

УДК 577.24, 577.27

Инфламэйджинг: роль в патогенезе и молекулярной диагностике возраст-ассоциированной дилатационной кардиомиопатии

Кветной И.М.^{1,2}, Линькова Н.С.^{3,4,5}, Пухальская А.Э.³, Козлов К.Л.³, Гурко Г.И.³, Пальцев М.А.⁶

- ¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. 191036, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2-4
- ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский Государственный Университет». 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д.7-9
- ³ Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии». 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3
- ⁴ Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства. 125371, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91
- ⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». 308015, Белгород, ул. Победы, д. 85
- ⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1

Актуальность. В патогенезе дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) у лиц старших возрастных групп важную роль играет инфламэйджинг и нарушение мелатонинообразующей функции эпифиза. Важной задачей молекулярной медицины является поиск сигнальных молекул – маркеров ДКМП.

Цель работы – провести сравнительную оценку концентрации IL-1 β , IL-6, Klotho, Sirt3, FGF23 и мелатонина в слюне у пациентов старших возрастных групп с ДКМП и без неё.

Методы. Определение концентрации сигнальных молекул в слюне осуществляли методом иммуноферментного анализа с последующей статистической обработкой полученных данных.

Результаты. У пациентов с ДКМП пожилого и старческого возраста концентрация маркеров инфламэйджинга (IL-1 β , IL-6) в слюне повышалась в 8,6–19,1 раза по сравнению с этими показателями у лиц без ДКМП. Концентрация белка Klotho, ингибирующего синтез провоспалительных цитокинов, в слюне пациентов с ДКМП пожилого и старческого возраста была в 4,2–7,6 раза ниже по сравнению с этим показателем у лиц без ДКМП. У пациентов с ДКМП пожилого и старческого возраста концентрация в слюне мелатонина и регулируемого им Sirt3 была в 2,1–4,3 раза ниже по сравнению с этим показателем у лиц без ДКМП. Концентрация FGF23 в слюне не зависела от возраста пациентов и наличия ДКМП.

Заключение. В патогенезе ДКМП у лиц старших возрастных групп важную роль играет инфламэйджинг. Об этом свидетельствует снижение синтеза белка Klotho и повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6. Другим звеном патогенеза ДКМП является снижение синтеза мелатонина и, как следствие, нарушение функции сигнального пути Mst1/Sirt3. Исследование концентрации IL-1 β , IL-6, Klotho, SIRT3 и мелатонина в слюне может применяться для молекулярной диагностики ДКМП у лиц пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия; инфламэйджинг; молекулярная диагностика; слюна; старение.

Для цитирования: Кветной И.М., Линькова Н.С., Пухальская А.Э., Козлов К.Л., Гурко Г.И., Пальцев М.А. Инфламэйджинг: роль в патогенезе и молекулярной диагностике возраст-ассоциированной дилатационной кардиомиопатии. Патогенез. 2021; 19(2): 67-72.

DOI: 10.25557/2310-0435.2021.02.67-72

Для корреспонденции: Линькова Наталья Сергеевна, e-mail: miauu@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 30.03.2021

Inflammaging: Role in pathogenesis and molecular diagnostics of age-related dilated cardiomyopathy

Kvetnoy I.M.^{1,2}, Linkova N.S.^{3,4,5}, Pukhalskaya A.E.³, Kozlov K.L.³, Gurko G.I.³, Paltsev M.A.⁶

¹ St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Ligovskiy Prospekt 2-4, St. Petersburg 191036, Russian Federation

² St. Petersburg State University, Universitetskaya Naberezhnaya 7-9, St. Petersburg 199034, Russian Federation

³ Research Center, St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Prospekt Dinamo 3, St. Petersburg 197110, Russian Federation

⁴ Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Biomedical Agency of Russia, Volokolamskoe Shosse 91, Moscow 125371, Russian Federation

⁵ Belgorod State University, Pobedy Str. 85, Belgorod 308015, Russian Federation

⁶ M.V. Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1, Moscow 119991, Russian Federation

Background. Inflammaging and disorder of melatonin synthesis in the pineal gland play an important role in the pathogenesis of dilated cardiomyopathy (DC) in elderly and old people. An important objective of molecular medicine is searching for signal molecules, markers of DC.

The aim of this work was to compare concentrations of IL-1 β , IL-6, Klotho, Sirt3, FGF23, and melatonin in saliva of elderly and old DC patients and persons without DC.

Methods. Concentrations of signal molecules were measured in saliva by ELISA.

Results. Salivary concentrations of inflammaging markers (IL-1 β , IL-6) in elderly and old DC patients were 8.6-19.1 times higher than in persons without DC. Salivary concentration of Klotho protein, an inhibitor of pro-inflammatory cytokine synthesis, was increased 4.2-7.6 times in elderly and old DC patients compared to the values in persons without DC. Salivary concentrations of melatonin and melatonin-regulated Sirt3 were decreased 2.1-4.3 times in elderly and old DC patients compared to the values in persons without DC. Salivary concentration of FGF23 did not depend on the age or presence of DC.

Conclusion. Inflammaging plays an important role in the pathogenesis of DC in elderly and old people as evidenced by decreased synthesis of Klotho and increased levels of the pro-inflammatory cytokines IL-1 β and IL-6. Another step in the DC pathogenesis is decreased melatonin synthesis and the resultant dysregulation of the Mst1/Sirt3 signaling way. Measuring concentrations of IL-1 β , IL-6, Klotho, SIRT3, and melatonin in saliva can be used for molecular diagnostics of DC in elderly and old people.

Key words: dilated cardiomyopathy; inflammaging; molecular diagnostics; saliva; aging.

For citation: Kvetnoy I.M., Linkova N.S., Pukhalskaya A.E., Kozlov K.L., Gurko G.I., Paltsev M.A. [Inflammaging: Role in pathogenesis and molecular diagnostics of age-related dilated cardiomyopathy]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2021; 19(2): 67-72 (in Russian).

DOI: 10.25557/2310-0435.2021.02.67-72

For correspondence: Linkova Natalia Sergeevna, e-mail: miayy@yandex.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 30.03.2021

Введение

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) является синдромом, определяющим различные патологические состояния, поражающие миокард. Для ДКМП характерно развитие прогрессирующей сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма и проводимости, тромбоэмболий. Заболевание может стать причиной внезапной смерти. В патогенезе ДКМП важную роль играет иммунопатология и нейроэндокринные заболевания. Нарушение функций иммунной системы в большей степени характерно для лиц старших возрастных групп и в зарубежной литературе описано как инфламэйджинг [1]. Возрастное снижение функций нейроэндокринной системы характеризуется нарушением мелатонинобразующей функции эпифиза и оксидативным стрессом. Также одним из факторов риска развития ДКМП у лиц пожилого и старческого возраста может быть сахарный диабет [2, 3]. В связи с этим актуальной задачей молекулярной медицины яв-

ляется поиск сигнальных молекул, вовлеченных в патогенез ДКМП. По данным анализа литературы к таким молекулам относятся маркеры инфламэйджинга (IL-1 β , IL-6), «антистарения» (Klotho, Sirt3), фиброза (FGF23) и мелатонин [4-7]. Эти молекулы рассматриваются в качестве мишеней действия инновационных лекарственных препаратов против ДКМП и предикторов развития данной патологии.

Цель работы – провести сравнительную оценку концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6, кардипротекторного белка Klotho, сиртуина Sirt3, фактора роста фибробластов FGF23 и мелатонина в слюне у пациентов старших возрастных групп с ДКМП и у лиц без данной патологии.

Материалы и методы исследования

Слюна – высокоинформативный биологический материал для биомедицинских исследований, получение которого не является инвазивным. Это особенно

важно при работе с пациентами старших возрастных групп, которые не всегда хорошо переносят забор крови. В исследовании на 97 пациентах с некрозом миокарда показано, что оценка концентрации тропонина I и С-реактивного белка в слюне коррелирует с этими показателями в крови и является информативным диагностическим критерием [8]. В связи с этим для диагностических целей был использован материал слюны.

Образцы слюны от лиц без сердечно-сосудистой патологии (ССП) ($n = 62$, группа «норма») и пациентов с ДКМП ($n = 68$) были получены при информированном согласии обследуемых людей пожилого ($61,0 \pm 2,3$ года) и старческого возраста ($80,0 \pm 2,1$ года). У лиц группы «норма» на основании клинического, лабораторного и инструментального обследования было выявлено наличие проявлений ишемической болезни сердца в пределах возраст-ассоциированных изменений, не приведших к развитию коронарной недостаточности и ДКМП. В период исследования все участники получали стандартное питание и находились на режиме с обычным уровнем физической активности. Исследование проводили в осенне-зимний период 2019 года.

Диагноз ДКМП (I42.0) выставлялся в соответствии с критериями диагностики по МКБ-10. Пациенты предъявляли жалобы на одышку при двигательной активности и в покое, слабость, быструю утомляемость, учащенное сердцебиение, отёки, тяжесть в правом подреберье и эпигастрии, боль в области сердца. При аускультации у всех больных было выявлено ослабление I тона на верхушке сердца. Пациентам была диагностирована средняя степень ДКМП (фракция выброса левого желудочка 30-45% по данным эхокардиографического исследования с доплерографическим анализом). По данным холтеровского мониторинга у всех пациентов с ДКМП наблюдались нарушения сердечного ритма и проводимости: желудочковая или мерцательная аритмия, фибрилляция предсердий, блокада левой ножки пучка Гиса или её передне-верхней ветви.

Слюну получали в период с 10 до 12 ч утра. За 1 час до забора материала пациенты не принимали пищу

и не проводили гигиену полости рта. Определение концентрации сигнальных молекул в слюне осуществляли методом иммуноферментного анализа (BioTek Instruments, модель ELx808). Для выявления сигнальных молекул (Klotho, мелатонин, IL-1 β , IL-6, SIRT3, FGF23) использовали следующие наборы реактивов: human soluble α -Klotho assay Kit (IBL), salivary melatonin enzyme immunoassay Kit (Salimetrics), salivary IL-1 β ELISA Kit (Salimetrics), salivary IL-6 ELISA Kit (Salimetrics), human SIRT3 ELISA Kit (BioVision), human FGF-23 ELISA Kit (Invitrogen).

Статистический анализ данных осуществляли в программе SPSS Statistics 17.0. Характер распределения показателей оценивали по критерию Колмогорова-Смирнова. Оценку различий между группами проводили с использованием параметрического t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении данных) или непараметрического U-критерия Манна-Уитни (в случае отсутствия нормального распределения данных). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05 и 0,01.

Результаты исследования

У лиц пожилого и старческого возраста в группе «норма» концентрация IL-1 β и IL-6 в слюне находилась на низком уровне и достоверно не различалась. У пациентов с ДКМП пожилого возраста концентрация IL-1 β и IL-6 в слюне повышалась соответственно в 19,1 и 8,6 раза по сравнению с возрастной нормой. При ДКМП у лиц старческого возраста концентрация IL-1 β и IL-6 в слюне повышалась соответственно в 17,6 и 9,3 раза по сравнению с этими показателями в группе «норма» (табл. 1).

У лиц старческого возраста без ССП концентрация белка Klotho в слюне была в 3,4 раза ниже, чем у людей пожилого возраста группы «норма». У пациентов с ДКМП пожилого и старческого возраста концентрация белка Klotho в слюне была соответственно в 7,6 и 4,2 раза ниже по сравнению с этим показателем у лиц без

Таблица 1

Концентрация сигнальных молекул в слюне у людей пожилого и старческого возраста в группе «норма» и у пациентов с ДКМП

| Название Молекулы | Концентрация сигнальных молекул, нг/мл | | | |
|-------------------|--|-----------------------|-----------------------------|--------------------------|
| | Пожилой возраст, «норма» | Пожилой возраст, ДКМП | Старческий возраст, «норма» | Старческий возраст, ДКМП |
| IL-1 β | 0,25 \pm 0,04 | 4,78 \pm 0,31 * | 0,28 \pm 0,06 | 4,92 \pm 0,29 ** |
| IL-6 | 0,30 \pm 0,05 | 2,59 \pm 0,19 * | 0,29 \pm 0,04 | 2,70 \pm 0,24 ** |
| Klotho | 2,96 \pm 0,19 | 0,39 \pm 0,06 * | 0,88 \pm 0,07 * | 0,21 \pm 0,03 **,*** |
| Sirt3 | 2,01 \pm 0,23 | 0,56 \pm 0,10 * | 1,74 \pm 0,14 | 0,55 \pm 0,12 ** |
| FGF23 | 0,78 \pm 0,08 | 0,91 \pm 0,10 | 0,85 \pm 0,09 | 1,00 \pm 0,16 |
| Мелатонин | 1,45 \pm 0,22 | 0,70 \pm 0,12* | 1,03 \pm 0,11 * | 0,24 \pm 0,04 **, *** |

Примечание: * – $p < 0,01$ по сравнению с группой «норма» у лиц пожилого возраста; ** – $p < 0,05$ по сравнению с группой «норма» у лиц старческого возраста; *** – $p < 0,01$ по сравнению с группой лиц пожилого возраста с ДКМП.

ССП. Кроме того, у больных ДКМП старческого возраста концентрация белка Klotho в слюне была в 1,9 раза ниже, чем у людей пожилого возраста с этой патологией (табл. 1).

У лиц пожилого и старческого возраста в группе «норма» концентрация Sirt3 в слюне находилась на низком уровне и достоверно не различалась. У пациентов с ДКМП пожилого и старческого возраста концентрация Sirt3 в слюне была соответственно в 3,6 и 3,2 раза ниже по сравнению с этим показателем у лиц без ДКМП. Концентрация FGF23 в слюне не зависела от возраста пациентов и наличия ДКМП (табл. 1).

У лиц старческого возраста без ССП концентрация мелатонина в слюне была в 1,4 раза ниже, чем у людей пожилого возраста группы «норма». У пациентов с ДКМП пожилого и старческого возраста концентрация мелатонина в слюне была соответственно в 2,1 и 4,3 раза ниже по сравнению с этим показателем у лиц без ДКМП. Кроме того, у больных ДКМП старческого возраста концентрация мелатонина в слюне была в 2,9 раза ниже, чем у людей пожилого возраста с данной патологией (табл. 1).

Обсуждение

Установлено, что важную роль в фиброзе миокарда при ДКМП играют провоспалительные цитокины IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , TGF- β [9, 10]. Поскольку инфламэджинг является одним из звеньев патогенеза ДКМП, необходимо учитывать роль цитокинов в развитии этой патологии [7]. Нами установлено, что при ДКМП в слюне у лиц пожилого и старческого возраста концентрация маркеров инфламэджинга (IL-1 β и IL-6) повышается в 8,6–19,1 раза. Таким образом, оценка концентрации цитокинов в слюне у лиц старших возрастных групп является предиктором ДКМП и может применяться для оценки прогноза течения этого заболевания.

Развитие инфламэджинга в норме и при ССП во многом обусловлено возрастным снижением синтеза белка Klotho. Klotho является геро- и кардиопротекторным протеином. Известно, что высокий уровень белка Klotho предотвращает развитие гипертонии [11]. При развитии сахарного диабета в крови повышается концентрация креатинкиназы и лактатдегидрогеназы, что приводит к апоптозу кардиомиоцитов, фиброзу ткани сердца и ДКМП. В предотвращении этого патогенетического каскада важную роль играет белок Klotho. Klotho подавляет синтез протеинов TXNIP и NLRP3, участвующих в активации инфламасомы и снижает экспрессию провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-18, TNF α). Это способствует снижению апоптоза кардиомиоцитов в условиях повышенного уровня глюкозы в крови [6]. Нами установлено, что при ДКМП в слюне у лиц пожилого и старческого возраста концентрация белка Klotho снижается в 4,2 и 7,6 раза соответственно, что коррелирует с повышением количества маркеров

инфламэджинга (IL-1 β и IL-6). Полученные данные указывают на то, что в патогенезе ДКМП ключевую роль играет уменьшение синтеза белка Klotho, что приводит к активации синтеза провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и усилению инфламэджинга.

В исследовании Chen и соавт (2021) подчеркивается, что белок Klotho предотвращает старение сердечной мышцы, ингибируя патологический сигнальный путь Nrf2-GR. Авторы делают вывод о том, что применение экзогенного Klotho является перспективной тактикой лечения ассоциированной с возрастом ДКМП [12]. Эти данные также согласуются с результатами проведенного исследования. Нами выявлено, что у больных ДКМП старческого возраста концентрация белка Klotho в слюне была в 1,9 раза ниже, чем у людей пожилого возраста. Таким образом, при старении синтез белка Klotho снижается, что может усугублять течение ДКМП.

Мембранная изоформа белка α Klotho является ко-рецептором для фактора роста фибробластов FGF23 и может участвовать в его активации. Снижение концентрации Klotho и повышение уровня FGF23 в плазме крови и в моче является неблагоприятным прогностическим фактором ССП, в том числе ДКМП, ассоциированной с хронической почечной недостаточностью. Предполагается, что сигнальный каскад Klotho/FGF23 может использоваться не только для прогноза течения кардиомиопатии, но и в качестве мишени для терапии этого заболевания [13]. Показано, что повышенный синтез FGF23 ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных и не ассоциированных с сахарным диабетом 2 типа. Проводятся клинические исследования кардиопротекторных препаратов, снижающих уровень FGF23 в плазме крови [4]. В нашем исследовании концентрация FGF23 в слюне не зависела от наличия ДКМП. Такой результат может быть связан с тем, что обследованные нами пациенты не имели в анамнезе сахарного диабета, тогда как в литературе изменение концентрации FGF23 выявлено при сочетании ДКМП и сахарного диабета.

Известно, что мелатонин оказывает протекторный эффект при диабетической кардиомиопатии. Мелатонин нивелирует неблагоприятные последствия ремоделирования ткани левого желудочка сердца при сердечной недостаточности, защищает ткань сердца от фиброза и гипертрофии при кардиомиопатии. Механизм протекторного действия мелатонина связан со снижением апоптоза кардиомиоцитов и уменьшением выраженности митохондриальной дисфункции, которые достигаются за счет регуляции сигнального пути Mst1/Sirt3 и повышения синтеза Sirt1 [5, 14]. Показано, что ядерный Sirt6 и митохондриальные Sirt1, Sirt3 взаимно регулируют синтез друг друга и оказывают протекторное действие на кардиомиоциты при диабетической кардиомиопатии [15]. Нами установлено, что у пациентов с ДКМП пожилого и старческого возраста концентрация Sirt3 в слюне снижалась более чем в 3 раза

с одновременным уменьшением синтеза мелатонина в 2–4 раза. Эти данные свидетельствуют о том, что возрастное нарушение мелатонинообразующей функции эпифиза может приводить к дисрегуляции сигнального пути Mst1/Sirt3, что является одним из звеньев патогенеза ДКМП.

Заключение

Таким образом, молекулярные механизмы патогенеза ДКМП у лиц старших возрастных групп связаны с развитием инфламэйджинга (снижение синтеза белка Klotho, повышение синтеза провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6), снижением мелатонинообразующей функции эпифиза и вытекающей из этого дисрегуляцией сигнального пути Mst1/Sirt3. Оценка концентрации сигнальных молекул IL-1 β , IL-6, Klotho, Sirt3, мелатонина в слюне представляется перспективным методом молекулярной диагностики ДКМП и может применяться для прогноза прогрессирования этого заболевания у лиц старших возрастных групп.

Список литературы

1. Livshits G., Kalinkovich A. Inflammaging as a common ground for the development and maintenance of sarcopenia, obesity, cardiomyopathy and dysbiosis. *Ageing Res. Rev.* 2019; 56: 100980. DOI: 10.1016/j.arr.2019.100980
2. Rodriguez J., Schulz S., Voss A., Giraldo B.F. Cardiovascular Coupling-Based Classification of Ischemic and Dilated Cardiomyopathy Patients. *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2019; 2019: 2007-2010. DOI: 10.1109/EMBC.2019.8857875
3. Пальцын А.А., Свиридкина Н.Б. Возраст и гомеостаз. *Патогенез.* 2020; 18(2): 79-86. DOI 10.25557/2310-0435.2020.02.79-86
4. Sørensen M.H., Bojer A.S., Jørgensen N.R., Broadbent D.A., Plein S., Per L Madsen P.L., Gæde P. Fibroblast growth factor-23 is associated with imaging markers of diabetic cardiomyopathy and anti-diabetic therapeutics. *Cardiovasc. Diabetol.* 2020; 19(1): 158. DOI: 10.1186/s12933-020-01135-z
5. Zhang M., Lin J., Wang S., Cheng Z., Hu J., Wang T., Man W., Yin T., Guo W., Gao E., Reiter R.J., Wang H., Sun D. Melatonin protects against diabetic cardiomyopathy through Mst1/Sirt3 signaling. *J. Pineal Res.* 2017; 63(2). DOI: 10.1111/jpi.12418
6. Li X., Li Zh., Li B., Lai X. Klotho improves diabetic cardiomyopathy by suppressing the NLRP3 inflammasome pathway. *Life Sci.* 2019; 234: 116773. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116773
7. Zuo L., Prather E.R., Stetskiy M., Garrison D.E., Meade J.R., Peace T.I., Zhou T. Inflammaging and Oxidative Stress in Human Diseases: From Molecular Mechanisms to Novel Treatments. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(18): 4472. DOI: 10.3390/ijms20184472
8. Foley J.D. 3rd, Sneed J.D., Steinhubl S.R., Kolasa J.R., Ebersole J.L., Lin Y., Kryscio R.J., McDevitt J.T., Campbell C.L., Miller C.S. Salivary biomarkers associated with myocardial necrosis: results from an alcohol septal ablation model. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2012; 114(5): 616-623. DOI: 10.1016/j.oooo.2012.05.024
9. Frangiannidis N.G. Cardiac fibrosis. *Cardiovasc. Res.* 2020; cvaa324. DOI: 10.1093/cvr/cvaa324
10. Bartekova M., Radosinska J., Jelemensky M., Dhalla N.S. Role of cytokines and inflammation in heart function during health and disease. *Heart Fail. Rev.* 2018; 23(5): 733-758. DOI: 10.1007/s10741-018-9716-x
11. Poelzl G., Ghadge S.K., Messner M., Haubner B., Wuertinger Ph., Griesmacher A., Doerler J., Ensinger C., Ulmer H., Zaruba M.M. Klotho is upregulated in human cardiomyopathy independently of circulating Klotho levels. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 8429. DOI: 10.1038/s41598-018-26539-6
12. Chen K., Wang Sh., Sun Q.W., Zhang B., Ullah M., Sun Z. Klotho Deficiency Causes Heart Aging via Impairing the Nrf2-GR Path-

way. *Circ. Res.* 2021; 128(4): 492-507. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.120.317348

13. Lu X., Hu M.Ch. Klotho/FGF23 Axis in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. *Kidney Dis. (Basel).* 2017; 3(1): 15-23. DOI: 10.1159/000452880
14. Song Y.J., Zhong C.B., Wu W. Cardioprotective effects of melatonin: Focusing on its roles against diabetic cardiomyopathy. *Biomed. Pharmacother.* 2020; 128: 110260. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110260
15. Kanwal A., Pillai V.B., Samant S., Gupta M., Gupta M.P. The nuclear and mitochondrial sirtuins, Sirt6 and Sirt3, regulate each other's activity and protect the heart from developing obesity-mediated diabetic cardiomyopathy. *FASEB J.* 2019; 33(10): 10872-10888. DOI: 10.1096/fj.201900767R

References

1. Livshits G., Kalinkovich A. Inflammaging as a common ground for the development and maintenance of sarcopenia, obesity, cardiomyopathy and dysbiosis. *Ageing Res. Rev.* 2019; 56: 100980. DOI: 10.1016/j.arr.2019.100980
2. Rodriguez J., Schulz S., Voss A., Giraldo B.F. Cardiovascular Coupling-Based Classification of Ischemic and Dilated Cardiomyopathy Patients. *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2019; 2019: 2007-2010. DOI: 10.1109/EMBC.2019.8857875
3. Paltyn A.A., Sviridkina N.B. [Age and Homeostasis]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2020; 18(2): 79-86. DOI 10.25557/2310-0435.2020.02.79-86 (in Russian)
4. Sørensen M.H., Bojer A.S., Jørgensen N.R., Broadbent D.A., Plein S., Per L Madsen P.L., Gæde P. Fibroblast growth factor-23 is associated with imaging markers of diabetic cardiomyopathy and anti-diabetic therapeutics. *Cardiovasc. Diabetol.* 2020; 19(1): 158. DOI: 10.1186/s12933-020-01135-z
5. Zhang M., Lin J., Wang S., Cheng Z., Hu J., Wang T., Man W., Yin T., Guo W., Gao E., Reiter R.J., Wang H., Sun D. Melatonin protects against diabetic cardiomyopathy through Mst1/Sirt3 signaling. *J. Pineal Res.* 2017; 63(2). DOI: 10.1111/jpi.12418
6. Li X., Li Zh., Li B., Lai X. Klotho improves diabetic cardiomyopathy by suppressing the NLRP3 inflammasome pathway. *Life Sci.* 2019; 234: 116773. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116773
7. Zuo L., Prather E.R., Stetskiy M., Garrison D.E., Meade J.R., Peace T.I., Zhou T. Inflammaging and Oxidative Stress in Human Diseases: From Molecular Mechanisms to Novel Treatments. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(18): 4472. DOI: 10.3390/ijms20184472
8. Foley J.D. 3rd, Sneed J.D., Steinhubl S.R., Kolasa J.R., Ebersole J.L., Lin Y., Kryscio R.J., McDevitt J.T., Campbell C.L., Miller C.S. Salivary biomarkers associated with myocardial necrosis: results from an alcohol septal ablation model. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2012; 114(5): 616-623. DOI: 10.1016/j.oooo.2012.05.024
9. Frangiannidis N.G. Cardiac fibrosis. *Cardiovasc. Res.* 2020; cvaa324. DOI: 10.1093/cvr/cvaa324
10. Bartekova M., Radosinska J., Jelemensky M., Dhalla N.S. Role of cytokines and inflammation in heart function during health and disease. *Heart Fail. Rev.* 2018; 23(5): 733-758. DOI: 10.1007/s10741-018-9716-x
11. Poelzl G., Ghadge S.K., Messner M., Haubner B., Wuertinger Ph., Griesmacher A., Doerler J., Ensinger C., Ulmer H., Zaruba M.M. Klotho is upregulated in human cardiomyopathy independently of circulating Klotho levels. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 8429. DOI: 10.1038/s41598-018-26539-6
12. Chen K., Wang Sh., Sun Q.W., Zhang B., Ullah M., Sun Z. Klotho Deficiency Causes Heart Aging via Impairing the Nrf2-GR Path-
13. Lu X., Hu M.Ch. Klotho/FGF23 Axis in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. *Kidney Dis. (Basel).* 2017; 3(1): 15-23. DOI: 10.1159/000452880
14. Song Y.J., Zhong C.B., Wu W. Cardioprotective effects of melatonin: Focusing on its roles against diabetic cardiomyopathy. *Biomed. Pharmacother.* 2020; 128: 110260. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110260
15. Kanwal A., Pillai V.B., Samant S., Gupta M., Gupta M.P. The nuclear and mitochondrial sirtuins, Sirt6 and Sirt3, regulate each other's activity and protect the heart from developing obesity-mediated diabetic cardiomyopathy. *FASEB J.* 2019; 33(10): 10872-10888. DOI: 10.1096/fj.201900767R

Сведения об авторах:

Кветной Игорь Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, руководитель Центра молекулярной биомедицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры патологии Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский Государственный Университет»; <https://orcid.org/0000-0001-7302-5581>

Линькова Наталья Сергеевна — доктор биологических наук, доцент, заведующая лабораторией молекулярных механизмов старения Научно-исследовательского центра «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»; профессор кафедры терапии, гериатрии и антивозрастной медицины Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства; ведущий научный сотрудник лаборатории проблем старения Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; <https://orcid.org/0000-0001-5156-5421>

Пухальская Анастасия Эдуардовна — научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов старения Научно-исследовательского центра «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»; <https://orcid.org/0000-0001-5401-414X>

Козлов Кирилл Ленарович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела клинической геронтологии и гериатрии Научно-исследовательского центра «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»; <https://orcid.org/0000-0003-3660-5864>

Гурко Глеб Игоревич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биogerонтологии отдела биogerонтологии Научно-исследовательского центра «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»; <https://orcid.org/0000-0001-9725-6253>

Пальцев Михаил Александрович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Центра иммунологии и молекулярной биомедицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», <https://orcid.org/0000-0002-1469-4934>