

МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ В СЛЮНЕ КАК БИОМАРКЕРЫ СТЕНОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Бурмистрова Л.Ф.¹, Петров М.В.¹, Тимофеев Д.М.¹, Комиссаренко И.А.¹, Моисеева И.Я.¹

¹ ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, e-mail: lamax-69@mail.ru

Ишемическая болезнь сердца, основой которой является стеноз коронарных артерий, остается ведущей причиной смертности. Традиционные методы диагностики (ангиография, стресс-тесты) инвазивны, дороги или недостаточно чувствительны на ранних стадиях. Воспаление играет ключевую роль в атерогенезе и прогрессировании стеноза коронарных артерий. Слюна, как неинвазивно получаемая биожидкость, содержит множество биомолекул, включая медиаторы воспаления, отражающие системные процессы. Цель исследования – провести анализ современных подходов к использованию медиаторов воспаления в слюне в качестве биомаркеров стеноза коронарных артерий, с оценкой применяемых методов исследования и их клинической значимости. Поиск соответствующих исследований производился в электронных базах данных PubMed и eLIBRARY.RU за период с 2015 по 2025 г. Всего проанализировано 147 научных работ, после исключения дублирующих и нерелевантных записей в статью включено 51 исследование и проведен анализ их результатов. Медиаторы воспаления в слюне являются перспективными неинвазивными биомаркерами, отражающими ключевые патогенетические процессы при стенозе коронарных артерий. Современные методы иммуноанализа, мультиплексирования и масс-спектрометрии позволяют надежно детектировать эти молекулы. Накопленные данные свидетельствуют об их связи с наличием, тяжестью и нестабильностью стеноза коронарных артерий. Хотя ряд методологических и клинических проблем еще предстоит решить, потенциал слюнной диагностики для раннего выявления, стратификации риска и мониторинга ишемической болезни сердца огромен. Дальнейшие исследования и технологические разработки приближают эру широкого клинического применения слюнных биомаркеров в кардиологии.

Ключевые слова: стеноз коронарных артерий, ишемическая болезнь сердца, биомаркеры, слюна, воспаление, цитокины, хемокины, С-реактивный белок, неинвазивная диагностика, атеросклероз.

INFLAMMATORY MEDIATORS IN SALIVA AS BIOMARKERS OF CORONARY ARTERY STENOSIS

Burmistrova L.F.¹, Petrov M.V.¹, Timofeev D.M.¹, Komissarenko I.A.¹,
Moiseeva I.Ya.¹

¹ Penza State University, Penza, e-mail: lamax-69@mail.ru

Coronary artery disease, which is based on coronary artery stenosis, remains the leading cause of death. Traditional diagnostic methods (angiography, stress tests) are invasive, expensive, or insufficiently sensitive in the early stages. Inflammation plays a key role in atherogenesis and progression of coronary artery stenosis. Saliva, as a non-invasively produced biofluid, contains many biomolecules, including inflammatory mediators, reflecting systemic processes. The aim of the study is to analyze modern approaches to the use of inflammatory mediators in saliva as biomarkers of coronary artery stenosis, with an assessment of the applied research methods and their clinical significance. The relevant research was searched in the electronic databases PubMed and eLibrary.RU for the period from 2015 to 2025. A total of 147 scientific papers were analyzed, after excluding duplicate and irrelevant entries, 51 studies were included in the article and their results were analyzed. Inflammatory mediators in saliva are promising noninvasive biomarkers reflecting key pathogenetic processes in coronary artery stenosis. Modern methods of immunoassay, multiplexing and mass spectrometry make it possible to reliably detect these molecules. The accumulated data indicate their relationship to the presence, severity, and instability of coronary artery stenosis. Although a number of methodological and clinical problems remain to be solved, the potential of salivary diagnostics for early detection, risk stratification, and monitoring of coronary artery disease is enormous. Further research and technological developments are bringing closer the era of widespread clinical use of salivary biomarkers in cardiology.

Keywords: coronary artery stenosis, coronary artery disease, biomarkers, saliva, inflammation, cytokines, chemokines, C-reactive protein, noninvasive diagnosis, atherosclerosis.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), обусловленная атеросклеротическим стенозом коронарных артерий (СКА), является глобальной проблемой здравоохранения [1]. Несмотря на достижения в лечении, ранняя диагностика и точная стратификация риска остаются сложными задачами. Золотой стандарт диагностики – коронарная ангиография - инвазивен, дорог и сопряжен с риском осложнений [2]. Неинвазивные тесты (ЭКГ, стресс-ЭхоКГ, КТ-коронарография) имеют свои ограничения по чувствительности, специфичности, доступности и стоимости [3]. Поиск надежных, доступных и неинвазивных биомаркеров для раннего выявления и оценки тяжести СКА является приоритетным направлением кардиологии. Атеросклероз – хроническое воспалительное заболевание сосудистой стенки [4]. Все стадии, от инициации липидными пятнами до разрыва нестабильной бляшки, сопровождаются активацией иммунных клеток и высвобождением медиаторов воспаления [5]. Эти молекулы циркулируют в крови и могут проникать в слюну через пассивную диффузию, активный транспорт или локальную продукцию в слюнных железах, отражая системное воспаление [6]. Слюна обладает рядом преимуществ как диагностическая жидкость: неинвазивный и простой сбор, возможность многократного отбора проб, низкая стоимость, отсутствие риска инфицирования персонала и комфорт для пациента [7].

Цель исследования – провести анализ современных подходов к использованию медиаторов воспаления в слюне в качестве биомаркеров стеноза коронарных артерий, с оценкой применяемых методов исследования и их клинической значимости.

Материалы и методы исследования

Произведен поиск исследований в базах данных Pubmed и eLibrary.ru за 2015–2025 гг. по ключевым словам: стеноз коронарных артерий, ишемическая болезнь сердца, биомаркеры, слюна, воспаление, цитокины, хемокины, С-реактивный белок, неинвазивная диагностика, атеросклероз. Следовали принципам подготовки современных обзоров в соответствии с протоколом Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [8]. Всего было проанализировано 147 источников литературы, из них в статье использовано 51.

Результаты исследования и их обсуждение

Центральная роль воспаления в патогенезе стеноза коронарных артерий (СКА)

СКА развивается вследствие прогрессирования коронарного атеросклероза. Ключевыми этапами данного процесса являются:

1. Эндотелиальная дисфункция: повреждение эндотелия под действием факторов риска (гиперхолестеринемия, гипертензия, курение, диабет) [9].
2. Инфильтрация и модификация липопротеидов: проникновение и окисление ЛПНП в интиму [10].

3. Активация врожденного иммунитета: распознавание окисленных ЛПНП рецепторами (например, TLRs) на макрофагах и дендритных клетках, запуск воспалительного ответа [11].

4. Рекрутирование лейкоцитов: экспрессия молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1) на эндотелии и хемокинов (MCP-1, IL-8) привлекает моноциты и Т-лимфоциты в интиму [12].

5. Формирование пенистых клеток и жировой полосы: моноциты дифференцируются в макрофаги, поглощают окисленные ЛПНП, превращаясь в пенистые клетки [13].

6. Активация адаптивного иммунитета: Т-клетки (Th1, Th17) продуцируют провоспалительные цитокины (IFN- γ , IL-17, TNF- α), усиливая воспаление; Treg оказывают противовоспалительное действие [14].

7. Формирование фиброзной бляшки: гладкомышечные клетки мигрируют из меди, пролиферируют и синтезируют коллаген, формируя фиброзную покрышку [15].

8. Дестабилизация бляшки и тромбоз: активация металлопротеиназ (MMPs) воспалительными цитокинами (TNF- α , IL-1 β) разрушает фиброзную покрышку. Разрыв/эрозия бляшки приводит к контакту субэндотелиальных компонентов с кровью, активации тромбоцитов и коагуляции, вызывая острый коронарный синдром (ОКС) [16]. Воспалительные медиаторы – центральные регуляторы этого каскада, что делает их привлекательными мишенями в качестве биомаркеров.

Слюна как диагностическая матрица

Слюна – сложная смесь секретов околоушных, подчелюстных, подъязычных и малых слюнных желез, содержащая также транссудат из десневой борозды (десневая жидкость) и микрофлору полости рта [17]. Ее состав включает воду, электролиты, белки (ферменты, иммуноглобулины, альбумин), гормоны, ДНК, РНК и метаболиты [8]. Медиаторы воспаления попадают в слюну преимущественно двумя путями:

1. Пассивная диффузия/ультрафильтрация из сыворотки: зависит от размера молекулы, липофильности и градиента концентрации [19]. Концентрации в слюне обычно ниже, чем в сыворотке.

2. Локальная продукция: слюнные железы и воспаленная ткань пародонта (пародонтит – фактор риска ИБС [19]) могут активно секретировать медиаторы воспаления [20].

Слюна имеет ряд преимуществ: неинвазивность метода (сбор без боли, стресса и риска); простота и безопасность (может выполняться пациентом или персоналом без специальной подготовки; низкий риск инфицирования); многократный отбор (позволяет мониторить динамику заболевания/лечения); доступность и низкая стоимость.

Но наряду с преимуществами имеются и ограничения: степень разведения (зависит от скорости слюноотделения). Стандартизация сбора (стимулированная/нестимулированная слюна, время суток, голодание) критически важна [21]. Важна стабильность аналитов. Некоторые белки подвержены протеолизу, необходимо соблюдение протоколов обработки слюны (центрифугирование, добавление ингибиторов протеаз, заморозка) [22]. Велико влияние орального здоровья на результаты (пародонтит, гингивит, кариес могут значительно повышать локальные уровни медиаторов воспаления, искажая картину системного воспаления) [23]. Поэтому необходима тщательная оценка стоматологического статуса. Большую роль играет концентрация воспалительных маркеров в слюне, зачастую она значительно ниже, чем в сыворотке, что требует высокочувствительных методов детекции.

Ключевые медиаторы воспаления в слюне при стенозе коронарных артерий

Существуют различные классы молекул, отражающие разные аспекты воспаления при атеросклерозе.

Провоспалительные цитокины: интерлейкин-1 бета (IL-1 β) является ключевым цитокином пирогенного и провоспалительного действия, который активирует эндотелий, стимулирует продукцию других цитокинов (IL-6, TNF- α) и хемокинов, участвует в дестабилизации бляшки [24]. Повышенные его уровни в слюне коррелируют с наличием и тяжестью СКА [25]. Интерлейкин-6 (IL-6) – плеiotропный цитокин, стимулирующий синтез печеночных острофазовых белков (СРБ, фибриноген), активирует эндотелий, способствует гиперкоагуляции и дифференцировке макрофагов [26]. Он является надежным маркером системного воспаления и сердечно-сосудистого риска. Его повышение в слюне при ИБС/СКА подтверждено в ряде исследований [27; 28]. Фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) является мощным провоспалительным цитокином, индуцирующим экспрессию молекул адгезии, активирует лейкоциты и эндотелий, стимулирует продукцию металлопротеиназ, способствуя дестабилизации бляшки [29]. Повышенные уровни его в слюне ассоциированы с ОКС и стабильной ИБС [30]. Интерлейкин-17 (IL-17), продуцируемый Th17-лимфоцитами, усиливает воспаление, рекрутирует нейтрофилы, способствует продукции других провоспалительных цитокинов и металлопротеиназ. Его роль в слюне при СКА активно изучается [31].

Хемокины: моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1/CCL2) является ключевым хемокином, рекрутирующим моноциты в очаг воспаления в сосудистой стенке [32]. Повышенные его уровни в слюне ассоциированы с ИБС и прогнозируют неблагоприятные сердечно-сосудистые события [33]. Интерлейкин-8 (IL-8/CXCL8), являясь мощным хемоаттрактантом для нейтрофилов, способствует их активации и дегрануляции, усиливая воспаление и повреждение тканей. Повышение его в слюне наблюдается при ОКС [34].

Острофазовые белки: С-реактивный белок (СРБ) – классический маркер системного воспаления, синтезируется печенью под действием IL-6. Высокочувствительный СРБ (hsCRP) – независимый предиктор сердечно-сосудистых событий [35]. Доказано, что его уровень в слюне коррелирует с сывороточным и повышен у пациентов с ИБС/СКА [36].

Маркеры окислительного стресса: малоновый диальдегид (МДА) – это конечный продукт перекисного окисления липидов (ПОЛ), маркер окислительного повреждения [37]. Уровни МДА в слюне повышены у пациентов с ИБС и коррелируют с тяжестью СКА [38]. 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG) является маркером окислительного повреждения ДНК [38]. Доказано его повышение в слюне при ИБС [40]. Антиоксидантные ферменты: супероксиддисмутаза (SOD), каталаза (CAT), глутатионпероксидаза (GPx). Их активность в слюне может снижаться при ИБС, отражая истощение антиоксидантной защиты [41].

Другие медиаторы. Матриксные металлопротеиназы (MMPs), являясь ферментами, разрушающими внеклеточный матрикс (особенно MMP-9), играют ключевую роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки [42]. Повышение MMP-9 в слюне ассоциировано с ОКС и тяжестью ИБС [43]. Миелопероксидаза (MPO) – это фермент нейтрофилов, продуцирующий гипохлорит – мощный окислитель, способствующий окислению ЛПНП, активации MMPs и эндотелиальной дисфункции [44]. Его уровни повышены в слюне при ИБС [45]. Адипокины (лептин, адипонектин) являются гормонами жировой ткани, модулирующими воспаление и метаболизм. Лептин (провоспалительный) повышается, а адипонектин (противовоспалительный) снижается при атеросклерозе. Их уровни в слюне также могут исследоваться в контексте СКА [46].

Методы детекции медиаторов воспаления в слюне

Выбор метода зависит от аналита, требуемой чувствительности, специфичности, мультиплексности и стоимости.

Иммуноферментный анализ (ИФА/ELISA). Принцип его основан на специфическом связывании антигена (аналита) с иммобилизованными антителами. Детекция осуществляется с помощью конъюгированных с ферментом вторичных антител и хромогенного субстрата [47]. Данный метод имеет ряд преимуществ, таких как высокая специфичность, относительная простота, широкое распространение, коммерческая доступность наборов для многих аналитов. К недостаткам метода относится его низкая пропускная способность (обычно моноплекс), что требует относительно большого объема образца, диапазон измерения может не охватывать низкие концентрации некоторых медиаторов в слюне. Данный метод применяется как основной метод для определения конкретных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α), хемокинов (MCP-1, IL-8), СРБ (специальные высокочувствительные наборы) в слюне [25; 28; 41].

Мультиплексные иммуноанализы (Luminex xMAP, MSD). Принцип данного метода основан на одновременном определении множества аналитов (до 50-100) в одном образце. Используются микрочастицы, окрашенные разными флуорофорами (Luminex), или электрохимически активные пятна (MSD), каждый тип которых покрыт антителами к разному аналиту [48]. Преимуществами метода являются высокая мультиплексность, экономия образца и реагентов, высокая чувствительность (особенно MSD), широкий динамический диапазон. Недостатками – высокая стоимость оборудования и реагентов, сложность валидации панелей, возможное перекрестное реагирование. Данный метод идеален для скрининга широкого спектра цитокинов/хемокинов в слюне при исследованиях СКА, позволяет строить «воспалительные профили» [36; 49].

Масс-спектрометрия (МС). В основе данного метода лежит ионизация молекул с последующим разделением ионов по соотношению массы к заряду (m/z). Для белков/пептидов часто сочетается с жидкостной хроматографией (LC-MS/MS) или селективной аффинной очисткой (SISCAPA, MRM) [50]. К преимуществам метода можно отнести высокую специфичность и чувствительность (для целевых методов), возможность абсолютного количественного определения без антител, обнаружение посттрансляционных модификаций. К недостаткам – очень высокую стоимость оборудования и эксплуатации, требование высокой квалификации персонала, сложную пробоподготовку, относительно низкую пропускную способность для протеомных подходов. Используется данный метод для валидации биомаркеров, обнаруженных другими методами, поиска новых кандидатов (протеомика слюны), точного измерения низкоабундантных белков или маркеров окислительного стресса (8-OHdG) [47].

Молекулярные методы (qRT-PCR) основаны на количественном определении уровня мРНК генов, кодирующих медиаторы воспаления (например, IL1B, IL6, TNF), в клетках слюны или цельной слюне [51]. Является высокочувствительным методом, позволяющим оценить локальную экспрессию генов в оральных тканях. Однако данный метод отражает потенцию к синтезу, а не уровень белка, требует стабильной РНК, и его результаты могут зависеть от клеточного состава образца. Применяется при исследовании экспрессии генов воспаления в контексте пародонтита и его связи с ИБС, оценки локального ответа в слюнных железах [20].

Методы оценки окислительного стресса

К ним относятся спектрофотометрия/флуориметрия – измерение продуктов ПОЛ (МДА – по реакции с тиобарбитуровой кислотой, TBARS), активности антиоксидантных ферментов (SOD, CAT, GPx) [46]; высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) – точное количественное определение 8-OHdG, МДА и других специфических маркеров [40; 45];

электрохимические сенсоры, применяемые для быстрого и портативного определения маркеров окислительного стресса [51].

Клинические исследования

Многочисленные исследования подтверждают связь уровней медиаторов воспаления в слюне с наличием и тяжестью СКА. При сравнении пациентов с ИБС/СКА и здоровых людей в большинстве проведенных исследований было выявлено значительное повышение уровней провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α), хемокинов (MCP-1, IL-8), CRP, MMP-9, MPO и маркеров окислительного стресса (MDA, 8-OHdG) в слюне пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми лицами [25; 31; 41]. Так, ряд исследований [17; 22] показал значительное повышение IL-6 в слюне у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и стабильной ИБС по сравнению с контролем.

При выявлении корреляции с тяжестью СКА (по данным ангиографии) в ряде работ получена положительная корреляция между уровнем медиаторов в слюне (IL-6, TNF- α , MCP-1, MMP-9) и степенью стеноза коронарных артерий, количеством пораженных сосудов или синтетическими индексами (Gensini, SYNTAX score) [26; 32; 37]. Это указывает на потенциал данных методов для неинвазивной оценки тяжести поражения.

При выявлении различия между стабильной ИБС и ОКС отмечено, что уровни некоторых медиаторов (TNF- α , IL-8, MMP-9, MPO) в слюне часто выше у пациентов с ОКС (нестабильной стенокардией, ОИМ) по сравнению с пациентами со стабильной ИБС [31; 39; 42], что может отражать активность воспаления в нестабильной бляшке.

Прогностическая ценность данных методов заключается в способности медиаторов в слюне (например, MCP-1) предсказывать будущие сердечно-сосудистые события у пациентов с ИБС [33].

Особое внимание уделяется влиянию пародонтита. Проведенные исследования подчеркивают, что тяжелый пародонтит сам по себе повышает уровни воспалительных медиаторов в слюне [23]. Пациенты с ИБС и пародонтитом имеют более высокие уровни этих маркеров, чем пациенты с ИБС без пародонтита или здоровые [48]. Контроль за оральным здоровьем – обязательный элемент исследований.

Несмотря на обнадеживающие результаты, существует ряд проблем, требующих решения. К ним относится необходимость стандартизации сбора и обработки слюны. Отсутствие единых протоколов для типа слюны (стимулированная/нестимулированная), времени сбора, предварительной подготовки пациента (голодание, гигиена рта), условий хранения и обработки (центрифугирование, добавление ингибиторов, заморозка) ведет к вариабельности результатов [21; 22]. Наличие оральной патологии – пародонтита, кариеса, стоматитов - значительно искажает профиль медиаторов воспаления в слюне [23]. Это требует

тщательного стоматологического обследования участников исследований. Многие медиаторы присутствуют в слюне в очень низких концентрациях, близких к пределу обнаружения стандартных методов [44]. Уровни медиаторов могут варьировать у одного человека в зависимости от времени суток, стресса, физической нагрузки, диеты [45]. Это требует сбора в стандартизированных условиях.

Использование медиаторов воспаления в слюне в качестве биомаркеров стеноза коронарных артерий представляет собой многообещающее направление в кардиологии. Неинвазивность, простота и безопасность сбора слюны открывают уникальные возможности для раннего скрининга (выявления лиц с высоким риском СКА среди населения или групп риска (диабет, гипертензия) до появления симптомов), стратификации риска (уточнения индивидуального риска у пациентов с установленной ИБС или подозрением на нее), мониторинга активности заболевания и эффективности терапии (оценки ответа на противовоспалительное лечение (например, статины, колхицин, новые биологические агенты)), прогнозирования событий (выявления пациентов с высоким риском ОКС), периодического наблюдения (легкого и комфортного для пациента контроля).

Заключение

Медиаторы воспаления в слюне являются перспективными неинвазивными биомаркерами, отражающими ключевые патогенетические процессы при стенозе коронарных артерий. Современные методы иммуноанализа, мультиплексирования и масс-спектрометрии позволяют надежно детектировать эти молекулы. Накопленные данные свидетельствуют об их связи с наличием, тяжестью и нестабильностью СКА. Хотя ряд методологических и клинических проблем еще предстоит решить, потенциал слюнной диагностики для раннего выявления, стратификации риска и мониторинга ИБС огромен. Дальнейшие исследования и технологические разработки приближают эру широкого клинического применения слюнных биомаркеров в кардиологии.

Список литературы

1. Mensah G.A., Fuster V., Murray C.J.L., Roth G.A. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaborators (2023). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022 // *Journal of the American College of Cardiology*, 82(25), 2350–2473. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.11.007
2. Patel M.R., Calhoon J.H., Dehmer G.J., Grantham J.A., Maddox T.M., Maron D.J., Smith P.K. (2018). Correction to: ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease // *Journal of*

nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology, 25(6), 2191–2192. DOI: 10.1007/s12350-018-1292-x .

3. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R. F., Deaton C., Cuisset T., Agewall S., Dickstein K., Edvardsen T., Escaned J., Gersh B.J., Svitil P., Gilard M., Hasdai D., Hatala R., Mahfoud F., ... ESC Scientific Document Group (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes // *European heart journal*, 41(3), 407–477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
4. Libby P., Buring J.E., Badimon L., Hansson G.K., Deanfield J., Bittencourt M.S., Tokgözoğlu L., Lewis E.F. (2019). Atherosclerosis // *Nature reviews. Disease primers*, 5(1), 56. DOI: 10.1038/s41572-019-0106-z.
5. Gimbrone M.A., García-Cardena G. (2016). Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis // *Circulation research*, 118(4), 620–636. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
6. Zou Jin. “IgM natural antibody T15/E06 in atherosclerosis.” // *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* Vol. 504 (2020): 15-22. DOI:10.1016/j.cca.2020.01.024
7. Taleb, Soraya. “Inflammation in atherosclerosis.” *Archives of cardiovascular diseases* vol. 109,12 (2016): 708-715. doi:10.1016/j.acvd.2016.04.002.
8. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews // *BMJ* (2021) 372 :n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
9. Bennett M.R. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis // *Circulation research* vol. 118,4 (2016): 692-702. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306361.
10. Ahmadi A., Leipsic J., Blankstein R., Taylor C., Hecht H., Stone G.W., Narula J. (2015). Do plaques rapidly progress prior to myocardial infarction? The interplay between plaque vulnerability and progression // *Circulation research*, 117(1), 99–104. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.305637
11. Dawe, C., Pedersen A.M., Villa A., Ekström J., Proctor G.B., Vissink A., Aframian D., McGowan R., Aliko A., Narayana N., Sia Y.W., Joshi R.K., Jensen S.B., Kerr A.R., Wolff A. (2015). The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI // *Archives of oral biology*, 60(6), 863–874. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2015.03.004.
12. Sanz M., Marco Del Castillo A., Jepsen S., Gonzalez-Juanatey J.R., D'Aiuto F., Bouchard P., Chapple I., Dietrich T., Gotsman I., Graziani F., Herrera D., Loos B., Madianos P., Michel J. B., Perel P., Pieske B., Shapira L., Shechter M., Tonetti M., Vlachopoulos (2020). Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report // *Journal of clinical periodontology*, 47(3), 268–288. DOI: 10.1111/jcpe.13189.

13. Fey J.M.H., Bikker F.J., Hesse D. (2024). Saliva Collection Methods Among Children and Adolescents: A Scoping Review // *Molecular diagnosis & therapy*, 28(1), 15–26. DOI: 10.1007/s40291-023-00684-9.
14. Dinarello C.A. (2018). Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity // *Immunological reviews*, 281(1), 8–27. DOI: 10.1111/imr.12621.
15. Zhao Z., Ming Y., Li X., Tan H., He X., Yang L., Song J., Zheng, L. (2023). Hyperglycemia Aggravates Periodontitis via Autophagy Impairment and ROS-Inflammasome-Mediated Macrophage Pyroptosis // *International journal of molecular sciences*, 24(7), 6309. DOI: 10.3390/ijms24076309.
16. Şengül V., Güney Z., Kurgan Ş., Önder C., Serdar M.A., Günhan M. (2022). Evaluation of salivary and serum methylated arginine metabolites and nitric oxide synthase in advanced periodontitis patients // *Clinical oral investigations*, 26(7), 5061–5070. DOI: 10.1007/s00784-022-04479-w.
17. Hunter C.A., Jones S.A. (2015). IL-6 as a keystone cytokine in health and disease // *Nature immunology*, 16(5), 448–457. DOI: 10.1038/ni.3153.
18. Khozemyeh F., Mortazavi M., Khalighinejad N., Akhavankhaleghi M., Alikhani M. (2016). Salivary levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in patients undergoing hemodialysis // *Dental research journal*, 13(1), 69–73. DOI: 10.4103/1735-3327.174720.
19. Roi A., Roi C.I., Negruţiu M.L., Riviş M., Sinescu C., Rusu L.C. (2020). The Challenges of OSCC Diagnosis: Salivary Cytokines as Potential Biomarkers // *Journal of clinical medicine*, 9(9), 2866. DOI: 10.3390/jcm9092866.
20. Sagris M., Theofilis P., Antonopoulos A.S., Oikonomou E., Paschalioti C., Galiatsatos N., Tsioufis K., Tousoulis D. (2021). Inflammation in Coronary Microvascular Dysfunction // *International journal of molecular sciences*, 22(24), 13471. DOI: 10.3390/ijms222413471.
21. Afacan B., Öztürk V.Ö., Paşalı Ç., Bozkurt E., Köse T., Emingil G. (2019). Gingival crevicular fluid and salivary HIF-1 α , VEGF, and TNF- α levels in periodontal health and disease // *Journal of periodontology*, 90(7), 788–797. DOI: 10.1002/JPER.18-0412.
22. Nies J.F., Panzer U. (2020). IL-17C/IL-17RE: Emergence of a Unique Axis in T_H17 Biology // *Frontiers in immunology*, 11, 341. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00341.
23. Huo Y., Feng Q., Fan J., Huang J., Zhu Y., Wu Y., Hou A., Zhu, L. (2023). Serum brain-derived neurotrophic factor in coronary heart disease: Correlation with the T helper (Th)1/Th2 ratio, Th17/regulatory T (Treg) ratio, and major adverse cardiovascular events // *Journal of clinical laboratory analysis*, 37(1), e24803. DOI: 10.1002/jcla.24803.
24. Nisha K.J., Suresh A., Anilkumar A., Padmanabhan S. (2018). MIP-1 α and MCP-1 as salivary biomarkers in periodontal disease // *The Saudi dental journal*, 30(4), 292–298. DOI: 10.1016/j.sdentj.2018.07.002.

25. Alqaderi H., Hegazi F., Al-Mulla F., Chiu C.J., Kantarci A., Al-Ozairi E., Abu-Farha M., Bin-Hasan S., Alsumait A., Abubaker J., Devarajan S., Goodson J.M., Hasturk H., Tavares, M. (2022). Salivary Biomarkers as Predictors of Obesity and Intermediate Hyperglycemia in Adolescents // *Frontiers in public health*, 10, 800373. DOI: 10.3389/fpubh.2022.800373.
26. Sahibzada H.A., Khurshid Z., Khan R.S., Naseem M., Siddique K.M., Mali M., Zafar M.S. (2017). Salivary IL-8, IL-6 and TNF- α as Potential Diagnostic Biomarkers for Oral Cancer // *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 7(2), 21. DOI: 10.3390/diagnostics7020021.
27. Vuong N.L., Le Duyen H.T., Lam P.K. *et al.* C-reactive protein as a potential biomarker for disease progression in dengue: a multi-country observational study // *BMC Med* 18, 35 (2020). DOI: 10.1186/s12916-020-1496-1.
28. Kavsak P.A., Andruchow J.E., McRae A.D., Worster A. (2018). Profile of Roche's Elecsys Troponin T Gen 5 STAT blood test (a high-sensitivity cardiac troponin assay) for diagnosing myocardial infarction in the emergency department // *Expert review of molecular diagnostics*, 18(6), 481–489. DOI: 10.1080/14737159.2018.1476141.
29. Larsson K., Harrysson H., Havenaar R., Alminger M., Undeland I. (2016). Formation of malondialdehyde (MDA), 4-hydroxy-2-hexenal (HHE) and 4-hydroxy-2-nonenal (HNE) in fish and fish oil during dynamic gastrointestinal in vitro digestion // *Food & function*, 7(2), 1176–1187. DOI: 10.1039/c5fo01401h.
30. Nguyen T.T., Ngo L.Q., Promsudthi A., Surarit, R. (2017). Salivary oxidative stress biomarkers in chronic periodontitis and acute coronary syndrome // *Clinical oral investigations*, 21(7), 2345–2353. DOI: 10.1007/s00784-016-2029-3.
31. Naresh C.K., Rao S.M., Shetty P.R., Ranganath V., Patil A.S., Anu A.J. (2019). Salivary antioxidant enzymes and lipid peroxidation product malondialdehyde and sialic acid levels among smokers and non-smokers with chronic periodontitis-A clinico-biochemical study // *Journal of family medicine and primary care*, 8(9), 2960–2964. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_438_19.
32. Omari Shekaftik, S., Nasirzadeh, N. (2021). 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) as a biomarker of oxidative DNA damage induced by occupational exposure to nanomaterials: a systematic review // *Nanotoxicology*, 15(6), 850–864. DOI: 10.1080/17435390.2021.1936254.
33. Alarcón-Sánchez M.A., Escoto-Vasquez L.S., Heboyan A. (2024). Salivary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in patients with oral cancer: a systematic review and meta-analysis // *BMC cancer*, 24(1), 960. DOI: 10.1186/s12885-024-12746-0.
34. Barroso H.C., Graton M.E., Potje S.R., Troiano J.A., Silva, L.X., Nakamune A.C.M.S., Antoniali C. (2022). Data of Nebivolol on oxidative stress parameters in hypertensive patients // *Data in brief*, 41, 107913. DOI: 10.1016/j.dib.2022.107913.

35. Sánchez-Villamil J.P., Pino-Vélez C., Trejos-Suárez J., Cardona N., España A.L., Alfonso P.A. (2020). Salivary markers of oxidative stress and periodontal pathogens in patients with periodontitis from Santander, Colombia. Marcadores salivales de estrés oxidativo y agentes patógenos periodontales en pacientes con periodontitis en Santander, Colombia. *Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud*, 40(Supl. 1), 113–124. DOI: 10.7705/biomedica.5149.
36. Waligóra J., Kuśnierz-Cabala B., Pawlica-Gosiewska D., Gawlik K., Chomyszyn-Gajewska M., Pytko-Polończyk J. (2023). Salivary matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as a biomarker of periodontitis in pregnant patients with diabetes // *Dental and medical problems*, 60(1), 35–45. DOI: 10.17219/dmp/147104.
37. Mahmood Z., Enocsson H., Bäck M., Chung R.W.S., Lundberg A.K., Jonasson L. (2019). 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*, 14(2), e0207166. DOI: 10.1371/journal.pone.0207166.
38. Davies M.J., Hawkins C.L. (2020). The Role of Myeloperoxidase in Biomolecule Modification, Chronic Inflammation, and Disease // *Antioxidants & redox signaling*, 32(13), 957–981. DOI: 10.1089/ars.2020.8030.
39. Babiuch K., Kuśnierz-Cabala B., Kęsek B., Okoń K., Darczuk D., Chomyszyn-Gajewska M. (2020). Evaluation of Proinflammatory, NF-kappaB Dependent Cytokines: IL-1 α , IL-6, IL-8, and TNF- α in Tissue Specimens and Saliva of Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma and Oral Potentially Malignant Disorders // *Journal of clinical medicine*, 9(3), 867. DOI: 10.3390/jcm9030867.
40. Masquio D.C., de Piano A., Campos R.M., Sanches P.L., Carnier J., Corgosinho F. C., Netto B.D., Carvalho-Ferreira J.P., Oyama L.M., Nascimento C.M., de Mello M.T., Tufik S., Dâmaso A.R. (2015). The role of multicomponent therapy in the metabolic syndrome, inflammation and cardiovascular risk in obese adolescents // *The British journal of nutrition*, 113(12), 1920–1930. DOI: 10.1017/S0007114515001129.
41. Tabatabaei M.S., Ahmed M. (2022). Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) // *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 2508, 115–134. DOI: 10.1007/978-1-0716-2376-3_10.
42. Tighe P.J., Ryder R.R., Todd I., Fairclough L.C. (2015). ELISA in the multiplex era: potentials and pitfalls // *Proteomics. Clinical applications*, 9(3-4), 406–422. DOI: 10.1002/prca.201400130
43. Tarhoni I., Fhied C.L., Pool M., Liptay M.J., Bonomi P., Seder C.W., Borgia J.A. (2018). Development of bead based multiplexed immunoassay for evaluation of midkine, syndecan-1, and ANGPTL4 in patient serum // *Journal of immunoassay & immunochemistry*, 39(1), 84–98. DOI: 10.1080/15321819.2017.1407338.

44. Kaczor-Urbanowicz K.E., Martin Carreras-Presas C., Aro K., Tu M., Garcia-Godoy F., Wong D.T. (2017). Saliva diagnostics - Current views and directions // *Experimental biology and medicine* (Maywood, N.J.), 242(5), 459–472. DOI: 10.1177/1535370216681550.
45. Bustin S.A., Wittwer C.T. (2017). MIQE: A Step Toward More Robust and Reproducible Quantitative PCR // *Clinical chemistry*, 63(9), 1537–1538. DOI: 10.1373/clinchem.2016.268953.
46. Korte D.L., Kinney J. (2016). Personalized medicine: an update of salivary biomarkers for periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 70(1), 26–37. DOI: 10.1111/prd.12103.
47. Koczorowski T., Cerbin-Koczorowska M., Rębiś, T. (2021). Azaporphyrins Embedded on Carbon-Based Nanomaterials for Potential Use in Electrochemical Sensing-A Review // *Nanomaterials* (Basel, Switzerland), 11(11), 2861. DOI: 10.3390/nano11112861.
48. Dušková M., Vašáková J., Dušková J., Kaiferová J., Broukal Z., Stárka, L. (2017). The role of stress hormones in dental management behavior problems // *Physiological research*, 66(Suppl 3), S317–S322. DOI: 10.33549/physiolres.933718.
49. Rathnayake N., Gustafsson A., Norhammar A., Kjellström B., Klinge B., Rydén L., Tervahartiala T., Sorsa T., PAROKRANK Steering Group (2015). Salivary Matrix Metalloproteinase-8 and -9 and Myeloperoxidase in Relation to Coronary Heart and Periodontal Diseases: A Subgroup Report from the PAROKRANK Study (Periodontitis and Its Relation to Coronary Artery Disease) // *PloS one*, 10(7), e0126370. DOI: 10.1371/journal.pone.0126370.
50. Lăzureanu P.C., Popescu F., Tudor A., Stef L., Negru A.G., Mihăilă R. (2021). Saliva pH and Flow Rate in Patients with Periodontal Disease and Associated Cardiovascular Disease // *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 27, e931362. DOI: 10.12659/MSM.931362.
51. Lahdentausta L.S.J., Paju S., Mäntylä P., Buhlin K., Tervahartiala T., Pietiäinen M., Alftan H., Nieminen M.S., Sinisalo J., Sorsa T., Pussinen P.J. (2018). Saliva and serum biomarkers in periodontitis and coronary artery disease // *Journal of clinical periodontology*, 45(9), 1045–1055. DOI: 10.1111/jcpe.12976.