

Биомаркеры пульпита: системный анализ молекулярной патофизиологии

Biomarkers of pulpitis: systemic molecular analysis of disease pathophysiology

А.Г. Захарян^{1#}, Э.В. Величко², А. Канаев¹, В.С. Формузал¹.

A. G. Zakharyan^{1#}, E.V. Velichko², A. Kanayev¹, V.S. Formuzal¹.

1. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Никитский бульвар 13, Москва, Россия, 119019

2. Кафедра патологической физиологии Института цифрового биодизайна и искусственного интеллекта в медицине ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Автор для переписки: zakharyan_a_g@student.sechenov.ru

1. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Nikitski boulevard 13, Moscow, Russia, 119019

2. Pathophysiology Department, Institute of Digital Biodesign and Artificial Intelligence in Medicine I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 13-1 Nikitsky Boulevard, 119019 Moscow, Russia

Получено: 07.10.2025

Принято к публикации: 29.11.2025

Опубликовано: 30.12.2025

EDN: HUUGPK

DOI: 10.65189/2949-0758-2025-4-2-3-11

Аннотация

Пульпит является одним из самых распространённых заболеваний, возникающих, как правило, как осложнение кариеса. Ранняя диагностика пульпита и способность моделировать реактивные свойства пульпы позволят предупредить эндодонтическое удаление пульпы. Этому способствует поиск биомаркеров, определение которых позволяет разрабатывать прогрессивные методы лечения и ранней диагностики заболевания ещё на обратимых стадиях. Целью данного систематического обзора является суммирование имеющихся современных исследований, посвященных определению и изучению динамики биомаркеров пульпита на основании анализа межклеточного матрикса, крови и десневой жидкости. Обзор написан согласно Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Для поиска информации использовались данные научных баз и электронных научных библиотек PubMed, Cyberleninka, Google Scholar, Elibrary, CORE (Core. ak.uk). Отбор публикаций строго соответствовал выбранным критериям включения. Результаты: получено подтверждение отрицательной тенденции в развитии стандартизации протоколов проведения исследований в области биомаркеров пульпита. Предложено частично ограничить спектр исследуемых биомаркеров пульпита по признаку высокой функциональной плеотропности. Рекомендовано чрезмерно не акцентировать внимание на таких биомаркерах пульпита,

как MMP-9, IL-3, IL-13. Выявлена способность TNF-α сигнализировать об полноценности и завершении регенеративных процессов в пульпе, что может быть использовано при планировании благоприятных прогнозов щадящего лечения. Заключение: при использовании метода анатомической сегрегации областей забора пробы из кровеносных сосудов пульпы (из коронкового и/или корневого отделов) возможно повышение диагностической эффективности определения биомаркеров пульпита, что также связано с унификацией исследования биологической жидкости, состав которой анализируется.

Ключевые слова: Пульпит; Биомаркеры.

Annotation

Pulpitis is one of the most common diseases, usually occurring as a complication of caries. Early diagnosis of pulpitis and the ability to model the reactive properties of the pulp will prevent endodontic pulp removal. This is facilitated by the search for biomarkers, the identification of which allows the development of progressive methods of treatment and early diagnosis of the disease at reversible stages. The aim of this systematic review is to summarize the available modern studies devoted to the identification and study of the dynamics of pulpitis biomarkers based on the analysis of the intercellular matrix, blood, and gingival fluid. The review was written in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Scientific databases and electronic scientific libraries

PubMed, Cyberleninka, Google Scholar, Elibrary, and CORE (Core.ak.uk) were used to search for information. The selection of publications strictly complied with the selected inclusion criteria. Results: confirmation of a negative trend in the development of standardization of research protocols in the field of pulpitis biomarkers was obtained. It was proposed to partially limit the range of pulpitis biomarkers studied due to their high functional pleiotropy. It is recommended not to place excessive emphasis on pulp biomarkers such as MMP-9, IL-3, and IL-13. The ability of TNF- α to signal the completeness and completion of regenerative processes in the pulp has been identified, which can be used when planning favorable prognoses for conservative treatment. Conclusion: When using the method of anatomical segregation of sample collection areas from pulp blood vessels (from the coronal and/or root sections), it is possible to increase the diagnostic effectiveness of determining pulpitis biomarkers, which is also associated with the unification of the study of biological fluid, the composition of which is analyzed.

Key words: Pulpitis; Biomarkers.

Введение

Пульпит является одним из самых распространённых заболеваний, возникающих, как правило, как осложнение кариеса [1–3]. На ранних стадиях пульпит обратим, так как пульпа способна к регенерации в условиях локального воспалительного процесса [4]. Однако в клинической практике пульпит чаще диагностируется уже на необратимой стадии, что служит причиной экстирпации пульпы (депульпированию) вследствие утраты жизнеспособности её клеток [5,6].

В последние годы интерес к поиску маркеров патологических процессов возрос, так как они позволяют обеспечивать более глубокое понимание механизмов заболеваний [7]. Субъективность современных традиционных клинических методов ещё в 1970-х годах породила идею молекулярного подхода в эндодонтии у Cohen J. S. et al. (1985), которые начали исследовать простагландины в патологической ткани пульпы [8]. Ранняя биомаркерная детекция пульпита на обратимых стадиях позволит избежать полного ее удаления, а также заложит основы для активации регенерационной способности клеток пульпы [9]. На данный момент клинических исследований по поиску биомаркеров и систематических обзоров очень малое количество, не позволяющее объективно судить о консенсусных индикаторах заболевания. Фундаментальный мета-анализ, проведенный Karrar R. N. et al. (2023), включающий напечатанные в среднем до 2010 года публикации, акцентирует внимание на несоответствии скорости появления последней

информации о роли и динамике изменений различных биомаркеров в биологических жидкостях от момента выполнения исследования до выхода статьи [10]. Научная работа Останиной Д.А. и соавторов (2020) показала как несостоятельность методов сбора биологической жидкости, так и необходимость ограничения спектра принимаемых к рассмотрению биомаркеров [11]. Похожие выводы встречаются и в других статьях, опубликованных с разницей в три года, где подчеркивается необходимость проведения исследований в рамках современных тенденций в медицине и обязательное внесение изменений в целях рационализации методов, которые должны соответствовать моменту проведения научной работы, быть близкими к эталонному протоколу, который встречается среди публикаций последних 5 лет.

Несмотря на уже опубликованные литературные обзоры, систематическая оценка современных данных, посвящённая биомаркерам пульпита, с критическим анализом методов стандартизации отсутствует. Целью данного систематического обзора является не только суммирование и анализ результатов опубликованных научных исследований, соответствующих последним знаниям о биомаркерах пульпита, но и синтез и интеграция различных исследований как с теоретической, так и практической значимости для извлечения наиболее ценных выводов, являющихся ориентиром для проведения дальнейших исследований.

Материалы и Методы

Систематический обзор был написан согласно требованиям Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [12]. Протокол обзора зарегистрирован в базе PROSPERO, регистрационный номер CRD420251229721.

Данное исследование проводилось по методологии PICO для ответа на исследовательский вопрос: «Имеется ли корреляция между биомаркерами пульпита и его клиническими проявлениями?», где популяция (P) это «постоянные зубы человека с обратимым и необратимым пульпитом, вызванным глубоким кариозным поражением»; вмешательство (I) «измерение концентрации биомаркеров при различных стадиях заболевания»; сравнение (C) «показатели контрольной группы пациентов без кариеса»; результат (O) «получение значений корреляции биомаркеров с различными стадиями пульпита».

Критерии включения:

- | | |
|-------------------|--------------|
| 1) наблюдательные | исследования |
|-------------------|--------------|

(поперечные, случай-контроль, когортные) или клинические исследования (с данными до/после лечения);

2) лица не старше 80 лет (когда регенеративные процессы могут быть замедлены ввиду возраста);

3) наличие в статье клинических данных: оценки степени поражённости (обратимый/необратимый пульпит, некроз) - или гистологических данных: формирование дентинного мостика, инфильтрация, обнаружение инфламсомы;

4) приведение числовых статистических и нестатистических данных (количество участников, средние, стандартные отклонения, p-value)

5) работы опубликованные на английском и русском языках.

Критерии исключения:

1) обзоры, мета-анализы, письма в редакцию, тезисы конференций без полных данных, исследования *in vitro* без проведения *in vivo*;

2) пациенты с системными заболеваниями;

3) наличие вредных привычек: курение и алкоголизм (если нет сегментации);

4) неуточнённые методы анализа и отсутствие корреляции уровня биомаркеров и клинических данных.

Электронный поиск был произведён двумя независимыми авторами (З.А., К.А.) с использованием баз научных медицинских данных и электронных научных библиотек: PubMed, Cyberleninka, Google Scholar, Elibrary, CORE (Core.ak.uk). Ключевые слова и MeSH-термины «Dental Pulp», «Dentinal Tubule», «Dental Pulp Necrosis», «Pulpitis», «Pulpotomy», «Regeneration», «Guided Tissue Regeneration», «Biomarkers» использовались в различных комбинациях с использованием логических операторов. Стратегия поиска строилась на создании концептов и объединении их в общий поисковый запрос. К рассмотрению были приняты статьи, опубликованные с 2021 года по 2025 год, отражающие последние, современные данные, соответствующие критериям поиска. Помимо этого, изучалась библиография исследований для выявления пропущенных статей. Все подходящие статьи импортировались в приложение Zotero (7.0.24 (64-bit)), где удалялись все дубликаты.

При дальнейшем отборе использовалась двухфазная методика: двое независимых экспертов (З. А. и Ф. В) вначале изучали название статей и их краткое содержание (абстракт), затем приступали к ознакомлению с текстом исследования. При возникновении разногласий они решались путем привлечения ещё одного специалиста (К. А), в ходе проведения дискуссии приходили к определенному мнению. Двухфазный

отбор проходил в веб-приложении Rayan.

Экстракция данных проходила с привлечением всех авторов данного исследования. Для создания Таблиц было использовано приложение Microsoft Excel (Microsoft Office 2016; Microsoft, Redmond, WA). В шильдике таблицы экстракции данных включены: автор/год, дизайн исследования, характеристика групп в исследовании (количество участников, возраст, пол), тип клинических данных, тип биомаркера, выводы.

Оценка исследований на «предвзятость» (risk of bias) проводилась согласно представленному дизайну исследования: рандомизированные клинические исследования проверялись при помощи системы Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2), для наблюдательных исследований поперечного типа использовался Newcastle–Ottawa scale (NOS), для остальных наблюдательных исследований использовался Risk Of Bias In Non-randomised Studies (ROBINS) [13–15].

Анализ встречаемости и синтез данных. После проведения экстракции данных было выявлено положительное направление изменения воспалительных биомаркеров при различных степенях развития пульпита (нормальная пульпа, обратимый/необратимый пульпит). Высокий уровень неоднородности окончательно принятых к рассмотрению и анализу исследований (когортные, поперечные, рандомизированные) и малое количество статей (n=7) не позволяет сделать мета-анализ клинически важным и научно обоснованным. Проведение анализа встречаемости биомаркера в исследованиях проводилось таким образом, что встречаемость засчитывалась только при статистически подтверждённой корреляции биомаркера с обратимой или необратимой стадией пульпита (p<0,05). Также был проведён качественный синтез данных, сфокусированный на согласованности результатов между исследованиями.

Большинство статей, посвященных изучению биомаркеров пульпита, указывает на значимое повышение спектра воспалительных индикаторов, что нужно рассматривать со стороны потенциальной публикационной предвзятости. Однако малое количество данных не позволяет провести тест Эггера и большинство других статистических тестов ввиду неоднородности биомаркеров и отсутствия данных в оригинальных научных исследованиях.

Результаты

Отбор исследований.

Результаты отбора исследований представлены на Рисунке 1. Изначально запрос включал в себя 1103 статьи, из которых согласно

критериям исключения автоматическими фильтрами были убраны 1042 работы. Оставшиеся публикации (61 статья) были проанализированы и соотнесены с выбранными критериями, в результате чего из них к рассмотрению оставлены 12 статей. Полный доступ к тексту выявлен был к 7 публикациям. Эти 7 статей включают в себя 2 рандомизированных исследования, 1 когортное и 4 кросс-секционных исследований. Полученные данные из статей были занесены в Таблицу 1 (таблица экстракции данных).

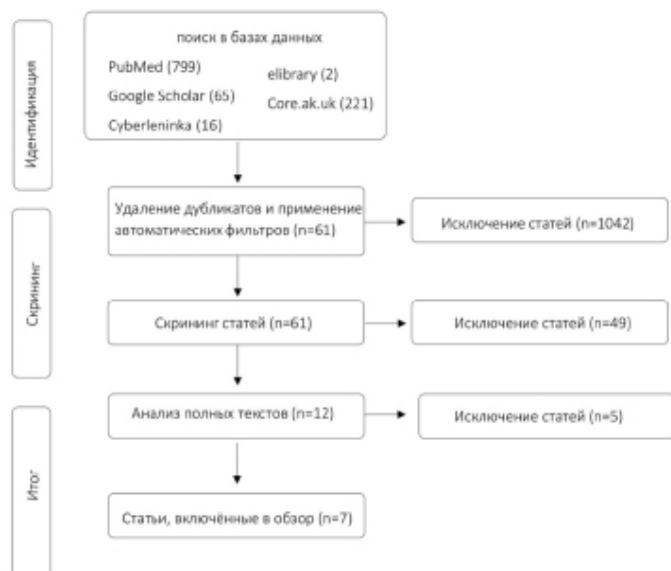


Рисунок 1. Диаграмма этапов поиска литературы.

Оценка качества статей на риск статистической предвзятости.

Оценка качества статей показала низкий риск систематической предвзятости у 2 рандомизированных исследований, умеренный риск у наблюдательных исследований, однако в большинстве наблюдательных исследований сложно контролировать все конфаундерные факторы (например, отсутствие указания на сопоставимость групп по возрасту). Результаты оценки статей на риск статистической предвзятости представлены в Таблице 2.

Анализ встречаемости биомаркеров.

По результатам анализа встречаемости биомаркеров, стоит отметить MMPs и IL, которые преобладают среди всех остальных молекул. Основные результаты представлены на Рисунке 2.

Обсуждение и заключение

Современные диагностические модели опираются на клиническую чувствительность пульпы, что является достаточно неточной метрикой, обладающей низкой специфичностью и при этом высоким уровнем субъективности [23]. Электроодонтометрия не учитывает васкуляризационный фактор и не имеет дифференциально диагностического значения, имея чувствительность 0,72 и точность 0,82 [24–

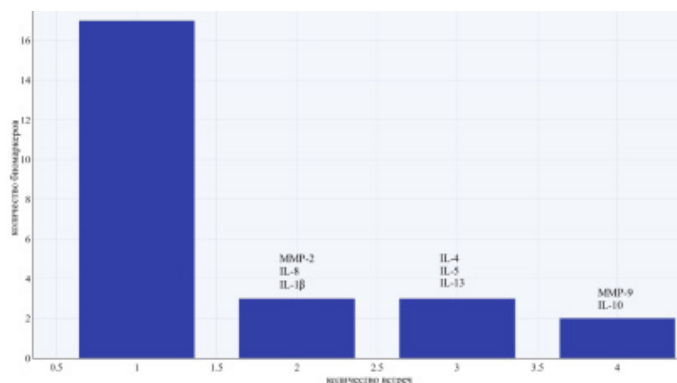


Рисунок 2. Иллюстрировано распределение биомаркеров по встречаемости в анализируемых исследованиях.

26]. Доплеровская флоуметрия и пульсоксиметрия этой зоны не являются общедоступными методами, хоть и имеют высокую чувствительность. Сравнительная характеристика различных методов, построенная на основе данных Mainkar A. et al. (2018) представлена на Рисунке 3.

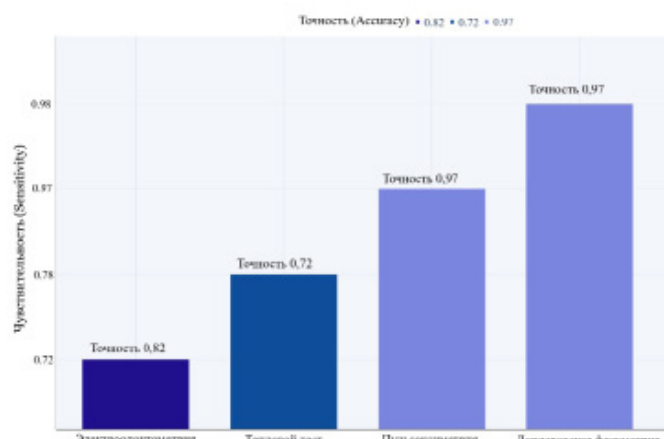


Рисунок 3. Демонстрация чувствительности, точности различных методов диагностики при лечении пульпита.

Разработка более точного и объективного теста позволит повысить эффективность консервативной терапии, так как появится возможность дифференцировать состояния, при которых традиционные методы часто дают ложноположительно или ложноотрицательные результаты. Именно биомаркеры являются главными молекулярными индикаторами с высокой специфичностью диагностики, основанной на анализе межклеточного матрикса, крови, десневой жидкости [27–29]. Таблица экстракции данных выявляет ряд перспективных биомаркеров, коррелирующих с клиническими стадиями пульпита. Особенно важно заметить, что Th2-ассоциированный интерлейкин IL-4 показал способность к дифференциальной диагностике пульпита в нескольких статьях. Показатель этого цитокина статистически значимо ($p=0.0078$) повышался в коронковой пульпе при асимптоматическом и симптоматическом пульпите, тогда как в других исследованиях подобной анатомической сегрегации не наблюдалось. Например, в научных работах Li Q.

et al. (2025), Loo A. L. S. J. et al. (2025) сообщается о повышении IL-4 ($p < 0.05$) при необратимом пульпите.

Данное методологическое противоречие не позволяет объективно судить об индикаторной способности IL-4 и ставит под сомнения валидность сравнения данных.

Помимо проблем стандартизации, аналитическая интерференция обусловлена выявленной несостоятельностью некоторых биомаркеров. Loo A. L. S. J. et al. (2025), ссылаясь на работу Heney D. и Whicher J. T. (1995), постулируют невалидность использования в диагностике IL-3, IL-10, IL-12 ввиду их возможного связывания экссудатом или белками [20, 30]. Вопреки этой догме, в ряде независимых исследованиях получаются статистически значимые результаты. Li Q. et al. (2025) выделяет IL-10 как биомаркер для прослеживания границы перехода обратимого в необратимый пульпит (AUC=0,69 со 100% специфичностью), а Altaie A. M. et al. (2021) представили повышение IL-10 при периапикальном абсцессе. Louzada L. M. et al. (2024) также утверждает о диагностической способности цитокина [19]. Такие критические расхождения в фундаментальных положениях ставят под сомнение валидность целого пласта результатов многолетних исследований.

Особое положение среди цитокинов занимает IL-1 β , который не менее чем в двух исследованиях показал себя в качестве консенсусного биомаркера (Loo et al. (2025) и Louzada et al. (2024)), что патогенетически обосновано пиропототическими изменениями при пульпите [31]. Тем не менее, диагностическая ценность практически нивелируется уже ранее упомянутыми методологическими расхождениями. Диагностическая способность при отличии обратимого и необратимого пульпита наблюдается при понижении концентрации цитокина в корневой пульпе ($p < 0,05$), что снова указывает на анатомический градиент, не учитываемый в иных исследованиях.

Накопленные данные о роли IL-1 β свидетельствуют о существовании парадокса: широкая функциональная плеотропность обуславливает низкую специфичность в контексте дифференциальной диагностики. Ведь, например, наблюдается увеличение экспрессии интерлейкина при экспериментальном нокауте генов противовоспалительных молекул [32] или его экзосомально-опосредованное влияние на боль после пульпита [33] приводит к уменьшению значимости показателя этого цитокина в диагностике пульпита.

Аналогичное ограничение распространяется и на TNF- α , который в более ранних исследованиях определяют как потенциальный биомаркер при

диагностике пульпита, а в более поздних найдены утверждения о его возможном участии в процессах регенерации [34]. TNF- α в исследовании Loo A. L. S. J. et al. (2025) на ранних этапах уже показал снижение и при обратимом, и при необратимом пульпите [20]. Это может стать основанием для стимуляции процессов регенерации и повышении количества сохраненных жизнеспособных клеток пульпы после выполнения пульпотомии.

Высокий интерес к матриксным металлопротеиназам подтверждается их присутствием в 4 исследованиях из выборки. В работе Sharma et al. представлены результаты корреляции активной формы MMP-9 в крови пульпы после пульпотомии с ее успешностью и с симптоматическим необратимым пульпитом, что затрагивает именно коронковую часть пульпы. Однако данные результаты вступают в фундаментальное противоречие с работами Sabeti M.A et al. (2024) и Loo, Ai Leen Shu Jen et al. (2025), в которых регистрируются локальные повышения концентрации MMP-9 в коронарной крови интактных зубов [35]. Это ставит под сомнение использование MMPs как биомаркеров, так как они способны участвовать в различных процессах, а соответственно не только в патологических [36]. Это снова актуализирует проблему функциональной плеотропности. Более того, учёт многофакторности влияний на экспрессию генов MMPs позволяет рассматривать изменения вторичными, ведь, например, еще Shin, Su-Jung et al. (2002) показали влияние TNF- α на концентрацию MMPs [37].

Ограничения

Результаты оценки риска предвзятости и малое количества статей не позволяет точно интерпретировать результаты ввиду гетерогенности использованных молекул, методов анализа, протоколов осуществления исследования. Это подтверждает острую необходимость в стандартизации и повышении достоверности результатов проведением мультицентровых исследований [38]. Karrar R. N et al. (2023) в своем научном литературном обзоре приходят к таким же выводам. Положительной динамики в стандартизации исследований за 2 года не наблюдается.

Заключение

Опыт анализа отобранных статей позволяет сделать вывод, что использование методов Loo et al, основывавшихся на исследованиях Ricucci et al. (2014) и Ricucci et al. (2019), где производился забор крови из коронковой и корневой пульпы, позволяет повысить диагностическую эффективность проведения анализа, а также стандартизировать биологическую жидкость, из которой берётся проба [39,40].

[illegible]

Таблица 1. Таблица экстракции данных.

Автор	метод	Домен 1	Домен 2	Домен 3	Домен 4	Домен 5	Домен 6	Домен 7	итог
Gerihan et al. [16]	RoB 2.0	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	-	-	низкий
Altaie et al. [17]	NOS	3-Apr	0/2	3-Mar	-	-	-	-	среднее качество
Bas et al. [18]	RoB 2.0	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	-	-	низкий
Louzada et al. [19]	ROBINS	низкий	умеренный	низкий	умеренный	низкий	низкий	умеренный	умеренный
Loo et al. [20]	ROBINS	низкий	умеренный	низкий	умеренный	низкий	низкий	умеренный	умеренный
Sharma et al. [21]	ROBINS	низкий	умеренный	низкий	умеренный	низкий	низкий	умеренный	умеренный
Li et al. [22]	ROBINS	низкий	умеренный	низкий	умеренный	низкий	низкий	умеренный	умеренный

Таблица 2. Результаты анализа на риск статистической предвзятости.

Вклад авторов: концептуализация, методология, визуализация, экстракция: Захарян А. Г.; редакция, концептуализация, методология: Величко Эллина Валериевна; отбор и экстракция данных: Канаев А., Формузал В. С..

Финансирование

Исследование не получало внешнего финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список используемых сокращений

Контрольная группа (контр. группа),

Исследовательская группа (исслед. группа),

n - количество,

МТА - минеральный трёх оксидный агрегат,

IP - необратимый пульпит,

EP, NP - здоровая пульпа,

RP - обратимый пульпит,

tob - время кровотечения,

MMP - матриксные металлопротеиназы,

IL - интерлейкин,

aMMP - активная форма матриксной металлопротеиназы,

miRNA - микроРНК,

CYP4F3 - цитохром P450,

VEGF - фактор роста эндотелия сосудов

Список литературы

1. Global, Regional, and National Prevalence, Incidence, and Disability-Adjusted Life Years for Oral Conditions for 195 Countries, 1990–2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors
2. Yu C, Abbott P. An overview of the dental pulp: its functions and responses to injury. Aust Dent J
3. Hilton T. Keys to Clinical Success with Pulp Capping: A Review of the Literature. Oper Dent. 2009 г.;34(5):615–25.
4. Iaculli F, Rodríguez-Lozano FJ, Briseño-Marroquín B, Wolf TG, Spagnuolo G, Rengo S. Vital Pulp Therapy of Permanent Teeth with Reversible or Irreversible Pulpitis: An Overview of the Literature. J Clin Med. 11 июль 2022 г.;11(14):4016.
5. Yu J, Jamal M, Garcia-Godoy F, Huang GTJ. Dental Pulp Stem Cell Niche. B: Turksen K, редактор. Tissue-Specific Stem Cell Niche [Интернет]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [цитируется по 27 сентябрь 2025 г.]. с. 163–89. (Stem Cell Biology and Regenerative Medicine).
6. Boutsiouki C, Frankenberger R, Krämer N. Clinical and radiographic success of (partial) pulpotomy and pulpectomy in primary teeth: A systematic review. Eur J Paediatr Dent. декабрь 2021 г.;22(4):273–85.
7. Calciolari E, Donos N. The use of omics profiling to improve outcomes of bone regeneration and osseointegration. How far are we from personalized medicine in dentistry? J Proteomics. 30 сентябрь 2018 г.;188:85–96.
8. Cohen JS, Reader A, Fertel R, Beck M, Meyers WJ. A radioimmunoassay determination of the concentrations of prostaglandins E2 and F2alpha in painful and asymptomatic human dental pulps. J Endod. август 1985 г.;11(8):330–5.
9. Zanini M, Meyer E, Simon S. Pulp Inflammation Diagnosis from Clinical to Inflammatory Mediators: A Systematic Review. J Endod. июль 2017 г.;43(7):1033–51.
10. Karrar RN, Cushley S, Duncan HF, Lundy FT, Abushouk SA, Clarke M, и др. Molecular biomarkers for objective assessment of symptomatic pulpitis: A systematic review and meta-analysis. Int Endod J. октябрь 2023 г.;56(10):1160–77.
11. Останина ДА, Митронин АВ, Островская ИГ, Митронин ЮА. Обзор молекулярных маркеров

- воспаления пульпы зуба. Эндодонтия Today. 31 июль 2020 г.;18(2):34–40.
12. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, и др. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* октябрь 2009 г.;62(10):e1–34.
13. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, и др. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *The BMJ.* 12 октябрь 2016 г.;355:i4919.
14. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, и др. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 28 август 2019 г.;i4898.
15. The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Non-Randomized Studies in Meta-Analysis | Request PDF
16. Gerihan HE, Çoğulu D, Önçağ Ö, Durmaz A, Kuru EH. Assessment of MMP levels in reversible and irreversible pulpitis and a randomized controlled trial comparing clinical success of two different calcium-silicate cements in pulpotomy treatment of primary molars with an 18-month follow-up. *BMC Oral Health.* 30 август 2024 г.;24(1):1020.
17. AM A, T V, LP S, SSM S, R H. Comparative Metabolomics Reveals the Microenvironment of Common T-Helper Cells and Differential Immune Cells Linked to Unique Periapical Lesions. *Front Immunol.* 2021 г.;12:707267.
18. Bas A, Derelioglu SS, Laloglu E. Efficacy of proinflammatory cytokines in the clinical and radiographic outcomes of different primary molar pulpotomy agents: a comparative randomised study featuring a novel biomarker for pulpal diagnosis. *BMC Oral Health.* 15 октябрь 2024 г.;24(1):1227.
19. Louzada LM, Arruda-Vasconcelos R, Kearney M, Yamauchi Y, Gomes BPFA, Duncan HF. Teeth with vital pulps and stage III periodontitis unresponsive to therapy exhibit a pulpal inflammatory profile similar to symptomatic irreversible pulpitis - Louzada - 2024 - International Endodontic Journal - Wiley Online Library
20. Loo ALSJ, Cen R, Wang J, Wu Z, Duncan HF, Lee AHC, и др. Symptom correlation and spatial distribution of inflammatory mediators in pulpitis—A preliminary study. *Int Endod J.* октябрь 2025 г.;58(10):1565–81.
21. Sharma R, Kumar V, Logani A, Chawla A, Mir RA, Sharma S, и др. Association between concentration of active MMP-9 in pulpal blood and pulpotomy outcome in permanent mature teeth with irreversible pulpitis – a preliminary study. *Int Endod J.* апрель 2021 г.;54(4):479–89.
22. Li Q. Diagnostic utility of Th2 cytokines (IL-4, IL-5, IL-10, and IL-13) in pulpal blood for assessing pulpitis severity. *BMC Oral Health.* 11 апрель 2025 г.;25(1):527.
23. Chen E, Abbott PV. Dental pulp testing: a review. *Int J Dent.* 2009 г.;2009:365785.
24. Sui H, Lv Y, Xiao M, Zhou L, Qiao F, Zheng J, и др. Relationship between the difference in electric pulp test values and the diagnostic type of pulpitis. *BMC Oral Health.* 10 июль 2021 г.;21:339.
25. Mainkar A, Kim SG. Diagnostic Accuracy of 5 Dental Pulp Tests: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Endod.* май 2018 г.;44(5):694–702.
26. Mejare IA, Bergenholtz G, Petersson K, Tranæus S. Estimates of sensitivity and specificity of electric pulp testing depend on pulp disease spectrum: a modelling study. *Int Endod J.* январь 2015 г.;48(1):74–8.
27. Das N. Advancing precision dentistry: the integration of multi-omics and cutting-edge imaging technologies—a systematic review. *Front Dent Med.* 12 июнь 2025 г.;6:1581738.
28. Liu J, Yang L, Liu D, Wu Q, Yu Y, Huang X, и др. The role of multi-omics in biomarker discovery, diagnosis, prognosis, and therapeutic monitoring of tissue repair and regeneration processes. *J Orthop Transl.* 8 август 2025 г.;54:131–51.
29. Kabbashi S, Roomaney IA, Chetty M. Bridging the gap between omics research and dental practice. *BDJ Open.* 4 март 2024 г.;10:16.
30. Heney D, Whicher JT. Factors affecting the measurement of cytokines in biological fluids: implications for their clinical measurement. *Ann Clin Biochem.* июль 1995 г.;32 (Pt 4):358–68.
31. Wei X, Ran S, Yan X, Huang J, Xue L, He TC, и др. Pyroptosis in Pulpitis. *J Inflamm Res.* 30 апрель 2025 г.;18:5867–79.
32. Lu WL, Zhang L, Song DZ, Yi XW, Xu WZ, Ye L, и др. NLRP6 suppresses the inflammatory response of human periodontal ligament cells by inhibiting NF-κB and ERK signal pathways. *Int Endod J.* 2019 г.;52(7):999–1009.
33. Zhang J, Yu Z, Wang M, Kang X, Wu X, Yang F, и др. Enhanced exosome secretion regulated by microglial P2X7R in the medullary dorsal horn contributes to pulpitis-induced pain. *Cell Biosci.* 22 февраль 2025 г.;15(1):28.
34. Kawashima N, Okiji T. Characteristics of inflammatory mediators in dental pulp inflammation and the potential for their control. *Front Dent Med.* 6 август 2024 г.;5:1426887.
35. Sabeti MA, Nikghalb KD, Pakzad R, Fouad AF. Expression of Selected Inflammatory Mediators with Different Clinical Characteristics of Pulpal Inflammation. *J Endod.* 1 март 2024 г.;50(3):336–43.
36. Van den Steen PE, Dubois B, Nelissen I, Rudd PM, Dwek RA, Opdenakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). *Crit Rev Biochem Mol Biol.* декабрь 2002 г.;37(6):375–536.
37. Shin SJ, Lee JI, Baek SH, Lim SS. Tissue levels of matrix metalloproteinases in pulps and periapical lesions. *J Endod.* апрель 2002 г.;28(4):313–5.
38. Galler KM, Weber M, Korkmaz Y, Widbiller M, Feuerer M. Inflammatory Response Mechanisms of the Dentine-Pulp Complex and the Periapical Tissues. *Int J Mol Sci.* 2 февраль 2021

г.;22(3):1480.

39. Ricucci D, Loghin S, Siqueira JF. Correlation between clinical and histologic pulp diagnoses. J Endod. декабрь 2014 г.;40(12):1932–9.
40. Ricucci D, Siqueira JF, Li Y, Tay FR. Vital pulp therapy: histopathology and histobacteriology-based guidelines to treat teeth with deep caries and pulp exposure. J Dent. июль 2019 г.;86:41–52.