

37. Van der Wielen M., Van Damme P., Chlibek R., Smetana J., von Sonnenburg F. Hepatitis A/B vaccination of adults over 40 years old: comparison of three vaccine regimens and effect of influencing factors. *Vaccine*, 2006, vol. 24, no. 26, pp. 5509–5515. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.04.016.
38. WHO. Obesity and Overweight. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed 01 March 2021).
39. Xie L., Ortega M. T., Mora S., Chapes S. K. Interactive changes between macrophages and adipocytes. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2010, vol. 17, no. 4, pp. 651–659.
40. Yang H., Youm Y. H., Vandannagsar B., Rood J., Kumar K. G., Butler A. A., Dixit V. D. Obesity accelerates thymic aging. *Blood*, 2009, vol. 114, no. 18, pp. 3803–3812.
41. Yang S., Tian G., Cui Y., Ding C., Deng M., Yu C., Xu K., Ren J., Yao J., Li Y., Cao Q., Chen P., Xie T., Wang C., Wang B., Mao C., Ruan B., Jiang T., Li L. Factors influencing immunologic response to hepatitis B vaccine in adults. *Sci Rep.*, 2016, vol. 6, 27251. doi: 10.1038/srep27251.
42. Ylöstalo P., Suominen-Taipale L., Reunanen A., Knuutila M. Association between body weight and periodontal infection. *J. Clin. Periodontol.*, 2008, vol. 35, no. 4, pp. 297–304.
43. Young K. M., Gray C. M., Bekker L. G. Is obesity a risk factor for vaccine nonresponsiveness? *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 12. doi:10.1371/journal.pone.0082779.
44. Ziegler H. D., Ziegler P.B. Depression of tuberculin reaction in mild and moderate protein-calorie malnourished children following BCG vaccination. *Johns Hopkins Med. J.*, 1975, vol. 137, no. 2, pp. 59–64.
45. Zimmermann P., Curtis N. Factors that influence the immune response to vaccination. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2019, vol. 32, no. 2, pp. e00084-18. doi: 10.1128/CMR.00084-18.

14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки)

УДК 616.153.96-071

DOI 10.17021/2021.16.2.26.36

© Л.В. Заклякова, Е.Г. Овсянникова, Б.Н. Левитан,  
Б.А. Шамгунова, И.Ю. Петелина, М.Ю. Болгова, М.А. Вознюк, 2021

## БЕЛОК КЛОТНО В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Заклякова Людмила Владимировна**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-621-53-52, e-mail: zaklagma@yandex.ru.

**Овсянникова Елена Георгиевна**, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой профилактической медицины и здорового образа жизни, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-988-062-00-78, e-mail: elenaagma@mail.ru.

**Левитан Болеслав Наумович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-616-91-85, e-mail: bolev@mail.ru.

**Шамгунова Белла Амановна**, доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-091-78-95, e-mail: bshamgunova@gmail.com.

**Петелина Илона Юрьевна**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-096-68-15, e-mail: piy2008@yandex.ru.

**Болгова Мария Юрьевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-183-80-29, e-mail: marybolgova@gmail.com.

**Вознюк Максим Алексеевич**, ассистент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-964-883-23-00, e-mail: tayson.91@mail.ru.

Представлен анализ открытого в 1997 г. японским ученым М. Куро-о гена долголетия *klotho*. С этого момента до наших дней исследуемый белок был изучен на экспериментальных моделях у животных и людей в клинической практике, в том числе в норме и патологии. Рассмотрены вопросы патогенетического влияния *klotho* на развитие хронической болезни почек, некоторых сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета (часто взаимосвязанных) – главных причин неинфекционной пандемии XXI столетия. Доказана неоспоримая роль различной концентрации этого белка при прогрессировании указанных заболеваний. Обозначены доступные в практическом здравоохранении возможности современной лабораторной диагностики определения *klotho* в крови и моче. Описано влияние некоторых препаратов, положительно воздействующих на увеличение в крови концентрации изучаемого белка.

**Ключевые слова:** *klotho*, диагностика, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания.

## KLOTHO PROTEIN IN CLINICAL PRACTICE

**Zaklyakova Lyudmila V.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-908-621-53-52, e-mail: zaklagma@yandex.ru.

**Ovsyannikova Elena G.**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-988-062-00-78, e-mail: elenaagma@mail.ru.

**Levitan Boleslav N.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-908-6169185, e-mail: bolev@mail.ru.

**Shamgunova Bella A.**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-091-78-95, e-mail: bshamgunova@gmail.com.

**Petelina Iona Yu.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-096-68-15, e-mail: piy2008@yandex.ru.

**Bolgova Mariya Yu.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-183-80-29, e-mail: marybolgova@gmail.com.

**Voznyuk Maksim A.**, Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-964-883-23-00, e-mail: tayson.91@mail.ru.

An analysis of the longevity gene *klotho*, discovered in 1997 by the Japanese scientist M. Kuro- o, is presented. From that moment to the present day, the protein under study has been investigated in experimental models in animals and humans in clinical practice, including in normal pathology. The questions of the pathogenetic influence of *klotho* on the development of chronic kidney disease, some cardiovascular diseases and diabetes mellitus (often interrelated) - the main causes of the non-infectious pandemic of the XXI century are considered. The undoubted role of different concentrations of this protein in the progression of these diseases has been proven. The possibilities of modern laboratory diagnostics for the determination of *klotho* in blood and urine, available in practical health care, are indicated. The impact of some drugs that have a positive effect on increasing the concentration of the protein under study in the blood is described.

**Key words:** *klotho*, diagnosis, chronic kidney disease, diabetes mellitus, cardiovascular diseases.

**Введение.** В современном мире все чаще причиной инвалидизации, нетрудоспособности, раннего старения и падения качества жизни становятся хронические заболевания, среди которых лидируют болезни сердечно-сосудистой системы, почек и сахарный диабет 2 типа (СД2). Эти заболевания характеризуются системным воспалением, что приводит к фенотипическому старению. Одним из важнейших маркеров этого процесса в настоящее время является белок *klotho*. В статье рассматривается его потенциальная роль в патогенезе нарушенной толерантности к глюкозе, а также возможности использования в качестве маркера эффективности фармакотерапии. В обзоре приведены данные исследований о влиянии некоторых лекарственных средств на концентрацию белка  $\alpha$ -*klotho* в крови и возможные последствия таких изменений [21].

В представленном литературном обзоре проанализировано 46 источников оригинальных исследований (7 отечественных и 39 иностранных авторов).

В 1997 г. японские исследователи в эксперименте на мышах случайно повредили локус гена, находящегося по соседству с исследуемым геном. Этот ген, ассоциированный авторами как ген долголетия, назван *klotho* в честь греческой богини судьбы, плетущей нить жизни.

У человека ген *klotho* расположен на хромосоме 13q12 [10, 12, 24]. Мыши с полным нокаутом *klotho* (*klotho*<sup>-/-</sup>) в возрасте 3–4 недель не проявляли каких-либо отклонений от нормы, однако в дальнейшем их развитие прекращалось, смерть наступала в возрасте 8–9 недель. Кроме того, особи *klotho*<sup>-/-</sup> демонстрировали поражение мышцы сердца, бесплодие, атрофию кожи и тимуса, склероз артерий, эктопические кальцификаты, снижение функции почек, гипогонадизм, эмфизему легких, нарушение когнитивных способностей, то есть неожиданно проявляли признаки старения. И все наоборот – избыточная экспрессия гена *klotho*, впервые установленного у мышей, приводила к увеличению продолжительности жизни.

В настоящее время известно три семейства *klotho*:  $\alpha$ -*klotho*,  $\beta$ -*klotho* и  $\gamma$ -*klotho*. Наиболее изученными являются  $\alpha$ -*klotho*, активирующий фактор роста фибробластов (Fibroblast Growth Factor (FGF) – FGF23, и  $\beta$ -*klotho*, активирующий FGF19 и FGF21. Белок *klotho* синтезируется организмом человека и высших животных в сосудистом сплетении головного мозга и в качестве гормона выявляется в спинномозговой жидкости, в крови (гуморальный фактор) и снижается с возрастом.  $\alpha$ -*klotho* контролирует взаимодействие мозга и иммунной системы [23, 39]. Экспрессируется белок  $\alpha$ -*klotho* и в репродуктивных органах мышей – в зрелых половых клетках (действуют не только в качестве гуморального фактора) [33]. Самый большой синтез белка  $\alpha$ -*klotho* у человека происходит в дистальных и проксимальных канальцах почек [19].

**Klotho и хроническая болезнь почек (ХБП).** К настоящему времени установлена зависимость между старением мышей и снижением концентрации белка  $\alpha$ -*klotho* в почках [43]. Факт его наибольшей продукции в этом органе стал центральным в научных работах. В 2001 г. проведены исследования почек у 10 больных людей с клинически и гистологически доказанной хронической почечной недостаточностью. Продукция белка  $\alpha$ -*klotho* оказалась значительно сниженной во всех почках, на основании чего высказано мнение о ренопротективном значении данного белка и возможности использования его для диагностики прогрессирующего процесса [23].

В последние два десятилетия отмечается устойчивая тенденция к увеличению количества пациентов с поражениями почек, что является общемировой проблемой, обусловленной ростом заболеваемости сахарным диабетом, ожирением, артериальной гипертензией. В современной нефрологии внимание исследователей привлечено к новым биомаркерам ХБП: белку  $\alpha$ -*klotho* и фактору роста фибробластов FGF23, которые принимают участие в метаболизме фосфата, кальция и витамина D. В костях секретируется FGF23, который действует на почки, подавляет реабсорбцию фосфата и синтез витамина D [17]. Дисбаланс гормональной регуляции кальций-фосфатного метаболизма при ХБП приводит к развитию минеральных и костных нарушений: гиперфосфатемии, кальцификации сосудов и аорты, вторичному гиперпаратиреозу. Неорганический фосфат является существенным компонентом клеточного метаболизма, а его повышение отчетливо связано с увеличением риска смерти в популяции [30].

FGF23 был идентифицирован около 20 лет назад как гуморальный фактор, участвующий в развитии некоторых гипофосфатемических заболеваний. В настоящее время доказано, что FGF23 продуцируется костью и работает как гормон для снижения уровней фосфата и 1,25-дигидроксивитамина D за счет связывания с рецепторным комплексом *klotho*-FGF, является одним из ключевых факторов в развитии ХБП и нарушений минерального обмена. При ХБП поражение костей чаще всего может проявляться в переломах (бессимптомных) и болях. Осложнения переломов (инфекции, ограничение подвижности) ведут к потере самостоятельности, что в совокупности приводит к увеличению смертности [2, 3, 13, 38]. Скелет человека – это огромный орган, который не только служит опорой для прикрепления мышц, но и выполняет определенные функции в минеральном обмене. В частности, секретируемый в костях FGF23 и секретируемый почками  $\alpha$ -*klotho* имеют решающее значение для поддержания минерального метаболизма. Самые выраженные нарушения возникают при ХБП: повышение в крови концентрации FGF23 и снижение  $\alpha$ -*klotho*, что вносит значительный вклад в дисфункцию множества органов, повышая вероятность смерти [20, 36].

Важную роль в кальциево-фосфорном обмене играет активная форма витамина D – кальцитриол. В результате эксперимента на животных и исследования больных ХБП, выявлено, что минеральный метаболизм неразрывно связан с метаболизмом костей, поэтому нарушения витамина D были вовлечены в развитие минеральных и костных проявлений хронической почечной недостаточности.

Дефицит витамина D может быть связан с почечным вторичным гиперпаратиреозом, который является типичным проявлением ХБП на поздних стадиях [11]. Секретию паратгормона стимулирует гипокальциемия, низкий уровень кальцитриола (D-гормон) и гиперфосфатемия. Причинами гипокальциемии является уменьшение всасывания кальция в кишечнике. Гиперпаратиреоз усиливает резорбцию кальция из костей. Повышение уровня паратгормона и снижение кальцитриола в сыворотке крови происходит уже на II стадии ХБП. Все биохимические показатели кальциево-фосфорного обмена связаны с выживаемостью пациентов. У больных ХБП I–V стадий показано неблагоприятное влияние гиперпаратиреоза на выживаемость и положительный эффект терапии препаратами холекальциферола [18, 43]. Учитывая значимые плейотропные эффекты витамина D, связанные со снижением риска сердечно-сосудистой патологии, развития опухолей и другими положительными эффектами, целесообразно базовое определение уровня 25(OH) D с последующим контролем 1 раз в год у пациентов с ХБП III–IV стадий [2].

Знания о происхождении, природе и влиянии фосфатных, FGF23 и  $\alpha$ -klotho нарушений имеют решающее значение для понимания патофизиологии и тактики лечения ХБП [14, 27]. Внимание исследователей сосредоточено на патофизиологическом влиянии  $\alpha$ -klotho при ХБП на развитие внепочечных осложнений, применении определения концентрации  $\alpha$ -klotho в сыворотке крови в качестве диагностического и прогностического биомаркера прогрессирования ХБП с целью лечения пациентов и предотвращения последствий коморбидности. ХБП при снижении скорости клубочковой фильтрации до 75 мл/мин (что соответствует II стадии) приводит к риску возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и летального исхода [46].

В настоящее время существуют доступные для практического применения лабораторные методы исследования по определению твердофазным сэндвич-методом ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) концентрации растворимого белка  $\alpha$ -klotho в сыворотке/плазме с чувствительностью 6,15 пг/мл и областью определения 93,75–6 000 пг/мл, а также концентрации FGF23 в сыворотке крови и моче с чувствительностью 0,78 пг/мл и областью определения 3,12–200 пг/мл. При снижении скорости клубочковой фильтрации постепенно уменьшается и уровень  $\alpha$ -klotho. С возрастом снижается концентрация  $\alpha$ -klotho, поэтому в результаты исследований следует вносить возрастные поправки [16, 25, 41, 46]. Дефицит  $\alpha$ -klotho при ХБП усиливает старение почечных канальцев и сосудистых клеток, нарушая ангиогенез и васкулогенез, что говорит о защитной роли  $\alpha$ -klotho при кальцификации сосудов и ХБП. При диагностике ХБП необходимо учитывать кальцификацию артерий, клапанного аппарата сердца, миокарда, мягких тканей, которая ускоряется по мере прогрессирования заболевания в связи с потерей массы функционирующих нефронов [31].

В отличие от  $\alpha$ -klotho, фактор роста фибробластов FGF23 повышается на ранних стадиях ХБП и служит предиктором неблагоприятного клинического исхода. При достижении конечной стадии почечной недостаточности концентрация FGF23 в несколько десятков раз превышает норму [15, 42].

В России опубликованы данные научно-исследовательских работ по изучению циркулирующих в крови морфогенетических белков – FGF23 и белка  $\alpha$ -klotho – у пациентов с ХБП на различных стадиях. С помощью обширного клинического материала доказано, что величины концентрации белка  $\alpha$ -klotho и FGF23 в сыворотке крови являются ранними диагностическими маркерами, опережающими повышение сывороточной концентрации фосфора и интактного паратиреоидного гормона, это важно для прогнозирования осложнений ХБП и своевременной их терапии [5, 6].

За рубежом проведены экспериментальные работы на мышах с введением рекомбинантного растворимого  $\alpha$ -klotho, которое способствовало уменьшению почечного фиброза [39].

**Klotho и сердечно-сосудистая система.** Ускоренное поражение сосудов при сниженных концентрациях  $\alpha$ -klotho в крови является наиболее частым осложнением таких распространенных заболеваний, как сахарный диабет и ХБП. Это повлекло за собой развитие в XX веке глобальной эпидемии неинфекционного характера – выраженному и прогрессирующему росту заболеваний сердечно-сосудистой системы. Растворимый klotho оказывает системное действие на сосудистую систему, проявляет противовоспалительные эффекты и вызванное оксидом азота (NO) расширение сосудов. Опубликовано значительное количество работ, свидетельствующих о том, что дефицит  $\alpha$ -klotho ведет к атеросклеротическому поражению сосудов, развитию ишемической болезни сердца (инфаркт миокарда) и гипертрофии левого желудочка. Следовательно, участие  $\alpha$ -klotho в сигнальных путях и регуляции нормального клеточного метаболизма может быть решающим фактором в защите сердечно-сосудистой системы [13, 29, 32, 37, 40].

Кальцификация сосудов может происходить в зоне как интимы, так и меди. В первом случае она становится составляющей ускоренного течения атеросклеротического процесса, приводящего к стенокардии и инфаркту миокарда, а также к нарушениям мозгового кровообращения. Во втором случае кальцификация вызывает ригидность стенок артерий, увеличение скорости пульсовой волны и пульсового давления, что в итоге приводит к гипертрофии левого желудочка и сердечной недостаточности. На большом клиническом материале диссертационного исследования при хронической почечной недостаточности выявлена корреляционная связь между степенью артериальной гипертензии, выраженностью ремоделирования левого желудочка, частотой кальциноза сердца и магистральных артерий с концентрацией  $\alpha$ -klotho и FGF23 [6]. Концентрация  $\alpha$ -klotho в сыворотке крови менее 387 пг/мл свидетельствует о повышении риска кальцификации миокарда и ассоциируется с риском летального исхода [2, 6, 9].

Большое проспективное исследование, проводившееся в течение 6 лет, включало в себя изучение  $\alpha$ -klotho у мужчин и женщин в возрасте 65 лет и старше. За указанный период умерли 24,1 % пациентов, причем самый низкий показатель смертности отмечен у больных с высокой концентрацией  $\alpha$ -klotho ( $> 763$  пг/мл), а самый высокий – с низкой концентрацией  $\alpha$ -klotho ( $< 575$  пг/мл). У последней группы выявлена ассоциация с несколькими фенотипическими признаками старения: более низкое содержание кальция в костях, более низкая концентрация липопротеидов высокой плотности, более высокое содержание триглицеридов в крови, выраженные когнитивные нарушения [1]. Однако доказанные факты влияния растворимого  $\alpha$ -klotho не определяют точных механизмов этого воздействия, что дает основание для проведения дальнейших исследований [39].

Установлено также, что активация белка  $\beta$ -klotho (белок FGF21) оказывает защитное действие на мышечные клетки сердца. При ожирении характерна устойчивость к FGF21, которая вызвана ингибированием  $\beta$ -klotho сигнальным белком воспалительных клеток – фактором некроза опухоли- $\alpha$  [37].

**Klotho и СД2.** Эндокринная система играет решающую роль в патофизиологии старения и связанных с ним заболеваний, включая СД2, рак, атеросклероз и ХБП. Каждый пятый человек в возрасте 65 лет страдает СД2, поэтому терапевтическое влияние на FGF-klotho может иметь эффект в различных системах [28]. В эксперименте на животных и человеке обнаружено воздействие  $\alpha$ -klotho на показатели, увеличивающие продолжительность жизни и улучшающие когнитивные способности. Проанализированы функции белков семейства klotho в качестве облигатных рецепторов для эндокринных FGF. М. Куро-о представил обсуждение их потенциальной связи с возраст-зависимыми заболеваниями [26].

Хронические заболевания, в том числе и СД2, сопровождаются системным воспалением, что значительно сокращает продолжительность жизни и приводит к фенотипическому старению. Гены семейства белка klotho ( $\alpha$ -klotho и  $\beta$ -klotho) функционируют при помощи регулирования тканеспецифичной активности факторов роста фибробластов, тем самым воздействуя на энергетический метаболизм. Таким образом, данный белок можно рассматривать как потенциальную мишень для лекарственного воздействия в терапии СД2. Для метаболических нарушений при СД2 характерна гипергликемия, преимущественно связанная со снижением чувствительности клеточных рецепторов к инсулину [16].

На лабораторных мышах с СД2 выявлено патогенетическое влияние экспрессии белка  $\alpha$ -klotho в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы: снижается уровень гликемии, повышается толерантность к глюкозе. Выявленная обратная корреляция между уровнями гликемии и экспрессией генов белка  $\alpha$ -klotho в тканях организма позволяет полагать, что данный белок вовлечен в патогенез развития СД и его осложнений [8, 46]. Управление экспрессией белка  $\alpha$ -klotho в организме человека является перспективным способом обратить вспять патогенетические механизмы СД2. Патологические процессы, в которые вовлечен белок  $\alpha$ -klotho, могут быть связаны с ролью белка в регулировании эффектов инсулина через соматомедин Си в синтезе NO. Белок способен ингибировать фосфорилирование тирозина инсулиновых рецепторов, влияющих на уровень инсулина и внутриклеточную передачу сигналов ИФР-1, что в конечном итоге приводит к инсулинорезистентности.

Концентрации  $\alpha$ -klotho и  $\beta$ -klotho определены на большом клиническом материале у пациентов с СД2, осложненным диабетической нефропатией, невропатией и «диабетической стопой» при наличии не менее двух осложнений по сравнению с большой группой здоровых людей. Самая низкая концентрация klotho выявлена у больных с диабетической нефропатией [44]. FGF23 выполняет несколько эндокринных функций – регуляцию гомеостаза фосфатов, кальция и витамина D. Нарушение оси FGF23-klotho связано не только с ХБП, но и с сосудистыми и скелетными поражениями, которые в основном вызваны измененным обменом фосфатов.

Исследования последних лет выявили тесную взаимосвязь между экспрессией белка  $\alpha$ -klotho и СД2, нарушенным липидным обменом, поражением почек и кардиоваскулярными заболеваниями [8, 13]. Пациенты с СД2 в силу полиорганности заболевания имеют универсальное поражение сосудов (микро- и макроангиопатии), а также ввиду возраста подвержены различным осложнениям, что, в свою очередь, значительно ухудшает качество жизни и увеличивает уровень риска летального исхода. В специальной литературе описаны патогенетические особенности васкулярной кальцификации слоев сосудистой стенки на молекулярном уровне (дисфункция микроорганелл, гиперфрагментация митохондрий) при нарушении метаболизма кальция и фосфора [31].

**Влияние лекарственных средств на белок klotho.** Осуществляя практическую деятельность, важно понимать, какие лекарственные средства и каким образом влияют на состояние пациентов с ХБП, нарушениями сердечно-сосудистой системы и СД2, учитывая мониторинг концентрации  $\alpha$ -klotho в крови. При названных заболеваниях ген подавления старения  $\alpha$ -klotho выполняет потенциально защитную функцию. Опубликованы исследования по положительному влиянию *сартанов* при заболевании СД2 (повышение концентрации белка  $\alpha$ -klotho в сыворотке крови) [22, 46]. При сравнительном изучении влияния сартанов на артериальную гипертензию доказано преимущество телмисартана перед валсартаном [45]. В ретроспективном рандомизированном перекрестном исследовании у пациентов с СД2 сравнивали лечебный эффект от применения лозартана и квинаприла. Установлено, что только лозартан увеличивал на 23 % (с 542 до 668 пк/мл) уровень концентрации  $\alpha$ -klotho в плазме крови [34].

Изучено влияние применения *пентоксифиллина* больными СД2 с ХБП 3–4 стадий, получены положительные результаты. Оценивали TNF- $\alpha$  и  $\alpha$ -klotho до и после 1 года приема пентоксифиллина. Влияние на экспрессию  $\alpha$ -klotho было изучено на культивируемых клетках почечных канальцев. Пентоксифиллин повышал уровень  $\alpha$ -klotho в крови и предотвращал снижение экспрессии  $\alpha$ -klotho *in vitro* (в культуре культивируемых клеток почечных канальцев). Применение пентоксифиллина привело к снижению уровня TNF- $\alpha$  в сыворотке крови и повышению  $\alpha$ -klotho в сыворотке крови и в моче. В клетках почечных канальцев пентоксифиллин предотвращал снижение экспрессии  $\alpha$ -klotho, вызванное воспалительными цитокинами или альбумином.

Выявлено положительное влияние *метформина*, который снижает проявления окислительного стресса, активирует ферменты антиоксидантной защиты и обладает ангиопротекторным действием, независимым от гипогликемического действия препарата [7, 35].

Противоатеросклеротические средства – *статины*, применяемые в комбинированной терапии кардиоваскулярной патологии, также увеличивают содержание белка  $\alpha$ -klotho [46].

Лучшим в настоящее время *фосфатсвязывающим препаратом является севеламера (карбонат или гидрохлорид)*. Его преимущества заключаются в отсутствии содержания кальция, снижении уровня холестерина липопротеидов низкой плотности. Установлено также, что препарат не вызывает развитие ацидоза. Недостатками препарата являются высокая стоимость, побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, необходимость приема большого количества таблеток. Использование севеламеры достоверно уменьшает риск развития смерти от сердечно-сосудистых причин и увеличивает продолжительность жизни [4].

**Заключение.** Прошло более 20 лет с момента эпохального открытия японским ученым М. Куго-о гена долголетия klotho, свойства которого неоспоримо доказаны экспериментальными исследованиями и подтверждены клинической практикой. Открытие гена klotho является стимулом для дальнейших научных исследований, предпринимаемых для осуществления мечты человечества о продлении жизни.

Укорочение продолжительности жизни связано со многими причинами, в том числе с развитием неинфекционной пандемии XXI столетия за счет роста сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек и сахарного диабета 2 типа. Достигнуты успехи в изучении роли белка  $\alpha$ -klotho и фактора FGF23 при прогрессировании хронической болезни почек с разработкой методов лабораторной диагностики, доступных для практического здравоохранения. Определены возможности klotho в метаболизме фосфата, кальция и витамина D. Выяснена роль белка  $\alpha$ -klotho при успешном влиянии лекарственной терапии на звено фосфорно-кальциевого обмена. Доказано, что снижение уровня белка  $\alpha$ -klotho, ассоциированное с потерей массы нефронов при хронической болезни почек, способствует развитию кальцификации артерий, клапанов сердца, миокарда с возникновением соответствующей клинической картины и большого вклада в смертность. Определен повышенный риск развития сосудистой и внесосудистой кальцификации – снижение показателей  $\alpha$ -klotho в сыворотке

крови менее 387 пг/мл. Доказано патогенетическое значение белка  $\alpha$ -klotho как в развитии сахарного диабета 2 типа и его осложнений, так и в его компенсации. Приведена доказательная база по ряду лекарственных препаратов, повышающих уровень изучаемого белка при хронической болезни почек, сахарном диабете 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваниях. Обнадеживают приведенные результаты экспериментальных работ на мышах по введению растворимого  $\alpha$ -klotho. К настоящему времени лекарственных форм  $\alpha$ -klotho для клинической практики не зарегистрировано.

### Список литературы

1. Веремеенко, Д. Е.  $\alpha$ -Klotho – маркер риска фиброза и кальцификации, когнитивных нарушений и смертности, регулируемый аэробными тренировками. Справочный портал nestarenie RU / Д. Е. Веремеенко. – Режим доступа: <https://nestarenie.ru/klotho.html>, дата обращения: 20.04.2021.
2. Волгина, Г. В. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек (Российское диализное общество) / Г. В. Волгина, В. А. Добронравов, Л. Я. Рожинская, А. В. Смирнов, Н. А. Томилина, Г. Д. Шостка, В. А. Анашкин, А. М. Андрусев, Р. П. Герасимчук, А. Ю. Земченков, Г. А. Дюбанова, А. Г. Строков, В. Ю. Шило // Нефрология и диализ. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 33–51.
3. Волков, М. Биохимические показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с хронической болезнью почек 1–5 стадий / М. Волков // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 49–51.
4. Колбин, А. С. Анализ медицинской технологии коррекции гиперфосфатемии при хронической болезни почек / А. С. Колбин, А. А. Курьлев, О. Н. Котенко, Г. В. Волгина // Качественная клиническая практика. – 2013. – № 3. – С. 2–12.
5. Милованова, Л. Ю. Значение морфогенетических белков FGF-23 и Klotho как предикторов прогноза хронической болезни почек / Л. Ю. Милованова, Ю. С. Милованов, Л. В. Козловская, Н. А. Мухин / Терапевтический архив. – 2014. – № 4. – С. 36–44.
6. Плотникова, А. А. Клиническое значение определения сывороточной концентрации морфогенетических белков FGF-23 и Klotho у больных хронической почечной недостаточностью : дис. ... канд. мед. наук / А. А. Плотникова. – Челябинск, 2018. – 128 с.
7. Сорокина, Ю. А. Влияние лекарственных средств на уровень белка Клото / Ю. А. Сорокина, А. А. Мосина, А. Д. Постникова, Л. В. Ловцова, Е. В. Макарова, О. В. Занозина // Международный научно-исследовательский журнал. – 2020. – № 12–2 (102). – С. 142–145. doi: 10.23670/IRJ.2020.102.12.061.
8. Ark, J. Circulating alpha – klotho levels are not disturbed in patients with type 2 diabetes with and without macrovascular disease in the absence of nephropathy / J. Ark, H. P. Hammes, M. Dijk, C. Lexis, I. Horst, C. Zeebregts, M. Vervloet, B. Wolffenbuttel, H. Goor, J. Hillebrands // Cardiovasc Diabetol. – 2013. – № 12. – P. 116. doi: 10.1186/1475-2840-12-116.
9. Brandenburg, V. Relationship between sclerostin and cardiovascular calcification in hemodialysis patients : a cross-sectional study / V. M. Brandenburg, R. Kramann, R. Koos, T. Krüger, L. Schurgers, G. Mühlenbruch, S. Hübner, U. Gladziwa, C. Drechsler, M. Ketteler // BMC Nephrol. – 2013. – № 14. – Article number: 219. doi: 10.1186/1471-2369-14-219.
10. Buchanan, S. Klotho, Aging, and the Failing Kidney / S. Buchanan, E. Combet, P. Stenvinkel, P. G. Shiels // Front Endocrinol (Lausanne). – 2020. – Vol. 11. – 560. doi: 10.3389/fendo.2020.00560.
11. Chacar, F. C. Vitamin D Metabolism and Its Role in Mineral and Bone Disorders in Chronic Kidney Disease in Humans, Dogs and Cats / F. C. Chacar, M. M. Kogika, R. V. A. Zafalon, M. A. Brunetto // Metabolites. – 2020. – Vol. 10, № 12. – 499. doi: 10.3390/metabo10120499.
12. Cheikhi, A. Klotho : An Elephant in Aging Research / A. Cheikhi, A. Barchowsky, A. Sahu, S. N. Shinde, A. Pius, Z. J. Clemens, H. Li, C. A. Kennedy, J. D. Hoeck, M. Franti, F. Ambrosio // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. – 2019. – Vol. 74, № 7. – P. 1031–1042. doi: 10.1093/gerona / glz061.
13. Chung, C.  $\alpha$ -Klotho expression determines nitric oxide synthesis in response to FGF-23 in human aortic endothelial cells / C. P. Chung, Y. C. Chang, Y. Ding, K. Lim, Q. Liu, L. Zhu, W. Zhang, T. S. Lu, G. Molostvov, D. Zehnder, L. L. Hsiao // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 5. – e0176817. doi:10.1371 / journal.pone.0176817.
14. Couser, W. G. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases / W. G. Couser, G. Remuzzi, S. Mendis, M. Tonelli // Kidney Int. – 2011. – № 12. – P. 1258–1270. doi: 10.1038 / ki.2011.368.
15. Cozzolino, M. Vascular calcification and uremia : what do we know? / M. Cozzolino, S. Mazzaferro, F. Pugliese, D. Brancaccio // Am. J. Nephrol. – 2008. – Vol. 28, № 2. – P. 339–346.
16. Dongming, F. Serum klotho protein levels and their correlations with the progression of type 2 diabetes mellitus / F. Dongming, W. Hongfei, D. Xianggui, Y. Yang, X. Pang, Y. Xu // J. Diabetes Complications. – 2017. – Vol. 31, № 3. – P. 594–598.
17. Forster, R. E. Vitamin D receptor controls expression of the anti – aging klotho gene in mouse and human renal cells / R. E. Forster, P. W. Jurutka, J. C. Hsieh // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2011. – Vol. 414, № 3. – P. 557–562. doi: 10.1016 / j.bbrc.2011.09.117.

18. Höck, A. D. A Review on the Potential Role of Vitamin D and Mineral Metabolism on Chronic Fatigue Illnesses / A. D. Höck // *J. Clin. Nephrol. Ren. Care.* – 2016. – Vol. 2. – P. 8–13.
19. Hu, M. C. Klotho : a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule / M. C. Hu, M. Shi, J. Zhang, J. Pastor, T. Nakatani, B. Lanske, M. S. Razzaque, K. P. Rosenblatt, M. G. Baum, M. Kuro-o, O. W. Moe // *FASEB J.* – 2010. – Vol. 24, № 9. – P. 3438–3450. doi: 10.1096/fj.10-154765.
20. Hu, M. C. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease / M. C. Hu, M. Shi, J. Zhang, H. Quiñones, C. Griffith, M. Kuro-o, O. W. Moe // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol. 22, № 1. – P. 124–136.
21. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 9<sup>th</sup> Edition.* Brussels, Belgium : 2019. – Режим доступа: <https://diabetesatlas.org/data/en/>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 20.04.2021.
22. Karalliedde, J. Effect of rennin-angiotensin system blockade on soluble Klotho in patients with type 2 diabetes, systolic hypertension, and albuminuria / J. Karalliedde, G. Maltese, B. Hill, G. Viberti, L. Gnudi // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2013. – Vol. 8, № 11. – P. 1899–1905. doi: 10.2215/CJN.02700313.
23. Koh, N. Severely reduced production of klotho in human chronic renal failure kidney / N. Koh, T. Fujimori, S. Nishiguchi, A. Tamori, S. Shiomi, T. Nakatani // *Biochemical and biophysical research communications.* – 2001. – Vol. 280, № 4. – P. 2538–2550.
24. Kuro-o, M. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing / M. Kuro-o, Y. Matsumura, H. Aizawa, H. Kawaguchi, T. Suga, T. Utsugi, Y. Ohshima, M. Kurabayashi // *Nature.* – 1997. – Vol. 390, № 6655. – P. 45–51. doi: 10.1038/36285.
25. Kuro-o, M. Klotho in chronic kidney disease – What’s new? / M. Kuro-o // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24, № 6. – P. 1705–1708. doi: 10.1093/ndt/gfp069.
26. Kuro-o, M. Klotho and  $\beta$  Klotho / M. Kuro-o // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2012. – Vol. 728. – P. 25–40. doi: 10.1007/978-1-4614-0887-1\_2.
27. Kuro-o, M. FGF23 –  $\alpha$  Klotho as a paradigm for a kidney-bone network / M. Kuro-o, O. W. Moe // *Bone.* – 2017. – Vol. 100. – P. 4–18. doi: 10.1016/j.bone.2016.11.013.
28. Kuro-o, M. The Klotho proteins in health and disease / M. Kuro-o // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2019. – Vol. 15, № 1. – P. 27–44. doi: 10.1038/s41581-018-0078-3.
29. Lacroix, J. S. Potential application of fibroblast growth factor 23 – klotho axis in chronic kidney disease / J. S. Lacroix, P. Urena-Torres // *Nephrol. Ther.* – 2020. – Vol. 16, № 2. – P. 83–92. doi: 10.1016/j.nephro.2019.05.003.
30. Lanske, B. Molecular interactions of FGF23 and PTH in phosphate regulation / B. Lanske, M. S. Razzaque // *Kidney Int.* – 2014. – Vol. 86, № 6. – P. 1072–1074. doi: 10.1038/ki.2014.316.
31. Lee, S. Vascular Calcification – New Insights Into Its Mechanism / S. Lee, I. Lee, J. Jeon // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 8. – P. 2685. doi: 10.3390/ijms21082685.
32. Levey, A. S. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes / A. S. Levey, R. Atkins, J. Coresh // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 72. – P. 247–259. doi: 10.1038/sj.ki.5002343.
33. Li, S. A. Immunohistochemical localization of Klotho protein in brain, kidney, and reproductive organs of mice / S. A. Li, M. Watanabe, H. Yamada, A. Nagai, M. Kinuta, K. Takei // *Cell structure and function.* – 2004. – Vol. 29, № 4. – P. 91–99. doi: 10.1247/csf.29.91.
34. Lim, S. C. Elevated circulating alpha-klotho by angiotensin II receptor blocker losartan is associated with reduction of albuminuria in type 2 diabetic patients / S. C. Lim // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2014. – Vol. 15, № 4. – P. 487–490. doi: 10.1177/1470320313475905.
35. Liu, Z. Metformin inhibits  $17\beta$  – estradiol – induced epithelial – to – mesenchymal transition via  $\beta$  Klotho – related ERK 1/2 signaling and AMPK  $\alpha$  signaling in endometrial adenocarcinoma cells // Z. Liu, S. Qi, X. Zhao, M. Li, S. Ding, J. Lu, H. Zhang // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7, № 16. – P. 21315–21331. doi: org/10.18632/oncotarget.7040.
36. Martin, A. Regulation and function of the FGF23 Klotho endocrine pathways / A. Martin, V. David // *Physiol. Rev.* – 2012. – Vol. 92, № 1. – P. 131–155.
37. Olejnik, A. The Biological Role of Klotho Protein in the Development of Cardiovascular Diseases / A. Olejnik, A. Franczak, A. Krzywonos-Zawadzka, M. Kałużna-Oleksy, I. Bil-Lula // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 5171945. doi: 10.1155/2018/5171945.
38. Ramon, I. Fibroblast growth factor 23 and its role in phosphate homeostasis / I. Ramon, P. Kleynen, J. J. Body, R. Karmali // *Eur. J. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 162, № 1. – P. 1–10.
39. Saar-Kovrov, V. Shedding of Klotho : Functional Implications in Chronic Kidney Disease and Associated Vascular Disease / V. Saar-Kovrov, M. M. P. C. Donners, E. P. C. van der Vorst // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2021. – P. 617842. doi: 10.3389/fcvm.2020.617842.
40. Shao, J. S. Msx2 promotes cardiovascular calcification by activating paracrine Wnt signals / J. S. Shao, S. L. Cheng, J. M. Pingsterhaus, N. Charlton-Kachigian, A. P. Loewy, D. A. Towler // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115, № 5. – P. 1210–1220.

41. Shimamura, Y. Serum levels of soluble secreted  $\alpha$  Klotho are decreased in the early stages of chronic kidney disease, making it a probable novel biomarker for early diagnosis/ Y. Shimamura, K. Hamada, K. Inoue // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2012. – Vol. 16, №5. – P. 722–729. doi: 10.1007/s10157–012–0621–7.
42. Wolf, M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease / M. Wolf // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 82, № 7. – P. 737–747. doi: 10.1038/ki.2012.176.
43. Yoshikawa, R. The age-related changes of dietary phosphate responsiveness in plasma 1,25-dihydroxyvitamin D levels and renal Cyp 27 b1 and Cyp 24 a1 gene expression is associated with renal  $\alpha$ -Klotho gene expression in mice / R. Yoshikawa, H. Yamamoto, O. Nakahashi, T. Kagawa, M. Tajiri, M. Nakao, S. Fukuda, H. Arai, M. Masuda, M. Iwano, E. Takeda, Y. Taketani // *J. Clin. Biochem. Nutr.* – 2018. – Vol. 62, № 1. – P. 68–74. doi: 10.3164/jcfn.17-20.
44. Zhang, L. Clinical implication of alterations in serum Klotho levels in patients with type 2 diabetes mellitus and its associated complications / L. Zhang, T. Liu // *J. Diabetes Complications.* – 2018. – Vol. 32, № 10. – P. 922–930. doi: 10.1016 / j.jdiacomp.2018.06.002.
45. Zheng, Z. A systematic review and meta-analysis of telmisartan versus valsartan in the management of essential hypertension / Z. Zheng, S. Lin, H. Shi // *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* – 2010. – Vol. 12, № 6. – P. 414–421. doi: 10.1111 / j.1751-7176.2010.00287.x.
46. Zou, D. The role of klotho in chronic kidney disease / D. Zou, W. Wu, Y. He, S. Ma, J. Gao // *BMC Nephrol.* – 2018. – Vol. 19, № 1. – Article number: 285. doi: 10.1186/s12882-018-1094-z.

### References

1. Veremeyenko, D. E.  $\alpha$ -Klotho – marker riska fibroza i kaltsifikatsii, kognitivnykh narusheniy i smertnosti, reguliruyemyy aerobnymi trenirovkami. Spravochnyy portal nestarenie RU [ $\alpha$ -Klotho as a risk marker for fibrosis and calcification, cognitive impairment and mortality, regulated by aerobic training. Reference portal nestarenie RU]. Available at : <https://nestarenie.ru/klotho.html> (accessed 20 April 2021).
2. Volgina G. V., Dobronravov V. A., Rozhinskaya L. Y., Smirnov A. V., Tomilina N. A., Shostka G. D., Anashkin V. A., Andrusev A. M., Gerasimchuk R. P., Zemchenkov A. U., Dyubanov G. A., Stokov A. G., Shilo V. U. Natsionalnyye rekomendatsii po mineralnym i kostnym narusheniyam pri khronicheskoy bolezni pochek (Rossiyskoye dializnoye obshchestvo) [National guidelines on mineral and bone disorders in chronic kidney disease (Russian Dialysis Society)]. *Nefrologiya i dializ. [Nephrology and dialysis]*, 2011, vol. 13, no. 1, pp. 33–51.
3. Volkov M. Biokhimicheskiye pokazateli fosforno-kal'tsiyevogo obmena u patsiyentov s khronicheskoy boleznyu pochek 1-5 stadiy [Biochemical markers of phosphorus-calcium metabolism in patients with chronic kidney disease stages 1-5]. *Nefrologiya [Nephrology]*, 2009, vol. 13, no. 3, pp. 49–51.
4. Kolbin A. S., Kurylev A. A., Kotenko O. N., Volgina G. V. Analiz meditsinskoj tekhnologii korrektsii giperfosfatemii pri khronicheskoy bolezni pochek [Analysis of medical technology for the management of hyperphosphatemia in chronic kidney disease]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika [Qualitative research into clinical practice]*, 2013, no. 3, pp. 2–12.
5. Milovanova L. U., Milovanov U. S., Kozlovskaya L. V., Mukhin N. A. Znachenie morfogeneticheskikh belkov FGF-23 i Klotho kak prediktorov prognoza khronicheskoy bolezni pochek [The significance of the morphogenetic proteins FGF-23 and Klotho as markers of the chronic kidney disease]. *Terapevticheskij arkhiv [Therapeutic archive]*, 2014, no. 4, pp. 36–44.
6. Plotnikova A. A. Klinicheskoye znachenie opredeleniya syvorotochnoy kontsentratsii morfogeneticheskikh belkov FGF-23 i Klotho u bol'nykh khronicheskoy pochechnoy nedostatochnost'yu. Dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk [Clinical significance of determination of serum concentration of morphogenetic proteins FGF-23 and Klotho in patients with the chronic kidney disease. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Chelyabinsk, 2018, 128 p.
7. Sorokina U. A., Mosina A. A., Postnikova A. D., Lovtsova L. V., Makarova E. V., Zanozina O. V. Vliyaniye lekarstvennykh sredstv na uroven' belka Kloto [The influence of drugs on the Klotho protein levels]. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal [International Scientific Research Journal]*, 2020, no. 12-2 (102), pp. 142–145. doi: 10.23670/IRJ.2020.102.12.061.
8. Ark J., Hammes H. P., Dijk M., Lexis C., Horst I., Zeebregts C., Vervloet M., Wolffenbuttel B., Goor H., Hillebrands J. Circulating alpha-klotho levels are not disturbed in patients with type 2 diabetes with and without macrovascular disease in the absence of nephropathy. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2013, no. 12, pp. 116. doi: 10.1186/1475-2840-12-116
9. Brandenburg V. M., Kramann R, Koos R., Krüger T., Schurgers L., Mühlenbruch G., Hübner S., Gladziwa U., Drechsler C., Ketteler M. Relationship between sclerostin and cardiovascular calcification in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.*, 2013, no. 14, Article number: 219. doi: 10.1186/1471-2369-14-219.
10. Buchanan S., Combet E., Stenvinkel P., Shiels P. G., Klotho, Aging, and the Failing Kidney. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, vol. 11, 560. doi: 10.3389/fendo.2020.00560.
11. Chacar F. C., Kogika M. M., Zafalon R. V. A., Brunetto M. A. Vitamin D Metabolism and Its Role in Mineral and Bone Disorders in Chronic Kidney Disease in Humans, Dogs and Cats. *Metabolites*, 2020, vol. 10, no. 12, 499, doi: 10.3390/metabo10120499.

12. Cheikhi A., Barchowsky A., Sahu A., Shinde S. N., Pius A., Clemens Z. J., Li H., Kennedy C. A., Hoeck J. D., Franti M., Ambrosio F. Klotho: An Elephant in Aging Research. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2019, vol. 74, no. 7, pp. 1031–1042. doi: 10.1093/gerona/glz061.
13. 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.  $\alpha$ -Klotho expression determines nitric oxide synthesis in response to FGF-23 in human aortic endothelial cells. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 5, e0176817. doi:10.1371 / journal.pone.0176817.
14. Couser W. G., Remuzzi G., Mendis S., Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int.*, 2011, no. 12, pp. 1258–1270. doi: 10.1038/ki.2011.368.
15. Cozzolino M., Mazzaferro S., Pugliese F., Brancaccio D. Vascular calcification and uremia: what do we know? *Am. J. Nephrol.*, 2008, vol. 28, no. 2, pp. 339–346.
16. Dongming F., Hongfei W., Xianggui D., Yang Y., Pang X., Xu Y. Serum Klotho protein levels and their correlations with the progression of type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Complications*, 2017, vol. 1, no. 3, pp. 594–598.
17. Forster R. E., Jurutka P. W., Hsieh J. C. Vitamin D receptor controls expression of the anti-aging klotho gene in mouse and human renal cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2011, vol. 414, no. 3, pp. 557–562. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.09.117.
18. Höck A. D. A Review on the Potential Role of Vitamin D and Mineral Metabolism on Chronic Fatigue Illnesses. *J. Clin. Nephrol. Ren. Care*, 2016, vol. 2, pp. 8–13.
19. Hu M. C., Shi M., Zhang J., Pastor J., Nakatani T., Lanske B., Razzaque M. S., Rosenblatt K. P., Baum M. G., Kuro-o M., Moe O. W. Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule. *FASEB J.*, 2010, vol. 24, no. 9, pp. 3438–3450. doi: 10.1096 / fj.10- 154765.
20. Hu M. C., Shi M., Zhang J., Quiñones H., Griffith C., Kuro-o M., Moe O. W. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2011, vol. 22, no. 1, pp. 124–136.
21. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 9<sup>th</sup> Edition*. Brussels, Belgium: 2019. Available at: <https://diabetesatlas.org/data/en/> (accessed 20 April 2021).
22. Karalliedde J., Maltese G., Hill B., Viberti G., Gnudi L. Effect of renin-angiotensin system blockade on soluble Klotho in patients with type 2 diabetes, systolic hypertension, and albuminuria. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2013, vol. 8, no. 11, pp. 1899–1905. doi: 10.2215/CJN.02700313.
23. Koh N., Fujimori T., Nishiguchi S., Tamori A., Shiomi S., Nakatani T. Severely reduced production of klotho in human chronic renal failure kidney. *Biochemical and biophysical research communications*, 2001, vol. 280, no. 4, pp. 2538–2550.
24. Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H., Kawaguchi H., Suga T., Utsugi T., Ohyama Y., Kurabayashi M. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*, 1997, vol. 390, no. 6655, pp. 45–51. doi: 10.1038/36285.
25. Kuro-o M. Klotho in chronic kidney disease – What’s new? *Nephrol Dial Transplant.*, 2009, vol. 24, no. 6, pp. 1705–1708. doi: 10.1093/ndt/gfp069.
26. Kuro-o M. Klotho and  $\beta$  Klotho. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2012, vol. 728, pp. 25–40, doi: 10.1007/978-1-4614-0887-1\_2.
27. Kuro-o M., Moe O. W. FGF23 –  $\alpha$  Klotho as a paradigm for a kidney-bone network. *Bone*, 2017, vol. 100, pp. 4–18. doi: 10.1016 / j.bone.2016.11.013.
28. Kuro-o M. The Klotho proteins in health and disease. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2019, vol. 15, no. 1, pp. 27–44. doi: 10.1038 / s41581-018-0078-3.
29. Lacroix J. S., Urena-Torres P. Potential application of fibroblast growth factor 23-klotho axis in chronic kidney disease. *Nephrol. Ther.*, 2020, vol. 16, no. 2, pp. 83–92. doi: 10.1016/j.nephro.2019.05.003.
30. Lanske B., Razzaque M. S. Molecular interactions of FGF23 and PTH in phosphate regulation. *Kidney. Int.*, 2014, vol. 86, no. 6, pp. 1072–1074. doi: 10.1038/ki.2014.316.
31. Lee S., Lee I., Jeon J. Vascular Calcification – New Insights Into Its Mechanism, *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 8, pp. 2685. doi: 10.3390/ijms21082685.
32. Levey A. S., Atkins R., Coresh J. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.*, 2007, vol. 72, pp. 247–259. doi: 10.1038/ sj.ki.5002343.
33. Li S. A., Watanabe M., Yamada H., Nagai A., Kinuta M., Takei K. Immunohistochemical localization of Klotho protein in brain, kidney, and reproductive organs of mice. *Cell structure and function*, 2004, vol. 29, no. 4, pp. 91–99. doi: 10.1247/csf.29.91.
34. Lim S. C. Elevated circulating alpha-klotho by angiotensin II receptor blocker losartan is associated with reduction of albuminuria in type 2 diabetic patients. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 2014, vol. 15, no. 4, pp. 487–490. doi: 10.1177/1470320313475905.
35. Liu Z., Qi S., Zhao X., Li M., Ding S., Lu J., Zhang H. Metformin inhibits 17  $\beta$ -estradiol-induced epithelial-to-mesenchymal transition via  $\beta$  Klotho-related ERK1 / 2 signaling and AMPK  $\alpha$  signaling in endometrial adenocarcinoma cells, *Oncotarget*, 2016, vol. 7, no. 16, pp. 21315–21331. doi: org/10.18632/oncotarget.7040.

36. Martin A., David V. Regulation and function of the FGF23 Klotho endocrine pathways. *Physiol. Rev.*, 2012, vol. 92, no. 1, pp. 131–155.
37. Olejnik A., Franczak A., Krzywonos-Zawadzka A., Kałużna-Oleksy M., Bil-Lula I. The Biological Role of Klotho Protein in the Development of Cardiovascular Diseases. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2018, vol. 2018, 5171945. doi: 10.1155/2018/5171945.
38. Ramon I., Kleynen P., Body J. J., Karmali R. Fibroblast growth factor 23 and its role in phosphate homeostasis. *Eur. J. Endocrinol.*, 2010, vol. 162, no. 1, pp. 1–10.
39. Saar-Kovrov V., Donners M. M. P. C., van der Vorst E. P. C. Shedding of Klotho: Functional Implications in Chronic Kidney Disease and Associated Vascular Disease. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2021, 617842. doi: 10.3389/fcvm.2020.617842.
40. Shao J. S., Cheng S. L., Pingsterhaus J. M., Charlton-Kachigian N., Loewy A. P., Towler D. A. Msx2 promotes cardiovascular calcification by activating paracrine Wnt signals. *J. Clin. Invest.*, 2005, vol. 115, no. 5, pp. 1210–1220.
41. Shimamura Y., Hamada K., Inoue K. Serum levels of soluble secreted альфа-Klotho are decreased in the early stages of chronic kidney disease, making it a probable novel biomarker for early diagnosis. *Clin. Exp. Nephrol.*, 2012, vol. 16, no. 5, pp. 722–729. doi: 10.1007/s10157-012-0621-7.
42. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int.*, 2012, vol. 82, no. 7, pp. 737–747. doi: 10.1038/ki.2012.176.
43. Yoshikawa R., Yamamoto H., Nakahashi O., Kagawa T., Tajiri M., Nakao M., Fukuda S., Arai H., Masuda M., Iwano M., Takeda E., Taketani Y. The age-related changes of dietary phosphate responsiveness in plasma 1,25-dihydroxyvitamin D levels and renal Cyp27b1 and Cyp24a1 gene expression is associated with renal α-Klotho gene expression in mice. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 2018, vol. 62, no. 1, pp. 68–74. doi: 10.3164/jcbn.17-20.
44. 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, vol. 32, no. 10, pp. 922–930. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.06.002.
45. Zheng Z., Lin S., Shi H. A systematic review and meta-analysis of telmisartan versus valsartan in the management of essential hypertension. *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*, 2010, vol. 12, no 6, pp. 414–421. doi: 10.1111/j.1751-7176.2010.00287.x.
46. Zou D., Wu W., He Y., Ma S., Gao J. The role of klotho in chronic kidney disease. *BMC Nephrol*, 2018, vol. 19, no. 1, Article number: 285. doi: 10.1186/s12882-018-1094-z.