

Влияние Протеина Клото На Развитие Хронического Заболевания Почек В Контексте Хронической Сердечной Недостаточности

Джураева Нозима Орифовна

Бухарский государственный медицинский институт, Узбекистан, Бухара
djurayeva.nozima@bsmi.uz

Аннотация: В обзорной статье представлены современные данные исследований о значении белка Clotho в патогенезе хронической болезни почек на фоне хронической сердечной недостаточности. Представлена связь белка Clotho с фактором роста фибробластов-23 и его антиоксидантными свойствами. Описано, что белок α -clotho снижает развитие эндотелиальной дисфункции и атеросклероза за счет уменьшения окислительного стресса и воспаления.

Ключевые слова: Белок клото, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, антиоксидантная система, фибробласт-23.

Болезни сердца и почек являются широко распространенными патологическими процессами среди населения, лечение которых сложное и дорогостоящее, сопровождается тяжелыми осложнениями и приводит к смерти.

В настоящее время имеется ряд оснований для значимости общих факторов в механизмах их развития. С патофизиологической точки зрения поражение сердца и почек (кардиоренальный синдром) - это сочетанное нарушение функции обоих органов, проявляющееся прогрессирующим их недостаточности[1].

В механизме развития хронической болезни почек на фоне хронической сердечной недостаточности имеют значение гемодинамические нарушения, нейрогуморальная активация, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, повышение уровня воспалительных цитокинов, оксидативный стресс, эмболия почечных сосудов и другие факторы [2].

В последние годы научные работы, посвященные изучению влияния белка Klotho на функцию почек и течение гипертонии, вызвали интерес у многих ученых. Ген белка клото был впервые идентифицирован в 1997 году. Клото (англ. Klotho) - трансмембранный белок, β -глюкуронидаза, взаимодействующая с несколькими рецепторами в организме человека, уравнивающая чувствительность к инсулину. Этот белок имеет три подсемейства (α -klotho, β -klotho и γ -klotho), α -klotho синтезируется в мозге, печени и почках человека, β -klotho в основном синтезируется в печени, а γ -klotho - в коже. Он высвобождается непосредственно в межклеточное пространство и присутствует во всех биологических жидкостях, таких как кровь, спинномозговая жидкость и моча. С возрастом количество белка Клото уменьшается. У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) наблюдается снижение выработки этого белка, в результате чего дегенеративные процессы (такие как атеросклероз, остеопороз и атрофия кожи) развиваются рано и быстро прогрессируют [13,19,20].

Ген *clotho* расположен в тканях почек и в основном осуществляет синтез белка α -*klotho*. Этот белок играет важную роль в контроле уровня фосфатов в организме человека. Количество фосфатов в организме контролируется почками. У здоровых людей избыток фосфатов выводится с мочой, а когда их требуется больше, минерал реабсорбируется в кровь [19,20]. Установлено, что существует обратная корреляция между концентрацией белка *клото* в сыворотке крови и осложнениями сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время в некоторых научных работах была отмечена корреляция между его снижением и ухудшением функции почек [20].

Белок *Klotho* имеет молекулярную массу 130 кДа и состоит из 1014 аминокислот. Он имеет N-концевой и короткий цитоплазматический домен с трансмембранным доменом пошаговой передачи сигнала к C-концу. Внеклеточные домены *клотонов* состоят из двух внутренних повторов КИМ-1 и гомологичных пошаговых β -гликозидаз[3]. В геноме млекопитающих идентифицированы три члена трансмембранного белка *Klotho* разной длины. α -*klotho* может быть получен с помощью трансмембранной β -секретазы, которая является растворимой.

В последние годы наблюдается большой интерес к изучению нового белка *клото*. Недавно профессор Макото Куно обнаружил аутосомно-рецессивную мутацию в гене *клото*. [4]. Белок *Klotho* выделяется непосредственно во внеклеточное пространство и присутствует в биологических жидкостях, таких как кровь, спинномозговая жидкость и моча [5]. Белок *Klotho* относится к классу гормональных белков, он определяет функции и состояние многих метаболических процессов и многих ионных каналов, деятельность ряда органов - паращитовидной железы, печени, сердца, поджелудочной железы [6]. После открытия гена *клото* и его белка было установлено, что наибольшее его количество локализуется в почках, в связи с чем основная часть научных исследований посвящена проблеме «*клото*-белок и почки» [7].

Полиморфизмы гена *Klotho* и связь его белка с сердечно-сосудистой патологией в настоящее время представляют большой научный интерес и активно изучаются [8]. В ряде экспериментальных публикаций было высказано предположение, что белок *клото* может уменьшать окислительный стресс и воспаление. Согласно научным публикациям, недостаток белка *клото* в крови увеличивает образование эндогенных реактивных форм кислорода и усиливает окислительный стресс [9]. Кроме того, его защитные свойства в сосудистой стенке связаны с улучшением функции эндотелия и фибробластов [10], уменьшением воспалительных процессов. Белок *Klotho* играет важную роль в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, снижение уровня белка *Klotho* в крови может быть связано с развитием сосудистой кальцификации [11]. Клинические исследования показали, что низкий уровень белка *клото* ассоциируется с увеличением частоты ишемической болезни сердца и тяжести атеросклеротического поражения артерий. Участие *клото*-протеина в регуляции выработки оксида азота и ингибировании многих белков, таких как ангиотензиноген, ренин, ангиотензин-превращающий фермент и рецепторы ингибитора ангиотензина 1-го типа, может оказывать значительное влияние на артериальное давление [12].

Белок *Klotho* вырабатывается в большинстве органов, но чаще всего в почках. Он секретируется в больших количествах из проксимальных и дистальных канальцев почек, а также из эпителиальных клеток паращитовидной железы [13].

Возможности использования тромбоцитов в качестве биомаркеров ЦП изучались некоторыми исследователями. Высокая заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний отмечается в терминальной стадии ХПН [13]. Нарушения минерального обмена включают повышенные уровни фосфатов, фибробласта-23 и паратиреоидного гормона в сыворотке крови, которые тесно связаны с дефицитом белка *clotho* [14]. Клинические исследования, проведенные у пациентов с ХПН, показали, что у пациентов с ХПН показатели растворимого *клото* были ниже нормы (845 ± 330 пг/мл против 519 ± 183 , $P < 0,0001$). Растворимый *клото* положительно коррелирует с сывороточным кальцием и отрицательно - с фосфатом, паратиреоидным гормоном и фибробластом-23.

Следовательно, растворимый тромбоцит может быть ранним маркером ЦП и минеральных изменений в костях. Кроме того, есть данные о том, что фибробласт-23 отражает резистентность почечных канальцев [15]. Следовательно, растворимый тромбоцит может быть использован в качестве маркера нарушений метаболизма фосфатов и костной ткани при хронической болезни почек [16].

Скорость гломерулярной фильтрации (СКФ), которая считается золотым стандартом оценки функции этого органа при ХПН, снижается в зависимости от степени тяжести заболевания. Клинические и экспериментальные исследования показали, что значительное снижение уровня белка глюкозы в крови положительно коррелирует с показателем eGFR при ХПН [17]. В ряде других исследований также подтверждена положительная корреляция между уровнем тромбоцитов (в сыворотке крови и моче) и показателем eGFR у пожилых пациентов с ХПН [18].

Однако некоторые данные свидетельствуют о том, что уровень белка тромбоцитов в сыворотке крови и моче не связан с показателем КЩР у пациентов с ХПН [19].

В другом исследовании, параллельно с развитием ХПН, уровень белка тромбоцитов в сыворотке крови постепенно снижается. В этом случае скорректированный средний показатель GFR 1,73 м² в 1 минуту соответствовал снижению белка на 3,2 мг/мл [20].

Однако Sara Seiler et al., проанализировав большую группу из 312 пациентов с ЦП 2-4 стадии, обнаружили отсутствие достоверной корреляции между клотопротеином плазмы и показателями ЭГФР и другими показателями кальциево-фосфорного обмена [21]. Причин такой противоречивой информации может быть две. Одна из них - молодой возраст. Yamadzaki et al. предположили, что уровень растворимого белка клото зависит от возраста, и обнаружили, что уровень клото выше у детей (средний возраст 7,1±4,8 года), чем у взрослых [22]. Simamura et al. также сообщили о значительно более низком уровне белка клото у пациентов с ЦП 2-5 стадии по сравнению с пациентами с ЦП 1 стадии [23].

α -клото снижает скорость апоптоза в эндотелиальных клетках, что приводит к увеличению секреции оксида азота (NO) и улучшению эндотелиальной вазодилатации и антитромботической функции [24].

Заключение

1. Проведенные анализы подтверждают, что хроническая сердечная недостаточность и поражение почек при ней является одним из наиболее распространенных патологических состояний в мире. Полученные данные и выводы позволяют проводить раннюю диагностику почечной дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, предупреждать развитие ХПН, улучшать качество жизни и увеличивать продолжительность жизни пациентов, а также предотвращать внезапную смерть.

2. В ранней диагностике обострения хронической сердечной недостаточности и поражения почек в результате этого заболевания белок Клото, наряду с общепринятыми тестами, имеет большое значение. Учитывая вышесказанное, целесообразно провести дополнительные научные исследования в этой области.

Литературы

1. Hatamizadeh P., Fonarow G.C., Budoff M.J. et al. Cardiorenalsyndrome: pathophysiology and potential targets for clinicalmanagement. Nat Rev Nephrol. 2013; 9 (2): 99-111.;
2. Нежданов К.С., Милованова Л.Ю., Стрижаков Л.А., Краснова Т.Н. Кардиоренальные синдромы: история и современность. Терапевтический архив. 2023;95(6):521–525. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202234© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.
3. Nabeshima Y. The discovery of α -Klotho and FGF23 unveiled new insight into calcium and phosphate homeostasis // Cell. Mol. Life Sci. — 2008 Oct. — 65(20). — 3218-30. doi: 10.1007/ s00018-008-8177-0.

4. Forster R.E., Jurutka P.W., Hsieh J.C. et al. Vitamin D receptor controls expression of the anti-aging *klotho* gene in mouse and human renal cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2011 Oct 28. — 414(3). — 557-62. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.09.117
5. Hruska KA, Sugatani T, Agapova O, Fang Y. The chronic kidney disease - Mineral bone disorder (CKD-MBD): Advances in pathophysiology. *Bone*.2017;100:80–6.;
6. Chen Z, Qureshi AR, Ripsweden J, Wennberg L, Heimbürger O, Lindholm B, Barany P, Haarhaus M, Brismar TB, Stenvinkel P. Vertebral bone density associates with coronary artery calcification and is an independent predictor of poor outcome in end-stage renal disease patients. *Bone*. 2016;92:50–7.
7. Neyra JA, Hu MC. Potential application of *klotho* in human chronic kidney disease. *Bone*. 2017;100:41–49.;
8. Takenaka T, Inoue T, Miyazaki T, Hayashi M, Suzuki H. Xeno-Klotho Inhibits Parathyroid Hormone Signaling. *J Bone Miner Res*. 2016;31(2):455–62.;
9. Kuro OM. The FGF23 and Klotho system beyond mineral metabolism. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21(Suppl 1):64–9.;
10. Salanova Villanueva L, Sanchez Gonzalez C, Sanchez Tomero JA, Aguilera A, Ortega Junco E. Bone mineral disorder in chronic kidney disease: Klotho and FGF23; cardiovascular implications. *Nefrologia*. 2016;36(4):368–75.
11. Shimamura Y, Hamada K, Inoue K, Ogata K, Ishihara M, Kagawa T, Inoue M, Fujimoto S, Ikebe M, Yuasa K, et al. 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. *Clin Exp Nephrol*. 2012;16(5):722–9.;
12. Rotondi S, Pasquali M, Tartaglione L, Muci ML, Mandanici G, Leonangeli C, Sales S, Farcomeni A, Mazzaferro S. Soluble alpha -Klotho Serum Levels in Chronic Kidney Disease. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:872193.
13. Tan SJ, Smith ER, Holt SG, Hewitson TD, Toussaint ND. Soluble *klotho* maybe a marker of phosphate reabsorption. *Clin Kidney J*. 2017;10(3):397–404.
14. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238–52.
15. Rotondi S, Pasquali M, Tartaglione L, Muci ML, Mandanici G, Leonangeli C, Sales S, Farcomeni A, Mazzaferro S. Soluble alpha -Klotho Serum Levels in Chronic Kidney Disease. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:872193.;
16. Tan SJ, Smith ER, Holt SG, Hewitson TD, Toussaint ND. Soluble *klotho* maybe a marker of phosphate reabsorption. *Clin Kidney J*. 2017;10(3):397–404.;
17. Koh N, Fujimori T, Nishiguchi S, Tamori A, Shiomi S, Nakatani T, Sugimura K, Kishimoto T, Kinoshita S, Kuroki T, et al. Severely reduced production of *klotho* in human chronic renal failure kidney. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;280(4):1015–20.;
18. Asai O, Nakatani K, Tanaka T, Sakan H, Imura A, Yoshimoto S, Samejima K, Yamaguchi Y, Matsui M, Akai Y, et al. Decreased renal alpha-Klotho expression in early diabetic nephropathy in humans and mice and its possible role in urinary calcium excretion. *Kidney Int*. 2012;81(6):539–47.
19. Hu MC, Shi M, Zhang J, Quinones H, Griffith C, Kuro-o M, Moe OW. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(1):124–36.;
20. Akimoto T, Yoshizawa H, Watanabe Y, Numata A, Yamazaki T, Takeshima E, Iwazu K, Komada T, Otani N, Morishita Y, et al. Characteristics of urinary and serum soluble Klotho

- protein in patients with different degrees of chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2012;13:155.
21. Kim HR, Nam BY, Kim DW, Kang MW, Han JH, Lee MJ, Shin DH, Doh FM, Koo HM, Ko KI, et al. Circulating alpha-klotho levels in CKD and relationship to progression. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(6):899–909.
 22. Pavik I, Jaeger P, Ebner L, Wagner CA, Petzold K, Spichtig D, Poster D, Wuthrich RP, Russmann S, Serra AL. Secreted Klotho and FGF23 in chronic kidney disease Stage 1 to 5: a sequence suggested from a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(2):352–9.
 23. Seiler S, Wen M, Roth HJ, Fehrenz M, Flugge F, Herath E, Weihrauch A, Fliser D, Heine GH. Plasma Klotho is not related to kidney function and does not predict adverse outcome in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;83(1):121–8.
 24. Yamazaki Y, Imura A, Urakawa I, Shimada T, Murakami J, Aono Y, Hasegawa H, Yamashita T, Nakatani K, Saito Y, 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;398(3):513–8.