

УДК: 616.127-005.8-07:616.24-007.272-036.12

Кесплери Э.В, Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Кузьмичев Б.Ю., Полунина Е.А.

УРОВЕНЬ БЕЛКА КЛОТО У БОЛЬНЫХ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ И НЕОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Астраханский ГМУ Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Цель исследования. Изучить уровень белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и с ИМ на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) при осложненном и неосложненном течении ИМ.

Материалы и методы. Было обследовано 140 человек, которые были разделены на три группы: первая группа – 60 пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ (основная группа), вторая группа – 50 пациентов с ИМ (группа сравнения) и третья группа – 30 соматически здоровых лиц (группа контроля). Все обследуемые группы пациентов были разбиты на подгруппы в зависимости от осложненного или неосложненного течения ИМ и наличия жизнеугрожающих осложнений – отека легких и кардиогенного шока. Содержание уровня белка Клото в образцах плазмы осуществлялось методом иммуноферментного анализа. Обработка данных проводилась в программе STATISTICA версия 12.0.

Результаты. Выявлено статистически значимое наиболее низкое значение уровня белка Клото у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ по сравнению с пациентами с ИМ и соматически здоровыми лицами. В подгруппе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с осложненным и неосложненным течением ИМ уровень белка Клото был статистически значимо ниже, чем в соответствующих подгруппах у пациентов с ИМ. В группе пациентов с ИМ и ИМ на фоне ХОБЛ уровень белка Клото был статистически значимо ниже у пациентов с осложненным течением ИМ по сравнению с пациентами с неосложненным течением ИМ и сопоставим среди пациентов с кардиогенным шоком и отеком легких. При этом уровень белка Клото в группе пациентов с коморбидной патологией и с ИМ при мононозологии среди лиц с отеком легких был сопоставим, а в подгруппе пациентов с кардиогенным шоком у пациентов с коморбидной патологией статистически значимо ниже, чем у пациентов с ИМ при мононозологии.

Заключение. По результатам проведенного анализа у пациентов с коморбидной патологией в виде ИМ на фоне ХОБЛ уровень белка Клото ниже, чем у пациентов с ИМ при мононозологии. Также у пациентов с коморбидной патологией уровень белка Клото ниже в подгруппах пациентов с неосложненным и осложненным ИМ по сравнению с пациентами с ИМ при мононозологии в соответствующих подгруппах, а в подгруппах пациентов с жизнеугрожающими осложнениями (кардиогенный шок и отек легких) сопоставим.

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

Kespleri E.V., Akhmineeva A.Kh., Polunina O.S., Kuzmichev B.Yu., Polunina E.A.
IMMUNOASSAY OF KLOTRO PROTEIN LEVEL IN PATIENTS WITH COMPLICATED AND UNCOMPLICATED COURSE OF MYOCARDIAL INFARCTION WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, 121 Bakinskaya Str., 414000

The aim of the research. To study Klotho protein level in patients with myocardial infarction (MI) and in patients with MI and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in complicated and uncomplicated MI.

Materials and methods. 140 people were examined, which were divided into three groups: the first group of 60 patients with MI and COPD (main group), the second group of 50 patients with MI (comparison group) and the third group - 30 somatically healthy individuals (control group). All the examined groups of patients were divided into subgroups depending of the complicated or uncomplicated MI and the presence of life-threatening complications - pulmonary edema and cardiogenic shock. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine Klotho protein level in blood plasma. Statistica 12.0 was used to data processing.

Results. It was found statistically significant lower value of Klotho protein level in patients with MI and COPD compared with patients with MI and somatically healthy individuals. In the subgroup of patients

with MI and COPD with complicated and uncomplicated MI, Klotho protein level was statistically significantly lower than in the same subgroups of patients with MI. In groups of patients with MI and MI with COPD, Klotho protein level was statistically significantly lower in patients with complicated MI compared with patients with uncomplicated MI and comparable among patients with cardiogenic shock and pulmonary edema. Klotho protein level in patients with comorbidity and with MI as a monosology among patients with pulmonary edema was comparable, and in a subgroup of patients with cardiogenic shock in patients with comorbidity it was significantly lower than in patients with MI as a monosology.

Conclusions. According to the results of the analysis, patients with comorbid pathology in the form of MI with COPD had a lower level of Klotho protein than patients with MI as a monosology. Also, in patients with comorbid pathology, Klotho protein level was lower in the subgroups of patients with uncomplicated and complicated MI compared to patients with MI as a monosology in relevant subgroups, and in the subgroups of patients with life-threatening complications (cardiogenic shock and pulmonary edema) it was comparable.

Keywords: Klotho protein, myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease, comorbid pathology

Доказано, что наличие коморбидной патологии оказывает значительное влияние на темпы прогрессирования заболевания, качество жизни пациента, ухудшает прогноз, а также увеличивает расходы на лечение пациента. При этом наличие коморбидной патологии обуславливает ряд проблем: терапия пациентов с коморбидной патологией, ухудшение прогноза течения и исхода для данной группы пациентов, решение которых недостаточно достигнуто в настоящее время [1-3]. Безусловно, в последние десятилетия ученые и клиницисты уделяют большое внимание поиску решения проблемы коморбидных заболеваний, о чем свидетельствует ежегодная публикация результатов большого количества исследовательских работ по данной тематике [4-6].

По данным литературы одним из заболеваний, при котором регистрируется высокий процент встречаемости коморбидной патологии, является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [7-9]. Основой такого высокого процента встречаемости коморбидной патологии большинство исследователей считают результат хронического воспалительного состояния и широкий спектр внелегочных проявлений при ХОБЛ. Одним из наиболее опасных «танDEMов» является ХОБЛ и инфаркт миокарда (ИМ). Именно ИМ значительно повышает риск смертельного исхода у пациентов с ХОБЛ и значительно снижает качество жизни пациентов. Ранее считалось, что причина такого «тандема» лежит, в первую очередь, в общих факторах риска обоих заболеваний [10, 11, 12].

Вышеизложенное подчеркивает перспективность изучения механизмов, лежащих в основе коморбидности у пациентов с ХОБЛ, а также поиска маркеров, способных отражать данные изменения. Одним из таких претендентов является белок Клото [13-15]. Исследований, посвященных изучению данного белка у пациентов с ХОБЛ с коморбидной патологией, не представлено в доступной литературе. При этом, результаты исследований как у пациентов с ХОБЛ [16, 17], так и у пациентов с ИМ при мононозологии [18, 19] свидетельствуют об изменении уровня белка Клото, наличии взаимосвязей уровня данного белка с ведущими патогенетическими механизмами и возможности его использования в качестве терапевтической мишени.

Цель исследования. Изучить уровень белка Клото у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ при осложненном и неосложненном течении ИМ.

Материалы и методы. Общее количество обследуемых составило 140 человек. Обследуемые были разделены на три группы: первая группа – 60 пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ (основная группа), вторая группа – 50 пациентов с ИМ (группа сравнения), третья группа – 30 соматически здоровых лиц (группа контроля). Все пациенты с ИМ проходили лечение в региональном сосудистом центре ГБУЗ Астраханской области «Александрo-Мариинская областная клиническая больница». Верификация диагноза и лечение пациентов проводились согласно современным клиническим рекомендациям.

Все обследуемые пациенты для достижения цели исследования также были разбиты на подгруппы в зависимости от осложненного или неосложненного течения ИМ и наличия

жизнеугрожающих осложнений – отека легких и кардиогенного шока. Критериями включения в исследование служили: наличие у пациентов документированного ИМ, подтвержденного результатами электрокардиографии и сывороточными маркерами некроза; верифицированная на догоспитальном этапе ХОБЛ, возраст обследуемых до 60 лет. Критериями исключения были: наличие острого ИМ, который явился осложнением чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования; ХОБЛ крайне тяжелой степени тяжести; терминальная почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин); неконтролируемая артериальная гипертензия; гипокалиемия; наличие любого хронического заболевания в стадии обострения; онкопатология.

Все обследуемые пациенты и соматически здоровые лица были мужского пола. Лица, вошедшие в группу контроля, были сопоставимы по возрасту с обследуемыми пациентами. Клинико-anamnestическая характеристика обследуемых пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика обследуемых пациентов

Показатель	Группа пациентов с ИМ, n=50	Группа пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, n=60
Возраст, лет	54 [46; 59]	57 [48; 59] p=0,209
Индекс курения, пачка/лет.	8,1 [6,4; 9,8]	34,7 [19,9; 41,1] p<0,001
Длительность ХОБЛ, лет	-	25 [8; 28]
Степень бронхообструкции по GOLD, n	-	
II степень (ОФВ ₁ 50-79%)		22 (37%)
III степень (ОФВ ₁ 30-49%)		38 (63%)
Длительность ИБС, лет	11 [4; 14]	10 [3; 12] p=0,106

Примечание: p – по сравнению с пациентами с ИМ.

Проведение клинического исследования было одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (от 15.11.2018, протокол № 9). От всех обследуемых лиц было получено письменное информированное 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)» (Uscn Life Science Inc. Wuhan. Каталожный номер № E97757Hu) согласно прилагаемой инструкции.

Обработка данных проводилась в программе STATISTICA версия 12.0. Для осуществления статистического анализа применялись непараметрические критерии в связи с распределением данных, отличных от нормального. Данные представлены в виде медианы и интерпроцентильных размахов Me [5; 95]. При сравнении качественных данных использовали критерий χ^2 Пирсона. При проведении межгрупповых сравнений в 3-х и более группах использовался критерий Краскела-Уоллиса, при выявлении статистически значимых различий для апостериорных сравнений использовали критерий U Манна-Уитни. Расчет уровня статистической значимости (p) в 3 и более исследуемых группах производился по формуле $p=1-0,95^{1/n}$, где n – количество проводимых сравнений.

Результаты исследования. По результатам анализа уровня белка Клото в исследуемых группах было выявлено следующее, что как в группе пациентов с ИМ, так и в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ уровень изучаемого маркера был статистически значимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц (p<0,001, p<0,001) (таб. 2).

Таблица 2

Уровень белка Клото (нг/мл) в исследуемых группах

Группа соматически здоровых лиц, n=30	Группа пациентов с ИМ, n=50	Группа пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, n=60
0,86 [0,79; 0,98]	0,53 [0,41; 0,67] p ₁ <0,001	0,3 [0,17; 0,45] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примечания: p₁ – по сравнению с соматически здоровыми лицами; p₂ – по сравнению с группой пациентов с ИМ. Критерий Краскела–Уоллиса составил $\chi^2=41,75$; df=2; p<0,0001, уровень статистической значимости составил p=0,017.

Самый низкий уровень белка Клото среди исследуемых групп был выявлен среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ. При этом уровень белка Клото в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ был статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с ИМ (p<0,001).

Далее, нами была предпринята попытка изучить и проанализировать уровень белка Клото в группе пациентов с ИМ и с ИМ на фоне ХОБЛ среди лиц с неосложненным и осложненным течением ИМ.

В группе пациентов с ИМ (n=50) было 42 человека (84%) с неосложненным ИМ и 8 человек (16%) с осложненным течением ИМ. В группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ (n=60) было 47 человек (78%) с неосложненным течением ИМ и 13 человек (2%) с осложненным ИМ. Частота встречаемости пациентов с неосложненным течением ИМ как в группе пациентов с ИМ, так и в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ была статистически значимо выше, чем частота встречаемости пациентов с осложненным ИМ (χ^2 с п. Йетса=14,85; df=1; p<0,001, $\chi^2=13,32$; df=1; p<0,001).

Как видно из таблицы 3, как в группе пациентов с ИМ, так и в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ среди лиц с осложненным течением ИМ уровень белка Клото был статистически значимо ниже, чем у пациентов с неосложненным течением ИМ.

Таблица 3

Уровень белка Клото (нг/мл) у пациентов с осложненным и неосложненным течением ИМ в исследуемых группах пациентов

Группа пациентов с ИМ, n=50		Группа пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ, n=60	
Неосложненное течение ИМ, n=42	Осложненное течение ИМ, n=8	Неосложненное течение ИМ, n=47	Осложненное течение ИМ, n=13
0,6 [0,54; 0,67]	0,48 [0,41; 0,53] p ₁ <0,001	0,37 [0,31; 0,45] p ₂ <0,001	0,23 [0,17; 0,30] p ₁ <0,001 p ₃ <0,001

Примечание: p₁ – по сравнению с подгруппой пациентов с неосложненным течением ИМ в соответствующей группе; p₂ – по сравнению с подгруппой пациентов с неосложненным течением ИМ в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ; p₃ – по сравнению с подгруппой пациентов с осложненным течением ИМ в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ. Критерий Краскела–Уоллиса составил $\chi^2=103,90$; df=3; p<0,0001, уровень статистической значимости составил p=0,009.

При этом, в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ среди лиц с неосложненным течением ИМ уровень белка Клото был статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с ИМ (p<0,001), а среди лиц с осложненным течением ИМ статистически значимо ниже в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, чем в группе пациентов с ИМ (p<0,001).

Среди пациентов с осложненным течением ИМ у 3-х человек был диагностирован отек легких, у 5-ти человек - кардиогенный шок, среди пациентов с осложненным течением

ИМ у 5-ти человек был диагностирован отек легких, у 8-ми человек - кардиогенный шок. Частота встречаемости пациентов с осложнениями в группе пациентов с ИМ и в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ была сопоставима (χ^2 с п. Йетса=0,10; df=1; p=0,754, χ^2 с п. Йетса=0,25; df=1; p=0,618).

В группе пациентов с ИМ и с ИМ на фоне ХОБЛ среди лиц с кардиогенным шоком уровень белка Клото составил 0,44 [0,41; 0,47] нг/мл и 0,24 [0,17; 0,27] нг/мл против 0,49 [0,46; 0,53] нг/мл и 0,27 [0,24; 0,30] нг/мл у пациентов с отеком легких. При этом, в группе пациентов с ИМ и с ИМ на фоне ХОБЛ уровень белка Клото был сопоставим между подгруппами пациентов с отеком легких и с кардиогенным шоком (p=0,050, p=0,036). При проведении межгруппового сравнения нами было выявлено, что уровень белка Клото в группе пациентов с ИМ и ИМ на фоне ХОБЛ в подгруппе пациентов с отеком легких был сопоставим (p=0,024), а в подгруппе пациентов с кардиогенным шоком у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ статистически значимо ниже (p=0,003), чем у пациентов с ИМ.

Заключение. По результатам проведенного анализа было выявлено следующее:

- среди пациентов с коморбидным сочетанием ИМ и ХОБЛ уровень изучаемого белка Клото имеет статистически значимо более низкое значение как по сравнению с соматически здоровыми лицами, так и с пациентами с ИМ при мононозонологии;
- у всех обследуемых пациентов с осложненным течением ИМ уровень белка Клото статистически значимо ниже, чем у пациентов с неосложненным течением ИМ. При этом, статистически значимо наиболее низкое значение уровня изучаемого белка у пациентов как с осложненным, так и неосложненным течением ИМ в группе пациентов с коморбидной патологией по сравнению с группой пациентов с ИМ при мононозонологии;
- у пациентов с коморбидной патологией и с ИМ при мононозонологии уровень белка Клото сопоставим между подгруппами пациентов с отеком легких и с кардиогенным шоком. При этом, уровень белка Клото в группе пациентов с коморбидной патологией и с ИМ при мононозонологии среди лиц с отеком легких сопоставим, а в подгруппе пациентов с кардиогенным шоком у пациентов с коморбидной патологией статистически значимо ниже, чем у пациентов с ИМ при мононозонологии.

Суммируя полученные нами результаты и данные литературы, можно предположить, что более низкий уровень белка Клото у пациентов с коморбидным сочетанием ИМ и ХОБЛ может быть обусловлен большей выраженностью целого ряда патологических процессов, например таких, как изменение в состоянии микроциркуляторного русла, воспаление, окислительный стресс и апоптоз по сравнению с пациентами с ИМ с мононозонологией. Также результаты исследования отражают перспективность дальнейшего изучения уровня белка Клото в качестве прогностического маркера течения ИМ и возможности анализа уровня данного маркера при разработках прогностических алгоритмов, как у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, так и у пациентов с ИМ.

Список литературы:

1. Зафираки В.К., Космачева Е.Д., Шульженко А.В., Рамазанов Д.М., Омаров А.А., Першуков И.В. Легочная гиперинфляция при хронической обструктивной болезни легких и отдаленные исходы плановых чрескожных коронарных вмешательств. Кардиология. 2018. 58 (1). 11-16. DOI: 10.18087/cardio.2018.1.10034.
2. Felicity K.L., Sean C., Shane A.T. Prevalence of comorbid disorders in problem and pathological gambling: systematic review and meta-analysis of population surveys. 2011. 106 (3). 490-498. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2010.03300.x.
3. Кудряшева И.А., Новикова Н.Е., Ахминеева А.Х. Микрососудистая реактивность при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с сердечно-сосудистой патологией. Современные проблемы науки и образования. 2013.3. 134.
4. Prokofieva T.V., Kuzmichev K.Yu., Lipnitskaya E.A. The opportunities of the test with arterial occlusion in estimation of functional reserves of the microvasculature in patients with chronic obstructive lung disease. ModernScience. 2017. 4 (2). 93-95.

5. Шевелев В.И., Канорский С.Г. Сравнение влияния четырех способов антигипертензивной терапии на эластичность артериальной стенки у больных пожилого возраста с неклапанной фибрилляцией предсердий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. 12 (4). 10-15.
6. Зафираки В.К., Намитоков 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). 98-102.
7. Уклиястая Т.А. Субклиническое воспаление, антиоксидантный статус и состояние вегетативной регуляции сердечного ритма у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. Вестник новых медицинских технологий. 2016. 23 (2). 61-66. DOI: 10.12737/20426.
8. Smith M.C., Wrobel J.P. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014. 9. 871-888. DOI:10.2147/COPD.S49621.
9. Morgan A.D., Zakeri R., Quint J.K. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis*. 2018. 12. DOI:10.1177/1753465817750524.
10. Наумов А.В., Прокофьева Т.В., Сароянц Л.В., Полунина О.С. Клинико-диагностическое значение исследования неоптерина при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких. Кубанский научный медицинский вестник. 2018. 25 (2). 121-126. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-2-121-126.
11. Намитоков А.М., Зафираки В.К., Космачева Е.Д., Порханов В.А. Медикаментозное лечение острого коронарного синдрома у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (обзор литературы). Кардиологический вестник. 2015. 10(3). 82-87.
12. Zhu Z., Wang X., Li X., Lin Y., Shen S., Liu C.L., Hobbs B.D., Hasegawa K., Liang L., International COPD Genetics Consortium, Boezen H.M., Camargo C.A. Jr., Cho M.H., Christiani D.C. Genetic overlap of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease related traits: a large-scale genome-wide cross-trait analysis. *Respir Res*. 2019. 20 (1). 64. DOI: 10.1186/s12931-019-1036-8.
13. Olejnik A., Franczak A., Krzywonos-Zawadzka A., Kałużna-Oleksy M., Bil-Lula I. The biological role of Klotho protein in the development of cardiovascular diseases. *Biomed Res Int*. 2018. 8. 1-17. DOI: 10.1155/2018/5171945.
14. Buendia-Roldan I., Machuca N., Mejía M., Maldonado M., Pardo A., Selman M. Lower levels of α -Klotho in serum are associated with decreased lung function in individuals with interstitial lung abnormalities. *SciRep*. 2019. 9 (1). 10801. DOI: 10.1038/s41598-019-47199-0.
15. Нестерова А.А., Глинка Е.Ю., Тюренков И.Н., Перфилова В.Н. Белок Клото-универсальный регулятор физиологических процессов в организме. Успехи физиологических наук. 2020. 51 (2). 88-104. DOI: 10.31857/S0301179820020083.
16. Yuko K., Hiroshi K., Naoki I., Yoshihiro T., Tetsuya W., Kazuhisa A., Kazuto H. Down-regulation of soluble α -Klotho is associated with reduction in serum irisin levels in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*. 2016. 194(3). 345-351. DOI: 10.1007/s00408-016-9870-7.
17. 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. 290 (46). 27890-27900. DOI: 10.1074/jbc.M115.655431.
18. 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. 71 (12). 725-732. DOI: 10.6061/clinics/2016(12)09.
19. Memmos E., Sarafidis P., Pateinakakis P., Tsiantoulas A., Faitatzidou D., Giamalis P., Vasilikos V., Papagianni A. Soluble Klotho is associated with mortality and cardiovascular events in hemodialysis. *BMC Nephrol*. 2019. 20. 217. DOI: 10.1186/s12882-019-1391-1.

References:

1. Zafiraki V.K., Kosmacheva E.D., Shulzhenko L.V., Ramazanov D.M., Omarov A.A., Pershukov I.V. Lung hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease and long-term outcomes of percutaneous coronary intervention. *Kardiologiya*. 2018. 58 (1). 11-16. DOI:10.18087/cardio.2018.1.10034. in Russian.
2. Felicity K.L., Sean C., Shane A.T. Prevalence of comorbid disorders in problem and pathological gambling: systematic review and meta-analysis of population surveys. 2011. 106 (3). 490-8. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2010.03300.x.
3. Kudryasheva I.A., Novikova N.E., Akhmineeva A.Kh. Microvascular reactivity in chronic obstructive pulmonary disease associated with cardiovascular disease. *Modern problems of science and education*. 2013. 3. 134. in Russian.
4. Prokofieva T.V., Kuzmichev K.Yu., Lipnitskaya E.A. The opportunities of the test with arterial occlusion in estimation of functional reserves of the microvasculature in patients with chronic obstructive lung disease. *Modern Science*. 2017. 4(2). 93-95.
5. Shevelev V.I., Kanorskyi S.G. Comparison of the effects of four antihypertensive therapy variants on arterial wall elasticity in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013. 12(4). 10-15. DOI:10.15829/1728-8800-2013-4-10-15. in Russian.
6. Zafiraki V.K., Namitokov A.M., Kosmachova E.D., Romashok N.F. Cardiac arrhythmias in patients with chronic obstructive lung disease during acute myocardial infarction. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2013. 5 (140). 98-102. in Russian.
7. Uklistaya T.A. Subclinical inflammation, antioxidant status, vegetative regulation of heart rate in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with coronary heart disease. *Journal of new medical technologies*. 2016. 23 (2). 61-66. DOI: 10.12737/20426. (In Russian).
8. Smith M.C., Wrobel J.P. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014. 9. 871-888. DOI:10.2147/COPD.S49621.
9. Morgan A.D., Zakeri R., Quint J.K. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis*. 2018. 12. DOI:10.1177/1753465817750524.
10. Naumov A.V., Prokofieva T.V., Saroyant L.V., Polunina O.S. Clinical-diagnostic value of the study of neopterin in myocardial infarction on the background of chronic obstructive pulmonary disease. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018. 25 (2). 121-126. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-2-121-126. (In Russian).
11. Namitokov A.M., Zafiraki V.K., Kosmacheva E.D., Porhanov V.A. Medical treatment of acute coronary syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease (review). *Kardiologicheskij Vestnik*. 2015. 10 (3). 82-87. (In Russian).
12. Zhu Z., Wang X., Li X., Lin Y., Shen S., Liu C.L., Hobbs B.D., Hasegawa K., Liang L., International COPD Genetics Consortium, Boezen H.M., Camargo C.A.Jr., Cho M.H., Christiani D.C. Genetic overlap of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease related traits: a large-scale genome-wide cross-trait analysis. *Respir Res*. 2019. 20 (1). 64. DOI: 10.1186/s12931-019-1036-8.
13. 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. 8. 1-17. DOI: 10.1155/2018/5171945.
14. Buendia-Roldan I., Machuca N., Mejia M., Maldonado M., Pardo A., Selman M. Lower levels of α -Klotho in serum are associated with decreased lung function in individuals with interstitial lung abnormalities. *Sci Rep*. 2019. 9 (1). 10801. DOI: 10.1038/s41598-019-47199-0.

15. Nesterova A.A., Glinka E.Yu., Tyurenkov I.N., Perfilova V.N. Protein Klotho – universal regulator of physiological processes in the organism. *Achievements of physiological sciences*. 2020. 51 (2). 88-104. DOI: 10.31857/S0301179820020083. (In Russian).
16. Yuko K., Hiroshi K., Naoki I., Yoshihiro T., Tetsuya W., Kazuhisa A., Kazuto H. Down-regulation of soluble α -Klotho is associated with reduction in serum irisin levels in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*. 2016. 194 (3). 345-351. DOI: 10.1007/s00408-016-9870-7.
17. 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. 290 (46). 27890-27900. DOI: 10.1074/jbc.M115.655431.
18. 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. 71 (12). 725-732. DOI: 10.6061/clinics/2016(12)09.
19. Memmos E., Sarafidis P., Pateinakis P., Tsiantoulas A., Faitatzidou D., Giamalis P., Vasilikos V., Papagianni A. Soluble Klotho is associated with mortality and cardiovascular events in hemodialysis. *BMC Nephrol*. 2019. 20. 217. DOI: 10.1186/s12882-019-1391-1.