КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ
Clinical lectures

Лекция
УДК 616-07:616.316-008.8
DOI: 10.14489/lcmp.2023.03.pp.004-011

РОТОВАЯ ЖИДКОСТЬ КАК ОБЪЕКТ НЕИНВАЗИВНОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

В. В. Базарный[1], Д. Ю. Соснин[2]

[1]ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия, vlad-bazarny@yandex.ru
[2]ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Россия, sosnin_dm@mail.ru

Представлена клиническая лекция, посвященная значению лабораторного анализа ротовой жидкости, получившему название «саливадиагностика», в клинической практике. Акцент сделан на преаналитическом этапе (ПЭ) (получение, хранение, транспортировка биологических проб) и химико-микроскопических исследованиях (ХМИ) (водородный показатель (pH), относительная плотность, лейкоциты, эритроциты, белок, глюкоза), выполняемых с помощью технологии «сухой химии». Представлены особенности некоторых параметров и их изменения при различных заболеваниях (нейро-психических, стоматологических, при патологии внутренних органов, остеопорозе и других).
Обсуждается вопрос диагностической значимости изменений состава ротовой жидкости, а также перспективы развития направления неинвазивной диагностики.

Ключевые слова: неинвазивная диагностика, ротовая жидкость, химико-микроскопические исследования.

Для цитирования: Базарный В. В., Соснин Д. Ю. Ротовая жидкость как объект неинвазивной лабораторной диагностики // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2023. Т. 3, № 3. С. 4 – 11. DOI: 10.14489/lcmp.2023.03.pp.004-011

Lecture

ORAL FLUID AS AN OBJECT OF NONINVASIVE LABORATORY DIAGNOSTICS

V. V. Bazarnyi[1], D. Yu. Sosnin[2]

[1]Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
[2]E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

This paper is lecture which deal with the importance of laboratory examination for oral fluid so called “salivadiagnostics”. This paper is clarifying the preanalytical stage (obtaining, storing and transfer of samples) and chemical-microscopic methods (pH, relative density, leukocytes, erythrocytes, protein, glucose) for performing a “dry chemistry” technology. The features some of them and changes of parameters in various diseases (neuropsychiatric, dental, pathology of internal organs, osteoporosis and other ones) are presented.
The problems of clinical interpretation of changes of oral fluid as well as future prospects of non-invasive diagnostics have been discussed.

Keywords: noninvasive diagnostics, oral fluid, chemical-microscopic methods.

For citation: Bazarnyi VV, Sosnin DYu. Oral fluid as an object of noninvasive laboratory diagnostics. *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy.* 2023;3(3):4-11. (In Russ). DOI: 10.14489/lcmp.2023.03.pp.004-011

«Неинвазивность – святой Грааль для раннего выявления болезней»
“Non-invasiveness is the Holy Grail for early detection of diseases”
Kaczor-Urbanowicz KE и соавт.
(Университет Лос-Анджелес, Калифорния)

Полость рта является особым анатомическим образованием, выполняя ряд важнейших функций – пищеварительную, защитную, вкусовую, дыхательную, эстетическую, нарушение каждой из них может быть причиной развития различных заболеваний и снижения качества жизни человека. Органоспецифическим компонентом полости рта является ротовая жидкость (РЖ), называемая также смешанной слюной. Она представляет собой смесь секретов слюнных желез, десневой жидкости, а также продуктов слизистой оболочки полости рта (СОПР) и компонентов сыворотки крови, иногда с примесью бронхиальных и назальных секретов и пищи. РЖ состоит на 98 – 99 % из воды, а также белков, в том числе иммуноактивных пептидов (иммуноглобулинов, интерферонов, бактерицидных белков и др.) и клеточных элементов – буккального эпителия, лейкоцитов и микроорганизмов [1,2].

Функции РЖ, перечисленные ниже, направлены как на поддержание гомеостаза полости рта, так и всего организма.

1. Защитная (антимикробная, антивирусная) функция обеспечивается лейкоцитами, эпителиальными клетками и иммуноактивными пептидами, которые являются пограничным барьером между верхним отделом пищеварительного тракта и внешней средой.

2. Пищеварительная функция заключается в том, что РЖ подготавливает пищевой комок к проглатыванию и пищеварению. В этом участвует амилаза, хотя ее действие на углеводы в полости рта кратковременно. У новорожденных считают важной саливарную липазу, необходимую для усвоения молочных жиров.

3. Минерализующая функция заключается в том, что РЖ благодаря ионному составу и pH обеспечивает обмен неорганическими и органическими компонентами между эмалью и дентином зуба.

4. Регуляторная функция реализуется через продукцию факторов роста – цитокинов с широким спектром физиологической активности. В частности, в слюнных железах образуются фактор роста нервов, фактор роста эпидермиса и другие. Они выполняют трофическую функцию, стимулируют пролиферативные процессы тканей пародонта и СОПР и участвуют в минеральном обмене [1,3,4].

Учитывая перечисленные выше функции РЖ представляется очевидным, что изменение скорости продукции и состава РЖ приводят к нарушению механизмов гомеостаза ротовой полости и развитию различных заболеваний полости рта (кариес, пародонтит и другие). Кроме того, на состав и свойства РЖ влияют различные факторы: общее состояние организма и его систем, функциональная полноценность слюнных желез, скорость секреции слюны, гигиеническое состояние полости рта. По этой причине многие патологические процессы сопровождаются изменением параметров РЖ, что имеет диагностическое значение [4,5]. Это делает актуальной проблему лабораторного исследования РЖ и использования ее результатов в клинической практике.

Упоминание о роли слюны в оценке состояния человека встречается еще в древних персидских рукописях. Первые научные исследования РЖ, как принято считать, датируются началом XX века, когда была опубликована одна из первых статей в этой области, в которой описано определение амилазы (птиалина) в смешанной слюне [6]. В настоящее время накоплен огромный материал об обнаружении в данном биоматериале маркеров различных заболеваний – неврологических, психических (в том числе – болезни Альцгеймера) [7–9], эндокринных, метаболического синдрома [10], инфекционных [11] и других [12–13], а также в оценке костного ремоделирования [14], секреторного иммунитета, при генотипировании [15–16]. Исследование РЖ нашли применение в судебной медицине и токсикологии, терапевтическом лекарственном мониторинге и в спортивной медицине [17–19].

Недавно завершившаяся пандемия новой коронавирусной инфекции показала высокую эффективность исследования РЖ в диагностике SARS-CoV-2 [20–21].

Кроме того, лабораторное исследование РЖ представляет несомненный клинический интерес в диагностике стоматологических заболеваний [12,16,22].

Таким образом, литературные источники подтверждают, что саливадиагностика занимает определенное место в лабораторной медицине, а измерение уровня аналитов в РЖ имеет диагностическое значение при различных патологических состояниях. Рассмотреть все аспекты лабораторного исследования смешанной слюны в одной публикации невозможно, поэтому в настоящей клинической лекции сделан акцент на ПЭ и ХМИ.

ПЭ любой лабораторной технологии является основополагающим, так как определяет качество результата анализа. Он включает в себя подготовку обследуемого, получение РЖ, ее транспортировку, пробоподготовку и хранение. Основные его правила изложенные ниже, представлены в ряде публикаций [23–25].

Подготовка пациента. За сутки до получения РЖ рекомендуется исключение спиртных напитков и приема лекарственных препаратов, если только они не назначены по жизненным показаниям. Взятие РЖ производится не ранее, чем через час после еды или чистки зубов. Не следует в этот период курить, жевать жевательную резинку. За десять минут необходимо прополоскать рот теплым физиологическим раствором или кипяченой водой, при этом испытуемый не должен проглатывать слюну. До момента сбора РЖ необходимо удалить с губ гигиеническую и губную помаду.

Получение РЖ. В настоящее время существующее разнообразие способов сбора данного биоматериала можно подразделить на пять основных групп: метод истечения, сплевывания, впитывания, дренажный, аспирационный. В литературе приведены методы получения спонтанной и стимулированной слюны. Каждый из них имеет свои достоинства и недостатки. Когда речь идет о лабораторном анализе РЖ, а не слюны, то целесообразно пользоваться методиками ее сбора без стимуляции слюноотделения. Для некоторых из них разработаны специальные устройства. Необходимость их применения для получения и хранения РЖ определяется тем, что исследуемый аналит не должен быстро разрушаться, и часто его концентрация, в отличие от плазмы, очень низка.

Исследуемые в РЖ аналиты в основном представляют собой небольшие неполярные молекулы, которые склонны абсорбироваться пластмассами, поэтому не любой пластик может применяться для изготовления пробирок. Лучшим материалом для этих целей считается полипропилен, хотя его свойства зависят от качества исходного сырья. Стекло также имеет некоторые недостатки (кроме хрупкости).

К наиболее распространенным моделям устройств для получения РЖ относят следующие:

1. Salivette – пробирка, содержащая сухой хлопковый или полиэстеровый тампон, для некоторых видов исследования – пропитанный цитратом натрия.
2. SaliCaps® – система состоит из пробирки и полипропиленовой соломинки, предназначена для разнообразных исследований.
3. OraSure – для выполнения экспресс-теста на ВИЧ и COVID-19.
4. Устройство для сбора, хранения и транспортировки слюны – типа A, B, C (Ivenmedical).
5. Система Oragene (DNAGenotek) для сбора образцов РЖ, предназначенная для сбора, стабилизации и транспортировки ДНК.
6. Комплект Dräger DCD 5000 – для сбора, хранения и транспортировки образцов слюны для полуколичественного заключения о концентрации классов наркотиков.

Можно использовать также пробирки типа Falcon (Axygen) объемом 2 – 5 мл, «эппендорф» или другие виды специальных контейнеров для сбора биоматериала.

Отбор РЖ может осуществляться разными способами, но лучше проводить сбор самотеком через полипропиленовую соломинку в пластиковую пробирку. Процедура выполняется обследуемым самостоятельно, за один прием. Для рутинного исследования достаточно 2–3 мл РЖ.

Хранение. РЖ до исследования можно хранить в течение рабочего дня при комнатной температуре. При отсроченном исследовании необходимо поместить пробу в холодильник при температуре от +3 до +12 °C (температура холодильного отделения холодильника) на срок до 7 суток. Для более длительного хранения (до 3 месяцев) необходимо использовать холодильную камеру с температурой ниже –20 °C. Повторного размораживания образцов не допускается. Для некоторых исследований могут добавлять консерванты (ингибиторы ферментов, азид натрия) [23,26].

Транспортировка. В ряде случаев требуется транспортировка образцов РЖ на большие расстояния. Специальные пробирки для этой цели не производятся промышленным способом (как для проб мочи), поэтому применяются обычные полипропиленовые пробирки. Транспортировка возможна при комнатной температуре, хотя если она является длительной, то может произойти нарушение химического состава смешанной слюны и частичное разрушение клеток эпителия.

Стандартный алгоритм исследования любой биожидкости включает оценку физических свойств и ХМИ. В настоящей клинической лекции рассмотрены некоторые ХМИ, выполненные с использованием диагностических полосок для исследования мочи. В них используется принцип «сухой химии», а для считывания результатов используют отражательный фотометр. Такой подход минимизирует влияние вязкости слюны на определение таких показателей, как pH и лейкоциты. Могут быть использованы диагностические полоски Uriscan, UroColor 10, Multistix10SG, Combina11S и другие. Среди определяемых с их помощью параметров РЖ информативны следующие: pH, относительная плотность, лейкоциты, эритроциты/кровь, белок, глюкоза [13,23]. Возможность использования «мочевых» диагностических полосок для анализа различных биожидкостей, в том числе ротовой, отмечена в ряде публикаций [27,28].

pH – показатель концентрации ионов водорода. В основе реакции лежит образование окрашенного соединения с помощью трех индикаторов – метиленовый красный, бромтимоловый синий и фенолфталеин. В норме у здоровых взрослых людей его величина сохраняется в пределах 6,8 – 7,4. Показатель может изменяться в течение суток, у курильщиков, после еды в зависимости от характера пищи. При некоторых патологиях ротовой полости pH РЖ может повышаться, например, при интенсивном формировании зубного камня, или снижаться при кариесе. Величина pH оказывает влияние не только на начальные этапы пищеварения в ротовой полости, но и влияет на экстракцию пищевых аллергенов и может иметь отношение к развитию пищевой аллергии

Относительная плотность определяется качественным методом за счет изменения окраски индикатора в присутствии высвободившихся ионов водорода из комплексонов. Данный показатель варьирует от 1000 до 1010 г/мл в основном за счет содержания гликопротеинов и зависит от функции слюнных желез. Считается, что коррелирует с вязкостью РЖ.

Лейкоциты участвуют в формировании местного иммунитета. Их определение основано на определении эстераз (эстеразный тест), находящихся в нейтрофилах. Эстеразы разлагают реагент, субструктура которого вступает в реакцию с солью диазония, что приводит к образованию окрашенного соединения. Число нейтрофилов в РЖ повышается при воспалительных процессах пародонта и СОПР.

Выявление *крови/эритроцитов* основано на пероксидазной реакции. Она положительная как при наличии эритроцитов, так и продуктов их распада (гемоглобина). Это отмечается при травматизации СОПР (например, после активной чистки зубов), при хроническом пародонтите, а также при некоторых других стоматологических заболеваниях.

Белок (альбумин) РЖ синтезируется в специализированных клетках слюнных желез, а также поступает через гемато-саливарный барьер из крови. В основе методики определения лежит реакция изменении цвета индикаторов в зависимости от концентрации белка. В ней выявляется преимущественно альбумин, концентрация которого в РЖ в норме от 0 до 0,15 г/л. Уровень белка зависит от пищевого режима, возраста обследуемого и более заметно меняется при многих заболеваниях. Для определения общего белка могут быть использованы другие методики, но для них характерны другие референсные значения.

В последние годы появилось такое понятие как «саливарный протеом», которое объединяет совокупность белков РЖ. По мнению многих авторов, протеом объединяет не менее 500 молекул (антитромбин, иммуноглобулины, кератины, миозин, тропомиозин, аннексины, актин, спектрины, ферменты и другие). Некоторые из этих белков (β2-микроглобулин, С3 фракция комплемента, цистатин В и другие) определяются не у всех обследуемых. Большинство белков содержится в РЖ в предельно низких концентрациях и доступны для исследования с помощью более чувствительных иммунохимических методик.

Глюкоза поступает в РЖ с секретом слюнных желез и частично из крови. Саливарная концентрация ее в норме составляет 0,37 – 0,41 ммоль/л. Она увеличивается после приема пищи и при некоторых патологических состояниях, прежде всего, сахарном диабете [29].

Изменения основных химико-микроскопических параметров РЖ при патологии [14,16,30,33, 32,33] представлены в таблице 1.

Выводы. РЖ – это биологическая жидкость, полученная неинвазивным путем, представляющая клинический интерес для диагностики различных патологических состояний. Научные исследования и клинические разработки в области исследования РЖ указали на новый раздел лабораторной диагностики, получивший название «саливадиагностика», который включает исследование метаболома, протеома, транскриптома и микробиома РЖ, что позволило установить саливарные биомаркеры различных заболеваний [33–35].

Таблица 1 / Table 1

Изменения химико-микроскопических показателей РЖ при патологии
Changes of chemical-microscopic findings of oral fluid for various diseases

Группы/ Groups	**pH/** pH	**Относительная плотность/** Relative density	**Лейкоциты/** White blood cells	**Белок, г/л/** Protein, g/l
Герпетический стоматит/ Herpetic stomatitis	↑	N	↑	↑
Хронический пародонтит/ Chronic periodontitis	↑	N	↑	↑
Кариес/ Dental decay	↓	N	N/↑	↑
Хроническая болезнь почек/ Chronic kidney disease	↓	↑	↑	↑
Остеопороз/ Osteoporosis	N	-	N	N
Состояние после трансплантации гемопоэтических клеток/ Condition after hematopoietic cell transplantation	N/↑	-	-	-
ВИЧ-инфекция/ HIV	N	-	N/↑	↑

Примечание:
N – норма/Normal; ↑ – выше нормы/out of reference range; «-» – нет данных/high

Необходимо отметить, что отсутствие стандартизации методов исследования РЖ приводит к некоторым ограничением для применения «саливадиагностики» в клинической практике. В этой связи некоторые из описанных тестов носят исследовательский статус. Перспективным направлением будет являться доказательная база показателей диагностической чувствительности и специфичности, и, как результат, представление этих параметров для обсуждения профессиональным сообществом.

Список литературы

1. Вавилова Т.П., Янушевич О.О., Островская И.Г. Слюна. Аналитические возможности и перспективы. М.: издательство БИНОМ; 2014. 312 с.

2. Carpenter GH. The secretion, components, and properties of saliva. Annu Rev Food Sci Technol. 2013. Vol. 4. P. 267–276. DOI: 10.1146/annurev-food-030212-182700

3. Garcia-Godoy F, Hicks MJ. Maintaining the integrity of the enamel surface: the role of dental biofilm, saliva and preventive agents in enamel demineralization and remineralization. J Am Dent Assoc. 2008. Vol. 139, Suppl 5. P. 25S–34S.

4. Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, et al. Salivary secretion in health and disease. J Oral Rehabil. 2018. Vol. 45, N9. P. 730–46. DOI: 10.1111/joor.12664

5. Martina E, Campanati A, Diotallevi F, et al. Saliva and Oral Diseases. J Clin Med. 2020. Vol. 9, N2. P. 466. DOI: 10.3390/jcm9020466

6. Carlson AJ, Crittenden AL. The relation of ptyalin concentration to the diet and to the rate of secretion of the saliva. Am J Physiol. 1910. Vol. 26, N1. P. 169–177.

7. Базарный В.В., Сиденкова А.П., Резайкин А.В., и др. Возможность использования результатов исследования ротовой жидкости и буккального эпителия в диагностике болезни Альцгеймера. Успехи геронтологии. 2021. Т. 34, №4. С. 550–557. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-4-207-212

8. Zürcher C, Humpel C. Saliva: a challenging human fluid to diagnose brain disorders with a focus on Alzheimer's disease. Neural Regen Res. 2023. Vol. 18, N12. P. 2606–2610. DOI: 10.4103/1673-5374.373675

9. Wohkittel C, Högger P, Fekete S, et al. Relationship Between Amphetamine Concentrations in Saliva and Serum in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Ther Drug Monit. 2021. Vol. 43, N4. P. 564–569. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000831

10. Hakimi F, Choopani R, Asghari M, et al. A Historical Review of Persian Medicine Studies into Saliva Manifestations for Potential Applications for Diagnosis and Management of Metabolic Syndrome. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2020. Vol. 20, N2. P. 182–188. DOI: 10.2174/1871530319666190618155801

11. Chapey E, Meroni V, Kieffer F, et al. Use of IgG in oral fluid to monitor infants with suspected congenital toxoplasmosis. Clin Vaccine Immunol. 2015. Vol. 22, N4. P.398–403. DOI: 10.1128/CVI.00552-14

12. Yoshizawa JM, Schafer CA, Schafer JJ, et al. Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities. Clin Microbiol Rev. 2013. Vol. 26, N4. P. 781–791. DOI: 10.1128/CMR.00021-13

13. Helmerhorst EJ, Dawes C, Oppenheim FG. The complexity of oral physiology and its impact on salivary diagnostics. Oral Dis. 2018. Vol. 24, N3. P. 363–371. DOI: 10.1111/odi.12780

14. Bolerázska B, Mareková M, Markovská N. Trends in Laboratory Diagnostic Methods in Periodontology. Acta Medica (Hradec Kralove). 2016. Vol. 59, N1. P. 3–9. DOI: 10.14712/18059694.2016.47

15. Malathi N, Mythili S, Vasanthi HR. Salivary diagnostics: a brief review. ISRN Dent. 2014. Vol. 2014. P. 158786. DOI: 10.1155/2014/158786

16. Hildebrandt T, Zawilska A, Trzcionka A, et al. Estimation of Proinflammatory Factors in the Saliva of Adult Patients with Cystic Fibrosis and Dental Caries. Medicina (Kaunas). 2020. Vol. 56, N11. P. 612. DOI: 10.3390/medicina56110612

17. Queiroz JA, Gallardo E, Barroso M. What are the recent advances in forensic oral fluid bioanalysis? Bioanalysis. 2013. Vol. 5, N17. P. 2077–2079. DOI: 10.4155/bio.13.186

18. Almukainzi M. Saliva Sampling in Therapeutic Drug Monitoring and Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling: Review. Drug Res (Stuttg). 2023. Vol. 73, N2. P. 65–69. DOI: 10.1055/a-1956-9313

19. Kuwayama K, Miyaguchi H, Yamamuro T, et al. Effectiveness of saliva and fingerprints as alternative specimens to urine and blood in forensic drug testing. Drug Test Anal. 2016. Vol. 8, N7. P. 644–651. DOI: 10.1002/dta

20. Azzi L, Maurino V, Baj A, et al. Diagnostic Salivary Tests for SARS-CoV-2. J Dent Res. 2021. Vol. 100, N2. P. 115–123. DOI: 10.1177/0022034520969670

21. Callahan C, Ditelberg S, Dutta S, et al. Saliva is Comparable to Nasopharyngeal Swabs for Molecular Detection of SARS-CoV-2. Microbiol Spectr. 2021. Vol. 9, N1. P. e0016221. DOI: 10.1128/Spectrum.00162-21

22. Базарный В.В., Полушина Л.Г., Максимова А.Ю., и др. Цитологическая характеристика буккального эпителия при хроническом генерализованном пародонтите. Клиническая лабораторная диагностика. 2018. Т. 63, №12. С. 773–776. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-12-773-776

23. Базарный В.В., Полушина Л.Г., Максимова А.Ю. Лабораторное исследование буккального эпителия и ротовой жидкости. Учебное пособие. Екатеринбург: УГМУ; 2020. 52 с.

24. Henson BS, Wong DT. Collection, storage, and processing of saliva samples for downstream molecular applications. Methods Mol. Biol. 2010. Vol. 666. P. 21–3010.

25. Michishige F, Kanno K, Yoshinaga S, et al. Effect of saliva collection method on the concentration of protein components in saliva. J. Med. Investig. 2006. Vol. 53. P. 140–146. DOI: 10.2152/jmi.53.140

26. d'Amone L, Matzeu G, Omenetto FG. Stabilization of Salivary Biomarkers. ACS Biomater Sci Eng. 2021. Vol. 7, N12. P. 5451–5473. DOI: 10.1021/acsbiomaterials

27. Haertlé M, Kolbeck L, Macke C, Graulich T, Stauß R, Omar M. Diagnostic Accuracy for Periprosthetic Joint Infection Does Not Improve by a Combined Use of Glucose and Leukocyte Esterase Strip Reading as Diagnostic Parameters. J Clin Med. 2022. Vol. 11, N11. P. 2979. DOI: 10.3390/jcm11112979

28. Ramenzoni LL, Lehner MP, Kaufmann ME, Wiedemeier D, Attin T, Schmidlin PR. Oral Diagnostic Methods for the Detection of Periodontal Disease. Diagnostics (Basel). 2021. Vol. 11, N3. P. 571. DOI: 10.3390/diagnostics11030571

29. Indira M, Chandrashekar P, Kattappagari KK, et al. Evaluation of salivary glucose, amylase, and total protein in Type 2 diabetes mellitus patients. Indian J Dent Res. 2015. Vol. 26, N3. P. 271–275. DOI: 10.4103/0970-9290.162883

30. Корень Н.А., Ткаченко Т.Б., Владимирова Л.Г., и др. Особенности базовых показателей ротовой жидкости у детей, перенесших трансплантацию гемопоэтических клеток (пилотное исследование). Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2019. Т. 26, №4. С. 29–33.

31. Lasisi TJ, Raji YR, Salako BL. Salivary Electrolytes, Total Protein and Immunoglobulin A in Patients with Chronic Kidney Disease: A Case Control Study. Niger J Physiol Sci. 2018. Vol. 33, N2. P. 177–182.

32. Sobczak-Jaskow H, Kochańska B, Drogoszewska B. Composition and Properties of Saliva in Patients with Osteoporosis Taking Antiresorptive Drugs. Int J Environ Res Public Health. 2023. Vol. 20, N5. P. 4294. DOI: 10.3390/ijerph20054294

33. Zhou Y, Liu Z. Saliva biomarkers in oral disease. Clin Chim Acta. 2023. Vol. 548. P. 117503. DOI: 10.1016/j.cca.2023.117503

34. Zalewska A, Waszkiewicz N, López-Pintor RM. The Use of Saliva in the Diagnosis of Oral and Systemic Diseases. Dis Markers. 2019. Vol. 2019. P. 9149503. DOI: 10.1155/2019/9149503

35. Farah R, Haraty H, Salame Z, et al. Salivary biomarkers for the diagnosis and monitoring of neurological diseases. Biomed J. 2018. Vol. 41, N2. P. 63–87. DOI: 10.1016/j.bj.2018.03.004

36. Kaczor-Urbanowicz KE, Martin Carreras-Presas C, Aro K., et al. Saliva diagnostics – Current views and directions. Exp Biol Med (Maywood). 2017. Vol. 242, N5. P. 459–472. DOI: 10.1177/1535370216681550

References

1. Vavilova TP, YAnushevich OO, Ostrovskaya IG. Slyuna. Analiticheskie vozmozhnosti i perspektivy. M.: izdatel'stvo BINOM; 2014. 312. (In Russ).

2. Carpenter GH. The secretion, components, and properties of saliva. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2013;4:267–76. DOI: 10.1146/annurev-food-030212-182700

3. Garcia-Godoy F, Hicks MJ. Maintaining the integrity of the enamel surface: the role of dental biofilm, saliva and preventive agents in enamel demineralization and remineralization. *J Am Dent Assoc.* 2008;139(Suppl 5):25S–34S.

4. Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, et al. Salivary secretion in health and disease. *J Oral Rehabil.* 2018;45(9):730–46. DOI: 10.1111/joor.12664

5. Martina E, Campanati A, Diotallevi F, et al. Saliva and Oral Diseases. *J Clin Med.* 2020;9(2):466. DOI: 10.3390/jcm9020466

6. Carlson AJ, Crittenden AL. The relation of ptyalin concentration to the diet and to the rate of secretion of the saliva. *Am J Physiol.* 1910.26(1):169–77.

7. Bazarnyi VV, Sidenkova AP, Rezajkin AV, i dr. Vozmozhnost' ispol'zovaniya rezul'tatov issledovaniya rotovoj zhidkosti i bukkal'nogo epiteliya v diagnostike bolezni Al'cgejmera. *Uspekhi gerontologii.* 2021;34(4):550–7. (In Russ).

8. Zürcher C, Humpel C. Saliva: a challenging human fluid to diagnose brain disorders with a focus on Alzheimer's disease. *Neural Regen Res.* 2023;18(12):2606–10. DOI: 10.4103/1673-5374.373675.

9. Wohkittel C, Högger P, Fekete S, et al. Relationship Between Amphetamine Concentrations in Saliva and Serum in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Ther Drug Monit.* 2021;43(4):564–9. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000831

10. Hakimi F, Choopani R, Asghari M, et al. A Historical Review of Persian Medicine Studies into Saliva Manifestations for Potential Applications for Diagnosis and Management of Metabolic Syndrome. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020;20(2):182–8. DOI: 10.2174/1871530319666190618155801

11. Chapey E, Meroni V, Kieffer F, et al. Use of IgG in oral fluid to monitor infants with suspected congenital toxoplasmosis. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22(4):398–403. DOI: 10.1128/CVI.00552-14

12. Yoshizawa JM, Schafer CA, Schafer JJ, et al. Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(4):781–91. DOI: 10.1128/CMR.00021-13

13. Helmerhorst EJ, Dawes C, Oppenheim FG. The complexity of oral physiology and its impact on salivary diagnostics. *Oral Dis*. 2018; 24(3):363–71. DOI: 10.1111/odi.12780

14. Bolerázska B, Mareková M, Markovská N. Trends in Laboratory Diagnostic Methods in Periodontology. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2016;59(1):3–9. DOI: 10.14712/18059694.2016.47

15. Malathi N, Mythili S, Vasanthi HR. Salivary diagnostics: a brief review. *ISRN Dent*. 2014;2014:158786. DOI: 10.1155/2014/158786

16. Hildebrandt T, Zawilska A, Trzcionka A, et al. Estimation of Proinflammatory Factors in the Saliva of Adult Patients with Cystic Fibrosis and Dental Caries. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(11):612. DOI: 10.3390/medicina56110612

17. Queiroz JA, Gallardo E, Barroso M. What are the recent advances in forensic oral fluid bioanalysis? *Bioanalysis*. 2013;5(17):2077–9. DOI: 10.4155/bio.13.186

18. Almukainzi M. Saliva Sampling in Therapeutic Drug Monitoring and Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling: Review. *Drug Res (Stuttg)*. 2023; 73(2):65–9. DOI: 10.1055/a-1956-9313

19. Kuwayama K, Miyaguchi H, Yamamuro T, et al. Effectiveness of saliva and fingerprints as alternative specimens to urine and blood in forensic drug testing. *Drug Test Anal*. 2016;8(7):644–51. DOI: 10.1002/dta

20. Azzi L, Maurino V, Baj A, et al. Diagnostic Salivary Tests for SARS-CoV-2. *J Dent Res*. 2021;100(2):115–23. DOI: 10.1177/0022034520969670

21. Callahan C, Ditelberg S, Dutta S, et al. Saliva is Comparable to Nasopharyngeal Swabs for Molecular Detection of SARS-CoV-2. *Microbiol Spectr*. 2021;9(1):e0016221. DOI: 10.1128/Spectrum.00162-21

22. Bazarnyi VV, Polushina LG, Maksimova AYU, i dr. Citologicheskaya harakteristika bukkal'nogo epiteliya pri hronicheskom generalizovannom parodontite. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2018. T. 63. № 12. S. 773–776. (In Russ).

23. Bazarnyj VV, Polushina LG, Maksimova AYU. Laboratornoe issledovanie bukkal'nogo epiteliya i rotovoj zhidkosti. Uchebnoe posobie. Ekaterinburg: UGMU; 2020. 52 s. (In Russ).

24. Henson BS, Wong DT. Collection, storage, and processing of saliva samples for downstream molecular applications. *Methods Mol. Biol*. 2010;666:21–3010.

25. Michishige F, Kanno K, Yoshinaga S, et al. Effect of saliva collection method on the concentration of protein components in saliva. *J. Med. Investig*. 2006;53:140–6. DOI: 10.2152/jmi.53.140

26. d'Amone L, Matzeu G, Omenetto FG. Stabilization of Salivary Biomarkers. *ACS Biomater Sci Eng*. 2021 Dec 13;7(12):5451–73. DOI: 10.1021/acsbiomaterials

27. Haertlé M, Kolbeck L, Macke C, Graulich T, Stauß R, Omar M. Diagnostic Accuracy for Periprosthetic Joint Infection Does Not Improve by a Combined Use of Glucose and Leukocyte Esterase Strip Reading as Diagnostic Parameters. *J Clin Med*. 2022 May 25;11(11):2979. DOI: 10.3390/jcm11112979

28. Ramenzoni LL, Lehner MP, Kaufmann ME, Wiedemeier D, Attin T, Schmidlin PR. Oral Diagnostic Methods for the Detection of Periodontal Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Mar 22;11(3):571. DOI: 10.3390/diagnostics11030571

29. Indira M, Chandrashekar P, Kattappagari KK, et al. Evaluation of salivary glucose, amylase, and total protein in Type 2 diabetes mellitus patients. *Indian J Dent Res*. 2015;26(3):271–5. DOI: 10.4103/0970-9290.162883

30. Koren' NA, Tkachenko TB, Vladimirova LG, i dr. Osobennosti bazovyh pokazatelej rotovoj zhidkosti u detej, perenesshih transplantaciyu gemopoeticheskih kletok (pilotnoe issledovanie). Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova. 2019;26(4):29–33. (In Russ).

31. Lasisi TJ, Raji YR, Salako BL. Salivary Electrolytes, Total Protein and Immunoglobulin A in Patients with Chronic Kidney Disease: A Case Control Study. *Niger J Physiol Sci*. 2018;33(2):177–82.

32. Sobczak-Jaskow H, Kochańska B, Drogoszewska B. Composition and Properties of Saliva in Patients with Osteoporosis Taking Antiresorptive Drugs. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(5):4294. DOI: 10.3390/ijerph20054294

33. Zhou Y, Liu Z. Saliva biomarkers in oral disease. *Clin Chim Acta*. 2023;548:117503. DOI: 10.1016/j.cca.2023.117503

34. Zalewska A, Waszkiewicz N, López-Pintor RM. The Use of Saliva in the Diagnosis of Oral and Systemic Diseases. *Dis Markers*. 2019;2019:9149503. DOI: 10.1155/2019/9149503

35. Farah R, Haraty H, Salame Z, et al. Salivary biomarkers for the diagnosis and monitoring of neurological diseases. *Biomed J*. 2018;41(2):63–87. DOI: 10.1016/j.bj.2018.03.004

36. Kaczor-Urbanowicz KE, Martin Carreras-Presas C, Aro K, et al. Saliva diagnostics – Current views and directions. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017;242(5):459–72. DOI: 10.1177/1535370216681550

Поступила в редакцию / Received 20.08.2023
Принята к публикации / Accepted 31.08.2023

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена за счёт средств государственного задания на научно-исследовательскую работу «Предикторы старения в полости рта и возможность их использования для персонификации стоматологического лечения». Регистрационный номер 121032300110-4.
Financing. The work was carried out at the expense of the state assignment for the research work “Predictors of aging in the oral cavity and the possibility their use to personalize dental treatment”. Registration number 121032300110-4.

Вклад авторов.
Соснин Д. Ю. – 50 %
Базарный В. В. – 50 %.
Authors’ contributions.
Sosnin D. Yu. – 50 %.
Bazarnyi V. V. – 50 %.

Сведения об авторах / Information about authors

Владимир Викторович Базарный – д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии, главный научный сотрудник отдела общей патологии, проректор по научно-исследовательской и клинической работе ЦНИЛ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия.
Vladimir V. Bazarnyi – MD, PhD, Prof., Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Bacteriology, Chief Researcher of the Department of General Pathology of the Central Scientific Research Laboratory of the Ural State Medical University; Vice-Rector for Research and Clinical Affairs, FSBEI HE “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia.
E-mail: vlad-bazarny@yandex.ru. **SPIN РИНЦ:** 4813-8710
ORCID: 0000-0003-0966-9571

Дмитрий Юрьевич Соснин – д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Россия.
Dmitriy Yu. Sosnin – MD, PhD, Professor at the Department of Faculty Therapy N 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics of the Wagner State Medical University, E. A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Perm, Russia.
E-mail: sosnin_dm@mail.ru. **SPIN РИНЦ:** 4204-6796
ORCID: 0000-0002-1232-8826