

УДК 616.311.2-008.82-008.83:[616.311.2-002:616-053.9]
DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2025.2.14>

О.О. Помпій,

доктор філософії, доцент,
доцент кафедри стоматології,
Державний заклад «Луганський державний медичний
університет»,
вул. 16 Липня, 36, м. Рівне, Україна, індекс 33028,
stifler2637@gmail.com

Е.С. Помпій,

асистент кафедри стоматології,
Державний заклад «Луганський державний медичний
університет»,
вул. 16 Липня, 36, м. Рівне, Україна, індекс 33028,
pompiyelina2002@gmail.com

КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА ІМУНОЛОГІЧНИХ ТА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЯСЕННОЇ РІДИНИ У ЛІТНІХ ПАЦІЄНТІВ З ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ

Мета дослідження. Визначити імунологічні та біохімічні показники ясенної рідини у пацієнтів похилого віку з генералізованим пародонтитом. **Методи дослідження.** У дослідженні взяли участь 133 пацієнти віком від 60 до 75 років, яким провели стандартне клінічне та рентгенологічне обстеження порожнини рота. Залежно від результатів обстеження хворі були розподілені на три групи. До I (контрольної) групи увійшли 28 осіб без ознак захворювань пародонта, до II групи – 21 пацієнт із встановленим діагнозом генералізований пародонтит I стадії тяжкості, до III групи – 84 хворих з II стадією генералізованого пародонтиту. У всіх обстежених натицесерце відібрали зразки ясенної рідини з зубоясенних або пародонтальних кишень для визначення рівня цитокінів (IL-1 β , IL-8, TNF- α , IL-10), активності лактатдегідрогенази та співвідношення клітинного складу (епітеліальних клітин, нейтрофілів і лімфоцитів). **Наукова новизна.** У пацієнтів III групи було зафіксовано найвищі середні концентрації прозапальних цитокінів, які перевищували відповідні значення контрольної групи в 2,1 раза (IL-1 β), 1,4 раза (IL-8) та 2,7 раза (TNF- α). Також у цій групі визначено максимальні середні рівні IL-10 та активності лактатдегідрогенази, що перевищували показники I групи у 2,5 раза та 1,8 раза, відповідно. Встановлено, що зі зростанням тяжкості пародонтиту в ясенній рідині підвищується відносна частка нейтрофілів і лімфоцитів у 1,5 раза та 3,1 раза, відповідно, тоді як частка епітеліальних клітин зменшується майже у 3 раза. **Висновки.** У літніх пацієнтів з генералізованим пародонтитом виявлено достовірні зміни імунологічного та біохімічного складу ясенної рідини порівняно з особами контрольної групи. Вираженість цих змін зростає паралельно з прогресуванням патологічного процесу в тканинах пародонта. Застосування зазначених показників як біомаркерів запального процесу може бути корисним для ранньої

діагностики генералізованого пародонтиту та оцінки ефективності проведеного лікування.

Ключові слова: цитокіновий профіль, пародонтит, літні пацієнти, ясенна рідина.

О.О. Pompiy,

Doctor of Philosophy, Associate Professor, Associate
Professor of the Department of Dentistry,
State Establishment «Lugansk State Medical University»,
36, 16 Lypnya street, Rivne, Ukraine, postal code 33028,
stifler2637@gmail.com

E.S. Pompiy,

Assistant of the Department of Dentistry,
State Establishment «Lugansk State Medical University»,
36, 16 Lypnya street, Rivne, Ukraine, postal code 33028,
pompiyelina2002@gmail.com

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF IMMUNOLOGICAL AND BIOCHEMICAL INDICATORS OF GINGIVAL CREVICULAR FLUID IN ELDERLY PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS

Purpose of the study. To determine the immunological and biochemical indicators of gingival crevicular fluid in elderly patients with generalized periodontitis.

Research methods. The study involved 133 patients aged 60 to 75 years who underwent standard clinical and radiological examination of the oral cavity. Based on the examination results, the patients were divided into three groups. Group I (control) included 28 individuals without signs of periodontal disease, Group II – 21 patient diagnosed with stage I generalized periodontitis, and Group III – 84 patients with stage II generalized periodontitis. In all participants, samples of gingival crevicular fluid were collected from gingival or periodontal pockets to determine the levels of cytokines (IL-1 β , IL-8, TNF- α , IL-10), lactate dehydrogenase activity, and the ratio of cellular components (epithelial cells, neutrophils, and lymphocytes). **Scientific novelty.** The highest mean concentrations of pro-inflammatory cytokines were recorded in patients of Group III, exceeding the corresponding values of the control group by 2.1 times (IL-1 β), 1.4 times (IL-8), and 2.7 times (TNF- α). This group also showed the highest average levels of IL-10 and lactate dehydrogenase activity, which exceeded the indicators of Group I by 2.5 times and 1.8 times, respectively. It was found that as the severity of periodontitis increased, the relative proportion of neutrophils and lymphocytes in gingival fluid increased by 1.5 and 3.1 times, respectively, while the proportion of epithelial cells decreased by nearly 3 times. **Conclusions.** Elderly patients with generalized periodontitis demonstrated significant changes in the immunological and biochemical composition of gingival crevicular fluid compared to individuals in the control group. The severity of these changes increases with the progression of pathological processes in periodontal tissues. The use of these indicators as biomarkers of inflammation may be

useful for early diagnosis of generalized periodontitis and for monitoring the effectiveness of treatment.

Key words: *cytokine profile, periodontitis, elderly, gingival crevicular fluid.*

Постановка проблеми. Особливу когорту пацієнтів, які потребують стоматологічної реабілітації, становлять особи похилого віку. Зміни в імунних та запальних реакціях, системні захворювання, вплив соціо-економічних факторів у розрізі доступності стоматологічної допомоги та змін у ставленні до гігієни та здоров'я порожнини рота пояснюють необхідність підвищеної уваги до лікування таких пацієнтів.

Небезпечним захворюванням для осіб похилого віку є генералізований пародонтит (ГП) – мультиетіологічне запальне ураження опорного апарату зубів, що супроводжується прогресуючою резорбцією кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп із наступною втратою зубів [1, с. 40]. Тісний двосторонній зв'язок із загальносоматичними патологіями, місцеві ускладнення у вигляді дефектів та деформацій зубних дуг, вимушені зміни у характері харчування та якості життя в цілому вимагають визначення та превенції етіологічних факторів цього захворювання [2, с. 189].

Відомо, що основним пусковим механізмом розвитку ГП є дисбіоз мікробіоти назубних біоплівки, що призводить до крайового запалення ясен із наступним ураженням зубоясенного прикріплення з подальшою його втратою та утворенням пародонтальної кишені. Запальна реакція, що первинно виникає у відповідь на безпосередню дію мікроорганізмів або їх ендотоксинів, у певний момент сприяє втраті епітеліального прикріплення та руйнуванню кісткової тканини альвеолярних відростків [1, с. 40]. Стимуляція запальної реакції відбувається під дією біологічно активних речовин – прозапальних цитокінів. Найбільш відомими представниками цитокінів, що сприяють розвитку ГП, називають інтерлейкін-1 β (IL-1 β), фактор некрозу пухлини- α (TNF- α) та інтерлейкін-8 (IL-8). Протизапальні цитокіни, наприклад, інтерлейкін-10 (IL-10), у свою чергу, гальмують запальний процес та сприяють стабілізації ГП [3, с. 31].

Для визначення цитокінового статусу у пацієнтів з ГП переважно використовують імуноферментний аналіз (ІФА) ясенної рідини пацієнтів [1, с. 41; 3, с. 31; 4, с. 2]. Такий метод дослідження є неінвазивним, доступним, проводиться у короткі терміни, дозволяє оцінити динаміку перебігу захворювання в одного і того ж пацієнта.

Крім того, для тривалих хронічних запальних процесів, характерних для осіб похилого віку, вагомим критерієм може стати підвищення концентрації в ясенній рідині лактатдегідрогенази (ЛДГ) – ферменту, що є маркером апоптозу клітин [5, с. 2]. Також важливим механізмом, що пояснює системні запальні процеси у літніх осіб, є старіння нейтрофілів, яке викликає порушення їх функцій. Визначення співвідношення епітеліальних клітин, нейтрофілів та лімфоцитів у ясенній рідині допоможе спрогнозувати перебіг ГП [6, с. 174].

Оцінка цитокінового та біохімічного складу кревікулярної рідини у пацієнтів з ГП дозволить визначити біомаркери розвитку запалення пародонта та покращити діагностику ГП на початкових етапах його розвитку, запропонувати критерії ефективності лікування літніх пацієнтів з ГП, розробити індивідуальні стратегії реабілітації хворих з урахуванням патогенетичних варіантів клінічного перебігу захворювання.

Мета дослідження. Визначити імунологічні та біохімічні показники ясенної рідини у пацієнтів похилого віку з генералізованим пародонтитом.

Матеріали і методи дослідження. З метою дослідження було відібрано 133 пацієнти віком від 60 до 75 років, які звернулися за первинною консультацією до кафедри стоматології Державного закладу «Луганський державний медичний університет». Від кожного з пацієнтів отримали інформовану згоду на участь у дослідженні. Всім особам провели стандартне клінічне та рентгенологічне обстеження ротової порожнини і, залежно від встановленого діагнозу, розподілили на три групи. До I (контрольної) групи увійшли 28 осіб, які не мали ознак ГП, до II групи – 21 пацієнт з встановленим діагнозом ГП I стадії тяжкості, до III групи – 84 хворих з діагнозом ГП II стадії тяжкості.

У кожного з пацієнтів натщесерце відібрали зразки ясенної рідини з зубоясенних або пародонтальних кишень в ділянці 4 зубів за допомогою аспірації з використанням шприця з заокругленим кінцем голки. Перед відбиранням матеріалу зуби очищували, висушували та ізолювали від слини. Кінчик голки обережно вводили у зубоясенну борозну або пародонтальну кишеню, випускали краплю розчину Хенкса, а потім, не ушкоджуючи слизову оболонку ясен, аспірували вміст у шприць. Отриманий матеріал переносили в пробірки з розчином Хенкса та направляли до лабораторії.

Дослідження імунологічних та біохімічних показників кrevікулярної рідини провели на базі навчально-наукових лабораторій Державного закладу «Луганський державний медичний університет». З використанням методу твердофазного ІФА, а саме його сендвіч-варіанту, визначали рівні цитокінів, зокрема IL-1 β , IL-8, TNF- α та IL-10. Для ІФА застосували набори ELISA, Diaclone, які використовували відповідно до інструкції фірми-виробника.

Активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) визначили з застосуванням спектрофотометричного методу за допомогою набору реагентів ЛДГ-МБА, МедБіоАльянс. Перед проведенням аналізу пробірки з матеріалом центрифугували при 3000 об/хв протягом 5 хвилин.

Оцінку відносної кількості епітеліальних клітин, нейтрофілів та лейкоцитів у сулькулярній рідині проводили у камері Горяєва. Для цього пробірку з ясенною рідиною струшували, піпеткою здійснювали забір матеріалу, яким заповнювали камеру Горяєва. Через одну хвилину камеру розміщували на столику мікроскопа та обраховували кількість клітин. Для підрахунку формених елементів застосовували формулу:

$$k = \frac{a \times 4000 \times b}{c},$$

де k – кількість формених елементів у 1 мкл ясенної рідини; a – загальна кількість клітин, порохваних у малих квадратах камери; b – ступінь розведення рідини; c – кількість малих квадратів; 4000 – коефіцієнт для приведення об'єму до 1 мкл. Згодом визначали відносну частку епітеліальних клітин, нейтрофілів та лейкоцитів, яку зазначали у відсотках від кількості підрахованих клітин.

Статистичний аналіз результатів проводили з використанням програмного забезпечення STATISTICA 12. Нормальність розподілу даних у кожній групі визначали за допомогою тесту Шапіро-Вілка. Оскільки розподіл концентрацій цитокінів, ЛДГ та кількості клітинних елементів виявився нормальним, для міжгрупового порівняння застосували параметричний тест ANOVA з наступним пост-хок аналізом (тест Тьюкі для нерівних вибірок). Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Відповідно до отриманих результатів рівень IL-1 β в ясенній рідині був найнижчим у контрольній групі пацієнтів та становив, у середньому, $11,02 \pm 0,33$ нг/мл. У хворих II групи середнє значення було у 1,5 раза вищим та складало $16,60 \pm 0,47$ нг/мл.

Середній показник рівня IL-1 β був найвищим в осіб III групи, він дорівнював $23,26 \pm 0,53$ нг/мл та перевищував більш ніж у 2,1 раза середнє значення пацієнтів контрольної групи. Після дисперсійного аналізу ANOVA та пост-хок тесту було встановлено, що середні значення концентрації IL-1 β відрізнялись достовірно ($p < 0,01$) в осіб трьох груп.

Мінімальний середній показник IL-8 на рівні $38,42 \pm 0,92$ нг/мл також був зафіксований у пацієнтів I групи. Середня концентрація цього ж цитокіна була вищою в 1,2 раза – $45,08 \pm 1,04$ нг/мл в осіб II групи. У хворих III групи аналогічне середнє значення становило $52,85 \pm 1,27$ нг/мл, при цьому цей показник перевищував відповідне значення I групи майже в 1,4 раза. Знову була виявлена статистично значуща ($p < 0,01$) різниця між середніми концентраціями IL-8 в усіх групах пацієнтів.

Середня концентрація прозапального TNF- α , яку зареєстрували в осіб I групи, становила $6,68 \pm 0,26$ нг/мл. У пацієнтів II групи це значення було майже в 1,6 раза вищим – $10,58 \pm 0,45$ нг/мл. Максимальне ж середнє значення було традиційно зафіксоване у пацієнтів з ГП II стадії, а саме – $18,35 \pm 0,62$ нг/мл, що в 2,7 раза перевищувало показник осіб I групи. Середні значення достовірно ($p < 0,01$) відрізнялись між групами.

Звертає увагу збільшення концентрації проти-запального цитокіну IL-10 в ясенній рідині з прогресуванням ГП. Так, у контрольній групі середній показник становив $8,11 \pm 0,19$ нг/мл. Майже в 1,5 раза вищим було середнє значення в II групі осіб – $12,10 \pm 0,21$ нг/мл, та в 2,5 раза вищим у III групі пацієнтів – $19,87 \pm 0,33$ нг/мл. Між собою зазначені показники також відрізнялись достовірно ($p < 0,01$).

За результатами біохімічного аналізу сулькулярної рідини середній показник активності ЛДГ в осіб контрольної групи складав $108,0 \pm 3,14$ МО/л. У пацієнтів II групи аналогічне середнє значення було в 1,4 раза вищим та дорівнювало $147,92 \pm 3,18$ МО/л. Найвищою активність ЛДГ була в осіб III групи, вона складала, в середньому, $192,1 \pm 3,33$ МО/л та перевищувала відповідний показник I групи майже в 1,8 раза. Після статистичного аналізу були встановлені достовірні ($p < 0,01$) відмінності між показниками різних груп.

Під час аналізу клітинних елементів ясенної рідини було визначено, що в контрольній групі пацієнтів без ознак ураження тканин пародонта відносна кількість епітеліальних клітин ста-

новила, в середньому, $45,50 \pm 1,28\%$, у II групі осіб цей же показник був достовірно ($p < 0,01$) нижчим – $19,78 \pm 1,07\%$, у хворих III групи це значення було достовірно ($p < 0,05$) мінімальним – $15,33 \pm 1,52\%$. Відносна частка нейтрофілів у сулькулярній рідині навпаки була найнижчою у пацієнтів I групи – $50,38 \pm 0,98\%$, достовірно ($p < 0,01$) вищою у хворих II групи – $69,66 \pm 0,72\%$ та достовірно ($p < 0,01$) максимальною в осіб III групи – $75,21 \pm 0,84\%$. Середня кількість лімфоцитів в I групі осіб дорівнювала $4,12 \pm 0,28\%$, була статистично більшою ($p < 0,01$) у пацієнтів II групи – $7,23 \pm 0,35\%$ та прогнозовано найвищою в III групі хворих – $12,78 \pm 0,47\%$, також з достовірною ($p < 0,01$) різницею щодо показників інших груп. Отже, зі зростанням ступеня тяжкості ГП у пацієнтів в ясенній рідині підвищується відносна частка нейтрофілів та лімфоцитів у 1,5 раза та 3,1 раза, відповідно, а частка епітеліальних клітин зменшується майже у 3 рази.

Згідно з результатами ІФА, виявлено достовірне підвищення рівнів прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-8 та TNF- α , а також протизапального IL-10 у сулькулярній рідині літніх пацієнтів з ГП. Зростання рівня IL-1 β у пацієнтів з тяжкими стадіями ГП свідчить про активацію макрофагів та остеокластів, що лежить в основі резорбції альвеолярної кістки [3, с. 31]. Водночас підвищення рівня IL-8 вказує на інтенсивний рекрутинг нейтрофілів та підтримку хронічного запального процесу в пародонті. Зростання рівня TNF- α , у свою чергу, призводить до посилення деструкції сполучної тканини та апоптозу клітин [3, с. 31]. Одночасне зростання концентрації IL-10 у цих же пацієнтів, імовірно, відображає активацію компенсаторної імуносупресивної відповіді, спрямованої на обмеження надмірного запалення.

Отримані результати узгоджуються з сучасними поглядами на розвиток ГП та підтверджують актуальну концепцію дисбалансу між прозапальними та протизапальними механізмами в патогенезі ГП. Так, відомі результати численних робіт в яких також зафіксовано підвищення рівнів IL-1 β , IL-8 та TNF- α у кревікулярній рідині пацієнтів середнього віку із ГП, але зі зниженням рівня IL-10 [1, с. 46; 3, с. 31]. Підвищення ж рівня IL-10 у нашому дослідженні може свідчити про порушення регуляції імунної відповіді та обґрунтовує доцільність імуномодулюючої терапії у літніх пацієнтів для контролю за перебігом ГП. В іншій роботі також продемонстровано достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівнів IL-1 β та TNF- α як в ясенній рідині пацієнтів з ГП, натомість різ-

ниця між аналогічними показниками в слині цих же пацієнтів була недостовірною ($p = 0,739$), що підкреслює переваги визначення цитокінового статусу пародонтального пацієнта саме за зразками сулькулярної, а не ротової рідини [3, с. 32].

Результати аналізу активності ЛДГ демонструють чітку залежність між ступенем тяжкості ГП та активністю цього цитоплазматичного ферменту. У пацієнтів з ГП концентрація ферменту в ясенній рідині зростала, що відповідало ступеню ушкодження клітин пародонтального комплексу. Відомо, що підвищення рівня ЛДГ у сироватці крові є маркером клітинного лізису, некрозу та метаболічної активності, а його динаміка корелює зі ступенем цитолітичних змін при хронічному запаленні, тож, ЛДГ можна розглядати як один із потенційних діагностичних та прогностичних маркерів тяжкості перебігу ГП [5, с. 5].

За підсумками мета-аналізу встановлено, що активність ЛДГ прямо корелює з глибиною пародонтальних кишень та ступенем втрати прикріплення [4, с. 6]. Втім, автори клінічного дослідження не виявили достовірної ($p = 0,589$) різниці у показниках активності ЛДГ в слині здорових осіб та пацієнтів з ГП [5, с. 3]. Подібні суперечливі результати пояснюють необхідність подальшого вивчення ЛДГ, як біомаркера ГП у більших за розміром вибірках пацієнтів.

У нашому дослідженні встановлені відмінності у співвідношенні клітинних елементів ясенної рідини у пацієнтів з ГП та осіб зі здоровим пародонтом. У контрольній групі переважали епітеліальні клітини, що відображає фізіологічну десквамацію клітин поверхневого шару ясен. Із розвитком ГП їх частка у досліджуваному матеріалі з зубоясенної борозни достовірно знижувалась, що зумовлено ушкодженням епітеліального бар'єра та інтенсивною інфільтрацією тканин імунними клітинами. У той же час рівень нейтрофілів, основних ефекторів гострої фази запалення, зростав, внаслідок активації вродженої ланки імунітету та постійної наявності пародонтопатогенів у зубоясенних борознах. Паралельно з цим значно зростав вміст лімфоцитів, що свідчило про активацію адаптивної імунної відповіді. Таким чином, результати демонструють типову для хронічного запального процесу зміну клітинного балансу з переважанням імунокомпетентних клітин над бар'єрними структурними елементами.

Також у попередніх дослідженнях встановлено зниження частки епітеліальних клітин та підвищення кількості нейтрофілів і лімфоцитів

у ясенній рідині пацієнтів з ГП [7, с. 3]. Зокрема, в схожій роботі у хворих на ГП виявлено суттєве зростання нейтрофільної інфільтрації та підвищення рівня CD4⁺ Т-лімфоцитів у порівнянні з контрольною групою пацієнтів [6, с. 176]. Аналогічні результати подані в інших дослідженнях, де зазначено, що домінування нейтрофілів та поява активованих лімфоцитів корелюють із глибиною пародонтальних кишень і ступенем втрати прикріплення [7, с. 5]. Таким чином, порушення клітинного складу ясенного ексудату може бути визнано важливим відображенням стадії тяжкості ГП та може слугувати маркером активності прогресування захворювання у літніх пацієнтів.

У майбутніх дослідженнях необхідно вивчити відповідні імунологічні та біохімічні зміни в слині та сироватці крові пацієнтів похилого віку з ГП для визначення оптимальних методів діагностики та біомаркерів розвитку захворювання. Перспективним виглядає розширення спектру біохімічних досліджень для пошуку нових предикторів виникнення пародонтальних та супутніх системних захворювань у літніх осіб.

Висновки. У пацієнтів похилого віку з генералізованим пародонтитом достовірно змінюються імунологічні та біохімічні показники ясенної рідини порівняно з контрольною групою осіб. Вираженість зазначених змін зростає зі ступенем ураження тканин пародонта. Застосування цих показників як біомаркерів запального процесу дозволить діагностувати генералізований пародонтит на ранніх стадіях, визначити нові критерії вибору стратегії лікування таких пацієнтів та здійснювати ефективний моніторинг результатів проведеної реабілітації.

Література:

1. Teles F., Martin L., Patel M. et al. Gingival Crevicular Fluid Biomarkers During Periodontitis Progression and After Periodontal Treatment. *J Clin Periodontol*. 2025. Vol. 52(1). P. 40–55. doi: 10.1111/jcpe.14061.
2. Werner N., Frasheri I., Heck K. et al. A Study Into Systemic and Oral Levels of Proinflammatory Biomarkers Associated With Endpoints After Active Non-Surgical Periodontal Therapy. *J Clin Periodontol*. 2025. Vol. 52(2). P. 188–198. doi: 10.1111/jcpe.14089.
3. Azami F., Esfahanian V., Ahmadi Shadmehri M., Rafiei S. Correlation between concentrations of salivary and gingival crevicular fluid inflammatory cytokines in patients with gingivitis and periodontitis and healthy individuals. *J*

Adv Periodontol Implant Dent. 2025. Vol. 17(1). P. 31–35. doi: 10.34172/japid.025.2244.

4. Fatima T., Khurshid Z., Rehman A., Imran E., Srivastava K.C., Shrivastava D. Gingival Crevicular Fluid (GCF): A Diagnostic Tool for the Detection of Periodontal Health and Diseases. *Molecules*. 2021. Vol. 26(5). P. e1208. doi: 10.3390/molecules26051208.

5. Ansari Moghadam S., Ahmadi Moghadam F.S., Alijani E. Diagnostic Accuracy of Salivary Biomarkers including Lactate Dehydrogenase and Hemoglobin A1c for Screening Chronic Periodontitis. *Dis Markers*. 2022. Vol. 2022. P. e1119038. doi: 10.1155/2022/1119038.

6. Malmqvist S., Clark R., Johannsen G., Johannsen A., Boström E.A., Lira-Junior R. Immune cell composition and inflammatory profile of human peri-implantitis and periodontitis lesions. *Clin Exp Immunol*. 2024. Vol. 217(2). P. 173–182. doi: 10.1093/cei/uxae033.

7. Matsuoka M., Soria S.A., Pires J.R., Sant'Ana A.C.P., Freire M. Natural and induced immune responses in oral cavity and saliva. *BMC Immunol*. 2025. Vol. 26(1). P. e34. doi: 10.1186/s12865-025-00713-8.

References:

1. Teles, F., Martin, L., Patel, M., Hu, W., Bittinger, K., & Kallan, M.J. et al. (2025). Gingival Crevicular Fluid Biomarkers During Periodontitis Progression and After Periodontal Treatment. *J Clin Periodontol*, 52(1), 40–55. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/jcpe.14061>.
2. Werner, N., Frasheri, I., Heck, K., Scalia, C., Pitchika, V., & Summer, B. et al. (2025). A Study Into Systemic and Oral Levels of Proinflammatory Biomarkers Associated With Endpoints After Active Non-Surgical Periodontal Therapy. *J Clin Periodontol*, 52(2), 188–198. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/jcpe.14089>.
3. Azami, F., Esfahanian, V., Ahmadi Shadmehri, M., & Rafiei, S. (2025). Correlation between concentrations of salivary and gingival crevicular fluid inflammatory cytokines in patients with gingivitis and periodontitis and healthy individuals. *J Adv Periodontol Implant Dent*, 17(1), 31–35. Retrieved from <https://doi.org/10.34172/japid.025.2244>.
4. Fatima, T., Khurshid, Z., Rehman, A., Imran, E., Srivastava, K.C., & Shrivastava, D. (2021). Gingival Crevicular Fluid (GCF): A Diagnostic Tool for the Detection of Periodontal Health and Diseases. *Molecules*, 26(5), 1208. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/molecules26051208>.
5. Ansari Moghadam, S., Ahmadi Moghadam, F.S., & Alijani, E. (2022). Diagnostic Accuracy of Salivary Biomarkers including Lactate Dehydrogenase and Hemoglobin A1c for Screening Chronic Periodontitis. *Dis Markers*, 2022, 1119038. Retrieved from <https://doi.org/10.1155/2022/1119038>.
6. Malmqvist, S., Clark, R., Johannsen, G., Johannsen, A., Boström, E.A., & Lira-Junior, R. (2024).

Immune cell composition and inflammatory profile of human peri-implantitis and periodontitis lesions. *Clin Exp Immunol*, 217(2), 173-182. Retrieved from <https://doi.org/10.1093/cei/uxae033>.

7. Matsuoka, M., Soria, S.A., Pires, J.R., Sant'Ana, A.C.P., & Freire, M. (2025). Natural and induced immune responses in oral cavity and saliva. *BMC Immunol.*, 26(1), 34. Retrieved from <https://doi.org/10.1186/s12865-025-00713-8>.