

DOI: 10.18481/2077-7566-20-16-3-18-22
УДК: 616.31-002:612.07

ЯВЛЯЮТСЯ ЛИ САЛИВАРНЫЕ ЦИТОКИНЫ СЕМЕЙСТВА ИЛ-1 БИОМАРКЕРАМИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА?

Базарный В.В., Полушина Л.Г., Семенцова Е.А., Светлакова Е.Н., Мандра Ю.В.

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

Аннотация

Предмет. В систематических обзорах последних лет обсуждается вопрос о клинической ценности цитокинов семейства интерлейкин-1 (ИЛ-1) при хроническом пародонтите (ХП). Одни авторы считают их надежными биомаркерами, другие полагают, что, хотя они и позволяют дифференцировать гингивит и тяжелый ХП, количество и качество опубликованных работ требуют продолжения исследований в этой области.

Цель исследования — оценить клиническую ценность уровня цитокинов семейства ИЛ-1 при хроническом пародонтите легкой степени.

Методология. Все участники исследования были разделены на две группы: основную и контрольную. В основную группу вошли 45 пациентов с хроническим пародонтитом легкой степени, в контрольную — 32 практически здоровых добровольца без патологии пародонта. Методом мультипараметрического флуоресцентного анализа с магнитными микросферами (xMAP-технология, Luminox) определяли концентрацию ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , ИЛ-18, ИЛ-1RA (антагонист рецептора) в ротовой жидкости.

Результаты. В группе больных пародонтитом в сравнении с группой контроля наблюдалось повышение в ротовой жидкости уровней ИЛ-1RA в 3,14 раза ($p=0,01$), ИЛ-1 α — в 2,3 ($p=0,02$). Интегральная характеристика клинической ценности параметров (AUC) достаточно высока для обоих показателей: ИЛ-1RA — 0,91 и ИЛ-1 α — 0,94. Содержание ИЛ-1 β и ИЛ-18 существенно не менялось.

Выводы. В исследовании установлено повышение концентрации саливарных цитокинов семейства ИЛ-1 при ХП. Клинико-диагностические характеристики таких тестов, как содержание ИЛ-1 α и ИЛ-1RA в ротовой жидкости, позволяют рассматривать их в качестве биомаркеров хронического пародонтита легкой степени.

Ключевые слова: пародонтит, ротовая жидкость, интерлейкин-1, цитокины, диагностическая эффективность

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Владимир Викторович БАЗАРНЫЙ

д. м. н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии,
Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург
vlad-bazarny@yandex.ru

Лариса Георгиевна ПОЛУШИНА

н. с., Центральная научно-исследовательская лаборатория, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург
polushina-larisa@bk.ru

Елена Анатольевна СЕМЕНЦОВА

к. м. н., доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний,
стоматологический факультет, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург
vanevs@mail.ru

Елена Николаевна СВЕТЛАКОВА

к. м. н., доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний,
стоматологический факультет, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург
svet-anell1@mail.ru

Юлия Владимировна МАНДРА

д. м. н., профессор кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний,
стоматологический факультет, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург
jmandra@mail.ru

Адрес для переписки: Лариса Георгиевна ПОЛУШИНА

620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Тел.: +79502002441

polushina-larisa@bk.ru

Образец цитирования:

Базарный В.В., Полушина Л.Г., Семенцова Е.А., Светлакова Е.Н., Мандра Ю.В.

ЯВЛЯЮТСЯ ЛИ САЛИВАРНЫЕ ЦИТОКИНЫ СЕМЕЙСТВА ИЛ-1 БИОМАРКЕРАМИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА?

Проблемы стоматологии, 2020, т. 16, № 3, стр. 18—22

© Базарный В.В. и др. 2020

DOI: 10.18481/2077-7566-20-16-3-18-22

Поступила 19.08.2020. Принята к печати 29.09.2020

DOI: 10.18481/2077-7566-20-16-3-18-22

ARE SALIVARY CYTOKINES OF THE IL-1 FAMILY BIOMARKERS OF CHRONIC PERIODONTITIS?

Bazarnyi V.V., Polushina L.G., Sementsova E.A., Svetlakova E.N., Mandra J.V.

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

Abstract

Subject. In recent systematic reviews, the question of the clinical value of cytokines of the interleukin-1 (IL-1) family in chronic periodontitis (CP) has been discussed. Some authors consider them to be reliable biomarkers, while others believe that although they allow differentiating gingivitis and severe CP, the quantity and quality of published works require further research in this area.

The aim of the study was to evaluate the clinical value of the level of cytokines of the IL-1 family in chronic mild periodontitis.

Methodology. All study participants were divided into two groups: main and control. The main group included 45 patients with mild chronic periodontitis, the control group consisted of 32 practically healthy volunteers without periodontal pathology. The concentration of IL-1 α and IL-1 β , IL-18, IL-1RA (receptor antagonist) in the oral fluid was determined by the method of multiparameter fluorescence analysis with magnetic microspheres (xMAP-technology, Luminex).

Results. In the group of patients with periodontitis, there was an increase in the oral fluid levels of IL-1RA by 3.14 times ($p = 0.01$), IL-1 α - by 2.3 ($p = 0.02$) in comparison with the control group. The integral characteristic of the clinical value of the parameters (AUC) is quite high for both indicators: IL-1RA — 0.91 and IL-1 α — 0.94. The content of IL-1 β and IL-18 did not change significantly.

Conclusions. The study found an increase in the concentration of salivary cytokines of the IL-1 family in CP. Clinical and diagnostic characteristics of such tests as the content of IL-1 α and IL-1RA in the oral fluid make it possible to consider them as biomarkers of mild chronic periodontitis.

Keywords: *periodontitis, oral fluid, interleukin-1, cytokines, diagnostic efficiency*

The authors declare no conflict of interest.

Vladimir V. BAZARNYI

MD, Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Bacteriology, Ural State Medical University, Ekaterinburg
vlad-bazarnyi@yandex.ru

Larisa G. POLUSHINA

researcher, Central Research Laboratory, Ural State Medical University, Ekaterinburg
polushina-larisa@bk.ru

Elena A. SEMENTSOVA

PhD, Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics of Dental Diseases, Dental Faculty, Ural State Medical University, Ekaterinburg
vanevs@mail.ru

Elena N. SVETLAKOVA

PhD, Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics of Dental Diseases, Dental Faculty, Ural State Medical University, Ekaterinburg
svet-anel11@mail.ru

Julia V. MANDRA

MD, Professor, Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics of Dental Diseases, Dental Faculty, Ural State Medical University, Ekaterinburg
jmandra@mail.ru

Correspondence address: Larisa G. POLUSHINA

620028, z. Ekaterinburgskaya, st. Repin, 3
Phone: +79502002441
polushina-larisa@bk.ru

For citation:

Bazarnyi V.V., Polushina L.G., Sementsova E.A., Svetlakova E.N., Mandra J.V.
ARE SALIVARY CYTOKINES OF THE IL-1 FAMILY BIOMARKERS OF CHRONIC PERIODONTITIS?
Actual problems in dentistry, 2020, vol. 16, № 3, p. 18–22
© Bazarnyi V.V. et al. 2020
DOI: 10.18481/2077-7566-20-16-3-18-22

Received 19.08.2020. Accepted 29.09.2020

Введение

Одним из путей получения достоверной и объективной информации о состоянии полости рта в норме и при патологии является исследование ротовой жидкости (РЖ), что дало начало новому направлению неинвазивной диагностики — саливарной протеомике [1—3, 6]. В настоящее время получены данные о повышенном содержании в РЖ цитокинов, острофазовых белков, различных метаболитов и ферментов при хроническом пародонтите (ХП) и других заболеваниях [1, 2, 4, 5, 8, 23—25]. В частности, большое внимание обращено к цитокинам семейства интерлейкина-1 (ИЛ-1), которое включает ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-18, ИЛ-33, ИЛ-37, а также антагонисты рецепторов ИЛ-1—ИЛ-1RA. Среди белков данного семейства наиболее изученным и патогенетически значимым при ХП является ИЛ-1 β , тесно связанный с системой Toll-подобных рецепторов, циклооксигеназной активностью и другими механизмами воспаления в тканях пародонта. Важно, что он также является мощным активатором остеокластических процессов [6, 7, 9, 11].

В систематических обзорах последних лет обсуждается вопрос о клинической ценности цитокинов семейства ИЛ-1. Одни авторы считают их надежными биомаркерами хронического пародонтита, другие полагают, что, хотя они и позволяют дифференцировать гингивит и тяжелый ХП, количество и качество опубликованных работ требуют продолжения исследований в этой области [10, 12, 13, 15, 17, 24].

Цель исследования — оценить клиническую ценность уровня цитокинов семейства ИЛ-1 при хроническом пародонтите легкой степени.

Материалы и методы

Работа основана на результатах проспективного исследования 77 человек, которые были распределены на 2 группы. Основную группу составили 45 пациентов с ХП легкой степени. Диагноз был установлен на основании клинико-рентгенологических критериев в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколами лечения), утвержденными Стоматологической Ассоциацией России (2013) с изменениями и дополнениями. Контрольная группа представлена 32 практически здоровыми добровольцами или пациентами стоматологической клиники, имеющими условно здоровый пародонт. Половозрастных различий между группами не установлено.

Наряду с проведением стандартного клинического осмотра у всех обследованных определяли пародонтальный индекс Рассела, который отражает воспаление десны, образование карманов с последующей резорбцией альвеолярной кости, фактическую потерю функции зуба.

Нестимулированную ротовую жидкость получали не ранее чем через 3 часа после приема пищи и поло-

скания полости рта в пробирки SalivaCapsSet. Пробы замораживали и хранили при температуре -20°C . Перед исследованием образцы размораживали, тщательно перемешивали и центрифугировали.

Содержание ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-1RA, ИЛ-18 в нестимулированной РЖ определяли с помощью мультипараметрического флуоресцентного анализа с магнитными микросферами (технологии xMAP, Luminex 200, USA), тест-системы ProcartaPlex Human Cytokine/Chemokine (Invitrogen, USA) согласно протоколу производителя. Биологический образец объединяли и инкубировали в 96-луночной планшете со смесью специально подготовленных магнитных микросфер, которые внутри окрашены с помощью градуированной смеси красных и инфракрасных флуоресцентных красителей. Варьирование степени окрашивания сфер создает сотни различных флуоресцентных профилей, которые можно индивидуально исследовать и классифицировать в одном образце. После добавления смеси детектирующих антител, специфичных для исследуемых цитокинов, и стрептавидин-R-фикоэритрина (RPE) полученную суспензию анализировали через проточную камеру Luminex 200. Для обнаружения магнитных частиц прибор Luminex имеет два лазера: красный — для различения спектральной сигнатуры, зеленый — для определения количества флуоресценции RPE, которое пропорционально количеству белка, присутствующего в образце. Концентрацию каждого цитокина рассчитывали на основе средней интенсивности флуоресценции частиц (MFI) по калибровочному графику. Результаты обрабатывались с помощью программного обеспечения xPONENT.

Для проведения статистического анализа исследуемые выборки проверили на нормальность распределения по трем параметрам: косвенным, графическим и расчетным. Было установлено, что выборка не подчиняется закону нормального распределения, поэтому при статистическом анализе использовали непараметрические критерии: медиану (Me), а также 25 и 75 % процентиля (или квартили — Q1 и Q3). Для выявления различий количественных признаков между группами использовали непараметрический двусторонний критерий Манна—Уитни. Так же был проведен ROC-анализ с расчетом диагностической чувствительности, специфичности и площади под характеристической кривой (AUC). Для решения задач многомерной статистики использовали программу «Gretal» (<http://gretl.sourceforge.net/ru.html>), для расчета диагностических характеристик — приложение для EXEL 2007 — «Analyse-it».

Результаты и их обсуждение

Пародонтогенные микроорганизмы вызывают целый каскад иммунопатофизиологических реакций, вызывающих повреждение тканей пародонта. В част-

ности, к ним относятся активация цитокиновой сети и увеличение в РЖ уровня провоспалительных цитокинов [12, 14, 17—19, 21]. В проведенных ранее нами исследованиях было оценено клинико-диагностическое значение ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-17 в РЖ при ХП [2, 5]. В фокусе данной работы были, как указано выше, белки семейства ИЛ-1. В РЖ пациентов с ХП наблюдалось повышение уровня ИЛ-1RA в 3,14 раза ($p=0,01$), ИЛ-1 α — в 2,3 ($p=0,02$), в то время как концентрация ИЛ-1 β и ИЛ-18 существенно не изменялась в сравнении с контрольной группой (табл. 1).

Таблица 1

Концентрация саливарных интерлейкинов семейства ИЛ-1 при хроническом пародонтите
Table 1. Concentration of salivary interleukins of the IL-1 family in chronic periodontitis

Показатель	Контрольная группа, Me [Q1, Q3]	Хронический пародонтит, Me [Q1, Q3]	p
ИЛ-1 α пг/мл	12,1 (6,05; 74,2)	27,8 (0,3; 59,2)	p=0,02
ИЛ-1 β пг/мл	96,8 (48,4; 91,2)	69,5 (29,1; 87,8)	p=0,06
ИЛ-1RA пг/мл	6859,9 (5222,2; 32251,4)	21539,2 (16667,7; 38934,5)	p=0,01
ИЛ-18 пг/мл	49,5 (14,0; 83, 2)	78,5 (15,5; 219,5)	p = 0,07

Одновременное повышение уровня ИЛ-1 α — мощного провоспалительного белка — с увеличением концентрации антагониста его рецептора — ИЛ-1RA, обладающего противовоспалительной активностью, — соответствует клинической картине ХП легкой степени: пародонтальный индекс Рассела составил всего 1,1 у пациентов (в контрольной группе — 0,1, $p<0,05$), в то время как при выраженном ХП он достигает 4—8. Вероятно, с легким течением ХП связано и отсутствие повышенного содержания ИЛ-1 β в РЖ пациентов, как это описано ранее в других работах [10, 17, 20].

ИЛ-1 β проявляет свою биологическую активность в процессе воспаления через активацию особых внутриклеточных макромолекулярных комплексов — инфламмосом. Эту функцию он реализует совместно с ИЛ-18 (известным ранее как интерферон-гамма индуцирующий фактор), повышение уровня которого в РЖ при ХП так же ранее было описано [9]. Вероятно, что незначительная тенденция к повышению уровня

ИЛ-18 у пациентов ($p>0,05$) тоже связана с незначительной степенью поражения тканей пародонта.

Полученные данные ставят вопрос о клинической ценности уровня ИЛ-1 α и ИЛ-1RA как потенциальных биомаркеров легкой степени ХП. Современным инструментом для его объективного решения является ROC-анализ. Наряду с такими важными характеристиками клинической ценности, как чувствительность и специфичность, для установленного критического (порогового) значения анализировали и интегральную характеристику диагностической эффективности — площадь под характеристической кривой (AUC). Как следует из данных табл. 2, показатель ИЛ-1RA обладает наибольшей чувствительностью, а ИЛ-1 α — наибольшей специфичностью.

Таблица 2

Диагностическая эффективность биомаркеров в РЖ при ХП
Table 2. Diagnostic efficiency of biomarkers in gastric cancer in CP

Показатель	Критическая точка, пг/мл	Диагностическая чувствительность, %	Диагностическая специфичность, %	AUC
ИЛ-1 α	$\geq 19,4$	82,5	88,9	0,91
ИЛ-1 β	$\leq 63,2$	64,5	76,4	0,69
ИЛ-1RA	≥ 8445	94,1	87,3	0,94
ИЛ-18	≥ 130	18,2	74,0	0,51

Показатель AUC достаточно высок для обоих показателей: 0,91 и 0,94 для ИЛ-1RA и ИЛ-1 α соответственно. Следовательно, именно эти указанные параметры РЖ имеют диагностическое значение при ХП легкой степени.

Заключение

Легкая степень ХП характеризуется повышением уровня белков ИЛ-1 α и ИЛ-1RA, входящих в семейство ИЛ-1. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что содержание ИЛ-1 α $\geq 19,4$ пг/мл и ИЛ-1RA ≥ 8445 в РЖ можно рассматривать как диагностические признаки ХП легкой степени. Отсутствие изменений концентрации саливарных ИЛ-1 β и ИЛ-18 отражает легкую степень нарушения пародонтального здоровья в данной когорте пациентов.

Литература

1. Патогенетическое обоснование новых подходов к оценке состояния тканей полости рта при хроническом генерализованном пародонтите / В. В. Базарный, Л. Г. Полушина, А. Ю. Максимова [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2018. – Т. 14, № 4. – С. 14–18.
2. Значение некоторых интерлейкинов в патогенезе пародонтита / В. В. Базарный, Л. Г. Полушина, Е. А. Семенова [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2017. – Т. 14, № 1. – С. 35–39.
3. Лабораторно-клиническое обоснование атравматичности использования индивидуального формирователя десны авторской конструкции / П. М. Нерсесян, С. Е. Жолудев, В. В. Базарный [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 96–102.
4. Орехова, Л. Ю. Местный иммунитет и особенности клинического течения хронического генерализованного катарального гингивита (ХГКГ), ассоциированного с нейрорегуляторной астенией (НЦА) у юношей призывного возраста / Л. Ю. Орехова, М. Г. Пачкоря, Н. А. Яманидзе // Проблемы стоматологии. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 36–41.

5. Клинико-патогенетическое значение некоторых цитокинов при пародонтите / Л. Г. Полушина, Е. Н. Светлакова, Е. А. Семенцова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19 (6). – С. 803–806.
6. Accuracy of single molecular biomarkers in saliva for the diagnosis of periodontitis: A systematic review and meta-analysis / N. Arias-Bujanda, A. Regueira-Iglesias [et al.] // J Clin Periodontol. – 2020. – Vol. 47 (1). – P. 2–18.
7. The Expanding Family of interleukin-1 Cytokines and Their Role in Destructive Inflammatory Disorders / H. E. Barksby, S. R. Lea, P. M. Preshaw, J. J. Taylor // Clin Exp Immunol. – 2007. – Vol. 149 (2). – P. 217–225.
8. Cardoso, E. L. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases / E. L. Cardoso, C. Reis, M. C. Manzaneres-Céspedes // Postgrad Med. J. – 2018. – Vol. 130. – P. 98–104.
9. Chan, A. H. Inflammasome signaling and regulation of interleukin-1 family cytokines / A. H. Chan, K. Schroder // J Exp Med. – 2020. – Vol. 217 (1).
10. Interleukin-1 β is a potential therapeutic target for periodontitis: a narrative review / K. Cheng, Z. Wu, M. Li, T. Hu // Int J Oral Sci. – 2020. – Vol. 12. – P. 2.
11. Dinarello, C. A. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity / C. A. Dinarello // Immunol Rev. – 2018. – № 281 (1). – P. 8–27.
12. The effect of scaling and root planning on salivary TNF- α and IL-1 concentrations in patients with chronic periodontitis / M. Eivazi, N. Falahi [et al.] // Open Dent J. – 2017. – Vol. 11. – P. 573–580.
13. Porphyromonas gingivalis culture supernatants differentially regulate interleukin-1 β and interleukin-18 in human monocytic cells / M. Hamed, G. N. Belibasakis, A. T. Cruchley [et al.] // Cytokine. – 2009. – Vol. 45 (2). – P. 99–104.
14. Inflammatory bone loss in experimental periodontitis induced by Aggregatibacter actinomycetemcomitans in interleukin-1 receptor antagonist knockout mice Noguchi / A. Izawa [et al.] // Infect Immun. – 2014. – Vol. 82 (5). – P. 1904–1913.
15. Kc, S. Diagnostic sensitivity and specificity of host-derived salivary biomarkers in periodontal disease amongst adults: Systematic review / S. Kc, X. Z. Wang, J. E. Gallagher // J Clin Periodontol. – 2020. – Vol. 47 (3). – P. 289–308.
16. Periodontal disease and risk of coronary heart disease: an updated meta-analysis of prospective cohort studies / W. D. Leng, X. T. Zeng, J. S. Kwong [et al.] // Int J Cardiol. – 2015. – Vol. 201. – P. 469–472.
17. Salivary Profiles as Novel Biomarkers for Oral Diseases / A. I. Lorenzo-Pouso, M. Pérez-Sayáns, S. B. Bravo [et al.] // Dis Markers. – 2018. – Vol. 7.
18. Acute Phase Proteins and Their Role in Periodontitis: A Review / T. Polepalle, S. Moogala [et al.] // J. Clin Diagn Res. – 2015. – Vol. 9 (11). – P. 1–5.
19. Pai, B. S. Correlations between Interleukin-33 and -1 α Levels in Gingival Crevicular Fluid and Plasma in Patients with Chronic or Aggressive Periodontitis and Disease-free Subjects / B. S. Pai, A. R. Pradeep // Bull Tokyo Dent Coll. – 2019. – Vol. 60 (4). – P. 279–289.
20. Cytokines and Chemokines in Periodontitis / D. E. Ramadan, N. Hariyani, R. Devijanti, D. Indeswati // European journal of dentistry. – 2020.
21. Cytokine-based Predictive Models to Estimate the Probability of Chronic Periodontitis: Development of Diagnostic Nomograms / I. Tomás, N. Arias-Bujanda, M. Alonso-Sampedro [et al.] // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7 (1). – P. 11580.
22. Increased interleukin-18 in the gingival tissues evokes chronic periodontitis after bacterial infection / K. Yoshinaka, N. Shoji, T. Nishioka, [et al.] // Tohoku J Exp Med. – 2014. – Vol. 232 (3). – P. 215–222.
23. Salivary biomarker combination prediction model for the diagnosis of periodontitis in a Taiwanese population / Wu. Yun-Chun, N. Lee, T. Yu-Kang [et al.] // J Formos Med Assoc. – 2018. – Vol. 117 (9). – P. 841–848.
24. Periodontal disease and risk of head and neck cancer: a meta-analysis of observational studies / X. T. Zeng, A. P. Deng [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8 (10). – P. 79017.
25. Inflammatory cytokine levels in patients with periodontitis and/or coronary heart disease / H. Zhu, X. Lin, P. Zheng, H. Chen // Int J Clin Exp Pathol. – 2015. – Vol. 8 (2). – P. 2214–2220.

References

1. Bazarnyj, V. V., Polushina, L. G., Maksimova, A. Yu. et al. (2018). Patogeneticheskoe obosnovanie novyh podhodov k ocenke sostoyaniya tkanej polosti rta pri hronicheskom generalizovannom parodontite [Pathogenetic substantiation of new approaches to assessing the state of oral tissues in chronic generalized periodontitis]. *Problemy stomatologii [Actual problems in dentistry]*, 14, 4, 14–18. (In Russ.)
2. Bazarnyj, V. V., Polushina, L. G., Semencova, E. A. et al. (2017). Znachenie nekotoryh interlejkinov v patogeneze parodontita [The value of some interleukins in the pathogenesis of periodontitis]. *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki [Bulletin of the Ural Medical Academic Science]*, 14, 1, 35–39. (In Russ.)
3. Nersesyan, P. M., Zholudev, S. E., Bazarnyj, V. V. et al. (2019). Laboratorno-klinicheskoe obosnovanie atravmatichnosti ispol'zovaniya individual'nogo formirovatel'ny desny avtorskoj konstrukcii [Laboratory and clinical substantiation of the atraumatic nature of the use of an individual gum shaper of the author's design]. *Problemy stomatologii [Actual problems in dentistry]*, 15, 3, 96–102. (In Russ.)
4. Orekhova, L. YU., Pachkoriya, M. G., Yamanidze, N. A. (2017). Mestnyj immunitet i osobennosti klinicheskogo techeniya hronicheskogo generalizovannogo kataralnogo gingivita (HGKG), associirovannogo s nejrocirkulyatornoj asteniej (NCA) u yunoshej prizyvnoy vozrast [Local immunity and clinical features of chronic generalized catarrhal gingivitis (CGCG) associated with neurocirculatory asthenia (NCA) in young men of draft age]. *Problemy stomatologii [Actual problems in dentistry]*, 13, 3, 36–41. (In Russ.)
5. Polushina, L. G., Svetlačkova, E. N., Semencova, E. A. et al. (2017). Kliniko-patogeneticheskoe znachenie nekotoryh citokinov pri parodontite [Clinical and pathogenetic significance of some cytokines in periodontitis]. *Medicinskaya immunologiya [Medical immunology]*, 19 (6), 803–806. (In Russ.)
6. Arias-Bujanda, N., Regueira-Iglesias, A. et al. (2020). Accuracy of single molecular biomarkers in saliva for the diagnosis of periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 47 (1), 2–18.
7. Barksby, H. E., Lea, S. R., Preshaw, P. M., Taylor, J. J. (2007). The Expanding Family of interleukin-1 Cytokines and Their Role in Destructive Inflammatory Disorders. *Clin Exp Immunol*, 149 (2), 217–225.
8. Cardoso, E. L., Reis, C., Manzaneres-Céspedes, M. C. (2018). Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. *Postgrad Med. J.*, 130, 98–104.
9. Chan, A. H., Schroder, K. (2020). Inflammasome signaling and regulation of interleukin-1 family cytokines. *J Exp Med*, 217 (1).
10. Cheng, K., Wu, Z., Li, M., Hu, T. (2020). Interleukin-1 β is a potential therapeutic target for periodontitis: a narrative review. *Int J Oral Sci*, 12, 2.
11. Dinarello, C. A. (2018). Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev*, 281 (1), 8–27.
12. Eivazi, M., Falahi, N. et al. (2017). The effect of scaling and root planning on salivary TNF- α and IL-1 concentrations in patients with chronic periodontitis. *Open Dent J*, 11, 573–580.
13. Hamed, M., Belibasakis, G. N., Cruchley, A. T. et al. (2009). Porphyromonas gingivalis culture supernatants differentially regulate interleukin-1 β and interleukin-18 in human monocytic cells. *Cytokine*, 45 (2), 99–104.
14. Izawa, A. et al. (2014). Inflammatory bone loss in experimental periodontitis induced by Aggregatibacter actinomycetemcomitans in interleukin-1 receptor antagonist knockout mice Noguchi. *Infect Immun*, 82 (5), 1904–1913.
15. Kc, S., Wang, X. Z., Gallagher, J. E. (2020). Diagnostic sensitivity and specificity of host-derived salivary biomarkers in periodontal disease amongst adults: Systematic review. *J Clin Periodontol*, 47 (3), 289–308.
16. Leng, W. D., Zeng, X. T., Kwong, J. S. et al. (2015). Periodontal disease and risk of coronary heart disease: an updated meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol*, 201, 469–472.
17. Lorenzo-Pouso, A. I., Pérez-Sayáns, M., Bravo, S. B. et al. (2018). Salivary Profiles as Novel Biomarkers for Oral Diseases. *Dis Markers*, 7.
18. Polepalle, T., Moogala, S. et al. (2015). Acute Phase Proteins and Their Role in Periodontitis: A Review. *J. Clin Diagn Res*, 9 (11), 1–5.
19. Pai, B. S., Pradeep, A. R. (2019). Correlations between Interleukin-33 and -1 α Levels in Gingival Crevicular Fluid and Plasma in Patients with Chronic or Aggressive Periodontitis and Disease-free Subjects. *Bull Tokyo Dent Coll*, 60 (4), 279–289.
20. Ramadan, D. E., Hariyani, N., Devijanti, R., Indeswati, D. (2020). Cytokines and Chemokines in Periodontitis. *European journal of dentistry*.
21. Tomás, I., Arias-Bujanda, N., Alonso-Sampedro, M. et al. (2017). Cytokine-based Predictive Models to Estimate the Probability of Chronic Periodontitis: Development of Diagnostic Nomograms. *Sci Rep*, 7 (1), 11580.
22. Yoshinaka, K., Shoji, N., Nishioka, T. et al. (2014). Increased interleukin-18 in the gingival tissues evokes chronic periodontitis after bacterial infection. *Tohoku J Exp Med*, 232 (3), 215–222.
23. Yun-Chun, Wu., Lee, N., Yu-Kang, T. et al. (2018). Salivary biomarker combination prediction model for the diagnosis of periodontitis in a Taiwanese population. *J Formos Med Assoc*, 117 (9), 841–848.
24. Zeng, X. T., Deng, A. P. et al. (2013). Periodontal disease and risk of head and neck cancer: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*, 8 (10).
25. Zhu, H., Lin, X., Zheng, P., Chen, H. (2015). Inflammatory cytokine levels in patients with periodontitis and/or coronary heart disease. *Int J Clin Exp Pathol*, 8 (2), 2214–2220.