pm 18,5$  года) также получили обратную корреляционную связь белка Клото с кальцием в многофакторной модели [18].

### ВЫВОДЫ

Представлены результаты пилотного обследования возрастных особенностей в липидном профиле крови и уровне белка Клото. Отмечена тенденция к увеличению с возрастом содержания в крови липидных компонентов – ХС не-ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, коэффициента атерогенности. Можно заключить, что у мужчин в возрасте 20–65 лет уровень белка Клото сохраняет тенденцию к повышению параллельно с увеличением липидных показателей, в частности коэффициента атерогенности.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H. et al. Mutation of the mouse *Klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing // *Nature*. 1997. Vol. 390. P. 45–51.
2. Takeshita K., Fujimori T., Kurotaki J.K. et al. Sinoatrial node dysfunction and early unexpected death of mice with a defect of *klotho* gene expression // *Circulation*. 2004. Vol. 109, N 14. P. 1776–1782.
3. Yahata K., Mori K., Arai H. et al. Molecular cloning and expression of a novel *klotho*-related protein // *J. Mol. Med. (Berl)*. 2000. Vol. 78, N 7. P. 389–394.
4. Li S.A., Watanabe M., Yamada H. et al. Immunohistochemical localization of *Klotho* protein in brain, kidney, and reproductive organs of mice // *Cell. Struct. Funct.* 2004. Vol. 29, N 4. P. 91–99.
5. Matsumura Y., Aizawa H., Shiraki-Iida T. et al. Identification of the human *klotho* gene and its two transcripts encoding membrane and secreted *klotho* protein // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998. Vol. 242. P. 626–630.
6. Kurosu H., Yamamoto M., Clark J.D. et al. Suppression of aging in mice by the hormone *Klotho* // *Science*. 2005. Vol. 309, N 5742. P. 1829–1833.
7. Massy A., Sanchez A., Gimenez-Llort L. et al. Secreted and Transmembrane  $\alpha$ *Klotho* Isoforms Have Different Spatio-Temporal Profiles in the Brain during Aging and Alzheimer's Disease Progression // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, N 11.
8. Semba R.D., Cappola A.R., Sun K. et al. Plasma *Klotho* and cardiovascular disease in adults // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2011. Vol. 59, N 9. P. 1596–1601.
9. Xiao N.M., Zhang Y.M., Zheng Q., Gu J. *Klotho* is a serum factor related to human aging // *Chin. Med. J.* 2004. Vol. 117. P. 742–747.

10. Matsubara T., Miyaki A., Akazawa N. et al. Aerobic exercise training increases plasma Klotho levels and reduces arterial stiffness in postmenopausal women. *American Journal of Physiology // Heart Circ. Physiol.* 2014. Vol. 306, N 3. P. 348–355.
11. Yamazaki Y., Imura A., Urakawa I. Establishment of sandwich ELISA for soluble alpha-Klotho measurement: Age-dependent change of soluble alpha-Klotho levels in healthy subjects // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010. Vol. 398, N 3. P. 513–518.
12. Милованова Л.Ю., Козловская Л.В., Милованов Ю.С., Бобкова И.Н., Добросмыслов И.А. Механизмы нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической болезнью почек. Роль фактора роста фибробластов-23 (fgf-23) и Klotho // *Терапевт. арх.* 2010. Т. 82, № 6. С. 66–72.
13. Kamari Y., Fingrut O., Shaish A., Almog T. et al. The Effect of Klotho Treatment on Atherogenesis, Blood Pressure, and Metabolic Parameters in Experimental Rodent Models // *Horm. Metab. Res.* 2016. Vol. 48, N 3. P. 196–200.
14. Shu L., Chen M., Wen M., Huang C., Xu J. Study of klotho gene transfer for the protective effect of the coronary of diabetic rats // *Pak. J. Pharm. Sci.* 2014. Vol. 27 (Suppl. 6). P. 2095–2099.
15. Keles N., Caliskan M., Dogan B., Keles N.N. et al. Low Serum Level of Klotho Is an Early Predictor of Atherosclerosis // *Tohoku J. Exp. Med.* 2015. Vol. 237, N 1. P. 17–23.
16. Никитин Ю.П., Макаренкова К.В., Малютина С.К. Многолетние тренды основных липидных параметров крови в сибирской популяции // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014. Т. 13, № 3. С. 32–35.
17. Шабалин А.В., Воевода М.И., Черных Н.И., Пентегова В.А., Рагино Ю.И. и др. Долгожительство – модель изучения процесса старения // *Бюл. СО РАМН.* 2006. № 4 (122). С. 11–21.
18. Yamazaki Y., Imura A., Urakawa I., Shimada T. et al. Establishment of sandwich ELISA for soluble alpha-Klotho measurement: Age-dependent change of soluble alpha-Klotho levels in healthy subjects // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010. Vol. 398, N 3. P. 513–518.

#### THE KLOTHO PROTEIN CONTENT AND LIPID BLOOD PROFILE BY AGE IN MEN 20–65 YEARS

O.V. Timoshchenko, Yu.I. Ragino, E.M. Stakhneva, Yu.V. Shchepina, E.V. Kashtanova<sup>1</sup>, L.D. Latyntseva

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

**Purpose of the study.** To study the special of protein Klotho and lipid profile in blood in young men and middle-aged men. **Material and methods.** Men ( $n = 71$ ) at the age of 20–35 years old (I group) and 50–65 years old (II group) were examined. Patients underwent general clinical, anthropometric, biochemical and instrumental examinations. The concentration in the blood serum of the Klotho protein was measured by the immunoenzyme technique ELISA. The content of total cholesterol and its components was determined by enzymatic methods. **Results.** The mean serum of protein Klotho in men I group was  $687.6 \pm 222.8$  pg/ml, in II –  $1051.6 \pm 121.5$  pg/ml. The differences are significant – 1.5 times, but statistically unconvincing ( $p = 0.161$ ). A positive correlation was obtained between the protein Klotho and lipid metabolism indices: TC, TG, VLDL, non-LDL cholesterol, atherogenic index and inverse correlation with HDL-cholesterol. **Conclusion.** There is a tendency to increase with age the content of lipid components in the blood – non-HDL cholesterol, LDL-cholesterol, VLDL and atherogenic index. It can be concluded that, at the age of 20–65 years, the level of protein Klotho remains a tendency to increase in parallel with an increase in lipid parameters, in particular, the atherogenic index.

**Keywords:** Klotho protein, aging, lipids, Lp(a), atherogenic index.

*Статья поступила 1 августа 2018 г.,  
принята в печать 10 сентября 2018 г.*