

## ХІРУРГІЧНА СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 612.017.1 + 616.314-089.843-06-084

DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-54-4.15>**О.О. Гудар'ян,**

доктор медичних наук,

професор кафедри хірургічної стоматології,

імплантології та пародонтології,

Дніпровський державний медичний університет,

вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна,

індекс 49044, [cherednyk\\_clinic@outlook.com](mailto:cherednyk_clinic@outlook.com)**Д.О. Чередник,**

асистент кафедри хірургічної стоматології,

імплантології та пародонтології,

Дніпровський державний медичний університет,

вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна,

індекс 49044, [cherednyk\\_clinic@outlook.com](mailto:cherednyk_clinic@outlook.com)**Д.С. Ширинкина,**

аспірант кафедри хірургічної стоматології,

імплантології та пародонтології,

Дніпровський державний медичний університет,

вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна,

індекс 49044, [cherednyk\\_clinic@outlook.com](mailto:cherednyk_clinic@outlook.com)**ЕФЕКТИВНІСТЬ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ  
ІМУНОКОРЕГУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ  
У ЛІКУВАННІ ПЕРІІМПЛАНТНОГО  
МУКОЗИТУ**

Серед найважливіших проблем сучасної стоматології боротьба із запальними ускладненнями дентальної імплантації займає одне із провідних місць. Як відомо, періімплантний мукозит, на жаль, є дуже поширеною патологією та головною причиною розвитку періімплантиту, а згодом і втрати дентального імплантату у людей середньої та старшої вікових груп населення, що вимагає підвищеної уваги дослідників до проблеми етіології, патогенезу, діагностики та терапії даного захворювання. Аналіз наведених у літературі даних дозволяє дійти висновку, що й на сьогодні імунomodulatory найчастіше в імплантології застосовують недиференційовано, без урахування глибини імунodefіcиту, без чіткої оцінки ефективності препаратів тощо. **Мета дослідження.** Розробити тактику диференційованої іммунокорегуючої терапії при лікуванні періімплантного мукозиту з урахуванням вихідної характеристики імунного статусу пацієнтів. **Матеріали та методи дослідження.** В обстеження було включено 76 хворих на періімплантний мукозит: 37 жінок і 39 чоловіків. Середній вік пацієнтів становив  $39,6 \pm 2,7$  років. Для визначення норми при проведенні клінічних та лабораторних методів дослідження було відібрано 26 практично здорових людей аналогічного віку та статі без патології пародонту із

санованими зубами. Стан періімплантних тканин та тканин пародонту оцінювали на основі загальноприйнятих клінічних та параклінічних тестів. **Висновки.** На підставі клінічних та іммунологічних досліджень і результатів комплексного лікування пацієнтів з періімплантним мукозитом встановлено, що найбільш перспективними для корекції іммунологічних порушень є циклоферон і Поліоксидоній. Як іммуномодулюючий засіб циклоферон рекомендується застосовувати при легких формах захворювання, а Поліоксидоній – при важких (прогресуючих) проявах патологічного процесу в періімплантних тканинах. Диференційоване застосування циклоферону і поліоксидонію у пацієнтів з періімплантним мукозитом дозволяє скоротити терміни лікування і підвищити загальну ефективність антибактеріальної терапії. Обґрунтовано необхідність використання лабораторного тесту для визначення молекули міжклітинної адгезії в сироватці крові для оцінки тяжкості періімплантного мукозиту та прогнозування ефективності різних іммунокоригуючих засобів.

**Ключові слова:** періімплантний мукозит, іммуномодулююча терапія, іммунологічні порушення, лабораторні тести для прогнозування результату іммуномодулюючої терапії.

**O.O. Gudarian,**

Doctor of Medical Sciences,

Professor at the Department of Surgical Stomatology,

Implantology and Periodontology

Dnipro State Medical University

9 Volodymyr Vernadsky street, Dnipro, Ukraine,

postal code 49044, [cherednyk\\_clinic@outlook.com](mailto:cherednyk_clinic@outlook.com)**D.O. Cherednyk,**

Assistant of the Department of Surgical Stomatology,

Implantology and Periodontology,

Dnipro State Medical University,

9 Volodymyr Vernadsky street, Dnipro, Ukraine,

postal code 49044, [cherednyk\\_clinic@outlook.com](mailto:cherednyk_clinic@outlook.com)**D.S. Shirinkina**

Postgraduate Student of the Department of Surgical

Stomatology, Implantology and Periodontology,

Dnipro State Medical University,

9 Volodymyr Vernadsky street, Dnipro, Ukraine,

postal code 49044

**EFFICIENCY OF DIFFERENTIATED  
IMMUNO-CORRECTIVE THERAPY  
IN THE TREATMENT OF PERI-IMPLANT  
MUCOSITIS**

Among the most important problems of Modern Dentistry, the fight against inflammatory complications of dental implantation occupies one of the leading places. As you

know, peri-implant mucositis, unfortunately, is a very common pathology and the main cause of the development of peri-implantitis, and subsequently the loss of a dental implant in people of middle and older age groups of the population, which requires increased attention of researchers to the problem of etiology, pathogenesis, diagnosis and therapy of this disease. The analysis of the data presented in the literature allows us to conclude that even today immunomodulators are most often used in Implantology undifferentiated, without taking into account the depth of immunodeficiency, without a clear assessment of the effectiveness of drugs, etc. **Purpose of the study.** To develop tactics of differentiated immunocorrective therapy in the treatment of periimplant mucositis, taking into account the initial characteristics of the immune status of patients. **Materials and methods of research.** The study included 76 patients with periimplant mucositis: 37 women and 39 men. The mean age of patients was  $39.6 \pm 2.7$  years. To determine the norm during clinical and laboratory research methods, 26 practically healthy people of the same age and gender without periodontal pathology with sanitized teeth were selected. The condition of periimplant and periodontal tissues was assessed on the basis of generally accepted clinical and paraclinical tests. **Conclusions.** Based on clinical and immunological studies and the results of complex treatment of patients with peri-implant mucositis, it has been established that the most promising for the correction of immunological disorders are cycloferon and polyoxidonium. As an immunomodulatory agent, cycloferon is recommended for mild cases of the disease, and polyoxidonium for severe (progressive) manifestations of the pathological process in peri-implant tissues. The differentiated use of cycloferon and Polyoxidonium in patients with peri-implant mucositis helps to reduce treatment time and increase the overall effectiveness of antibacterial therapy. The necessity of using a laboratory test for determining the intercellular adhesion molecule in blood serum is argued to assess the severity of peri-implant mucositis and predict the effectiveness of various immunocorrective agents. **Key words:** peri-implant mucositis, immunomodulatory therapy, immunological disorders, laboratory tests for predicting the outcome of immunomodulatory therapy.

Серед найважливіших проблем сучасної стоматології боротьба із запальними ускладненнями дентальної імплантації займає одне із провідних місць. Як відомо, періімплантний мукозит, на жаль, є дуже поширеною патологією та головною причиною розвитку періімплантиту, а згодом і втрати дентального імплантату у людей середньої та старшої вікових груп населення, що вимагає підвищеної уваги дослідників до проблеми етіології, патогенезу, діагностики та терапії даного захворювання [1, 2, 3].

Є переконливі дані про те, що імунна недостатність тією чи іншою мірою впливає на імунологічні механізми в періімплантних тканинах і тканинах пародонтального комплексу, знижує стійкість пародонту до мікрофлори та сприяє

формуванню важких варіантів клінічного прояву захворювання [4, 5]. Цим пояснюється використання широкого арсеналу препаратів, спрямованих на імункорекцію у комплексній терапії періімплантного мукозиту.

Проте аналіз наведених у літературі даних дозволяє дійти висновку, що й на сьогодні імунотерапевтичні засоби найчастіше в імплантології застосовують недиференційовано, без урахування глибини імунodefіциту, без чіткої оцінки ефективності препаратів тощо.

Використання в клінічній практиці сучасних імунотерапевтичних препаратів і зіставлення їх із клінічними даними дозволяє визначити як індивідуальну вихідну характеристику імунного статусу хворого, так і простежити його динаміку під впливом використання тих чи інших імункоректорів. Одним із перспективних методів такого моніторингу може бути дослідження рівня sICAM-1, про що свідчать численні публікації останніх років [6, 7, 8].

Питання пошуку оптимальних доз, кратності застосування та частоти повторних курсів використання імункоректорів у хворих на генералізований пародонтит залишаються відкритими і вимагають свого вирішення. Сказане визначило мету справжнього дослідження.

**Мета дослідження.** Розробити тактику диференційованої імункорегуючої терапії при лікуванні періімплантного мукозиту з урахуванням вихідної характеристики імунного статусу пацієнтів.

**Матеріали та методи дослідження.** В обстеження було включено 76 хворих на періімплантний мукозит: 37 жінок і 39 чоловіків. Середній вік пацієнтів становив  $39,6 \pm 2,7$  років.

Для визначення норми при проведенні клінічних та лабораторних методів дослідження було відібрано 26 практично здорових людей аналогічного віку та статі без патології пародонту із санованими зубами.

Стан періімплантних тканин та тканин пародонту оцінювали на основі загальноприйнятих клінічних та параклінічних тестів. Для об'єктивної оцінки вихідного стану пародонту, у процесі лікування та подальшого спостереження використовували пробу Шиллера-Писарева, індекс гігієни за Green-Vermillion (ГІ), індекс кровоточивості за Müllemann (ІК), пародонтальний індекс (ПІ), визначали глибину пародонтальних кишень, а також ступінь рухливості зубів [9].

Групу спеціальних методів склали імунологічні дослідження периферичної крові та змішаної нестимульованої слини. Імунофенотипування субпопуляцій Т- та В-лімфоцитів проводили

з використанням моноклональних антитіл Sigma (США) Кластери диференціації лімфоцитів визначали імунофлюорисцентним методом. У роботі використовували набір моноклональних антитіл СД3, СД4, СД8, СД16

Дослідження концентрації sICAM-1 (СД54) у сироватці крові проводили аналогічним способом за допомогою комерційного набору («Vedneer Med System» (Австрія)).

Кількісне визначення імуноглобулінів класів SIgA, IgA, IgG, IgM визначали методом радіальної імунодифузії в гелі по Манчіні з використанням антисироваток до окремих класів імуноглобулінів [10].

Враховуючи, що у піддослідних пацієнтів із періімплантним мукозитом, було виявлено різний клінічний прояв захворювання і неоднозначні імунологічні розлади, для лікування були сформовані такі групи: I групу склали пацієнти зі стабільно хронічним перебігом патологічного процесу в періімплантному комплексі і помірно підвищеним вмістом sICAM-1; II – пацієнти з активно прогресуючим періімплантним мукозитом, що мають високу концентрацію вмісту у сироватці крові міжклітинної молекули адгезії sICAM-1. Хворі кожної з названих груп були поділені на основну та групу зіставлення.

Проведенню імунокорегуючої терапії у досліджуваних пацієнтів усіх груп спостереження передувало проведення повного комплексу професійних гігієнічних заходів. Як антибактеріальну терапію використовували обробку пародонтальних кишень 1 % розчином хлоргексидину з подальшим введенням «Gingigel»). Антибактеріальна терапія хворих II групи передбачала додаткове використання амоксицивалу по 375 мг 2 рази на добу, курсом 7 днів.

Імунокорегуюча терапія у хворих I основної групи (28 осіб) включала призначення індуктора ендogenous інтерферону – циклоферон у формі 12,5 % розчину циклоферону. Препарат використовувався по 2,0 мг на 1, 2, 4, 6, 8 та 10-ий дні лікування. У I групі (14 чол.) зіставлення використовувався лінімент 5 %-ного циклоферону при періімплантному мукозиті з латентним перебігом, що застосовувався для інстиляцій в періімплантиту борозну на 1-1,5 години під індивідуальні капи з інтервалом 20-24 години.

У II основній групі (20 осіб) для корекції імунологічних розладів було обрано високомолекулярний імуномодулятор широкого спектру дії – «Поліоксидоній». Внутрішньом'язові ін'єкції здійснювалися через два дні на третій (по 0,006г),

всього 5 введень. Пацієнти II групи зіставлення (14 чол.) отримували імуномодулюючу терапію I основної групи.

У відсотковому співвідношенні сформовані для апробації названих імуномодуляторів групи були однорідними за статтю, віком і тяжкістю періімплантного мукозиту.

Оцінка ефективності курсу лікування проводилася на підставі наступних критеріїв:

Зникнення суб'єктивних скарг хворого;

Позитивна динаміка об'єктивного статусу: ліквідація або зменшення симптомів запального процесу у періімплантному комплексі;

Позитивна динаміка результатів імунологічних досліджень.

Статистична обробка даних проводилася на персональному комп'ютері з використанням пакета програм "STATISTICA" 99 (Version: 6.1 "Statsoft Inc., USA, № AGAR 909e415822FA). Ми використовували точний двосторонній метод Ст'юдента-Фішера для оцінки рівня достовірності відмінностей отриманих довіри є загально визнаним для біологічних та медичних досліджень ( $p < 0,05$ )

**Результати досліджень.** По завершенню комплексного лікування ліквідації запального процесу досягнуто в I основній групі у 26 з 28 (92,8 %) пацієнтів; в I групі зіставлення у 12 із 14 (85,7 %); у 18 з 20 (90 %) хворих II основної групи і тільки у 6 з 14 (42,8%) хворих II-ї групи зіставлення. Крім того, для усунення основних симптомів запалення в періімплантному комплексі у пацієнтів груп зіставлення потрібно проведення більшої кількості необхідних місцевих маніпуляцій (відповідно –  $9,6 \pm 0,4$  та  $13,4 \pm 0,5$  проти  $7,2 \pm 0,2$  та  $9,3 \pm 0,2$ ;

Отримана неоднорідність внаслідок лікування хворих основних груп та груп зіставлення підтверджувалася динамічними змінами параклінічних проб та індексів. По завершенню комплексного лікування у хворих основних груп спостереження середні значення індексів кровоточивості, гігієни ротової порожнини, проби Шиллера-Писарева відповідали рівню осіб зі здоровим пародонтом. Найменшою мірою відзначалася позитивна динаміка названих тестів у пацієнтів груп зіставлення (табл. 1).

Найкращий імуномодулюючий ефект спостерігався у хворих з початково латентним перебігом періімплантного мукозиту, що був отриманий під впливом парентерального введення циклоферону, менший – під впливом місцевого застосування лініменту 5 % циклоферону. На фоні викорис-

Таблиця 1

**Динаміка показників індексів гігієни та клінічного стану періімплантних тканин у хворих, які отримували різну комплексну терапію**

Показники індексів гігієни та стану пародонту	Терміни дослідження	Групи досліджуваних			
		I основна група	I група співставлення	II основна група	II група співставлення
гігієнічний індекс	до лікування	1,95±0,2	1,92±0,2	2,24±0,3	2,19±0,2
	після лікування	0,34±0,02*	1,27±0,1*	0,43±0,04**	1,62±0,02**
ІК	до лікування	1,47±0,2	1,38±0,2	2,52±0,3	2,5±0,2
	після лікування	0,12±0,01*	0,91±0,06*	0,27±0,01**	2,26±0,01**
Проба Шиллера-Писарева	до лікування	1,42±0,3	1,40±0,3	2,46±0,3	2,56±0,4
	після лікування	0,18±0,01*	0,9±0,04*	0,21±0,01**	2,25±0,2**
Пародонтальний індекс	до лікування	3,72±0,6	3,84±0,6	3,96±0,6	3,99±0,8
	після лікування	0,48±0,02*	1,67±0,4*	0,58±0,04**	2,57±0,9**

Примітка: \*  $p < 0,05$  по відношенню до лікування.

тання 12,5 % розчину циклоферону відновлення імунотропних зареєстровано у 84,2 % хворих I основної групи і тільки у 35,7 % хворих групи зіставлення, які отримували цей препарат у вигляді лініменту.

У терапії прогресуючого генералізованого пародонтиту як імунорегулятивного засобу, як впливає з наших досліджень, найбільш ефективним виявився Поліоксидоній. Під його впливом мала місце нормалізація показників гуморального та клітинного імунітету у переважній кількості хворих II основної групи (у 85,7 %), в інших показників рівнів ЦДЗ, ЦД4, ЦД8, НК-клітин, секреторного імуноглобуліну А, ІgА, ІgG, ІgМ, Фагоцитоз після завершення лікування значно і статистично достовірно поліпшилися (у 14,3 %). У той же час, у хворих II групи зіставлення вміст у крові кількості лімфоцитів, що відносяться до загального пулу Т- і В-лімфоцитів, НК-клітин, хоча й мало позитивну динаміку, проте в умовах імуномодуляції циклофероном ці зрушення були статистично не достовірні у 78,5 % пролікованих пацієнтів. Подібна закономірність зареєстрована і у пацієнтів II групи зіставлення таких імунологічних показників як SIgA, ІgА, ІgG, ІgМ, фагоцитарного індексу і фагоцитарного числа (табл. 2).

Враховуючи високу чутливість та інформативність визначення розчинної молекули адгезії – sICAM-1, для моніторингу імунологічної реактивності та перебігу запального процесу при багатьох захворюваннях, наступним етапом роботи з'явився аналіз визначення sICAM-1 у сироватці крові хворих груп.

Дослідження показали, що після успішно проведених курсів терапії у хворих I основної групи спостереження рівень sICAM-1 знижувався практично до цифр, зареєстрованих у групі здорових осіб (від-

повідно – 201,5±8,1 нг/мл проти 402,6±17,2 нг/мл до лікування). Аналогічна динаміка з боку sICAM-1 спостерігалася і у хворих II основної групи, у яких використовуваний лікувальний комплекс сприяв усуненню симптомів запального процесу в пародонті (відповідно – 248,3±7,8 нг/мл проти 706,4±12,6 нг/мл до лікування).

У групі хворих з відсутністю та неповним лікувальним ефектом виявлено високі значення sICAM-1, як до призначення препарату, так і після проведеного лікування: у хворих I групи зіставлення вміст sICAM-1 після завершення лікувальних заходів укладався у достовірний інтервал від 327,2 нг/мл до 412,5 нг/мл (у середньому: 388,1±6,2 нг/мл проти 439,2±11,9 нг/мл до лікування); у хворих II групи зіставлення sICAM-1 у сироватці крові після комплексної терапії коливалася в межах від 442,7 нг/мл до 712,6 нг/мл (у середньому 583,3±10,5 нг/мл проти 681,9±12,1 нг/мл після лікування).

Підводячи підсумок цих досліджень, можна зробити висновок, що використання в якості імуномодулятора 12,5 % розчину циклоферону (парентерально) у хворих з латентно-поточним генералізованим пародонтитом, а також поліоксидонію у пацієнтів з прогресуючим проявом захворювання дуже ефективно.

Клініко-лабораторний тест визначення в сироватці розчинної міжклітинної молекули адгезії можна рекомендувати як оцінний і прогностичний критерій при імуномодулюючій терапії хворих на генералізований катаральний пародонтит.

Отримані дані можуть мати значення не тільки при оцінці вихідного ступеня порушень імунологічного гомеостазу, але і при виборі методів їх корекції препаратами, що мають імуномодулюючі властивості.

Таблиця 2

**Стан клітинного та гуморального імунітету у хворих на періімплантний мукозит до та після лікування різними видами імунокорегуючої терапії**

Показники імунітету	Терміни дослідження	Лікувальний комплекс				Контрольна група (здорові)
		I основна група	I група співставлення	II основна група	II група співставлення	
CD <sub>3</sub> <sup>+</sup> (%)	до лікування	44,3±0,6*	57,8±0,8*	42,1±0,8*	41,9±0,5*	79,3±0,4
	після лікування	72,7±0,8**	59,1±0,7*	77,9±0,8**	58,4±0,6**	
CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> (%)	до лікування	46,3±0,7*	45,8±0,7*	20,4±0,8*	20,2±0,6*	55,8±0,6
	після лікування	53,4±0,6**	48,5±0,6**	54,2±0,8**	28,7±0,7**	
CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> (%)	до лікування	31,2±0,6	31,4±0,9	28,8±0,6*	28,9±0,6*	32,4±0,5
	після лікування	32,6±0,4	31,6±0,8	32,6±0,8**	30,7±0,9*	
ИРИ (CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> /CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> )	до лікування	1,48±0,04*	1,46±0,03*	0,71±0,04*	0,70±0,03*	1,72±0,03
	після лікування	1,64±0,02**	1,53±0,03**	1,66±0,02**	0,93±0,04**	
NK-клітини (%)	до лікування	10,3±0,8	10,5±0,9	18,4±0,8*	18,6±0,6*	10,7±0,6
	після лікування	10,0±0,9	19,1±1,2	12,6±0,6**	12,2±0,9*	
SIgA (г/л)	до лікування	0,86±0,02*	0,86±0,04*	0,41±0,02*	0,42±0,06*	1,28±0,06
	після лікування	1,26±0,04**	0,91±0,03*	1,23±0,04**	0,88±0,03**	
IgA (г/л)	до лікування	2,48±0,4*	2,47±0,3*	2,01±0,4*	2,04±0,3*	2,84±0,2
	після лікування	2,77±0,3**	2,39±0,2*	2,82±0,3**	2,5±0,2**	
IgM (г/л)	до лікування	0,57±0,03*	0,56±0,03*	1,2±0,пі	1,18±,3*	0,36±0,08
	після лікування	0,39±0,02**	0,48±0,02**	0,32±0,02**	0,6±0,08**	
IgG (г/л)	до лікування	11,8±0,2*	11,4±0,3*	14,2±0,3*	13,6±0,3*	10,8±0,3
	після лікування	10,9±0,2**	11,0±0,2	10,7±0,6**	13,2±0,7*	
Відсоток фагоцитоза	до лікування	60,3±1,8*	58,7±1,8*	31,8±2,0*	30,3±1,6*	74,2±1,3
	після лікування	74,4±1,2**	62,5±1,6**	72,4±1,1**	50,9±1,4**	
Фагоцитарне число	до лікування	4,9±0,2*	4,87±0,2*	2,4±0,2*	2,6±0,2*	6,84±0,2
	після лікування	6,7±0,1**	5,1±0,2**	7,1±0,3**	4,4±0,2**	

Примітка: \*  $p < 0,05 - 0,001$  достовірність відмінностей у порівнянні зі здоровими; \*\* $p < 0,05 - 0,001$  достовірність відмінностей після лікування

**Висновки.** 1. Індуктор ендogenous інтерферону – циклоферон (при парентеральному застосуванні) є ефективним імуномодуючим препаратом при комплексному лікуванні латентно-поточного періімплантного мукозиту. Його використання дозволило у 92,8 % пацієнтів досягти ліквідації запального процесу в пародонтальному комплексі при скороченні термінів лікування на 3,8±0,1 дня.

2. Використання Поліоксидонію в комплексному лікуванні прогресуючого генералізованого пародонтиту сприяє підвищенню ефективності лікування на 47,2 % та скорочення термінів лікування на 3,8±0,2 відвідувань.

3. Лабораторний тест визначення міжклітинної молекули адгезії в сироватці крові можна рекомендувати як високочутливий і високоінформативний метод вибору та прогнозування ефективності призначення диференційованої імуномодуючої терапії.

#### Література:

- Chan, M. H., & Kang, J. (2024). Diagnosis and Treatment of Periimplant Mucositis and Periimplantitis: An Overview and Related Controversial Issues. *Dental clinics of North America*, 68(1), 167–202. DOI: 10.1016/j.cden.2023.08.001
- Herrera, D., Berglundh, T., Schwarz, F., Chapple, I., Jepsen, S., & et al. (2023). EFP workshop participants and

methodological consultant. Prevention and treatment of peri-implant diseases-The EFP S3 level clinical practice guideline. *Journal of clinical periodontology*, 50, 26, 4–76. DOI: 10.1111/jcpe.13823.

3. Gudaryan, A.A., Shirinkin, S.V., & Shandyba S.I. (2019). Profilactic and comprehensive treatment dental mucositis. *Polish journal of science*, 13, 469-51.

4 Li, Y., Li, X., Guo, D., Meng, L., Feng, X., Zhang, Y., & Pan, S. (2024). Immune dysregulation and macrophage polarization in peri-implantitis. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 12, 1291880. DOI: 10.3389/fbioe.2024.1291880

5. Fretwurst, T., Garaicoa-Pazmino, C., Nelson, K., Giannobile, W. V., Squarize, C. H., Larsson, L., & Castillo, R. M. (2020). Characterization of macrophages infiltrating peri-implantitis lesions. *Clinical oral implants research*, 31(3), 274–281. DOI: 10.1111/clr.13568.

6. Edgar, J. D., Gabriel, V., Gallimore, J. R., McMillan, S. A., & Grant, J. (2010). A prospective study of the sensitivity, specificity and diagnostic performance of soluble intercellular adhesion molecule 1, highly sensitive C-reactive protein, soluble E-selectin and serum amyloid

A in the diagnosis of neonatal infection. *BMC pediatrics*, 10, 22. DOI: 10.1186/1471-2431-10-22.

7. Yılmaz, Şaştım, Ç., Gürsoy, M., Könönen, E., Kasurinen, A., Norvio, S., Gürsoy, U. K., & Doğan, B. (2021). Salivary and serum markers of angiogenesis in periodontitis in relation to smoking. *Clinical oral investigations*, 25(3), 1117–1126. DOI: 10.1007/s00784-020-03411-4.

8. Pepelassi, E., Xynogala, I., Perrea, D., Pantopoulou, A., Agrogiannis, G., & Vrotsos, I. (2020). The effect of experimental periodontitis, experimental diabetes and their combination on the serum levels of adiponectin, leptin, IL-6, IL-18, MCP-1, RANTES and sICAM-1 in rats. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 22(1), 1–10. PMID: 31896102.

9. Dannewitz, B., Holtfreter, B., & Eickholz, P. (2021). Parodontitis – Therapie einer Volkskrankheit [Periodontitis-therapy of a widespread disease]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 64(8), 931–940. DOI: 10.1007/s00103-021-03373-2 [in German]

10. Manchini, G., Garbonara, A.O., & Heremans, S.F. (1965). Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry*, 2, 6, 234-235. DOI: 10.1016/0019-2791(65)90004-2