

# Проблеми екології та медицини

УДК: 616.314.19-002:611.018.1-071

DOI <https://doi.org/10.31718/mep.2023.27.5-6.01>

## ОГЛЯДИ/REVIEWS

### ВИЗНАЧЕННЯ міРНК У КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ ХРОНІЧНОГО ПЕРІОДОНТИТУ: СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

<sup>1</sup>Лазарєва К.А., <sup>1</sup>Скрипников П.М., <sup>2</sup>Шнайдер С.А., <sup>1</sup>Удальцова К.О., <sup>1</sup>Шинкевич В.І., <sup>1</sup>Кайдашев І.П.

<sup>1</sup>Полтавський державний медичний університет, м. Полтава

<sup>2</sup>ДУ Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України, м. Одеса

#### Адреса для листування:

В. Шинкевич, вул. Шевченка, 23,  
Полтавський державний медичний  
університет, Полтава, Україна,  
36011

E-mail: [v.shynkevych@pdmu.edu.ua](mailto:v.shynkevych@pdmu.edu.ua)

#### Фінансування:

Робота є фрагментом прикладної  
НДР за угодою із МОЗ України «Вне-  
сок експресії комплексу мікроРНК в  
патогенез хронічного періодонтиту,  
для розробки і оцінки методів таргет-  
ного лікування»,

ДР № 0122U201709, 2023-2025 рр.

Існує перелік обмежень для точної клінічної оцінки активності хронічного періодонтиту (ХП). Пошук нових механізмів патогенезу призводить до вибору відповідних субстратів тестування та методів дослідження. Сьогодні відома про ряд міРНК, які беруть участь у підтриманні здорового стану чи захворювань періодонтиту.

**Мета** – аналіз наукових джерел літератури, присвячених дослідженням ролі міРНК при хронічному періодонтиті з використанням різних методів дослідження для з'ясування перспектив подальших досліджень.

**Матеріали та методи.** Систематичний огляд проведено з дотриманням вказівок PRISMA. Щоб ідентифікувати види міРНК і методи їх дослідження при ХП, використано базу даних PubMed. До огляду були включені статті за 5 років, опубліковані з 2019 року до 27 листопада 2023 року. Статті добирали за допомогою стратегії пошуку «chronic periodontitis miRNA».

**Результати.** Ми виявили 35 міРНК, які були достовірно змінені при власне ХП, порівняно із здоровими яснами, і 15 з них корелювали з клінічними проявами ХП. Дослідження відрізнялися субстратами виділення РНК, якими були: кревікулярна рідина, слина, плазма крові, або екзосоми з цих субстратів, та біоптати ясен. Кінцевим методом ідентифікації міРНК у всіх дослідженнях була зворотно-транскрипційна ПЛР у реальному часі.

міРНК беруть участь практично в усіх клітинних процесах і є важливими для розвитку, диференціації і гомеостазу, опосередковано через пригнічення експресії генів, шляхом інгібування трансляції на етапі ініціації. Для деяких міРНК попередньо з'ясовано гени-мішені, які залучені у патогенез ХП.

**Висновок.** Таким чином, серед досліджених міРНК є перспективні кандидати у якості мішеней для корекції з метою оптимізації лікування, особливо ті, для яких передбачено гени-мішені, залучені у патогенез ХП. Не виявлено жодного дослідження що вивчало б цілеспрямований вплив препаратів на міРНК при хронічному періодонтиті.

**Ключові слова:** мікроРНК, хронічний періодонтит, інтерлейкіни, гени-кандидати, біомаркери.

Всі матеріали поширюються на умовах ліцензії Creative Commons Attribution License International CC-BY, яка дозволяє іншим розповсюджувати роботу з визнанням авторства цієї роботи і першої публікації в цьому журналі © Всі автори, 2023

**Надійшла/Received:** 08.11.2023 **Прийнята/Accepted** 25.12.2023 **Опублікована/Published:** 29.12.2023

ISSN 2073-4662 (print), ISSN 2519-2302 (on-line)

Проблеми екології та медицини. 2023; 27(5-6):5-12. doi: <https://doi.org/10.31718/mep.2023.27.5-6.01>

## Вступ

Хронічний періодонтит, відомий також як «хронічний пародонтит» є одним з найбільш поширених хронічних захворювань у світі. Поширеність складає близько 40% популяції [1]. У цій статті використано термін «хронічний періодонтит» (ХП) або «періодонтит», дотримуючись точного перекладу «periodontitis» для позначення стану, який згадується як «пародонтит» іншими україномовними джерелами літератури. ХП характеризується незворотним прогресуючим руйнуванням періодонту. В даний час прийнята етіологія базується на теорії трьох факторів, включаючи патогенні бактерії, фактори господаря та набуті фактори [2].

Існує перелік обмежень для точної клінічної оцінки активності ХП [3]. Останніми роками зріс попит на біомаркери, і джерелами обирають слину, кривікулярну рідину і тканини ясен. З іншої сторони, пошук нових механізмів патогенезу призводить до вибору відповідних субстратів тестування та методів дослідження.

Епігенетичні варіації і генетичні поліморфізми можуть змінювати вроджені і адаптивні імунні відповіді, викликаючи індивідуальні відмінності у клінічних проявах запалення та відповіді на лікування. мікроРНК (міРНК) довжина яких становить 21–23 нуклеотиди, є короткими некодуючими РНК, які модулюють експресію генів, взаємодію-

чи з цільовими інформаційними РНК і порушують їх трансляцію [4]. міРНК експресуються за тканино специфічним шаблоном. Профілі експресії міРНК відрізняються між захворюваннями та нормальними тканинами. Численні міРНК, контролюючи експресію генів, відіграють ключову роль у гомеостазі та при розвитку запальних захворювань. На сьогодні відома лише частина міРНК, які беруть участь у підтриманні здорового стану чи захворювань періодонту.

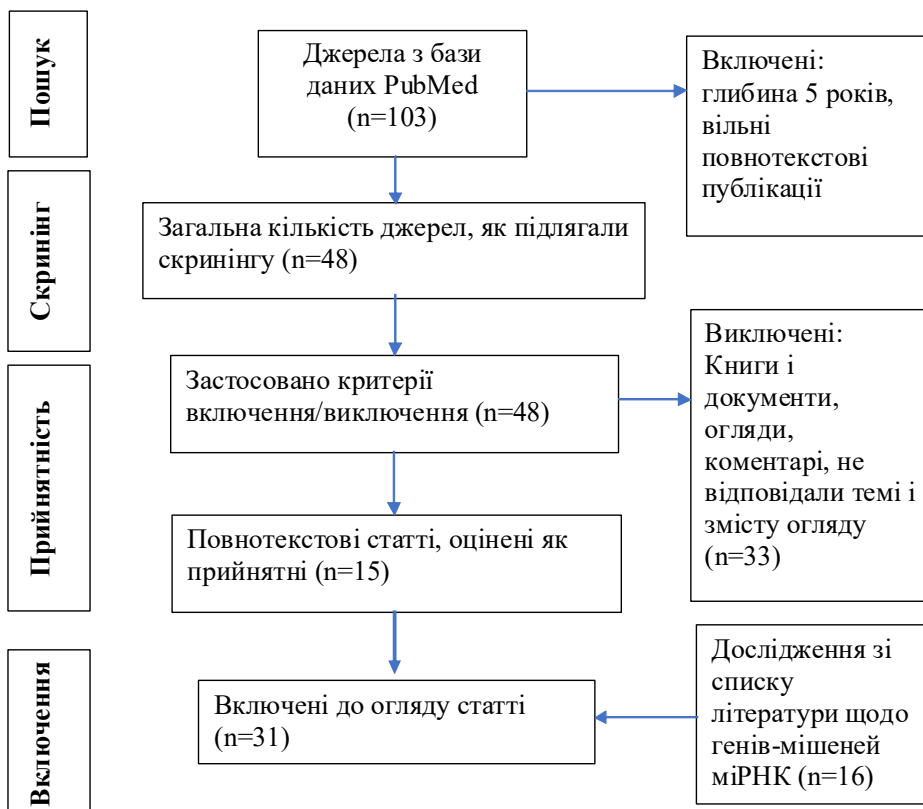
**Мета.** Аналіз наукових джерел літератури, присвячених дослідженням ролі міРНК при хронічному періодонтиті з використанням різних методів дослідження для з'ясування перспектив подальших досліджень.

## Матеріали та методи

Для проведення цього систематичного огляду ми дотримувалися вказівок PRISMA [5].

Стратегія пошуку.

Щоб ідентифікувати види досліджених міРНК і методи їх дослідження при ХП, використано базу даних PubMed. До огляду були включені статті за 5 років, опубліковані з 2019 року до 27 листопада 2023 року. Статті добирали за допомогою стратегії пошуку «chronic periodontitis miRNA». Схема відбору літературних джерел показана на рис. 1.



Блок-схема відбору досліджень для систематичного огляду PRISMA (Рис. 1).

Критерії включення і виключення.

У цей огляд були включені повнотекстові статті з дослідження міРНК у пацієнтів з хронічним періодонтитом. Клінічні протоколи, огляди, коментарі, дослідження на тваринах та культурах клітин, а також матеріали конференцій й книги були включені. Виключали також дослідження, що не відповідали тематиці. Ключові слова звичайно знаходилися у заголовках, резюме або переліку ключових слів.

Екстракція даних.

Було екстраговано конкретні міРНК із встановленими змінами і методи їх дослідження для оцінки хронічного періодонтиту у людей з відкритих повнотекстових статей дизайну клінічного дослідження. Також проаналізовано їх (можливий) внесок у патогенез або прогресування періодонтиту за даними результатів і обговорення включених в огляд статей. Оскільки потенційно прийнятні дослідження розширили низку дослідницьких питань, ми доповнили електронний пошук

дослідженнями, отриманими зі списків літератури.

### Результати

Весь масив джерел, що підлягали скринінгу у присвячені пошуку міРНК-кандидатів та з'ясуванню ролі різних міРНК як предикторів та діагностичних маркерів при ХП на експериментальних моделях тварин, культурах клітин, оглядах літератури, аналізі даних бази Gene Expression Omnibus (GEO), кроссекційних, когортних, випадок-контроль дослідженнях та 3 дослідження з первинною періодонтальною терапією.

Ми виявили 35 міРНК, які були достовірно змінені при власне ХП, порівняно із здоровими яснами, і 15 з них корелювали з клінічними проявами ХП (табл.1). Дослідження відрізнялися субстратами виділення РНК, якими були: кривікулярна рідина, слина, плазма крові, або екзосоми з цих субстратів, та біоптати ясен. Кінцевим методом визначення певних міРНК у всіх дослідженнях була зворотно-транскрипційна ПЛР у реальному часі (ЗТ-ПЛР).

Таблиця 1  
Досліджені міРНК, їх зміни та методи дослідження при періодонтиті за останні 5 років

міРНК	Зміни при хронічному періодонтиті	Субстрат та методи дослідження	Джерела літератури
miR-26a-5p miR-26b-5p	Знижені при ХП, корелюють із клінічними параметрами; відновлювались до норми через 4-6 тижнів після після нехірургічної терапії	Тканина ясен. Зворотно-транскрипційна ПЛР у реальному часі (ЗТ-ПЛР)	[6]
hsa-miR-664a-3p, hsa-miR-501-5p, hsa-miR-21-3p	Підвищені при ХП	Сироватка. Мікрочіпування, ЗТ-ПЛР у реальному часі	[7]
hsa-miR-381-3p	Вище при тяжчій формі ХП	Слина. ПЛР масиву ЗТ-ПЛР у реальному часі	[8]
hsa-miR-5571-5p, hsa-let-7f-5p, hsa-miR-99a-5p, hsa-miR-28-5p, hsa-miR-320d	Асоційовані із прогресуванням ХП	Слина. Мікрочіпування, ЗТ-ПЛР у реальному часі	[9]
miR-130a	Високий рівень експресії при ХП	Кривікулярна рідина. ЗТ-ПЛР у реальному часі	[10]
miR-28-5p	Слабко експресований при ХП, негативно корелює з клінічними показниками пародонту та факторами запалення	Кривікулярна рідина. Загальна РНК – TRIzol, ЗТ-ПЛР у реальному часі	[11]
miR-30b-3p miR-125b-1-3p	Залежали від тяжкості ХП	Кривікулярна рідина. РНК – TRIzol, ЗТ-ПЛР у реальному часі	[12]
miR-155	Підвищені при ХП, порівняно із здоровими яснами	Тканина ясен, кров. ЗТ-ПЛР у реальному часі	[13]
hsa-miR-125a-3p hsa-miR-let-7d, hsa-miR-126-3p, hsa-miR-199a-3p	Відрізняються при ХП і у здорових пацієнтів	Екзосоми слини та плазми крові. платформа Agilen, Мікрочіпування	[14]
miR-200a-3p, miR-200a-5p, miR-200b-3p, miR-200b-5p, miR-200c-3p, miR-200c-5p miR-141 miR-429	Підвищені при ХП, порівняно із здоровими, достовірно позитивно корелювали з індексами нальоту, гінгівіту, кровоточивості, рівнем прикріплення і глибиною зондування. Змінювались недостовірно	Кривікулярна рідина. GSE89081 dataset profiled miRNAs ЗТ-ПЛР у реальному часі	[15]

Продовження таблиці 1

miR-1226	Даунрегульована при ХП, порівняно із здоровими. Негативно корелювала з глибиною кишень, втратою прикріплення, індексами нальоту і кровоточивості	Кревікулярна рідина. ЗТ-ПЛР у реальному часі	[16]
miR-23a miR-146a	Вище ніж у здорових, збільшується із погіршенням ХП, після лікування достовірно знижуються.	Стимульована слина. ЗТ-ПЛР у реальному часі	[17]
miR-142, miR-144, miR-200b, miR-223	Знижувалась після початкового лікування ХП.  Підвищилась після лікування.  Знижувалась після лікування.  Знижувалась після лікування	Екзосоми, виділені зі слини. ЗТ-ПЛР у реальному часі	[18]

Для деяких міРНК попередньо з'ясовано гени-мішені, які залучені у патогенез ХП (табл. 2).

Таблиця 2  
Досліджені при хронічному періодонтиті міРНК за останні 5 років та їх вірогідні гени-мішені

Передбачені гени-мішені міРНК	Досліджені міРНК при періодонтиті	Джерело літератури
Білок PLCB1	miR-26a-5p	[6]
Сигнальний шлях MAPK	miR-664a-3p і miR-21-3p hsa-miR-381-3p hsa-miR-5571-5p, hsa-let-7f-5p, hsa-miR-200a-3p, hsa-miR-28-5p і hsa-miR-320	[7, 8, 19]
Цитокіни	miR-26a-5p, можливо інші члени родини члени сімейства мікроРНК-26	[6]
IL-1 $\beta$ , IL-6 і TNF- $\alpha$ TNF- $\alpha$ та IL-6	miR-30b-3p і miR-125b-1-3p miR-155	[10, 13]
IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$	miR-200b	[15, 31]
3' UTR IL-6, IL-8, пов'язаний з lfrd1	miR-200c	[32]
Хемокіни CCL-5	hsa-miR-99a-5p miR-200c	[9, 32]
Сигнальний шлях інсуліну	miR-664a-3p	[7]
SPHK1	miR-28-5p	[11]
BACH2	miR-142	[33]

міРНК утворюють складні мережі взаємодій, оскільки одна міРНК може націлюватися на багато різних мРНК, і одна мРНК може регулюватися багатьма різними міРНК, що показано на тваринах [35], і простежується у даному огляді (табл. 2).

### Обговорення

Проаналізовані згадані авторами механізми залучення міРНК у патогенез ХП.

Uttamani et al. (2023) визначили кілька генів-мішеней miR-26a-5p, включаючи PLCB1 – мембранно-асоційований білок, який відіграє ключову роль у внутрішньоклітинних шляхах передачі сигналу, пов'язаних з реорганізацією цитоскелета та рухом клітин. Даунрегуляція miR-26a-5p корелювала з підвищенням регуляції PLCB1. Функціональний аналіз визначає miR-26a-5p як негативний регулятор клітинної міграції. Більш високі рівні miR-26a-5p індують цитокінову відповідь проти періодонтальних патогенів (живих або їхніх антигенів), а порушення її регуляції може погіршити імунну відповідь. Спостереження зниженої

експресії miR-26a-5p і miR-26b-5p в уражених тканинах ясен і відновлення до рівнів, порівнянних зі здоровими яснами після лікування, засвідчує той факт, що члени сімейства міРНК-26 можуть знадобитися для відновлення гомеостазу тканин пародонта при запаленні і в модульованні рівнів прозапальних цитокинів/хемокінів [6].

Yoneda et al. (2019) шукали зв'язок між профілями міРНК сироватки та ХП [7]. Дослідження показало, що гени-мішені miR-664a-3p і miR-21-3p тісно пов'язані з сигнальними шляхами MAPK, які відіграють важливу роль у прогресуванні цукрового діабету і міокардіофіброзу. Цільовий ген miR-664a-3p також пов'язаний із сигнальними шляхами інсуліну. Крім того, гени-мішені miR-664a-3p, miR-501-5p і miR-21-3p тісно пов'язані зі шляхами розвитку раку. Більш високі рівні miR-664a-3p, miR-501-5p і miR-21-3p у сироватці крові пацієнтів з періодонтитом можуть впливати на патогенез цукрового діабету, серцево-судинних захворювань і раку через вплив на експресію мРНК і регуляцію транскрипції. Дослідження цих

мікроРНК може покращити розуміння періодонтально-системного зв'язку.

Підвищена експресія hsa-miR-381-3p, за даними Fujimori et al. (2019), може бути пов'язана з посиленням імунної відповіді на під'ясенні бактеріальні патогени, такі як ліпополісахарид [8]. Цільові гени hsa-miR-381-3p корелюють із сигнальним шляхом MAPK, який, у свою чергу, пов'язаний з з апоптозом, запаленням, ХП [19], та з іншими вище згаданими патологіями. Таким чином, можливо, що модульована експресія hsa-miR-381-3p у слині впливає на стан пародонту через сигнальний шлях MAPK. Експресія hsa-miR-381-3p у слині не тільки відображає стан періодонта, але також може впливати на тканини пародонта.

Біоінформаційний аналіз припустив, що цільові гени hsa-miR-5571-5p, hsa-let-7f-5p, hsa-miR-200a-3p, hsa-miR-28-5p і hsa-miR-320 залучені в патологію періодонту. Ці міРНК також беруть участь у регуляції генів сигнального каскаду MAPK [19]. Таким чином, змінена експресія і цих міРНК у слині може впливати на прогресування ХП, так само, через сигнальний шлях MAPK. Крім того, hsa-miR-99a-5p асоційована з хемокінами. Хемокіни в основному регулюють міграцію лейкоцитів. Отже висока експресія hsa-miR-99a-5p може пригнічувати міграцію лейкоцитів і впливати на прогресування ХП [9].

miR-130a пов'язана із запаленням та має аномальну експресію у пацієнтів із остеоартритом, лейкемією, періодонтитом, але цільовий ген і цільовий білок, не з'ясовані [10].

miR-28-5p може бути пов'язана з цільовим геном SPHK1, що є кіназою в метаболізмі сфінголіпідів, і яка визнана критичним фактором у регуляції запальної відповіді та клітинного імунітету [11].

Дві нові мікроРНК, miR-30b-3p і miR-125b-1-3p, виділені з кривікулярної рідини при ХП, позитивно корелювали з рівнями інтерлейкіну-1 бета, (IL-1 $\beta$ ), інтерлейкіну-6 (IL-6) і фактору некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ) кривікулярної рідини (раніше повідомлялося що ці міРНК пов'язані з продукцією цитокінів та запальними захворюваннями), і їх підвищена експресія була пов'язана з розвитком і прогресуванням ХП [12].

У дослідженні [13] оцінено рівні експресії miR-155 та його цільових генів TNF- $\alpha$  та IL-6, у зразках ясен та крові пацієнтів із ХП, та виявили збільшення експресії miR-155, TNF- $\alpha$  та IL-6, але не вловлена кореляція між рівнем експресії TNF- $\alpha$  та IL-6.

hsa-miR-125a-3p з екзосомальних зразків слини та hsa-miR-let-7d, hsa-miR-126-3p і hsa-miR-199a-3p з екзосом плазми значно відрізнялися між ХП та здоровими зразками, мали хорошу дискримінаційну цінність і корелювали із середнім зна-

ченням періодонтальної глибини, тому охарактеризовані як надійні кандидати на біомаркери періодонтиту [14].

Сімейство miR-200 складається з двох кластерів генів: miR-200a/miR-200b/miR-429, розташованих на хромосомі людини 1p36.33, і miR-200c/miR-141 на хромосомі 12p13.31. Це сімейство регулює різні гени, відповідальні за різні лінії епітеліальних клітин зубів [20, 21]. Члени сімейства miR-200 регулюють вроджену імунну відповідь, націлюючись на сигнальний шлях TLR4 через MyD88, який є важливим для передачі сигналів через TLR [22]. TLR відіграють значну роль у виникненні раннього періодонтиту та сприянні його прогресуванню, і рівні експресії TLR4 демонструють помітне збільшення при гінгівіті та у різних тканинах пародонту, включаючи епітелій кишень, шар шипоподібних епітеліоцитів, фібробласти ясен, фібробласти періодонтальної зв'язки та сполучної тканини [23-25]. При спільному визначенні шести miR-200 (miR-200a-3p, miR-200a-5p, miR-200b-3p, miR-200b-5p, miR-200c-3p і miR-200c-5p), продемонстрована висока діагностична цінність з AUC 0,997, чутливістю 99,03 % і специфічністю 98,23 % [15]. Окремо, про miR-200a – відомо про порушення при кількох запальних захворюваннях, зокрема MiR-200a-5p значно підвищувався в біоптатах печінки пацієнтів з гепатитом С із прогресуючим фіброзом, порівняно з пацієнтами з раннім фіброзом [26]. MiR-200b підвищується у кривікулярній рідині і тканинах ясен при ХП і позитивно корелює з TNF- $\alpha$  [27, 28], у тканинах ясен пацієнтів із ХП та ожирінням [29]. Крім того, miR-200b-3p і miR-200b-5p у кривікулярній рідині підвищуються при ХП та серцево-судинних захворюваннях, порівняно зі здоровими контрольними особами та особами лише з серцево-судинними захворюваннями [30]. Цитокіни IL-1 $\beta$ , IL-6 і TNF- $\alpha$ , індукували експресію miR-200b у ясенних фібробластах людини, а miR-200b ослаблювала продукцію запальних цитокінів, таких як IL-6 та IL-1 $\beta$  через петлю негативного зворотного зв'язку з шляхом NF- $\kappa$ B у запалених яснах [31]. І, нарешті, miR-200c безпосередньо націлюється на 3' UTR IL-6, IL-8, пов'язаного з інтерфероном регулятора розвитку 1 (Irf1) і ліганду 5 хемокіну (CC-мотив) (CCL-5), і знижує їх експресію в періодонтальній зв'язці людини, ясенних фібробластах і пародонті щурів з ХП [32]. Повідомлялося, що MiR-200c-3p виконує протизапальну роль у преостеобластах і ясенних фібробластах людини, ослаблюючи розвиток ХП [32].

Попередні дослідження повідомляли про функціональну роль miR-1226 при захворюваннях людини. Рівень експресії miR-1226 негативно корелював з підвищеними рівнями IL-1 $\beta$ , IL-6 і TNF- $\alpha$ ,

що вказує на зв'язок з тяжкістю ХП та можливу причетність до активації ХП [16].

Дослідження [17] встановили явні позитивні кореляції між міРНК-23а та міРНК-146а слини та IL-1 $\beta$ , IL-6 та IL-17 слини, що свідчить про те, що miR-23a та miR-146a мали регуляторні зв'язки з IL-1 $\beta$ , IL-6 та IL-17, хоча за відсутністю базових експериментів, ці кореляції miR-23a і miR-146a з ХП не були глибоко досліджені.

Дослідження [18] надають певні дані про miR-142, miR-144, miR-200b та miR-223. Рівні експресії miR-142 і miR-223 в екзосомах слини пацієнтів з ХП були значно вищими, ніж в екзосомах слини здорових людей, і значно знизилися після первинної періодонтальної терапії. Рівні експресії miR-143 в екзосомах слини пацієнтів з ХП були подібні до рівня експресії в екзосомах слини здорових людей, але значно знизилися після первинної періодонтальної терапії. Раніше з'ясовано, що miR-142 активується під впливом TNF- $\alpha$  в епітеліальних клітинах ясен людини шляхом пригнічення основної експресії фактора транскрипції лейцинової блискавки 2 [33]. А miR-223 і miR-200b у сироватці крові та кривікулярній рідині можуть відігравати роль у патогенезі ХП, пов'язаного з діабетом 2 типу, за рахунок здатності індукувати секрецію TNF- $\alpha$  [27]. Ці дані свідчать про те, що зміни рівнів експресії miR-142, miR-143 і miR-223 в екзосомах слини відображають патологію ХП і можуть служити ефективними біомаркерами захворювання. Не спостерігалось істотних змін у рівнях експресії miR-144, miR-150 та miR-200b [18], які, як повідомляється, були високо експресовані в слині пацієнтів із раком стравоходу (miR-144) або яснах пацієнтів із ХП (miR-150 і miR-200b) [28, 34].

miRНК беруть участь практично в усіх клітинних процесах і є важливими для розвитку тварин, диференціації клітин і гомеостазу, опосередковано через пригнічення експресії генів, шляхом інгібування трансляції на етапі ініціації. Тож залучення miRНК у патогенез ХП передбачуване, а накопичення і систематизація даних про внесок у патогенез відбувається закономірно.

### Висновок

Таким чином, серед досліджених miRНК є перспективні кандидати у якості мішеней для корекції з метою оптимізації лікування, особливо ті, для яких передбачено гени-мішені, залучені у патогенез ХП. Не виявлено жодного дослідження що вивчало б цілеспрямований вплив препаратів на miRНК при хронічному періодонтиті.

### ORCID авторів:

**Лазарева К.А.**

<https://orcid.org/0000-0003-3992-2793>

**Скрипников П.М.**

<https://orcid.org/0000-0002-4473-2284>

**Шнайдер С.А.**

<https://orcid.org/0000-0003-4392-5081>

**Шинкевич В.І.**

<https://orcid.org/0000-0002-2436-9449>

**Удальцова К.О.**

<https://orcid.org/0000-0001-6995-664X>

**Кайдашев І.П.**

<https://orcid.org/0000-0002-4708-0859>

### Особистий внесок авторів:

Лазарева К.А.<sup>BCDE</sup>

Скрипников П.М.<sup>CDEF</sup>

Шнайдер С.А.<sup>CDE</sup>

Удальцова К.О.<sup>BCDEF</sup>

Шинкевич В.І.<sup>ABCDEF</sup>

Кайдашев І.П.<sup>ABCDEF</sup>

**A** – концепція та дизайн дослідження; **B** – збір даних;

**C** – аналіз та інтерпретація даних; **D** – написання статті;

**E** – редагування статті; **F** – остаточне затвердження статті.

### Конфлікт інтересів:

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

### Етичне схвалення:

Це дослідження не потребувало етичного схвалення.

### References

1. periodontal-health.com [Інтернет]. periodontal-health.com - Causes, Consequences, Diagnosis, Therapy and Prevention of Periodontitis; [цитовано 3 груд. 2023]. Доступно на: <https://www.periodontal-health.com>.
2. Suzuki S, Yamada S. Epigenetics in susceptibility, progression, and diagnosis of periodontitis. *Jpn Dent Sci Rev*. 2022;58:183-192. doi: 10.1016/j.jdsr.2022.06.001.
3. Loos BG, Needleman I. Endpoints of active periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 2020;47(S22):61-71. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13253>.
4. Stark KL, Xu B, Bagchi A, Lai WS, Liu H, Hsu R, Wan X, Pavlidis P, Mills AA, Karayiorgou M, Gogos JA. Altered brain microRNA biogenesis contributes to phenotypic deficits in a 22q11-deletion mouse model. *Nat Genet*. 2008;40(6):751-60. doi: 10.1038/ng.138.
5. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700. doi: 10.1136/bmj.b2700%JBMJ.
6. Uttamani JR, Naqvi AR, Estepa AMV, Kulkarni V, Brambila MF, Martínez G, Chapa G, Wu CD, Li W, Rivas-Tumanyan S, Nares S. Downregulation of miRNA-26 in chronic periodontitis interferes with innate immune responses and cell migration by targeting phospholipase C beta 1. *J Clin Periodontol*. 2023; 50(1): 102-113. doi: 10.1111/jcpe.13715.
7. Yoneda T, Tomofuji T, Ekuni D, Azuma T, Maruyama T, Fujimori K, Sugiura Y, Morita M. Serum microRNAs and chronic periodontitis: A case-control study. *Arch Oral Biol*. 2019; 101: 57-63. doi: 10.1016/j.archoralbio.2019.03.009.
8. Fujimori K, Yoneda T, Tomofuji T, Ekuni D, Azuma T, Maruyama T, Mizuno H, Sugiura Y, Morita M. Detection of Salivary miRNAs Reflecting Chronic Periodontitis: A Pilot

- Study. *Molecules*. 2019; 24(6): 1034. doi: 10.3390/molecules24061034.
9. Fujimori K, Yoneda T, Tomofuji T, Ekuni D, Azuma T, Maruyama T, Sugiura Y, Morita M. Detection of Salivary miRNAs That Predict Chronic Periodontitis Progression: A Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(15): 8010. doi: 10.3390/ijerph18158010.
  10. Yu M, Chi C. lncRNA FGD5-AS1 and miR-130a Can Be Used for Prognosis Analysis of Patients with Chronic Periodontitis. *Biomed Res Int*. 2021; 2021: 8544914. doi: 10.1155/2021/8544914.
  11. Huang P, Jia L. MicroRNA-28-5p as a potential diagnostic biomarker for chronic periodontitis and its role in cell proliferation and inflammatory response. *J Dent Sci*. 2022; 17(4): 1501-1509. doi: 10.1016/j.jds.2022.04.031.
  12. Zhu J, Zhong Z. The expression and clinical significance of miR-30b-3p and miR-125b-1-3p in patients with periodontitis. *BMC Oral Health*. 2022 Aug 5;22(1):325. doi: 10.1186/s12903-022-02360-6.
  13. Mogharehabet A, Yaghini J, Aminzadeh A, Rahaiee M. Comparative evaluation of microRNA-155 expression level and its correlation with tumor necrotizing factor  $\alpha$  and interleukin 6 in patients with chronic periodontitis. *Dent Res J (Isfahan)*. 2022 Apr 27;19:39
  14. Nik Mohamed Kamal NNS, Awang RAR, Mohamad S, Shahidan WNS. Plasma- and Saliva Exosome Profile Reveals a Distinct MicroRNA Signature in Chronic Periodontitis. *Front Physiol*. 2020 Nov 30;11:587381. doi: 10.3389/fphys.2020.587381.
  15. Yu SL. Diagnostic potential of miR-200 family members in gingival crevicular fluid for chronic periodontitis: correlation with clinical parameters and therapeutic implications. *BMC Oral Health*. 2023 Jul 31;23(1):532. doi: 10.1186/s12903-023-03174-w.
  16. Du Y, Qi YS, Chen H, Shen G. The expression and clinical significance of miR-1226 in patients with periodontitis. *BMC Oral Health*. 2021 Sep 30;21(1):487. doi: 10.1186/s12903-021-01855-y.
  17. Kang L, Li N, Wang L. The Expression of miR-23a and miR-146a in the Saliva of Patients with Periodontitis and Its Clinical Significance. *Biomed Res Int*. 2021 Nov 30;2021:5135278. doi: 10.1155/2021/5135278.
  18. Yamaguchi A, Tsuruya Y, Igarashi K, Jin Z, Yamazaki-Takai M, Takai H, Nakayama Y, Ogata Y. Changes in the components of salivary exosomes due to initial periodontal therapy. *J Periodontal Implant Sci*. 2023 Oct;53(5):347-361. <https://doi.org/10.5051/jpis.2203700185/>
  19. Travan S, Li F, D'Silva NJ, Slate EH, Kirkwood KL. Differential expression of mitogen activating protein kinases in periodontitis. *J. Clin. Periodontol*. 2013;40:757-764. doi: 10.1111/jcpe.12123.
  20. Hsieh PL, Huang CC, Yu CC. Emerging Role of MicroRNA-200 Family in Dentistry. *Noncoding RNA*. 2021 Jun 11;7(2):35. doi: 10.3390/ncrna7020035..
  21. Sweat M, Sweat Y, Yu W, Su D, Leonard RJ, Eliason SL, Amendt BA. The miR-200 family is required for ectodermal organ development through the regulation of the epithelial stem cell niche. *Stem Cells*. 2021;39(6):761-75. doi: 10.1002/stem.3342.
  22. Wendlandt EB, Graff JW, Giannini TL, McCaffrey AP, Wilson ME. The role of microRNAs miR-200b and miR-200c in TLR4 signaling and NF-kappaB activation. *Innate Immun*. 2012;18(6):846-55. doi: 10.1177/1753425912443903.
  23. Chukkapalli SS, Ambadapadi S, Varkoly K, Jiron J, Aguirre JI, Bhattacharyya I, Morel LM, Lucas AR, Kesavalu L. Impaired innate immune signaling due to combined toll-like receptor 2 and 4 deficiency affects both periodontitis and atherosclerosis in response to polybacterial infection. *Pathog Dis* 2018, 76(8).
  24. Huang B, Chen H, Fan M. Inhibition of TLR4 signaling pathway: molecular treatment strategy of periodontitis-associated atherosclerosis. *Med Hypotheses*. 2008;70(3):614-7. doi: 10.1016/j.mehy.2007.06.015.
  25. Shynkevych VI, Kaidashev IP. Rol Toll-retseptoriv u patohenezi zakhvoriuvan slyzovoi obolonky porozhnyny rota. *Problemy ekolohii ta medytsyny*. 2010;14(3-4):12-6.
  26. Van Keuren-Jensen KR, Malenica I, Courtright AL, Ghaffari LT, Starr AP, Metpally RP, Beecroft TA, et al. microRNA changes in liver tissue associated with fibrosis progression in patients with hepatitis C. *Liver Int*. 2016;36(3):334-43. doi: 10.1111/liv.12919.
  27. Elazazy O, Amr K, Abd El Fattah A, Abouzaid M. Evaluation of serum and gingival crevicular fluid microRNA-223, microRNA-203 and microRNA-200b expression in chronic periodontitis patients with and without diabetes type 2. *Arch Oral Biol*. 2021;121:104949. doi: 10.1016/j.archoralbio.2020.104949.
  28. Ogata Y, Matsui S, Kato A, Zhou L, Nakayama Y, Takai H. MicroRNA expression in inflamed and noninflamed gingival tissues from Japanese patients. *J Oral Sci*. 2014;56(4):253-60. doi: 10.2334/josnurd.56.253.
  29. Kalea AZ, Hoteit R, Suvan J, Lovering RC, Palmen J, Cooper JA, Khodiyar VK, Harrington Z, Humphries SE, D'Aiuto F. Upregulation of gingival tissue miR-200b in obese periodontitis subjects. *J Dent Res*. 2015;94(3 Suppl):59S-69S. doi: 10.1177/0022034514568197.
  30. Isola G, Santonocito S, Distefano A, Polizzi A, Vaccaro M, Raciti G, Alibrandi A, Li Volti G. Impact of periodontitis on gingival crevicular fluid miRNAs profiles associated with cardiovascular disease risk. *J Periodontal Res*. 2023;58(1):165-74. doi: 10.1111/jre.13078.
  31. Matsui S, Zhou L, Nakayama Y, Mezawa M, Kato A, Suzuki N, Tanabe N, Nakayama T, Suzuki Y, Kamio N, et al. MiR-200b attenuates IL-6 production through IKKbeta and ZEB1 in human gingival fibroblasts. *Inflamm Res*. 2018;67(11-12):965-73. doi: 10.1007/s00011-018-1192-1.
  32. Akkouch A, Zhu M, Romero-Bustillos M, Eliason S, Qian F, Salem AK, Amendt BA, Hong L. MicroRNA-200c attenuates Periodontitis by modulating Proinflammatory and Osteoclastogenic Mediators. *Stem Cells Dev*. 2019;28(15):1026-36. doi: 10.1089/scd.2019.0027.
  33. Li S, Song Z, Dong J, Shu R. microRNA-142 is upregulated by tumor necrosis factor-alpha and triggers apoptosis in human gingival epithelial cells by repressing BACH2 expression. *Am J Transl Res*. 2017;9(1):175-183.
  34. Xie Z, Chen G, Zhang X, Li D, Huang J, Yang C, et al. Salivary microRNAs as promising biomarkers for detection of esophageal cancer. *PLoS One*. 2013;8:e57502.
  35. Gebert LFR, MacRae IJ. Regulation of microRNA function in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019;20(1):21-37. doi: 10.1038/s41580-018-0045-7.

## **DETECTION OF miRNA IN CHRONIC PERIODONTITIS CLINICAL STUDIES: A SYSTEMATIC REVIEW**

<sup>1</sup>Lazarieva K., <sup>1</sup>Skrypnikov P., <sup>2</sup>Shnaider S., <sup>1</sup>Udaltsova K., <sup>1</sup>Shynkevych V., <sup>1</sup>Kaidashev I.

<sup>1</sup>Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

<sup>2</sup>State establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Sciences Of Ukraine», Odessa, Ukraine

There is a list of limitations for accurate clinical assessment of chronic periodontitis (CP) activity. The search for new mechanisms of pathogenesis leads to the selection of appropriate test substrates and research methods. Today, a number of miRNAs are known, which are involved in maintaining a healthy state or periodontal diseases.

**The aim** of this systematic review was to analyze researches devoted to the role of miRNA in chronic periodontitis and various research methods to clarify the further study.

**Materials and methods.** We followed PRISMA guidelines to conduct this systematic review. To identify the types of miRNAs, and their research methods in CP, PubMed database were systematically screened for medical literature. The articles published from 2019 up to November 27, 2023, were included. The articles were screened by using the search strategy as "chronic periodontitis miRNA".

**Results.** We identified 35 miRNAs whose expression was significantly altered in chronic periodontitis (CP) compared to healthy gingiva. Fifteen of these miRNAs were correlated with the clinical manifestations of CP. The studies differed in the RNA-containing substrates, which included crevicular fluid, saliva, blood plasma, or exosomes from these substrates, as well as gingival biopsies. Real-time reverse transcription-PCR was the final method used for miRNA identification in all the studies.

miRNAs are involved in almost all cellular processes and play a crucial role in development, differentiation, and homeostasis. They achieve these functions indirectly by suppressing gene expression, particularly through the inhibition of translation at the initiation stage. Target genes associated with the pathogenesis of chronic periodontitis (CP) have been previously identified for some miRNAs.

**Conclusion.** Among the studied miRNAs, there are promising candidates to become targets for correction to optimize treatment, especially considering their predicted or known target genes involved in the pathogenesis of chronic periodontitis. However, no study has been devoted to pharmacological corrections of altered miRNA expression in chronic periodontitis.

**Key words:** miRNA, chronic periodontitis, interleukins, target genes, biomarkers.