



## Анализ уровня белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких с разными проявлениями

Э. В. КЕСПЛЕРИ, О. С. ПОЛУНИНА, А. Х. АХМИНЕЕВА, Е. А. ПОЛУНИНА, П. Н. ВОРОНИНА

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Астрахань, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** сравнить уровень белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и у пациентов только с ХОБЛ, учитывая особенности проявления ХОБЛ (степень тяжести симптомов и риска обострений).

**Материалы и методы.** Обследовано 144 человека, которые разделены на группы: группа «ИМ + ХОБЛ» – пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ (60 пациентов), группа «ХОБЛ» – пациенты с ХОБЛ (54 пациента) и группа «ЗД» – соматически здоровые лица (30 человек). Распределение пациентов на подгруппы (А, В, С, D) проводилось в соответствии с классификацией GOLD от 2019 г. Определение содержания уровня белка Клото в образцах плазмы осуществлялось методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Выявлен статистически значимо более низкий уровень белка Клото у пациентов группы «ИМ + ХОБЛ» по сравнению с группой «ХОБЛ» и здоровыми лицами. У пациентов в подгруппах с выраженными симптомами (В и D) как в группе «ХОБЛ», так и в группе «ИМ + ХОБЛ» уровень белка Клото был статистически значимо ниже, чем в подгруппах с невыраженными симптомами (А и С). Среди пациентов группы «ИМ + ХОБЛ» в подгруппах А, В, С, D уровень белка Клото был статистически значимо ниже, чем у пациентов соответствующих подгрупп в группе «ХОБЛ». Самый низкий уровень белка Клото был выявлен в группах «ИМ + ХОБЛ» и «ХОБЛ» у пациентов подгруппы D, то есть у пациентов с выраженными симптомами и частыми обострениями ХОБЛ. Полученные данные подтвердились результатами корреляционного анализа.

Выявлено, что в группах «ИМ + ХОБЛ» и «ХОБЛ» уровень белка Клото имеет отрицательные взаимосвязи как с выраженностью симптомов, так и с числом обострений ХОБЛ. Сила взаимосвязей была самой большей между уровнем белка Клото и показателями, характеризующими выраженность симптомов ХОБЛ.

**Ключевые слова:** белок Клото, хроническая обструктивная болезнь легких, инфаркт миокарда, фенотип, коморбидная патология

**Для цитирования:** Кесплеры Э. В., Полунина О. С., Ахминеева А. Х., Полунина Е. А., Воронина П. Н. Анализ уровня белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких с разными проявлениями // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 8. – С. 27-32. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-8-27-32>

## Analysis of Klotho Protein Level in Patients with Myocardial Infarction and Concurrent Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Different Manifestations

E. V. KESPLERI, O. S. POLUNINA, A. KH. AKHMINEEVA, E. A. POLUNINA, P. N. VORONINA

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to compare the level of Klotho protein in patients with myocardial infarction (MI) and concurrent chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and patients with COPD only with consideration of specific manifestations of COPD (severity of symptoms and risk of exacerbations).

**Subjects and Methods.** 144 patients were examined and divided into the following groups: MI + COPD Group – patients with MI and concurrent COPD (60 patients), COPD Group – patients with COPD (54 patients) and HI Group – somatically healthy individuals (30 people). The patients were divided into subgroups (A, B, C, D) according to the GOLD 2019 classification. Enzyme immunoassay was used to test the level of Klotho.

**Results.** A statistically significant lower level of Klotho was detected in patients in MI + COPD Group compared to COPD Group and healthy individuals. Patients in the subgroups with severe symptoms (B and D) in both the COPD and MI + COPD Groups had statistically significantly lower levels of Klotho compared to those in the subgroups with no symptoms (A and C). Among patients with MI + COPD in subgroups A, B, C, D, the Klotho level was statistically significantly lower versus the patients of the corresponding subgroups in COPD Group. The lowest level of Klotho was detected in MI + COPD and COPD Groups in patients of subgroup D, that was in patients with severe symptoms and frequent exacerbations of COPD. The data obtained were confirmed by correlation analysis results.

It was found that in MI + COPD and COPD Groups, the level of Klotho had a negative correlation with both the severity of symptoms and number of COPD exacerbations. Correlations were the strongest between the level of Klotho and parameters characterizing the severity of COPD symptoms.

**Key words:** Klotho protein, chronic obstructive pulmonary disease, myocardial infarction, phenotype, comorbidity

**For citations:** Kespleri E.V., Polunina O.S., Akhmineeva A.Kh., Polunina E.A., Voronina P.N. Analysis of Klotho protein level in patients with myocardial infarction and concurrent chronic obstructive pulmonary disease with different manifestations. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 8, P. 27-32. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-8-27-32>

*Для корреспонденции:*

Кесплеры Элина Валерьевна  
E-mail: [kespleri.elina@mail.ru](mailto:kespleri.elina@mail.ru)

*Correspondence:*

Elina V. Kespleri  
Email: [kespleri.elina@mail.ru](mailto:kespleri.elina@mail.ru)

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин смерти среди взрослого населения в мире

[8, 14, 15]. При этом наличие коморбидной патологии у пациентов с ХОБЛ встречается практически у каждого второго пациента [1, 4].

Важно отметить, что и сама ХОБЛ является «плацдармом» для развития и прогрессирования ряда заболеваний в связи с широким спектром внелегочных проявлений, наличием общих взаимно отягощающих механизмов и общих факторов риска, что делает данную проблему междисциплинарной [6, 7].

Наиболее часто в качестве коморбидной патологии у пациентов с ХОБЛ регистрируется ишемическая болезнь сердца, в частности инфаркт миокарда (ИМ) [2, 3].

Одним из перспективных, активно изучаемых в настоящее время прогностических маркеров как у пациентов с ИМ, так и у пациентов с ХОБЛ является белок Клото. Доказано, что белок Клото обладает мощной биологической активностью и изменение его уровня отражает выраженность целого ряда патологических процессов, таких как воспаление, апоптоз, оксидативный стресс, которые, как известно, лежат в основе патогенеза как ХОБЛ, так и ИМ [5, 13].

В своем исследовании M. Ramez et al. (2019) установили, что кратковременная аэробная тренировка способствует кардиопротекции и уменьшает размер инфаркта за счет увеличения уровня белка Клото [17]. Ранее в своем исследовании R. S. Paula et al. пришли к выводу, что увеличение уровня белка Клото у лиц после ИМ может отражать компенсационный механизм для предотвращения патологической гипертрофии миокарда [16]. Также доказано, что уровень белка Клото имеет взаимосвязи с высоким сердечно-сосудистым риском у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и прогрессированием атеросклероза [15].

По результатам исследования Gao W. и Li L. et al., уменьшение уровня белка Клото у пациентов с ХОБЛ способствует снижению защиты легких человека от окислительного и хронического повреждения и воспаления, таким образом ускоряя развитие и прогрессирование ХОБЛ [10, 12]. В ряде исследований выявлены взаимосвязи между изменением уровня белка Клото с основным фактором риска ХОБЛ – табакокурением, а также со спирометрическими показателями [18].

Цель исследования: сравнить уровень белка Клото у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ и у пациентов

только с ХОБЛ, учитывая особенности течения ХОБЛ (степень тяжести симптомов и риска обострений).

## Материалы и методы

Обследованы три группы мужчин: 60 пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ – группа «ИМ + ХОБЛ», 54 пациента с ХОБЛ – «ХОБЛ» и 30 соматически здоровых лиц – «ЗД».

Пациенты из группы «ИМ + ХОБЛ» получали лечение в региональном сосудистом центре ГБУЗ Астраханской области «Александро-Марининская областная клиническая больница». Пациенты из группы «ХОБЛ» находились на стационарном лечении в терапевтическом отделении ГБУЗ Астраханской области «Городская клиническая больница № 2 им. братьев Губиных». Верификация диагнозов и лечение пациентов проводились согласно современным клиническим рекомендациям.

Критериями включения в группу «ИМ + ХОБЛ» служили: наличие документированного ИМ, подтвержденного результатами электрокардиографии, сывороточными маркерами некроза; верифицированный диагноз ХОБЛ; возраст обследуемых до 60 лет. Критериями исключения были: наличие острого ИМ, который явился осложнением чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования.

Критериями включения в группу «ХОБЛ» были верифицированный диагноз ХОБЛ; возраст обследуемых до 60 лет.

В обеих группах («ИМ + ХОБЛ» и «ХОБЛ») критериями невключения являлись: ХОБЛ крайне тяжелой степени; терминальная почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин); неконтролируемая артериальная гипертензия; гипокалиемия; наличие любого хронического заболевания в стадии обострения; онкопатология.

Клинико-anamnestическая характеристика групп пациентов представлена в табл. 1.

В качестве группы «ЗД» обследованы соматически здоровые лица мужского пола ( $n = 30$ ), кото-

**Таблица 1.** Клинико-anamnestическая характеристика групп пациентов

*Table 1.* Clinical parameters and medical history of the groups

Показатель	Группа «ХОБЛ», $n = 54$	Группа «ИМ + ХОБЛ», $n = 60$	Критический уровень статистической значимости
Возраст, лет	55 [47; 59]	57 [48; 59]	$p = 0,080$
Длительность ХОБЛ, лет	18,5 [3; 25]	25 [8; 28]	$p < 0,001$
Индекс курения, пачки/лет	31,3 [15,5; 38,2]	34,7 [19,9; 41,1]	$p = 0,002$
Степень тяжести бронхообструкции по GOLD II (ОФВ <sub>1</sub> , 50-79%) III (ОФВ <sub>1</sub> , 30-49%)	39 (72%) 15 (28%)	22 (37%) 38 (63%)	$\chi^2 = 4,38; df = 1; p = 0,036$ $\chi^2 = 5,42; df = 1; p = 0,019$

*Примечание:* данные представлены в виде Ме [P5; P95] или абсолютных значений и процента в группе. При сравнении количественных данных использовали критерий U Манна – Уитни. При сравнении качественных данных применяли критерий  $\chi^2$  Пирсона,  $p$  – уровень статистической значимости различий между группами

рые были сопоставимы по возрасту с пациентами исследуемых групп.

Распределение пациентов на подгруппы проводилось в соответствии с классификацией GOLD от 2019 г. [11]. В зависимости от степени тяжести симптомов (CAT-тест (COPD Assessment Test), выраженности одышки по шкале mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) и риска обострений ХОБЛ выделяли 4 подгруппы пациентов: А – с невыраженными симптомами и редкими

обострениями, В – с выраженными симптомами и редкими обострениями, С – с невыраженными симптомами с частыми обострениями и D – с выраженными симптомами и частыми обострениями.

В табл. 2 представлены результаты сопоставления частоты пациентов подгрупп А, В, С, D в каждой группе пациентов.

Как следует из табл. 2, наиболее часто среди группы «ХОБЛ» встречались пациенты подгруппы В (лица с выраженными симптомами и редкими обо-

**Таблица 2. Число пациентов подгрупп А, В, С, D в группах пациентов**

*Table 2. The number of patients in subgroups A, B, C, D of the groups*

Подгруппа	Группа «ХОБЛ», n = 54, абс. (%)	$\chi^2$ ; df; $p_1$	Группа «ИМ + ХОБЛ», n = 60, абс. (%)
A	11 (20%)	$\chi^2$ с п. Йетса = 1,78; df = 1; $p_1 = 0,182$	5 (8%)
B	16 (30%)	$\chi^2$ с п. Йетса = 3,79; df = 1; $p_1 = 0,052$	6 (10%)
C	15 (28%)	$\chi^2 = 0,52$ ; df = 1; $p_1 = 0,469$	22 (37%)
D	12 (22%)	$\chi^2 = 3,26$ ; df = 1; $p_1 = 0,071$	27 (45%)

*Примечание:* статистически значимая разница – при уровне  $p_{\chi^2} \leq 0,05$

стрениями) и С (невыраженными симптомами и частыми обострениями). Среди пациентов группы «ИМ + ХОБЛ» наиболее часто встречались лица подгруппы D (с выраженными симптомами и частыми обострениями). При этом между группами «ХОБЛ» и «ИМ + ХОБЛ» не выявлено статистически значимых различий по частоте пациентов, принадлежащих к подгруппам А, В, С и D, то есть группы сравнимы по критериям, предусмотренным при разделении на подгруппы.

Исследование соответствует положениям Хельсинской декларации. Клиническое исследование одобрено Региональным независимым этическим комитетом (от 15.11.2018 г., протокол № 9). От всех обследуемых лиц получено письменное согласие на участие в исследовании.

Определение содержания уровня белка Клото (нг/мл) в образцах плазмы осуществлялось методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест-системы «Klotho (KL)» (Usen Life Science Inc. Wuhan, Каталожный номер, согласно прилагаемой инструкции, E97757Hu).

Статистическая обработка проводилась при помощи программы Statistica 12.0. Данные представлены в виде медианы и перцентилей Me [P5; P95]; для качественных признаков – в виде абсолютных значений и % встречаемости в группе. При сравнении количественных данных использовали критерий U Манна – Уитни, при сравнении качественных данных – критерий  $\chi^2$  Пирсона. При проведении межгрупповых сравнений в 3 группах и более применяли критерий Краскела – Уоллиса. Оценка интенсивности корреляционной связи проводилась с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r). Критический уровень статистической значимости p для коэффициента Спирмена (r) принимался равным 0,05. Критический уровень статистической

значимости при сравнении трех независимых групп и более рассчитывался по формуле:  $p = 1 - 0,95^{1/n}$ , где n – количество проводимых сравнений.

### Результаты исследования

В группе пациентов «ХОБЛ» уровень белка Клото был статистически значимо ниже, чем в группе «ЗД» ( $p < 0,001$ ). При этом в группе пациентов «ИМ + ХОБЛ» уровень белка Клото был статистически значимо ниже, чем в группе пациентов «ХОБЛ» ( $p < 0,001$ ) и, соответственно, в группе «ЗД» ( $p < 0,001$ ) (табл. 3).

Далее проанализировано значение уровня белка Клото у пациентов группы «ХОБЛ» и группы «ИМ + ХОБЛ» в зависимости от принадлежности к подгруппам (А, В, С, D). Установлено, уровень белка Клото был ниже во всех подгруппах у пациентов группы «ИМ + ХОБЛ» по сравнению с таковыми группы «ХОБЛ» и был статистически значимо ниже

**Таблица 3. Уровень белка Клото (нг/мл) в исследуемых группах**

*Table 3. Klotho level (ng/ml) in the groups*

Группы	Уровень белка Клото (нг/мл) Me [P5; P95]
Здоровые «ЗД», n = 30	0,86 [0,79; 0,98]
«ХОБЛ», n = 54	0,42 [0,34; 0,53] $p_1 < 0,001$ ;
«ИМ + ХОБЛ», n = 60	0,3 [0,17; 0,45] $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$

*Примечание:*  $p_1$  – по сравнению с группой «ЗД»;  $p_2$  – по сравнению с группой «ХОБЛ». Значение критерия Краскела – Уоллиса  $\chi^2 = 90,37$ ; df = 2;  $p < 0,0001$ . Критический уровень статистической значимости для попарных сравнений составил  $p = 0,017$

по подгруппам А и С (табл. 4). Уровень белка Клото в подгруппе D был статистически значимо самым низким среди подгрупп как в группе «ХОБЛ», так и в группе «ИМ + ХОБЛ».

**Таблица 4. Уровень белка Клото (нг/мл) в подгруппах А, В, С, D по группам**

*Table 4. The value of Klotho level (ng/ml) in subgroups A, B, C, D by groups*

Подгруппа	Группа «ХОБЛ», n = 54 Me [P5; P95]	Группа «ИМ + ХОБЛ», n = 60 Me [P5; P95]
A	0,48 [0,40; 0,53]	0,37 [0,31; 0,45] $p_1 = 0,003$
B	0,4 [0,37; 0,47] $p_2 = 0,043$	0,28 [0,23; 0,37] $p_1 < 0,001; p_2 = 0,021$
C	0,45 [0,4; 0,5] $p_2 = 0,421;$ $p_3 = 0,116$	0,31 [0,27; 0,41] $p_1 < 0,001; p_2 = 0,047;$ $p_3 = 0,025$
D	0,38 [0,34; 0,43] $p_2 = 0,002; p_3 = 0,051;$ $p_4 = 0,003$	0,21 [0,17; 0,27] $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001;$ $p_3 = 0,021; p_4 = 0,001$

*Примечание:* уровень статистической значимости различий:  $p_1$  – с одноименной подгруппой в группе «ХОБЛ»;  $p_2$  – с подгруппой А своей группы;  $p_3$  – с подгруппой В своей группы;  $p_4$  – с подгруппой С своей группы; значение критерия Краскела – Уоллиса  $\chi^2 = 25,12; df = 2; p < 0,0001$ . Критический уровень статистической значимости для попарных сравнений составил  $p = 0,05$

При этом как в группе «ХОБЛ», так и в группе «ИМ + ХОБЛ» самое низкое значение уровня белка Клото определялось у пациентов подгруппы D.

Далее выполнен корреляционный анализ между уровнем белка Клото и выраженностью симптомов ХОБЛ (количеством баллов в САТ-тесте, выраженностью одышки по шкале mMRC), числом обострений в год, по результатам которого как в группе «ХОБЛ», так и в группе «ИМ + ХОБЛ» выявлены отрицательные, статистически значимые корреляции разной силы (табл. 5).

Как видно из табл. 5, взаимосвязи большей силы установлены между уровнем белка Клото и выраженностью симптомов ХОБЛ в группе «ИМ + ХОБЛ» по сравнению с группой «ХОБЛ», такая же ситуация наблюдалась в отношении показателя числа обострений ХОБЛ в год, в том числе потребовавших госпитализации пациента.

### Заключение

В проведенном исследовании выявлен статистически значимо более низкий уровень белка Клото у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ по сравнению с пациентами с ХОБЛ и с соматически здоровыми лицами. Снижение уровня белка Клото при коморбидной патологии отражает потенцирование таких

**Таблица 5. Значение коэффициентов корреляции Спирмена между уровнем белка Клото, выраженностью симптомов и частотой обострений ХОБЛ в группах пациентов**

*Table 5. The value of Spearman's correlation coefficients between Klotho level, severity of symptoms and frequency of COPD exacerbations in the groups*

Показатели, характеризующие выраженность симптомов и частоту обострений ХОБЛ	Группа «ХОБЛ», n = 54	Группа «ИМ + ХОБЛ», n = 60
САТ-тест, баллы	$r = -0,51;$ $p < 0,001$	$r = -0,67;$ $p < 0,001$
mMRC, баллы	$r = -0,47;$ $p = 0,002$	$r = -0,53;$ $p < 0,001$
Число обострений ХОБЛ в год, n	$r = -0,34;$ $p = 0,021$	$r = -0,60;$ $p < 0,001$
Число обострений ХОБЛ в год, потребовавших госпитализации, n	$r = -0,28;$ $p = 0,042$	$r = -0,75;$ $p < 0,001$

*Примечание:*  $p$  – уровень статистической значимости коэффициентов корреляции Спирмена

патологических механизмов, как воспаление, оксидативный стресс, апоптоз и дисфункция эндотелия, реализуемых как при ХОБЛ, так и при ИМ. Ранее были сделаны предположения о протективной роли продукции белка Клото в кардиомиоцитах при ишемическом повреждении и связи уменьшения экспрессии данного белка с увеличением сердечно-сосудистого риска [9, 13].

У пациентов в подгруппах с выраженными симптомами (В и D) как в группе «ХОБЛ», так и в группе «ИМ + ХОБЛ» уровень белка Клото был ниже, чем в подгруппах с невыраженными симптомами (А и С). Снижение уровня белка Клото в подгруппах с частыми обострениями (С и D) по сравнению с подгруппами (А и В) с редкими обострениями прослеживалось только в группе больных «ИМ + ХОБЛ», а в группе больных «ХОБЛ» различия были статистически незначимы. Полученные данные подтверждались результатами корреляционного анализа, по данным которого взаимосвязи большей силы выявлены между показателями, характеризующими выраженность симптомов ХОБЛ и уровнем белка Клото, чем с числом обострений ХОБЛ в год, в том числе потребовавших госпитализации как у пациентов группы «ХОБЛ», так и у пациентов группы «ИМ + ХОБЛ». Это свидетельствует о вовлечении белка Клото в патогенез ХОБЛ и связи снижения уровня данного белка с нарастанием выраженности клинической симптоматики.

Самый низкий уровень белка Клото выявлен у пациентов подгруппы D, то есть у пациентов с выраженными симптомами и частыми обострениями ХОБЛ как в группе «ИМ + ХОБЛ», так и в группе «ХОБЛ».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Айсанов З. Р., Чучалин А. Г., Калманова Е. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность // Кардиология. - 2019. - № 59 (8S). - С. 24-36.
2. Димова Е. А., Меньшикова И. Г. Особенности течения острого инфаркта миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень. - 2017. - № 66. - С. 18-21.
3. Зафираки В. К., Намитокоев А. М., Космачева Е. Д., Ромашок Н. Ф. Аритмии сердца в острый период инфаркта миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких // Кубанский научный медицинский вестник. - 2013. - № 5 (140). - С. 98-102.
4. Кушникова И. П., Граудина В. Е. Сердечно-сосудистая патология у больных хронической обструктивной болезнью легких: клинико-патогенетические особенности и диагностика // Вестник СурГУ. Медицина. - 2019. - № 1 (39). - С. 8-13.
5. Нестерова А. А., Глинка Е. Ю., Тюренок И. Н., Перфилова В. Н. Белок Клото - универсальный регулятор физиологических процессов в организме // Успехи физиологических наук. - 2020. - № 51 (2). - С. 88-104.
6. Овсянников Е. С., Авдеев С. Н., Будневский А. В., Шкагова Я. С. Объективная оценка кашля у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ожирением // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2019. - № 18 (3). - С. 18-25.
7. Прокофьева Т. В., Липницкая Е. А., Кузьмичев Б. Ю., Полунина О. С., Воронина Л. П., Полунина Е. А. Влияние хронической обструктивной болезни легких на уровень гомоцистеинемии и состояние коронарных сосудов у больных инфарктом миокарда // Туб. и болезни легких. - 2019. - № 97 (10). - С. 12-18.
8. Biener A. I., Decker S. L., Rohde F. Prevalence and treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the United States // JAMA. - 2019. - Vol. 322, № 7. - P. 602.
9. Corsetti G., Pasini E., Scarabelli T. M., Romano C., Agrawal P. R., Chen-Scarabelli C., Knight R., Saravolatz L., Narula J., Ferrari-Vivaldi M., Flati V., Assanelli D., Dioguardi F. S. Decreased expression of Klotho in cardiac atria biopsy samples from patients at higher risk of atherosclerotic cardiovascular disease // J. Geriatric Cardiol. - 2016. - Vol. 13, № 8. - P. 701-711.
10. Gao W., Yuan C., Zhang J., Li L., Yu L., Wiegman C. H., Barnes P. J., Adcock I. M., Huang M., Yao X. Klotho expression is reduced in COPD airway epithelial cells: effects on inflammation and oxidant injury // Clin. Sci. (Lond). - 2015. - Vol. 129, № 12. - P. 1011-1023.
11. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease // Global Initiatives. Chronic Obstruct. Lung Dis. - 2019. - P. 139.
12. Li L., Wang Y., Gao W., Yuan C., Zhang S., Zhou H., Huang M., Yao X. Klotho reduction in alveolar macrophages contributes to CSE-induced inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // J. Biol. Chem. - 2015. - Vol. 290, № 46. - P. 27890-27900.
13. Lim K., Halim A., Lu T. S., Ashworth A., Chong I. Klotho: A major shareholder in vascular aging enterprises // Int. J. Mol. Sci. - 2019. - Vol. 20, № 18. - P. 4637.
14. Mathers C. D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // PLoS Med. - 2006. - Vol. 3, № 11. - P. e442.
15. Olejnik A., Franczak A., Krzywonos-Zawadzka A., Kaluzna-Oleksy M., Bil-Lula I. The biological role of Klotho protein in the development of cardiovascular diseases // Biomed. Res. Int. - 2018. - Vol. 8. - P. 1-17.
16. Paula R. S., Souza V. C., Machado-Silva W., Almeida B. R. S., Daros A. C., Gomes L., Ferreira A. P., Brito C. J., Cordova C., Moraes C. F., Otavio T., Nobrega O. T. Serum Klotho (but not haplotypes) associate with the post-myocardial infarction status of older adults // Clinics (Sao Paulo). - 2016. - Vol. 71, № 12. - P. 725-732.
17. Ramez M., Maral R., Rajabi H., Ramezani F., Naderi N., Darbandi-Azar A., Nasirinezhad F. The greater effect of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on cardioprotection against ischemia-reperfusion injury through Klotho levels and attenuate of myocardial TRPC6 expression. // BMC Cardiovasc. Disord. - 2019. - Vol. 19, № 1. - P. 118.
18. Yuko K., Hiroshi K., Naoki I., Yoshihiro T., Tetsuya W., Kazuhisa A., Kazuto H. Down-regulation of soluble  $\alpha$ -Klotho is associated with reduction in serum irisin levels in chronic obstructive pulmonary disease // Lung. - 2016. - Vol. 194, № 3. - P. 345-351.

## REFERENCES

1. Aysanov Z.R., Chuchalin A.G., Kalmanova E.N. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular comorbidity. *Kardiologia*, 2019, no. 59 (8S), pp. 24-36. (In Russ.)
2. Dimova E.A., Menshikova I.G. Specific course of acute myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulleten*, 2017, no. 66, pp. 18-21. (In Russ.)
3. Zafiraki V.K., Namitokov A.M., Kosmacheva E.D., Romashok N.F. Cardiac arrhythmias during acute myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Kubanskiy Nauchnyy Meditsinskiy Vestnik*, 2013, no. 5 (140), pp. 98-102. (In Russ.)
4. Kushnikova I.P., Graudina V.E. Cardiovascular pathology in patients with chronic obstructive pulmonary disease: clinical and pathogenetic specific parameters and diagnosis. *Vestnik SurGU, Meditsina*, 2019, no. 1 (39), pp. 8-13. (In Russ.)
5. Nesterova A.A., Glinka E.Yu., Tyurenkov I.N., Perfilova V.N. Protein Klotho as a universal regulator of physiological processes in the body. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk*, 2020, no. 51 (2), pp. 88-104. (In Russ.)
6. Ovsyannikov E.S., Avdeev S.N., Budnevskiy A.V., Shkatova Ya.S. The objective evaluation of cough in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obesity. *Sistemnyy Analiz i Upravlenie V Biomeditsinskikh Sistemakh*, 2019, no. 18 (3), pp. 18-25. (In Russ.)
7. Prokofieva T.V., Lipnitskaya E.A., Kuz'michev B.Yu., Polunina O.S., Voronina L.P., Polunina E.A. The effect of chronic obstructive pulmonary disease on the level of homocysteinemia and the condition of coronary vessels in patients with myocardial infarction. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, no. 97 (10), pp. 12-18. (In Russ.)
8. Biener A.I., Decker S.L., Rohde F. Prevalence and treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the United States. *JAMA*, 2019, vol. 322, no. 7, pp. 602.
9. Corsetti G., Pasini E., Scarabelli T.M., Romano C., Agrawal P.R., Chen-Scarabelli C., Knight R., Saravolatz L., Narula J., Ferrari-Vivaldi M., Flati V., Assanelli D., Dioguardi F.S. Decreased expression of Klotho in cardiac atria biopsy samples from patients at higher risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *J. Geriatric Cardiol*, 2016, vol. 13, no. 8, pp. 701-711.
10. Gao W., Yuan C., Zhang J., Li L., Yu L., Wiegman C.H., Barnes P.J., Adcock I.M., Huang M., Yao X. Klotho expression is reduced in COPD airway epithelial cells: effects on inflammation and oxidant injury. *Clin. Sci. (Lond)*, 2015, vol. 129, no. 12, pp. 1011-1023.
11. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Global Initiatives. Chronic Obstruct. Lung Dis.*, 2019, pp. 139.
12. Li L., Wang Y., Gao W., Yuan C., Zhang S., Zhou H., Huang M., Yao X. Klotho reduction in alveolar macrophages contributes to CSE-induced inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Biol. Chem.*, 2015, vol. 290, no. 46, pp. 27890-27900.
13. Lim K., Halim A., Lu T.S., Ashworth A., Chong I. Klotho: A major shareholder in vascular aging enterprises. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, no. 18, pp. 4637.
14. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.*, 2006, vol. 3, no. 11, pp. e442.
15. Olejnik A., Franczak A., Krzywonos-Zawadzka A., Kaluzna-Oleksy M., Bil-Lula I. The biological role of Klotho protein in the development of cardiovascular diseases. *Biomed. Res. Int.*, 2018, vol. 8, pp. 1-17.
16. Paula R.S., Souza V.C., Machado-Silva W., Almeida B.R.S., Daros A.C., Gomes L., Ferreira A.P., Brito C.J., Cordova C., Moraes C.F., Otavio T., Nobrega O.T. Serum Klotho (but not haplotypes) associate with the post-myocardial infarction status of older adults. *Clinics (Sao Paulo)*, 2016, vol. 71, no. 12, pp. 725-732.
17. Ramez M., Maral R., Rajabi H., Ramezani F., Naderi N., Darbandi-Azar A., Nasirinezhad F. The greater effect of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on cardioprotection against ischemia-reperfusion injury through Klotho levels and attenuate of myocardial TRPC6 expression. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 118.
18. Yuko K., Hiroshi K., Naoki I., Yoshihiro T., Tetsuya W., Kazuhisa A., Kazuto H. Down-regulation of soluble  $\alpha$ -Klotho is associated with reduction in serum irisin levels in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*, 2016, vol. 194, no. 3, pp. 345-351.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» МЗ РФ,  
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121.  
Тел.: + 7 (8512) 52-41-43.

**Кесплери Элина Валерьевна**

руководитель сектора первичной аккредитации  
Мультипрофильного аккредитационно-симуляционного  
центра.

E-mail: [kesplerielina@mail.ru](mailto:kesplerielina@mail.ru)

ORCID ID 0000-0001-9322-3825

**Полунина Ольга Сергеевна**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой внутренних болезней  
педиатрического факультета.

E-mail: [admed@yandex.ru](mailto:admed@yandex.ru)

ORCID ID 0000-0001-8299-6582

**Ахминева Азиза Халиловна**

доктор медицинских наук, доцент,  
заведующая кафедрой профилактической медицины  
и здорового образа жизни.

E-mail: [aaziza@mail.ru](mailto:aaziza@mail.ru)

ORCID ID 0000-0002-9768-4423

**Полунина Екатерина Андреевна**

доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних  
болезней педиатрического факультета.

E-mail: [gilti2@yandex.ru](mailto:gilti2@yandex.ru)

ORCID ID 0000-0002-3679-432X

**Воронина Полина Николаевна**

студентка 3-го курса  
лечебного факультета.

E-mail: [polina.voronina.00@mail.ru](mailto:polina.voronina.00@mail.ru)

ORCID ID 0000-0002-1684-9530

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Astrakhan State Medical University,  
121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000.  
Phone: + 7 (8512) 52-41-43.

**Elina V. Kespleri**

Head of Primary Accreditation Sector  
of Multidisciplinary Accreditation  
and Simulation Center.

Email: [kesplerielina@mail.ru](mailto:kesplerielina@mail.ru)

ORCID ID 0000-0001-9322-3825

**Olga S. Polunina**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of of Internal Medicine Department,  
Pediatric Faculty.

Email: [admed@yandex.ru](mailto:admed@yandex.ru)

ORCID ID 0000-0001-8299-6582

**Aziza Kh. Akhmineeva**

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,  
Head of Department of Preventive Medicine  
and Healthy Lifestyle.

Email: [aaziza@mail.ru](mailto:aaziza@mail.ru)

ORCID ID 0000-0002-9768-4423

**Ekaterina A. Polunina**

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of Internal  
Medicine Department, Pediatric Faculty.

Email: [gilti2@yandex.ru](mailto:gilti2@yandex.ru)

ORCID ID 0000-0002-3679-432X

**Polina N. Voronina**

Student of the 3rd Year of Training,  
General Medicine Department.

Email: [polina.voronina.00@mail.ru](mailto:polina.voronina.00@mail.ru)

ORCID ID 0000-0002-1684-9530

Поступила 03.12.2020

Submitted as of 03.12.2020