

Анализ кристаллограмм ротовой жидкости в динамике лечения пациентов с патологией слизистой полости рта

© Македонова Ю.А.^{1,2}, Александрина Е.С.¹, Дьяченко С.В.¹, Афанасьева О.Ю.¹, Куркина О.Н.¹

¹Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград Россия.

²Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия.

Резюме:

Одним из методов экспресс-диагностики является кристаллографическое исследование ротовой жидкости данной категории больных. На основании количественных и качественных критериев слюны, полученных методом клиновидной дегидратации, можно неинвазивно оценить эффективность проводимой терапии и своевременно откорректировать назначенное лечение.

Цель. Провести сравнительный анализ кристаллограмм ротовой жидкости в динамике лечения пациентов с патологией слизистой полости рта.

Материалы и методы. проведено обследование 90 пациентов с диагнозом: K12.00 афтозный стоматит (малый), хронический рецидивирующий афтозный стоматит (легкая форма). Все пациенты разделены на 3 групп согласно методам терапии 1:1:1 по принципу рандомизации. Для оценки состояния ротовой жидкости пациентов с афтозным стоматитом на фоне различных методов лечения применялся метод клиновидной дегидратации, где переход высыхающей биологической жидкости в твердое состояние приводит к определенному статическому порядку, который можно наблюдать и исследовать. В качестве материала для исследования использовалась слюна.

Результаты. При качественном анализе кристаллограмм выявлены различные типы структур с включением призматических кристаллов изогнутой формы. Обнаружены призматический, фрагментарный, изогнутый, X-образный, скелетный типы кристаллов на всем поле зрения. При этом отсутствовала четкая структурированная картина в результате нарушения процесса нормальной кристаллизации.

Выводы. Существует явная потребность в дальнейших исследованиях молекулярного этиопатогенеза этих состояний, которые должны позволить выявить более специфические молекулярные мишени для разработки диагностических тестов и терапевтического вмешательства. На основании полученных данных метод клиновидной дегидратации, применяемый для кристаллографического исследования ротовой жидкости объективно отражает состояние слизистой полости рта и может применяться в качестве дополнительного неинвазивного метода диагностики воспалительно деструктивных заболеваний слизистой полости рта, а также для коррекции плана лечения и контроля результатов проводимой терапии.

Ключевые слова: кристаллография, ротовая жидкость, слизистая оболочка полости рта, хронический рецидивирующий афтозный стоматит.

Статья поступила: 20.01.2022; **исправлена:** 28.02.2022; **принята:** 07.03.2022.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Для цитирования: Македонова Ю.А., Александрина Е.С., Дьяченко С.В., Афанасьева О.Ю., Куркина О.Н. Анализ кристаллограмм ротовой жидкости в динамике лечения пациентов с патологией слизистой полости рта. Эндодонтия today. 2022; 20(1):64-71. DOI: 10.36377/1726-7242-2022-20-1-64-71.

Analysis of crystallograms of oral fluid in the dynamics of treatment of patients with pathology of the oral mucosa

© Yuliya A. Makedonova^{1,2}, Ekaterina S. Aleksandrina¹, Svetlana V. Dyachenko¹, Olga Yu. Afanayeva¹, Oksana N. Kurkina¹

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

²Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

Abstract:

One of the express diagnostic methods is a crystallographic study of the oral fluid of this category of patients. Based on the quantitative and qualitative criteria of saliva obtained by the method of wedge dehydration, it is possible to non-invasively assess the effectiveness of the therapy and timely correct the prescribed treatment.

Aim. To conduct a comparative analysis of the crystallograms of the oral fluid in the dynamics of the treatment of patients with pathology of the oral mucosa.

Materials and methods. 90 patients were examined with a diagnosis of K12.00 aphthous stomatitis (small), chronic recurrent aphthous stomatitis (mild form). All patients were divided into 3 groups according to the methods of therapy 1:1:1 according to the principle of randomization. To assess the state of the oral fluid of patients with aphthous stomatitis against the background of various methods of treatment, the method of wedge-shaped dehydration was used, where the transition of a drying biological fluid into a solid state leads to a certain static order that can be observed and studied. Saliva was used as the material for the study.

Results. A qualitative analysis of the crystallograms revealed various types of structures with inclusions of bent prismatic crystals. Prismatic, fragmentary, curved, X-shaped, skeletal types of crystals were found throughout the entire field of view. At the same time, there was no clear structured picture as a result of a violation of the normal crystallization process.

Conclusion. There is a clear need for further research into the molecular etiopathogenesis of these conditions, which should allow the identification of more specific molecular targets for the development of diagnostic tests and therapeutic intervention. Based on the data obtained, the wedge dehydration method used for crystallographic examination of the oral fluid objectively reflects the state of the oral mucosa and can be used as an additional non-invasive method for diagnosing inflammatory and destructive diseases of the oral mucosa, as well as for correcting the treatment plan and monitoring the results of therapy.

Keywords: crystallography, oral fluid, oral mucosa, chronic recurrent aphthous stomatitis.

Received: 20.01.2022; **revised:** 28.02.2022; **accepted:** 7.03.2022.

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments: There are no funding and individual acknowledgments to declare.

For citation: Yuliya A. Makedonova, Ekaterina S. Aleksandrina, Svetlana V. Dyachenko, Olga Yu. Afanasyeva, Oksana N. Kurkina. Analysis of crystallograms of oral fluid in the dynamics of treatment of patients with pathology of the oral mucosa. *Endodontics today*. 2022; 20(1):64-71. DOI: 10.36377/1726-7242-2022-20-1-64-71.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день неуклонно растёт распространённость заболеваний слизистой оболочки полости рта [1]. Это обусловлено рядом факторов. Во-первых, снижение иммунной реактивности организма на фоне сопутствующей патологии, в том числе и на фоне COVID-19 [2,3]. Во-вторых, ряд заболеваний слизистой полости рта связано со стрессовыми жизненными событиями [4-6]. Исследование 160 пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом (средний возраст 36,03 года, 65% женщин), проводившееся в течение 1 года, показало, что переживание стрессового события в жизни увеличило шансы эпизода рецидивирующего афтозного стоматита почти в три раза (соотношение шансов [CO] = 2,72; 95% доверительный интервал [CI] = 2,04-3,62). При изучении психологические стрессоры (такие как экзамен или собеседование) оказывали большее влияние (ИЛИ = 3,46, 95% ДИ = 2,54-4,72), чем физические стрессоры (такие как физическое заболевание или травма) (ИЛИ = 1,44; 95% ДИ = 1,04-1,99) в возникновении рецидивирующих афтозных эпизодов стоматита [7-10]. Травма, хроническое раздражение высокими температурами и химическими компонентами при курении приводит к утолщению слизистой оболочки полости и нарушению барьерной функции [11,12]. На сегодняшний день немногочисленные авторы сообщают о возможной корреляции между раком и рецидивирующим афтозным стоматитом [13]. Одна из гипотез заключается в том, что нарушение регуляции в клеточно-опосредованном состоянии иммунитета и накопление множества провоспалительных цитокинов и Т-клеток могут быть связаны с раковыми опухолями [14]. При наличии фактора некроза опухоли – альфа (TNF-α) и интерлейкина (IL) – 6 наивные CD4 Т-клетки могут развиваться в клетки Th-22, которые секретируют IL-22 и TNF-α [15].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что клетки Th-22 участвуют в раковых заболеваниях [16].

Одними из наиболее часто встречающихся заболеваний слизистой полости рта являются такие патологии как stomatitis, красный плоский лишай, хронический рецидивирующий афтозный стоматит и патология слизистой на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции [17-19]. ХРАС – это одно из самых распространённых заболеваний слизистой оболочки полости рта во всех географических регионах [20]. Gröschl M. и соавторы провели всестороннее проспективное анкетное исследование о распространённости рецидивирующего афтозного стоматита с участием более 10 000 молодых людей в 21 разных странах [21]. В этом исследовании 38,7% мужчин и 49,7% женщин сообщили о двух или более предыдущих случаях рецидивирующего афтозного стоматита. Приблизительно 25% участников сообщили, по крайней мере, об одном эпизоде рецидивирующего афтозного стоматита в течение прошедшего 1 года. Рецидивирующий афтозный стоматит чаще всего наблюдается у молодых пациентов с пиковым началом в возрасте от 18 до 44 лет [22]. Незначительные афтозные язвы с легкими симптомами обычно не требуют специального лечения. Местные меры, такие как использование полосканий для полости рта, могут быть достаточными, пока язвы не заживают спонтанно. Когда язвы становятся надоедливыми и болезненными, назначается лечение, которое часто ищут разочарованные пациенты. Рецидивирующие язвы в полости рта могут возникать в результате различных несоответствующих этиологий и, следовательно, могут представлять диагностическую проблему. Исторически, диагноз многих из этих состояний был поставлен, основываясь только на клинической картине, иногда вместе с биопсией ткани. Однако не в каждом случае будут представлены типичные клинические или гистологические особенности, связанные с определенным состоянием. Лечение многих из этих состояний также было неспецифичным, часто с участием нецелевых противовоспалительных или иммунодепрессивных агентов. Существует

явная потребность в дальнейших исследованиях этиопатогенеза этих состояний, которые должны позволить выявить более специфические молекулярные мишени для разработки диагностических тестов и терапевтического вмешательства [23].

Одним из методов экспресс-диагностики является кристаллографическое исследование ротовой жидкости данной категории больных. На основании количественных и качественных критериев слюны, полученных методом клиновидной дегидратации, можно неинвазивно оценить эффективность проводимой терапии и своевременно откорректировать назначенное лечение [24, 25].

Основой терапии является применение актуальных стероидов [26]. Инъекция стероидов может также использоваться для болезненных, больших поражений. В некоторых случаях системная терапия стероидами или другими агентами может быть необходима в краткосрочной перспективе [27]. Недавний Кокрановский обзор системных методов лечения рецидивирующего афтозного стоматита включал 25 испытаний и показал, что ни один препарат не был эффективным, и результаты оставались неубедительными. Некоторые изученные препараты перечислены в таблице 1.

Главной задачей врача-стоматолога является не только купировать воспаление в ранние сроки, но и создать депо лекарственного препарата в очаге поражения, используя при этом систему доставки лекарственных препаратов [28,29]. Одним из таких препаратов является гидрогелевый материал на основе альгината натрия с деринатом (дезоксирибонуклеатом натрия) – Колетекс-гель. Действие Колетекс-геля обусловлено входящими в его состав компонентами: деринат – способствует регенерации и репарации тканей, восстанавливает местный иммунитет. Альгинат натрия – природный полисахарид, обладает гемостатическим действием, создает атравматичный защитный слой на поверхности, стимулирует процесс заживления. Препарат обладает двусторонним действием – ускоряет процессы репаративной регенерации слизистой полости рта и устраняет развившееся нарушение регуляции местного иммунитета.

ЦЕЛЬ

Провести сравнительный анализ кристаллограмм ротовой жидкости в динамике лечения пациентов с патологией слизистой полости рта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели проведено обследование 90 пациентов с диагнозом: K12.00 афтозный стоматит (малый), хронический рецидивирующий афтозный стоматит (легкая форма). Все пациенты разделены на 3 групп согласно методам терапии 1:1:1 по принципу рандомизации.

I-ая группа (основная) – проводилось местное традиционное лечение: обезболивающие препараты (2% раствор лидокаина), протеолитические ферменты, антисептические средства (0,05% раствор хлоргексидина) и кератопластики (масляный раствор витамина А); II-ая группа (сравнения) в схему лечения больных включены аппликации Колетекс-геля по следующей схеме – на слизистую оболочку нанести 1 мл геля на 1 см пораженной области. Время экспозиции от 30 минут до 1 часа; 2-3 раза в день; III-ая группа (контрольная) – лица с интактной слизистой оболочкой рта для кристаллографического метода исследования.

Таблица 1. Препараты, применяемые в лечении ХРАС.

Table 1. Drugs used in the treatment of CRAS.

Препараты местного действия	Препараты системного действия
Триамцинолонаацетонид	Преднизон
Доксициклин	Колхицин
Миноциклин	Левамизол
Амлексанокс	Витамины (В 12)
Лазерная терапия	

Для оценки состояния ротовой жидкости пациентов с афтозным стоматитом на фоне различных методов лечения применялся метод клиновидной дегидратации, где переход высыхающей биологической жидкости в твердое состояние приводит к определенному статическому порядку, который можно наблюдать и исследовать [30]. В качестве материала для исследования использовалась слюна. С помощью специальной компьютерной программы МорфоТест-4 проводился качественный и количественный анализ – описание общей кристаллографической картины, выявление маркеров патологии до начала лечения и на разных сроках на фоне различных методов терапии.

Забор материала произведен натощак, пациенты перед приемом стоматолога не чистили зубы или через 4 часа после последнего приема пищи и проведении гигиены ротовой полости. Больных просили сплевывать в чистые высушенные пробирки объемом 5 мл. Перед помещением исследуемого образца на предметное стекло ротовую жидкость центрифугировали в течение 10 мин. в режиме 3000 об/мин. Готовые стекла нагревали в термостате при $t\ 370^{\circ}\text{C}$ в течение 30 минут. Исследование проводилось с помощью лабораторного микроскопа Axioscope 40 при начальном увеличении 100x. Анализ кристаллограмм проводили на основании изучения следующих параметров: расчет площади центральной и периферической зон [31]. Сравнительная характеристика кристаллизованных минеральных компонентов проводилась по следующим параметрам: тип кристалла, форма кристалла, размер кристалла. При микроскопическом анализе фации учитывались следующие формы кристаллов: скелетный, фрагментарный, угнетённый дендрит, разветвлённый дендрит, призматический, спиральный, X-образный. Также изучались кристаллы двух типов, скелетный и призматический с изогнутой формой, для оценки степени нарушения нормального процесса кристаллизации во время их образования. При количественном расчете показателей учитывали площадь центральной, промежуточной и краевой зон, в мкм.

Результаты лабораторных исследований оценивали до начала терапии и через 10 дней после лечения по мере заживления слизистой полости рта.

Обработка и анализ полученной информации проведён с использованием операционной системы Microsoft Windows 10. Статистическая обработка полученных результатов выполнена в программе Statistica 13.0. Статистический анализ проведен методом вариационной статистики с определением средней величины (M), ее средней ошибки ($\pm m$), оценки достоверности различия по группам с помощью критерия Стьюдента (t), при $p < 0,05$, $t \geq 2$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первоначально были исследованы полученные кристаллограммы у пациентов контрольной группы, у здоровых людей. Отмечалось четкое разделение на внеш-

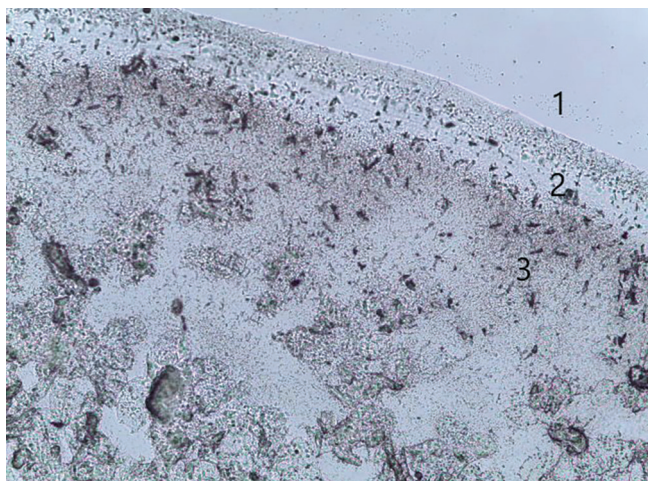


Рис. 1. Кристаллограмма здоровых людей, ув.х100.

Fig. 1. Crystallogram of healthy people, x100.

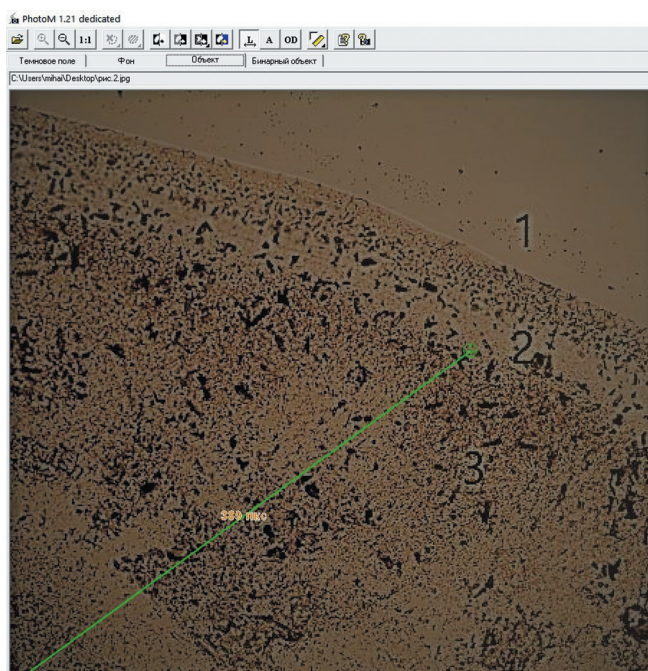


Рис. 2. Расчет площади трех зон на программе ВидеоТестМорфо-4.

Fig. 2. Calculation of the area of three zones using the VideoTestMorpho-4 program.

ную (периферическую – 1), переходную (промежуточную – 2) и внутреннюю (центральную – 3) зоны (рис. 1).

Внешняя зона имела гомогенную структуру без включения дополнительных элементов. В промежуточной зоне отмечались мелкие кристаллические образования, кристаллизация соли в белке. Внутренняя центральная зона была устлана мелкими кристаллическими гомогенными образованиями без каких-либо дополнительных включений.

Площадь внешней зоны составила $0,193 \pm 0,002$ мкм, площадь промежуточной зоны $0,283 \pm 0,004$ мкм, площадь центральной зоны – $0,602 \pm 0,003$ мкм (рис. 2).

Кристаллограмма пациентов с афтозным стоматитом до начала лечения существенно отличалась от группы здоровых лиц как в качественных, так и в количественных показателях (рис. 3).

При качественном анализе кристаллограмм выявлены различные типы структур с включением призматических

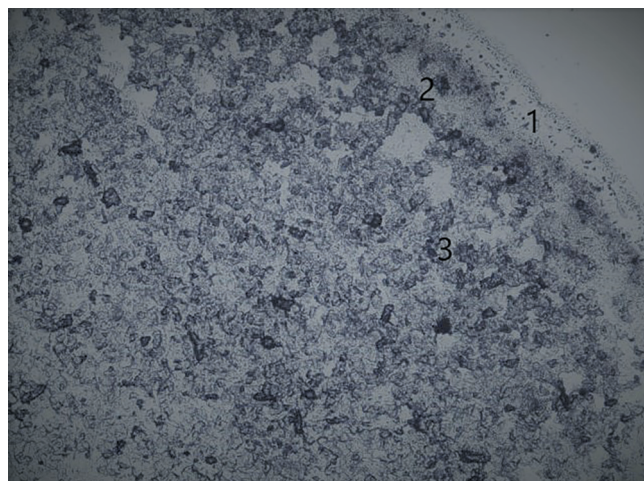


Рис. 3. Кристаллограмма пациентов с афтозным стоматитом.

Fig. 3. Crystallogram of patients with aphthous stomatitis.

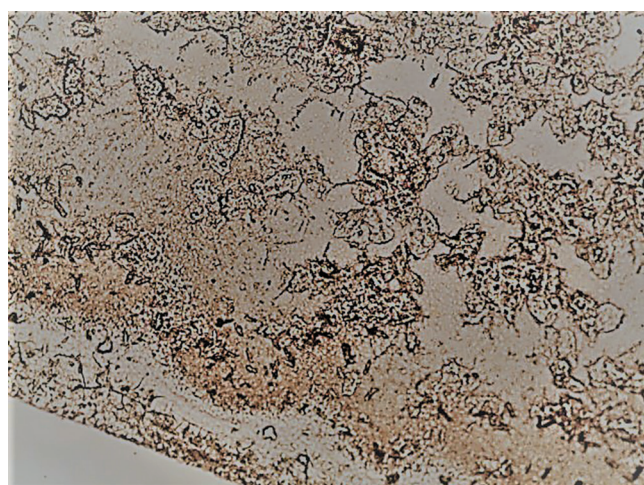


Рис. 4. Кристаллограмма пациентов I группы через 10 дней от начала фармакотерапии.

Fig. 4. Crystallogram of patients of group I 10 days after the start of pharmacotherapy.

кристаллов изогнутой формы. Обнаружены призматический, фрагментарный, изогнутый, X-образный, скелетный типы кристаллов на всем поле зрения. При этом отсутствовала четкая структурированная картина в результате нарушения процесса нормальной кристаллизации.

Площадь внешней зоны составила $0,357 \pm 0,002$ мкм, площадь промежуточной зоны – $0,435 \pm 0,003$ мкм, площадь центральной зоны – $0,255 \pm 0,003$ мкм. Из полученных данных следует, что площадь центральной зоны существенно уменьшена за счет увеличения площадей промежуточной и периферической зон. Существенное увеличение площади внешней зоны свидетельствуют об активном воспалительном процессе в полости рта.

У пациентов I группы (традиционная терапия) через 10 дней после лечения кристаллограмма представлена дополнительными включениями, не характерными для нормы, отмечалось изменение характера кристаллов, бесформенными элементами, что свидетельствует о патологической кристаллизации ротовой жидкости (рис. 4).

Количественный анализ расчета площадей периферической, промежуточной и центральной зон представлен в таблице 2.

Таблица 2. Сравнительный количественный анализ кристаллограмм пациентов, мкм.

Table 2. Comparative quantitative analysis of crystallograms of patients, microns.

	Площадь периферической зоны	Площадь промежуточной зоны	Площадь центральной зоны
Контроль	0,193 ± 0,002*	0,283 ± 0,004*	0,602 ± 0,003*
До начала лечения	0,357 ± 0,002**	0,435 ± 0,003**	0,255 ± 0,003**
I группа	0,305 ± 0,005*	0,428 ± 0,004*	0,236 ± 0,009*
II группа	0,201 ± 0,002**	0,310 ± 0,003**	0,575 ± 0,004**

* Статистическая значимость различий относительно группы контроля, при $p < 0,05$.** Статистическая значимость различий относительно показателя до начала лечения, при $p < 0,01$.

Так, площадь периферической зоны в I группе существенно не изменило свое значение и составило $0,305 \pm 0,005$ мкм, во II группе пациентов напротив, отмечается существенное статистически значимое уменьшение площади периферической и промежуточной зон на фоне увеличения площади центральной зоны. При этом, отмечается статистическая значимость различий относительно показателя до начала терапии ($p < 0,01$). У пациентов, заживление афт которых проходило на фоне традиционного лечения, площадь центральной зоны в 2,6 раза меньше относительно группы здоровых лиц, площадь промежуточной и периферической зон соответственно больше в 1,5 раза, что характеризует затяжное хроническое воспалительное течение ($p < 0,05$). При сравнении количественного анализа кристаллограмм между первой и второй группами следует отметить, что площадь периферической зоны у пациентов I группы достоверно выше (1,5 раза). У пациентов, в схему лечения которых включены аппликации Колетекс-геля, отмечается статистически значимое уменьшение площади краевой и переходной зон, увеличение объектов центральной зоны, отсутствием хаотичного направления.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из малоизученных и трудно поддающихся лечению является хронический рецидивирующий афтозный стоматит (ХРАС). В настоящее время лечение хронического рецидивирующего афтозного стоматита сводится к симптоматическому. Это продиктовано отсутствием доказательной базы относительно этиологии и патогенеза данного заболевания, что является предметом постоянных научных споров многих исследователей. До настоящего времени не было разработано причинного лечения ХРАС; вместо этого, местные и системные препараты используются для уменьшения боли и воспаления. Проведенный анализ кристаллограмм пациентов до начала и на фоне проводимого лечения позволяет сделать вывод о необходимости тщательного и подробного сбора анамнеза, клинического и лабораторного обследования каждого пациента с целью выявления индивидуальных общесоматических и местных триггерных факторов, и соответствующей коррекции общепринятой терапии. Так как, основываясь на современные исследования по этиопатогенезу рецидивирующего афтозного стоматита, триггерные факторы в каждом отдельном случае следует определять в индивидуальном порядке, то появляется необходимость в разработке схемы комплексного обследования.

Закключение. У пациентов второй группы спустя 10 дней фармакотерапии кристаллограмма отмечалась подобно фациям группы здоровых лиц. Также не было обнаружено большее количество кристаллов с неправильной изогнутой формой, возникающих в результате нарушений процессов нормальной кристаллизации. В первой же группе несмотря на улучшение ситуации



Рис. 5. Кристаллограмма пациентов II группы через 10 дней от начала фармакотерапии.

Fig. 5. Crystallogram of patients of group II 10 days after the start of pharmacotherapy.

кристаллограмма не соответствовала картине группы контроля, при этом отмечалась статистически достоверная значимость различий (при $p < 0,05$). Рецидивирующие язвы в полости рта могут возникать в результате различных несоответствующих этиологий и, следовательно, могут представлять диагностическую проблему. Исторически, диагноз многих из этих состояний был сделан, основываясь только на клинической картине, иногда вместе с биопсией ткани. Однако не в каждом случае будут представлены типичные клинические или гистологические особенности, связанные с определенным состоянием. Лечение многих из этих состояний также было неспецифичным, часто с участием нецелесообразных противовоспалительных или иммунодепрессивных агентов. Существует явная потребность в дальнейших исследованиях молекулярного этиопатогенеза этих состояний, которые должны позволить выявить более специфические молекулярные мишени для разработки диагностических тестов и терапевтического вмешательства. На основании полученных данных метод клиновидной дегидратации, применяемый для кристаллографического исследования ротовой жидкости объективно отражает состояние слизистой полости рта и может применяться в качестве дополнительного неинвазивного метода диагностики воспалительно-деструктивных заболеваний слизистой полости рта, а также для коррекции плана лечения и контроля результатов проводимой терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Alpsoy E. Behçet's disease: a comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *J Dermatol.* 2016; 43(6): 620-632. DOI: 10.1111/1346-8138.13381.
- Azzi L, Maurino V, Baj A, Dani M, d'Aiuto A, Fasano M, Lualdi M, Sessa F, Alberio T. Diagnostic Salivary Tests for SARS-CoV-2. *J Dent Res.* 2021; 100(2): 115-123. DOI: 10.1177/0022034520969670.
- Torul D, Omezli MM. Is saliva a reliable biofluid for the detection of COVID-19? *Dent Med Probl.* 2021; 58(2): 229-235. DOI: 10.17219/dmp/132515.
- Анисимова И.В., Золотова Л.Ю., Ломиашвили Л.М., Симонян Л.А. Характеристика данных анкетирования, микрокристаллизации и лабораторных показателей ротовой жидкости у пациентов с красным плоским лишаем. *Проблемы стоматологии.* 2018; 14(1): 5-10. doi: 10.24411/2077-7566-2018-00001.
- Yang L, Zhu Q, Xie X, Cao X, Wu Y, Chen S, Qu JE. Electrochemical behavior of CoCrMo alloy for dental applications in acidic artificial saliva containing albumin. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2019; 1(184): 110-115. doi: 10.1016/j.colsurfb.2019.110492.
- De Luca G, Cariddi A, Campochiaro C, Vanni D, Boffini N, Tomelleri A, Cavalli G, Dagna L. Efficacy and safety of apremilast for Behçet's syndrome: a real-life single-centre Italian experience. *Rheumatology (Oxford).* 2020; 59(1): 171-175. DOI: 10.1093/rheumatology/kez267.
- Македонова Ю.А., Александрова Е.С., Варгина С.А., Силенко Т.А. Сравнительная эффективность местного лечения афтозного стоматита. *Эндодонтия today.* 2021; 19(2): 105-110. DOI: 10.36377/1726-7242-2021-19-2-95-100.
- Roblegg E, Coughran A, Sirjani D. Saliva: An all-rounder of our body. *Eur J Pharm Biopharm.* 2019; 142: 133-141. DOI: 10.1016/j.ejpb.2019.06.016.
- Millsop JW, Wang EA, Fazel N. Etiology, evaluation, and management of xerostomia. *Clin Dermatol.* 2017; 35(5): 468-476. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2017.06.010.
- Ghallab NA. Diagnostic potential and future directions of biomarkers in gingival crevicular fluid and saliva of periodontal diseases: Review of the current evidence. *Arch Oral Biol.* 2018; 87: 115-124. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2017.12.022.
- Shouval DS, Rufo PA. The role of environmental factors in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases: a review. *JAMA Pediatr.* 2017; 171(10): 999-1005. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.2571.
- Kelly P, Connolly E. The prevalence and persistence of saliva in vehicles. *Forensic Sci Int Genet.* 2021; 53: 102-113. DOI: 10.1016/j.fsigen.2021.102530.
- Volle G, Fraison JB, Gobert D, et al. Dietary and nondietary triggers of oral ulcer recurrences in Behçet's disease. *Arthritis Care Res.* 2017; 69(9): 1429-1436. DOI: 10.1002/acr.23155.
- Kaczor-Urbaniowicz KE, Martin Carreras-Presas C, Aro K, Tu M, Garcia-Godoy F, Wong DT. Saliva diagnostics – Current views and directions. *Exp Biol Med (Maywood).* 2017; 242(5): 459-472. DOI: 10.1177/1535370216681550.
- Reyes J, Fontes D, Bazzi A, Otero M, Ahmed K, Kinzel M. Effect of saliva fluid properties on pathogen transmissibility. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 16051. DOI: 10.1038/s41598-021-95559-6.
- Buzalaf MAR, Ortiz AC, Carvalho TS, Fideles SOM, Araújo TT, Moraes SM, Buzalaf NR, Reis FN. Saliva as a diagnostic tool for dental caries, periodontal disease and cancer: is there a need for more biomarkers? *Expert Rev Mol Diagn.* 2020; 20(5): 543-555. DOI: 10.1080/14737159.2020.1743686.
- Михальченко Д.В., Македонова Ю.А., Гаврикова Л.М. Кристаллографический анализ ротовой жидкости у пациентов с постпротетическими осложнениями при дентальной имплантации в динамике лечения. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2020; 3(75): 97-102. DOI: 10.19163/1994-9480-2020-3(75)-97-102.
- Донская О.С., Антонова И.Н., Горбачева И.А. Маркеры патологии в периферической зоне фаций ротовой жидкости у пациентов с биоминералопатиями. *Российская оториноларингология.* 2017; 3(88): 30-36. DOI: 10.18692/1810-4800-2017-3-30-36.
- Chojnowska S, Baran T, Wilińska I, Sienicka P, Cabaj-Wiater I, Knaś M. Human saliva as a diagnostic material. *Adv Med Sci.* 2018; 63(1): 185-191. DOI: 10.1016/j.advms.2017.11.002.
- Amado F, Calheiros-Lobo MJ, Ferreira R, Vitorino R. Sample Treatment for Saliva Proteomics. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1073: 23-56. DOI: 10.1007/978-3-030-12298-0_2.
- Gröschl M. Saliva: a reliable sample matrix in bioanalytics. *Bioanalysis.* 2017; 9(8): 655-668. DOI: 10.4155/bio-2017-0010.
- Boroumand M, Olanas A, Cabras T, Manconi B, Fanni D, Faa G, Desiderio C, Messina I, Castagnola M. Saliva, a bodily fluid with recognized and potential diagnostic applications. *J Sep Sci.* 2021; 44(19): 3677-3690. DOI: 10.1002/jssc.202100384.
- Strayer EC, Lu S, Ribeiro J, Andersen JF. Salivary complement inhibitors from mosquitoes: Structure and mechanism of action. *J Biol Chem.* 2021; 4(296): 100-106. DOI: 10.1074/jbc.RA120.015230.
- Чуракова Ю.А., Антонова А.А. Микрокристаллография как стандартный метод оценки состояния слюны. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2020; 2 (80): 79-81. DOI: 10.34215/1609-1175-2020-2-79-81.
- Dawes C, Wong DTW. Role of Saliva and Salivary Diagnostics in the Advancement of Oral Health. *J Dent Res.* 2019; 98(2): 133-141. DOI: 10.1177/0022034518816961.
- Яковлева О.С., Марцинкевич А.Ф., Осочук С.С. Кристаллографический метод оценки активности щелочной фосфатазы у пациентов, принимающих статины. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2020; 18(3): 258-263. DOI: 10.25298/2221-8785-2020-18-3-258-263.
- Pokrowiecki R, Wojnarowicz J, Zareba T, Koltsov I, Lojkowski W, Tyski S, Mielczarek A, Zawadzki P. Nanoparticles And Human Saliva: A Step Towards Drug Delivery Systems For Dental And Craniofacial Biomaterials. *Int J Nanomedicine.* 2019; 27(14): 9235-9257. DOI: 10.2147/IJN.S221608.
- Бритова А.А., Колбина А.В. Изменение свойств ротовой жидкости при рентгенодиагностике болезней зубов стоматологических пациентов. *Вестник Новгородского государственного университета.* 2019; 1(113): 66-69. DOI: 10.34680/2076-8052.2019.1(113).66-69.
- Castagnola M, Scarano E, Passali GC, Messina I, Cabras T, Iavarone F, Di Cintio G, Fiorita A, De Corso E, Paludetti G. Salivary biomarkers and proteomics: future diagnostic and clinical utilities. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2017; 37(2): 94-101. DOI: 10.14639/0392-100X-1598.
- Blair J, Adaway J, Keevil B, Ross R. Salivary cortisol and cortisone in the clinical setting. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017; 24(3): 161-168. DOI: 10.1097/MED.0000000000000328.
- Woźniak M, Paluszkiwicz C, Kwiatek WM. Saliva as a non-invasive material for early diagnosis. *Acta Biochim Pol.* 2019; 66(4): 383-388. DOI: 10.18388/abp.2019_2762.

REFERENCES:

- Alpsoy E. Behçet's disease: a comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *J Dermatol.* 2016; 43(6): 620-632. DOI: 10.1111/1346-8138.13381.
- Azzi L, Maurino V, Baj A, Dani M, d'Aiuto A, Fasano M, Lualdi M, Sessa F, Alberio T. Diagnostic Salivary Tests for SARS-CoV-2. *J Dent Res.* 2021; 100(2): 115-123. DOI: 10.1177/0022034520969670.
- Torul D, Omezli MM. Is saliva a reliable biofluid for the detection of COVID-19? *Dent Med Probl.* 2021; 58(2): 229-235. DOI: 10.17219/dmp/132515.
- Anisimova I.V., Zolotova L.YU., Lomiashvili L.M., Simonyan L.A. Characterization of questionnaire data, microcrystallization and laboratory parameters of oral fluid in patients with lichen planus. *Problems of dentistry.* 2018; 14(1): 5-10. (In Russ.). DOI: 10.24411/2077-7566-2018-00001.
- Yang L, Zhu Q, Xie X, Cao X, Wu Y, Chen S, Qu JE. Electrochemical behavior of CoCrMo alloy for dental applications in acidic artificial saliva containing albumin. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2019; 1(184): 110-115. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.110492.
- De Luca G, Cariddi A, Campochiaro C, Vanni D, Boffini N, Tomelleri A, Cavalli G, Dagna L. Efficacy and safety of apremilast for Behçet's syndrome: a real-life single-centre Italian experience. *Rheumatology (Oxford).* 2020; 59(1): 171-175. DOI: 10.1093/rheumatology/kez267.

7. [Makedonova YU.A., Aleksandrina E.S., Vargina S.A., Sinenko T.A. Comparative effectiveness of local treatment of aphthous stomatitis. *Endodontics today*. 2021; 19(2): 105-110. (In Russ.). DOI: 10.36377/1726-7242-2021-19-2-95-100.
8. Roblegg E, Coughran A, Sirjani D. Saliva: An all-rounder of our body. *Eur J Pharm Biopharm*. 2019; 142: 133-141. DOI: 10.1016/j.ejpb.2019.06.016.
9. Millsop JW, Wang EA, Fazel N. Etiology, evaluation, and management of xerostomia. *Clin Dermatol*. 2017; 35(5): 468-476. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2017.06.010.
10. Ghallab NA. Diagnostic potential and future directions of biomarkers in gingival crevicular fluid and saliva of periodontal diseases: Review of the current evidence. *Arch Oral Biol*. 2018; 87: 115-124. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2017.12.022.
11. Shouval DS, Rufo PA. The role of environmental factors in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases: a review. *JAMA Pediatr*. 2017; 171(10): 999-1005. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.2571.
12. Kelly P, Connolly E. The prevalence and persistence of saliva in vehicles. *Forensic Sci Int Genet*. 2021; 53: 102-113. DOI: 10.1016/j.fsigen.2021.102530.
13. Volle G, Fraison JB, Gobert D, et al. Dietary and nondietary triggers of oral ulcer recurrences in Behcet's disease. *Arthritis Care Res*. 2017; 69(9): 1429-1436. DOI: 10.1002/acr.23155.
14. Kaczor-Urbanowicz KE, Martin Carreras-Presas C, Aro K, Tu M, Garcia-Godoy F, Wong DT. Saliva diagnostics – Current views and directions. *Exp Biol Med* (Maywood). 2017; 242(5): 459-472. DOI: 10.1177/1535370216681550.
15. Reyes J, Fontes D, Bazzi A, Otero M, Ahmed K, Kinzel M. Effect of saliva fluid properties on pathogen transmissibility. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 16051. DOI: 10.1038/s41598-021-95559-6.
16. Buzalaf MAR, Ortiz AC, Carvalho TS, Fideles SOM, Araújo TT, Moraes SM, Buzalaf NR, Reis FN. Saliva as a diagnostic tool for dental caries, periodontal disease and cancer: is there a need for more biomarkers? *Expert Rev Mol Diagn*. 2020; 20(5): 543-555. DOI: 10.1080/14737159.2020.1743686.
17. Mihalchenko D.V., Makedonova YU.A., Gavrikova L.M. Crystallographic analysis of the oral fluid in patients with post-prosthetic complications during dental implantation in the dynamics of treatment. *Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2020; 3(75): 97-102. (In Russ.). DOI: 10.19163/1994-9480-2020-3(75)-97-102.
18. Donskaya O.S., Antonova I.N., Gorbacheva I.A. Markers of pathology in the peripheral zone of oral fluid facies in patients with biomineralopathies. *Russian otorhinolaryngology*. 2017; 3(88): 30-36. (In Russ.). DOI: 10.18692/1810-4800-2017-3-30-36.
19. Chojnowska S, Baran T, Wilińska I, Sienicka P, Cabaj-Wiater I, Knaś M. Human saliva as a diagnostic material. *Adv Med Sci*. 2018; 63(1): 185-191. DOI: 10.1016/j.advms.2017.11.002.
20. Amado F, Calheiros-Lobo MJ, Ferreira R, Vitorino R. Sample Treatment for Saliva Proteomics. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1073: 23-56. DOI: 10.1007/978-3-030-12298-0_2.
21. Gröschl M. Saliva: a reliable sample matrix in bioanalytics. *Bioanalysis*. 2017; 9(8): 655-668. DOI: 10.4155/bio-2017-0010.
22. Boroumand M, Orianas A, Cabras T, Manconi B, Fanni D, Faa G, Desiderio C, Messana I, Castagnola M. Saliva, a bodily fluid with recognized and potential diagnostic applications. *J Sep Sci*. 2021; 44(19): 3677-3690. DOI: 10.1002/jssc.202100384.
23. Strayer EC, Lu S, Ribeiro J, Andersen JF. Salivary complement inhibitors from mosquitoes: Structure and mechanism of action. *J Biol Chem*. 2021; 4(296): 100-106. DOI: 10.1074/jbc.RA120.015230.
24. Churakova YU.A., Antonova A.A. Microcrystallography as a standard method for assessing the state of saliva. *Pacific Medical Journal*. 2020; 2 (80): 79-81. (In Russ.). DOI: 10.34215/1609-1175-2020-2-79-81.
25. Dawes C, Wong DTW. Role of Saliva and Salivary Diagnostics in the Advancement of Oral Health. *J Dent Res*. 2019; 98(2): 133-141. DOI: 10.1177/0022034518816961.
26. Yakovleva O.S., Marcinkevich A.F., Osochuk S.S. Crystallographic method for assessing alkaline phosphatase activity in patients taking statins. *Journal of Grodno State Medical University*. 2020; 18(3): 258-263. (In Russ.). DOI: 10.25298/2221-8785-2020-18-3-258-263.
27. Pokrowiecki R, Wojnarowicz J, Zareba T, Koltsov I, Lojowski W, Tyski S, Mielczarek A, Zawadzki P. Nanoparticles And Human Saliva: A Step Towards Drug Delivery Systems For Dental And Craniofacial Biomaterials. *Int J Nanomedicine*. 2019; 27(14): 9235-9257. DOI: 10.2147/IJN.S221608.
28. Britova A.A., Kolbina A.V. Changes in the properties of the oral fluid in the X-ray diagnosis of diseases of the teeth of dental patients. *Bulletin of the Novgorod State University*. 2019; 1(113): 66-69. (In Russ.). DOI: 10.34680/2076-8052.2019.1(113).66-69.
29. Castagnola M, Scarano E, Passali GC, Messana I, Cabras T, Iavarone F, Di Cintio G, Fiorita A, De Corso E, Paludetti G. Salivary biomarkers and proteomics: future diagnostic and clinical utilities. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2017; 37(2): 94-101. DOI: 10.14639/0392-100X-1598.
30. Blair J, Adaway J, Keevil B, Ross R. Salivary cortisol and cortisone in the clinical setting. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017; 24(3): 161-168. DOI: 10.1097/MED.0000000000000328.
31. Woźniak M, Paluszkiwicz C, Kwiatek WM. Saliva as a non-invasive material for early diagnosis. *Acta Biochim Pol*. 2019; 66(4): 383-388. DOI: 10.18388/abp.2019_2762.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Македонова Ю.А. – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой стоматологии института непрерывного медицинского и фармацевтического образования¹; старший научный сотрудник лаборатории инновационных методов реабилитации и абилитации²; ORCID ID: 0000-0002-5546-8570.

Александрова Е.С. – ассистент кафедры стоматологии института непрерывного медицинского и фармацевтического образования; ORCID ID: 0000-0002-3259-5809.

Дьяченко С.В. – ассистент кафедры стоматологии института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ВолгГМУ; ORCID ID: 0000-0002-5526-8130.

Афанасьева О.Ю. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии института непрерывного медицинского и фармацевтического образования; ORCID ID: 0000-0001-8577-2939.

Куркина О.Н. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ВолгГМУ; ORCID ID: 0000-0002-4759-3777.

¹Волгоградский государственный медицинский университет, 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

²Волгоградский медицинский научный центр, 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

AUTHOR INFORMATION:

Yuliya A. Makedonova – Doctor of Medical Sciences, associate professor and head of the Dentistry Department; senior researcher at the Innovative methods of rehabilitation and habilitation Laboratory; ORCID ID: 0000-0002-5546-8570.

Ekaterina S. Aleksandrina – assistant of the Dentistry Department; ORCID ID: 0000-0002-3259-5809.

Svetlana V. Dyachenko – assistant of the Dentistry Department; ORCID ID: 0000-0002-5526-8130.

Olga Yu. Afanasyeva – candidate of Medical Sciences, associate professor of the Dentistry Department; ORCID ID: 0000-0001-8577-2939.

Oksana N. Kurkina – candidate of Medical Sciences, associate professor of the Dentistry Department; ORCID ID: 0000-0002-4759-3777.

¹Volgograd State Medical University. 1 Pavshih Borcov sq, Volgograd, 400131, Russia.

²Volgograd Medical Scientific Center. 1 Pavshih Borcov sq, Volgograd, 400131, Russia.

ВКЛАД АВТОРОВ:

Македонова Ю.А. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования; окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.

Александрова Е.С. – сбор данных.

Дьяченко С.В. – подготовка статьи.

Афанасьева О.Ю. – интерпретация данных.

Куркина О.Н. – критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания.

AUTHOR'S CONTRIBUTION:

Yuliya A. Makedonova – has made a substantial contribution to the concept or design of the article; approved the version to be published.

Ekaterina S. Aleksandrina – the acquisition of data for the article.

Svetlana V. Dyachenko – analysis of data for the article.

Olga Yu. Afanaseva – interpretation of data for the article.

Oksana N. Kurkina – drafted the article or revised it critically for important intellectual content.

Координаты для связи с авторами / Coordinates for communication with authors:

Македонова Ю.А. / Yuliya A. Makedonova, E-mail: mihai-m@yandex.ru