

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В СЛЮНЕ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Бурмистрова Л.Ф.¹, Борисова Е.А.¹, Петров М.В.¹, Тимофеев Д.М.¹, Бурмистров М.Е.¹

¹ ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, e-mail: pt@pnzgu.ru

Хроническая ишемическая болезнь сердца занимает лидирующие позиции среди причин инвалидности, смертности и снижения трудоспособности в мировом масштабе. При всей доступности традиционных диагностических методов, включающих клиническое обследование, электрокардиографию, нагрузочные пробы и инвазивную коронароангиографию, необходимость в разработке малоинвазивных, доступных и экономически эффективных подходов для ранней диагностики заболевания является первоочередной задачей, при этом слюна как биологический материал привлекает особое внимание благодаря своей неинвазивности и наличию в ней маркеров воспаления, которые потенциально способны отражать патологические процессы, происходящие при ишемической болезни сердца. Целью исследования было провести систематизацию и критический анализ современных данных относительно клинической значимости маркеров воспаления в слюне при диагностике хронической ишемической болезни сердца. Поиск соответствующих исследований был произведен в электронных базах данных PubMed и eLIBRARY.RU за период с 2015 по 2025 гг. Всего были проанализированы 113 научных работ, после исключения дублирующих и нерелевантных записей в статью включены 50 исследований и проведен анализ их результатов. Слюна как диагностическая среда представляет собой перспективный источник воспалительных биомаркеров, играющих ключевую роль в оценке кардиоваскулярного риска и в ранней детекции ишемической болезни сердца. Ассоциация между системным воспалением и атерогенезом подчеркивает значимость мониторинга таких провоспалительных медиаторов, как С-реактивный белок, матриксные металлопротеиназы, лейкотриен В4, гомоцистеин, кортизол. Кроме того, необходимо учитывать уровни адипонектина, обладающего противовоспалительным и кардиопротективным действием. Неинвазивный характер сбора слюны открывает новые горизонты в скрининговых исследованиях и динамическом наблюдении за пациентами. Однако сохраняются проблемы с вариативностью, стандартизацией и валидацией измерений, что требует дальнейших научных исследований в данном направлении для практического применения результатов.

Ключевые слова: маркеры воспаления, биомаркеры слюны, ишемическая болезнь сердца, гомоцистеин, диагностика.

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF INFLAMMATORY MARKERS IN SALIVA IN THE DIAGNOSIS OF CHRONIC CORONARY HEART DISEASE

Burmistrova L.F.¹, Borisova E.A.¹, Petrov M.V.¹, Timofeev D.M.¹, Burmistrov M.E.¹

¹ Penza State University, Penza, e-mail: pt@pnzgu.ru

Chronic coronary heart disease occupies a leading position among the causes of disability, mortality and disability worldwide. Despite the availability of traditional diagnostic methods, including clinical examination, electrocardiography, stress tests and invasive coronary angiography, the need to develop minimally invasive, affordable and cost-effective approaches for early diagnosis of the disease is a priority, while saliva, as a biological material, attracts special attention due to its non-invasiveness and the presence of inflammatory markers in it, which are potentially capable of reflect the pathological processes occurring in coronary heart disease. The aim of the study is to systematize and critically analyze current data on the clinical significance of inflammatory markers in saliva in the diagnosis of chronic coronary heart disease. The relevant research was searched in the electronic databases PubMed and eLibrary.RU for the period from 2015 to 2025 A total of 113 scientific papers were analyzed, after excluding duplicate and irrelevant entries, 50 studies were included in the article and their results were analyzed. Saliva, as a diagnostic medium, is a promising source of inflammatory biomarkers that play a key role in assessing cardiovascular risk and in early detection of coronary heart disease. The association between systemic inflammation and atherogenesis highlights the importance of monitoring pro-inflammatory mediators such as C-reactive protein, matrix metalloproteinases, leukotriene B4, homocysteine, and cortisol. In addition, it is necessary to take into account the levels of adiponectin, which has anti-inflammatory and cardioprotective effects. The non-invasive nature of saliva collection opens up new horizons in screening studies and dynamic patient monitoring. However, problems remain with the variability, standardization and validation of measurements, which requires further scientific research in this area for practical application of the results.

Keywords: markers of inflammation, biomarkers of saliva, coronary heart disease, homocysteine, diagnosis.

Введение

Хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС) по праву занимает лидирующие позиции среди причин инвалидности, смертности и снижения трудоспособности в мировом масштабе [1]. Главную роль в развитии и прогрессировании ХИБС играет атеросклероз, который, по сути, является многоочаговым, хроническим, иммуновоспалительным заболеванием, развивающимся в результате постоянного взаимопотенцирования процессов, протекающих в артериальной стенке, с участием клеточных и гуморальных факторов [2, 3]. При всей доступности традиционных диагностических методов, включающих клиническое обследование, электрокардиографию, нагрузочные пробы и инвазивную коронароангиографию, необходимость в разработке малоинвазивных, доступных и экономически эффективных подходов для ранней диагностики заболевания является первоочередной задачей [4]. Слюна как биологический материал привлекает особое внимание благодаря своей неинвазивности и наличию в ней маркеров воспаления (С-реактивного белка, матриксных металлопротеиназ, лейкотриена В₄, гомоцистеина, кортизола, а также адипонектина), которые потенциально способны отражать патологические процессы, происходящие при ХИБС [5].

Цель исследования – провести систематизацию и критический анализ современных данных относительно клинической значимости маркеров воспаления в слюне при диагностике хронической ишемической болезни сердца.

Материалы и методы исследования

Для проведения комплексного обзора в базах данных Pubmed и Elibrary.ru произведен поиск соответствующих исследований за 2015–2025 гг. по ключевым словам: «маркеры воспаления», «воспаление и атеросклероз», «слюна», «биомаркеры слюны», «сердечно-сосудистые заболевания и их диагностика», «С-реактивный белок», «ММР», «ЛТВ₄». Всего были проанализированы 113 источников литературы, из них в статье использованы 50.

Результаты исследования и их обсуждение

Прогностическая ценность слюнных маркеров воспаления при ХИБС. Атерогенез представляет собой многофакторный патологический процесс, обусловленный взаимодействием различных факторов риска, включая метаболические, гемодинамические, химические и инфекционные [6]. Исходные этапы атерогенеза характеризуются эндотелиальной дисфункцией, повышенной проницаемостью сосудистой стенки и инфильтрацией моноцитов, трансформирующихся в макрофаги, и Т-лимфоцитов в интиму. Эта продолжительная воспалительная реакция способствует формированию атеросклеротических бляшек с последующим развитием ХИБС. Циркулирующие

провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-6 (*IL-6*), интерлейкин-8 (*IL-8*) и С-реактивный белок (*CRP*), являются важными индикаторами атеросклероза и ХИБС [7]. *CRP*, белок острой фазы, синтезируемый гепатоцитами, служит широко используемым биомаркером сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [8]. Длительный период полувыведения, стабильные уровни в плазме крови, незначительные циркадные колебания и доступность высокочувствительных методов определения делают *CRP* привлекательным маркером хронического воспаления [9, 10]. Повышенная концентрация *CRP* в сыворотке крови является валидированным фактором риска ХИБС [11]. Несмотря на то что *CRP* может пассивно проникать в десневую жидкость и слюну вследствие экссудации, его концентрации в ротовой полости существенно ниже, чем в системном кровотоке [12, 13]. Тем не менее, ряд работ демонстрируют взаимосвязь между уровнями *CRP* в сыворотке и слюне [10, 14], а также корреляцию между слюнным *CRP* и параметрами сосудистого поражения, такими как среднее артериальное давление, пульсовое давление, скорость распространения пульсовой волны и толщина комплекса интима-медиа [15]. У пациентов с ХИБС отмечается более высокая частота выявления положительного теста на *CRP* в слюне в сравнении с контрольной группой здоровых лиц [16]. Растущее число исследований указывают на взаимозависимость между заболеваниями пародонта и наличием в слюне биомаркеров, ассоциированных с атеросклерозом [17, 18, 19].

В развитии ХИБС существенную роль играют лейкоцитарные ферменты, которые, высвобождаясь во внеклеточную среду, обуславливают цитотоксическое воздействие на эндотелиальные клетки и кардиомиоциты. Наиболее выраженным повреждающим потенциалом обладают матриксные металлопротеиназы (*MMP*), а именно коллагеназа-2 (*MMP-8*) и желатиназы (*MMP-2* и *MMP-9*) [20]. В научной литературе подчеркивается прогностическая и диагностическая значимость этих биомаркеров в патогенезе ССЗ [19, 21]. Зафиксированы повышенные концентрации *MMP-8* в слюне у лиц, перенесших кардиохирургические вмешательства [22]. У пациентов с пародонтитом обнаружена взаимосвязь между высоким содержанием *MMP-8* и окружностью талии, артериальным давлением и уровнем триглицеридов, что указывает на вероятную пригодность *MMP-8* для отслеживания кардиоваскулярного риска [23]. Объем данных о влиянии *MMP-2* на течение хронической ИБС ограничен. Ряд исследований демонстрируют взаимосвязь концентрации *MMP-9* с тяжестью атеросклеротического поражения [24]. Проведенный анализ соответствия уровней *MMP-9* в слюне и плазме у пациентов с ХИБС (как в покое, так и после физической активности) выявил корреляцию между показателями маркера в разных состояниях, однако связь между уровнями *MMP-9* в слюне и плазме практически отсутствовала [25]. Обнаружена

прямая зависимость между *MMP-9* и активностью *CRP*, что представляет клиническую важность для комплексной оценки пероральных биомаркеров [26].

Биоактивные липиды (нейтральные липиды, полярные липиды, церамиды, гликолипиды и фосфолипиды) играют ключевую роль как в поддержании, так и в разрешении воспалительных процессов. Они участвуют в модуляции множества реакций, связанных с воспалением, и могут быть активно вовлечены в патогенез атеросклероза [27]. Лейкотриены, являющиеся провоспалительными медиаторами и продуктами метаболизма арахидоновой кислоты, участвуют в процессе атерогенеза [28]. Исследований, посвященных изучению уровня лейкотриена В4 (*LTB4*) в слюне при ХИБС, крайне мало [22]. Большая часть научных публикаций сфокусирована на анализе *LTB4* в крови и моче, где зафиксирована гиперпродукция данного маркера при ХИБС [28, 29]. Ограниченное количество исследований демонстрирует, что уровень *LTB4* может быть повышен в слюне у пациентов с пародонтитом [30].

Гомоцистеин (*Hcy*) – это промежуточная аминокислота, формирующаяся в ходе метаболизма метионина в цистеин [31]. В последние годы многочисленные исследования продемонстрировали, что *Hcy* способен повреждать эндотелий посредством разнообразных механизмов, что может являться ключевым фактором в патогенезе атеросклероз-ассоциированных заболеваний [32]. Хотя конкретный механизм эндотелиальной дисфункции, обусловленный *Hcy*, до конца не установлен, он предположительно связан с индукцией воспаления и гибелью клеток, нарушением продукции оксида азота, генерацией активных форм кислорода и окислительным стрессом, клеточным гипометилированием, гомоцистеинилированием белков и аномальным метаболизмом липидов [32]. Факторами, провоцирующими повышение уровня *Hcy* в плазме крови, являются генетическая предрасположенность (недостаточность цистатионин-бета-синтазы), дефицит витаминов группы В (*B6*, *B12*) и фолатов, табакокурение, фармакологическое воздействие, демографические характеристики и ряд нозологий (дисфункция щитовидной железы, псориаз, сахарный диабет, хроническая болезнь почек) [32, 33]. В ряде работ указано, что средние концентрации *Hcy* в плазме и слюне значимо выше у пациентов с ХИБС по сравнению с контрольной группой [34]. В другом исследовании было отмечено, что уровни *Hcy* в слюне как в группе пациентов с ХИБС, так и в группе здоровых лиц были значительно ниже, чем в сыворотке крови. Одним из возможных объяснений этого является тот факт, что *Hcy*, представляющий собой слаболипофильное соединение, в значительных объемах связывается с плазменными протеинами, вследствие чего снижается его диффузия в слюну [35].

Кортизол – стероидный гормон, продуцируемый корой надпочечников в результате как острой, так и хронической реакции на стресс, в настоящее время не включен в рутинную

оценку риска развития ССЗ и требует дальнейшего изучения [36, 37]. Тем не менее, некоторые исследования с участием взрослых и подростков свидетельствуют, что отклонения в суточном ритме кортизола ассоциированы с кардиологическими патологиями, такими как артериальная гипертензия и острый коронарный синдром, а также с центральным ожирением, дислипидемией и инсулинорезистентностью [38, 39]. В слюне присутствует исключительно свободный кортизол, поэтому применение данного перорального биомаркера для клинической стратификации сердечно-сосудистого риска может быть более подходящим методом, чем измерение общего кортизола в сыворотке крови [36].

В развитии ХИБС ожирение выступает одним из значимых факторов риска. Ключевым элементом, лежащим в основе патофизиологической связи между ожирением и ХИБС, является уровень адипонектина – пептидного гормона, преимущественно секретируемого жировой тканью [40]. Адипонектин обладает противовоспалительными, антифибротическими и антиоксидантными свойствами. Многочисленные исследования на людях убедительно продемонстрировали, что гипoadипонектинемия связана с неблагоприятными сердечно-сосудистыми и метаболическими событиями, такими как гипертоническая болезнь и сахарный диабет 2-го типа [41, 42]. Установлено, что воспалительная активность крови не взаимосвязана с концентрацией сывороточного адипонектина [41].

Преимущества слюны как диагностической среды. Цельная слюна, секретируемая тремя крупными (околоушной, подчелюстной, подъязычной) и многочисленными мелкими слюнными железами слизистой оболочки полости рта, представляет собой сложную биологическую субстанцию. К ее составу, помимо собственных секретов, добавляются компоненты десневой кремневой жидкости, микробы зубного налета и пищевые остатки [43, 44]. Хотя большинство компонентов слюны схожи с компонентами крови, отличия в концентрациях указывают на то, что слюна не является простым ультрафильтратом плазмы. Биологические маркеры попадают в слюну посредством клеточной диффузии, активного транспорта, ультрафильтрации в слюнных железах и/или через десневую борозду [45, 46]. Благодаря этому слюна, подобно крови, служит индикатором физиологического и патологического состояния организма. Она обладает значительными преимуществами для биомедицинских исследований. Во-первых, методы ее забора неинвазивны. Легкая доступность слюны позволяет проводить многочисленные анализы без дискомфорта, характерного для взятия венозной крови. Многократный отбор проб дает возможность отслеживать динамику интересующих биомаркеров под влиянием экспериментальных воздействий, избегая повторных инвазивных процедур. Методы сбора включают пассивное накопление слюны в контейнер, использование абсорбирующих материалов (ватных тампонов, салфеток) или аспирационных приборов. Минимальный риск и простота получения

достаточного объема материала делают слюну идеальным образцом для исследования уязвимых категорий населения (новорожденных, лиц пожилого возраста), а также людей, которым приходится сдавать образцы крови еженедельно или даже ежедневно (например, пациентов, принимающих препараты с серьезными побочными эффектами, такие как метотрексат и варфарин). Помимо этого, риск заражения гематогенными инфекциями (вирусом иммунодефицита человека, гепатитом) при работе со слюной существенно ниже, чем при работе с кровью [47].

Во-вторых, слюна идеально подходит для диагностики в контексте *POC* (*point of care* – анализ по месту лечения). Возможность оценки здоровья на основе биомаркеров наиболее эффективна, когда отражает текущий социальный контекст. Простота сбора, хранения и транспортировки проб обусловила популярность слюнных тестов, особенно в отдаленных регионах, развивающихся странах и в условиях мобильных медицинских бригад. *POC*-подход расширил возможности проведения исследований в естественной обстановке – дома, в школе, стационаре, полевых условиях. Учитывая суточные колебания многих биомаркеров, *POC*-методика позволяет осуществлять забор в оптимальное время (утром, вечером), исключая необходимость посещения клиники или длительного пребывания в стационаре [47].

Текущие ограничения в лабораторной оценке пероральных биомаркеров и пути их преодоления. Интеграция пероральных биомаркеров в повседневную клиническую практику, несмотря на их диагностическую ценность, сопряжена с рядом препятствий, требующих решения.

1. Недостаток унификации методологий: Отсутствие стандартизации в сборе, обработке, хранении и анализе слюнных образцов является серьезной проблемой. Вариативность в методах сбора (пассивное слюнотечение, использование специализированных устройств, полоскание или взятие мазков), условиях хранения (температура, продолжительность), обработки (центрифугирование, фильтрация) и аналитических процедурах (иммуноферментный анализ, электрохимические и хроматографические техники, масс-спектрометрия) может существенно влиять на концентрации биомаркеров, обуславливая несоответствие результатов между различными исследованиями [48].

2. Индивидуальная вариабельность: Колебания скорости саливации, зависящие от ряда факторов, таких как возраст, пол, генетические особенности, образ жизни и гигиена ротовой полости, существенно разнятся между индивидуумами [49]. Так, исследования демонстрируют, что употребление табака и диета (особенно продукты с высоким содержанием углеводов) связаны с изменениями микробиоты и общего состояния полости рта, что влияет на показания биомаркеров [50]. Эта гетерогенность способна снижать точность и надежность

получаемых результатов, потенциально дискредитируя клиническую применимость анализа слюны.

3. *Нормативно-экономические барьеры:* Юридические сложности, связанные с внедрением пероральных биомаркеров, требуют их адаптации к международным стандартам для обеспечения их валидности в качестве достоверных диагностических инструментов. Помимо этого, регистрация патентных прав в соответствующих организациях является необходимостью, поскольку изыскания, направленные на анализ биомаркеров, особенно в местах оказания медицинской помощи, часто включают разработку новых диагностических инструментов. Требуется формирование четких руководств для оценки чувствительности, специфичности, воспроизводимости и клинической значимости биомаркеров с целью облегчения их валидации и утверждения. Кроме того, при применении существующих и новых пероральных биомаркеров возможно возникновение экономических ограничений, поскольку затраты на их разработку, валидацию и внедрение способны ограничить их повсеместное использование в условиях дефицита ресурсов [19].

Разрешение обозначенных проблем является ключевым моментом для повышения клинической значимости пероральных биомаркеров и гарантирования их надежности в диагностике системных патологий, включая ХИБС. Среди мер, способных нивелировать данные ограничения, следует выделить: междисциплинарные научные проекты с вовлечением экспертов в области стоматологии, медицины, биохимии и биоинформатики, поиск перспективных биомаркеров (генетических, протеомных, метаболомных) с целью расширения спектра выявляемых ССЗ, а также создание портативных и рентабельных устройств для анализа оральных маркеров [19].

Заключение. Слюна как диагностическая среда представляет собой перспективный источник воспалительных биомаркеров, играющих ключевую роль в оценке сердечно-сосудистого риска и в ранней детекции ХИБС. Ассоциация между системным воспалением и атерогенезом подчеркивает значимость мониторинга таких провоспалительных медиаторов, как *CRP*, *MMP-8* и *MMP-9*, *LTB₄*, а также *Hcy* и кортизола. Кроме того, необходимо учитывать уровни адипонектина, оказывающего противовоспалительное и кардиопротективное действие. Неинвазивный характер сбора слюны открывает новые горизонты в скрининговых исследованиях и динамическом наблюдении за пациентами.

Тем не менее, необходимо принять во внимание ограничения, обусловленные межиндивидуальной изменчивостью концентраций биомаркеров, а также воздействием преаналитических факторов на результаты лабораторных исследований. Для оптимизации диагностической ценности и воспроизводимости результатов требуется стандартизация

методологических подходов. Вектор перспективных изысканий направлен на изучение корреляции слюнных маркеров с клиническими манифестациями ХИБС, а также на разработку интегративных алгоритмов, позволяющих встраивать показатели слюны в существующие системы стратификации сердечно-сосудистого риска. Использование системного анализа и методов машинного обучения обеспечит возможность персонализированного подхода к терапевтическим и профилактическим мероприятиям в отношении ХИБС.

Список литературы

1. Martin S.S., Aday A.W., Almarzooq Z.I., Anderson C.A.M., Arora P., Avery C.L., Baker-Smith C.M. et al. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. // *Circulation*. 2024. № 149 (8). P. e.347-e.913. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001209.
2. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis // *Nature*. 2021. Vol. 592. Is. 7855. P. 524-533. DOI: 10.1038/s41586-021-03392-8.
3. Kong P., Cui Z.Y., Huang X.F., Zhang D.D., Guo R.J., Han M. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022. Vol. 7. Is. 1. P. 131. DOI: 10.1038/s41392-022-00955-7.
4. Лупанов В.П. Выбор неинвазивной нагрузочной пробы в диагностике ишемической болезни сердца (научный обзор) // *МС*. 2018. Т. 16. С. 62-70. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-16-62-70.
5. Szabo Y.Z., Slavish D.C. Measuring salivary markers of inflammation in health research: A review of methodological considerations and best practices // *Psychoneuroendocrinology*. 2021. Vol. 124. P. 105069. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2020.105069.
6. Сергиенко И.В., Аншелес А.А. Патогенез, диагностика и лечение атеросклероза: практические аспекты // *Кардиологический вестник*. 2021. Т. 16. № 1. С. 64–72. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20211601164.
7. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В. Воспаление при атеросклерозе: от теории к практике // *Бюллетень науки и практики*. 2020. Т. 6. № 10. С. 186-205. DOI: 10.33619/2414-2948/59/21.
8. Guarner V., Rubio-Ruiz M.E. Low-grade systemic inflammation connects aging, metabolic syndrome and cardiovascular disease // *Interdisciplinary Topics in Gerontology*. 2015. Vol. 40. P. 99-106. DOI: 10.1159/000364934.

9. Arroyo-Espliguero R., Viana-Llamas M.C., Silva-Obregón A., Avanzas P. The Role of C-reactive Protein in Patient Risk Stratification and Treatment // *European Cardiology*. 2021. Vol. 16. P. e.28. DOI: 10.15420/ecr.2020.49.
10. Wetterö J., von Löhneysen S., Cobar F., Kristenson M., Garvin P., Sjöwall C. Pronounced Diurnal Pattern of Salivary C-Reactive Protein (CRP) With Modest Associations to Circulating CRP Levels // *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 11. P. 607166. DOI: 10.3389/fimmu.2020.607166.
11. Dongiovanni P., Meroni M., Casati S., Goldoni R., Thomaz D.V., Kehr N.S., Galimberti D. Salivary biomarkers: novel noninvasive tools to diagnose chronic inflammation // *International Journal of Oral Science*. 2023. Vol. 15. P. 27. DOI: 10.1038/s41368-023-00231-6.
12. Pay J.B., Shaw A.M. Towards salivary C-reactive protein as a viable biomarker of systemic inflammation // *Clinical Biochemistry*. 2019. Vol. 68. P. 1–8. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2019.04.006.
13. Arshad M.K., Bin Mohamad Fathil M.F., Gopinath S.C., Ruslinda A.R., Md Nor M.N., Lam H.Y., Hashim U. Cardiac Biomarkers: Invasive to Non-invasive Assessments // *Current Medicinal Chemistry*. 2016. Vol. 23. Is. 37. P. 4270-4284. DOI: 10.2174/0929867323666161004150857.
14. Punyadeera C. New frontiers in heart failure detection: Saliva testing // *BMJ Innovations*. 2016. Vol. 2. Is. 3. P. 106-108. DOI: 10.1136/bmjinnov-2015-000105.
15. Bahbah E.I., Noehammer C., Pulverer W., Jung M., Weinhaeusel A. Salivary biomarkers in cardiovascular disease: An insight into the current evidence // *FEBS Journal*. 2021. Vol. 288. Is. 22. P. 6392–6405. DOI: 10.1111/febs.15689.
16. Babaei M., Rezaei S., Saghafi Khadem S., Shirinbak I., Basir Shabestari S. The Role of Salivary C-Reactive Protein in Systemic and Oral Disorders: A Systematic Review // *Med J Islam Repub Iran*. 2022. Vol. 36. Is. 138. DOI: 10.47176/mjiri.36.138.
17. Varma S., Thomas B., Subrahmanyam K., Duarte K., Alsaegh M.A., Gopinath D., Kuriadom S.T., Narayanan J., Desai V.B., Khair A.M.B., Afrashtehfar K.I. Salivary levels of inflammatory and anti-inflammatory biomarkers in periodontitis patients with and without acute myocardial infarction: Implications for cardiovascular risk assessment // *Frontiers in Oral Health*. 2024. Vol. 5. P. 1332980. DOI: 10.3389/froh.2024.1332980.
18. Caloian C.S., Şurlin P., Ciurea A., Pop D., Caloian B., Leucuța D.C., Țigu A.B., Rasperini G., Micu I.C., Stanomir A., Soancă A., Roman A. Exploring Periodontal Conditions, Salivary Markers, and Systemic Inflammation in Patients with Cardiovascular Diseases // *Biomedicines*. 2024. Vol. 12. Is. 6. P. 1341. DOI: 10.3390/biomedicines12061341.

19. Sáenz-Ravello G., Hernández M., Baeza M., Hernández-Ríos P. The Role of Oral Biomarkers in the Assessment of Noncommunicable Diseases // *Diagnostics (Basel)*. 2024. Vol. 15. Is. 1. P. 78. DOI: 10.3390/diagnostics15010078.
20. Гавришева Н.А., Алексеева Г.В., Бойко А.И., Панов А.В. Множественная роль лейкоцитов при ишемической болезни сердца // *Российский кардиологический журнал*. 2017. Т. 11. № 151. С. 86-92. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-11-86-92.
21. Rodrigues K.E., Pontes M.H.B., Cantão M.B.S., Prado A.F. The role of matrix metalloproteinase-9 in cardiac remodeling and dysfunction and as a possible blood biomarker in heart failure // *Pharmacological Research*. 2024. Vol. 206. P. 107285. DOI: 10.1016/j.phrs.2024.107285.
22. Abdul Rehman S., Khurshid Z., Hussain Niazi F., Naseem M., Al Waddani H., Sahibzada H.A., Sannam Khan R. Role of Salivary Biomarkers in Detection of Cardiovascular Diseases (CVD) // *Proteomes*. 2017. Vol. 5. Is. 3. P. 21. DOI: 10.3390/proteomes5030021.
23. Thomas J.T., Joseph B., Varghese S., Thomas N.G., Vijayakumary B.K., Sorsa T., Anil S., Waltimo T. Association between metabolic syndrome and salivary MMP-8, myeloperoxidase in periodontitis // *Oral Diseases*. 2024. P. 1-14. DOI: 10.1111/odi.15014.
24. Garvin P., Jonasson L., Nilsson L., Falk M., Kristenson M. Plasma matrix metalloproteinase-9 levels predict first-time coronary heart disease: An 8-year follow-up of a community-based middle aged population // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. Is. 9. P. e.0138290. DOI: 10.1371/journal.pone.0138290.
25. Mahmood Z., Enocsson H., Bäck M., Chung R.W.S., Lundberg A.K., Jonasson L. Salivary and plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and myeloperoxidase at rest and after acute physical exercise in patients with coronary artery disease // *PLoS One*. 2019. Vol. 14. Is. 2. P. e.0207166. DOI: 10.1371/journal.pone.0207166.
26. 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. Vol. 21. Is. 24. P. 9739. DOI: 10.3390/ijms21249739.
27. Котляров С.Н. Место липидной теории в истории изучения атеросклероза // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2024. Т. 32. № 4. С. 681-689. DOI: 10.17816/PAVLOVJ636812.
28. Maga P., Wachsmann-Maga A., Włodarczyk A., Maga, M., Batko K., Bogucka K., Kapusta M., Terlecki P. Leukotrienes E4 and B4 and vascular endothelium - New insight into the link between vascular inflammation and peripheral arterial // *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2024. Vol. 23. P. 200343. DOI: 10.1016/j.ijcrp.2024.200343.

29. Wachsmann-Maga A., Kaszuba M., Maga M., Włodarczyk A., Krężel J., Kaczmarczyk P., Bogucka K., Maga P. Leukotrienes in the atherosclerotic cardiovascular diseases – a systematic review // *Acta Angiologica*. 2022. Vol. 28. P. 147-153. DOI: 10.5603/AA.2022.0013.
30. Ушаков Р.В., Герасимова Т.П. Механизмы тканевой деструкции при пародонтите // *Стоматология*. 2017. Т. 96. № 4. С. 63–66. DOI: 10.17116/stomat201796463-66.
31. Paganelli F., Mottola G., Fromonot J., Marlinge M., Deharo P., Guieu R., Ruf J. Hyperhomocysteinemia and Cardiovascular Disease: Is the Adenosinergic System the Missing Link? // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22. Is. 4. P. 1690. DOI: 10.3390/ijms22041690.
32. Esse R., Barroso M., Tavares de Almeida I., Castro R. The contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: State-of-the-art // *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20. Is. 4. P. 867. DOI: 10.3390/ijms20040867.
33. Yuan D., Chu J., Lin H., Zhu G., Qian J., Yu Y., Yao T., Ping F., Chen F., Liu X. Mechanism of homocysteine-mediated endothelial injury and its consequences for atherosclerosis // *Front Cardiovasc Med*. 2023. Vol. 9. P. 1109445. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1109445.
34. Ganguly P., Alam S.F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease // *Nutrition Journal*. 2015. Vol. 14. P. 6. DOI: 10.1186/1475-2891-14-6.
35. Kilic N., Dagli N., Aydin S. Saliva/serum ghrelin, obestatin and homocysteine levels in patients with ischaemic heart disease // *Cardiovascular journal of Africa*. 2017. Vol. 28. Is. 3. P. 159-164. DOI: 10.5830/CVJA-2016-075.
36. Cozma S., Dima-Cozma L. C., Ghiciuc C.M., Pasquali V., Saponaro A., Patacchioli F.R. Salivary cortisol and α -amylase: subclinical indicators of stress as cardiometabolic risk // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2017. Vol. 50. Is. 2. P. e.5577. DOI: 10.1590/1414-431X20165577.
37. Cvijetic S., Keser I., Jurasović J., Orct T., Babić Ž., Boschiero D., Ilich J.Z. Diurnal Salivary Cortisol in Relation to Body Composition and Heart Rate Variability in Young Adults // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2022. Vol. 13. P. 831831. DOI: 10.3389/fendo.2022.831831.
38. Fioranelli M., Bottaccioli A.G., Bottaccioli F., Bianchi M., Rovesti M., Rocchia M.G. Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psychoneuroendocrineimmunology-Based // *Front Immunol*. 2018. Vol. 9. P. 2031. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02031.
39. Ortiz R., Kluwe B., Lazarus S., Teruel M. N., Joseph J. J. Cortisol and cardiometabolic disease: a target for advancing health equity // *Trends Endocrinol Metab*. 2022. Vol. 33. P. 786-797. DOI: 10.1016/j.tem.2022.08.002.
40. Rahmani A., Toloueitabar Y., Mohsenzadeh Y., Hemmati R., Sayehmiri K., Asadollahi K. Association between plasma leptin/adiponectin ratios with the extent and severity of coronary artery disease // *BMC Cardiovasc Disord*. 2020. Vol. 20. Is. 1. P. 474. DOI: 10.1186/s12872-020-01723-7.

41. Riis J.L., Bryce C.I., Ha T., Hand T., Stebbins J.L., Matin M., Jaedicke K.M., Granger D.A. Adiponectin: Serum-saliva associations and relations with oral and systemic markers of inflammation // *Peptides*. 2017. Vol. 91. P. 58-64. DOI: 10.1016/j.peptides.2017.03.006.
42. Zhao S., Kusminski C.M., Scherer P.E. Adiponectin Leptin and Cardiovascular Disorders // *Circ Res*. 2021. Vol. 128. Is. 1. P. 136-149. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.314458.
43. Zhang C.Z., Cheng X.Q., Li J.Y., Zhang P., Y.P., Xu X., Zhou X.D. Saliva in the diagnosis of diseases // *Int J Oral Sci*. 2016. Vol. 8. Is. 3. P. 133-137. DOI: 10.1038/ijos.2016.38.
44. Papagerakis P., Zheng L., Kim D., Said R., Ehlert A. A., Chung K. K. M., Papagerakis, S. Saliva and Gingival Crevicular Fluid (GCF) Collection for Biomarker Screening // *Methods Mol Biol*. 2019. Vol. 1922. P. 549-562. DOI: 10.1007/978-1-4939-9012-2_41.
45. Hajiabbas M., D'Agostino C., Simińska-Stanny J., Tran S.D., Shavandi A., Delporte C. Bioengineering in salivary gland regeneration // *J Biomed Sci*. 2022. Vol. 29. Is. 1. P. 35. DOI: 10.1186/s12929-022-00819-w.
46. Patel N., Belcher J., Thorpe G., Forsyth N. R., Spiteri M. A. Measurement of C-reactive protein, procalcitonin and neutrophil elastase in saliva of COPD patients and healthy controls: correlation to self-reported wellbeing parameters // *Respir Res*. 2015. Vol. 16. Is. 1. P. 62. DOI: 10.1186/s12931-015-0219-1.
47. Miočević O., Cole C.R., Laughlin M.J., Buck R.L., Slowey P.D., Shirtcliff E.A. Quantitative Lateral Flow Assays for Salivary Biomarker Assessment: A Review // *Front Public Health*. 2017. Vol. 5. P. 133. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00133.
48. Liao C., Chen X., Fu Y. Salivary Analysis: An Emerging Paradigm for Non-Invasive Healthcare Diagnosis and Monitoring // *Interdisciplinary Medicine*. 2023. Vol. 1. Is. 3. P. e.12051. DOI: 10.1002/INMD.20230009.
49. Xu F., Laguna L., Sarkar A. Aging-related changes in quantity and quality of saliva: Where do we stand in our understanding? // *J Texture Stud*. 2019. Vol. 50. Is. 1. P. 27-35. DOI: 10.1111/jtxs.12356.
50. Cirillo N.A. Roadmap for the Rational Use of Biomarkers in Oral Disease Screening // *Biomolecules*. 2024. Vol. 14. Is. 7. P. 787. DOI: 10.3390/biom14070787.