

Симошенко Р.В., Етніс Л.О.

Сучасні методи діагностики захворювань тканин пародонта в концепції системного підходу лікування (Огляд літератури. Частина 2)

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Резюме. Діагностика є одним із найактуальніших завдань сучасної медицини, новітні досягнення якої надихають на постійний пошук нових методів виявлення та прогнозування перебігу захворювань. Ретельна діагностика є запорукою успішної профілактики та лікування такого надзвичайно поширеного та складного захворювання як пародонтит. Діагностика пародонтиту включає декілька етапів і має різні рівні глибини дослідження, що на практиці сильно залежить від професійної підготовки лікаря, можливостей клініки, доступності лабораторії та мотивації пацієнта. Але, незважаючи на широкі можливості, вся діагностична, лікувальна та профілактична діяльність лікаря пов'язана з прогнозуванням, своєчасним передбаченням ускладнень, можливим розвитком рецидивів захворювання. Тому створення системи діагностичного моніторингу з визначенням предикторів захворювання, його біологічних маркерів, критеріїв оцінки його перебігу, прогнозу можливих результатів та ефективності лікувальних заходів є вкрай необхідним. З цього погляду розвиток лабораторних методів і можливість їх застосування в діагностиці стоматологічних захворювань є дуже актуальною проблемою і потребує не лише їх технічної досконалості, але й урахування особливостей етіопатогенезу уражень порожнини рота. Оптимальний доцільний вибір біомаркерів тісно пов'язаний з вибором джерела та способу забору матеріалу для діагностики. Виходячи з вимог до ідеального біомаркера, слина, ясенна рідина (GCF), рідина периімплантної борозни (PISF) і залишки рідини після полоскання рота можуть бути надійними джерелами біомаркерів у ротовій порожнині. В нашому огляді зарубіжної літератури описані такі біомаркери, що містяться в рідинах ротової порожнини: інтерлейкін 1-бета (IL-1) і інтерлейкін 6 (IL-6) та матрична металопротеїназа-8 (MMP8). Також проаналізовані переваги та недоліки таких імуно-біохімічних методів для визначення рівня біомаркерів як імуноблотинг та імуноферментний аналіз (ІФА / ELISA). З огляду на те, що біомаркери можуть бути використані як основа для раннього виявлення захворювань пародонта, прогнозування подальшого прогресування та відповіді на лікування, їх використання може забезпечити краще планування лікування, зокрема з використанням персоналізованого підходу, та стабільний позитивний результат, навіть у пацієнтів із складними загальносоматичними патологіями, такими як ювенільний ідіопатичний артрит.

Ключові слова: пародонтит, неінвазивна діагностика, біомаркери, інтерлейкіни, матричні металопротеїнази.

Діагностика є одним із найактуальніших завдань сучасної медицини, новітні досягнення якої надихають на постійний пошук нових методів виявлення та прогнозування перебігу захворювань. Щоб успішно лікувати пародонтит, стоматологи повинні розуміти патогенез, первинну етіологію, фактори ризику, фактори, що сприяють одужанню, та актуальні протоколи ліку-

вання. Ретельна діагностика є запорукою успішної профілактики та лікування пародонтиту. Відповідно сучасним уявленням, хронічний пародонтит – це хвороба, яка включає складні динамічні взаємодії між специфічними бактеріальними патогенами біоплівки, деструктивними імунними реакціями хазяїна та так званими факторами ризику (факторами навколишнього середовища) [1, 2]. Під'ясенна зубна біо-

плівка викликає запальну та імунну реакцію хазяїна, що зрештою призводить до незворотного руйнування пародонту (тобто альвеолярної кістки та періодонтальної зв'язки) у чутливого господаря [1–3]. Діагностика пародонтиту включає декілька етапів і має різні рівні глибини дослідження [2, 3, 4]. На практиці глибина діагностики значною мірою залежить від професійної підготовки лікаря, можливостей клініки, доступності лабораторії та мотивації пацієнта. Але, незважаючи на широкі можливості, вся діагностична, лікувальна та профілактична діяльність лікаря пов'язана з прогнозуванням, своєчасним передбаченням ускладнень, можливим розвитком рецидивів захворювання. Саме прогноз перебігу та кінця захворювання має найбільше значення для практичної медицини при лікуванні хворих на хронічний пародонтит.

Основу діагностики на першому етапі становить клінічне спостереження. Комплексна пародонтологічна оцінка включає кілька клінічних параметрів: індекс біоплівки, глибину зондування пародонта, наявність кровотечі при зондуванні, рецесії ясен, деформації слизово-ясенної тканини, ураження фуркації, рухомості зуба та оклюзійної травми. Комплексне рентгенографічне обстеження є частиною початкової пародонтальної оцінки для визначення ступеня горизонтальної та вертикальної втрати альвеолярної кістки.

На другому етапі потрібен інший рівень оцінки даних, який вимагає наукового обґрунтування переліку біологічних маркерів захворювання та наявності в арсеналі лабораторної діагностики способів їх реєстрації. Також важливою є кількісна оцінка лабораторними методами та наукове обґрунтування визначення супутніх ознак захворювання, детермінант ризику розвитку самого захворювання та його несприятливого перебігу. І нарешті, створення системи діагностичного моніторингу з визначенням предикторів захворювання, його біологічних маркерів, критеріїв оцінки його перебігу, прогнозу можливих результатів та ефективності лікувальних заходів. З цього погляду розвиток лабораторних методів і можливість їх застосування в діагностиці стоматологічних захворювань є дуже актуальною проблемою і потребує не лише їх технічної досконалості, але й урахування особливостей етіопатогенезу уражень порожнини рота.

З огляду на все вище сказане, біомаркери, що містяться в рідинах ротової порожнини, можуть бути використані як основа для раннього виявлення захворювань пародонта, прогнозування подальшого прогресування та відповіді на лікування, що може забезпечити оптимальне планування лікування та сприятливий прогноз. Відповідно до визначен-

ня, запропонованого спеціальною робочою групою «Biomarkers Definitions Working Group» Національного інституту здоров'я США, біомаркер визначається як «характеристика, що об'єктивно вимірюється та оцінюється як показник нормальних біологічних процесів, патологічних процесів або фармакологічної відповіді на терапевтичне втручання» [4, 5, 6].

В ідеалі біомаркер має бути дієвим і безпечним у використанні, легко вимірюваним, доступним за ціною та таким, щоб його забір можна було здійснити неінвазивним способом [6, 7]. Крім того, він повинен бути високочутливим, щоби правильно ідентифікувати тих, хто має захворювання (істинно позитивний результат), і специфічним, щоби точно ідентифікувати тих, хто не має захворювання (істинно негативний результат) [8, 9]. Також узгодженість результатів для осіб різного віку, статі та етнічної приналежності є важливою характеристикою ідеального біомаркера. В останні десятиліття були зроблені спроби перевести пародонтологічну діагностику від класичних методів до використання біомаркерів, які можуть кількісно та об'єктивно кваліфікувати відповідну клінічну інформацію [9, 10]. Однак цінність використання певних біомаркерів була обмежена наявністю конкретних критеріїв. M. Curtis, I. Gillett [11] у свій час запропонували виділяти три категорії біомаркерів: 1) показники активності захворювання; 2) предиктори прогресування захворювання; 3) предиктори ймовірного захворювання у здорової людини. Оптимальний доцільний вибір біомаркерів тісно пов'язаний з вибором джерела та способу забору матеріалу для діагностики. Виходячи з вимог до ідеального біомаркера, слина, ясенна рідина (GCF), рідина періімплантної борозни (PISF) і залишки рідини після полоскання рота можуть бути надійними джерелами біомаркерів у ротовій порожнині. Ці рідини легко доступні і можуть бути зібрані неінвазивно, з високим потенціалом для відображення здоров'я пародонта та стану захворювання шляхом дослідження біомаркерів [12–15]. Однак певні обмеження впливають на якість і кількість кожного варіанта зібраної рідини. Доведено, що склад ротової рідини змінюється у відповідь на стан здоров'я чи перебіг захворювання [18]. Найменш інвазивним біоматеріалом для діагностики стану пародонта, його перебігу та прогнозування можна вважати слину і ротову рідину, як найбільш правильну і просту композицію [12–18]. Останнім часом вивчення протеому слини у контексті загальноклінічних лабораторних досліджень займає значне місце, поряд із дослідженнями крові, ліквору, сечі [12–14]. Слина – це секрет слинних залоз (чистий секрет). Зазвичай клініцисти слиною називають

ротову рідину, в яку крім слини входить злущений епітелій слизових оболонок, мікроорганізми, лейкоцити, еритроцити, виділення з носа, залишки їжі. Слина багата на широкий спектр біомаркерів, які можна легко зібрати та зберігати у більшій кількості, порівняно з ясенною рідиною (GCF), без будь-якої потенційної травми для тканин пародонта [13]. Помилки, пов'язані з інтерпретацією зразків слини, здебільшого пов'язані з варіаціями об'єму та складу слини. Це може бути наслідком відмінностей у патологічних і фізіологічних станах між окремими людьми, а також в одній і тій ж людини в різний час. Це ускладнює стандартизацію та кількісне визначення біомаркерів під час збору зразків [13–15]. Крім того, наявність інших елементів у слині, таких як муцин і залишки клітин, може ускладнити лабораторну оцінку [14–16]. А у випадку усіх методів забору GCF/PISF існує ймовірність забруднення зразка кров'ю або слиною, що може вплинути на результат тесту та вимагатиме повторення процедури взяття зразка [19, 20]. Проблеми, пов'язані з використанням зразків цільної слини, можна вирішити шляхом збору зразків рідини після полоскання рота, які дають такі ж точні результати щодо розрізнення між здоровим пародонтом та захворюванням, як і слина [21, 22].

Виходячи з вимог до ідеального біомаркера, найбільшою валідністю відповідно до поставлених завдань щодо діагностики захворювань пародонта, за даними літератури на даний момент, є інтерлейкін 1-бета (IL-1 β), інтерлейкін 6 (IL-6) та матриксна металопротеїназа-8 (MMP8) [23, 24].

Інтерлейкін 1-бета (IL-1 β) є потужним медіатором запалення, що має вирішальне значення для відповіді хазяїна на інфекцію або пошкодження. Більшість пошкоджень тканин, які виникають під час хронічних або гострих захворювань чи травм, пов'язані з цим цитокином, який в основному секретується моноцитами та макрофагами [8, 24, 25]. IL-1 β є одним із основних медіаторів запалення, що активно беруть участь у патогенезі пародонтальних захворювань. Встановлено, що схильність людей до розвитку пародонтиту пов'язана з поліморфізмом гена IL-1 β (3953/4C>T) [26]. Крім того, в осіб з поліморфізмом гена IL-1 β виявили підвищені рівні «помаранчевого» та «червоного» комплексу пародонтальних патогенів, які вважаються основною причиною захворювань пародонта [27]. Показано, що поліморфізм інших генів IL-1, таких як IL1RN, знижує сприйнятливості до агресивного та хронічного пародонтиту через зменшення навантаження *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*) і *Prevotella intermedia* [28].

Подібно до даних дослідження патологічного процесу в пародонті осіб із природними зубами, було виявлено, що генетичні поліморфізми IL-1 β +3954C/T пов'язані з підвищеним ризиком розвитку періімплантиту [29]. IL-1 β є потенційним біомаркером, який може свідчити про тенденцію до прогресування захворювання пародонта [29, 30]. Подальші дослідження підкреслили здатність аналізу на IL-1 β виявляти осіб із ризиком розвитку прогресуючого пародонтиту. Також був встановлений зв'язок підвищеної концентрації IL-1 β у слині зі збільшенням швидкості втрати кісткової маси та втрати клінічного прикріплення (CAL) [31, 32].

Наявні дані свідчать про доцільність використання IL-1 β як діагностичного біомаркера, предиктора прогресування пародонтиту/періімплантиту та показника для моніторингу результатів лікування. Однак використання цього біомаркера все ще переважно обмежується галуззю наукових досліджень, і його використання ще не реалізовано як «тест на кірслі» для клінічної практики.

Інтерлейкін 6 (IL-6) є одним із ключових медіаторів гострої фази запалення, що виділяється різноманітними імунними та неімунними клітинами у місці запалення, але макрофаги та моноцити вважаються основним джерелом цього цитокину [33]. Участь IL-6 у патогенезі захворювань пародонта добре відома. Дослідження рівня IL-6 у слині пацієнтів з хронічним пародонтитом порівняно зі здоровими особами групи контролю показало пропорційне зростання IL-6 в залежності від тяжкості пародонтиту, що свідчить про потенційну діагностичну здатність IL-6 [34].

IL-6 має потенційні характеристики для використання як дієвий, чутливий і специфічний біомаркер для пародонтальних/періімплантних патологічних процесів, однак потрібні подальші дослідження, щоб розробити «тест на кірслі» (РОСТ), який могли б ефективно використовувати стоматологи в клінічних умовах.

Матриксні металопротеїнази (ММР) є ферментами, головним чином відповідальними за деградацію всіх білків позаклітинного матриксу та базальної мембрани під час фізіологічного ремоделювання сполучної тканини [35]. Під час захворювання MMP8 є одним із основних колагенолітичних ферментів, що активно беруть участь у руйнуванні пародонта та періімплантних тканин при прогресуванні пародонтиту/періімплантиту [36, 37]. За даними досліджень рівень MMP8 помітно підвищувався пропорційно до тяжкості захворювання, що потенційно дає можливість виміряти та точно відобразити минулий, поточний та очікуваний стан захворювання [38, 39]. Рівні MMP8 значно підвищуються в ротовій рідині у

зв'язку з прогресуючим пародонтитом/періімплантитом [40-44]. Основним джерелом цієї колагенази є поліморфноядерні нейтрофільні лейкоцити (PMN), які вивільняють до 20% свого вмісту у вигляді MMP8 [45]. Хоча PMN є основними продуцентами MMP8, ця колагеназа може бути отримана і з інших джерел, включаючи фібробласти, епітеліальні клітини, ендотеліальні клітини, макрофаги та гладком'язові клітини [46-48]. Слинний MMP8 походить від PMN, що мігрують з ясенної борозни в ротову порожнину, а не секретується великими слинними залозами [49]. Це уявлення підтверджується високою схожістю MMP8 слини з аналогами з GCF/PISF за його молекулярною масою (70 000 дальтон) [50]. Крім того, кількість MMP8 була значно нижчою у беззубих пацієнтів порівняно з особами з наявними природними зубами [51].

Когортне дослідження, що включало сім різних біомаркерів, показало, що саме комбінація IL-1 β , IL-6 і MMP-8 була найбільш чутливою та специфічною для розрізнення здорового пародонта та наявного захворювання [52]. Результати показали, що аналіз комбінації цих біомаркерів може точніше діагностувати прогресуючий пародонтит, ніж окремі тести [53]. Результати проведених досліджень свідчать, що аналіз комбінації MMP8, еластази та сіалідази може дати більш точний результат, ніж одного фермента в якості прогностичного інструмента [54-56].

Також за даними літератури лабораторна діагностика рівнів IL-1, IL-6 та IL-17, MMP-8 та фактору некрозу пухлин α (TNF- α) є важливою характеристикою перебігу та показником ефективності лікування системних захворювань сполучної тканини, зокрема ювенільного ідіопатичного артрити, що часто є коморбідним тлом для розвитку захворювань пародонта та періімплантних патологічних станів. Визначення комплексу біомаркерів дозволяє суттєво оптимізувати прогнозування та планування лікування захворювань пародонта на основі персоналізованого підходу для пацієнтів із загальносоматичними патологіями, що забезпечує позитивний результат і стабільну ремісію [25-30].

Для виявлення та вимірювання біомаркерів з різних джерел (слини, GCF, PISF, рідини після полоскання рота та сироватки крові) використовуються різні методи. Загалом, для визначення рівня біомаркерів використовуються імуно-біохімічні аналізи, такі як імуноблотинг, імуноферментний аналіз (ІФА / ELISA) [57, 58]. Наявність високої афінності та специфічних антитіл є основною спільністю між цими аналізами [59, 60]. Імуноблотинг є високочутливим методом для виявлення біомаркерів білко-

вої природи, особливо коли необхідно розрізнити активні та латентні форми, хоча визначення рівнів біомолекул дуже складне. Крім того, через високу вартість, потребу в спеціалізованому обладнанні, навченому персоналі та тривалій процедурі імуноблотинг складно адаптувати для широкого клінічного використання [61]. Порівняно з усіма використовуваними аналізами, метод ІФА (ELISA) виявився більш чутливим, простим та пристосованим для проведення тестування більше ніж одного біомаркера в одному зразку [62, 63]. Однак його все ще не можна використовувати в стоматологічній клініці як «тест на кріслі», оскільки для проведення аналізу потрібне спеціальне обладнання та навчений персонал. Крім того, ІФА (ELISA) не може відрізнити активні та латентні форми біомаркерів, таких як MMP8. Це проблематично, оскільки початок і прогресування захворювання пародонта, а також реакція на лікування більше пов'язані з активною формою MMP8, а не з загальним ферментом [64, 65]. Антитіла, які можуть специфічно розпізнавати активну форму MMP8, мають першочергове значення.

Недоліки використання комбінації біомаркерів включають складність інтерпретації результатів, тривалість та технологічність аналітичного процесу разом із значними витратами, які суперечать критеріям діагностичного тесту BOO3 ASSURED (доступний, чутливий, специфічний, зручний, швидкий і надійний, що не потребує специфічного обладнання та доступний для кінцевих користувачів) [66]. Проте результати вищезазначених досліджень підтверджують значний потенціал для покращення діагностичної точності комбінованих аналізів з включенням більше ніж одного біомаркера.

Висновки

З огляду на все вище сказане, біомаркери можуть бути використані як основа для раннього виявлення захворювань пародонта та періімплантних патологічних станів, прогнозування подальшого прогресування та відповіді на лікування, можуть забезпечити краще планування лікування, зокрема з використанням персоналізованого підходу, та стабільний позитивний результат, навіть у пацієнтів із складними загальносоматичними патологіями, такими як ювенільний ідіопатичний артрит. Розробка доступного експрес-тесту «на кріслі» на основі біомаркерів для пародонтальних захворювань, мала б велике позитивне значення та суттєво полегшила б життя дослідникам, клініцистам і пацієнтам.

ПОСИЛАННЯ

1. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol* 2000 (2017); 75:7–23.
2. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996; 1: 1: 821–878.
3. Papapanou P.N., Sanz M., Buduneli N. et al. Periodontitis: consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol* 2018; 89(Suppl 1): S173–82.
4. Page R.C., Offenbacher S., Schroeder H.E. et al. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol* 2000 (1997); 14: 216–48.
5. Eke P.I., Thornton-Evans G.O., Wei L. et al. Periodontitis in US Adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2014. *J Am Dent Assoc* 2018; 149, 576–588.
6. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework // Biomarkers Definitions Working Group: *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2001. – Vol. 69, No. 3. – P. 89–95.
7. Divaris K., Moss K., Beck J.D. (2020) Biologically informed stratification of periodontal disease holds the key to achieving precision oral health *Journal of Periodontology* 91:S50S55 <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0096>.
8. Rocha F.S., Jesus R.N.R., Rocha F.M.S., Moura C.C.G., Zanetta-Barbosa D. Saliva Versus Peri-implant Inflammation: Quantification of IL-1 β in Partially and Totally Edentulous Patients. *J. Oral Implant.* 2014; 40:169–173. doi: 10.1563/AAID-JOI-D-11-00224.
9. Taba M., Jr., Kinney J., Kim AS, Giannobile W.V. Diagnostic Biomarkers for Oral and Periodontal Diseases. *Dent Clin Nort Am.* 2005; 49 :551–571. doi: 10.1016/j.cden.2005.03.009.
10. Caspar Victor Bumm, Christina Ern, Julia Folwaczny Periodontal grading-estimation of responsiveness to therapy and progression of disease. *Clin Oral Investig* 2024 May 1; 28(5):289. doi: 10.1007/s00784-024-05678-3.
11. Curtis M.A., Gillett I.R. Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases: laboratory markers from analysis of gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 1989; 16: 1–11.
12. Aurer A., Aurer-Kozelj J., Stavljenić-Rukavina A., Kalenić S., Ivić-Kardum M., Haban V. Inflammatory mediators in saliva of patients with rapidly progressive periodontitis during war stress induced incidence increase. *Coll. Antropol.* 1999; 23:117–124.
13. Aurer A., Jorgić-Srdjak K., Plancak D., Stavljenić-Rukavina A., Aurer-Kozelj J. Proinflammatory factors in saliva as possible markers for periodontal disease. *Coll. Antropol.* 2005; 29:435–439.
14. Mozaffari H.R., Ramezani M., Mahmoudiahmadabadi M., Omidpanah N., Sadeghi M. Salivary and serum levels of tumor necrosis factor- α in oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis study. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2017; 124:e183–e189. doi: 10.1016/j.oooo.2017.06.117. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
15. Costa P.P., Trevisan G.L., Macedo G.O., Palioto D.B., De Souza S.L.S., Grisi M.F., Novaes A.B., Taba M., Taba M., Jr. Salivary Interleukin-6, Matrix Metalloproteinase-8, and Osteopontin in Patients with Periodontitis and Diabetes. *J. Periodontol.* 2010; 81:384–391. doi: 10.1902/jop.2009.090510. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
16. Teles R., Likhari V., Socransky S.S., Haffajee A.D. Salivary cytokine levels in subjects with chronic periodontitis and in periodontally healthy individuals: A cross-sectional study. *J. Periodontal Res.* 2009;44:411–417. doi: 10.1111/j.1600-0765.2008.01119.x.
17. Bartold P.M., Narayanan A.S. Molecular and cell biology of healthy and diseased periodontal tissues. *Periodontology* 2000. 2006;40:29–49. doi: 10.1111/j.1600-0757.2005.00140.x.
18. Taylor J.J., Preshaw P.M. Gingival crevicular fluid and saliva. *Periodontol* 2000. 2016;70(1):7–10. doi:10.1111/prd.12118.
19. Griffiths G.S. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol* 2000. 2003; 31:32–42. doi:10.1034/j.1600-0757.2003.03103.x.
20. Bhattarai K.R., Kim H.R., Chae H.J. Compliance with Saliva Collection Protocol in Healthy Volunteers: Strategies for Managing Risk and Errors. *Int J Med Sci.* 2018;15(8):823–831. Published 2018 May 22. doi:10.7150/ijms.25146.
21. Srivastava N., Nayak P.A., Rana S. Point of Care – A Novel Approach to Periodontal Diagnosis –A Review. *J. Clin Diagn Res.* 2017; 11(8):ZE01-ZE06. doi:10.7860/JCDR/2017/26626.10411.
22. Johnson N., Ebersole J.L., Kryscio R.J. et al. Rapid assessment of salivary MMP-8 and periodontal disease using lateral flow immunoassay. *Oral Dis.* 2016; 22(7): 681–687. doi:10.1111/odi.12521.
23. Wang C., Fang X., Lee C.S. Recent advances in capillary electrophoresisbased proteomic techniques for biomarker discovery. *Methods Mol Biol* 2013; 984: 1–12.
24. Liukkonen J., Gürsöy U.K., Könönen E., Akhi R., Salminen A., Liljeström J.M., Pradhan-Palikhe P., Pietiäinen M., Sorsa T., Persson G.R. et al. Immunological and Microbiological Profiling of Cumulative Risk Score for Periodontitis. *Diagnostics.* 2020; 10(8):560. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10080560>.
25. Choida V., Hall-Craggs M., Jebson B.R., Fisher C., Leandro M., Wedderburn L. R. & Ciurtin C. (2021). Biomarkers of Response to Biologic Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Frontiers in pharmacology*, 11, 635823. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.635823>.
26. Mirrieles J., Crofford L.J., Lin Y. et al. Rheumatoid arthritis and salivary biomarkers of periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2010; 37(12): 1068–1074. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01625.x.
27. Çalışkan C., Durmuş B., Yıldırım H.S., Demir F., Sözeri B. Comparison of Oral Health and Salivary Biomarkers in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis and Healthy Individuals. *Niger J. Clin Pract.* 2023; 26(12): 1808–1816. doi:10.4103/njcp.njcp_169_23.
28. Kobus A., Bagińska J., Łapińska-Antończuk J., Ławicki S., Kierklo A. Levels of Selected Matrix Metalloproteinases, Their Inhibitors in Saliva, and Oral Status in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients vs. Healthy Controls. *Biomed Res Int.* 2019; 2019:7420345. Published 2019 Oct 28. doi:10.1155/2019/7420345.
29. Reichert S., Machulla H.K., Fuchs C., John V., Schaller H.G., Stein J. Is there a relationship between juvenile idiopathic arthritis and periodontitis? *J. Clin Periodontol* 2006; 33:317–23.
30. Miranda L.A., Fischer R.G., Sztajn bok F.R., Figueredo C.M., Gustafsson A. Periodontal conditions in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J. Clin Periodontol.* 2003; 30(11): 969–974. doi:10.1034/j.1600-051x.2003.00406.x.
31. Aurer A., Jorgić-Srdjak K., Plancak D., Stavljenić-Rukavina A., Aurer-Kozelj J. Proinflammatory factors in saliva as possible markers for periodontal disease. *Coll. Antropol.* 2005; 29: 435–439. [PubMed] [Google Scholar].

32. Gürsoy U.K., Könönen E., Uitto V.-J., Pussinen P., Hyvärinen K., Knuutila M., Suominen-Taipale L. Salivary interleukin-1 β concentration and the presence of multiple pathogens in periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 2009; 36:922–927. doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01480.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
33. Tobón-Arroyave S.I., Jaramillo-González P., Isaza-Guzman D.M. Correlation between salivary IL-1 levels and periodontal clinical status. *Arch. Oral Biol.* 2008; 53: 346–352. doi: 10.1016/j.archoralbio.2007.11.005. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
34. Assuma R., Oates T., Cochran D., Amar S., Graves D.T. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *J. Immunol.* 1998; 160:403–409. [PubMed] [Google Scholar].
35. Barksby H.E., Lea S.R., Preshaw P.M., Taylor J. The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. *Clin. Exp. Immunol.* 2007; 149: 217–225. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03441.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
36. Ng P.Y.B., Donley M., Hausmann E., Hutson A.D., Rossomando E.F., Scannapieco F. Candidate salivary biomarkers associated with alveolar bone loss: Cross-sectional and in vitro studies. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2007; 49: 252–260. doi: 10.1111/j.1574-695X.2006.00187.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
37. Liukkonen J., Gürsoy U.K., Pussinen P.J., Suominen A.L., Könönen E. Salivary Concentrations of Interleukin (IL)-1 β , IL-17A, and IL-23 Vary in Relation to Periodontal Status. *J. Periodontol.* 2016; 87: 1484–1491. doi: 10.1902/jop.2016.160146. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
38. Isaza-Guzman D.M., Medina-Piedrahíta V.M., Gutiérrez-Henao C., Tobón-Arroyave S.I. Salivary Levels of NLRP3 Inflammasome-Related Proteins as Potential Biomarkers of Periodontal Clinical Status. *J. Periodontol.* 2017; 88: 1329–1338. doi: 10.1902/jop.2017.170244. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
39. Rocha F.S., Jesus R.N.R., Rocha F.M.S., Moura C.C.G., Zanetta-Barbosa D. Saliva Versus Peri-implant Inflammation: Quantification of IL-1 β in Partially and Totally Edentulous Patients. *J. Oral Implant.* 2014; 40: 169–173. doi: 10.1563/AAID-JOI-D-11-00224. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
40. Sims J., Smith D.E. The IL-1 family: Regulators of immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10: 89–102. doi: 10.1038/nri2691. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
41. Gabay C., Lamacchia C., Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010; 6: 232–241. doi: 10.1038/nrrheum.2010.4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
42. Bagan J., Sheth C.C., Soria J.M., Margaix M., Bagan L. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: A preliminary study of salivary interleukins. *J. Oral Pathol. Med.* 2012; 42: 405–408. doi: 10.1111/jop.12021. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
43. Bagan J., Sáez G., Tormos M., Hens E., Terol M., Bagan L., Diaz-Fernandez J., Lluch A., Camps C. Interleukin-6 concentration changes in plasma and saliva in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Dis.* 2013; 20: 446–452. doi: 10.1111/odi.12150. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
44. Hsu H.J., Yang Y.H., Shieh T.Y., Chen C.H., Kao Y.-H., Yang C.F., Ko E. Role of cytokine gene (interferon- γ , transforming growth factor- β 1, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and interleukin-10) polymorphisms in the risk of oral precancerous lesions in Taiwanese. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2014; 30: 551–558. doi: 10.1016/j.kjms.2014.09.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
45. Brailo V., Vucicevic-Boras V., Lukac J., Biocina-Lukenda D., Alajbeg I., Milenovic A., Balija M. Salivary and serum interleukin 1 beta, interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha in patients with leukoplakia and oral cancer. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 2011; 17:e10–e15. doi: 10.4317/medoral.17323. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
46. Kaushik R., Yeltiwar R.K., Pushpanshu K. Salivary Interleukin-1 Levels in Patients with Chronic Periodontitis before and after Periodontal Phase I Therapy and Healthy Controls: A Case-Control Study. *J. Periodontol.* 2011; 82: 1353–1359. doi: 10.1902/jop.2011.100472. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
47. Mirrielees J., Crofford L.J., Lin Y., Kryscio R.J., Dawson L.R., Ebersole J.L., Miller C.S. Rheumatoid arthritis and salivary biomarkers of periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.* 2010; 37: 1068–1074. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01625.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
48. Mozaffari H.R., Zavattaro E., Saeedi M., Lopez-Jornet P., Sadeghi M., Safaei M., Imani M.M., Nourbakhsh R., Moradpoor H., Golshah A., et al. Serum and salivary interleukin-4 levels in patients with oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2019; 128: 123–131. doi: 10.1016/j.oooo.2019.04.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
49. Mozaffari H.R., Molavi M., López-Jornet P., Sadeghi M., Safaei M., Imani M., Sharifi R., Moradpoor H., Golshah A., Jamshidy L. Salivary and Serum Interferon-Gamma/Interleukin-4 Ratio in Oral Lichen Planus Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine.* 2019; 55: 257. doi: 10.3390/medicina55060257. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
50. Prakasam S., Srinivasan M. Evaluation of salivary biomarker profiles following non-surgical management of chronic periodontitis. *Oral Dis.* 2013; 20: 171–177. doi: 10.1111/odi.12085. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
51. Man Gu G., Martin M.D., Darveau R.P., Truelove E., Epstein J. Oral and serum IL-6 levels in oral lichen planus patients. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2004; 98: 673–678. doi: 10.1016/j.tripleo.2004.05.006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
52. Liu J., Shi Q., Yang S., Wang Q., Xu J., Guo B. The relationship between levels of salivary and serum interleukin-6 and oral lichen planus. *J. Am. Dent. Assoc.* 2017; 148: 743–749.e9. doi: 10.1016/j.adaj.2017.05.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
53. Cheng Y.-S.L., Jordan L., Gorugantula L.M., Schneiderman E., Chen H.-S., Rees T. Salivary Interleukin-6 and -8 in Patients with Oral Cancer and Patients with Chronic Oral Inflammatory Diseases. *J. Periodontol.* 2014; 85: 956–965. doi: 10.1902/jop.2013.130320. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
54. Cecchetti A., Finamore F., Puxeddu I., Ferro F., Baldini C. Salivary extracellular vesicles versus whole saliva: New perspectives for the identification of proteomic biomarkers in Sjögren's syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2019; 37(Suppl. 118): 240–248. [PubMed] [Google Scholar].
55. Lin L., Wang J., Liu N., Liu S., Xu H., Ji N., Zhou M., Zeng X., Zhang D., Li J., et al. Interleukin-37 expression and its potential role in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *Sci. Rep.* 2016; 6:26757. doi: 10.1038/srep26757. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

56. Abduljabbar T., Vohra F., Ullah A., Alhamoudi N., Khan J., Javed F. Relationship between self-rated pain and peri-implant clinical, radiographic and whole salivary inflammatory markers among patients with and without peri-implantitis. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* 2019; 21:1218–1224. doi: 10.1111/cid.12866. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
57. Arias-Bujanda N., Regueira-Iglesias A., Blanco-Pintos T., Alonso-Sampedro M., Relvas M., Gonzalez-Peteiro M.M., Balsa-Castro C., Tomás I., Sampedro-Alonso M. Diagnostic accuracy of IL1 β in saliva: The development of predictive models for estimating the probability of the occurrence of periodontitis in non-smokers and smokers. *J. Clin. Periodontol.* 2020; 47: 702–714. doi: 10.1111/jcpe.13285. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
58. Emad S., Maha A., Abou, Mona W., Gillan I., El-Kimary. ENDOCAN: A NOVEL BIOMARKER IN GINGIVAL CREVICULAR FLUID IN PERIODONTITIS PATIENTS WITH OR WITHOUT TYPE 2 DIABETES MELLITUS [A CROSS-SECTIONAL STUDY] *Alexandria Dental Journal.* 2023; DOI: 10.21608/adjalexu.2023.201324.1360.
59. Chapple I.L.C., Hirschfeld J., Kantarci A., Wilensky A., Shapira L.. (2023) The role of the host. *Neutrophil biology Periodontology 2000* <https://doi.org/10.1111/prd.12490>.
60. Mozaffari H.R., Sharifi R., Mirbahari S., Montazerian S., Sadeghi M., Rostami S. A systematic review and meta-analysis study of salivary and serum interleukin-8 levels in oral lichen planus. *Adv. Dermatol. Allergol.* 2018; 35: 599–604. doi: 10.5114/ada.2018.77611. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
61. Ghoreishian F.S., Tavangar A., Ghalayani P., Boroujeni M.A. Salivary levels of interleukin-8 in oral lichen planus and diabetic patients: A biochemical study. *Dent. Res. J.* 2017; 14: 209–214. doi: 10.4103/1735-3327.208771. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
62. Netea M.G. et al. (2020) Defining trained immunity and its role in health and disease *Nature Reviews Immunology* 20: 375–388 <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6>.
63. Deepthi G., Nandan S.R.K., Kulkarni P.G. Salivary Tumour Necrosis Factor- α as a Biomarker in Oral Leukoplakia and Oral Squamous Cell Carcinoma. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2019; 20: 2087–2093. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.7.2087. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
64. Curtis M.A., Diaz P.I., Van Dyke T.E. (2020) The role of the microbiota in periodontal disease *Periodontology 2000*: 14–25 <https://doi.org/10.1111/prd.12296>.
65. González-Moles M.Á., Warnakulasuriya S., González-Ruiz I., González-Ruiz L., Ayén Á., Lenouvel D., Ruiz-Ávila I., Ramos-García P. Worldwide prevalence of oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2020 doi: 10.1111/odi.13323. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
66. De La Cour C.D., Sperling C.D., Belmonte F., Syrjänen S., Kjaer S.K. Human papillomavirus prevalence in oral potentially malignant disorders: Systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2020 doi: 10.1111/odi.13322. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

Modern methods of diagnosing periodontal tissue diseases in the concept of a systemic approach to treatment. (Literature review. Part 2)

Symonenko R., Etnis L.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Resume. Diagnostics is one of the most urgent tasks of modern medicine, the latest achievement of which inspire the for new methods of detecting and predicting the course of diseases. Careful diagnosis is the key to successful prevention and treatment of such an extremely common and complex disease as periodontitis. The diagnosis of periodontitis includes several stages and has different levels of research depth, which in practice strongly depends on the professional training of the doctor, the capabilities of the clinic, the availability of the laboratory and the motivation of the patient. But, despite the wide possibilities, all diagnostic, treatment and preventive activities of the doctor are related to forecasting, timely prediction of complications, possible development of disease relapses. Therefore, implementation of the system of diagnostic monitoring with the definition of predictors of disease, its biological markers, criteria for evaluating its course, forecasting possible results and the effectiveness of treatment measures is absolutely necessary. From this point of view, the development of laboratory methods and the possibility of their application in the diagnostics of periodontal diseases is a very urgent problem and requires not only technical perfection, but also considering the peculiarities of the etiopathogenesis of oral cavity lesions. The optimal choice of biomarkers is closely related to the choice of the source and method of sampling the material for diagnostics. Based on the requirements for an ideal biomarker, saliva, gingival fluid (GCF), peri-implant sulcus fluid (PISF) and residual mouthwash can be reliable sources of biomarkers in the oral cavity. Our review of foreign literature describes the following biomarkers contained in oral fluids: interleukin 1-beta (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6) and matrix metalloproteinase-8 (MMP8). The advantages and disadvantages of such immuno-biochemical methods for determining the level of biomarkers as immunoblotting and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) were also analyzed. Given that biomarkers can be used as a basis for early detection of periodontal diseases, prediction of further progression and response to treatment, their use can provide better treatment planning, particularly with the use of a personalized approach, and a stable positive outcome, even in patients with complex general somatic pathologies.

Key words: periodontitis, non-invasive diagnostics, biomarkers, interleukins, matrix metalloproteinases.

Симоненко Рената Володимирівна - канд. мед. наук, доцент кафедри ортопедичної стоматології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, м.Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0003-4618-6229>

Етніс Леонід Олександрович – асистент кафедри стоматології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м.Київ, Україна; <https://orcid.org/0000-0002-9409-0910>

Стаття: надійшла до редакції 17.05.2024р.-прийнята до друку 04.06.2024р.