

Саливадиагностика полости рта при пародонтитах и периимплантитах с использованием иммунологических методов. Обзорная статья

Т.И. Джандарова¹, А.А. Долгалева², У.Б. Эдишерашвили², Д.Т. Таймазова³, М.З. Чониашвили⁴,
Э.М. Джафаров², Б.Х. Тлябичева⁵, К.С. Саакян⁵

¹ ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» Министерства науки и высшего образования РФ, г. Ставрополь, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ставрополь, Российская Федерация

³ «Городская стоматологическая поликлиника № 1», г. Владикавказ, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова» Министерства науки и высшего образования РФ, Владикавказ, Российская Федерация

⁵ ООО «Малое Инновационное предприятие Имплант Аддитивные Технологии», Ставрополь, Россия

РЕЗЮМЕ

В данной статье рассматриваются актуальные методы исследований пародонтитов и периимплантитов с применением иммунологических методов диагностики во взаимосвязи с гормональным балансом организма, уровнем дефензинов и металлопротеиназ. Представлены основные выводы исследований состава слюны при воспалительных заболеваниях пародонта. Саливадиагностика применяется не только в качестве определений патологии полости рта, но и всего организма в целом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: периимплантит, пародонтит, саливадиагностика, слюна, ИФА, биомаркеры слюны.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Salivadiagnostics of the oral cavity in periodontitis and peri-implantitis using immunological methods. Review article

T.I. Dzhandarova¹, A.A. Dolgalev², U.B. Edisherashvili², D.T. Taymazova³, M.Z. Choniashvili⁴, E.M. Jafarov²,
B.H. Tlyabicheva⁵, K.S. Sahakyan⁵

¹ North Caucasus Federal University of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Stavropol, Russian Federation

² Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Stavropol, Russian Federation

³ «City Dental Polyclinic No. 1», Vladikavkaz, Russian Federation.

⁴ North Ossetian State University named after Kosta Levanovich Khetagurov of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Vladikavkaz, Russian Federation.

⁵ LLC «Small Innovative Enterprise Implant Additive Technologies», Stavropol, Russia

SUMMARY

This article discusses current research methods of periodontitis and periimplantitis with the use of immunological diagnostic methods in relation to the hormonal balance of the body, the level of defensins and metalloproteinases. The main conclusions of studies of the composition of saliva in inflammatory periodontal diseases are presented. Salivadiagnostics is used not only as definitions of pathology of the oral cavity, but also of the whole organism as a whole.

KEYWORDS: periimplantitis, periodontitis, salivadiagnostics, saliva, ELISA, saliva biomarkers.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

Состав ротовой жидкости может успешно определяться в лабораторной диагностике, дополняя или заменяя традиционные анализы крови, так как он полностью отражает процессы, происходящие в организме. Ротовая жидкость имеет ряд неоспоримых преимуществ перед кровью. Ее неинвазивность и доступность значительно расширяют возможности саливадиагностики. Привлекательными являются также простота отбора проб, возможность мно-

гократного сбора биологического материала в физиологических условиях и полная безопасность для здоровья пациентов и медицинского персонала [3].

Изучение количественного содержания минеральных веществ, белков, ферментов и метаболитов в слюне является важным инструментом для диагностики заболеваний полости рта и оценки физиологического состояния организма. Анализ изменений биохимических показателей в слюне может также использоваться для оценки эффек-

тивности проводимой терапии, профилактики и прогнозирования стоматологических заболеваний. Различные факторы, такие как возраст, экологические условия, хронические заболевания и микробиоценоз, могут влиять на количество и состав слюны [4].

В развитии пародонтита ведущую роль играют местные факторы. Наиболее важными этиологическими факторами являются микробные [45]. Основную роль в формировании и развитии пародонтита играет анаэробная инфекция, которая обладает высокой инвазивностью, токсичностью и адгезией [5, 28].

Одной из основных причин возникновения периимплантита является инфицирование тканей вокруг имплантата микроорганизмами из полости рта. Это обусловлено недостаточной гигиеной полости рта и образованием зубного налета на поверхности имплантата. Важным фактором риска при имплантации зубов является наличие истории пародонтита у пациента. В литературе имеются данные, подтверждающие связь между пародонтитом и предрасположенностью к периимплантиту. Больные с хроническим пародонтитом чаще сталкиваются с осложнениями после имплантации зубов. Результаты клинических исследований демонстрируют, что риск развития периимплантита у пациентов с активной формой или в стадии ремиссии пародонтита в пять раз выше, чем у пациентов со здоровыми пародонтальными тканями [2, 39].

Иммуноферментный метод нашел широкое применение практически во всех областях медицины, используется он и в стоматологии, в том числе для определения биомаркеров заболеваний полости рта инфекционно-воспалительной природы.

К основным маркерам полости рта при пародонтитах и периимплантитах, которые определяются методом ИФА являются кортикостероидные гормоны: кортизол, кортизон; андрогены: андростендион, дегидроэпиандростерон, тестостерон; эстрогены: эстрадиол; прогестагены: прогестерон; иммуноглобулины (IgA, IgM, IgG, секреторного IgA(sIgA)) и провоспалительные (интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8), фактор некроза опухоли- α (TNF α)) и противовоспалительные (рецепторный антагонист интерлейкина-1 (RAIL), интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-10 (IL-10)), цитокины, матриксные металлопротеиназы (ММП-2, ММП-8, ММП-9, ММП-13), дефензины (HBD-1, HBD-2, HBD-3).

1.1. Цитокины как потенциальные маркеры воспаления полости рта при пародонтитах и периимплантитах

Большое значение имеет состояние адаптационных систем организма, включая цитокиновую систему. Цитокины представляют собой низкомолекулярные растворимые белки, которые синтезируются макрофагами, нейтрофилами и моноцитами, и выполняют функцию передачи сигналов между клетками [1, 30].

Нарушение баланса цитокинов может способствовать нарушению процесса остеointеграции, разрушению мягких тканей и костных структур вокруг имплантата, что в конечном итоге может привести к отторжению имплантата [9].

Изменения в системе цитокинов, с точки зрения прогнозирования, представляют собой неблагоприятный цитохимический индикатор, указывающий на усиление воспалительно-деструктивных процессов [14].

Определяют уровень основных показателей цитокинового статуса, а именно интерлейкины (ИЛ) 1 β , 4, 6, 8, 10, а также фактор некроза опухоли (ФНО) α . Важным фактором регуляции воспалительного ответа является соотношение противовоспалительных и провоспалительных цитокинов. Это соотношение влияет на ход болезни и ее исход [29].

Несколько исследований показали, что маркеры воспаления в различных компонентах метаболического синдрома (МС) могут регулировать воспалительный процесс в пародонте. В свою очередь, продукты воспаления пародонта способны повысить уровень системных цитокинов, что дополнительно усиливает липолиз и приводит к увеличению циркулирующих триглицеридов, а также обострению инсулинорезистентности [7].

В проведенных клинических исследованиях обнаружено, что пол человека оказывает значительное влияние на его иммунную систему. Также были обнаружены подтверждения различий в иммунных реакциях между мужчинами и женщинами, особенно в случае заболеваний пародонта. Предполагается, что факторы, такие как стероидные гормоны и генетическая предрасположенность обоих полов, могут влиять на вероятность развития пародонтита [8].

В ходе исследования было выяснено, что уровень содержания цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 в патологическом кармане (ПК) коррелирует с тяжестью хронического генерализованного пародонтита (ХГП) у пациентов с метаболическим синдромом. Более высокие значения этих цитокинов соответствуют более тяжелым формам заболевания. Также было обнаружено, что уровни ФНО- α и ИЛ-6 в ПК существенно выше у женщин по сравнению с мужчинами во всех возрастных группах и на всех степенях тяжести. Уровень ФНО- α также связан с возрастом пациентов. Не было выявлено связи между степенью тяжести ХГП и уровнями цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-4 в ПК, хотя пациенты с тяжелыми формами ХГП имели немного более высокие значения этих цитокинов по сравнению с пациентами с более легкими формами, но эта разница не была статистически значимой. Наиболее значительное повышение уровней ИЛ-1 β и ИЛ-4 было обнаружено в возрастной группе от 35 до 44 лет независимо от степени тяжести ХГП. Для определения уровней цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ФНО- α) в образцах содержимого ПК использовался метод твердофазного иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест-систем фирмы BIOSOURCE (Europe S.A.) [6, 47].

У пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью (ИР) развитие воспалительных изменений в тканях пародонта связано с нарушениями в системе цитокиновой регуляции. Это проявляется в изменениях в соотношении противовоспалительных и провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости. Наблюдается активация провоспалительных цитокинов и подавление противовос-

палительных цитокинов. Уровень ИЛ-6 в ротовой жидкости пациентов с ожирением и ИР ($287,88 \pm 14,15$ пкг/мл) значительно отличается и статистически значимо превышает уровень в группе пациентов с ожирением без ИР ($255,22 \pm 12,42$ пкг/мл, $p < 0,05$) [41, 42, 47].

Обнаруженные изменения в соотношении противовоспалительных и провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости и сыворотке крови позволяет сделать вывод о важной роли ИЛ-6 и ФНО- α , синтезируемых адипоцитами, в развитии воспалительного ответа у пациентов с инсулинорезистентностью. Это подтверждает связь между цитокиновым дисбалансом и нарушениями обмена веществ в жировой ткани у данной группы пациентов. Следует отметить, что ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-4 играют важную роль в регуляции процессов остеобластогенеза и резорбции костной ткани. Выявленные изменения в соотношении цитокинов также способствуют активации процессов резорбции альвеолярной кости. В ходе исследования уровня секреторного иммуноглобулина А (SIgA) было выявлено, что у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью (ИР) развитие генерализованного пародонтита сопровождается значительным снижением уровня гуморального иммунитета и существенным снижением эффективности местного иммунитета. Уровень SIgA у пациентов первой группы был на 1,45 раза ниже, чем у пациентов второй группы ($p < 0,05$) [41, 42, 47].

Анализ показателей гуморального иммунитета позволил выявить значимые различия в выраженности дисгаммаглобулинемии у пациентов с генерализованным пародонтитом в сочетании с синдромом инсулинорезистентности (ИР). Он характеризуется значительным превышением уровня иммуноглобулинов М и G по сравнению с уровнем иммуноглобулина А, а также сопровождается снижением концентрации иммуноглобулина А до нижней границы нормы. Эти изменения, вместе с статистически значимым снижением уровня секреторного иммуноглобулина А, свидетельствуют о нарушении гуморальных факторов как в общем, так и в местном иммунитете [41, 42, 47].

Пародонтит и сахарный диабет тесно связаны и могут рассматриваться как взаимосвязанные факторы риска. Хроническая инфекция в пародонтальных карманах, вызванная грамотрицательными бактериями, у пациентов с диабетом, оказывает воздействие на поврежденные клетки, подверженные гликолизу, что приводит к активации защитных реакций. Эти реакции характеризуются высвобождением большого количества медиаторов воспаления и катаболических процессов. Воспаленные ткани пародонта могут стать источником TNF-альфа (фактора некроза опухоли), который является антагонистом инсулина. В связи с этим лечение пародонтита может улучшить контроль уровня глюкозы у пациентов с сахарным диабетом [46, 48, 63, 67].

Для снижения избыточной провоспалительной активности и координации адаптивного иммунитета происходит увеличение активности цитокинов с противовоспалительным (IL-4, IL-10) и регуляторным (IL-2) эффектом [25]. Под длительным воздействием провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF) на макрофаги происходит высво-

бождение большого количества матриксных металлопротеиназ (ММП), которые, в сочетании с лизосомальными ферментами, выделенными в результате разрушения и гибели иммунокомпетентных клеток, вызывают разрушение коллагенового матрикса пародонтальных тканей [26, 27]. Была обнаружена сильная корреляционная зависимость между повышенным уровнем цитокинов и маркерами коллагенового метаболизма, что указывает на связь между этими процессами. Цитокиновый профиль был оценен путем определения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов через твердофазный иммуноферментный анализ с использованием набора реагентов от компании Bender MedSystems [25, 28].

При воспалительных или инфекционных состояниях нейтрофилы мигрируют в воспаленные ткани и высвобождают антимикробный пептид LL-37. Исследования показали высокую экспрессию данного пептида в тканях десны и жидкости десневой щели у пациентов с пародонтитом, что свидетельствует о возможном влиянии LL-37 на функциональные свойства клеток пародонтальной связки (PDL) при пародонтите [32, 33]. Существует множество данных и сообщений, указывающих на то, что клетки PDL человека могут выделять провоспалительные цитокины в ответ на стимуляцию бактериальными эндотоксинами, что позволяет им выполнять функцию клеток местного иммунитета при пародонтитах [31, 33].

Согласно систематическому обзору и мета-анализу слюнные биомаркеры IL-1 β и IL-6 являются перспективными кандидатами для диагностики заболеваний пародонта, а ИЛ-10 оказывает существенное регулирующее влияние на иммунные реакции [91, 92, 93]. В результате исследования у пациентов с пародонтитом III стадии степени В и степени С было обнаружено статистически значимо повышенное содержание ИЛ-1 и ИЛ-6 в слюне по сравнению со здоровым контролем ($p < 0,05$) [95]. Эти результаты согласуются с предыдущими исследованиями, которые также показали повышенные уровни ИЛ-1 β в слюне у пациентов с пародонтитом степени В и С по сравнению со здоровым контролем [96, 97, 98, 99, 100]. Также было отмечено повышение уровней ИЛ-6 в слюне у пациентов с пародонтитом по сравнению со здоровым контролем, и уровень повышался в зависимости от прогрессирования заболевания [94, 95].

Было проведено исследование, в котором оценивали уровни IL-21 в слюне и сыворотке крови у пациентов с хроническим пародонтитом и здоровых в пародонтальном отношении лиц. IL-21 участвует в развитии клеток Th17, которые играют важную роль в процессе заболевания пародонтитом [101]. В настоящем исследовании анализировались уровни IL-21 в образцах сыворотки и слюны методом ELISA, который является наиболее чувствительным, быстрым, простым в проведении и воспроизводимым методом [82]. Исследование выявило значительную разницу между здоровым пародонтом и пациентами с хроническим пародонтитом как по уровням IL-21 в сыворотке крови, так и в слюне ($P < 0,001$). Уровни сывороточного IL-21 в случаях хронического пародонтита отрицательно коррелировали с глубиной зонда по корреляции Пирсона [101].

Озчака О и соавт. было проведено исследование для изучения того, отличаются ли концентрации интерлейкина (ИЛ)-17 и ИЛ-18 в слюне и/или плазме пациентов с хроническим пародонтитом по сравнению с клинически здоровыми пациентами. Здоровая контрольная группа показала значительно более низкие значения во всех клинических измерениях состояния пародонта ($p < 0,001$). Концентрация ИЛ-17 в слюне была значительно ниже, а ИЛ-18 – значительно выше у пациентов из группы с хроническим пародонтитом по сравнению со здоровой контрольной группой ($p = 0,025$ и $p = 0,009$ соответственно). В рамках данного исследования предполагается, что повышенный уровень ИЛ-18 в слюне у пациентов с хроническим пародонтитом, не получавших лечения и не куривших, потенциально может быть биомаркером разрушения тканей пародонта [101].

Периимплантит способствует повышению уровней ИЛ1 β в слюне ИЛ6 и ИЛ10. Данные интерлейкины были предложены в качестве потенциально полезных маркеров для ранней диагностики и мониторинга этого заболевания. Уровни ИЛ8 и ИЛ12 в слюне были выше у пациентов с периимплантитом по сравнению с пациентами с периимплантным мукозитом. Также было отмечено, что уровни TNF- α у пациентов с периимплантитом были выше, чем у здоровых людей [17].

Определение биомаркеров периимплантита имеет большое значение для разработки профилактических и терапевтических мер, поскольку это заболевание является причиной средне- и долгосрочного отказа имплантата [18].

Имеются данные, указывающие на то, что хронический стресс и связанные с ним состояния, такие как депрессия и тревога, могут существенно влиять на развитие заболеваний пародонта и на процесс заживления ран после проведения связанной с пародонтом терапии [16, 58]. Более того, стресс влияет на иммунную систему, регулируя количество и функцию иммунных клеток, а также выделение провоспалительных цитокинов [15].

Результаты корреляционных исследований свидетельствуют о положительной связи между психосоциальным стрессом и ухудшением клинических показателей пародонта [15].

1.2. Роль иммуноглобулинов в системе местного гуморального иммунитета полости рта при пародонти-тах и перимплантитах

Секреторные иммуноглобулины класса А (SIgA) являются одними из важных компонентов местного гуморального иммунитета полости рта. Они играют важную роль в иммунной защите, блокируя прикрепление микроорганизмов к эпителиальным клеткам слизистой оболочки и предотвращая их колонизацию, повреждение и инвазию [24]. SIgA является синергистом интерферона и лизоцима и антагонистом цитокинов [21].

В ротовой жидкости содержится значительно больше секреторного иммуноглобулина класса А (sIgA) по сравнению с другими иммуноглобулинами. Соотношение IgA и IgG в слюне превышает значения в сыворотке крови в 400 раз. При частых воспалительно-деструктивных про-

цессах в полости рта наблюдается снижение секреции sIgA по сравнению со значениями в норме [23]. При хроническом генерализованном пародонтите отмечается снижение уровня sIgA в ротовой жидкости [22, 52].

Снижение объема смешанной слюны приводит к уменьшению концентрации секреторного иммуноглобулина класса А (sIgA), одновременно вызывая повышение содержания общего белка и активности лизоцима в слюне. Лизоцим оказывает антибактериальную, противовирусную и противогрибковую активность. Это может привести к дисбалансу гуморального фактора защиты полости рта и хронизации воспалительных процессов [20, 69]. Именно поэтому измерение концентрации sIgA в слюне является важным маркером, отражающим состояние местного иммунитета [23].

У пациентов, страдающих пародонтитом, содержание иммуноглобулина IgA, SIgA, IgE в смешанной слюне зависит от характера патологического процесса, а также от материалов, используемых для несъемного зубного протезирования [37]. У пациентов с различными металлическими включениями, не имеющими клинических признаков непереносимости, наблюдается значительное повышение уровней антител IgG к цинку и кобальту, а также антител IgA и IgM к цинку [36]. У пациентов с симптомо-комплексом непереносимости к металлическим сплавам отмечается значительное увеличение концентрации SIgA, что свидетельствует о нарушении состояния местного гуморального иммунитета [38].

В норме основная часть иммуноглобулина G (IgG) в слюне образуется путем транссудации через десневую щель. Они составляют менее 15 процентов от общего количества иммуноглобулинов в слюнных железах, поскольку основным иммуноглобулином в слюнных железах является секреторный иммуноглобулин А (IgA), который вырабатывается плазматическими клетками слизистой оболочки. Из-за короткого периода полураспада антител класса IgA, который составляет всего несколько дней, считается, что они отражают недавнее или повторное воздействие патогена, в то время как IgG являются более стабильными, и указывают на прошлую и, возможно, хроническую инфекцию [34, 35].

При исследовании содержания иммуноглобулина G (IgG) в ротовой жидкости пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом было обнаружено его увеличение на 43,5% ($p < 0,05$). Это данные свидетельствуют о нарушении гематопаренхиматозного барьера слизистой оболочки десны, и указывает на усиление местного иммунного ответа вследствие воспалительного процесса, сопровождающегося нарушениями микроциркуляции и трофическими расстройствами в полости рта. Аналогичные изменения были обнаружены при изучении содержания иммуноглобулина М (IgM), уровень которого может повышаться как из-за повышенной проницаемости эпителиального барьера, так и из-за усиленного местного синтеза. У обследованных пациентов было отмечено увеличение содержания IgM на 59,8%, что свидетельствовало о состоянии местной защиты в условиях инфекционных и воспалительных поражений полости рта и коррелировало с тяжестью патологического процесса [40, 44].

1.3. Влияние гормонов на развитие заболеваний полости рта

Прямое влияние гормонов на ткани пародонта было доказано обнаружением специфических рецепторов на остеобластах, остеокластах, фибробластах и эндотелиальных клетках сосудов. Это означает, что ткани пародонта можно рассматривать как орган-мишень для действия системных и половых гормонов [48, 56].

Недостаток гормонов, а именно половые гормоны, вырабатываемые эндокринными железами, вызывает функциональные и структурные изменения в гипоталамо-гипофизарной системе, которые отражаются на состоянии тканей пародонта. С другой стороны, первичные нарушения в функции этой системы могут влиять на активность эндокринных желез и быть причиной развития патологического процесса в тканях пародонта, такого как гормонально-зависимый пародонтит [58, 59].

Гормоны – это специфические молекулы-регуляторы, которые оказывают влияние на все процессы в организме человека. Они играют ключевую роль в физиологических и патологических изменениях в различных типах тканей. В тканях пародонта были обнаружены рецепторы не только для паратгормона и кальцитонина, но и для всех половых гормонов. Это указывает на то, что нарушения в системе эндокринных желез могут иметь существенное значение в развитии пародонтальных заболеваний [48, 56].

Стероидные гормоны можно разделить на две группы: половые гормоны и кортикостероиды. Основной компонент для синтеза стероидных гормонов – прегненолон – образуется в митохондриях из холестерина. Интенсивность процесса синтеза стероидов непосредственно зависит от наличия достаточного количества холестерина в секреторных клетках. Сформировавшийся прегненолон может превратиться в дигидроэпиандростерон (прастерон) или прогестерон. Прогестерон присутствует и в женском организме, и в мужском. Он в свою очередь, может выполнять различные функции в организме или превращаться в альдостерон или кортизол [56, 48].

Костная ткань и мягкие ткани пародонта подвержены влиянию половых стероидов. Особое значение в патогенезе воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта имеют эстрогены, прогестерон и тестостерон [48, 56].

Было установлено, что в остеобластоподобных клетках присутствуют специфические рецепторы к эстрогену, которые обеспечивают прямое воздействие на альвеолярную костную ткань. Половые гормоны также оказывают прямое влияние на мягкие ткани пародонта через рецепторы, расположенные в периостальных фибробластах, фибробластах собственной пластинки и периодонтальной связке. Эстрогены влияют на дифференцировку клеток многослойного чешуйчатого плоского эпителия, на синтез и формирование коллагена. Кроме того, эстрогены участвуют в ремоделировании альвеолярной костной ткани и воздействуют на мягкие ткани пародонта с помощью различных механизмов, так как они влияют на образование биогенных веществ (факторы роста, простагландинов, цитокинов) и регулируют уровень других гормонов (паратгормона, кальцитонина, метаболитов витамина D) [48, 56, 70, 71].

Эстрогены обладают анаболическим эффектом, поскольку они напрямую стимулируют активность остеобластов и индуцируют апоптоз остеокластов. Они также способствуют синтезу кальцитонина и уменьшают продукцию интерлейкинов. Снижение уровня эстрогенов в организме приводит к увеличению резорбции костной ткани под воздействием паратгормона. Эстрогены также снижают активность воспалительных медиаторов, таких как простагландин E. Клинические исследования подтверждают, что у пациентов с достаточным уровнем эстрогена отсутствуют или минимально выражены воспалительные изменения в пародонте, даже при более высоких показателях гигиены по сравнению с пациентами, у которых уровень эстрогена снижен [48, 56, 70, 71].

Было проведено исследование, чтобы изучить влияние состояния, связанного с дефицитом эстрогенов, на электролитный состав слюны и крови, состояние зубной эмали и пародонта, а также на развитие и течение кариеса зубов и хронического генерализованного пародонтита у женщин. Гормоны (эстрадиол и прогестерон) были исследованы в слюне и крови с использованием метода иммуноферментного анализа с применением готовых наборов реактивов DRG-Diagnostics (Германия). При гормональном исследовании у пациентов было обнаружено снижение уровней эстрадиола и прогестерона в слюне и крови. Дефицит женских половых гормонов оказывает негативное влияние на состояние зубов и пародонта, что может привести к развитию и прогрессированию кариеса и хронического генерализованного пародонтита [72].

Прогестерон, также являющийся половым гормоном, оказывает анаболическое воздействие на пародонт. Аналогично эстрогену, прогестерон может оказывать как прямое, так и косвенное влияние на процессы костной резорбции и формирования кости. Прямая регуляция осуществляется через рецепторы, находящиеся в остеобластах, и прогестерон стимулирует их пролиферацию. Косвенное воздействие на процессы образования кости осуществляется путем конкурентного блокирования рецепторов остеобластов глюкокортикоидами, что приводит к активации апоптоза остеокластов и ингибированию развития глюкокортикоид-индуцированного остеопороза [48, 56].

В ходе исследования было обнаружено, что уровень прогестерона в слюне у женщин снижается, и это, в свою очередь, оказывает негативное влияние на состояние зубов и пародонта, а также может способствовать развитию и прогрессированию кариеса и хронического генерализованного пародонтита [72].

В мягких тканях десны также обнаружены рецепторы к прогестерону, что указывает на то, что они функционируют как орган-мишень. Прогестерон оказывает влияние на производство простагландинов, фактора некроза опухоли альфа, ангиогенетических факторов и факторов роста эндотелия [48, 56].

Воспаление может являться фактором риска преждевременных родов и повысить вероятность рождаемости недоношенных детей. Пародонтит является хроническим воспалительным заболеванием, вызванным наличием бактериального налета, который прикрепляется к по-

верхности зуба. *Porphyromonas gingivalis*, поздний колонизатор в зубном налете, связывается с локальным и системным воспалением у пациентов с пародонтитом [74]. Присутствие *P. gingivalis* у беременных женщин связано с повышенным риском преждевременных родов и низкой массой тела при рождении, а лечение пародонта может потенциально снизить вероятность преждевременных родов [73, 75, 76].

В данном исследовании уровни эстрадиола и прогестерона в слюне беременных женщин были выше, но уровни *P. intermedia* и *P. gingivalis* не отличались значительно между беременными и небеременными женщинами. Обнаружено, что повышенный уровень бифидобактерий, характерный для здоровых беременных женщин, может подавлять рост *P. intermedia*, так как и *Bifidobacterium*, и *P. intermedia* используют эти гормоны в качестве питательных веществ [73].

Тестостерон и андростендион, которые являются андрогенами, синтезируются в коре надпочечников и яичках мужчин. Андрогены оказывают влияние на состояние костных и мягких тканей пародонта. В пародонтальной ткани были обнаружены специфические рецепторы к андрогенам, и известно, что их количество увеличивается при воспалении в фибробластах. Андрогены также играют важную роль в костном метаболизме, поддерживая костную массу и обладая анаболическим эффектом. Они предотвращают разрушение костной ткани, связанное с активностью остеокластов. Защитные функции андрогенов в отношении пародонтальных тканей заключаются в их анаболическом воздействии на клетки, снижении концентрации воспалительных медиаторов и ингибировании действия остеокластов [48, 56].

Стресс или тревога, которые являются универсальной физиологической реакцией, все чаще рассматриваются как независимые факторы, которые могут прямо влиять на заболевание пародонта через различные биологические или поведенческие механизмы, особенно когда они становятся хроническими и чрезмерными. Дополнительно, психосоциальный стресс активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и симпатическую нервную систему, что приводит к выделению кортизола и катехоламинов. Это нарушает баланс между провоспалительными и противовоспалительными реакциями [58, 59].

Когда ось НРА активируется психологическим стрессом, основной глюкокортикоид у людей – кортизол – высвобождается, что приводит к повышению уровней глюкозы посредством глюконеогенеза и кровяного давления. Уровни кортизола являются наиболее информативным биомаркером стресса, и их уровни в слюне и крови часто используются для измерения психологического стресса. При продолжительном стрессе может нарушиться регуляция оси НРА, что приводит к необычно высокому уровню повышения гормонов НРА, включая кортизол и ДГЭА. ДГЭА-биомаркер, уровень которого повышается примерно через 1 час в ответ на острый стресс, независимо от его типа и продолжительности [58, 59, 60, 61].

Результаты исследования показали, что с увеличением тяжести заболевания пародонта наблюдалось повышение

уровней кортизола и хромогранина А в слюне. В группе пациентов с пародонтитом было выше соотношение кортизол/ДГЭА и уровень ДГЭА по сравнению со здоровой контрольной группой. Уровень кортизола и соотношение кортизол/ДГЭА значительно повышены у женщин по сравнению с мужчинами. Это исследование показывает, что состав слюны и нейроэндокринные параметры, связанные с психологическим стрессом, различаются в зависимости от группы. Уровень кортизола в слюне также может предполагать наличие психологического стресса у пациентов с гингивитом и прогнозировать за счет соотношения кортизол/ДГЭА развитие у пациентов гингивита и пародонтита [60, 61, 62].

В данном исследовании было обнаружено, что уровень кортизола в слюне значительно повышен в группе пациентов с пародонтитом по сравнению с контрольной группой, и эта концентрация коррелирует с увеличением глубины пародонтального кармана. Эти результаты подтверждают предыдущие исследования [49, 50]. Кроме того, молекулы кортизола могут нарушать метаболизм жиров, белков и глюкозы, что может увеличить чувствительность тканей пародонта к патогенам. Высвобождение глюкокортикоидов также может способствовать выработке провоспалительных цитокинов, которые участвуют в разрушении пародонта [49, 51].

Исследование, проведенное Рахате и соавторами [54] и Чжаном и соавторами [55], имело цель изучить уровни грелина и кортизола в сыворотке крови и слюне, а также уровень IL-1В у курящих и некурящих пациентов с пародонтитом. В итоге исследование показало положительную связь между стрессом, курением и степенью тяжести пародонтита. Клинические параметры подтверждают, что у пациентов с пародонтитом наличие стресса и курение усиливают степень поражения [53].

1.4. Роль дефензинов в течении заболеваний полости рта

Дефензины – это небольшие катионные пептиды, богатые цистеином, состоящие из 18–45 аминокислот и имеющие амфифильную структуру. Они содержат три или четыре высоко консервативные дисульфидные связи [68]. В полости рта человека обнаружены два подсемейства дефензинов: α -дефензины (гуманные нейтрофильные пептиды, HNP) и β -дефензины (гуманные бета-дефензины, HBD) [13]. Бета-дефензин является цитокином, выделяемым эпителиальными клетками десен, и выполняющий важную роль в иммунной защите [19].

Несколько исследований показали, что у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта (ВЗП) содержание HBD-2 в слюне и десневой жидкости было выше, чем у людей без клинических признаков ВЗП, и эти уровни положительно коррелировали с клиническими показателями состояния пародонтальных тканей. У пациентов с агрессивным пародонтитом была обнаружена более выраженная экспрессия гена HBD-2 в образцах десны по сравнению с пациентами, страдающими гингивитом и хроническим умеренным пародонтитом [10, 11, 12].

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является четко определенным фактором риска развития пародонтита и может влиять на экспрессию бета-дефензинов человека (hBD) и кателицидина (LL-37). Концентрации слюнных hBD-1, -2, -3, LL-37 и конечных продуктов глициализации (AGE) в данном исследовании определяли с помощью иммуноферментного анализа. Среди пациентов с пародонтитом в группе СД2 наблюдались более низкие уровни hBD-1 ($p = 0,006$), hBD-001 ($p < 0,001$) и hBD-37 ($p < 0,001$), и более высокие уровни LL-002 ($p < 0,001$) по сравнению с системно здоровым контролем. При включении в анализ только пародонтально здоровых контрольных групп у пациентов с СД2 были обнаружены более высокие уровни hBD-37 ($p = 1,2$) и LL-3 ($p < 1,37$) по сравнению с системно здоровым контролем [19, 64].

Было проведено исследование, цель которого состояла в том, чтобы изучить уровни β -дефенина (hBD) 1-3 и нейтрофильного пептида (HNP)-1 в слюне у пожилых людей, чтобы определить тяжесть заболевания пародонта. Основываясь на результатах данного исследования, уровни hBD-2 были повышены в слюне, где наблюдается тяжелая степень пародонтита [66]. Не было обнаружено существенных изменений между повышенным количеством «карманных зубов?» и уровнями hBD-1 или hBD-3 в слюне. Последний дефенин тесно связан с миграцией и пролиферацией клеток, что также активирует заживление ран [65]; тогда как hBD-1 постоянно экспрессируется в эпителии полости рта и десневой борозды. Учитывая, что плотность и регенерационная способность эпителия полости рта снижаются с возрастом, возможно, что уровень hBD-1 и hBD-3 в деснах понижается с возрастом [66].

1.5. Роль матричных металлопротеиназ, в развитии заболеваний полости рта

Матричные металлопротеиназы (ММП) играют важную роль в регуляции деградации соединительной ткани при заболеваниях пародонта [77]. Металлопротеиназы (ММП) представляют собой макромолекулы внеклеточного матрикса (ECM), которые важны для клеточного развития и морфогенеза. Они способны активировать факторы роста, находящиеся в их близости, взаимодействовать с рецепторами на поверхности клеток и молекулами адгезии. ММП принадлежат к семейству цинкзависимых эндопептидаз и их активность регулируется ингибиторами, известными как ингибиторы тканевых металлопротеиназ (ТИМП) [79].

ММП подразделяются на несколько групп: коллагеназы (ММП-1, -8, -13), желатиназы (ММП-2, -9), стромелизин (ММП-3, -10, -11), матрилизины (ММП-7) и другие ММП, связанные с мембранами [78]. Множество исследований показали повышенную экспрессию активности ММП-9 и ММП-8 у пациентов с заболеваниями пародонта, что делает их надежными индикаторами заболевания [80].

Исследования также указывают на то, что ММП-9 проявляет большую активность по сравнению с ММП-2 и в основном присутствует у пациентов с пародонтитом. Поэтому ММП-9 может рассматриваться как предиктор активности заболевания. Присутствие этих протеаз спо-

собствует формированию деструктивного микроокружения в пародонте, что определяет проявление пародонтита [77, 81, 87].

ММП-13 способна индуцировать активацию проММП-9 и автоматическую активацию ММП-13 путем аутопротеолиза *in vitro*. ММП-14 может активировать ММП-8 и -13 *in vitro*, а также ММП-2, и коррелирует *in vivo* с активацией ММП-13 в участках пародонта. В целом, эти механизмы могут усилить разрушение тканей пародонта и привести к последующему прогрессированию хронического пародонтита [77, 86].

Среди изоформ ММП-9 является наиболее распространенным медиатором, присутствующий на стадиях прогрессирования воспаления у пациентов с пародонтитом [83]. Было обнаружено, что ММП-9 регулирует некоторые медиаторы на ранних стадиях воспаления, включая IL-1, -6 и -8, а также простагландины [77].

Периимплантит характеризуется воспалительным процессом в соединительной ткани вокруг имплантата, что приводит к постепенной потере опорной альвеолярной кости. Это может привести к более деструктивным последствиям, чем пародонтит. В периимплантатных участках наблюдаются обширные воспалительные процессы с повышенным содержанием макрофагов и нейтрофилов, которые разрушают соединительную ткань типа М1. Также отмечаются высокие уровни коллагеназы лейкоцитарного типа, такой как ММП-8, в области периимплантатной борозды [77, 85]. Уровни ММП-8 и ММП-9 связаны с процессом заживления и остеоинтеграции, что подтверждает их функциональную роль в тканях вокруг имплантата. Например, более высокие уровни этих ММП обнаруживаются во время или сразу после имплантации в сравнении с постимплантационным периодом и процессом заживления [84].

Было проведено исследование, целью которого являлось оценка влияния пародонтологического лечения, или в сочетании с ортодонтическим лечением, на уровень ММП-9 в слюне [89]. ММП-9, также известная как желатиназа В, обычно обнаруживается в слюне и жидкости десневой борозды. Она присутствует в различных активных формах в тканях зубов с массой от 82 до 132 кДа и играет роль в воспалительных процессах, заживлении ран и росте опухолей [88].

У пациентов без лечения уровень ММП-9 в слюне был значительно выше по сравнению с контрольной группой. Однако после лечения пародонтита уровень ММП-9 в слюне понизился по сравнению с данными, полученными до лечения. Комбинация пародонтологического лечения с ортодонтическим лечением резко снизила уровни ММП-9 на 42,3% по сравнению с показателями до лечения. Уровни ММП-9 в образцах слюны определяли с помощью иммуноферментного анализа ELISA в соответствии с инструкциями производителя (R&D Systems Inc., Миннеаполис, Миннесота, США) [89].

ММП-9 слюны может служить для точного прогнозирования уровня воспаления в пораженных тканях пародонта во время ортодонтического лечения, что также связано с типом аномалии прикуса, что делает его жиз-

неспособным диагностическим инструментом для мониторинга прогрессирования пародонта во время ортодонтического лечения. Степень неправильного прикуса существенно влияла на эффект лечения на уровне МРР-9, при этом лечение ПД оказывало наиболее выраженный эффект [89, 90].

Заключение

Таким образом, человеческая слюна, представляющая собой сложный, не до конца изученный биокolloид, в последнее десятилетие предложена в качестве неинвазивной диагностической жидкости, пригодной во многих случаях для клинического применения в качестве альтернативы применения сыворотки и плазмы крови.

Список литературы / References

1. Аванесов А.М., Седов Ю.Г., Балашова М.Е. Патогенез хронических воспалительных процессов в челюстнолицевой области (периимплантита и пародонтита) и плоскоклеточного рака полости рта: сходство и различия (обзор литературы) // Опухоли головы и шеи 2019;9(1):79–84. DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-79-84. Avanesov A.M., Sedov Yu.G., Balashova M.E. Pathogenesis of chronic inflammatory processes in the maxillofacial area (periimplantitis and periodontitis) and squamous cell carcinoma: similarities and differences (review). Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors. Iss. 9(1) (2019): pp. 79–84. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-79-84.
2. Тунева Н.А., Богачева Н.В. Сравнительная оценка микробной контаминации при пародонтите и периимплантите // Вестник Пермского университета. Сер. Биология. 2021. Вып. 2. С. 101–109. DOI: 10.17072/1994-9952-2021-2-101-109. Tunesva N.A., Bogacheva N.V. Comparative evaluation of microbial contamination in and periodontitis and periimplantitis. Vestnik Permskogo universiteta. Biologiya. Iss. 2 (2021): pp. 101–109. (In Russ.). DOI: 10.17072/1994-9952-2021-2-101-109.
3. Колодин К., Лосева Е., Плетень А. Геронтологические изменения в ротовой полости // German International Journal of Modern Science № 24, 2021 С. 38–41. DOI: 10.24412/2701-8369-2021-24-38-41. Kolonin K., Loseva E., Pleten A. [Gerontological changes in the oral cavity]. German International Journal of Modern Science. Iss. 24 (2021): pp. 38–41. (In Russ.). DOI: 10.24412/2701-8369-2021-24-38-41.
4. Ходжаева М.Ю. Оценка биохимического состава смешанной слюны пожилых людей // Проблемы современной науки и образования 2022. Вып. 2 (171). С. 44–48. Khodjaeva M.Yu. Evaluation of the biochemical composition of the mixed saliva of elderly people. Problemy sovremennoi nauki i obrazovaniya 2022. Iss. 2 (171). (2022): pp. 44–48. (In Russ.).
5. Яшнова Н.Б., Катман М.А. Инфицирование пародонтальных карманов helicobacter pylori при хроническом генерализованном пародонтите // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ) 2020. Вып. 6 (75). С. 72–75. УДК:616.314.18-002.4-036.12:618.173-616.71-007.234. Yashnova N.B., Katman M.A. [Infection of periodontal pockets with helicobacter pylori in chronic generalized periodontitis]. Evraziiskii Soyuz Uchenih (ESU). Iss. 6 (75). (2020): pp. 72–75. (In Russ.).
6. Петрухина Н.Б., Зорина О.А., Ших Е.В., Картышева Е.В., Кудрявцев А.В., Беркуто И.С. Изменение провоспалительных цитокинов у пациентов с хроническим пародонтитом на фоне метаболического синдрома в зависимости от пола и возраста // Стоматология. 2018. Вып. 97 (6). С. 38–44. DOI: 10.17116/stomat20189706138. Petrukhina N.B., Zorina O.A., Shikh E.V., Kartysheva E.V., Kudryavtsev A.V., Berkutova I.S. Changes in proinflammatory cytokines in patients with chronic periodontitis and metabolic syndrome, depending on gender and age. Stomatologiya Iss. 97(6). 2018: pp. 38–44. (In Russ.). DOI: 10.17116/stomat20189706138.
7. Копецкий И.С., Побожьева Л.В., Шевелюк Ю.В. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и общесоматических заболеваний // Пародонтит и системные заболевания. 2019. Вып. 2. С. 7–12. DOI: 10.24411/12071-5315-2019-12106. Kopeckiy I.S., Pobozheva L.V., Shevelyuk Yu.V. The relationship of inflammatory periodontal diseases and general somatic diseases. Parodontit i sistemnye zabolevaniya. Iss. 2 (2019): pp. 7–12. (In Russ.). DOI: 10.24411/12071-5315-2019-12106.
8. Grover V, Jain A, Kapoor A, Malhotra R, Chahal GS. The Gender Bender effect in Periodontal Immune Response. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2016;16(1):12–20. DOI:10.2174/187153031666160107111301. PMID: 26739959.
9. Игнатенко Г.А., Немсдазе И.Г., Минович Е.Д., Чурилов А.В., Майлян Э.А., Глазков А.Э., Румянцев С.С. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза // Медицинский вестник Юга России. 2020. Вып. 2. С. 6–18. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-6-18. Ignatenko G.A., Nemsadze I.G., Mirovich E.D., Churilov A.V., Maylyan E.A., Glazkov I.S., Romyantseva Z.S. [The role of cytokines in bone remodeling and the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis]. Medical Herald of the South of Russia. Iss. 11(2) (2020): pp. 6–18. (In Russ.). DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-6-18.
10. Sidharthan S, Dharmarajan G, Kulloli A. Gingival crevicular fluid levels of Interleukin-22 (IL-22) and human β Defensin-2 (hBD-2) in periodontal health and disease: A correlative study. J Oral Biol Craniofac Res. 2020 Oct-Dec;10(4):498–503. doi: 10.1016/j.jobcr.2020.07.021. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32874880; PMCID: PMC7452331.
11. Yong X, Cheng Y, Tao R, Zeng Q, Liu Z, Jiang L, Ye L, Lin X. Periodontopathogens and human β -defensin-2 expression in gingival crevicular fluid from patients with periodontal disease in Guangxi, China. J Periodontol Res. 2015 Jun;50(3):403–10. doi: 10.1111/jre.12220. Epub 2014 Jul 28. PMID: 25065393.
12. Boniotto M, Jordan WJ, Eskdale J, Tossi A, Antcheva N, Crovella S, Connell ND, Gallagher G. Human beta-defensin 2 induces a vigorous cytokine response in peripheral blood mononuclear cells. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Apr;50(4):1433–41. doi: 10.1128/AAC.50.4.1433-1441.2006. PMID: 16569862; PMCID: PMC1426918.
13. Vardar-Sengul S, Demirci T, Sen BH, Erkizan V, Kurulgan E, Baylas H. Human beta defensin-1 and -2 expression in the gingiva of patients with specific periodontal diseases. J Periodontol Res. 2007 Oct;42(5):429–37. doi: 10.1111/j.1600-0765.2006.00964.x. PMID: 17760820.
14. Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. Int J Oral Sci. 2019 Nov 5;11(3):30. doi: 10.1038/s41368-019-0064-z. PMID: 31685798; PMCID: PMC6828663.
15. Ball J, Darby I. Mental health and periodontal and peri-implant diseases. Periodontol 2000. 2022 Oct;90(1):106–124. doi: 10.1111/prd.12452. Epub 2022 Aug 1. PMID: 35913583; PMCID: PMC9804456.
16. Decker AM, Kapila YL, Wang HL. The psychobiological links between chronic stress-related diseases, periodontal/peri-implant diseases, and wound healing. Periodontol 2000. 2021 Oct;87(1):94–106. doi: 10.1111/prd.12381. PMID: 34463997; PMCID: PMC8459609.
17. 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 Dec;21(6):1218–1224. doi: 10.1111/cid.12866. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31709730.
18. Bomes R, Montero J, Correia A, et al. Peri-implant diseases diagnosis, prognosis and dental implant monitoring: a narrative review of novel strategies and clinical impact. BMC Oral Health 23, 183 (2023). https://doi.org/10.1186/s12903-023-02896-1.
19. Zunsheng Xiao, Wencui Ding, Chao Wen, Chao Ge, Lu Liu, Ke Xu, Sumin Cao. Correlation between salivary HBD-2 and LL-37 expression levels with blood glucose and periodontal status in patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Transl Res. 2022;14(5):3286–3291. PMID: 35702098; PMCID: PMC9185056.
20. Васильева Н. А., Булгакова А. И., Имельбаева Э. А., Васильев Э. А. Оценка локального иммунитета полости рта при традиционной терапии воспалительных заболеваний пародонта // Проблемы стоматологии. 2018. Вып. 3. С. 11–16. DOI: 10.18481/2077-7566-2018-14-3-11-16. Vasilyeva N.A., Bulgakova A.I., Imelbaeva E.A., Vasilyev E.A. [Evaluation of local immunity of morbidity of the mutual in the traditional therapy of inflammatory diseases of the parodont]. Problemy stomatologii. T. 14. Iss. 3 (2018): pp. 11–16. (In Russ.). DOI: 10.18481/2077-7566-2018-14-3-11-16.
21. Li Y, Jin L, Chen T. The Effects of Secretory IgA in the Mucosal Immune System. Biomed Res Int. 2020 Jan 3;2020:2032057. doi: 10.1155/2020/2032057. PMID: 31998782; PMCID: PMC6970489.
22. Tsujita S, Morimoto K. Secretory IgA in saliva can be a useful stress marker. Environ Health Prev Med. 1999 Apr;4(1):1–8. doi: 10.1007/BF02931243. PMID: 21432164; PMCID: PMC2723416.
23. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Абрамова Е.С. Роль цитокинов и иммуноглобулинов ротовой жидкости в генезе аутоиммунных заболеваний слизистой оболочки рта // Стоматология. 2019;98(6-2). С. 42–45. DOI: 10.17116/stomat20199806242. Rabinovich OF, Rabinovich IM, Abramova ES. [The role of cytokines and immunoglobulins of the oral fluid in the genesis of autoimmune diseases of the oral mucosa]. Stomatologiya. Iss.98(6-2). (2019): pp. 42–45. (In Russ.). DOI: 10.17116/stomat20199806242.
24. Millet N, Solis NV, Swidergall M. Mucosal IgA Prevents Commensal Candida albicans Dysbiosis in the Oral Cavity. Front Immunol. 2020 Oct 22;11:555363. doi: 10.3389/fimmu.2020.555363. PMID: 33193324; PMCID: PMC7642201.
25. Захватов А.Н., Хайдар Д.А., Захаркин И.А., Тарасова Т.В., Курмышева Т.В., Тамбовцев С.А., Паршина А.Ю. Значимость цитокинов в деструкции коллагеновых структур при экспериментальном пародонтите // Известия вузов. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. Вып. 1 (65). С. 130–139. DOI:10.21685/2072-3032-2023-1-12. Zakhvatov A.N., Khaydar D.A., Zakharkin I.A., Tarasova T.V., Kurmysheva T.V., Tambovtsev S.A., Parshina A.Yu. The significance of cytokines in the destruction of collagen structures in experimental periodontitis. University proceedings. Volga region. Medical sciences. Iss. 1 (65). (2023): pp. 130–139. (In Russ.). DOI:10.21685/2072-3032-2023-1-12.
26. Захватов А.Н., Тарасова Т.В., Виноградова А.А., Хайдар Д.А., Тимошкин В.О. Динамика цитокинового профиля у больных с посттравматическим синуситом на фоне озонотерапии // Наука и инновации в медицине. 2020. Т. 5. Вып. 4. С. 262–266. DOI:10.35693/2500-1388-2020-5-4-262-266. Zakhvatov A.N., Tarasova T.V., Vinogradova A.A., Haidar D.A., Timoshkin V.O. Dynamics of cytokine profile in patients with posttraumatic synovitis on the background of ozone therapy. Nauka i innovatsii v medicine. T. 5. Iss. 4 (2020): pp. 262–266. (In Russ.). DOI:10.35693/2500-1388-2020-5-4-262-266.
27. Ramadan DE, Hariyani N, Indrawati R, Ridwan RD, Diyatri I. Cytokines and Chemokines in Periodontitis. Eur J Dent. 2020 Jul;14(3):483–495. doi: 10.1055/s-0040-1712718. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32575137; PMCID: PMC7440949.
28. Сабирова А.И., Акрамов И.А., Рамазанова З.А., Сергеева В.В., Ибишева А.К. Современные аспекты эпидемиологических вопросов заболеваний тканей пародонта // The Scientific Heritage. 2021. Вып.73 (2). С. 31–38. DOI:10.24412/9215-0365-2021-73-2-31-38.

- Sabirova A., Akramov I., Ramazanov Z., Sergeeva V., Ibisheva L. Modern aspects of epidemiological issues of periodontal tissue diseases. *The Scientific Heritage*. Iss. 73(2) (2021); pp. 31–38. (In Russ.). DOI: 10.24412/9215-0365-2021-73-2-31-38.
29. Антонов И.И., Мудров В.П., Нелюбин В.Н., Мураев А.А., Иванов С.Ю. Современные возможности и перспективы иммунотропной терапии хронического генерализованного пародонтита // Медицинская иммунология. 2021. Т. 23. Вып. 5. С. 1055–1068. DOI: 10.15789/1563-0625-COA-2156.
 30. Antonov I.I., Mudrov V.P., Nelyubin V.N., Murav A.A., Ivanov S.Yu. Current opportunities and perspectives of immunotropic therapy in chronic generalized periodontitis. *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*. Iss. 5. T. 23. (2021); pp. 1055–1068. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-COA-2156.
 31. Xu W, Zhou W, Wang H, Liang S. Roles of *Porphyromonas gingivalis* and its virulence factors in periodontitis. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2020; 120:45–84. doi: 10.1016/bs.apcsb.2019.12.001. Epub 2020 Jan 10. PMID: 32085888; PMCID: PMC8204362.
 32. Marcinik J, Lossdörfer S, Knap I, Bastian A, Craveiro RB, Jäger A, Wolf M. Orthodontic cell stress modifies proinflammatory cytokine expression in human PDL cells and induces immunomodulatory effects via TLR-4 signaling in vitro. *Clin Oral Investig*. 2020 Apr;24(4):1411–1419. doi: 10.1007/s00784-019-03111-8. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31691860.
 33. Svensson D, Aidoukovitch A, Anders E, Agerberth B, Andersson F, Ekblad E, Ericson D, Nebel D, Voss U, Nilsson BO. The host defense peptide LL-37 is detected in human parotid and submandibular/sublingual saliva and expressed in glandular neutrophils. *Eur J Oral Sci*. 2018 Apr;126(2):93–100. doi: 10.1111/eos.12407. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29424090.
 34. Nilsson BO. Mechanisms involved in regulation of periodontal ligament cell production of pro-inflammatory cytokines: Implications in periodontitis. *J Periodontol Res*. 2021 Apr;56(2):249–255. doi: 10.1111/jre.12823. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33305420; PMCID: PMC7984126.
 35. Pietiläinen M, Liljestrand JM, Akhi R, Buhlin K, Johansson A, Paju S, Salminen A, Mäntylä P, Sinisalo J, Tjäderhane L, Hökkö S, Pussinen PJ. Saliva and Serum Immune Responses in Apical Periodontitis. *J Clin Med*. 2019 Jun 21;8(6):889. doi: 10.3390/jcm8060889. PMID: 31234349; PMCID: PMC6617293.
 36. Brandtzaeg P. Secretory immunity with special reference to the oral cavity. *J Oral Microbiol*. 2013;5. doi: 10.3402/jom.v5i0.20401. Epub 2013 Mar 11. PMID: 23487566; PMCID: PMC3595421.
 37. Norderhaug IN, Johansen FE, Schjerve H, Brandtzaeg P. Regulation of the formation and external transport of secretory immunoglobulins. *Crit Rev Immunol*. 1999;19(5-6):481–508. PMID: 10647747.
 38. Мальгинов Н.Н. Повышение эффективности остеointеграции титановых дентальных имплантатов путем оптимизации их формы, структуры поверхности и применения клеточных технологий в эксперименте: автореф. дис. ... д.м.н.: спец. 14.01.14., 14.03.03./Н.Н. Мальгинов; ГОУ ВПО МГМ-СУ МЗ РФ. – Москва, 2011. – 45 с.
 39. Malginov N.N. Improving the efficiency of osseointegration of titanium dental implants by optimizing their shape, surface structure and the use of cellular technologies in the experiment: abstract... MD: spec.14.01.14., 14.03.03./N.N. Malginov; GOU VPO MGM-SU of the Ministry of Health of the Russian Federation. – Moscow, 2011. – 45 pp.
 40. Грецишников В.И. Нарушение резистентности твердых тканей депульпированных зубов, патогенез, пути профилактики и лечения: автореф. дис. ... к.м.н.: спец. 14.01.14., / В.И. Грецишников; ГОУ ВПО КГМУ Росздрава. – М., 1993. – 25 с.
 41. Grechishnikov V.I. Violation of resistance of hard tissues of depulped teeth, pathogenesis, ways of prevention and treatment: autoref. dis... Candidate of Medical Sciences: spec. 14.01.14., / V.I. Grechishnikov; GOU VPO KSMU Roszdrav. – M., 1993. – 25 pp.
 42. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun; 45 Suppl 20:S246–S266. doi: 10.1111/jcpe.12954. PMID: 29926484.
 43. Горкунова А.Р., Совмиз М.М., Быкова Н.И., Еремينا Т.В., Хвостова Т.С., Самойли Н.И. Изменение показателей иммунной защиты в ротовой жидкости при хроническом генерализованном пародонтите // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. Вып. 3. С. 567–570. УДК 616.316-008.8-078-097:616.314.17-002.2.
 44. Gorkunova A.R., Sovmiz M.M., Bykova N.I., Eremina T.V., Hvostova T.S., Samoilik N.I. Change parameters immune defense in the oral fluid in chronic generalized periodontitis. *International journal of applied and fundamental research*. Iss. 3(2015); pp. 567–570. (In Russ.)
 45. Крючков Д.Ю., Романенко И.Г., Джереley А.А. Ожирение как возможный фактор риска развития и прогрессирования генерализованного пародонтита // Крымский терапевтический журнал. 2022. Вып. 2. С. 53–58.
 46. D.Y. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley Obesity as a possible risk factor for the development and progression of generalized periodontitis. *Krimskii terapevticheskii jurnal*. Iss. 2 (2022); pp. 53–58. (In Russ.)
 47. Крючков Д. Ю., Романенко И. Г., Джереley А. А., Горобец С. М. Воспалительные изменения в тканях пародонта как показатель выраженности системных метаболических нарушений // Крымский терапевтический журнал. 2020. Вып. 2. С. 57–62.
 48. Kryuchkov D.Y., Romanenko I.G., Dzhereley A.A., Gorobets S.M. Inflammatory changes in periodontal tissues as an indicator of the severity of systemic metabolic disorders. *Krimskii terapevticheskii jurnal*. Iss. 2 (2020); pp. 57–62. (In Russ.)
 49. Крючков Д. Ю., Романенко И. Г., Джереley А. А., Горобец С. М. Особенности лечения генерализованного пародонтита у больных с метаболическим синдромом // Крымский терапевтический журнал. 2021. Вып. 3. С. 44–50.
 50. Kryuchkov D.Y., Romanenko I.G., Dzhereley A.A., Gorobets S.M. Features of treatment of generalized periodontitis in patients with metabolic syndrome. *Krimskii terapevticheskii jurnal*. Iss. 2 (2021); pp. 44–50. (In Russ.)
 51. Наврузова У.О. Современные аспекты этиопатогенеза генерализованного пародонтита (обзор литературы) // Биология и интегративная медицина. 2019. Вып. 2 (30). С. 62–89. УДК: 616.311.2-056.52-085.
 52. Navruzova U.O. Modern aspects of etiopathogenesis of the generalized periodontal disease (review of literature). *Biologiya i integrativnaya meditsina*. Iss. 2 (30) (2019); pp. 62–89. (In Russ.)
 53. Леонова Е.В., Абрамова Н.Е., Туманова С.А., Пастухова А.С. Агрессивный пародонтит: характеристика, клиника, диагностика, алгоритмы лечения. Клиническое наблюдение // Клиническая стоматология. 2018. Вып. 1 (78). С. 34–36.
 54. Leonova E.V., Abramova N.E., Tumanova S.A., Pastukhova A.S. Aggressive periodontitis: characteristics, clinic, diagnosis, treatment algorithms. *Clinical observation. Klinicheskaya stomatologiya*. Iss. 1(78) (2018); pp. 34–36. (In Russ.)
 55. Сабирова А.И., Акромов И.А., Рамазанова З.Д., Сергеева В.В., Ибишева Л.К. Современные представления о факторах риска развития и прогрессирования заболеваний тканей пародонта // The Scientific Heritage. 2021. Вып. 73(2). С. 23–31. DOI: 10.24412/9215-0365-2021-73-2-23-31.
 56. Sabirova A., Akramov I., Ramazanov Z., Sergeeva V., Ibisheva L. Modern concepts of risk factors for the development and progression of periodontal tissue diseases. *The Scientific Heritage*. Iss. 73(2) (2021); pp. 23–31. (In Russ.). DOI: 10.24412/9215-0365-2021-73-2-23-31.
 57. Сабирова А.И. Модифицируемые факторы риска развития и прогрессирования заболеваний тканей пародонта // Acta Biomedica Scientifica. 2022. Вып. 5(2). С. 182–192. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.19.
 58. Sabirova A.I. Modifiable risk factors for the development and progression of periodontal tissue diseases. *Acta biomedica scientifica*. Iss. 5(2) (2022); pp. 182–192. (In Russ.). DOI: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.19.
 59. Якушева Л.В. Гормонально-зависимые механизмы развития воспалительно-деструктивных процессов в пародонтальных тканях // Acta medica eurasica. 2019. Вып. 2. С. 29–43. УДК 616.314.
 60. Yakusheva L. Hormone-dependent mechanisms in development of inflammatory destructive processes in periodontal tissues. *Acta medica eurasica*. Iss. 2 (2019); pp. 29–43. (In Russ.)
 61. Dubar M, Clerc-Urmès I, Baumann C, Clément C, Alauzet C, Bisson C. Relations of Psychosocial Factors and Cortisol with Periodontal and Bacterial Parameters: A Prospective Clinical Study in 30 Patients with Periodontitis Before and After Non-Surgical Treatment. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Oct 20;17(20):7651. doi: 10.3390/ijerph17207651. PMID: 33092182; PMCID: PMC7588876.
 62. Botelho J, Machado V, Mascarenhas P, Rua J, Alves R, Cavacas MA, Delgado A, João Mendes J. Stress, salivary cortisol and periodontitis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Oral Biol*. 2018 Dec;96:58–65. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.08.016. Epub 2018 Aug 30. PMID: 30189327.
 63. Obulareddy VT, Chava VK, Nagarakanthi S. Association of Stress, Salivary Cortisol, and Chronic Periodontitis: A Clinico-biochemical Study. *Contemp Clin Dent*. 2018 Sep;9(Suppl 2):S299–S304. doi: 10.4103/ccd.ccd_289_18. PMID: 30294161; PMCID: PMC6169263.
 64. Дорогина А.С. Особенности клинического проявления, течения и лечения больных генерализованным пародонтитом имеющих пародонтальную микрофлору, резистентную к стандартной антибиотикотерапии // The Scientific Heritage. 2021. Вып. 71(3). С. 17–26. DOI: 10.24412/9215-0365-2021-71-3-17-26.
 65. Dorogina A. Peculiarities of clinical manifestation, course and treatment of patients with generalized periodontitis with periodontal microflora resistant to standard antibiotic therapy. *The Scientific Heritage*. Iss. 71(3) (2021); pp. 17–26. (In Russ.). DOI: 10.24412/9215-0365-2021-71-3-17-26.
 66. Coridore D, Saccucci M, Zumbo G, Fontana E, Lamazza L, Stamegna C, Di Carlo G, Voza I, Guerra F. Impact of Stress on Periodontal Health: Literature Revision. *Healthcare (Basel)*. 2023 May 22;11(10):1516. doi: 10.3390/healthcare11101516. PMID: 37239803; PMCID: PMC10218473.
 67. Rahate PS, Kolte RA, Kolte AP, Lathiya VN, Gupta M, Chari S. Evaluation of stress, serum, and salivary ghrelin and cortisol levels in smokers and non-smokers with Stage III periodontitis: A cross-sectional study. *J Periodontol*. 2022 Aug;93(8):1131–1140. doi: 10.1002/JPER.21-0373. Epub 2022 Jan 25. PMID: 34859428.
 68. Zhang H, Chen B, Pan C, Zhang A. To evaluate the serum cortisol, salivary cortisol, and serum interleukin-1 B level in patients of chronic periodontitis with smoking and stress and without smoking and stress. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Aug 6;100(31):e26757. doi: 10.1097/MD.00000000000026757. PMID: 34397819; PMCID: PMC8341332.
 69. Янушевич О.О., Сырбу О.Н. Роль половых гормонов в патогенезе хронического генерализованного пародонтита (обзор литературы) // Российская стоматология. 2014. Т. 7. Вып. 1. С. 3–7.
 70. Ianushevich O.O., Syrbu O.N. The role of sex hormones in pathogenesis of chronic generalized periodontitis (a review of the literature). *Rossiiskaja stomatologiya*. T. 7. Iss. 1 (2014); pp. 3–7. (In Russ.)
 71. Cieśliska A, Kusiak A, Ossowska A, Grzybowska ME. Changes in the Oral Cavity in Menopausal Women-A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Dec 27;19(1):253. doi: 10.3390/ijerph19010253. PMID: 35010513; PMCID: PMC8750983.
 72. D'Ambrósio F, Caggiano M, Schiavo L, Savarese G, Carpinelli L, Amato A, Iandolo A. Chronic Stress and Depression in Periodontitis and Peri-Implantitis: A Narrative Review on Neurobiological, Neurobehavioral and Immune-Microbiome Interplays and Clinical Management Implications. *Dent J (Basel)*. 2022 Mar 18;10(3):49. doi: 10.3390/dj10030049. PMID: 35323251; PMCID: PMC8947556.
 73. Castro MML, Ferreira RO, Fagundes NCF, Almeida APCPSC, Maia LC, Lima RR. Association between Psychological Stress and Periodontitis: A Systematic Review. *Eur J Dent*. 2020 Feb;14(1):171–179. doi: 10.1055/s-0039-1693507. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32069501; PMCID: PMC7069755.
 74. Rai B, Kaur J, Anand SC, Jacobs R. Salivary stress markers, stress, and periodontitis: a pilot study. *J Periodontol*. 2011 Feb;82(2):287–92. doi: 10.1902/jop.2010.100319. Epub 2010 Aug 19. PMID: 20722529.

61. Lee YH, Suk C, Shin SI, Hong JY. Salivary cortisol, dehydroepiandrosterone, and chromogranin A levels in patients with gingivitis and periodontitis and a novel biomarker for psychological stress. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Apr 11;14:1147739. doi: 10.3389/fendo.2023.1147739. PMID: 37113482; PMCID: PMC10126469.
62. Ansai T, Soh I, Ishizaka A, Yoshida A, Awano S, Hamasaki T, Sonoki K, Takata Y, Takehara T. Determination of cortisol and dehydroepiandrosterone levels in saliva for screening of periodontitis in older Japanese adults. *Int J Dent*. 2009;2009:280737. doi: 10.1155/2009/280737. Epub 2010 Feb 1. PMID: 20309411; PMCID: PMC2837342.
63. Bains VK, Mahendra J, Mahendra L, Mittal M, Valli G. Markers, Pathways, and Current Evidence for Periodontitis-associated Insulin Resistance: A Narrative Review. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2022 Oct 31;12(5):475-487. doi: 10.4103/jispcd.JISPCD_92_22. PMID: 36532318; PMCID: PMC9753919.
64. Yilmaz D, Topcu AO, Akcay EU, Altindis M, Gursoy UK. Salivary human beta-defensins and cathelicidin levels in relation to periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *Acta Odontol Scand*. 2020 Jul;78(5):327-331. doi: 10.1080/00016357.2020.1715471. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31980002.
65. Takahashi M, Umehara Y, Yue H, Trujillo-Paez JV, Peng G, Nguyen HLT, Ikutama R, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Niyonsaba F. The Antimicrobial Peptide Human β -Defensin-3 Accelerates Wound Healing by Promoting Angiogenesis, Cell Migration, and Proliferation Through the FGFR/JAK2/STAT3 Signaling Pathway. *Front Immunol*. 2021 Sep 14;12:712781. doi: 10.3389/fimmu.2021.712781. PMID: 34594328; PMCID: PMC8476922.
66. Gürsoy UK, Gürsoy M, Liukkonen A, Suominen AL, Könönen E. Salivary Human β -Defensin 1-3 and Human α -Defensin-1 Levels in Relation to the Extent of Periodontal Disease and Tooth Loss in the Elderly. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(3):976. DOI: 10.3390/JCM12030976. PMID: 36769624; PMCID: PMC9918087.
67. Bains VK, Mahendra J, Mahendra L, Mittal M, Valli G. Markers, Pathways, and Current Evidence for Periodontitis-associated Insulin Resistance: A Narrative Review. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2022 Oct 31;12(5):475-487. doi: 10.4103/jispcd.JISPCD_92_22. PMID: 36532318; PMCID: PMC9753919.
68. Deptuta, Jakub & Tokarz-Deptuta, Beata & Deptuta, Wiesław. (2019). Defensins in humans and animals. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. 73. 152–158. DOI: 10.5604/01.3001.0013.1135.
69. Lynge Pedersen AM, Belström D. The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota. *J Dent*. 2019 Jan;80 Suppl 1:S3-S12. doi: 10.1016/j.jdent.2018.08.010. PMID: 30696553.
70. Епифанова Ю.В., Денисова Т.Г., Григорьева А.С., Садардинова Р.Р., Левицкая В.М., Поковников А.Н. Изменения состояния полости рта у женщин в перименопаузе и менопаузе // *Здравоохранение Чувашии*. 2023. Вып. 1. С. 52–62. DOI 10.25589/GIDUV.2023.62.39.007. Epifanova Yu.V., Denisova T.G., Grigorieva A.S., Sadardinova R.R., Levitskaya V.M., Palkovnikov A.N. Changes in the state of the oral cavity in women in perimenopause and menopause. *Zdravoohranenie Chuvashii*. Iss. 1 (2023): pp. 52–62. (In Russ.). DOI 10.25589/GIDUV.2023.62.39.007.
71. Романенко И.С. Исследование влияния изменений гормонального фона у женщин на развитие и обострение заболеваний пародонта // *Устойчивое развитие науки и образования*. 2018. Вып. 7. С. 295–302. УДК 616.314. Romanenko I.S. Investigation of the influence of changes of the hormonal background in women on development and explosion of parodont diseases. *Zdravoohranenie Chuvashii*. Iss. 7 (2018): pp. 295-302. (In Russ.).
72. Александров Е.И., Агафонова Г.Ю., Александров И.Н., Корж В.И., Ушич О.А. Кариес зубов, хронический генерализованный пародонтит и дефицит эстрогенов и электролитов у женщин // *Медико-социальные проблемы семьи*. 2013. Т. 18. Вып. 3. С. 81–85. УДК 616.314-002+616.314.18-002. 4-031.81:612.621.31+612.117-055.2. Alexandrov Ye.I., Agafonova G.Yu., Alexandrov I.N., Korzh V.I., Ushich O.A. Caries, chronic generalized periodontitis, deficiency of estrogen and electrolytes in women. *Research Institute of Family Medical Problems*. T. 18. Iss. 3 (2013): pp. 81–85. (In Russ.).
73. Kato S, Nagasawa T, Uehara O, Shimizu S, Sugiyama N, Hasegawa-Nakamura K, Noguchi K, Hatae M, Kakinoki H, Furuichi Y. Increase in *Bifidobacterium* is a characteristic of the difference in the salivary microbiota of pregnant and non-pregnant women. *BMC Oral Health*. 2022 Jun 28;22(1):260. doi: 10.1186/s12903-022-02293-0. PMID: 35764953; PMCID: PMC9238123.
74. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol* 2000. 2005;38:135-87. doi: 10.1111/j.1600-0757.2005.00107.x. PMID: 15853940.
75. Reyes L, Phillips P, Wolfe B, Golos TG, Walkenhorst M, Progukske-Fox A, Brown M. *Porphyromonas gingivalis* and adverse pregnancy outcome. *J Oral Microbiol*. 2017 Sep 13;10(1):1374153. doi: 10.1080/20002297.2017.1374153. PMID: 29291034; PMCID: PMC5646603.
76. Daalderop LA, Wieland BV, Tomsin K, Reyes L, Kramer BW, Vanterpool SF, Been JV. Periodontal Disease and Pregnancy Outcomes: Overview of Systematic Reviews. *JDR Clin Trans Res*. 2018 Jan;3(1):10-27. doi: 10.1177/2380084417731097. Epub 2017 Sep 25. PMID: 30370334; PMCID: PMC6191679.
77. Checchi V, Maravic T, Bellini P, Generali L, Consolo U, Breschi L, Mazzoni A. The Role of Matrix Metalloproteinases in Periodontal Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jul 8;17(14):4923. doi: 10.3390/ijerph17144923. PMID: 32650590; PMCID: PMC7399864.
78. Laronha H, Caldeira J. Structure and Function of Human Matrix Metalloproteinases. *Cells*. 2020 Apr 26;9(5):1076. doi: 10.3390/cells9051076. PMID: 32357580; PMCID: PMC7290392.
79. Luchian I, Goruc A, Sandu D, Covasa M. The Role of Matrix Metalloproteinases (MMP-8, MMP-9, MMP-13) in Periodontal and Peri-Implant Pathological Processes. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 4;23(3):1806. doi: 10.3390/ijms23031806. PMID: 35163727; PMCID: PMC8837018.
80. Fazle Khuda, Nur Najmi Mohamad Anuar, Badiah Baharin, Nurul Shaqinah Nasrudin. A mini review on the associations of matrix metalloproteinases (MMPs) -1, -8, -13 with periodontal disease. *J. AIMS Molecular Science*, 2021, 8(1): 13-31. doi: 10.3934/molsci.2021002
81. Sorsa T, Allassiri S, Grigoriadis A, Räisänen IT, Pärnänen P, Nwhator SO, Gieselmann DR, Sakellari D. Active MMP-8 (aMMP-8) as a Grading and Staging Biomarker in the Periodontitis Classification. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Jan 22;10(2):61. doi: 10.3390/diagnostics10020061. PMID: 31979091; PMCID: PMC7168924.
82. Yolken RH. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): a practical tool for rapid diagnosis of viruses and other infectious agents. *Yale J Biol Med*. 1980 Jan-Feb;53(1):85-92. PMID: 6990637; PMCID: PMC2595839.
83. Laronha H, Caldeira J. Structure and Function of Human Matrix Metalloproteinases. *Cells*. 2020 Apr 26;9(5):1076. doi: 10.3390/cells9051076. PMID: 32357580; PMCID: PMC7290392.
84. Kaliyatz TV, Solovykh EA, Gershtein ES, Kushlinskii NE. Comparative Analysis of MMP-8 and MMP-9 Concentrations in Crevicular and Peri-Implants Sulcular Fluids. *Bull Exp Biol Med*. 2020 Nov;170(1):19–23. doi: 10.1007/s10517-020-04996-2. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33219886.
85. Araujo MG, Lindhe J. Peri-implant health. *J Periodontol*. 2018 Jun;89 Suppl 1:S249-S256. doi: 10.1002/JPER.16-0424. PMID: 29926949.
86. Cui N, Hu M, Khalil RA. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147:1-73. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005. Epub 2017 Mar 22. PMID: 28413025; PMCID: PMC5430303.
87. Yakob M, Meurman JH, Sorsa T, Söder B. *Treponema denticola* associates with increased levels of MMP-8 and MMP-9 in gingival crevicular fluid. *Oral Dis*. 2013 Oct;19(7):694-701. doi: 10.1111/odi.12057. Epub 2013 Jan 7. PMID: 23294114.
88. Sorsa T, Tjäderhane L, Kontinen YT, Lauhio A, Salo T, Lee HM, Golub LM, Brown DL, Mäntylä P. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Ann Med*. 2006;38(5):306-21. doi: 10.1080/07853890600800103. PMID: 16938801.
89. Luchian I, Moscalu M, Goruc A, Nucci L, Tatarciuc M, Martu I, Covasa M. Using Salivary MMP-9 to Successfully Quantify Periodontal Inflammation during Orthodontic Treatment. *J Clin Med*. 2021 Jan 20;10(3):379. doi: 10.3390/jcm10030379. PMID: 33498206; PMCID: PMC7863927.
90. Sioustis IA, Martu MA, Aminov L, Pavel M, Cianga P, Kappenberg-Nitescu DC, Luchian I, Solomon SM, Martu S. Salivary Metalloproteinase-8 and Metalloproteinase-9 Evaluation in Patients Undergoing Fixed Orthodontic Treatment before and after Periodontal Therapy. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Feb 8;18(4):1583. doi: 10.3390/ijerph18041583. PMID: 33567492; PMCID: PMC7915089.
91. Kc S, Wang XZ, Gallagher JE. Diagnostic sensitivity and specificity of host-derived salivary biomarkers in periodontal disease amongst adults: Systematic review. *J Clin Periodontol*. 2020 Mar;47(3):289-308. doi: 10.1111/jcpe.13218. Epub 2019 Dec 26. PMID: 31701554.
92. Saxena A, Khosravi S, Noel S, Mohan D, Donner T, Hamad AR. Interleukin-10 paradox: A potent immunoregulatory cytokine that has been difficult to harness for immunotherapy. *Cytokine*. 2015 Jul;74(1):27-34. doi: 10.1016/j.cyt.2014.10.031. Epub 2014 Dec 4. PMID: 25481648; PMCID: PMC454631.
93. Ebersole JL, Nagarajan R, Akers D, Miller CS. Targeted salivary biomarkers for discrimination of periodontal health and disease(s). *Front Cell Infect Microbiol*. 2015 Aug 19;5:62. doi: 10.3389/fcimb.2015.00062. PMID: 26347856; PMCID: PMC4541326.
94. Batool H, Nadeem A, Koshif M, Shahzad F, Tahir R, Afzal N. Salivary Levels of IL-6 and IL-17 Could Be an Indicator of Disease Severity in Patients with Calculus Associated Chronic Periodontitis. *Biomed Res Int*. 2018 Feb 18;2018:8531961. doi: 10.1155/2018/8531961. PMID: 29670909; PMCID: PMC5835283.
95. Reddahi S, Bouziane A, Rida S, Tilguy H, Ennibi O. Salivary Biomarkers in Periodontitis Patients: A Pilot Study. *Int J Dent*. 2022 Mar 24;2022:3664516. doi: 10.1155/2022/3664516. PMID: 35368315; PMCID: PMC8970949.
96. Cheng R, Wu Z, Li M, Shao M, Hu T. Interleukin-1 β is a potential therapeutic target for periodontitis: a narrative review. *Int J Oral Sci*. 2020 Jan 2;12(1):2. doi: 10.1038/s41368-019-0068-8. PMID: 31900383; PMCID: PMC6949296.
97. Ebersole JL, Schuster JL, Stevens J, Dawson D 3rd, Kryscio RJ, Lin Y, Thomas MV, Miller CS. Patterns of salivary analytes provide diagnostic capacity for distinguishing chronic adult periodontitis from health. *J Clin Immunol*. 2013 Jan;33(1):271-9. doi: 10.1007/s10875-012-9771-3. Epub 2012 Aug 29. PMID: 22926406; PMCID: PMC3788639.
98. Rangbulla V, Nirola A, Gupta M, Batra P, Gupta M. Salivary IgA, Interleukin-1 β and MMP-8 as Salivary Biomarkers in Chronic Periodontitis Patients. *Chin J Dent Res*. 2017;20(1):43-51. doi: 10.3290/j.cjdr.a37741. PMID: 28232966.
99. Rathnayake N, Akerman S, Klinge B, Lundegren N, Jansson H, Tryselius Y, Sorsa T, Gustafsson A. Salivary biomarkers of oral health: a cross-sectional study. *J Clin Periodontol*. 2013 Feb;40(2):140-7. doi: 10.1111/jcpe.12038. Epub 2012 Nov 22. PMID: 23174014.
100. Syrjäläinen S, Gursoy UK, Gursoy M, Pussinen P, Pietiläinen M, Jula A, Salomaa V, Jousilahti P, Könönen E. Salivary Cytokine Biomarker Concentrations in Relation to Obesity and Periodontitis. *J Clin Med*. 2019 Dec 5;8(12):2152. doi: 10.3390/jcm8122152. PMID: 31817464; PMCID: PMC6947340.
101. Озчака О., Налбансой А., Будунели Н. Уровни интерлейкина-17 и интерлейкина-18 в слюне и плазме пациентов с хроническим периодонтитом. *J Periodontol Res*. 2011 Oct;46(5):592-8. doi: 10.1111/j.1600-0765.2011.01377.x. Epub 2011 Jun 3. PMID: 21635252. Ozcaka O., Nalbansoy A., Buduneli N. Levels of interleukin-17 and interleukin-18 in saliva and plasma of patients with chronic periodontitis. *J Periodontol Res*. 2011 Oct;46(5):592-8. doi: 10.1111/j.1600-0765.2011.01377.x. Epub 2011 Jun 3. PMID: 21635252.

Статья поступила / Received 22.10.2023
Получена после рецензирования / Revised 29.10.2023
Принята в печать / Accepted 29.10.2023

Информация об авторах

Джандарова Тамара Исмаиловна¹, заведующий кафедрой анатомии и гистологии
E-mail: tdzhandarova@ncfu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2734-2911>

Долгалева Александр Александрович², д.м.н., доцент, профессор кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии, заведующий лабораторией трансфера инновационных медицинских изделий и технологий
E-mail: dolgalev@dolgalev.pro. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6352-6750>

Эдisherашвили Ушанги Бесикович³, заочный аспирант кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии
E-mail: ushangi.master@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1711-1415>

Таймазова Дильяра Тимуровна³, врач стоматолог-терапевт
E-mail: dilya.04@mail.ru

Чониашвили Марина Зурабовна⁴, старший ассистент кафедры терапевтической, хирургической и детской стоматологии с курсом геронтологии и заболеваний полости рта
E-mail: Choniashvil.marina@mail.ru

Джафаров Эльнур Матлаб оглы², заочный аспирант кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии
E-mail: elnur985@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9995-3749>

Тлябичева Бэла Хамзетовна⁵, младший научный сотрудник
E-mail: belatlyabichevaa@gmail.com

Саакян Кира Саакровна⁵, младший научный сотрудник
E-mail: kirabo@inbox.ru

¹ ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» Министерства науки и высшего образования РФ, г. Ставрополь, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ставрополь, Российская Федерация

³ «Городская стоматологическая поликлиника № 1», г. Владикавказ, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова» Министерства науки и высшего образования РФ, Владикавказ, Российская Федерация

⁵ ООО «Малое Инновационное предприятие Имплант Аддитивные Технологии», Ставрополь, Россия

Контактная информация:

Джандарова Тамара Исмаиловна. E-mail: tdzhandarova@ncfu.ru

Для цитирования: Т.И. Джандарова, А.А. Долгалева, У.Б. Эдisherашвили, Д.Т. Таймазова, М.З. Чониашвили, Э.М. Джафаров, Б.Х. Тлябичева, К.С. Саакян. Саливдиагностика полости рта при пародонтитах и периимплантитах с использованием иммунологических методов. Обзорная статья Медицинский алфавит. 2023;(30):19–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-30-19-29>

Author information

Dzhandarova Tamara Ismailovna¹, Head of the Department of Anatomy and Histology
E-mail: tdzhandarova@ncfu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2734-2911>

Dolgalev Alexander Alexandrovich², PhD, MD, Head of the Center for Innovation and Technology Transfer, Professor of the Department of General Practice Dentistry and Pediatric Dentistry
E-mail: dolgalev@dolgalev.pro. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6352-6750>

Edisherashvili Ushangi Besikovich³, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia, Postgraduate of the Department of general and pediatric dentistry
E-mail: ushangi.master@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1711-1415>

Taimazova Dilyara Timurovna³, dentist-therapist
E-mail: dilya.04@mail.ru

Choniashvili Marina Zurabovna⁴, Senior assistant of the Department of Therapeutic Surgical and Pediatric Dentistry with the course of Gerontology and diseases of the oral mucosa
E-mail: Choniashvil.marina@mail.ru

Dzhaifarov Elnur Matlab ogly², Postgraduate Student, Department of General Practice and Pediatric Dentistry
E-mail: elnur985@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9995-3749>

Tlyabicheva Bela Khamzetovna⁵, junior Researcher of LLC «Small Innovative Enterprise Implant Additive Technologies»
E-mail: belatlyabichevaa@gmail.com

Sahakyan Kira Saakovna⁵, junior Researcher. E-mail: kirabo@inbox.ru

¹ North Caucasus Federal University of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Stavropol, Russian Federation

² Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Stavropol, Russian Federation

³ «City Dental Polyclinic No. 1», Vladikavkaz, Russian Federation.

⁴ North Ossetian State University named after Kosta Levonovich Khetagurov of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Vladikavkaz, Russian Federation.

⁵ LLC «Small Innovative Enterprise Implant Additive Technologies», Stavropol, Russia

Contact information

Dzhandarova Tamara Ismailovna. E-mail: tdzhandarova@ncfu.ru

For citation: T.I. Dzhandarova, A.A. Dolgalev, U.B. Edisherashvili, D.T. Taimazova, M.Z. Choniashvili, E.M. Jafarov, B.H. Tlyabicheva, K.S. Sahakyan. Salivadiagnostics of the oral cavity in periodontitis and peri-implantitis using immunological methods. Review article. Medical alphabet. 2023;(30):19–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-30-19-29>

