

ЛЕКЦИИ
Научная статья

УДК 615.577.112.612.67

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-4-10-18>

Белок Клото – маркер и мишень для разработки стратегий поиска средств, замедляющих старение и развитие возрастзависимых заболеваний

Иван Николаевич Тюренков

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Во всем мире отмечается неуклонное увеличение продолжительности жизни и численности пожилого населения. Старение сопряжено с ростом возрастзависимых заболеваний и полиморбидностью и поэтому становится важнейшей медицинской, социальной, экономической проблемой государства. Это ставит перед системой здравоохранения, службой социального обеспечения и государством в целом новые задачи обеспечения здорового и активного долголетия, разработки новых технологий и стратегий здоровьесбережения. В основе процессов старения и развития возрастзависимых заболеваний лежат множественные патофизиологические процессы: окислительный стресс, хроническое вялотекущее воспаление, митохондриальная дисфункция, сниженная аутофагия, накопление поврежденных белков, субклеточных и клеточных структур, снижение функциональных органов и систем. Все это побуждает к разработке новых стратегий сохранения здорового и активного долголетия средств, обладающих поливалентным действием на основные патофизиологические механизмы возрастных изменений. Открытие гена, ответственного за синтез белка, замедляющего старение и названного по имени богини Клото, плетущей нить жизни, вызвала высокий интерес биологов, специалистов теоретической и клинической медицины. В основе геропротекторного действия лежит ингибирование четырех путей: 1) инсулиноподобного фактора роста-1 белка Клото (IGF-1), 2) трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1), 3) Wnt и 4) ядерного транскрипционного фактора (NF- κ B). С их активацией связывают воспаление, окислительный и нитрозативный стресс, снижение аутофагии, дисфункцию иммунитета, митохондриальную дисфункцию, неоплазию, клеточное старение, апоптоз и преждевременную гибель клеток, снижение морффункциональных резервов различных органов и систем, снижение адаптивных механизмов и резистентности организма к неблагоприятным факторам внешней и внутренней среды. В обзоре дана краткая характеристика антивозрастному белку Клото, рассмотрена его биологическая активность, динамика содержания в сыворотке крови в зависимости от возраста, от функционального состояния организма в норме и при различных патологических состояниях. Показано, что его содержание в крови можно повысить при применении некоторых лекарственных средств, при соблюдении факторов здорового образа жизни: режима труда и отдыха, регулярных занятий физкультурой и спортом, диеты, здорового сна и др. **Выводы:** белок Клото играет важную роль в регуляции процессов старения, развития возрастзависимых заболеваний и поэтому может быть мишенью для поиска и разработки лекарственных средств, повышающих его продукцию, для профилактики раннего старения и лечения патологий, ассоциированных с возрастом. Многофункциональный белок Клото может быть новым и экономически обоснованным биомаркером старения и интегральным инструментом для качественной и количественной оценки образа жизни, биологического возраста и состояния здоровья людей в целом.

Ключевые слова: старение, здоровое и активное долголетие, белок Клото, маркер(ы), мишень, биологический возраст, возрастзависимые заболевания

LECTURES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-4-10-18>

Klotho protein as a marker and target for the development of strategies to identify agents that slow aging and the progression of age-related diseases

Ivan N. Tyurenkov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. There is a steady increase in life expectancy and in the number of elderly individuals worldwide. Aging is associated with the rise of age-related diseases and multimorbidity and therefore has become a major medical, social, and economic challenge for the state. This imposes new tasks on the healthcare system, social support services, and the state as a whole, aimed at ensuring healthy and active longevity and at developing new health-preserving technologies and strategies. Multiple pathophysiological processes underlie aging and the development of age-related diseases: oxidative stress, chronic low-grade inflammation, mitochondrial dysfunction, reduced autophagy, accumulation of damage to proteins and subcellular and cellular structures, and a decline in the functional capacity of organs and systems. All of this stimulates the development of new strategies for maintaining healthy and active longevity through agents exerting polyvalent effects on the main pathophysiological mechanisms of age-associated changes. The discovery of the gene responsible for the synthesis of the protein that slows aging, named after the goddess who spins the thread of life-Klotho-sparked great interest among biologists and specialists in theoretical and clinical medicine. The geroprotective action is based on the inhibition of four pathways: 1) insulin-like growth factor-1 of the Klotho protein (IGF-1), 2) transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), 3) Wnt and 4) nuclear transcription factor (NF- κ B). Their activation is associated with inflammation,

oxidative and nitrosative stress, reduced autophagy, immune dysfunction, mitochondrial dysfunction, neoplasia, cellular senescence, apoptosis and premature cell death, a decline in the morphofunctional reserves of various organs and systems, and reduced adaptive mechanisms and resistance of the organism to adverse external and internal factors. The review provides a concise description of the anti-aging protein Klotho, considers its biological activity and the dynamics of its serum levels depending on age and on the functional state of the organism under normal and pathological conditions. It is shown that its serum level can be increased by certain medicinal agents and by adherence to healthy lifestyle factors, including work-rest balance, regular physical activity and sports, diet, healthy sleep, and others. **Conclusions:** The Klotho protein plays an important role in the regulation of aging processes and the development of age-related diseases and therefore may serve as a target for the search and development of medicinal agents that increase its production for the prevention of early aging and the treatment of age-associated pathologies. The multifunctional Klotho protein may represent a new and economically justified biomarker of aging and an integral tool for qualitative and quantitative assessment of lifestyle, biological age, and overall health status.

Keywords: aging, healthy and active longevity, Klotho protein, marker(s), target, biological age, age-related diseases

Из всех благ жизни
долголетие – лучшее благо.

Японская пословица

Во всем мире отмечается увеличение продолжительности жизни и доли лиц пожилого населения, обремененного возрастзависимыми заболеваниями, но рост продолжительности жизни не сопровождается периодом здорового и активного долголетия. Общепризнано, что старение является наибольшим фактором риска развития возрастных патологий и смертности. Организация объединенных наций в 2020 г. объявила 2021–2030 гг. «Десятилетием пожилого населения», призывая правительства, медицинское и научное сообщество и другие структуры к совместным действиям, направленным на решение проблемы здорового и активного долголетия. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила значимость различных факторов, влияющих на здоровье: генетические факторы – 20 %, факторы внешней среды – 20 %, успехи здравоохранения – 10 %, а 50 % и более зависит от здорового образа жизни. В этой связи, не отказываясь от традиционной медицины, цель «Медицины здоровья» направлена на постепенный переход к профилактике раннего старения и развития возрастзависимых заболеваний (ВЗЗ), ориентируясь на факторы риска и патофизиологические механизмы, лежащие в их основе, и вмешательства на стадии предболезни.

Для объективной оценки траектории возрастных изменений, прогноза заболеваний и их патогенности необходимо выделение маркеров, связанных с патоморфологическими процессами, влияющими на скорость старения, развитие ВЗЗ и негативных последствий. В настоящее время уже выделено множество маркеров, отражающих патофизиологические процессы, лежащие в основе старения и развития ВЗЗ, на основе которых разрабатываются стратегии здорового и активного долголетия [1].

В 2013 г. Карлос Лопес-Отин с коллегами [1] впервые назвали 9 клеточных и молекулярных признаков старения:

- геномная нестабильность;
- истощение теломер;
- эпигенетические изменения;
- потеря гомеостаза;

- нарушение восприятия питательных веществ;
- митохондриальная дисфункцию;
- клеточное старение;
- истощение стволовых клеток;
- нарушение межклеточных коммуникаций.

Эта работа сыграла важную роль в исследовании процессов старения.

За истекшие 10 лет после этой публикации был выделен ряд дополнительных признаков старения.

Дальнейшие углубленные исследования позволили в ходе Копенгагенской встречи по вопросам старения выделить новые признаки старения:

- 1) нарушение аутофагии;
 - 2) изменение механических свойств (потеря целостности цитоскелета);
 - 3) нарушение сплайсинга ДНК.
- Первые три признака были отмечены в более поздней работе Лопес-Отина и соавт. в статье «Признаки старения, расширяющаяся вселенная «Hallmarks aging: An expanding universe» (2023).
- 4) нарушение (биотопа) микробиома;
 - 5) хроническое воспаление.

К этому надо добавить окислительный и нитративный стресс, эндотелиальную дисфункцию, и этот список пополняется [2].

Претенденты на роль биомаркеров старения должны отвечать 3 требованиям:

- 1) должны меняться с биологическим возрастом;
- 2) воздействуя на процессы, формирующие эти признаки, можно замедлить или приостановить процессы старения;
- 3) улучшать фенотипы, связанные со старением [3, 4].

Стало актуальной проблемой современной медицины выделение надежных биомаркеров, с использованием которых можно рано диагностировать изменения здоровья, биологического возраста, дать прогноз раннего старения и тяжелых осложнений, включая летальный исход. На основании раннего определения маркеров старения и развития ВЗЗ можно активировать меры их предупреждения [3, 5, 6].

Если отталкиваться от названных требований, предъявляемых к маркерам старения, то есть к тем, которые изменяются при старении, а воздействие на них можно замедлить старение и продлить жизнь, то, на наш

взгляд, более других этим требованиям отвечает белок Клото.

Характеристика антивозрастного белка, синтезирующегося при экспрессии гена Клото. Открытие гена, ответственного за синтез белка Клото, отражено в публикации Kuro-o M. и соавт. [7], в которой авторы описали эффекты, связанные с повреждением гена, названного по имени богини Klotho, плетущей нить жизни. Этот ген ответственен за синтез белка, обладающего антивозрастными свойствами, дефицит которого у мышей вызвал ускоренное старение, со всеми ему присущими проявлениями, и раннюю гибель. У преждевременно погибших мышей отмечалась задержка роста, гиперфосфатемия, гиперкальциемия, кальцификация сосудов, гипертрофия миокарда, патология почек, мультиорганская атрофия и фиброз. И, наоборот, экспрессия этого гена увеличила продолжительность жизни мышей, предупредив раннее старение.

Белок Клото (БК) представляет семейство, включающее α , β и γ -Клото, которые транслируются как однопроходные трансмембранные белки. Альфа-Клото экспрессируется преимущественно в почечных канальцах, сосудистом сплетении головного мозга, и, в меньшей степени, в гиппокампе, коре, мозжечке, полосатом теле, поджелудочной железе и других областях мозга, в нейронах и в олигодендроцитах [8, 9], α -Клото имеет 2 формы: связанную с мембраной и растворимую. На периферии трансмембранный α -Клото действует как ко-рецептор FGF23, повышая сродство к рецепторам фактора роста фибробластов (FGF). Бета-Клото преимущественно экспрессируется в печени, в меньшей степени – в кишечнике, почках и селезенке и опосредует активность других членов семейства FGF, в основном FGF-19 и FGF-21. Гамма-Клото, функция которого плохо изучена, экспрессируется в почках и коже [8, 10, 11].

Внеклеточный домен БК отщепляется мембранными металлопротеиназами ADAM10 и ADAM17, активность которых регулируется на уровне их экспрессии, а также посредством пост-трансляционной модификации и связыванием с NAD-зависимой гистон деацетилазой SIRT1 [10]. Участок между KL1 и KL2 содержит четыре аминокислоты (Lys-Lys-Arg-Lys), которые образуют потенциальный сайт для протеолиза [12]. Растворимая форма БК (s-Klotho) является следствием отщепления при участии ADAM10 и ADAM17, формируя три продукта – полный внеклеточный домен, содержащий KL1 и KL2, только KL1 или только KL2, функционирующие как гуморальные-гормональные факторы с поливалентной активностью или действующие локально по аутокринно-параакринному механизму [12].

Белки α -Клото включают различные изоформы, что является фактором, способствующим множественному действию во многих сигнальных путях.

Трансмембранный БК может расщепляться β -секретазами, попадая в кровь, мочу и спинномозговую жидкость, и как гормон БК может регулировать множественные функции различных органов и тканей [10, 13, 14, 15].

Белок Клото является ключевым регулятором множества механизмов защиты от раннего старения, обладающим широким спектром биологической активности, что описано во множестве обзоров зарубежных и отечественных авторов [14–23].

Антиоксидантное действие БК сопряжено с активацией гистон деацетилазы, SIRT1, Nrf-2 и FOXO, ингибированием сигнального каскада инсулина LGF-1/PI3K/Akt и усиливанием экспрессии гена SOD2, кодирующего митохондриальную Mn-зависимую супероксиддисмутазу – один из основных ферментов антиоксидантной защиты [24–27]. Клото, образуя комплекс с фактором роста фибробластов (FGF-23) и его рецептором (FGFR), участвует в минеральном обмене, контролируя гомеостаз кальция и неорганического фосфата [7, 13, 20], что имеет особое значение для пожилых людей. Белок Клото подавляет воспаление и повреждение клеток, связанных с DAMP, цитокинами и АФК, взаимодействуя с NF-kB, NLRP-3 и белком теплового шока (HSP-70), который, в свою очередь, ингибирует NF-kB, что приводит к снижению продукции медиаторов воспаления [15, 28, 29, 30]. Взаимодействие растворимой формы Клото с Wnt и рецептором TGF- β ингибирует сигнальные пути Wnt/ β -катенина и TGF- β 1/SMAD2, предотвращая развитие фиброза. БК блокирует рецептор pTGF- β и лиганды Wnt, что уменьшает фиброзные процессы [15, 31, 32]. БК ингибирует NF-kB и NLRP3. Эти инфламмасомы, пройдя прайминг NF-kB, активирует выработку IL-1 β , мембранные поры и гибель клеток (пироптоз).

Для сохранения гомеостаза клетки значительная роль отводится аутофагии. Недостаточность аутофагии сопряжена с накоплением поврежденных белков, органелл, сенесцентных клеток, нарушением функционирования клетки вплоть до пироптоза. Белок Клото контролирует аутофагию, сохраняя ее цитопротективное действие [33, 34, 35].

Содержание БК в организме в норме и при патологии. Уровень БК в плазме крови человека вариабелен и зависит от многих немодифицируемых факторов (возраст, пол, генетика) [22, 36] и модифицируемых факторов (образ жизни, двигательная активность [37], диета, микробиота [38, 39, 40], вредные привычки [35, 41], нарушение сна и др. [42, 43, 44, 45]).

В настоящее время накоплен большой материал, отражающий содержание БК в различных органах и жидких средах в условиях нормы и при различных заболеваниях [46, 47, 48, 49, 50], что имеет практическое значение для оценки динамики процессов старения и развития ВЗ3.

Оптимальный диапазон концентрации БК для выполнения своей биологической функции составляет примерно 900 пг/мл [32], 1000 пг/мл [51].

Концентрация белка Клото в сыворотке крови в возрасте 20–34 лет – 916 пг/мл; 50–64 лет – 722,6 ($\pm 90,5$) пг/мл; ≥ 65 лет – 703 (± 189) пг/мл. Сывороточный уровень БК отчетливо снижается уже с пятого десятилетия жизни. Содержание БК в сыворотке крови для лиц среднего и старшего возраста ($55,27 \pm 17$) лет равняется ($849,33 \pm 5,39$) пг/мл, когда отмечается невысокий риск смерти от всех причин, включая и сердечно-сосудистые заболевания [52].

В Национальном исследовании здоровья и питания населения США (NHANES) на примере двух групп 2011–2012 и 2013–2014 гг. был обследован 19931 чел. в возрасте 60–79 лет. Авторы разделили сывороточные концентрации БК на квартили: Q1 <25 процентиль 206,3–658,4 пг/мл; Q2 (25–50 процентиль) 658–809,2 пг/мл; Q3 (50–75 процентиль) 809,2–982,9 пг/мл; Q4 >75 процентиль >983 пг/мл. Отмечались более высокие когнитивные функции у лиц с высоким уровнем БК и наоборот. Эти данные позволяют считать, что по уровню БК в сыворотке крови можно судить об уровне когнитивности, о возрасте, риске заболеваний [53].

При старении снижается содержание БК, а при повышении экспрессии и его содержания в сыворотке крови старение замедляется, увеличивается продолжительность жизни и снижается смертность от всех причин [32, 54]. Уровень сывороточного БК зависит от типа пищи и диеты, и от возраста. При средиземноморской диете уровень БК повышается [55, 56].

Высокий уровень БК регистрируется при низком уровне системного воспаления, а при системном иммунном воспалении, например, у больных с остеоартритом, уровень сывороточного белка Клото снижен [57]. Аналогичные данные были получены в ходе национального обследования здоровья и питания населения США (NHANES) на 11108 взрослых лицах [58].

Эти данные согласуются с данными, представленными Liu J. и соавт. [51], которые проанализировали базы данных Nephroseqv 5 и обнаружили, что БК отрицательно коррелирует с воспалительными биомаркерами и триглицеридами и положительно коррелировал со скоростью клубочковой фильтрации у больных с хронической почечной недостаточностью.

Белок Клото является одним из немногих маркеров, по которому простым исследованием уровня в сыворотке крови можно увидеть динамику возрастных изменений и предсказать риски заболевания и смерти от всех причин. Поэтому БК может стать инструментом для измерения метаболического здоровья и прогнозирования потенциала здорового долголетия [15, 38, 46]. БК может быть многообещающим биологическим маркером образа жизни и использоваться для мониторинга эффективности при оценке геропротекторов при применении

лекарственных средств в эксперименте и в клинике. При оценке эффективности программ здорового образа жизни (ЗОЖ), содержание БК в плазме крови может меняться при здоровом питании [39, 40], физической активности [38].

Таким образом есть все основания считать, что БК является доказанным маркером, удобным для мониторинга здоровья, старения, и мишенью для воздействия на множественные механизмы, лежащие в основе развития ВЗЗ.

Связь возрастных заболеваний с уровнем БК в сыворотке крови. К настоящему времени есть много данных, полученных в крупных исследованиях на людях, которые показывают связь сывороточного уровня БК с развитием и тяжестью течения возраст-зависимых заболеваний, в частности сердечно-сосудистых [59, 60, 61], нейродегенеративных заболеваний [62, 63, 65], остеоартритов [57], заболеваний почек [62, 66], онкозаболеваний [67, 68, 69, 71, 72]. Снижение уровня БК коррелирует с увеличением смертности от всех причин [46, 54].

Национальное когортное исследование в США с участием 10069 взрослых участников в возрасте 40–79 лет, которые находились под наблюдением в течение 58 мес., показало, что участники с низким уровнем БК в сыворотке крови (<666 пг/мл) имеют на 31 % более высокий риск смертности от всех причин, по сравнению с участниками с более высоким уровнем БК >983 пг/мл. Такая статистически значимая связь сохраняется для смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований [18, 55]. Аналогичная связь между уровнем БК в сыворотке и смертностью подтвердилась в Италии с участием 804 взрослых лиц старше 65 лет [55].

Выключение гена Клото изменяет уровни mRNA, связанные со старением и когнитивными функциями, обусловленными нарушением миелинизации и формирования синапсов. Эти результаты связаны с множественными транскриптами РНК как в нейронах, так и в глии мозга, которые нарушены при дефиците Клото и связаны со старением, с нейродегенерацией и более низкой когнитивной функцией [42, 73, 74].

Концентрация БК в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови значительно ниже у больных с различными патологиями мозга, чем у лиц того же возраста без психических нарушений и без болезни Альцгеймера. Повышение экспрессии БК оказывает нейропротективное действие, активируя клиренс βA. Поэтому поиск веществ, хорошо проникающих через ГЭБ и повышающих экспрессию БК в мозге, является новым перспективным направлением профилактики нейродегенеративных заболеваний [42, 73, 74].

Отмечена связь мышечной слабости с уровнем БК у лиц среднего и старшего возраста, например, при уровне более высоком >785,5 пг/мл риск развития

физической слабости меньше, а при более низком, чем <785 пг/мл физическая слабость встречается чаще [75].

Luo H. и соавт. наблюдали U-образную связь между сывороточным уровнем БК и смертностью. Так, при уровне 714,8 пг/мл отмечалось повышение смертности от всех причин, а при 750 пг/мл – смертности от рака. Ориентируясь на эти цифры, можно и следует предпринимать меры повышения уровня БК в крови для предупреждения преждевременной смертности [76].

В исследовании, в котором приняли участие 3746 лиц в возрасте ($56,19 \pm 10,42$) получены данные, которые показали у лиц с уровнем БК в сыворотке 603,5 пг/мл высокий риск смертности от всех причин: артериальной гипертензии (АГ), застойной сердечной недостаточности, сахарного диабета и эмфиземы легких и больных с почечной недостаточностью [54].

Уровень БК снижен у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, с коронарной микрососудистой дисфункцией [77], с АГ, что позволяет рассматривать БК как прогностический и предиктивный маркер сердечно-сосудистых заболеваний [78].

Белок Клото профилактирует осложнения, связанные с СД, диабетической ретино-макулярной дегенерацией [32].

Возможность фармакологической коррекции уровня белка Клото в организме. В настоящее время известно много веществ природного характера (росвератрол, байкалин, куркумин, дайдзеин, рапамицин, генистеин и многие др.) или синтетических лекарственных препаратов (ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, статины, ингибиторы НГЛТ2 и др.), при применении которых регистрируется повышение уровня БК в сыворотке крови.

На основе изучения базы данных NHANES с включением 8285 участников была выявлена зависимость уровня БК от показателя дефицита Mg. Высказывается предположение, что добавление магния, особенно на фоне его дефицита, может привести к повышению уровня БК в крови [56]. Перечисленные лекарственные препараты снижают риски сердечно-сосудистых заболеваний и смертность при длительном применении. Это позволяет предположить, что перечисленные эффекты обусловлены и повышением уровня БК в плазме крови. Однако их геропротекторный потенциал и сравнительная активность не изучены [33], что требует проверки в экспериментальных исследованиях и пристального внимания в клинических наблюдениях. Не ясен режим применения: непрерывный или курсовой, а также режим дозирования лекарственных средств, уже широко применяющихся в клинике, он может быть таким же, как применяется по основному показанию, или же другим, и тогда дозу надо титровать.

Альтернативный подход к активации систем, связанных с антивозрастным белком Клото, кажется

перспективным при применении его рекомбинантных форм. Использование рекомбинантного БК в экспериментах с клеточными культурами или *in vivo*, а также его стимулированная экспрессия позволили выявить способность Клото предотвращать окислительный стресс и воспаление, фиброзные изменения, пролиферацию раковых клеток, старение и атрофию кожи, нейрогенерацию и когнитивный дефицит, различных видов рака, изменения костной системы [22, 79, 80]. Prud'homme и соавт., изучая влияние БК на функцию β -клеток поджелудочной железы, отметили, что эффекты БК и ГАМК в поджелудочной железе меняются однонаправленно [80]. Предполагая их взаимодействие в регуляции функции β -клеток, авторы выполнили исследование на нокаутных животных по белку Клото, и ГАМК перестала оказывать влияние на продукцию инсулина. Потом было установлено, что ГАМК у животных с СД повышает продукцию БК. Позже мы на животных с СД наблюдали выраженное снижение БК в плазме крови, а после 4-недельного введения ГАМК и 2-производных ГАМК-сукцикарда и мефаргина зарегистрировали статистически значимое повышение уровня БК [81].

Была установлена высокая кардиопротективная активность рекомбинантного БК у мышей с ишемическим повреждением миокарда, что проявилось в уменьшении тяжелых аритмий вследствие нормализации Ca^{2+} (кальмо дулинзависимой киназы типа II и предупреждения нарушения кальциевого гомеостаза в кардиомиоцитах) [82].

Roig-Soriano J. и соавт. [83] исследовали антивозрастной потенциал секретируемого БК на естественное старение мышей дикого типа. Увеличение уровня БК в сыворотке привело к повышению продолжительности жизни на 20 %, улучшению физической формы, микроструктурных показателей костей, показателей иммунитета, что подтвердило первоначальные данные японских ученых Kuro-o M. и соавт. [7], впервые показавших, что повреждение гена Клото ведет к преждевременной гибели животных со всеми проявлениями, характерными для старения. Повышение экспрессии гена Клото привело к увеличению продолжительности жизни.

Будущие трансляционные исследования, направленные на дальнейшее изучение предполагаемой роли БК как биомаркера, который мог бы идентифицировать риск неблагоприятных клинических исходов, связанных со старением, могут привести к замедлению возрастных изменений и способствовать увеличению периода активного и здорового долголетия [79, 83, 84].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытие антивозрастного белка Клото и широкого спектра эффектов, объясняющих его геропротекторное действие, дало основание коренным образом пересмотреть стратегии поиска веществ и лекарственных

препаратов, замедляющих старение и развитие возраст-зависимых заболеваний.

Главный вывод, который следует из представленных данных, свидетельствует о том, что БК играет важную роль в старении и может быть биомаркером старения, развития ВЗЗ, а также может быть многообещающей терапевтической мишенью для поиска и разработки лекарственных средств, повышающих продукцию БК для профилактики и лечения патологий, связанных с возрастом [15, 20, 22, 33, 55, 79, 84].

Сильные стороны БК как маркера – это возможность качественного и количественного определения простым методом ИФА его в жидкях средах (сыворотке крови, моче и спинномозговой жидкости), что может отражать динамику старения и развития ВЗЗ. Таким образом, БК имеет высокий диагностический потенциал [84].

Наличие референтных значений уровня БК в сыворотке крови отражает состояние здоровья человека, а критические показатели свидетельствуют о высоком риске тяжелых заболеваний и их летальных исходов.

Белок Клото может быть новым и экономически обоснованным биомаркером и интегральным инструментом для качественной и количественной оценки эффективности лекарственных средств и здорового образа жизни людей.

Белок Клото продолжает оставаться интереснейшим объектом изучения специалистами теоретической и практической медицины, что позволяет открывать его новые свойства как геропротектора и оценивать его терапевтический потенциал при многих ВЗЗ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013;153(6):1194–217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039.
2. Borsky P., Holmannova D., Andrys C., Kremlacek J., Fiala Z., Parova H., et al. Evaluation of potential aging biomarkers in healthy individuals: telomerase, AGEs, GDF11/15, sirtuin 1, NAD+, NLRP3, DNA/RNA damage, and klotho. *Biogerontology.* 2023;24(6):937–955. doi: 10.1007/s10522-023-10054-x.
3. Москалев А.А. Молекулярные биомаркеры старения для превентивной медицины. *Вестник восстановительной медицины.* 2017;16(1):18–29. URL: <https://journals.eco-vector.com/2078-1962/article/view/609274>.
4. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell.* 2023;186(2):243–278. doi: 10.1016/j.cell.2022.11.001.
5. Прошкина Е.Н., Соловьев И.А., Шапошников М.В., Москалев А.А. Ключевые молекулярные механизмы старения, биомаркеры и потенциальные интервенции. *Молекулярная биология.* 2020;6(54):883–921. doi: 10.31857/S0026898420060099. eLIBRARY ID: 44038454.
6. Lyu Y.X., Fu Q., Wilczok D., Ying K., King A., Antebi A. et al. Longevity biotechnology: bridging AI, biomarkers, geroscience and clinical applications for healthy longevity. *Aging (Albany NY).* 2024;16(20):12955–12976. doi: 10.18632/aging.206135.
7. Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H., Kawoguchi H., Suga T., Utsugi T. et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature.* 1997; 390(6655): 45–51. doi:10.1038/36285.
8. Hanson K., Fisher K., Hooper N.M. Exploiting the neuroprotective effects of α -klotho to tackle ageing- and neurodegeneration-related cognitive dysfunction. *Neuronal Signal.* 2021;5(2):NS20200101. doi: 10.1042/NS20200101.
9. Neyra J.A., Hu M.C. Potential application of klotho in human chronic kidney disease. *Bone.* 2017;100:41–49. doi: 10.1016/j.bone.2017.01.017.
10. Нестерова А.А., Глинка Е.Ю., Тюренков И.Н., Перфилова В.Н. Белок Клото – универсальный регулятор физиологических процессов в организме. *Успехи физиологических наук.* 2020;2(51):88–104. doi: 10.31857/S0301179820020083.
11. Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Нестерова А.А., Глинка Е.Ю. Белок Клото и сердечно-сосудистая система. *Биохимия.* 2021;2(86):158–174. doi: 10.31857/S0320972521020020. eLIBRARY ID: 44730844.
12. Wu S.E., Chen W.L. Soluble klotho as an effective biomarker to characterize inflammatory states. *Ann Med.* 2022;54(1):1520–1529. doi:10.1080/07853890.2022.2077428.
13. Kurosu H., Yamamoto M., Clark J.D., Pastor J.V., Nandi A., Gurnani P. et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science.* 2005;309(5742):1829–1833. doi: 10.1126/science.1112766.
14. Prud'homme G.J., Kurt M., Wang Q. Pathobiology of the Klotho Antiaging Protein and Therapeutic Considerations. *Frontiers in Aging.* 2022;3:931331.
15. Prud'homme G.J., Wang Q. Anti-Inflammatory Role of the Klotho Protein and Relevance to Aging. *Cells.* 2024;13(17):1413. doi: 10.3390/cells13171413.
16. Бокша И.С., Прохорова Т.А., Савушкина О.К., Терешкина Е.Б. Белок Клото: роль при старении организма и патологии центральной нервной системы. *Биохимия.* 2017;82(9):1278–1295. eLIBRARY ID: 29957768. URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_29957768_11335885.pdf.
17. Прохорова Т.А., Бокша И.С., Савушкина О.К., Терешкина Е.Б., Бурбаева Г.Ш. Белок α -клото при нейродегенеративных и психических заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;1(119):80–88. doi: 10.17166/jneuro201911901180.
18. Нестерова К.И., Глинка Е.Ю., Перфилова В.Н., Нестерова А.А., Капланов К.Д. Антивозрастной белок Клото как новый потенциальный супрессор опухолевого роста. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2023;1(78):24–44. doi: 10.15690/vramn2242.
19. Мелехин В.В., Макеев О.Г. Ген klotho: современные представления о структуре и функциях. Возможные механизмы противоопухолевого действия. *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2018;3(15):393–404. doi: 10.22138/2500-0918-2018-15-3-393-404.

20. Kuro-o M. The Klotho proteins in health and disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(1):27–44. doi: 10.1038/s41581-018-0078-3.
21. Pham A.Q., Dore K. Novel approaches to increase synaptic resilience as potential treatments for Alzheimer's disease. *Semin Cell Dev Biol.* 2023;139:84–92. doi: 10.1016/j.semcd.2022.03.032.
22. Hajare A.D., Dagar N., Gaikwad A.B. Klotho antiaging protein: molecular mechanisms and therapeutic potential in diseases. *Mol Biomed.* 2025;6(1):19. doi: 10.1186/s43556-025-00253-y.
23. Chen X., Wei Y., Li Z., Zhou C., Fan Y. Distinct role of Klotho in long bone and craniofacial bone: skeletal development, repair and regeneration. *Peer J.* 2024;12:e18269. doi: 10.7717/peerj.18269.
24. Donate-Correa J., Martín-Carro B., Cannata-Andía J.B., Mora-Fernández C., Navarro-González J.F. Klotho, Oxidative Stress and Mitochondrial Damage in Kidney Disease. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(2):239. doi: 10.3390/antiox12020239.
25. Xing L., Fang J., Zhu B., Wang L., Chen J., Wang Y. et al. Astragaloside IV protects against podocyte apoptosis by inhibiting oxidative stress via activating PPAR γ -Klotho-FoxO1 axis in diabetic nephropathy. *Life Sci.* 2021;269:119068. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119068.
26. Ebert T., Neytchev O., Witasp A., Kublickiene K., Stenvinkel P., Shiels P.G. Inflammation and Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients. *Antioxid Redox Signal.* 2021;35(17):1426–1448. doi: 10.1089/ars.2020.8184.
27. Zhou P., Zhao C., Chen Y., Liu X., Wu C., Hu Z. Klotho activation of Nrf2 inhibits the ferroptosis signaling pathway to ameliorate sepsis-associated acute kidney injury. *Transl Androl Urol.* 2023;12(12):1871–1884. doi: 10.21037/tau-23-573.
28. Rusetskaya N.Y., Loginova N.Y., Pokrovskaya E.P., Chesovskikh Y.S., Titova L.E. Redox regulation of the NLRP3-mediated inflammation and pyroptosis. *Biomed Khim.* 2023;69(6):333–352. doi: 10.18097/PBMC20236906333.
29. Zeng Y., Xu G., Feng C., Cai D., Wu S., Liu Y. et al. Klotho inhibits the activation of NLRP3 inflammasome to alleviate lipopolysaccharide-induced inflammatory injury in A549 cells and restore mitochondrial function through SIRT1/Nrf2 signaling pathway. *Chin J Physiol.* 2023;66(5):335–344. doi: 10.4103/cjop.CJOP-D-23-00029.
30. Fu Y., Cao J., Wei X., Ge Y., Su Z., Yu D. Klotho alleviates contrast-induced acute kidney injury by suppressing oxidative stress, inflammation, and NF-KappaB/NLRP3-mediated pyroptosis. *Int Immunopharmacol.* 2023;118:110105. doi: 10.1016/j.intimp.2023.110105.
31. He J., Cui J., Shi Y., Wang T., Xin J., Li Y. et al. Astragaloside IV Attenuates High-Glucose-Induced Impairment in Diabetic Nephropathy by Increasing Klotho Expression via the NF- κ B/NLRP3 Axis. *J Diabetes Res.* 2023;22:7423661. doi: 10.1155/2023/7423661.
32. Tang A., Zhang Y., Wu L., Lin Y., Lv L., Zhao L. et al. Klotho's impact on diabetic nephropathy and its emerging connection to diabetic retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1180169. doi: 10.3389/fendo.2023.1180169.
33. Zhou H., Pu S., Zhou H., Guo Y. Klotho as Potential Autophagy Regulator and Therapeutic Target. *Front Pharmacol.* 2021;12:755366. doi: 10.3389/fphar.2021.755366.
34. Ren Y., Wang R., Weng S., Xu H., Zhang Y., Chen S. et al. Multifaceted role of redox pattern in the tumor immune microenvironment regarding autophagy and apoptosis. *Mol Cancer.* 2023;22(1):130. doi: 10.1186/s12943-023-01831-w.
35. Gonzalez C.D., Carro Negueruela M.P., Nicora Santamarina C., Resnik R., Vaccaro M.I. Autophagy Dysregulation in Diabetic Kidney Disease: From Pathophysiology to Pharmacological Interventions. *Cells.* 2021;10(9):2497. doi: 10.3390/cells10092497.
36. Xie Y., Huang K., Li H., Kong W., Ye J. High serum klotho levels are inversely associated with the risk of low muscle mass in middle-aged adults: results from a cross-sectional study. *Front Nutr.* 2024;11:1390517. doi: 10.3389/fnut.2024.1390517.
37. Raffin J., de Souto Barreto P., Le Traon A.P., Vellas B., Aubertin-Leheudre M., Rolland Y. Sedentary behavior and the biological hallmarks of aging. *Ageing Res Rev.* 2023;83:101807. doi: 10.1016/j.arr.2022.101807.
38. Paquette J.S., Rhéaume C., Cordeau P., Moulin J.A., Audet-Walsh E., Blanchette V. et al. The Longevity Protein Klotho: A Promising Tool to Monitor Lifestyle Improvements. *Metabolites.* 2023;13(11):1157. doi: 10.3390/metabo13111157.
39. Chen S., Kong Y., Wang N., Kang N., Chen H., Zhang Z. et al. Association between weight change and serum anti-aging protein α -Klotho: a cross-sectional study in middle-aged and older adults. *Sci Rep.* 2024;14(1):18624. doi: 10.1038/s41598-024-69556-4.
40. Chhetri J.K., Ma L., Kang L., Chan P. Optimizing intrinsic capacity to prevent frailty and sarcopenia in old age. *J Frailty Sarcopenia Falls.* 2023;8(3):136–138. doi: 10.22540/JFSF-08-136.
41. Du R., Tang X., Jiang M., Qian S., Yang L., Tong X. et al. Association between cigarette smoking and serum alpha klotho levels among US adults over 40-years-old: a cross-sectional study. *Sci Rep.* 2023;13(1):19519. doi: 10.1038/s41598-023-46698-5.
42. Ge S., Dong F., Tian C., Yang C.H., Liu M., Wei J. Serum soluble alpha-klotho klotho and cognitive functioning in older adults aged 60 and 79: an analysis of cross-sectional data of the National Health and Nutrition Examination Survey 2011 to 2014. *BMC Geriatr.* 2024;24(1):245. doi: 10.1186/s12877-024-04661-7.
43. Liu S., Wu M., Wang Y., Xiang L., Luo G., Lin Q. et al. The Association between Dietary Fiber Intake and Serum Klotho Levels in Americans: A Cross-Sectional Study from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutrients.* 2023;15(14):3147. doi: 10.3390/nu15143147.
44. Huang S., Hu H., Gong H. Association between the Planetary Health Diet Index and biological aging among the U.S. population. *Front Public Health.* 2024;12:1482959. doi: 10.3389/fpubh.2024.1482959.
45. Ariadel-Cobo D.G., Estébanez B., González-Arnáiz E., García-Pérez M.P., Rivera-Viloria M., Pintor de la Maza B. et al.

The effect of Klotho protein Levels in Obesity and Sarcopenia: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2025;26(5):1915. doi: 10.3390/ijms26051915.

46. Liu, Y., Chen M. Emerging role of α -Klotho in energy metabolism and cardiometabolic diseases. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2023;17(10):102854.

47. Rostamzadeh F., Joukar S., Yeganeh-Hajahmadi M. The role of Klotho and sirtuins in sleep-related cardiovascular diseases: a review study. *NPJ Aging.* 2024;10(1):43. doi: 10.1038/s41514-024-00165-1.

48. Luo H., Zheng Z., Hu H., Sun C. Serum klotho levels and mortality patterns in frail individuals: unraveling the u-shaped association. *Aging Clin Exp Res.* 2024;36(1):92. doi: 10.1007/s40520-024-02730-w.

49. Yamamoto T., Isaka Y. Pathological mechanisms of kidney disease in ageing. *Nature Reviews Nephrology.* 2024;20(9):603–615.

50. Liu X., Li Y., Chen X., Yin H., Li F., Cui J. et al. Revisiting the mechanisms linking blood glucose to cognitive impairment: new evidence for the potential important role of klotho. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1323407. doi: 10.3389/fendo.2024.1323407.

51. Liu J., Wang H., Liu Q., Long S., Wu Y., Wang N. et al. Klotho exerts protection in chronic kidney disease associated with regulating inflammatory response and lipid metabolism. *Cell Biosci.* 2024;14(1):46. doi: 10.1186/s13578-024-01226-4. Erratum in: *Cell Biosci.* 2024;14(1):97. doi: 10.1186/s13578-024-01263-z.

52. Kadier K., Liu P., Dilixiati D., Peng X., Ainiwaer A., Kadier D. et al. Maintaining ideal cardiovascular health is associated with higher serum anti-aging protein klotho in the middle-aged and older populations. *J Nutr Health Aging.* 2024;28(6):100224. doi: 10.1016/j.jnha.2024.100224.

53. Linghui D., Simin Y., Zilong Z., Yuxiao L., Shi Q., Birong D. The relationship between serum klotho and cognitive performance in a nationally representative sample of US adults. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1053390. doi: 10.3389/fnagi.2023.1053390.

54. Yang Z., Ma Y., Wang Y., Jin M., Bin J., Chen Z. et al. The prognostic value of serum α -klotho in age-related diseases among the US population: a prospective population-based cohort study. *Preventive Medicine Reports.* 2024; 42:102730.

55. Kanbay M., Copur S., Ozbek L., Mutlu A., Cejka D., Ciceri P. et al. Klotho: a potential therapeutic target in aging and neurodegeneration beyond chronic kidney disease-a comprehensive review from the ERA CKD-MBD working group. *Clin Kidney J.* 2023;17(1):sfad276. doi: 10.1093/ckj/sfad276.

56. Ma T.C., Zhou J., Wang C.X., Lin Z.Z., Gao F. Associations between the Healthy Eating Index-2015 and S-Klotho plasma levels: A cross-sectional analysis in middle-to-older aged adults. *Front Nutr.* 2023;9:904745. doi: 10.3389/fnut.2022.904745.

57. Zhao J., Lai Y., Zeng L., Liang G., Jin X., Huang H. et al. Inverse association of the systemic immune-inflammation index with serum anti-ageing protein Klotho levels in individuals

with osteoarthritis: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2024;19(5):e0300674. doi: 10.1371/journal.pone.0300674.

58. Chen P., Tang Y., Luo L., Chen H., He X. Lower serum Klotho level and higher systemic immune-inflammation index: an inverse correlation. *BMC Geriatr.* 2023;23(1):650. doi: 10.1186/s12877-023-04349-4.

59. Chen Z., Liu M., Xu X., He L., Wang P., Cai X. et al. Serum Klotho Modifies the Associations of 25-Hydroxy Vitamin D With All-Cause and Cardiovascular Mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(2):581–591. doi: 10.1210/clinem/dgad480.

60. Martins A.R., Azeredo-Lopes S., Pereira S.A., Moreira I., Weigert A.L. Klotho and lean mass as novel cardiovascular risk factors in hemodialysis patients. *Clin Kidney J.* 2023;16(12):2587–2596. doi: 10.1093/ckj/sfad166.

61. Oskuye Z.Z., Mehri K., Khalilpour J., Nemati S., Hosseini L., Bafadam S. et al. Klotho in age-related cardiovascular diseases: Insights into mitochondrial dysfunction and cell death. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2025;57:101629. doi: 10.1016/j.ijcha.2025.101629.

62. Kanbay M., Brinza C., Ozbek L., Guldan M., Sisman U., Copur S. et al. The association between klotho and kidney and cardiovascular outcomes: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J.* 2024;17(9):sfae255. doi: 10.1093/ckj/sfae255.

63. Singh M., Agarwal V., Pancham P., Jindal D., Agarwal S., Rai S.N. et al. Comprehensive Review and Androgen Deprivation Therapy and Its Impact on Alzheimer's Disease Risk in Older Men with Prostate Cancer. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2024;14:33–46. doi: 10.2147/DNNND.S445130.

64. Pańczyszyn-Trzewik P., Czechowska E., Stachowicz K., Sowa-Kućma M. The Importance of α -Klotho in Depression and Cognitive Impairment and Its Connection to Glutamate Neurotransmission-An Up-to-Date Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(20):15268. doi: 10.3390/ijms242015268.

65. Fung T.Y., Iyaswamy A., Sreenivasanmurthy S.G., Krishnamoorthi S., Guan X.J., Zhu Z. et al. Klotho an Autophagy Stimulator as a Potential Therapeutic Target for Alzheimer's Disease: A Review. *Biomedicines.* 2022;10(3):705. doi: 10.3390/biomedicines10030705.

66. Gao Y., Zhao C.J., Liu Q., Li C.C., Li Z., Li J. et al. Relationship between Serum Indoxyl Sulfate and Klotho Protein and Vascular Calcification in Patients with Chronic Kidney Disease Stages 3–5. *Int J Endocrinol.* 2024;2024:8229604. doi: 10.1155/2024/8229604.

67. Ligumsky H., Merenbach-Lamin K., Keren-Khadmy N., Wolf I., Rubinek T. The role of α -klotho in human cancer: molecular and clinical aspects. *Oncogene.* 2022;41(40):4487–4497. doi: 10.1038/s41388-022-02440-5.

68. Нестерова К.И., Глинка Ю.Ю., Перфилова В.Н., Нестерова А.А., Капланов К.Д. Антивозрастной белок клото как новый потенциальный супрессор опухолевого роста. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2023;78(1):24–44. doi: 10.15690/vramn2242.

69. Mota J., Lima A.M., Gomes J.I., Souza de Andrade M., Brito H.O., Silva M.M. et al. Klotho in Cancer: Potential

- Diagnostic and Prognostic Applications. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(21):3357. doi: 10.3390/diagnostics13213357.
70. Qiao Y., Liu F., Peng Y., Wang P., Ma B., Li L. et al. Association of serum Klotho levels with cancer and cancer mortality: Evidence from National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Med.* 2023;12(2):1922–1934. doi: 10.1002/cam4.5027.
71. Ortega M.A., Boaru D.L., De Leon-Oliva D., De Castro-Martinez P., Minaya-Bravo A.M. et al. The Impact of Klotho in Cancer: From Development and Progression to Therapeutic Potential. *Genes (Basel)*. 2025;16(2):128. doi: 10.3390/genes16020128.
72. Abboud M., Merenbakh-Lamin K., Volkov H., Ben-Neriah S., Ligumsky H., Bronfeld S. et al. Revealing the tumor suppressive sequence within KL1 domain of the hormone Klotho. *Oncogene*. 2024;43(5):354–362. doi: 10.1038/s41388-023-02904-2.
73. Zhao Y., Zeng C.Y., Li X.H., Yang T.T., Kuang X., Du J.R. Klotho overexpression improves amyloid- β clearance and cognition in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *Aging Cell*. 2020;19(10):e13239. doi: 10.1111/acel.13239.
74. Dubnov S., Bennett E.R., Yayon N. et al. Knockout of the longevity gene Klotho perturbs aging and Alzheimer's disease-linked brain microRNAs and tRNA fragments. *Commun Biol.* 2024;7(1):720. doi: 10.1038/s42003-024-06407-y.
75. Guan Z., Ma L., Wu C. Association between Serum Klotho and Physical Frailty in Middle-Aged and Older Adults: Finding From the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Med Dir Assoc.* 2023;24(8):1173–1178.e2. doi: 10.1016/j.jamda.2023.02.103.
76. Luo H., Zheng Z., Hu H., Sun C. Serum klotho levels and mortality patterns in frail individuals: unraveling the u-shaped association. *Aging Clin Exp Res.* 2024;36(1):92. doi: 10.1007/s40520-024-02730-w.
77. Akhiyat N., Ozcan I., Gulati R., Prasad A., Tchkonia T., Kirkland J.L. et al. Patients with Coronary Microvascular Dysfunction Have Less Circulating α -Klotho. *Journal of the American Heart Association*. 2024;13(9).
78. Awasthi R., Manger P.T., Khare R.K., Alam R. Klotho protein: a new insight into the pathogenesis of essential hypertension. *Clin Hypertens.* 2024;30(1):36. doi: 10.1186/s40885-024-00294-5.
79. Zhao X., Han D., Zhao C., Yang F., Wang Z., Gao Y. et al. New insights into the role of Klotho in inflammation and fibrosis: molecular and cellular mechanisms. *Front Immunol.* 2024;15:1454142. doi: 10.3389/fimmu.2024.1454142.
80. Prud'homme G.J., Glinka Y., Kurt M., Liu W., Wang Q. The anti-aging protein Klotho is induced by GABA therapy and exerts protective and stimulatory effects on pancreatic beta cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;493(4):1542–1547. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.10.029.
81. Tyurenkov I.N., Bakulin D.A., Smirnov A.V., Ekova M.R., Bisinbekova A.I., Snigur G.L. et al. Neuroprotective properties of GABA and its derivatives in diabetic encephalopathy in old animals. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(3):211–227. doi: 10.19163/2307-9266-2023-11-3-211-227.
82. Vázquez-Sánchez S., Blasco A., Fernández-Corredoira P., Cantolla P., Mercado-García E., Rodríguez-Sánchez E. et al. Recombinant Klotho administration after myocardial infarction reduces ischaemic injury and arrhythmias by blocking intracellular calcium mishandling and CaMKII activation. *J Pathol.* 2025;265(3):342–356. doi: 10.1002/path.6388.
83. Roig-Soriano J., Edo Á., Verdés S., Martín-Alonso C., Sánchez-de-Diego C., Rodriguez-Estevez L. et al. Long-term effects of s-KL treatment in wild-type mice: Enhancing longevity, physical well-being, and neurological resilience. *Mol Ther.* 2025;33(4):1449–1465. doi: 10.1016/j.ymthe.2025.02.030.
84. Shen J., Bin W., Lin X., Lai Y., Lin X., Guan T. et al. Klotho Protein: A Multifaceted Guardian of Healthy Aging and Its Therapeutic Potential. *Int J Nanomedicine*. 2025;20:7251–7270. doi: 10.2147/IJN.S514516.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этические требования соблюдены. Текст не генерирован нейросетью.

Информация об авторе

И.Н. Тюренков – доктор медицинских наук, профессор, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; fibfuv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

Статья поступила в редакцию 04.10.2025; одобрена после рецензирования 17.11.2025; принята к публикации 18.11.2025.

Competing interests. The author declares that they have no competing interests.
Ethical requirements are met. The text is not generated by a neural network.

Information about the author

I.N. Tyurenkov – holder of an Advanced Doctorate (Doctor of Science) in Medical Sciences, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; fibfuv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

The article was submitted 04.10.2025; approved after reviewing 17.11.2025; accepted for publication 18.11.2025.