

# Оцінювання метаболізму кісткової тканини пацієнтів із генералізованим пародонтитом різного ступеня та впливом шкідливих виробничих чинників за вмістом у ротовій рідині білка Klotho

I. В. Возна<sup>1</sup>, А. В. Самойленко<sup>2</sup>, С. В. Павлов<sup>1</sup>, О. О. Кокар<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет, Україна, <sup>2</sup>Дніпровський державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Ключові слова:**  
білок Klotho,  
пародонтит,  
метаболізм  
кісткової тканини.

Запорізький  
медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 2(125).  
С. 274-279

\*E-mail:  
voznair@gmail.com

**Мета роботи** – вивчення вмісту концентрації білка Klotho в ротовій рідині пацієнтів зі шкідливими чинниками виробництва, встановлення кореляційних зв'язків із вмістом маркерів кісткової тканини та метаболізмом вітаміну D.

**Матеріали та методи.** У групу дослідження включили 126 хворих на генералізований пародонтит: початкового (n = 8), I (n = 32), II (n = 68) і III (n = 18) ступенів тяжкості з хронічним перебігом. Обстежені працювали у шкідливих умовах заводу «Дніпроспецсталь» (м. Запоріжжя). Група порівняння – 32 пацієнти із пародонтозом початкового (n = 5), I (n = 10), II (n = 11) та III (n = 6) ступенів тяжкості без впливу шкідливих факторів, що пов'язані з роботою. У контрольну групу включили 20 здорових осіб віком 19–25 років без ознак захворювань пародонта. Рівень вітаміну D, VDBP, MMP-8 і остеокальцину визначали методом імуноферментного аналізу, концентрацію розчинної форми білка Klotho – з використанням імуноферментного комплексу ImmunoChem-2100.

**Результати.** У пацієнтів групи дослідження, які працюють у шкідливих умовах виробництва, зниження концентрації білка Klotho в ротовій рідині суттєвіше, ніж в осіб групи порівняння, котрі мали захворювання тканин пародонта, але не працювали у шкідливих умовах. Білок Klotho – ранній маркер прогресування захворювань тканин пародонта, вже на ранніх стадіях захворювання змінюється у зворотній залежності від ступеня тяжкості пародонтиту. Коефіцієнт кореляції між рівнем білка Klotho та ступенем захворювання пацієнтів становив  $\gamma = -0,957$ ,  $p < 0,05$  у групі порівняння,  $\gamma = -0,906$ ,  $p < 0,05$  у групі дослідження.

У пацієнтів із захворюваннями тканин пародонта встановили зниження концентрації білка Klotho та паралельне збільшення маркера деструкції кісткової тканини MMP-8, зниження маркера ремоделювання остеокальцину порівняно з відповідними показниками здорових осіб. Зниження концентрації білка Klotho відбувалося на тлі дефіциту вітаміну D і посилювалося зниженням вітаміну-D-зв'язувального білка.

**Висновки.** Білок Klotho – ранній, чутливий і специфічний діагностичний біомаркер розвитку стоматологічних захворювань, його визначення може бути предиктором перебігу запальних захворювань пародонта, їхніх ускладнень. Білок Klotho – один із головних регуляторів метаболічних процесів у кістковій тканині.

**Key words:**  
Klotho protein,  
periodontitis,  
bone tissue,  
metabolism.

Zaporozhye  
medical journal  
2021; 23 (2), 274-279

## Evaluation of the bone tissue metabolism in patients with generalized periodontitis of various degrees exposed to work-related harmful factors by the oral fluid Klotho protein content

I. V. Vozna, A. V. Samoilenko, S. V. Pavlov, O. O. Kokar

**The aim** of the work is to study the Klotho protein concentration in the oral fluid of patients exposed to work-related harmful factors and to reveal correlations with the content of bone tissue and vitamin D metabolism markers.

**Materials and methods.** The study group consisted of 126 patients with generalized periodontitis of initial (n = 8), I (n = 32), II (n = 68) and III (n = 18) degree of severity, chronic course, working in hazardous conditions of the "Dnipropetsstal" plant in Zaporizhzhia. The comparison group consisted of 32 periodontitis patients of initial (n = 5), I (n = 10), II (n = 11) and III (n = 6) degree of severity without exposure to work-related harmful factors. The control group included 20 otherwise healthy individuals aged 19–25 years without signs of periodontal diseases. The levels of vitamin D, VDBP, MMP-8 and osteocalcin were determined by enzyme-linked immunosorbent assays, the concentration of soluble Klotho was detected by the enzyme-linked ImmunoChem-2100 immunosorbent assay.

**Results.** It was found, that in the study group of patients working in hazardous work-related conditions, the decrease in oral fluid Klotho protein concentration was greater, than in the comparison group of patients with periodontal diseases, but not exposed to work-related hazardous conditions. The indicator of Klotho protein is an early marker of the periodontal disease progression and varies inversely with the severity of periodontitis, starting in the early stages of the disease. The correlation coefficient between the level of Klotho protein and the degree of the disease severity in the comparison group patients was  $\gamma = -0.957$ ,  $P < 0.05$  and  $\gamma = -0.906$ ,  $P < 0.05$  – in the study group.

In the patients with periodontal diseases, there was a decrease in the Klotho protein concentration with a parallel increase in the marker of bone tissue destruction – MMP-8, and a decrease in the marker of remodeling – osteocalcin, as compared to

the controls. The decrease in Klotho protein concentration occurred with vitamin D deficiency and worsened with the vitamin D-binding protein reduction.

**Conclusions.** The Klotho protein is the early, sensitive and specific diagnostic biomarker in dental diseases, and its measurement can be used as a predictor of inflammatory periodontal disease and its complications. The Klotho protein is one of the main regulators of bone metabolic processes.

## Оценка метаболизма костной ткани пациентов с генерализованным пародонтитом различной степени и влиянием вредных производственных факторов по содержанию в ротовой жидкости белка Klotho

И. В. Возная, А. В. Самойленко, С. В. Павлов, О. А. Кокарь

**Цель работы** – изучение содержания концентрации белка Klotho в ротовой жидкости пациентов с вредными факторами производства, установление корреляционных связей с содержанием маркеров костной ткани и метаболизмом витамина D.

**Материалы и методы.** Группу исследования составили 126 больных с генерализованным пародонтитом: начальной (n = 8), I (n = 32), II (n = 68) и III (n = 18) степени тяжести с хроническим течением. Обследованные работали во вредных условиях завода «Днепроспецсталь» (г. Запорожье). Группа сравнения – 32 пациента с пародонтитом начальной (n = 5), I (n = 10), II (n = 11) и III (n = 6) степени тяжести без воздействия производственных вредных факторов. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц в возрасте 19–25 лет без признаков заболеваний пародонта. Уровень витамина D, VDBP, MMP-8 и остеокальцина определяли методом иммуноферментного анализа, концентрацию растворимой формы белка Klotho – с использованием иммуноферментного комплекса ImmunoChem-2100.

**Результаты.** Установлено, что у пациентов группы исследования, работающих во вредных условиях производства, снижение концентрации белка Klotho в ротовой жидкости выражено в большей мере, чем в группе сравнения, пациенты которой имеют заболевания пародонта, но не работают во вредных условиях. Белок Klotho – ранний маркер прогресса заболеваний тканей пародонта, уже на ранних стадиях заболевания изменяется в обратной зависимости от степени тяжести пародонтита. Коэффициент корреляции между уровнем белка Klotho и степенью заболевания пациентов составил  $\gamma = -0,957$ ,  $p < 0,05$  в группе сравнения,  $\gamma = -0,906$ ,  $p < 0,05$  в группе исследования.

У пациентов с заболеваниями тканей пародонта отмечено снижение концентрации белка Klotho при параллельном увеличении маркера деструкции костной ткани MMP-8, снижению маркера ремоделирования остеокальцина по сравнению с соответствующими показателями здоровых лиц. Снижение концентрации белка Klotho отмечено на фоне дефицита витамина D, усиливалось со снижением витамин-D-связывающего белка.

**Выводы.** Белок Klotho – ранний, чувствительный и специфический диагностический биомаркер развития стоматологических заболеваний, его определение может быть предиктором течения воспалительных заболеваний пародонта и их осложнений. Белок Klotho – один из главных регуляторов метаболических процессов в костной ткани.

### Ключевые слова:

белок Klotho, пародонтит, метаболизм костной ткани.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 2(125). С. 274-279

Загальновідомий несприятливий вплив шкідливих виробничих чинників сталепромиислового виробництва на здоров'я працівників. Виробничі шкідливі фактори спричиняють не тільки професійні, загальні захворювання, але і впливають на розвиток основних стоматологічних захворювань [1,2].

Останнім часом у фаховій літературі з'являються відомості про підвищення ризику виникнення захворювань органів порожнини рота під впливом негативних чинників виробничого середовища, тому є необхідність в удосконаленні методів вивчення впливу шкідливих чинників на стоматологічне здоров'я [3–5].

Розвиток технологій, що покладені в основу сучасних лабораторних методів, підносить діагностику стоматологічних захворювань на новий рівень, створюючи підґрунтя для розроблення біомаркерів захворювань порожнини рота [6].

Науковий інтерес викликає білок Klotho, який відкрито 20 років тому. У 1997 р. японські й американські вчені на чолі з Yo-ichi Nabeshima виявили новий ген довголіття і назвали його на честь грецької богині долі Клото (грец. Κλωθώ), яка плете нитку життя. Через 7 років ті самі дослідники з'ясували, що активація Klotho суттєво подовжує життя мишам: самцям – на 20–30 %, самицям – до 19 % [7].

У 2000 р., уже через 3 роки після відкриття гена Klotho, в Гуммівському університеті (Японія) здійснили

першу роботу з генної терапії атеросклерозу. Ryozo Nagai et al. увели цей ген щурам, у результаті спостерігали поліпшення стану судин і зниження артеріального тиску [8].

У 2014 р. спільне дослідження японських та американських учених із Медичного університету Jichi, а також університетів Каліфорнії, Бостона показали, що певні варіанти в гені Klotho асоційовані з довголіттям і високими розумовими здібностями [9].

Dubal D. B., Yokoyma J. S. et al. показали, що рівень білка Klotho природно знижується під час старіння організму, що призводить до погіршення пізнавальних здібностей. Підвищення експресії білка Klotho асоційоване з кращими пізнавальними функціями у здорових людей (покрощує пам'ять і здатність до навчання) [10].

Наступні дослідження показали інші ефекти гена Klotho, як-от протипухлинну дію, що зумовлює актуальність його вивчення для формування нових підходів до діагностики та лікування онкологічних захворювань [11,12].

Білок Klotho синтезується передусім у нирках і судинному сплетенні головного мозку. У цих органах виявили найвищий рівень експресії гена Klotho. Рівень експресії суттєво нижчий у різних структурах головного мозку, а також у гіпофізі, парацитоподібній залозі, підшлунковій залозі, репродуктивних органах, сечовому міхурі, кишечнику, скелетних м'язах і внутрішньому вусі.

Таблиця 1. Вміст білка Klotho (ng/ml) у ротовій рідині пацієнтів груп дослідження

Ступінь захворювання	Група порівняння	Група дослідження	p при порівнянні груп
Початковий	14,535 (14,047; 15,183)	11,834 (11,431; 12,537)	0,052
I ступінь	11,289 (10,937; 12,053)	9,062 (8,337; 9,634)	<0,001
II ступінь	8,515 (7,348; 10,137)	7,003 (6,268; 7,773)	<0,001
III ступінь	6,849 (6,046; 7,162)	4,989 (4,672; 5,643)	<0,0001
Значення критерію Краскела–Воліса	H (3, n = 32) = 26,88	H (3, n = 126) = 87,91	
p	<0,0001	<0,0001	
Коефіцієнт кореляції гамма між рівнем білка Klotho та ступенем захворювання	-0,957 (p < 0,05)	-0,906 (p < 0,05)	

У здорових: 14,830 (13,968; 15,958).

Розчинну форму білка Klotho виявляють у крові, сечі, спинномозковій і ротовій рідині [9,13].

Отже, актуальним і перспективним є вивчення білка Klotho при захворюваннях ротової порожнини.

### Мета роботи

Вивчення вмісту концентрації білка Klotho в ротовій рідині пацієнтів зі шкідливими чинниками виробництва, встановлення кореляційних зв'язків із вмістом маркерів кісткової тканини та метаболізмом вітаміну D.

### Матеріали і методи дослідження

Обстежили 178 пацієнтів віком 21–50 років, які звернулися в Університетський стоматологічний центр Запорізького державного медичного університету. Організація роботи ґрунтувалася на положеннях Гельсінської декларації.

Усіх пацієнтів проінформували про мету, методи дослідження, після чого вони дали письмову згоду на участь.

У групу дослідження включили 126 хворих на генералізований пародонтит: початкового (n = 8), I (n = 32), II (n = 68) і III (n = 18) ступенів тяжкості з хронічним перебігом. Обстежені працювали у шкідливих умовах заводу «Дніпроспецсталь» (м. Запоріжжя). Група порівняння – 32 пацієнти з пародонтозом початкового (n = 5), I (n = 10), II (n = 11) та III (n = 6) ступенів тяжкості без впливу шкідливих факторів, що пов'язані з роботою. У контрольну групу включили 20 здорових осіб віком 19–25 років без ознак захворювань пародонта.

Усі пацієнти пройшли клініко-лабораторне та рентгенологічне обстеження згідно з протоколами надання медичної допомоги за спеціальністю «Стоматологія терапевтична» МОЗ України (2007 р.). Клінічне дослідження схвалено комісією з питань етики та біоетики Запорізького державного медичного університету.

Для дослідження маркерів брали ротову рідину, що отримана без стимуляції, спльовуванням у стерильні пробірки. Потім ротову рідину центрифугували 15 хвилин при 8000 об./хв. Надосадову частину ротової рідини переливали у пластикові пробірки та зберігали за температури -30 °С.

Рівень вітаміну D, VDBP, MMP-8 та остеокальцину визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням комерційного набору реагентів «Vitamin

D binding protein, ELISA» (кат. № 2314) (Immundiagnostik, ФРН), концентрацію розчинної форми білка Klotho – Human soluble – Klotho Assay Kit (IBL International GmbH, ФРН) згідно з інструкціями виробників, використовуючи імуноферментний комплекс ImmunoChem-2100 (США).

Для статистичного опрацювання результатів використовували програму Statistica 13.0 (ліцензійний номер JPZ8041382130ARCN10-J).

Перевірку нормальності розподілу даних виконали за допомогою критерію Шапіро–Вілка. Оскільки більшість даних мали розподіл, що відрізняється від нормального, їх наводили як Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>) – медіана та міжквартильний розмах. Порівняння між двома незалежними групами виконали за допомогою непараметричного критерію Манна–Вітні, між чотирма групами – за допомогою критерію Краскела–Воліса. Для виявлення зв'язку між ступенем захворювання та рівнем маркера розраховували коефіцієнт кореляції гамма. Різницю вважали статистично значущою при p < 0,05.

### Результати

У результаті імуноферментного визначення маркерів метаболізму вітаміну D, кісткового метаболізму та білка Klotho в ротовій рідині хворих на пародонтит отримали дані, що мають щільний зв'язок із розвитком цієї патології.

Встановили, що захворювання тканин пародонта супроводжувалися вираженими змінами, зокрема зниженням концентрації білка Klotho. У пацієнтів групи дослідження, які працюють у шкідливих умовах виробництва, зниження концентрації білка Klotho в ротовій рідині виражене більше, ніж у групі порівняння, пацієнти якої мають захворювання тканин пародонта, але не працюють у шкідливих умовах (p < 0,05) (табл. 1).

У всіх групах хворих (табл. 1), крім початкового ступеня захворювання у групі порівняння, показники статистично значущо відрізнялись від групи контролю (здорових) (p < 0,05).

Аналізуючи показники хворих на пародонтит початкового ступеня у групах дослідження, не виявили вірогідну різницю за вмістом білка Klotho (p > 0,05).

Встановили, що показник білка Klotho – ранній маркер прогресування захворювань тканин пародонта, вже на ранніх стадіях захворювання змінюється у зворотній залежності від ступеня тяжкості пародонтиту. Коефіцієнт кореляції між рівнем білка Klotho та ступенем захворювання пацієнтів становив  $\gamma = -0,957$ , p < 0,05 у групі порівняння,  $\gamma = -0,906$ , p < 0,05 – у групі дослідження.

У пацієнтів із захворюваннями тканин пародонта спостерігали зниження концентрації білка Klotho та паралельне збільшення маркера деструкції кісткової тканини MMP-8, зниження маркера ремоделювання остеокальцину порівняно з відповідними показниками здорових осіб. Зниження концентрації білка Klotho відбувалося на тлі дефіциту вітаміну D і посилювалося зниженням вітамін-D-зв'язувального білка (VDBP) (табл. 2).

Відзначимо, що суттєвіші зміни маркерів спостерігали в пацієнтів групи дослідження (p < 0,05).

Методом математичного аналізу встановили кореляційний зв'язок білка Klotho з маркерами метаболізму

**Таблиця 2.** Вміст вітаміну D, VDBP, MMP-8, остеокальцину (ng/ml) у ротовій рідині пацієнтів груп дослідження

Маркери	Групи	Ступінь захворювання				Значення критерію Краскела–Воліса	p за критерієм Краскела–Воліса	Коефіцієнт кореляції гамма між рівнем маркерів і ступенем захворювання
		початковий	I ступінь	II ступінь	III ступінь			
Вітамін D	Група порівняння	25,73 (24,63; 27,89)	16,94 (14,62; 19,13)	10,93 (8,13; 15,33)	7,05 (6,44; 8,99)	H (3, n = 32) = 21,05	<0,0001	-0,790 (p < 0,05)
	Група дослідження	20,85 (19,89; 23,13)	12,53 (10,92; 13,63)	7,17 (6,24; 8,34)	6,50 (5,26; 7,36)	H (3, n = 126) = 76,38	<0,0001	-0,778 (p < 0,05)
	p при порівнянні груп	0,016	<0,001	<0,001	0,271			
VDBP	Група порівняння	83,98 (80,53; 86,69)	62,79 (58,81; 71,08)	38,90 (18,94; 47,36)	12,47 (9,86; 18,54)	H (3, n = 32) = 27,28	<0,0001	-0,962 (p < 0,05)
	Група дослідження	75,41 (74,09; 81,10)	50,27 (46,94; 57,26)	24,78 (15,52; 32,12)	10,04 (6,29; 11,98)	H (3, n = 126) = 97,67	<0,0001	-0,966 (p < 0,05)
	p при порівнянні груп	0,034	<0,001	0,017	0,102			
MMP-8	Група порівняння	0,764 (0,453; 0,817)	0,780 (0,637; 0,936)	1,696 (1,455; 1,933)	6,798 (4,518; 9,852)	H (3, n = 32) = 26,21	<0,0001	0,892 (p < 0,05)
	Група дослідження	0,830 (0,626; 0,999)	1,084 (0,837; 1,404)	2,899 (2,403; 3,163)	10,075 (7,815; 12,295)	H (3, n = 126) = 99,43	<0,0001	0,965 (p < 0,05)
	p при порівнянні груп	0,341	0,014	<0,0001	<0,0001			
Остеокальцин	Група порівняння	2,064 (1,987; 2,136)	1,529 (1,349; 1,703)	0,913 (0,838; 1,187)	0,693 (0,167; 0,875)	H (3, n = 32) = 25,66	<0,0001	-0,919 (p < 0,05)
	Група дослідження	1,797 (1,703; 1,988)	1,210 (1,097; 1,539)	0,616 (0,549; 0,692)	0,165 (0,098; 0,345)	H (3, n = 126) = 100,97	<0,0001	-0,987 (p < 0,05)
	p при порівнянні груп	0,034	0,020	<0,0001	<0,0001			

кісткової тканини, вітаміну D і VDBP окремо для груп дослідження та порівняння, контрольної групи (табл. 3).

Так, у групі дослідження виявили статистично значущий прямий кореляційний зв'язок середньої сили білка Klotho з вітаміном D, прямий сильний зв'язок білка Klotho з VDBP і остеокальцином. Білок Klotho показав сильний зворотний зв'язок із MMP-8 (рис. 1).

У групі порівняння виявили статистично значущий прямий сильний зв'язок білка Klotho з вітаміном D, VDBP, остеокальцином, а також зворотний сильний зв'язок із MMP-8 (рис. 2).

У контрольній групі не виявили зв'язок між білком Klotho та маркерами.

## Обговорення

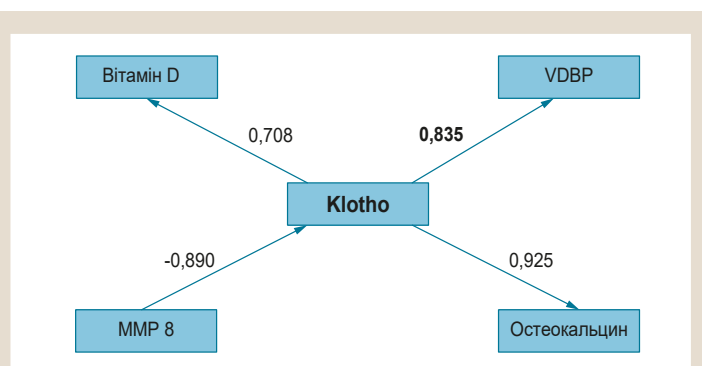
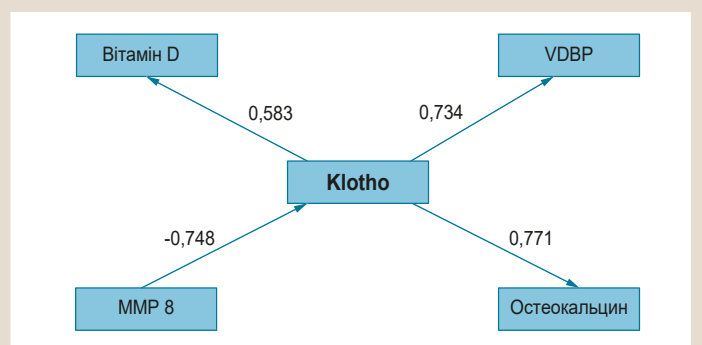
Встановлений кореляційний зв'язок концентрації білка Klotho з маркерами метаболізму кісткової тканини, вітаміну D пояснюється його загальнобіологічними властивостями.

Окислювальний стрес причетний до патогенезу багатьох системних захворювань і захворювань порожнини рота. Антиоксидантна активність Klotho має важливе значення в загальнобіологічній функції антистаріння, оскільки відома роль вільних радикалів у механізмах старіння організму загалом та ініціюванні процесів деструкції кісткової тканини зокрема [14]. Daniela Miricescu, Alexandra Totan дослідили можливий зв'язок між маркерами окислювального стресу та втратою альвеолярної кістки. Рівні MMP-8, 25(OH)D та остеокальцину вірогідно вищі у групі хронічного пародонтиту порівняно з контролем (p < 0,05). Значущі позитивні кореляційні зв'язки виявлені між MMP-8, 25(OH)D, остеокальцином і клінічними параметрами пародонтиту [15].

Остеоцити в мінералізованому кістковому матриці контролюють ремоделювання кісток шляхом регулювання активності остеобластів та остеокластів. Остеоцити експресують супресор старіння Klotho, але функціо-

**Таблиця 3.** Кореляційна матриця білка Klotho з маркерами метаболізму вітаміну D, VDBP, метаболізму кісткової тканини в пацієнтів груп дослідження

Маркер	Група порівняння	Група дослідження	Здорові
Вітамін D	0,708	0,583	-0,386
MMP 8	-0,890	-0,748	0,179
VDBP	0,835	0,734	-0,122
Остеокальцин	0,925	0,771	0,096

**Рис. 1.** Кореляційна матриця зв'язку білка Klotho з вітаміном D, VDBP, MMP-8, остеокальцином у пацієнтів групи дослідження.**Рис. 2.** Кореляційна матриця зв'язку білка Klotho з вітаміном D, VDBP, MMP-8, остеокальцином у пацієнтів групи порівняння.

нальна роль цього білка у скелетному гомеостазі була невідома. Komaba H., Kaludjeric J. et al. встановили ключову роль експресованого остеоцитами Klotho в регуляції кісткового метаболізму, виявили новий механізм, за допомогою якого остеоцити контролюють утворення кісток [16].

Nabeshima Y., Imura H. з'ясували, що Klotho відіграє ключову роль у регуляції гомеостазу кальцію в лікворі тіла завдяки впливу на сплетіння судинної оболонки, парашитоподібних залоз і нефронів. Klotho регулює позаклітинну концентрацію кальцію, постійно підтримує його концентрацію у вузьких фізіологічних межах [17].

Результати нашого дослідження збігаються з даними інших авторів щодо рівнів остеокальцину в слині здорових осіб і пацієнтів із пародонтитом [18]. Крім того, дослідники встановили невірогідну кореляцію між рівнем остеокальцину та вираженістю пародонтиту. Результати цього дослідження підтверджують гіпотезу, що низький рівень остеокальцину у слині можна вважати негативним показником прогресування та тяжкості захворювань пародонта.

Поділяємо думку, що біомаркери ротової рідини інформативні для діагностики та спостереження за динамікою захворювань порожнини рота, дають змогу виконати ранню оцінювання ризику ускладнень і моніторинг прогресування захворювань тканин пародонта, їх лікування [19].

На нашу думку, наведені факти є ключовими для розуміння патогенезу захворювань порожнини рота, а також розроблення нових алгоритмів лабораторного обстеження таких хворих із визначенням концентрації білка Klotho.

## Висновки

1. Білок Klotho – ранній, чутливий і специфічний діагностичний біомаркер розвитку стоматологічних захворювань, його визначення може бути предиктором перебігу запальних захворювань пародонта, їхніх ускладнень.

2. Білок Klotho – один із головних регуляторів метаболічних процесів у кістковій тканині.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у розробленні й обґрунтуванні нових алгоритмів і протоколів лабораторного обстеження стоматологічних хворих із використанням білка Klotho, а також передбачають детальне вивчення його ролі в патогенезі стоматологічних захворювань.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 30.09.2020

Після доопрацювання / Revised: 11.10.2020

Прийнято до друку / Accepted: 12.11.2020

## Відомості про авторів:

Возна І. В., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтичної та хірургічної стоматології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7708-4159](https://orcid.org/0000-0001-7708-4159)

Самойленко А. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. терапевтичної стоматології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

Павлов С. В., д-р біол. наук, доцент, зав. каф. клінічної та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Кокарь О. О., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Information about authors:

Vozna I. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgical and Propaedeutic Dentistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Samoilenko A. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Pavlov S. V., PhD, DSc, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kokar O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic, Orthopedic and Pediatric Dentistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Возна И. В., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтической и хирургической стоматологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Самойленко А. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. терапевтической стоматологии, Днепропетровский государственный медицинский университет, Украина.

Павлов С. В., д-р биол. наук, доцент, зав. каф. клинической и лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Кокарь О. А., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтической, ортопедической и детской стоматологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Список литературы

- [1] Орехова О. В. Заболевания работников горно-металлургической галузі за результатами періодичних медичних оглядів. *Довкілля та здоров'я*. 2016. № 2. С. 62-67.
- [2] Самойленко А. В., Возна І. В. Рівень та структура основних стоматологічних захворювань працівників заводу «Дніпрспецсталь». *Україна. Здоров'я нації*. 2019. № 1. С. 19-22.
- [3] Гавришук А. В. Обґрунтування комплексної профілактики основних стоматологічних захворювань у робітників металургійної промисловості: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.22 / Державна установа «Інститут стоматології НАМН України». Одеса, 2015. 20 с.
- [4] Чубій І. З., Рожко М. М. Лікування генералізованого пародонтиту початкового ступеня розвитку в осіб, які проживають на екологічно забруднених територіях Прикарпаття. *Український стоматологічний альманах*. 2015. № 6. С. 5-8.
- [5] Груздева А. А. Влияние производственных факторов железорудного производства на ткани пародонта. *Вісник стоматології*. 2015. № 1. С. 39-42.
- [6] Самойленко А. В., Павлов С. В., Возна І. В. Застосування діагностичних маркерів ротової рідини в ранній діагностиці стоматологічного захворювання в працівників сталепромислових підприємств. *Український стоматологічний альманах*. 2018. № 2. С. 60-64.
- [7] Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing / M. Kuro-o et al. *Nature*. 1997. Vol. 390. Issue 6655. P. 45-51. <https://doi.org/10.1038/36285>
- [8] Endothelial dysfunction in the klotho mouse and downregulation of klotho gene expression in various animal models of vascular and metabolic diseases / R. Nagai et al. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*. 2000. Vol. 57. Issue 5. P. 738-746. <https://doi.org/10.1007/s000180050038>
- [9] Белок α-клото при нейродегенеративных и психических заболеваниях / Т. А. Прохорова и др. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2019. № 1. С. 80-88. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911901180>
- [10] Life Extension Factor Klotho Enhances Cognition / D. B. Dubal et al. *Cell Reports*. 2014. Vol. 7. Issue 4. P. 1065-1076. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.03.076>
- [11] Мелехин В. В., Макеев О. Г. Ген klotho: современные представления о структуре и функциях. Возможные механизмы противоопухоле-

- вого действия. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2018. Т. 15. № 3. С. 393-404. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2018-15-3-393-404>
- [12] Klotho: a tumor suppressor and modulator of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in human hepatocellular carcinoma / X. Tang et al. *Laboratory Investigation*. 2016. Vol. 96. Issue 2. P. 197-205. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2015.86>
- [13] Мельник А. А. Белок Klotho и фактор роста фибробластов FGF23 как маркеры хронической болезни почек. *Почки*. 2017. Т. 6. № 3. С. 132-138. <https://doi.org/10.22141/2307-1257.6.3.2017.109027>
- [14] Berezin A. E., Pavlov S. V., Pakholchuk O. P. Emerging Role of the Fibroblast Growth Factor 23/Klotho Axis in Cardiovascular and Metabolic Conditions: A Narrative Review. *Journal of Biochemical Technology*. 2020. Vol. 11. Issue 2. P. 1-9.
- [15] Salivary biomarkers: Relationship between oxidative stress and alveolar bone loss in chronic periodontitis / D. Miricescu et al. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2014. Vol. 72. Issue 1. P. 42-47. <https://doi.org/10.3109/00016357.2013.795659>
- [16] Klotho expression in osteocytes regulates bone metabolism and controls bone formation / H. Komaba et al. *Kidney International*. 2017. Vol. 92. Issue 3. P. 599-611. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.02.014>
- [17] Nabeshima Y., Imura H.  $\alpha$ -Klotho: A Regulator That Integrates Calcium Homeostasis. *American Journal of Nephrology*. 2008. Vol. 28. Issue 3. P. 455-464. <https://doi.org/10.1159/000112824>
- [18] Evaluation of Osteocalcin Levels in Saliva of Periodontitis Patients and Their Correlation with the Disease Severity: A Cross-Sectional Study / H. Shazam et al. *European Journal of Dentistry*. 2020. Vol. 14. Issue 3. P. 352-359. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710143>
- [19] Salivary Biomarkers and Their Application in the Diagnosis and Monitoring of the Most Common Oral Pathologies / L. Melguizo-Rodríguez et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21. Issue 14. P. 5173. <https://doi.org/10.3390/ijms21145173>
- [10] Dubal, D. B., Yokoyama, J. S., Zhu, L., Broestl, L., Worden, K., Wang, D., Sturm, V. E., Kim, D., Klein, E., Yu, G. Q., Ho, K., Eilertson, K. E., Yu, L., Kuro-o, M., De Jager, P. L., Coppola, G., Small, G. W., Bennett, D. A., Kramer, J. H., Abraham, C. R., ... Mucke, L. (2014). Life Extension Factor Klotho Enhances Cognition. *Cell Reports*, 7(4), 1065-1076. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.03.076>
- [11] Melekhin, V. V., & Makeyev, O. G. (2018). Gen klotho: sovremennye predstavleniya o strukture i funktsiyakh. Vozmozhnyye mekhanizmy protivopukhlevogo deystviya [Klotho gene: modern view on the structure and function. Possible mechanisms of antitumor action]. *Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki*, 15(3), 393-404. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2018-15-3-393-404> [in Russian].
- [12] Tang, X., Wang, Y., Fan, Z., Ji, G., Wang, M., Lin, J., Huang, S., & Meltzer, S. J. (2016). Klotho: a tumor suppressor and modulator of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in human hepatocellular carcinoma. *Laboratory Investigation*, 96(2), 197-205. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2015.86>
- [13] Melnik, A. A. (2017). Belok Klotho i faktor rosta fibroblastov FGF23 kak markery khronicheskoi bolezni pochek [Protein Klotho and FGF23 fibroblasts growth factor as markers of chronic renal disease]. *Pochki*, 6(3), 132-138. <https://doi.org/10.22141/2307-1257.6.3.2017.109027> [in Russian].
- [14] Berezin, A. E., Pavlov, S. V., & Pakholchuk, O. P. (2020). Emerging Role of the Fibroblast Growth Factor 23/Klotho Axis in Cardiovascular and Metabolic Conditions: A Narrative Review. *Journal of Biochemical Technology*, 11(2), 1-9.
- [15] Miricescu, D., Totan, A., Calenic, B., Mocanu, B., Didulescu, A., Mohora, M., Spinu, T., & Greabu, M. (2014). Salivary biomarkers: Relationship between oxidative stress and alveolar bone loss in chronic periodontitis. *Acta Odontologica Scandinavica*, 72(1), 42-47. <https://doi.org/10.3109/00016357.2013.795659>
- [16] Komaba, H., Kaludjerovic, J., Hu, D. Z., Nagano, K., Amano, K., Ide, N., Sato, T., Densmore, M. J., Hanai, J. I., Olason, H., Bellido, T., Larsson, T. E., Baron, R., & Lanske, B. (2017). Klotho expression in osteocytes regulates bone metabolism and controls bone formation. *Kidney International*, 92(3), 599-611. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.02.014>
- [17] Nabeshima, Y., & Imura, H. (2008).  $\alpha$ -Klotho: A Regulator That Integrates Calcium Homeostasis. *American Journal of Nephrology*, 28(3), 455-464. <https://doi.org/10.1159/000112824>
- [18] Shazam, H., Shaikh, F., Hussain, Z., Majeed, M. M., Khan, S., & Khurshid, Z. (2020). Evaluation of Osteocalcin Levels in Saliva of Periodontitis Patients and Their Correlation with the Disease Severity: A Cross-Sectional Study. *European Journal of Dentistry*, 14(3), 352-359. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710143>
- [19] Melguizo-Rodríguez, L., Costela-Ruiz, V. J., Manzano-Moreno, F. J., Ruiz, C., & Illescas-Montes, R. (2020). Salivary Biomarkers and Their Application in the Diagnosis and Monitoring of the Most Common Oral Pathologies. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(14), Article 5173. <https://doi.org/10.3390/ijms21145173>

## References

- [1] Orehova, O. V. (2016). Zakhvoriuvaniest pratsivnykiv hirnycho-metallurhiinoi haluzi za rezul'tatamy periodychnykh medychnykh ohliadiiv [The incidence of workers of the mining industry on the results of periodic medical examinations]. *Dovkillia ta zdorovia*, (2), 62-67. [in Ukrainian].
- [2] Samoilenko, A. V., & Vozna, I. V. (2019). Riven ta struktura osnovnykh stomatolohichnykh zakhvoriuvan pratsivnykiv zavodu "Dniprospepstal" [The prevalence of major dental diseases among employees of "Dniprospepstal" plant]. *Ukraina. Zdorovia natsii*, (1), 19-22. [in Ukrainian].
- [3] Gavrischuk, A. V. (2015). *Obgruntuvannia kompleksnoi profilaktyky osnovnykh stomatolohichnykh zakhvoriuvan u robotnykiv metallurhiinoi promyslovosti*. (Avtoref. dis. ... kand. med. nauk). [Substantiation of comprehensive prevention of basic stomatological diseases for the workers of metallurgical industry]. (Extended abstract of candidate's thesis). Derzhavna ustanova "Instytut stomatolohii NAMN Ukrainy". [in Ukrainian].
- [4] Chubij, I. Z., & Rozhko, M. M. (2015). Likuvannia heneralizovanoho parodontytu pochatkovoho stupenia rozvytku v osib, yaki prozhyvaiut na ekolohichno zabrudnenykh terytoriakh Prykarpattia [Treatment of generalized periodontitis of initial stage in people who lives in polluted areas of Precarpathians]. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*, (6), 5-8. [in Ukrainian].
- [5] Gruzdeva, A. A. (2015). Vliyanie proizvodstvennykh faktorov zhelezorudnogo proizvodstva na tkani parodonta [Influence of production factors of iron ore production on periodontal tissues]. *Visnyk stomatolohii*, (1), 39-42. [in Russian].
- [6] Samoilenko, A. V., Pavlov, S. V., & Vozna, I. V. (2018). Zastosuvannia diahnostychnykh markeriv rotovoi ridyny v rannii diahnozytsi stomatolohichnoi zakhvoriuvanosti v pratsivnykiv stalepromyslovykh pidpriemstv [The diagnostic markers' application of the oral liquid in the early diagnostics of the dental mobility in the staff of the steel-manufacturing enterprises' employees]. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*, (2), 60-64. [in Ukrainian].
- [7] Kuro-o, M., Matsumura, Y., Aizawa, H., Kawaguchi, H., Suga, T., Utsugi, T., Ohyama, Y., Kurabayashi, M., Kaname, T., Kume, E., Iwasaki, H., Iida, A., Shiraki-lida, T., Nishikawa, S., Nagai, R., & Nabeshima, Y. I. (1997). Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*, 390(6655), 45-51. <https://doi.org/10.1038/36285>
- [8] Nagai, R., Saito, Y., Ohyama, Y., Aizawa, H., Suga, T., Nakamura, T., Kurabayashi, M., & Kuroo, M. (2000). Endothelial dysfunction in the klotho mouse and downregulation of klotho gene expression in various animal models of vascular and metabolic diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 57(5), 738-746. <https://doi.org/10.1007/s000180050038>
- [9] Prokhorova, T. A., Boksha, I. S., Savushkina, O. K., Tereshkina, E. B., & Burbaeva, H. Sh. (2019). Belok  $\alpha$ -klotho pri neurodegenerativnykh i psikhicheskikh zaboлевaniyakh [ $\alpha$ -Klotho protein in neurodegenerative and mental diseases]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*, (1), 80-88. <https://doi.org/10.17116/inevro201911901180> [in Russian].