

УДК 616.314-089

МРНТИ 76.09.29

DOI: 10.53065/kaznmu.2024.71.4.001

Поступил в редакцию: 14.10.2024

Принято к публикации: 17.12.2024

НОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ РТА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Б.Ж. НЫСАНОВА, Р.И. КУЛЬМАНБЕТОВ, А.Б. КАМЕТОВА,
Т.Б. РУЗУДДИНОВ, А.Д. УТЕПБЕРГЕНОВ, К.О. КАРКАБАЕВА,
М.Б. ТЛЕШЕВ, Н. ТАУПЫК, М.Г. НОГАЕВА, Т.М. САЛИЕВ

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан

Аннотация

Заболевания полости рта, такие как пародонтоз, кариес зубов и рак полости рта, являются значительными проблемами здравоохранения, которые влияют не только на здоровье полости рта, но и на весь организм. Традиционные методы диагностики часто выявляют эти заболевания только на поздних стадиях, что ограничивает возможности лечения и его исход. Появление биомаркеров — биологических молекул, обнаруживаемых в биологических жидкостях, таких как слюна и жидкость десневой борозды (GCF), — открывает многообещающие возможности для ранней неинвазивной диагностики, прогнозирования и персонализированного лечения. В этом обзоре рассматривается роль биомаркеров в диагностике заболеваний полости рта с упором на их способность выявлять патологии на ранних стадиях. Биомаркеры слюны, такие как богатые пролином белки (PRP) и микроРНК (miRNA), уже проявили себя в выявлении риска кариеса и плоскоклеточного рака полости рта на ранней стадии (OSCC). Биомаркеры GCF, такие как соотношение RANKL/OPG и цитокины, позволяют врачам отслеживать прогрессирование заболеваний пародонта и настраивать планы лечения. Интеграция высокопроизводительных технологий и искусственного интеллекта в исследования биомаркеров еще больше повышает точность диагностики и персонализированный уход. Цель данного обзора состоит в анализе и детальном обсуждении использования современных биомаркеров заболеваний полости рта. Особое внимание уделяется биомаркерам слюны и жидкости десневой борозды (GCF), которые представляют собой перспективные инструменты для диагностики различных патологий, включая онкологические заболевания. Эти биомаркеры обладают высоким потенциалом для раннего выявления, мониторинга прогрессирования заболеваний и оценки эффективности терапевтических вмешательств.

Ключевые слова: биомаркеры; слюна; рак полости рта; кариес; микроРНК

Введение. Здоровье полости рта неразрывно связано с общим благополучием всего организма, а заболевания полости рта способны влиять не только на качество жизни человека, но и на его системное здоровье [1]. Такие состояния, как пародонтоз, рак

полости рта и кариес зубов, являются одними из самых распространенных проблем со здоровьем полости рта во всем мире и представляют собой существенные проблемы для систем здравоохранения [2]. Помимо своего локального воздействия, многие заболевания полости рта связаны с системными состояниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания, диабет и респираторные инфекции, что подчеркивает важность поддержания хорошего здоровья полости рта [3].

Несмотря на достижения в области стоматологической помощи, традиционные методы диагностики, такие как клиническая оценка, рентгенография и визуальная оценка, имеют ограничения. Эти методы обычно полагаются на наблюдаемые клинические симптомы, часто выявляя заболевания только на поздних стадиях. Например, рентгенография может не выявить ранние признаки потери костной массы или аномалии мягких тканей при пародонтите, пока не произойдет значительное повреждение [4]. Аналогично, рак полости рта на ранней стадии может оставаться бессимптомным и необнаруживаемым, пока не перейдет в более тяжелые формы [5]. Такая задержка диагностики может привести к упущенным возможностям раннего вмешательства и более консервативного лечения, что подчеркивает необходимость более точных и ранних диагностических инструментов [6].

В последние годы выявление и использование новых биомаркеров стали многообещающим рубежом в диагностике, прогнозировании и лечении заболеваний полости рта. Биомаркеры — это биологические молекулы, которые можно объективно измерить и оценить, как индикаторы нормальных или патологических процессов, а также ответов на терапевтические вмешательства [7]. Эти биомаркеры могут предоставить ценную информацию о патофизиологических механизмах заболеваний полости рта, предлагая потенциал для более ранней, более точной и неинвазивной диагностики [8]. Биомаркеры, обнаруженные в различных жидкостях организма, таких как слюна, кровь и жидкость десневой борозды (GCF), революционизируют подход врачей к гигиене полости рта [9].

Значение ранней диагностики заболеваний полости рта невозможно переоценить. Такие состояния, как пародонтоз и рак полости рта, развиваются бессимптомно, часто с небольшими симптомами или без них на ранних стадиях. К тому времени, когда появляются клинические симптомы, такие как боль, отек или кровоточивость десен, болезнь уже может вызвать необратимые повреждения тканей полости рта или метастазировать в случае рака [10]. Раннее выявление не только предотвращает прогрессирование заболевания, но и снижает необходимость в инвазивном лечении и улучшает результаты лечения пациентов [11].

Персонализированный уход — еще одна новая тенденция в стоматологии, где планы лечения подбираются индивидуально на основе генетических, биологических и экологических факторов риска [12]. Биомаркеры играют центральную роль в этом переходе к персонализированному уходу. Они позволяют врачам оценивать риск развития у пациента определенных состояний, отслеживать прогрессирование заболевания и оценивать эффективность лечения с большей точностью [13]. В отличие от подхода «один размер подходит всем» традиционной стоматологии,

персонализированный уход, основанный на биомаркерах, позволяет проводить более целенаправленные вмешательства, которые могут повысить эффективность лечения и сократить ненужные процедуры [9].

В этом обзоре рассматривается разработка и применение новых биомаркеров в области заболеваний полости рта и стоматологии. Он подчеркивает их важную роль в ранней диагностике, прогнозировании и планировании лечения различных заболеваний полости рта, в частности заболеваний пародонта, рака полости рта и кариеса зубов. Рассматривая, как эти биомаркеры могут улучшить специфичность и чувствительность диагностики, это обсуждение подчеркивает их потенциал для преобразования профилактической помощи и улучшения терапевтических результатов в стоматологии.

Биомаркеры заболеваний полости рта

Биомаркеры — это биологические молекулы, которые можно объективно измерить и оценить, как индикаторы нормальных физиологических процессов, патогенных изменений или ответов на терапевтические вмешательства [14]. В области заболеваний полости рта биомаркеры особенно ценны, поскольку они предлагают точные, измеримые данные о состоянии болезни, что позволяет проводить более раннюю и точную диагностику, оценку прогрессирования заболевания и прогнозировать терапевтические ответы [15]. Эти молекулы можно обнаружить в различных жидкостях организма, включая слюну, жидкость десневой борозды (GCF) и кровь, что обеспечивает неинвазивные или минимально инвазивные инструменты для диагностики и лечения проблем со здоровьем полости рта [12].

В последние годы исследования в области здоровья полости рта были сосредоточены на выявлении неинвазивных, высокоспецифичных и чувствительных биомаркеров, которые могут быть использованы для диагностики таких состояний, как пародонтоз, рак полости рта и кариес зубов [9]. Кроме того, биомаркеры продемонстрировали потенциал в выявлении системных состояний, связанных со здоровьем полости рта, таких как диабет и сердечно-сосудистые заболевания, что еще больше подчеркивает взаимосвязанную природу здоровья полости рта и системного здоровья. Поскольку заболевания полости рта часто протекают бессимптомно на ранних стадиях, исследования биомаркеров имеют большие перспективы для преобразования того, как врачи выявляют и лечат эти состояния [8].

Биомаркеры в стоматологии можно классифицировать на основе их функции: диагностические, прогностические и предиктивные [16]. Эти категории не являются взаимоисключающими, поскольку многие биомаркеры могут выполнять несколько ролей в зависимости от контекста, в котором они применяются. Например, биомаркер, указывающий на активное воспаление при пародонтите, может также помочь предсказать прогрессирование заболевания или служить мерой того, как пациент реагирует на лечение [17].

Диагностические биомаркеры используются для обнаружения наличия заболевания на ранней стадии, часто до появления клинических симптомов. В области здоровья полости рта эти биомаркеры позволяют на ранней стадии выявлять такие

состояния, как гингивит, пародонтит, кариес зубов и рак полости рта, что позволяет проводить более своевременные и эффективные лечебные вмешательства [18]. Выявляя субклинические изменения, такие как воспаление или разрушение тканей, диагностические биомаркеры предлагают мощный инструмент для проактивной стоматологической помощи (Рисунок 1).

Воспаление является отличительной чертой пародонтита, и диагностические биомаркеры, такие как интерлейкин-1 β (IL-1 β), фактор некроза опухоли -альфа (TNF- α) и матриксные металлопротеиназы (MMP) могут быть обнаружены в слюне или GCF [19]. Повышенные уровни этих биомаркеров указывают на продолжающееся разрушение тканей и иммунные реакции, что позволяет проводить раннюю диагностику еще до того, как проявятся клинические признаки, такие как рецессия десен или кровотечение. Это облегчает раннее вмешательство, которое может предотвратить дальнейшее повреждение тканей и потерю костной массы.

Для плоскоклеточного рака полости рта (OSCC) биомаркеры, такие как микроРНК (miRNA), обнаруженные в слюне, показали себя многообещающими в качестве ранних диагностических индикаторов [20]. Некоторые miRNA, такие как miR-21, избыточно экспрессируются у пациентов с раком полости рта и могут быть обнаружены в слюне задолго до появления видимых поражений или симптомов [21]. Раннее выявление с помощью таких биомаркеров повышает показатели выживаемости, позволяя врачам начинать лечение раньше, когда болезнь более управляема.

Прогностические биомаркеры дают представление о вероятном течении заболевания. Они помогают предсказать исходы заболевания, например, будет ли состояние быстро прогрессировать, оставаться стабильным или рецидивировать после лечения [22]. Это особенно важно при таких заболеваниях, как рак полости рта и пародонтоз, где прогрессирование может значительно различаться у разных людей. В случаях OSCC определенные генетические и молекулярные маркеры, такие как метилирование p16 или сверхэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), служат прогностическими биомаркерами [23]. Эти биомаркеры помогают предсказать вероятность метастазирования, рецидива или выживания, позволяя врачам соответствующим образом адаптировать стратегии лечения. Пациентам с определенными биомаркерами высокого риска может потребоваться более агрессивное лечение и более тщательное наблюдение, в то время как пациентам с маркерами низкого риска могут быть полезны более консервативные подходы [24].

Для пациентов с пародонтитом такие биомаркеры, как отношение RANKL/OPG (лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-B/ остеопротегерин) служат прогностическими индикаторами резорбции кости [25]. Повышенное отношение RANKL/OPG в GCF указывает на повышенную активность остеокластов и потенциал для дальнейшей потери костной массы, направляя врачей к более интенсивной пародонтальной терапии для остановки прогрессирования заболевания.

Прогностические биомаркеры дают представление о том, насколько вероятно, что пациент отреагирует на определенную терапию. В контексте заболеваний полости рта эти биомаркеры особенно полезны для персонализированного планирования лечения,

гарантируя, что пациенты получают наиболее эффективное лечение на основе их индивидуальных биологических реакций. Например, при раке полости рта мутации гена TP53 могут служить прогностическими биомаркерами для ответа на радиотерапию или химиотерапию [26]. Пациенты со специфическими мутациями в гене TP53 могут плохо реагировать на обычные методы лечения, что указывает на необходимость альтернативных методов лечения, таких как иммунотерапия [27]. Аналогичным образом, биомаркеры, такие как экспрессия PD-L1, могут предсказать, насколько хорошо пациент может реагировать на ингибиторы иммунных контрольных точек, новый класс методов лечения рака.

Кроме того, прогностические биомаркеры также полезны в лечении пародонтальных заболеваний. Например, наличие определенных видов бактерий, таких как *Porphyromonas gingivalis* и *Treponema denticola* в поддесневой микробиоте может предсказать вероятность ответа пациента на традиционную механическую очистку или потребность в дополнительной антимикробной терапии [28]. Выявляя пациентов, которым могут быть полезны определенные терапевтические стратегии, прогностические биомаркеры помогают персонализировать пародонтологическое лечение, улучшая результаты.

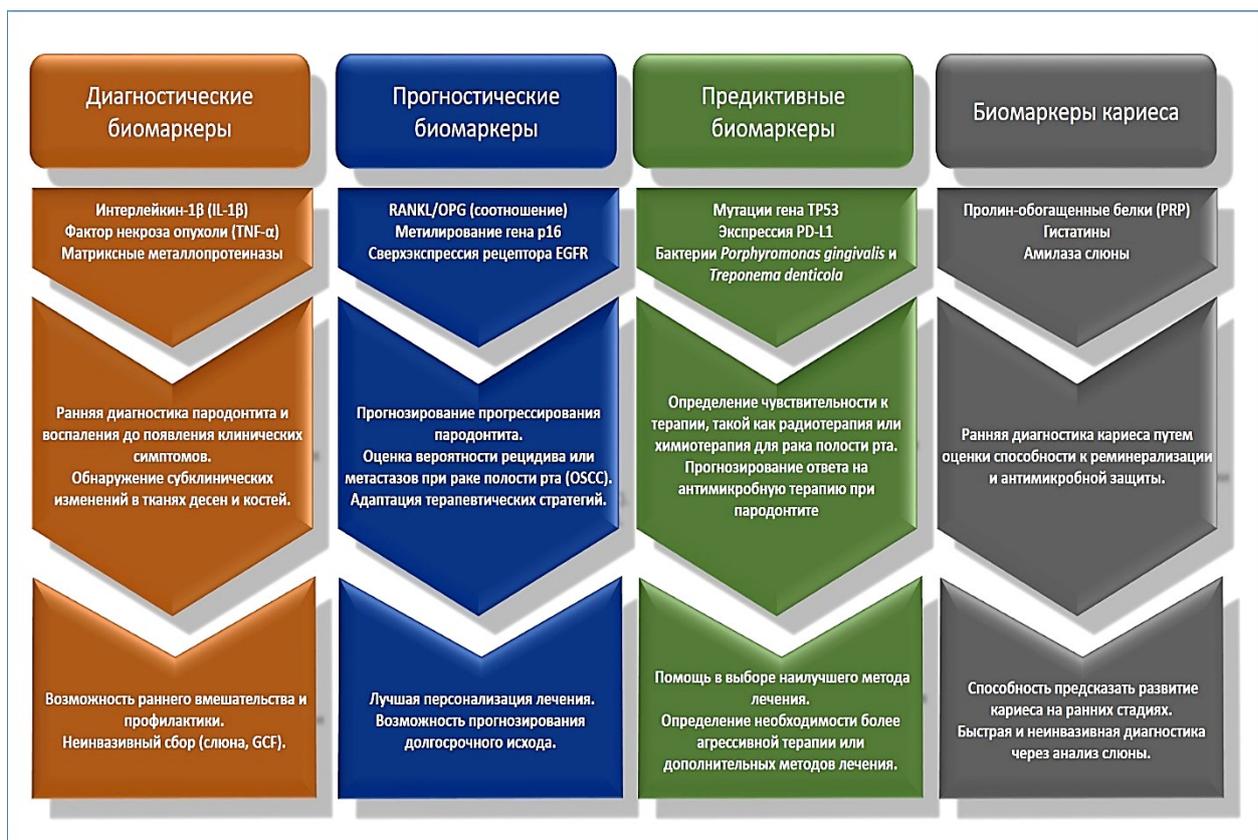


Рисунок 1. Биомаркеры заболеваний полости рта

Слюна как диагностический инструмент

Одним из наиболее многообещающих и преобразующих достижений в области диагностики заболеваний полости рта является использование слюны в качестве среды для обнаружения биомаркеров [29]. Слюна — это сложная биологическая жидкость, содержащая широкий спектр белков, ферментов, гормонов, антител, электролитов и даже нуклеиновых кислот, таких как ДНК и РНК [30]. Ее состав отражает как местные состояния полости рта, так и системное здоровье, что делает ее идеальным кандидатом для неинвазивных диагностических целей. В отличие от традиционных методов диагностики, которые часто требуют забора крови, биопсии тканей или рентгенографии, сбор слюны прост, безболезнен и экономически эффективен [31]. Это делает диагностику на основе слюны особенно выгодной для рутинного скрининга, частого мониторинга и раннего выявления заболеваний полости рта.

Биомаркеры на основе слюны приобретают все большую популярность в исследованиях здоровья полости рта, поскольку они предоставляют массу информации о физиологических и патологических состояниях организма [32]. Такие состояния, как пародонтоз, рак полости рта, кариес зубов и даже системные заболевания, такие как диабет, можно контролировать и диагностировать с помощью анализов на основе слюны [33]. Этот неинвазивный подход к диагностике не только повышает комфорт пациента, но и открывает возможности для более раннего выявления и более персонализированных стратегий лечения [34].

Заболевания пародонта, такие как гингивит и пародонтит, являются хроническими воспалительными состояниями, которые поражают поддерживающие ткани зубов, включая десны и альвеолярную кость [35]. Эти заболевания являются результатом сложного взаимодействия между бактериальной инфекцией и иммунным ответом хозяина. Хотя клинические признаки, такие как кровоточивость десен, образование карманов и подвижность зубов, обычно используются для диагностики заболеваний пародонта, эти симптомы часто появляются после того, как уже произошло значительное повреждение тканей. Использование биомаркеров слюны позволяет обнаружить заболевание на ранних стадиях, предлагая проактивный подход к предотвращению разрушения тканей.

Слюна содержит несколько биомаркеров, которые могут отражать воспалительное состояние полости рта и обеспечивать критически важную информацию о патогенезе заболеваний пародонта [32]. Выявляя эти маркеры, врачи могут оценивать активность заболевания, контролировать ход лечения и даже прогнозировать рецидив заболевания, такие как цитокины и матриксные металлопротеиназы (ММП).

Цитокины — это небольшие белки, участвующие в передаче сигналов клетками, особенно во время иммунных реакций [36]. В контексте заболеваний пародонта провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1 β (IL-1 β), фактор некроза опухоли -альфа (TNF- α) и интерлейкин-6 (IL-6), играют центральную роль в опосредовании воспалительного ответа, который приводит к разрушению тканей [37].

Повышенные уровни этих цитокинов в слюне напрямую коррелируют с тяжестью воспаления пародонта [38]. Например, IL-1 β стимулирует выработку ферментов, которые разрушают внеклеточный матрикс, способствуя разрушению ткани десны и

альвеолярной кости [37]. TNF- α — еще один мощный медиатор воспаления, который может усиливать иммунные реакции и приводить к резорбции кости [39]. Измерение этих цитокинов в слюне обеспечивает количественную меру текущих воспалительных процессов, позволяя врачам оценить тяжесть заболевания и соответствующим образом адаптировать вмешательства. В частности, тестирование слюны на эти цитокины может помочь различить активные и латентные формы пародонтита, гарантируя, что лечение направлено на правильную цель.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) — это семейство ферментов, которые расщепляют различные компоненты внеклеточного матрикса, такие как коллаген и эластин [40] (Таблица 1). ММП имеют решающее значение для ремоделирования тканей, но становятся вредными при чрезмерной экспрессии во время хронического воспаления, как это наблюдается при заболеваниях пародонта [41].

ММП-8 и ММП-9 особенно важны в контексте заболеваний пародонта. ММП-8 (также известная как коллагеназа-2) в основном вырабатывается нейтрофилами и участвует в разрушении коллагеновых волокон в соединительных тканях [42]. Повышенные уровни ММП-8 в слюне тесно связаны с активным заболеванием пародонта, отражая продолжающееся разрушение соединительных тканей и альвеолярной кости [43]. Аналогичным образом, ММП-9 участвует в деградации базальной мембраны и связана с прогрессированием заболеваний пародонта [42].

Наличие высоких концентраций ММП в слюне служит надежным индикатором разрушения тканей пародонта, позволяя врачам не только диагностировать активное заболевание, но и отслеживать реакцию на такие методы лечения, как скейлинг и выравнивание корней [44]. Например, снижение уровня ММП в слюне после терапии может указывать на успешное вмешательство, в то время как постоянно высокие уровни могут указывать на необходимость более агрессивной или дополнительной терапии [42].

Таблица 1. Биомаркеры слюны для стоматологии

Биомаркер	Описание	Преимущества	Проблемы и ограничения
Пролин-обогащенные белки (PRP)	Белки, которые помогают связывать кальций и фосфат для реминерализации эмали.	Поддержка целостности эмали. Ранняя диагностика кариеса	Колебания уровня PRP зависят от питания и гигиены полости рта.
МикроРНК (miRNAs)	Небольшие некодирующие РНК, влияющие на экспрессию генов в раковых клетках.	Ранняя диагностика рака полости рта. Прогностическая ценность.	Требуется стандартизация методов анализа. Высокие затраты на тесты.

Гистатины	Антимикробные пептиды, подавляющие рост патогенов, таких как <i>Streptococcus mutans</i> .	Поддержка естественной защиты от кариеса. Обнаружение патогенов.	Снижение уровня может зависеть от общего состояния здоровья.
Цитокины (например, IL-1β, TNF-α)	Провоспалительные белки, играющие ключевую роль в воспалении пародонта.	Точные показатели воспалительных процессов. Ранняя диагностика пародонтита.	Высокая вариабельность уровней. Требуется точная интерпретация данных
Матриксные металлопротеиназы (ММР)	Ферменты, разрушающие внеклеточный матрикс (например, ММР-8, ММР-9).	Хорошо коррелируют с активной стадией пародонтита. Мониторинг лечения.	Требуется повторные измерения для точной оценки. Могут колебаться по времени.

Слюнные биомаркеры кариеса зубов

Кариес зубов, обычно известный как «разрушение зубов», является одной из самых распространенных проблем со здоровьем полости рта во всем мире [45]. Это многофакторное заболевание, которое возникает в результате деминерализации зубной эмали из-за кислот, вырабатываемых бактериями в зубном налете [45]. Эти бактерии метаболизируют углеводы из рациона, вырабатывая органические кислоты, которые снижают pH в ротовой среде, что в конечном итоге приводит к разрушению эмали. Если его не лечить, кариес может прогрессировать до поражения дентина и пульпы, что потребует инвазивных методов лечения, таких как пломбирование, лечение корневых каналов или удаление зубов [46]. Поэтому «раннее выявление кариеса зубов» имеет решающее значение для предотвращения прогрессирования заболевания и необходимости более сложных стоматологических вмешательств.

Слюна, естественная жидкость в полости рта, играет важную роль в поддержании здоровья полости рта, буферизуя кислоты, способствуя реминерализации и выступая в качестве защиты от патогенов [47]. Недавние достижения в исследовании биомаркеров продемонстрировали, что биомаркеры слюны предлагают многообещающий подход к ранней диагностике кариеса зубов [34]. Эти биомаркеры могут дать представление о риске кариеса у человека, что позволяет реализовать персонализированные профилактические стратегии до того, как клинические симптомы станут очевидными [48].

Несколько компонентов слюны были идентифицированы как потенциальные биомаркеры для оценки риска кариеса [49]. К ним относятся ферменты, белки и определенные виды бактерий, которые отражают восприимчивость среды полости рта к развитию кариеса [49].

Слюнная амилаза — это фермент, который играет центральную роль в расщеплении углеводов, превращая крахмалы в более простые сахара, которые затем становятся источником пищи для бактерий полости рта [50]. Повышенный уровень слюнной амилазы связан с повышенным риском развития кариеса зубов. Связь между амилазой и риском развития кариеса в первую очередь обусловлена ее ролью в улучшении метаболизма углеводов, что способствует росту кариесогенных бактерий, в частности, *Streptococcus mutans* и видов *Lactobacillus* [51]. Более высокий уровень амилазы в слюне ускоряет расщепление пищевых крахмалов на ферментируемые сахара, которые кариесогенные бактерии могут метаболизировать с образованием кислот [52]. Эти кислоты снижают pH в среде полости рта, что приводит к деминерализации эмали. Мониторинг уровня слюнной амилазы может помочь предсказать риск развития кариеса у человека, особенно у пациентов с диетой, богатой углеводами. Повышенный уровень амилазы может служить предупреждающим признаком того, что для снижения риска развития кариеса необходимы изменения в рационе питания или усиленные профилактические меры, такие как лечение фторидами.

Два наиболее значимых вида бактерий, участвующих в образовании кариеса, — это виды *Streptococcus mutans* и *Lactobacillus* [53]. Эти бактерии считаются ключевыми биомаркерами кариеса зубов из-за их ацидогенных и ацидурных свойств, то есть они процветают в кислой среде и способствуют дальнейшему производству кислоты [54].

Streptococcus mutans является основным фактором возникновения кариеса зубов [53]. Он прилипает к поверхности зубов, образуя биопленки (зубной налет) и метаболизируя сахара с образованием молочной кислоты [55]. Кислотные побочные продукты этого процесса ферментации создают среду, благоприятную для деминерализации эмали. Наличие высоких уровней *Streptococcus mutans* в слюне тесно связано с повышенным риском развития кариеса. Рутинные анализы слюны могут количественно определить уровни *S. mutans*, что позволяет врачам выявлять пациентов, находящихся в группе риска, до образования полостей [56].

В то время как *Streptococcus mutans* играет важную роль на ранних стадиях формирования кариеса, виды *Lactobacillus* больше вовлечены в прогрессирование кариеса [57]. *Lactobacillus* процветают в кислой среде, которая создается по мере того, как кариес прогрессирует в более глубокие слои зуба. Их присутствие в большом количестве в слюне часто связано с более серьезными поражениями и распространением кариеса на дентин [58].

Помимо ферментов слюны и видов бактерий, pH слюны и ее буферная емкость являются критическими детерминантами риска кариеса [59]. Способность слюны нейтрализовать кислоты и поддерживать стабильный pH в полости рта имеет важное значение для предотвращения деминерализации и содействия реминерализации зубной эмали [60]. Постоянно низкий уровень pH слюны может указывать на среду,

благоприятствующую развитию кариеса, поскольку он отражает длительное присутствие кислот, вырабатываемых кариесогенными бактериями [61]. Эта кислая среда способствует деминерализации эмали.

Другие потенциальные биомаркеры слюны

Новые исследования продолжают изучать различные компоненты слюны, которые могут служить ценными биомаркерами для оценки риска кариеса зубов [47]. Слюна, будучи легкодоступной биологической жидкостью, предлагает неинвазивные средства для обнаружения биохимических изменений и микробного дисбаланса, связанного с развитием кариеса. Ниже приведены характеристики некоторых из ключевых биомаркеров слюны, включая белки богатые пролином (PRP), гистатины и др.

Белки богатые пролином (proline-rich proteins, PRP), представляют собой большое семейство слюнных белков, вырабатываемых околоушными и подчелюстными железами. PRP важны для поддержания целостности эмали [62]. Они играют важную роль в связывании кальция и фосфата, двух минералов, необходимых для реминерализации эмали. Создавая защитный барьер, PRP предотвращают деминерализацию, вызванную кислотами, вырабатываемыми в результате метаболизма бактерий [63].

Более низкие уровни PRP в слюне могут указывать на сниженную способность к восстановлению эмали и повышенную восприимчивость к кариесу зубов [64]. Мониторинг этих уровней может помочь выявить людей с более высоким риском, что позволит проводить целенаправленные профилактические меры, такие как реминерализационная терапия [65].

Гистатины — это антимикробные пептиды, обладающие способностью подавлять рост патогенов полости рта, включая стрептококки (mutans) которые являются основным фактором, способствующим кариесу зубов [66]. В дополнение к своим антибактериальным свойствам, гистатины помогают поддерживать здоровье тканей, способствуя заживлению ран и модулируя воспаление в полости рта. Снижение уровня гистатина в слюне может поставить под угрозу естественную защиту полости рта от кариесогенных бактерий, тем самым увеличивая риск кариеса [67]. Их истощение может быть маркером снижения антимикробной активности в среде полости рта.

Секреторный иммуноглобулин А (IgA) является преобладающим антителом в слюне, играя решающую роль в иммунном ответе на патогены полости рта [68]. Он помогает нейтрализовать кариесогенные бактерии, предотвращая их адгезию к поверхностям зубов, что является критическим этапом в образовании кариеса. Высокие уровни слюнного IgA связаны с надежной иммунной защитой от кариесогенных микроорганизмов, тогда как низкие уровни могут отражать ослабленный иммунный ответ, делая людей более склонными к развитию кариеса.

Слюнные биомаркеры рака полости рта

Рак полости рта, в частности плоскоклеточный рак полости рта (OSCC), является серьезной проблемой мирового здравоохранения, составляя значительную долю случаев рака головы и шеи. Несмотря на достижения в области лечения, прогноз для OSCC остается неблагоприятным, в основном из-за того, что заболевание часто диагностируется на поздних стадиях, когда лечение менее эффективно. Пятилетняя выживаемость при OSCC значительно выше, если заболевание обнаружено на ранней стадии; однако многие случаи остаются недиагностированными до тех пор, пока рак не прогрессирует, что подчеркивает необходимость более надежных, неинвазивных диагностических инструментов [69].

Традиционные методы диагностики, такие как визуальный осмотр и биопсия тканей, часто не позволяют выявить OSCC на ранних стадиях, когда он наиболее поддается лечению [70]. Эти методы также инвазивны, дороги и часто требуют специализированных знаний. В последние годы слюнные биомаркеры стали многообещающей неинвазивной альтернативой для раннего выявления OSCC [71]. Слюна представляет собой богатую среду для обнаружения биомаркеров, поскольку она содержит различные молекулярные компоненты, включая белки, ДНК, РНК и метаболиты, которые могут отражать наличие злокачественных новообразований [47]. Анализируя определенные биомаркеры в слюне, врачи могут улучшить раннее выявление OSCC, потенциально снижая показатели смертности и улучшая результаты лечения пациентов [72].

Несколько категорий биомаркеров слюны продемонстрировали потенциал для улучшения диагностики OSCC (Таблица 2). Среди наиболее перспективных — микроРНК (miRNA) и паттерны метилирования ДНК, которые оба дают представление о молекулярных механизмах, управляющих прогрессированием рака [73].

МикроРНК (миРНК) — это небольшие некодирующие молекулы РНК, которые регулируют экспрессию генов, связываясь с информационной РНК (мРНК) и предотвращая трансляцию определенных генов [73]. Нарушение регуляции микроРНК было связано с широким спектром видов рака, включая OSCC, где они влияют на ключевые процессы, такие как пролиферация клеток, дифференцировка, апоптоз и метастазирование [74]. Несколько микроРНК были идентифицированы в слюне пациентов с OSCC, что показало перспективность в качестве диагностических и прогностических биомаркеров [75].

Среди наиболее изученных miRNA, miR-21 сверхэкспрессируется при различных видах рака, включая OSCC. Он действует как онкоген, способствуя выживанию и пролиферации раковых клеток, воздействуя на гены-супрессоры опухолей, такие как PTEN и PDCD4. Повышенные уровни miR-21 в слюне коррелируют с наличием OSCC, что делает его ценным биомаркером для раннего выявления.

В отличие от miR-21, miR-125a часто подавляется при OSCC [76]. Считается, что эта miRNA действует как супрессор опухолей, регулируя гены, участвующие в прогрессировании клеточного цикла и апоптозе [77]. Низкие уровни miR-125a в слюне связаны с OSCC, и ее отсутствие может указывать на наличие злокачественности.

Объединение miR-125a с другими биомаркерами может улучшить диагностическую специфичность.

Еще один многообещающий биомаркер, miR-31, как правило, сверхэкспрессируется в OSCC и участвует в регуляции миграции и инвазии клеток [78]. Повышенные уровни miR-31 в слюне связаны с более агрессивными формами рака полости рта, и его присутствие может помочь выявить пациентов с риском метастазирования или рецидива [79].

Обнаружение miRNA в слюне предлагает неинвазивный, быстрый и экономически эффективный способ скрининга OSCC, особенно в группах высокого риска, таких как потребители табака и алкоголя. Исследования показали, что объединение нескольких miRNA в диагностической панели может повысить точность обнаружения OSCC. Например, было показано, что панель miR-21, miR-125a и miR-31 позволяет отличать пациентов с OSCC от здоровых людей с высокой чувствительностью и специфичностью, что делает ее мощным инструментом для ранней диагностики [80].

Метилирование ДНК — это эпигенетическая модификация, при которой метильная группа добавляется к молекуле ДНК, как правило, к остаткам цитозина в CpG-островках. При раке обычно наблюдаются aberrantные паттерны метилирования, что приводит к подавлению генов-супрессоров опухолей и активации онкогенов [81]. Эти изменения метилирования можно обнаружить в жидкостях организма, включая слюну, что обеспечивает неинвазивный метод выявления рака на ранней стадии (Таблица 2).

Ген p16 — это известный супрессор опухолей, участвующий в регуляции клеточного цикла [82]. При многих видах рака, включая OSCC, промоторная область p16 становится гиперметилированной, что подавляет его экспрессию и позволяет клеткам бесконтрольно делиться [83]. Обнаружение гиперметилированного p16 в ДНК слюны показало себя многообещающим в качестве раннего биомаркера OSCC. В исследованиях у пациентов с ранней стадией OSCC наблюдались повышенные уровни метилирования p16 в слюне, что позволяет предположить, что этот биомаркер можно использовать для раннего выявления до того, как станут очевидными клинические симптомы [84].

MGMT (O-6-метилгуанин-ДНК метилтрансфераза) является еще одним супрессором опухолей, который часто гиперметируется при раке [85]. MGMT играет важную роль в восстановлении ДНК, а его подавление посредством метилирования увеличивает восприимчивость клеток к мутациям [85]. Присутствие гиперметилированного MGMT в слюне было исследовано как потенциальный биомаркер OSCC [86]. Объединение метилирования MGMT с другими биомаркерами, такими как p16, может повысить точность диагностики, особенно при различении злокачественных новообразований от доброкачественных состояний.

Ген DAPK (протеинкиназа, ассоциированная со смертью клетки) участвует в апоптозе, и его гиперметилирование связано с различными видами рака, включая OSCC [87]. Повышенные уровни метилирования DAPK в ДНК слюны наблюдались у пациентов с OSCC, особенно с запущенным заболеванием. Этот биомаркер может не только помочь в диагностике OSCC, но и в мониторинге прогрессирования заболевания и ответа на лечение.

Помимо miRNA и метилирования ДНК, слюнные белки и цитокины также могут служить биомаркерами рака полости рта. Например, повышенные уровни интерлейкина-8 (IL-8) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α) связаны с OSCC, отражая воспалительную реакцию и микроокружение опухоли [88]. Измерение этих цитокинов в слюне может предоставить дополнительную информацию, повышая диагностические возможности молекулярных биомаркеров, таких как miRNA и метилированная ДНК [89].

Применение слюнных биомаркеров при раке полости рта все еще находится на ранних стадиях, но его потенциал значителен. По мере развития исследований, вероятно, будут разработаны диагностические панели, объединяющие несколько биомаркеров, таких как микроРНК, маркеры метилирования ДНК и белки, для повышения чувствительности и специфичности обнаружения OSCC. Кроме того, достижения в высокопроизводительных технологиях, таких как секвенирование следующего поколения и протеомика, позволят обнаружить новые биомаркеры, что еще больше расширит диагностические и прогностические возможности тестирования на основе слюны. Клинические испытания также необходимы для подтверждения эффективности слюнных биомаркеров в больших, разнообразных популяциях. Благодаря установлению стандартизированных протоколов для сбора, обработки и анализа слюны широкое внедрение этих биомаркеров в клиническую практику может стать реальностью.

Таблица 2. Слюнные биомаркеры рака полости рта

Биомаркер	Описание	Преимущества	Проблемы и ограничения
МикроРНК (miRNAs)	Небольшие некодирующие РНК, влияющие на экспрессию генов, связанных с раковыми процессами (miR-21, miR-125a, miR-31).	Ранняя диагностика рака полости рта (OSCC). Прогностическая ценность. Высокая чувствительность и специфичность.	Высокая стоимость анализа. Требуется стандартизация методов сбора и анализа. Ограниченная доступность в некоторых регионах.
Метилирование ДНК (p16, MGMT, DAPK)	Эпигенетические изменения, связанные с отключением генов-супрессоров опухолей через метилирование.	Обнаружение злокачественных изменений на ранних стадиях. Прогнозирование риска метастазов.	Требуется дорогие лабораторные методы. Возможны ложноположительные результаты при воспалениях или доброкачественных состояниях.

<p>Цитокины (например, IL-8, TNF-α)</p>	<p>Провоспалительные белки, отражающие воспалительную реакцию и опухолевую активность.</p>	<p>Показатели воспаления и опухолевой активности. Легко измеряются в слюне.</p>	<p>Низкая специфичность (повышение уровней при других воспалительных заболеваниях). Колебания уровней могут зависеть от общего состояния здоровья.</p>
<p>Циркулярные РНК (circRNAs)</p>	<p>Кольцевые некодирующие РНК, участвующие в регуляции экспрессии генов, связанных с раком.</p>	<p>Новые перспективные маркеры для ранней диагностики. Способность предсказать ответ на терапию.</p>	<p>Недостаточно клинических данных для повсеместного применения. Дорогие методы анализа.</p>
<p>Белки (например, Cyfra 21-1)</p>	<p>Белки, выделяемые опухолевыми клетками, которые могут быть обнаружены в слюне.</p>	<p>Специфичные для раковых процессов белки. Легкая и быстрая диагностика.</p>	<p>Низкая чувствительность на ранних стадиях рака. Возможные ложноположительные результаты при воспалениях.</p>

Жидкости десневой борозды (GCF)

Жидкости десневой борозды (GCF) является важной биологической средой, используемой для обнаружения биомаркеров, связанных со здоровьем полости рта, в частности, при диагностике и мониторинге заболеваний пародонта [90]. GCF представляет собой сывороткоподобную жидкость, которая выделяется из десневой борозды или пародонтальных карманов, окружающих зубы. Она содержит смесь иммунных клеток, ферментов, цитокинов и других молекул, что позволяет получить представление о местных воспалительных и иммунных реакциях в тканях пародонта.

Способность GCF отражать иммунный ответ хозяина и разрушение тканей делает его ценным неинвазивным диагностическим инструментом. Эту жидкость можно собирать легко и многократно, предлагая практичный метод мониторинга прогрессирования заболевания и ответа на лечение с течением времени. Ключевыми биомаркерами в GCF являются остеокальцин, С-концевой телопептид (CTX), рецептор активатора лиганда ядерного фактора каппа В (RANKL) и остеопротегерин (OPG) [91].

Остеокальцин и CTX являются общепризнанными маркерами метаболизма костей, в частности, обновления костной ткани. В контексте заболеваний пародонта

повышенные уровни этих биомаркеров в GCF указывают на активную резорбцию кости — ключевой признак пародонтита. Остеокальцин — это неколлагеновый белок, обнаруженный в костях и дентине, часто связанный с формированием костной ткани. Однако при заболеваниях пародонта его присутствие в GCF указывает на нарушенный метаболизм костей. СТХ, побочный продукт деградации коллагена, означает распад коллагена и резорбцию кости [92]. Мониторинг этих биомаркеров позволяет врачам оценивать активность заболевания, степень потери костной ткани и эффективность вмешательств, направленных на остановку или обращение вспять разрушения пародонта.

Баланс между рецептором активатора лиганда ядерного фактора каппа В (RANKL) и остеопротегерином (OPG) имеет решающее значение для регуляции активности остеокластов и ремоделирования костей [93]. RANKL способствует дифференциации и активации остеокластов, клеток, ответственных за резорбцию костей. OPG действует как рецептор-приманка, который связывается с RANKL, не давая ему стимулировать остеокласты и, таким образом, ингибируя резорбцию костей.

Повышенное соотношение RANKL/OPG в GCF часто наблюдается у людей с пародонтитом, отражая повышенную активность остеокластов и ускоренную потерю костной массы [94]. Это соотношение считается надежным индикатором тяжести пародонтита. Отслеживание изменений в соотношении RANKL/OPG может помочь контролировать прогрессирование заболевания и оценивать эффективность терапевтических стратегий, направленных на восстановление баланса между резорбцией и формированием костной ткани.

Помимо традиционных маркеров, исследователи постоянно идентифицируют новые биомаркеры в GCF, которые могли бы улучшить понимание механизмов заболеваний пародонта и повысить точность диагностики. Некоторые из них включают провоспалительные цитокины, матриксные металлопротеиназы (ММП), липополисахариды (ЛПС). Например, интерлейкин-1 β (IL-1 β), фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и интерлейкин-6 (IL-6) играют важную роль в воспалительной реакции. Повышенные уровни GCF часто коррелируют с разрушением тканей и активностью заболевания, и уровнями матричных металлопротеиназ (ММП), ответственных за деградацию внеклеточного матрикса [95]. Повышенные уровни ММП в GCF, особенно ММП-8 и ММП-9, связаны с разрушением тканей пародонта. Липополисахарид (LPS) как компонент клеточных стенок бактерий, LPS может стимулировать иммунный ответ, и его присутствие в GCF может указывать на бактериальную инвазию и инфекцию в тканях пародонта [96].

Использование биомаркеров GCF в клинической практике предлагает неинвазивный, экономически эффективный способ обнаружения ранних изменений в тканях пародонта до того, как произойдет значительная потеря костной ткани или другие необратимые повреждения. Анализ биомаркеров может направлять персонализированные планы лечения, оптимизировать терапевтические результаты и снижать необходимость в более инвазивных диагностических процедурах, таких как биопсия или рентгенография.

Комбинируя несколько биомаркеров GCF, врачи могут получить полное представление как о воспалительных, так и о костно-резорбтивных аспектах заболеваний пародонта, что позволит лучше прогнозировать прогрессирование заболевания и корректировать лечение с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Обсуждение

Исследование и применение новых биомаркеров при заболеваниях полости рта представляет собой значительный шаг вперед как в диагностической точности, так и в персонализации стратегий лечения. Поскольку здоровье полости рта тесно связано с системным здоровьем, потенциал биомаркеров для обеспечения раннего выявления, мониторинга прогрессирования заболевания и руководства терапевтическими вмешательствами открывает новое измерение в подходе врачей к охране здоровья полости рта. В этом обсуждении освещаются ключевые аспекты достижений в исследовании биомаркеров, с упором на их роль в лечении заболеваний пародонта, кариеса зубов и рака полости рта, а также их значение для персонализированного ухода.

Одним из наиболее убедительных преимуществ использования биомаркеров слюны и GCF является их способность обнаруживать заболевания на ранних стадиях [97]. Традиционные методы диагностики часто полагаются на выявление клинических симптомов, которые могут проявиться только после значительного повреждения тканей. Например, заболевания пародонта и кариес зубов могут прогрессировать в течение длительного времени, прежде чем клинические признаки станут заметными, и в этот момент повреждение может быть необратимым. Рак полости рта, особенно плоскоклеточный рак полости рта (OSCC), часто остается недиагностированным, пока не достигнет поздней стадии, что резко снижает выживаемость пораженных лиц [98]. К тому времени, когда традиционные методы диагностики, такие как рентгенография или биопсия, могут быть утрачены возможности для консервативного лечения.

Биомаркеры предлагают смену парадигмы в этом контексте. Выявляя молекулярные изменения, связанные с воспалением, разрушением тканей и микробным дисбалансом, биомаркеры позволяют врачам вмешиваться на самых ранних стадиях заболевания, до того, как наступит необратимое повреждение. При пародонтите биомаркеры, такие как IL-1 β , TNF- α и MMP в слюне или GCF, отражают продолжающееся разрушение тканей еще до того, как станут очевидными клинические симптомы, такие как рецессия десен, образование карманов или кровоточивость десен. Аналогичным образом, наличие остеокальцина, СТХ и соотношение RANKL/OPG в GCF могут сигнализировать об активной резорбции кости, обеспечивая ранний предупреждающий признак прогрессирования пародонтита.

В случае OSCC слюнные miRNA, такие как miR-21 и miR-125a, предлагают неинвазивный метод обнаружения рака на молекулярном уровне, задолго до появления видимых поражений или симптомов [99]. Такое раннее обнаружение может значительно улучшить показатели выживаемости, позволяя проводить более раннее и эффективное

лечение. Кроме того, использование биомаркеров в рамках рутинного скрининга, особенно для групп высокого риска (например, курильщиков и потребителей алкоголя), может предотвратить прогрессирование OSCC до поздних стадий, радикально улучшая результаты лечения пациентов.

Переход к персонализированному уходу является важной тенденцией в современной медицине, и здоровье полости рта не является исключением. Биомаркеры играют решающую роль в обеспечении этого перехода, предоставляя индивидуализированные сведения о риске заболевания пациента, его прогрессировании и реакции на лечение. Вместо того чтобы полагаться на подход «один размер подходит всем», врачи теперь могут адаптировать свои стратегии лечения к уникальным биологическим профилям своих пациентов.

Аналогично, при кариесе зубов биомаркеры, такие как уровень амилазы слюны, количество *Streptococcus mutans* и буферная емкость, могут информировать об индивидуальных профилактических стратегиях. Пациенту с повышенной амилазой слюны и высоким уровнем *S. mutans* могут помочь диетические изменения и более агрессивная фторидная терапия для противодействия повышенному риску развития кариеса. Отслеживая эти биомаркеры, врачи могут проводить целенаправленные вмешательства, которые не только решают существующие проблемы со здоровьем полости рта, но и предотвращают дальнейшее прогрессирование заболевания.

При раке полости рта предиктивные биомаркеры, такие как мутации TP53 и экспрессия PD-L1, могут определять решения о лечении, выявляя пациентов, которые могут плохо реагировать на традиционные методы лечения, такие как радиотерапия или химиотерапия. Эта информация позволяет исследовать альтернативные методы лечения, такие как иммунотерапия, тем самым повышая шансы на успешные результаты.

Область исследования биомаркеров стремительно развивается, чему способствуют достижения в области высокопроизводительных технологий, таких как секвенирование следующего поколения (NGS), протеомика и транскриптомика. Эти технологии позволили исследователям идентифицировать новые биомаркеры с большей точностью и более быстрыми темпами, чем когда-либо прежде. Использование NGS позволяет проводить комплексное профилирование РНК, ДНК и белков слюны, выявляя новые молекулярные мишени для диагностики заболеваний полости рта. Аналогичным образом, протеомика может идентифицировать биомаркеры на основе белков, участвующие в воспалительных и иммунных реакциях, предлагая дальнейшее понимание механизмов заболеваний.

По мере обнаружения большего количества биомаркеров становится все более очевидным, что ни один биомаркер не может дать полную картину заболевания. Вместо этого будущее за панелями биомаркеров — комбинациями нескольких биомаркеров, которые вместе предлагают более надежную и точную оценку состояний заболевания. Например, было показано, что сочетание miR-21, miR-125a и miR-31 повышает чувствительность и специфичность обнаружения OSCC по сравнению с использованием любого из этих биомаркеров по отдельности. Аналогично, при заболеваниях пародонта

оценка как воспалительных цитокинов, так и маркеров обновления костной ткани обеспечивает более полное понимание активности и прогрессирования заболевания.

Хотя перспективы диагностики на основе биомаркеров и персонализированного ухода очевидны, необходимо решить несколько проблем, прежде чем эти инструменты смогут быть широко внедрены в клиническую практику. Одной из основных проблем является стандартизация сбора, обработки и анализа слюны и GCF. Различия в методах сбора образцов, условиях хранения и аналитических методах могут привести к непоследовательным результатам, что затрудняет установление надежных диагностических критериев. Более того, интерпретация данных биомаркеров требует высокого уровня знаний, и клиницисты должны будут пройти обучение использованию этих новых диагностических инструментов.

Заключение

Интеграция биомаркеров в стоматологию предлагает революционный сдвиг в сторону более ранней, точной и персонализированной диагностики и лечения. Слюнные и GCF-биомаркеры, в частности, обеспечивают неинвазивные, экономически эффективные методы выявления заболеваний полости рта, таких как пародонтоз, кариес зубов и рак полости рта, до того, как клинические симптомы станут очевидными. Этот сдвиг в сторону диагностики на основе биомаркеров расширяет возможности врачей по адаптации профилактических и терапевтических стратегий, улучшая результаты лечения пациентов и снижая необходимость в более инвазивных вмешательствах.

По мере продолжения исследований разработка диагностических панелей, объединяющих несколько биомаркеров, таких как микроРНК, маркеры метилирования ДНК и провоспалительные цитокины, имеет большой потенциал для повышения чувствительности и специфичности обнаружения заболеваний полости рта. Высокопроизводительные технологии, такие как секвенирование следующего поколения и протеомика, позволят в дальнейшем открывать новые биомаркеры, обогащая диагностические и прогностические возможности тестов на основе слюны и GCF.

В заключение, применение биомаркеров в стоматологии знаменует собой значительный прогресс в области стоматологического здоровья, с потенциалом значительного снижения глобального бремени заболеваний полости рта. Раннее выявление, персонализированные планы лечения и целевые профилактические меры будут играть ключевую роль в улучшении результатов стоматологического здоровья и обеспечении того, чтобы пациенты получали наиболее эффективную помощь, адаптированную к их профилям риска.

Заглядывая вперед, можно сказать, что интеграция искусственного интеллекта (ИИ) и машинного обучения (МО) в исследования биомаркеров имеет большой потенциал. Алгоритмы ИИ могут анализировать сложные наборы данных биомаркеров, выявляя закономерности и корреляции, которые могут быть упущены традиционными аналитическими методами. Эти технологии могут повысить диагностическую точность панелей биомаркеров, позволяя принимать решения в режиме реального времени и более

точно планировать лечение. Кроме того, использование диагностики на месте оказания помощи (РОС) может ввести тестирование на основе биомаркеров в повседневную клиническую практику. Портативные устройства, способные обнаруживать биомаркеры слюны и GCF прямо у кресла, произведут революцию в стоматологической помощи, предоставляя немедленную диагностическую информацию, позволяя принимать решения о лечении в тот же день и сокращая необходимость в последующих визитах.

Конфликт интересов

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Разработка концепции – Нысанова Бахыт Жакеновна, Салиев Тимур Муйдинович.

Исполнение – Каметова Акмарал Боранбаевна, Тауыпк Нурсара, Ногаева Марал Газизовна

Обработка результатов - Каркабаева Карлыгаш Омирзаковна, Рузуддинов Туретай, Ногаева Марал Газизовна

Научная интерпретация результатов – Утепбергенов Алибек Даулетович, Тауыпк Нурсар

Написание статьи - Нысанова Бахыт Жакеновна, Салиев Тимур Муйдинович.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование: Отсутствует

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Silva M., Santos E. S., Pedroso C. M., Epstein J. B., Santos-Silva A. R., Kowalski L. P. Prevalence of oral diseases in patients under palliative care: a systematic review and meta-analysis // *Support Care Cancer*. – 2024. – Т. 32, № 9. – С. 607.
2. Higham J., Scannapieco F. A. Epidemiological associations between periodontitis and cancer // *Periodontology 2000*. – 2024.10.1111/prd.12599.
3. Nicolosi G., Donzella M., Polizzi A., Angjelova A., Santonocito S., Zanolli L., Annunziata M., Isola G. Early detection of cardiovascular risk markers through non-invasive ultrasound methodologies in periodontitis patients // *Open Medicine*. – 2024. – Т. 19, № 1. С. 20241003
4. Jacobs R., Fontenele R. C., Lahoud P., Shujaat S., Bornstein M. M. Radiographic diagnosis of periodontal diseases – Current evidence versus innovations // *Periodontology 2000*. – 2024. – Т. 95, № 1. – С. 51-69.
5. Chiesa-Estomba C. M., Mayo-Yanez M., Vaira L. A., Maniaci A., Feng A. L., Landa-Garmendia M., Cardin-Pereda A., Lechien J. R. Oral Cavity Cancer Secondary to Dental Trauma: A Scoping Review // *Biomedicines*. – 2024. – Т. 12, № 9.
6. Abdalla-Aslan R., Keegan R., Zadik Y., Yarom N., Elad S. Recent advances in cancer therapy-associated oral mucositis // *Oral Diseases*. – 2024.10.1111/odi.14999.
7. Corana M., Baima G., Iaderosa G., Franco F., Zhang J., Berta G. N., Romano F., Aimetti M. Salivary Proteomics for Detecting Novel Biomarkers of Periodontitis: A Systematic Review // *J Periodontal Res*. – 2024.10.1111/jre.13357.
8. Paqué P. N., Hjerpe J., Zuercher A. N., Jung R. E., Joda T. Salivary biomarkers as key to monitor personalized oral healthcare and precision dentistry: A scoping review // *Frontiers in Oral Health*. – 2022. – Т. 3.

9. Korgaonkar J., Tarman A. Y., Koydemir H. C., Chukkapalli S. S. Periodontal disease and emerging point-of-care technologies for its diagnosis // *Lab on a Chip*. – 2024. – Т. 24, № 14.
10. Goetz J. W., Rabinowits G., Kalman N., Villa A. A Review of Immunotherapy for Head and Neck Cancer // *J Dent Res*. – 2024. – Т. 103, № 12. – С. 1185-1196.
11. Torri M., Sandell A., Al-Samadi A. The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis // *Biomed Pharmacother*. – 2024. – Т. 180. – С. 117544.
12. Steigmann L., Kacarevic Z. P., Khoury J., Nagy K., Feres M. Integration of precision medicine into the dental care setting // *Frontiers in Dental Medicine*. – 2024. – Т. 5.
13. Gundelly M., Pusuluri S. V., Koduganti R. R., Ambati M., Chiluveru S., Chandaka M. Precision Medicine in Periodontics: A Literature Review // *Cureus*. – 2024. – Т. 16, № 9. – С. e68952.
14. Yilmaz B., Emingil G. Validating proteomic biomarkers in saliva: distinguishing between health and periodontal diseases // *Expert Rev Proteomics*. – 2024. – Т. 21, № 11. – С. 417-429.
15. Cirillo N. A Roadmap for the Rational Use of Biomarkers in Oral Disease Screening // *Biomolecules*. – 2024. – Т. 14, № 7. C/787
16. Ebersole J. L., Kirakodu S. S., Zhang X., Dawson D., 3rd, Miller C. S. Salivary microbiome and biomarker characteristics of diabetics with periodontitis // *Mol Oral Microbiol*. – 2024.10.1111/omi.12485.
17. Thomas J. T., Joseph B., Varghese S., Kamalasanan Vijayakumari B., Sorsa T., Mauramo M., Anil S., Waltimo T. Salivary advanced glycated end products, their receptors, and aMMP-8 in periodontitis patients with varying glycemic levels: A cross-sectional study // *J Periodontol*. – 2024.10.1002/JPER.24-0362.
18. Shinde D. B., Mahore J. G., Giram P. S., Singh S. L., Sharda A., Choyan D., Musale S. Microbiota of Saliva: A Non-invasive Diagnostic Tool // *Indian journal of microbiology*. – 2024. – Т. 64, № 2. – С. 328-342.
19. Krahel A., Hernik A., Dmitrzak-Weglarz M., Paszynska E. Saliva as Diagnostic Material and Current Methods of Collection from Oral Cavity // *Clinical Laboratory*. – 2022.10.7754/Clin.Lab.2022.211224.
20. Zhu M. Y., Chen D. Y., Ruan C. D., Yang P. H., Zhu J. R., Zhang R. X., Li Y. CircRNAs: A Promising Star for Treatment and Prognosis in Oral Squamous Cell Carcinoma // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Т. 24, № 18. C.14194
21. Gintoni I., Vassiliou S., Chrousos G. P., Yapijakis C., Iacomino G. Review of Disease-Specific microRNAs by Strategically Bridging Genetics and Epigenetics in Oral Squamous Cell Carcinoma // *Genes*. – 2023. – Т. 14, № 8.
22. Li Y., Li P., Liu Y., Geng W. A novel gene-based model for prognosis prediction of head and neck squamous cell carcinoma // *Heliyon*. – 2024. – Т. 10, № 8. – С. e29449.
23. Gupta S., Pandey P., Verma S., Verma A. p16, p53 and EGFR expression in head and neck squamous cell carcinoma and their correlation with clinicopathological parameters // *J Cancer Res Ther*. – 2024. – Т. 20, № 3. – С. 881-887.

24. Das D., Issac A. S., Sangala B. N., Jerry A., Jankar A., Jain T., Singh R. K. Longitudinal Study of Oral Precancerous Lesions: Transformation Rate and Predictive Markers for Malignancy // *J Pharm Bioallied Sci.* – 2024. – Т. 16, № Suppl 3. – С. S2555-S2557.
25. Galliera E., Massacesi L., Suardi V., de Vecchi E., Villa F., Yi Z., Suo G. R., Lovati A. B., Logoluso N., Romanelli M. M. C., Pellegrini A. V. sCD14-ST and Related Osteoimmunological Biomarkers: A New Diagnostic Approach to Osteomyelitis // *Diagnostics.* – 2024. – Т. 14, № 15. С. 1588
26. Xi Y. X., Negro M. V., Akagi K., Xiao W. H., Jiang B., Warner S. C., Dunn J. D., Wang J., Symer D. E., Gillison M. L. Noninvasive genomic profiling of somatic mutations in oral cavity cancers // *Oral Oncology.* – 2023. – Т. 140. С.106372.
27. Kirtane K., John M. S., Fuentes-Bayne H., Patel S. P., Mardiros A., Xu H., Ng E. W., Go W. Y., Wong D. J., Sunwoo J. B., Welch J. S. Genomic Immune Evasion: Diagnostic and Therapeutic Opportunities in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas // *Journal of Clinical Medicine.* – 2022. – Т. 11, № 24. С.7259.
28. Angjelova A., Jovanova E., Polizzi A., Laganà L., Santonocito S., Ragusa R., Isola G. Impact of Periodontitis on Endothelial Risk Dysfunction and Oxidative Stress Improvement in Patients with Cardiovascular Disease // *Journal of Clinical Medicine.* – 2024. – Т. 13, № 13. С.3781.
29. Klepzig K., Wendt J., Teusch L., Rickert C., Kordass B., Lotze M. Pain and salivary biomarkers of stress in temporomandibular disorders were affected by maxillary splints // *J Oral Rehabil.* – 2024. – Т. 51, № 6. – С. 1025-1033.
30. Zhao Z., Sun X., Cao L., Zhu C., He K., Hu X., Liu C., Feng Q., Qin Y. Salivary Proteome and Intact N-Glycopeptides Analysis Reveal Specific Signatures in Periodontitis // *J Proteome Res.* – 2024. – Т. 23, № 1. – С. 25-39.
31. Vala D., Shah J., Purba A. K., Mehta T., Mansata A. V., Almalki S. A., Makkad R. S. Salivary Interleukin-1 Levels in Oral Squamous Cell Carcinoma: A Case-Control Study // *J Pharm Bioallied Sci.* – 2024. – Т. 16, № Suppl 1. – С. S346-S348.
32. Paqué P. N., Herz C., Wiedemeier D. B., Mitsakakis K., Attin T., Bao K., Belibasakis G. N., Hays J. P., Jenzer J. S., Kaman W. E., Karpíšek M., Körner P., Peham J. R., Schmidlin P. R., Thurnheer T., Wegehaupt F. J., Bostanci N. Salivary Biomarkers for Dental Caries Detection and Personalized Monitoring // *Journal of Personalized Medicine.* – 2021. – Т. 11, № 3. С.235.
33. Erdem A., Eksin E., Senturk H., Yildiz E., Maral M. Recent developments in wearable biosensors for healthcare and biomedical applications // *Trac-Trends in Analytical Chemistry.* – 2024. – Т. 171. art. no. 117510.
34. Srinivasan S., Jeyakumar J., Devendiran M., Bhuvaneshwari M., Nachiappan N., Muthukumar R. S. Salivary Biomarkers in the Diagnosis of Oral Diseases // *Oral & Maxillofacial Pathology Journal.* – 2024. – Т. 15, № 1. – С. 91-98.
35. Kant K., Sahni A., Verma S., Chandela P., Janvi. A literature review on periodontitis and systemic diseases // *IP International Journal of Periodontology and Implantology.* – 2023. – Т. 8, № 2. – С. 94-96.

36. Deckers J., Anbergen T., Hokke A. M., de Dreu A., Schrijver D. P., de Bruin K., Toner Y. C., Beldman T. J., Spangler J. B., de Greef T. F. A., Grisoni F., van der Meel R., Joosten L. A. B., Merckx M., Netea M. G., Mulder W. J. M. Engineering cytokine therapeutics // *Nature Reviews Bioengineering*. – 2023. – Т. 1, № 4. – С. 286-303.

37. Gomes P. R. C., da Rocha M. D. R., de Lira J. A. S. P., Coelho F. A. D., Alves E. H. P., Nascimento H. M. S., de Oliveira S. M., Carmo R. R. D., Araújo H. T., da Silva F. R. P., Vasconcelos D. F. P. Salivary biomarkers present in patients with periodontitis without clinical distinction: findings from a meta-analysis // *Medicina Oral Patologia Oral Y Cirugia Bucal*. – 2023. – Т. 28, № 5. – С. E457-E466.

38. Neurath N., Kesting M. Cytokines in gingivitis and periodontitis: from pathogenesis to therapeutic targets // *Frontiers in Immunology*. – 2024. – Т. 15.

39. Lumbikananda S., Srithanyarat S. S., Mattheos N., Osathanon T. Oral Fluid Biomarkers for Peri-Implantitis: A Scoping Review // *International Dental Journal*. – 2024. – Т. 74, № 3. – С. 387-402.

40. Cabral-Pacheco G. A., Garza-Veloz I., Castruita-De la Rosa C., Ramirez-Acuña J. M., Perez-Romero B. A., Guerrero-Rodriguez J. F., Martinez-Avila N., Martinez-Fierro M. L. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Т. 21, № 24. C.9739.

41. Bakhsh A., Al-Abdulla N., Mannocci F., Allihaibi M., Moyes D., Proctor G., Niazi S. A. The Impact of Apical Periodontitis and Endodontic Treatment on Salivary Inflammatory Biomarkers: A Longitudinal Study // *Applied Sciences-Basel*. – 2023. – Т. 13, № 6. C.3952.

42. Luchian I., Goriuc A., Sandu D., Covasa M. The Role of Matrix Metalloproteinases (MMP-8, MMP-9, MMP-13) in Periodontal and Peri-Implant Pathological Processes // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Т. 23, № 3. C.1806.

43. Wu Z. N., Wang Y. T., Zhang Y. Q., Yi J. Z., Li Y. T., Wang J. S., Hu M., Wang D. Ultrasensitive detection of MMP-8 in saliva for monitoring periodontitis using an Immuno-CRISPR/Cas12a assay // *Sensors and Actuators B-Chemical*. – 2024. – Т. 417. C.136156

44. Checchi V., Maravic T., Bellini P., Generali L., Consolo U., Breschi L., Mazzoni A. The Role of Matrix Metalloproteinases in Periodontal Disease // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2020. – Т. 17, № 14. C.4923.

45. Pitts N. B., Zero D. T., Marsh P. D., Ekstrand K., Weintraub J. A., Ramos-Gomez F., Tagami J., Twetman S., Tsakos G., Ismail A. Dental caries // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2017. – Т. 3, № 1. C. 17030.

46. Sabharwal A., Stellrecht E., Scannapieco F. A. Associations between dental caries and systemic diseases: a scoping review // *BMC Oral Health*. – 2021. – Т. 21, № 1. C. 472.

47. Dongiovanni P., Meroni M., Casati S., Goldoni R., Thomaz D. V., Kehr N. S., Galimberti D., Del Fabbro M., Tartaglia G. M. Salivary biomarkers: novel noninvasive tools to diagnose chronic inflammation // *International Journal of Oral Science*. – 2023. – Т. 15, № 1. C.27

48. Antonelli R., Massei V., Ferrari E., Gallo M., Pertinhez T. A., Vescovi P., Pizzi S., Meleti M. Salivary Diagnosis of Dental Caries: A Systematic Review // *Current Issues in Molecular Biology*. – 2024. – Т. 46, № 5. – С. 4234-4250.

49. Ahmad P., Hussain A., Carrasco-Labra A., Siqueira W. L. Salivary Proteins as Dental Caries Biomarkers: A Systematic Review // *Caries Research*. – 2022. – Т. 56, № 4. – С. 385-398.
50. Peyrot des Gachons C., Breslin P. A. S. Salivary Amylase: Digestion and Metabolic Syndrome // *Current Diabetes Reports*. – 2016. – Т. 16, № 10. С. 102.
51. Parsaie Z., Rezaie P., Azimi N., Mohammadi N., Gadbail A. Relationship between Salivary Alpha-Amylase Enzyme Activity, Anthropometric Indices, Dietary Habits, and Early Childhood Dental Caries // *International Journal of Dentistry*. – 2022. – Т. 2022. – С. 1-7.
52. Surana M., Shah V., Acharya D. S. Assessing the Role of Salivary Alpha-Amylase in Dental Caries in Children aged 6–9 Years – A Cross-sectional Study // *Journal of Integrated Health Sciences*. – 2024. – Т. 12, № 1. – С. 69-72.
53. Forssten S. D., Björklund M., Ouwehand A. C. Streptococcus mutans, Caries and Simulation Models // *Nutrients*. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 290-298.
54. Liang N. L., Luo B. W., Sun I. G., Chu C. H., Duangthip D. Clinical Effects of Sugar Substitutes on Cariogenic Bacteria: A Systematic Review and Meta-Analysis // *International Dental Journal*. – 2024. – Т. 74, № 5. – С. 987-998.
55. Moradinezhad M., Montazeri E. A., Ashtiani A. H., Pourlotfi R., Rakhshan V. Biofilm formation of Streptococcus mutans, Streptococcus sanguinis, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, Lactobacillus casei, and Candida Albicans on 5 thermoform and 3D printed orthodontic clear aligner and retainer materials at 3 time points: an in vitro study // *Bmc Oral Health*. – 2024. – Т. 24, № 1. С.1107
56. Bostanghadiri N., Kouhzad M., Taki E., Elahi Z., Khoshbayan A., Navidifar T., Darban-Sarokhalil D. Oral microbiota and metabolites: key players in oral health and disorder, and microbiota-based therapies // *Frontiers in Microbiology*. – 2024. – Т. 15.
57. Spatafora G., Li Y. H., He X. S., Cowan A., Tanner A. C. R. The Evolving Microbiome of Dental Caries // *Microorganisms*. – 2024. – Т. 12, № 1. С.121
58. Uyar D. S., Güçlü A. Ü., Çelik E., Özgül B. M., Koçak A. A., Basustaoglu A. C. Evaluation of probiotics' efficiency on cariogenic bacteria: randomized controlled clinical study // *Bmc Oral Health*. – 2024. – Т. 24, № 1. С.886
59. Soundaram B., Murali C. R., Ajithkumar M., Anjali A., JothiPriya D., Vikraman S. Evaluation of oral microflora-related to dental caries and salivary pH in type II diabetic patients // *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. – 2024. – Т. 16. – С. 1843-1849.
60. Borsoeken A. G., Surmelioglu D. G. The Effect of Saliva and Dental Caries of the Patients with Hashimoto Thyroiditis on Cytokine Levels // *Nigerian Journal of Clinical Practice*. – 2024. – Т. 27, № 1. – С. 8-15.
61. Deshpande A. P., Ankola A. V., Sankeshwari R. M., Nagmoti M. B., Kabra L., Khot A. J. P., Kumar R. S. Oral Hygiene Status, Salivary and Microbiological Parameters Among Visually Impaired and Normal-Sighted Children After Specialized Oral Health Education: An Interventional Study // *Cureus Journal of Medical Science*. – 2024. – Т. 16, № 3. С. e56304
62. Flemming J., Hannig C., Hannig M. Caries Management-The Role of Surface Interactions in De- and Remineralization-Processes // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Т. 11, № 23. С.7044.

63. Pateel D. G. S., Gunjal S., Dutta S. Association of salivary statherin, calcium, and proline-rich proteins: A potential predictive marker of dental caries // *Contemporary Clinical Dentistry*. – 2022. – Т. 13, № 1. – С. 84-89.

64. Ali Alftaikhah S. A., Issrani R., Alnasser M., Almutairi H. A., Khattak O., Iqbal A., Prabhu N. Salivary Biomarkers in Periodontitis: A Scoping Review // *Cureus*. – 2023.10.7759/cureus.50207.

65. Strömberg N., Esberg A., Sheng N. F., Mårell L., Löfgren-Burström A., Danielsson K., Källestål C. eGenetic- and Lifestyle-dependent Dental Caries Defined by the Acidic Proline-rich Protein Genes and // *Ebiomedicine*. – 2017. – Т. 26. – С. 38-46.

66. Mai S., Mauger M. T., Niu L. N., Barnes J. B., Kao S., Bergeron B. E., Lin J. Q., Tay F. R. Potential applications of antimicrobial peptides and their mimics in combating caries and pulpal infections // *Acta Biomaterialia*. – 2017. – Т. 49. – С. 16-35.

67. Luong A. D., Buzid A., Luong J. H. T. Important Roles and Potential Uses of Natural and Synthetic Antimicrobial Peptides (AMPs) in Oral Diseases: Cavity, Periodontal Disease, and Thrush // *Journal of Functional Biomaterials*. – 2022. – Т. 13, № 4. C.175

68. Gul P., Celik N., Hanci H., Aydin T., Akgul N., Seven N. Analysis of Saliva and Gingival Crevicular Fluid Immunoglobulin a in Adults Having Different Caries Status // *Clinical and Experimental Health Sciences*. – 2022. – Т. 12, № 1. – С. 128-133.

69. Tan Y., Wang Z., Xu M., Li B., Huang Z., Qin S., Nice E. C., Tang J., Huang C. Oral squamous cell carcinomas: state of the field and emerging directions // *International Journal of Oral Science*. – 2023. – Т. 15, № 1. C.44

70. Wang S., Yang M., Li R., Bai J. Current advances in noninvasive methods for the diagnosis of oral squamous cell carcinoma: a review // *European Journal of Medical Research*. – 2023. – Т. 28, № 1. C.53

71. Zheng J., Chen K. X., Cai L. Y., Pan Y. Y., Zeng Y. A Potential biomarker for the early diagnosis of OSCC saliva and serum PrP© // *Journal of Cancer*. – 2024. – Т. 15, № 6. – С. 1593-1602.

72. Suri S., Boora G. S., Kaur R., Chauhan A., Ghoshal S., Pal A. Recent advances in minimally invasive biomarkers of OSCC: from generalized to personalized approach // *Frontiers in Oral Health*. – 2024. – Т. 5.

73. Balakittnen J., Ekanayake Weeramange C., Wallace D. F., Duijf P. H. G., Cristino A. S., Hartel G., Barrero R. A., Taheri T., Kenny L., Vasani S., Batstone M., Breik O., Punyadeera C. A novel saliva-based miRNA profile to diagnose and predict oral cancer // *International Journal of Oral Science*. – 2024. – Т. 16, № 1. C.14

74. Tiwari S., Pandey R., Kumar V., Das S., Gupta V., Nema R., Kumar A. miRNA genetic variations associated with the predisposition of oral squamous cell carcinoma in central Indian population // *Non-Coding Rna Research*. – 2024. – Т. 9, № 4. – С. 1333-1341.

75. Sukanth R., Priyadharshini R. J. r., Jayaraman S., Palati S. The Association of miRNA10a and Glucose Transporters in Oral Squamous Cell Carcinoma With Diabetes: A Pilot Study // *Cureus Journal of Medical Science*. – 2024. – Т. 16, № 1. C.e51752.

76. Koopaie M., Akhbari P., Fatahzadeh M., Kolahdooz S. Identification of common salivary miRNA in oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis // *BMC Oral Health*. – 2024. – Т. 24, № 1. С.8038.

77. Al Rawi N., Elmabrouk N., Abu Kou R., Mkadmi S., Rizvi Z., Hamdoon Z. The role of differentially expressed salivary microRNA in oral squamous cell carcinoma. A systematic review // *Archives of oral biology*. – 2021. – Т. 125. С. 105108.

78. Lin X. J., Wu W. Z., Ying Y. K., Luo J., Xu X. H., Zheng L. X., Wu W. L., Yang S. Q., Zhao S. K. MicroRNA-31: a pivotal oncogenic factor in oral squamous cell carcinoma // *Cell Death Discovery*. – 2022. – Т. 8, № 1. С.140

79. Mazumder S., Basu B., Ray J. G., Chatterjee R. MiRNAs as non-invasive biomarkers in the serum of Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC) and Oral Potentially Malignant Disorder (OPMD) patients // *Archives of oral biology*. – 2023. – Т. 147. С.105627.

80. Scholtz B., Horváth J., Tar I., Kiss C., Márton I. J. Salivary miR-31-5p, miR-345-3p, and miR-424-3p Are Reliable Biomarkers in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma // *Pathogens*. – 2022. – Т. 11, № 2. С.229

81. Nishiyama A., Nakanishi M. Navigating the DNA methylation landscape of cancer // *Trends in Genetics*. – 2021. – Т. 37, № 11. – С. 1012-1027.

82. Saxena P., Prasad S. Evaluation of p16 expression in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma // *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. – 2022. – Т. 26, № 3. – С. 376-381.

83. Saade-Rodríguez M. P., Guio-Gómez Y. D. Potentially Malignant Oral Disorders: Risk Factors and p16 INK4a Expression // *Iatreia*. – 2024. – Т. 37, № 2. – С. 188-199.

84. Rout T., Panda S. K., Shankar K. V., Kar D., Mohanty D. P., Agrawala S. Prevalence of HPV in Oral Squamous Cell Carcinoma Through p16 IHC: A Hospital-Based Study in Eastern India // *Nigerian Journal of Basic and Clinical Sciences*. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 132-136.

85. Fang Q. The Versatile Attributes of MGMT: Its Repair Mechanism, Crosstalk with Other DNA Repair Pathways, and Its Role in Cancer // *Cancers*. – 2024. – Т. 16, № 2. С.331

86. Padin-Iruegas E., Chamorro-Petronacci C. M., Sines-Cajade I., Lorenzo-Pouso A., Blanco-Carrión A., Pérez-Jardón A., Gándara-Vila P., Pérez-Sayans M. DNA Methylation by Bisulfite Next-Generation Sequencing for MLH1 and MGMT in Oral Squamous Cell Carcinomas and Potentially Malignant Disorders: An Integrative Analysis towards Field Cancerization // *Medicina-Lithuania*. – 2022. – Т. 58, № 7. С.878

87. Papadopoulos P., Zisis V., Andreadis D., Vahtsevanos K., Pouloupoulos A. Investigation of the Vascular-Endothelial Pattern of Expression of DAPK-1 in Oral Squamous Cell Carcinoma and Oral Potentially Malignant Disorders Through Immunohistochemistry // *Cureus Journal of Medical Science*. – 2024. – Т. 16, № 6. С.e63519.

88. Lu Z. Y., Liu J. Y., Wan Q., Wu Y., Wu W. Q., Chen Y. Y. Chemerin promotes invasion of oral squamous cell carcinoma by stimulating IL-6 and TNF- α production via STAT3 activation // *Molecular Biology Reports*. – 2024. – Т. 51, № 1. С.436.

89. Chang S. R., Chou C. H., Tu H. F., Liu C. J., Chang K. W., Lin S. C. The expression of immune co-stimulators as a prognostic predictor of head and neck squamous cell carcinomas

and oral squamous cell carcinomas // *Journal of Dental Sciences*. – 2024. – Т. 19, № 3. – С. 1380-1388.

90. Yoldas O., Nogueira A. V. B., Kantar P. M., Ziskoven P. C., Deschner J., Buduneli N. Gingival crevicular fluid levels of apelin correlates with clinical periodontal diagnosis // *Clinical Oral Investigations*. – 2023. – Т. 28, № 1. С.50

91. Alnazeh A. A., Kamran M. A., Aseeri Y., Alrwuili M. R., Aljabab M. A., Baig E. A., Hameed M. S. Levels of Inflammatory and Bone Metabolic Markers in the Gingival Crevicular Fluid of Individuals Undergoing Fixed Orthodontic Treatment in Comparison to Those Utilizing Invisalign // *Medicina-Lithuania*. – 2023. – Т. 59, № 12. С.2107

92. Ningombam A., Dhalla N., Palwankar P., Goyal A., Pandey R. Comparative Estimation of C-terminal Cross-linked Telopeptide of Type I Collagen Levels in Gingival Crevicular Fluid in Diabetic and Nondiabetic Patients with Chronic Periodontitis: A Prospective Clinical Study // *Journal of International Oral Health*. – 2023. – Т. 15, № 5. – С. 463-468.

93. Apatzidou D. A., Iliopoulos J. M., Konstantinidis A., Verma M., Hardy P., Lappin D. F., Nile C. J. Inflammatory and bone remodelling related biomarkers following periodontal transplantation of the tissue engineered biocomplex // *Clinical Oral Investigations*. – 2024. – Т. 28, № 7. С.361.

94. Berkün O., Findik Y., Akpınar O., Ay Z. Y., Baykul T. Evaluation of RANK, RANKL and OPG Levels in Gingival Crevicular Fluid After Surgically Assisted Rapid Maxillary Expansion // *Journal of Maxillofacial & Oral Surgery*. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 487-492.

95. Andronovici A. M., Caruntu I. D., Onofriescu M., Hurjui L. L., Giusca S. E., Covic A. S., Braescu R., Foia L. G. TNF- α , IL-1 β , MMP-8 Crevicular Profile in Patients with Chronic Kidney Disease and Periodontitis // *Applied Sciences-Basel*. – 2022. – Т. 12, № 2.

96. Leonov G., Salikhova D., Starodubova A., Vasilyev A., Makhnach O., Fatkhudinov T., Goldshtein D. Oral Microbiome Dysbiosis as a Risk Factor for Stroke: A Comprehensive Review // *Microorganisms*. – 2024. – Т. 12, № 8.

97. Wang J. Y., Hu C. M., Ma X. Y., Zhang Y. C., Zhang X. J., Hong X. H., Chen L., Wang Y. L., Wang J., Chen S. M., Zhang Q. H., Wu Y. T., Wu M. H., Chen Y. G., Song Z. C., Sun X. Y., Zhao S. F., Huang S. B. The role of oxidative stress biomarkers in the development of peri-implant disease: A systematic review and meta-analysis // *Journal of Dentistry*. – 2024. – Т. 146.

98. Toader S. V., Popa C., Sciuca A. M., Onofrei B. A., Branisteanu D. E., Costan V. V., Toader M. P., Hritcu O. M. C. Saliva as a Diagnostic Tool: Insights into Oral Cancer Biomarkers // *Romanian Journal of Oral Rehabilitation*. – 2024. – Т. 16, № 1. – С. 143-149.

99. Nguyen H., Nonaka T. Salivary miRNAs as auxiliary liquid biopsy biomarkers for diagnosis in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis // *Frontiers in Genetics*. – 2024. – Т. 15.

Сведения об авторах

Нысанова Бахыт Жакеновна - Профессор кафедры ортопедической стоматологии, к.м.н., профессор, КазНМУ г.Алматы, Казахстан, nisanbahit@mail.ru, ORCID 0000-0002-3989-4027

Кульманбетов Руслан Исатаевич – Заведующий кафедрой ортодонтии, к.м.н., доцент, КазНМУ г.Алматы, Казахстан, Kulmanbetov.r@kaznmu.kz, ORCID 0009-0007-3093-8824

Тлешев Мади Берикұлы - Ассистент профессора кафедры ортопедической стоматологии КазНМУ г.Алматы, Казахстан, madi_m.d@mail.ru, ORCID 0000-0002-2262-6376

Рузуддинов Туретай Бексаутович - Заведующий кафедрой детской стоматологии КазНМУ г.Алматы, Казахстан, Onaibekova.n@kaznmu.kz, ORCID 0009-0008-4742-0500

Каметова Ақмарал Боранбаевна - Ассистент кафедры ортопедической стоматологии КазНМУ г.Алматы, Казахстан, nisanbahit@mail.ru, ORCID 0000-0001-9753-1999

Утепбергенов Алибек Даулетович - Ассистент кафедры ортопедической стоматологии КазНМУ г.Алматы, Казахстан, nisanbahit@mail.ru, ORCID 0009-0008-9622-6704

Тауыпк Нұрсара - Ассистент кафедры ортопедической стоматологии, магистр КазНМУ г.Алматы, ntauрык@mail.ru, ORCID 0009-0000-1857-2304

Каркабаева Қарлығаш Әмирзақовна - Ассистент кафедры ортопедической стоматологии, магистр КазНМУ г.Алматы, Казахстан, Karkabaeva.k@mail.ru, ORCID 0009-0007-6793-2813

Ногаева Марал Газизовна - кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор (доцент), профессор кафедры ревматологии, КазНМУ, nogaeva.m@kaznmu.kz, ORCID 0000-0003-1182-5967

@Салиев Тимур Муйдинович - директор Научно-исследовательского института фундаментальной и прикладной медицины имени Б. Атчабарова (КазНМУ имени С. Асфендиярова, г.Алматы. Казахстан), tim.saliev@gmail.com, ORCID 0000-0001-5696-6363

Information about the authors

Nysanova Bakhyt Zhakenovna - Professor of the Department of Orthopedic Dentistry, PhD, Professor, KazNMU, Almaty, Kazakhstan, nisanbahit@mail.ru, ORCID 0000-0002-3989-4027

Kulmanbetov Ruslan Isatayevich - Head of the Department of Orthodontics, PhD, Associate Professor, KazNMU, Almaty, Kazakhstan, Kulmanbetov.r@kaznmu.kz, ORCID 0009-0007-3093-8824

Tleshev Madi Berikuly - Assistant Professor of the Department of Orthopedic Dentistry, KazNMU, Almaty, Kazakhstan, madi_m.d@mail.ru, ORCID 0000-0002-2262-6376

Ruzuddinov Turetai Beksautovich - Head of the Department of Pediatric Dentistry, KazNMU, Almaty, Kazakhstan, Onaibekova.n@kaznmu.kz, ORCID 0009-0008-4742-0500

Kametova Akmaral Boranbaevna - Assistant of the Department of Orthopedic Dentistry, KazNMU, Almaty, Kazakhstan, nisanbahit@mail.ru, ORCID 0000-0001-9753-1999

Utepbergenov Alibek Dauletovich - Assistant of the Department of Orthopedic Dentistry, KazNMU, Almaty, Kazakhstan, nisanbahit@mail.ru, ORCID 0009-0008-9622-6704

Taupyk Nursara - Assistant of the Department of Orthopedic Dentistry, Master of KazNMU, Almaty, Kazakhstan, ntaupyk@mail.ru, ORCID 0009-0000-1857-2304

Karkabaeva Karlygash Omirzakovna - Assistant of the Department of Orthopedic Dentistry, Master of KazNMU, Almaty, Kazakhstan, Karkabaeva.k@mail.ru, ORCID 0009-0007-6793-2813

Nogaeva Maral Gazizovna - MD, PhD, Associate Professor, Professor of the Department of Rheumatology, KazNMU, Almaty, Kazakhstan, nogaeva.m@kaznmu.kz, ORCID 0000-0003-1182-5967

@Saliev Timur Muidinovich - Director of the Research Institute of Fundamental and Applied Medicine named after B. Atchabarov (KazNMU, Almaty, Kazakhstan), tim.saliev@gmail.com, ORCID 0000-0001-5696-6363

Авторлар туралы ақпарат

Нысанова Бақыт Жакенқызы - Ортопедиялық стоматология кафедрасының профессоры, медицина ғылымдарының кандидаты, профессор, ҚазҰМУ, Алматы, Қазақстан, nisanbahit@mail.ru, ORCID 0000-0002-3989-4027

Құлманбетов Руслан Исатайұлы - Ортодонтия кафедрасының меңгерушісі, м.ғ.к., доцент, ҚазҰМУ, Алматы, Қазақстан, Kulmanbetov.r@kaznmu.kz, ORCID 0009-0007-3093-8824

Тілешев Мәди Берікұл - ҚазҰМУ, ортопедиялық стоматология кафедрасының ассистенті, Алматы, Қазақстан, madi_m.d@mail.ru, ORCID 0000-0002-2262-6376

Рузуддинов Төретай Бексауытұлы - ҚазҰМУ балалар стоматологиясы кафедрасының меңгерушісі, Алматы, Қазақстан, Onaibekova.n@kaznmu.kz, ORCID 0009-0008-4742-0500

Каметова Ақмарал Боранбайқызы - ҚазҰМУ, ортопедиялық стоматология кафедрасының ассистенті, Алматы, Қазақстан, nisanbahit@mail.ru, ORCID 0000-0001-9753-1999

Өтепбергенов Әлібек Дәулетұлы - ҚазҰМУ, ортопедиялық стоматология кафедрасының ассистенті, Алматы, Қазақстан, nisanbahit@mail.ru, ORCID 0009-0008-9622-6704

Тауық Нұрсара - Ортопедиялық стоматология кафедрасының ассистенті, Алматы қ., ҚазҰМУ магистрі, ntaupyk@mail.ru, ORCID 0009-0000-1857-2304

Қарқабаева Қарлығаш Өмірзаққызы - Ортопедиялық стоматология кафедрасының ассистенті, ҚазҰМУ магистрі, Алматы, Қазақстан, Karkabaeva.k@mail.ru, ORCID 0009-0007-6793-2813

Ноғаева Марал Ғазизқызы - м.ғ.к., доцент, ҚазҰМУ, ревматология кафедрасының профессоры, Алматы, Қазақстан, nogaeva.m@kaznmu.kz, ORCID 0000-0003-1182-5967

@Салиев Тимур Муйдинович - Б. Атчабаров атындағы Іргелі және қолданбалы медицина ғылыми-зерттеу институтының директоры (ҚазҰМУ, Алматы, Қазақстан), tim.saliev@gmail.com, ORCID 0000-0001-5696-6363

NEW BIOMARKERS FOR DIAGNOSTICS OF ORAL DISEASES: LITERATURE REVIEW

B.Zh. NYSANOVA, R.I. KULMANBETOV, A.B. KAMETOVA,
T.B. RUZUDDINOV, A.D. UTEPBERGENOV, K.O. KARKABAEVA,
M.B. TLESHEV, N. TAUPYK, M.G. NOGAEVA, T.M. SALIEV

Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Oral diseases such as periodontal disease, dental caries, and oral cancer are significant public health problems that affect not only oral health but also the entire body. Traditional diagnostic methods often detect these diseases only at late stages, which limits treatment options and outcomes. The advent of biomarkers, biological molecules found in biological fluids such as saliva and gingival crevicular fluid (GCF), offers promising opportunities for early non-invasive diagnosis, prognosis, and personalized treatment. This review examines the role of biomarkers in the diagnosis of oral diseases, focusing on their ability to detect pathologies at early stages. Salivary biomarkers such as proline-rich proteins (PRPs) and microRNAs (miRNAs) have already shown promise in identifying the risk of dental caries and early oral squamous cell carcinoma (OSCC). GCF biomarkers such as RANKL/OPG ratio and cytokines enable clinicians to monitor periodontal disease progression and customize treatment plans. The integration of high-throughput technologies and artificial intelligence in biomarker research further enhances diagnostic accuracy and personalized care. The aim of this review is to analyse and discuss in detail the use of modern biomarkers of oral diseases. Particular attention is paid to salivary and gingival crevicular fluid (GCF) biomarkers, which are promising tools for the diagnosis of various pathologies, including cancer. These biomarkers have high potential for early detection, monitoring of disease progression, and evaluation of the effectiveness of therapeutic interventions.

Keywords: biomarkers; saliva; oral cancer; caries; microRNA

АУЫЗ АУРУЛАРЫНЫҢ ДИАГНОЗЫНДАҒЫ ЖАҢА БИОМАРКЕРЛЕР: ӘДЕБИ ШОЛУ

Б.Ж. НЫСАНОВА, Р.И. ҚҰЛМАНБЕТОВ, А.Б. КАМЕТОВА,
Т.Б. РУЗУДДИНОВ, Ә.Д. ӨТЕПБЕРГЕНОВ, Қ.О. ҚАРҚАБАЕВА,
М.Б. ТІЛЕШЕВ, Н. ТАУПЫҚ, М.Г. НОҒАЕВА, Т.М. САЛИЕВ

С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Түйіндеме

Пародонт ауруы, тіс кариесі және ауыз қуысының қатерлі ісігі сияқты ауыз қуысы аурулары ауыз қуысының денсаулығына ғана емес, бүкіл денеге әсер ететін маңызды денсаулық проблемалары болып табылады. Дәстүрлі диагностикалық әдістер көбінесе бұл ауруларды тек соңғы кезеңде анықтайды, бұл емдеу мүмкіндіктері мен нәтижесін шектейді. Биомаркерлердің пайда болуы - сілекей және қызыл иектің кревикулярлық сұйықтығы (GCF) сияқты дене сұйықтықтарында кездесетін биологиялық молекулалар - ерте инвазивті емес диагностика, болжау және жеке емдеу үшін перспективалы мүмкіндіктер ұсынады. Бұл шолуда ауыз қуысының ауруларын диагностикалаудағы биомаркерлердің рөлі зерттеледі, олардың патологияны ерте кезеңде анықтау қабілетіне назар аударылады. Пролинге бай протеиндер (PRPs) және микроРНК (миРНК) сияқты сілекей биомаркерлері тіс кариесінің және ерте сатыдағы ауыз қуысының скамозды жасушалық карциномасының (OSCC) қаупін анықтайтыны көрсетілген. RANKL/OPG қатынасы және цитокиндер сияқты GCF биомаркерлері клиницистерге пародонт ауруларының дамуын бақылауға және емдеу жоспарларын сәйкестендіруге мүмкіндік береді. Жоғары өнімді технологиялар мен жасанды интеллектті биомаркерді зерттеуге біріктіру диагностикалық дәлдікті және жеке күтімді одан әрі жақсартады. Бұл шолудың мақсаты - ауыз қуысының аурулары үшін қазіргі биомаркерлердің қолданылуын егжей-тегжейлі талдау және талқылау. Әртүрлі патологияларды, соның ішінде қатерлі ісіктерді диагностикалаудың перспективалы құралдарын білдіретін сілекей мен қызыл иектің кревикулярлық сұйықтығының (GCF) биомаркерлеріне ерекше назар аударылады. Бұл биомаркерлер ерте анықтау, аурудың дамуын бақылау және терапевтік араласулардың тиімділігін бағалау үшін жоғары әлеуетке ие.

Түйінді сөздер: биомаркерлер; сілекей; ауыз қуысының қатерлі ісігі; кариес; микроРНК