

УДК 616.314-06:618.19-006.6]-07:577.112](1-071)A  
DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2024.4.8>

**А.М. Філон,**

асистент кафедри пропедевтичної та хірургічної  
стоматології,

Запорізький державний медико-фармацевтичний  
університет

бульвар Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна,  
індекс 69035, [mail@mphu.edu.ua](mailto:mail@mphu.edu.ua)

## ДОСЛІДЖЕННЯ БІОМАРКЕРІВ MMP8 ТА ОСТЕОПОНТИНУ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ В ПРИФРОНТОВІЙ ЗОНІ ПРИ ДІАГНОСТИЦІ СТОМАТОПАТОЛОГІЇ

**Мета дослідження.** Вивчення динаміки концентрації MMP8, остеопонтину, іонів Ca<sup>2+</sup>, а також рівень рН у пацієнтів із раком молочної залози на фоні проведення хіміотерапії та специфічного стоматологічного лікування, що вимушено лікуються в установах зони проведення бойових дій. **Методи дослідження.** Для виявлення та підтвердження стоматологічних захворювань використовувались клінічні та інструментальні методи дослідження, які включали в себе: огляд ротової порожнини, зондування, пальпацію та перкусію зубів, використання карієс-маркерів. Для виявлення та підтвердження стоматологічних захворювань використовувались клінічні та інструментальні методи дослідження, які включали в себе: огляд ротової порожнини, зондування, пальпацію та перкусію зубів, використання карієс-маркерів. За допомогою імуноферментного аналізу з використанням імуноферментного комплексу Immuno-Chem-2100 у ротовій рідині визначали вміст, маркерів деструкції кісткової тканини: матриксну металопротеїназу 8 та остеопонтину. **Наукова новизна.** Дослідження рівню біомаркерів мають клінічну значимість для ідентифікації ризику, виявлення захворювання та його прогресування, оцінки результатів проведеної терапії. За допомогою різноманітних лабораторних методів дослідження складу ротової рідини можливо визначати активність речовин, що приймають участь у метаболізмі при стоматологічних захворюваннях. **Висновки.** Таким чином, проведеними дослідженнями встановлено статистично значуще підвищення MMP 8 і натомість зменшення концентрації остеопонтину у пацієнтів, що вимушено лікуються в установах зони проведення бойових дій. Встановлена роль як MMP 8 так і остеопонтину в патогенезі стоматологічних захворювань у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями молочної залози. Отримані нами дані обґрунтовують доцільність їх використання як маркерів діагностики, а також лабораторного скринінгу ефективності лікування стоматологічних захворювань у пацієнтів цієї категорії. **Ключові слова:** рак молочної залози, стоматологічні ускладнення, біологічні маркери, хіміотерапія, зона бойових дій.

**A.M. Filon,**

Assistant Professor at the Department of Propaedeutic  
and Surgical Dentistry,  
Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University  
26 Marii Prymachenko Boulevard, Zaporizhzhia, Ukraine,  
postal code 69035, [mail@mphu.edu.ua](mailto:mail@mphu.edu.ua)

## MMP8 AND OSTEOPONTIN BIOMARKERS IN BREAST CANCER PATIENTS IN THE FRONTLINE ZONE IN DIAGNOSTICS OF DENTAL PATHOLOGY

**Purpose of the study.** Study of the dynamics of the concentration of MMP8, osteopontin, Ca<sup>2+</sup> ions, as well as the pH level in patients with breast cancer on the background of chemotherapy and specific dental treatment, who are forcibly treated in facilities in the war zone. **Research methods.** To detect and confirm dental diseases, clinical and instrumental research methods were used, which included: examination of the oral cavity, probing, palpation and percussion of the teeth, use of caries markers. To detect and confirm dental diseases, clinical and instrumental research methods were used, which included: examination of the oral cavity, probing, palpation and percussion of the teeth, use of caries markers. Using immunoenzymatic analysis using the Immuno-Chem-2100 immunoenzymatic complex, the content of bone tissue destruction markers: matrix metalloproteinase 8 and osteopontin was determined in the oral fluid. **Scientific novelty.** Studies of biomarker levels are of clinical significance for risk identification, disease detection and progression, and assessment of therapy outcomes. Using various laboratory methods for studying the composition of oral fluid, it is possible to determine the activity of substances involved in metabolism in dental diseases. **Conclusions.** Thus, the conducted studies have established a statistically significant increase in MMP 8 and, on the contrary, a decrease in osteopontin concentration in patients who are forcibly treated in facilities in the combat zone. The role of both MMP 8 and osteopontin in the pathogenesis of dental diseases in patients with malignant breast tumors has been established. The data we obtained substantiate the feasibility of their use as diagnostic markers, as well as laboratory screening of the effectiveness of dental treatment in patients in this category. **Key words:** breast cancer, dental complications, biological markers, chemotherapy, combat zone.

**Постановка проблеми.** За даними ВООЗ, рак молочної залози одна з найпоширеніших форм онкологічного захворювання у жінок. У 2020 році рак молочної залози був діагностований у 2,3 мільйона жінок, при цьому в світі було зареєстровано 685 000 випадків смерті від цієї хвороби. За даними на кінець 2020 р., живими залишалися 7,8 мільйона жінок, у яких за останні

п'ять років було діагностовано рак молочної залози, а це означає, що даний вид раку є найпоширенішим онкологічним захворюванням у світі. Рак молочної залози зустрічається у всіх країнах світу у жінок будь-якого віку після досягнення статевої зрілості, однак у старшому віці рівень захворюваності зростає.

Згідно Національного канцер-реєстру, в Україні з населенням 41 000 000 станом на 2022 рік було зафіксовано 14 150 нових випадків захворювання [1]. В Запорізькій області звичайний показник захворюваності на 100 000 населення склав 84,7. Майже в кожному регіоні були спеціалізовані онкологічні центри та клініки. Хворі на рак мали доступ до всіх сучасних методів діагностики, включаючи біопсію, молекулярну генетику та методи візуалізації, такі як комп'ютерна томографія. Пацієнтам були доступні всі види лікування раку: хірургічне втручання, хіміотерапія, імунотерапія, променева терапія, та ін. Таким чином, існувала налагоджена система медичної допомоги хворим зі злоякісними новоутвореннями.

24 лютого 2022 року на території України розпочався повномасштабний збройний конфлікт. Активні бойові дії поширились і на Запорізьку область, що порушило організовану систему надання медичної допомоги онкохворим. У деяких районах активних бойових дій надання допомоги повністю або частково було припинено. Для медичних працівників і пацієнтів існує екстремальний тиск, який загрожує життю [2]. Відчувається нестача ліків і виробів медичного призначення, що дуже пригнічує пацієнтів. В умовах війни, через страх, відчуття постійної тривоги, загальний соматичний стан пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями молочної залози значно погіршується. Через необхідність отримувати спеціальне хіміотерапевтичне лікування, хворі на рак більш вразливі до виникнення стоматологічних ускладнень запальних процесів ротової порожнини [3]. Особливо тяжко піддаються стоматологічному лікуванню ослаблені, знесилені постійним стресом від повітряних тривог, ракетних атак та інших проявів війни хворі на злоякісні новоутворення.

Актуальним завданням сучасної медицини на сьогодні є не тільки розробка ефективних таргетних шляхів лікування даної патології, але й забезпечення достатнього рівня якості життя пацієнток з раком молочної залози, особливо на тлі хіміотерапії, що проводиться. Одним із основних критеріїв якості життя, на сьогодні, є здоров'я ротової порожнини [4]. Стоматологічне здоров'я розгля-

дається як стан, який дозволяє людині функціонально харчуватися та покращити комунікативні функції, відновити естетичну функцію ротової порожнини та обличчя, підвищити самооцінку. Особливої актуальності стан здоров'я ротової порожнини набуває у хворих, що вимушено лікуються в установах зони проведення бойових дій. Динамічна оцінка якості життя стоматологічного пацієнта дозволяє оцінити адекватність проведеного стоматологічного лікування та поряд із традиційними методами є повноцінним показником його ефективності.

У зв'язку з вищезазначеним виникає необхідність впровадження нових інформативних, малоінвазивних методів оцінки стоматологічного статусу пацієнта [5]. Останнім часом, у клінічну практику активно впроваджуються методи лабораторного скринінгу стану ротової порожнини. За допомогою різноманітних лабораторних методів дослідження складу ротової рідини можливо визначити активність речовин, що приймають участь у метаболізмі при стоматологічних захворюваннях [6]. У цьому плані особливу увагу заслуговує використання біологічних маркерів, які застосовують для більш інформативного визначення ефективності лікування. Дослідження рівню біомаркерів які мають клінічну значимість для ідентифікації ризику, виявлення захворювання та його прогресування, оцінки результатів проведеної терапії, що в свою чергу є основою для встановлення індивідуального підходу в сучасній медичній практиці [7].

В останні роки завдяки численним дослідженням біомаркери стають все доступнішими. Вони доповнюють клінічну та рентгенологічну картину захворювання дозволяючи лікарю приймати правильні рішення. Пацієнти також можуть використовувати біомаркери для отримання інформації про стан власного здоров'я та необхідність стоматологічної допомоги.

Дослідженнями останнього десятиліття встановлено, що одним із головних факторів, що сприяють розвитку та патологічних процесів, пов'язаних з деструкцією кісткової тканини є високий рівень мікроорганізмів. Вважають, що патологічні зміни у пародонті виникають у разі зростання мікробної атаки, викликані скупченням мікроорганізмів (відбувається утворення біоплівки). Зниження специфічних та неспецифічних механізмів місцевого та загального захисту практично завжди пов'язане з підвищеною активністю мікробних скупчень, що ведуть до розвитку клінічно вираженої запальної реакції. Особливо актуальний даний каскад пато-

генезу у пацієнтів з онкопатологією, що безпосередньо пов'язане з вираженою імуносупресією та зниженням компонентів клітинної та гуморальної імунної відповіді [8].

Особливу роль у розвитку та підтримці хронічного запалення грають матриксні металопротеїнази (ММР) ферменти катаболізму більшості білків позаклітинного матриксу на різних етапах запального процесу, а також остеопонтин, а також стан електролітного балансу та рівень рН [9].

**Мета дослідження.** Вивчення динаміки концентрації ММР8, остеопонтину, іонів  $\text{Ca}^{2+}$ , а також рівень рН у пацієнок із раком молочної залози на фоні проведення хіміотерапії та специфічного стоматологічного лікування, що вимушено лікуються в установах зони проведення бойових дій.

**Матеріали та методи.** В дослідженні взяли участь 60 хворих, чоловіків та жінок. Всі респонденти були поділені на групи за онкологічними захворюваннями: першу групу склали 20 хворих жінок на рак молочної залози II та III стадії з хіміотерапією, без попередньо проведеного стоматологічного лікування, другу 20 хворих жінок на рак молочної залози з хіміотерапією, з попередньо проведеним стоматологічним лікуванням, контрольну групу – 20 осіб, які не страждають на онкологічне захворювання та із стоматологічною патологією. Усі респонденти дали дозвіл на дослідження та підписали інформовану згоду. Для збору статистичних даних проводився огляд пацієнтів на кафедрі терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології Запорізького державного медичного університету та використовувалась документація пацієнтів з медичного центру ONCOLIFE. Для виявлення та підтвердження стоматологічних захворювань використовувались клінічні та інструментальні методи дослідження, які включали в себе: огляд ротової порожнини, зондування, пальпацію та перкусію зубів, використання карієс-маркерів. Для оцінки стану гігієни ми використали індекси гігієни, як ОНІ-S (Green-Vermillion), гінгівіту GI (Silness-Loe) та РМА (папіло-маргінальний індекс). Виявлені уражені карієсом зуби класифікували за Т.В. Виноградовою по гостроті процесу. Виявлені уражені пульпітом та періодонтитом зуби класифікували згідно класифікації ММСІ за перебігом запального процесу. Виявлені ураження слизової оболонки класифікували за ВООЗ. Стоматологічне лікування включало у собі: лікування гострого та хронічного карієсу, ендодонтичне лікування гострого та хронічного пульпіту, гострого та хро-

нічного періодонтиту, а також лікування слизової оболонки порожнини рота – мукозиту. Для профілактики стоматологічних ускладнень у онкохворих проводили професійну гігієну та повну санацію порожнини рота до початку хіміотерапевтичного лікування, що включала у собі видалення зруйнованих рухливих зубів та коренів.

За допомогою імуноферментного аналізу з використанням імуноферментного комплексу Immuno-Chem-2100 (малюнок 1) у ротовій рідині визначали вміст, маркерів деструкції кісткової тканини: матриксну металопротеїназу 8 (ММР-8, ELISA Kit «Hycult biotechnology b.v.», HK501-01) та остеопонтину (N eBioscience (Bender MedSystems ELISA; BMS2066). З використанням потенціометричного методу за допомогою аналізатору електролітів E-lyte plus (малюнок 2) визначали вміст іонів  $\text{Ca}^{2+}$  та рівень рН.

Результати досліджень оброблені сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням пакету програм Statistica 13, ліцензійний номер JPZ804I382130ARCN10-J. Проведено перевірку даних на нормальність розподілу, оскільки більшість даних має розподіл, що відрізняється від нормального, обрано форму представлення даних медіана і міжквартильний інтервал (Me(Q25; Q75)). Порівняння показників в трьох незалежних групах проводили за критерієм Краскела-Уоліса, в двох незалежних групах – за критерієм Манна-Уїтні, для визначення ефекту профілактичного лікування використовували непараметричний критерій Вілкоксона. Для порівняння якісних даних використовували критерій Хі-квадрат. Відмінності вважали статистично значущими при рівні значущості  $p < 0,05$ .

**Результати та обговорення.** Проведеним клінічним оглядом пацієнок із раком молочної залози було встановлено наявність гострого (15%) та хронічного карієсу (40%), хронічний періодонтит (35%), часткова адентія (15%). Пацієнту контрольної групи мали подібну за розподілом стоматологічну патологію.

Стоматологічні захворювання пацієнтів обох груп супроводжувались значними змінами метаболізму кісткової тканини, що супроводжувались ризьким приростом у ротовій рідині ММР8 на тлі зменшення концентрації остеопонтину. Варто зазначити, що вищезазначені патобіохімічні зміни протікали на тлі падіння вмісту іонів  $\text{Ca}^{2+}$  та зсувом рН у кислую сторону (табл. 1). У пацієнтів групи, які отримували стоматологічне лікування, встановлені зміни метаболізму кісткової тканини



Рис. 1



Рис. 2

Таблиця 1

**Концентрація MMP8 та остеопонтину ротової рідини у пацієнтів хворих на рак молочної залози, що вимушено лікуються в установах зони проведення бойових дій**

Показник	Група 1, n=20	Група 2, n=20	Контрольна група, n=20	p-значення за критерієм Краскела-Уоліса
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л	0,70 [0,60; 0,80]	1,11 [0,90; 1,25]*	1,40 [1,28; 1,60]	0,001
pH	6,80 [6,20; 7,20]	7,35 [6,80; 7,70] *	7,60 [7,10; 8,00]	0,016
MMP8, ng/ml	8,30 [7,90; 9,70]	4,15 [3,00; 5,20] *	0,34 [0,27; 0,50]	<0,001
Остеопонтин, ng/ml	0,20 [0,20; 0,30]	0,77 [0,40; 0,80] *	1,65 [1,40; 1,90]	<0,001

Примітка: \* – наявність статистично значущої різниці між групами без лікування та з лікуванням

були менш вираженими. Так, збільшення концентрації MMP8 відбувалось менш інтенсивним у порівнянні із пацієнтами 1 групи та складало 91% проти 96% 1 групи у порівнянні з контрольною групою. Приріст MMP8 відбувався на тлі зменшення концентрації остеопонтину, причому його падіння у пацієнтів 1 групи відбувалось більш інтенсивно та складало 88% проти 53% 2 групи (табл. 1).

Аналіз отриманих даних продемонстрував на інтенсифікацію процесів деструкції кісткової тканини та загального порушення метаболізму у пацієнтів на рак молочної залози, що пов'язано, на нашу думку, головним чином, із небажаними побічними ефектами по відношенні до кісткової тканини хіміотерапевтичних лікарських засобів, а також загальною імуносупресією цієї категорії хворих.

Крім того, нами була встановлена значуща кореляція між досліджуваними показниками (табл. 2).

З таблиці 2 видно, що збільшення значення Ca<sup>2+</sup> пов'язано зі зменшенням рівня MMP8 та підвищенням рівня pH та остеопонтину. В свою чергу pH має зворотний зв'язок середньої сили з MMP8 та прямий зв'язок середньої сили з остеопontiном. MMP8 з остеопontiном пов'язані сильним зворотним зв'язком, тобто збільшення рівня одного з них може відчити про зменшення остеопонтину.

Встановлені кореляційні зв'язки, пояснюються загальнобіологічними функціями матричної металопротеїнази 8 та остеопонтину у метаболізмі кісткової тканини. Так, на тлі запальних процесів та деструкції тканин пародонту відбувається посилена продукція в осередку запалення клітинами протеолітичних ферментів, у тому числі і MMP8, що є результатом реакції реакції клітин епітелію та імунної системи на інвазію мікроорганізмів, що призводить до руйнування внутрішньоклітинного матриксу; в результаті виникають патологічна резорбція кісткової тка-

Таблиця 2

**Значення коефіцієнтів кореляції Спірмена між маркерами метаболізму кісткової тканини у пацієнтів із раком молочної залози, що вимушено лікуються в установах зони проведення бойових дій**

Показники	Ca <sup>2+</sup>	pH	MMP8, ng/ml	Остеопонтин, ng/ml
Ca <sup>2+</sup>	1,00	0,36	-0,73	0,59
pH	0,37	1,01	-0,53	0,39
MMP8, ng/ml	-0,65	-0,51	1,00	-0,80
Остеопонтин, ng/ml	0,59	0,40	-0,80	1,00

нини зі зміщенням зубів, рецесія та дигесценція м'яких тканин та витончення підслизового шару ротової порожнини, що приводить до мукозиту.

На тлі деструкції клітин кісткової тканини та збільшення у ротовій рідині MMP8, нами було зафіксовано зниження остеопонтину, що свідчило про деградацію процесів остеосинтезу. Відомо, що остеопонтин – позаклітинний структурний білок і органічний компонент кісткової тканини. Він розташований на довгому плечі хромосоми 4, складається в цілому з 300 амінокислотних залишків і багатий на кислотні залишки аспарагінової або глутамінової кислот, які надають йому високий негативний заряд. Остеопонтин експресується у різних тканинах, таких як кістки, зуби, нирки, ендометрій та епітелій, і він виявлений також у макрофагах, різних типах пухлин, Т-клітинах та гладком'язових клітинах. Білок бере участь у кістковій резорбції, залучений до здійснення імунної функції, ангиогенезу, виживання клітин, загоєння ран та розвитку раку. Остеопонтин пов'язаний з кістковим ремоделюванням, хемотаксисом, активацією клітин та апоптозом. У кістковій тканині остеокласти руйнують стару кісткову тканину, що необхідне формування нової кісткової тканини. Остеопонтин може впливати на кістковий гомеостаз шляхом посилення диференціювання остеокластів або активності остеокластів. Менш виражене зниження даного показника у пацієнтів 2 групи, на нашу думку, безпосередньо пов'язане з лікувальними заходами, що проводяться, обмеження запальних процесів деструкції тканин пародонту.

**Висновки.** Таким чином, проведеними дослідженнями встановлено статистично значуще підвищення MMP 8 і натомість зменшення концентрації остеопонтину у пацієнтів, що вимушено лікуються в установах зони проведення бойових дій. Встановлені патобіохімічні зміни кісткової тканини протікали на тлі значного зменшення іонів Ca<sup>2+</sup> і зміщення величини pH. Стоматологічне лікування, що проводиться, у даної категорії хворих призводило до нормалізації концентрації

даних маркерів. Отримані нами дані обґрунтовують доцільність їх використання як маркерів діагностики, а також лабораторного скринінгу ефективності лікування стоматологічних захворювань у пацієнтів цієї категорії. Встановлена роль як MMP 8 так і остеопонтину в патогенезі стоматологічних захворювань у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями молочної залози.

#### Література:

1. Рак в Україні, 2019-2020. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*. 2021. № 22. С. 4-12.
2. Christian Caglevic, Christian Rolfo, Ignacio Gil-Bazo. The Armed Conflict and the Impact on Patients With Cancer in Ukraine: Urgent Considerations. *JCO Glob Oncol*. 2022. Vol. 8. P. 1-7.
3. Sherry M Wren, Hannah Wild. Armed Conflicts Destroy Civilian Health Systems: Cancer Screening in Ukraine the Newest Casualty of World Conflict. *World Journal Of Surgery*. 2022. Vol. 46, P. 2487-2488
4. Timo Sorsa, Solomon Olusegun Nwhator, Dimitra Sakellari, Andreas Grigoriadis, Kehinde Adesola Umeizudike, Ella Brandt, Mutlu Keskin, Taina Tervahartiala, Pirjo Pärnänen, Shipra Gupta, Ritin Mohindra, Nagihan Bostanci, Nurcan Buduneli, Ismo Tapani Räisänen. aMMP-8 Oral Fluid PoC Test in Relation to Oral and Systemic Diseases. *Front Oral Health*. 2022. Vol. 3, Article 897115, P. 1-12.
5. Meijuan Cai, Zhichao Zheng, Zhibao Bai, Kexiong Ouyang, Qiuyu Wu, Shaofen Xu, Lihuan Huang, Yingtong Jiang, Lijing Wang, Jie Gao, Janak L Pathak, Lihong Wu. Overexpression of angiogenic factors and matrix metalloproteinases in the saliva of oral squamous cell carcinoma patients: potential non-invasive diagnostic and therapeutic biomarkers. *BMC Cancer*. 2022. Vol. 22 Article 530, P. 1-15.
6. Gabriel Lindahl, Anna Rzepecka, Charlotta Dabrosin. Increased Extracellular Osteopontin Levels in Normal Human Breast Tissue at High Risk of Developing Cancer and Its Association With Inflammatory Biomarkers in situ. *Frontiers in Oncology*. *Frontiers in Oncology*. 2019. Vol. 9, Article 746, P. 1-10.

7. Nooshin Mohtasham, Nasrollah Saghravarian, Bahareh Fatemi, Mehdi Vahedi, Monavar Afzal-Aghae, Hamideh Kadeh. A comparative study of osteopontin and MMP-2 protein expression in peripheral and central giant cell granuloma of the jaw. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2019. Volume 85, Issue 2, P. 150-156.

8. Ella Brandt, Mutlu Keskin, Ismo T Räisänen, Taina Tervahartiala, Antti Mäkitie, İlknur Harmankaya, Didem Karaçetin, Jaana Hagström, Jaana Rautava, Timo Sorsa. Induction of Collagenolytic MMP-8 and -9 Tissue Destruction Cascade in Mouth by Head and Neck Cancer Radiotherapy: A Cohort Study. *Biomedicines*. 2023. Vol. 12, 27, P. 1-12.

9. Ismo T Räisänen, Nur Rahman Ahmad Seno Aji, Dimitra Sakellari, Andreas Grigoriadis, Iina Rantala, Tommi Pätilä, Pia Heikkilä, Shipra Gupta, Timo Sorsa. Active Matrix Metalloproteinase-8 (aMMP-8) Versus Total MMP-8 in Periodontal and Peri-Implant Disease Point-of-Care Diagnostics. *Biomedicines*. 2023. Vol. 11, 2885, P. 1-10.

### References:

1. Rak v Ukraini, 2019-2020. (2021). Zakhvoriuvanist, smertnist, pokaznyky diialnosti onkolohichnoi sluzhby. [Morbidity, mortality, oncology service performance indicators]. *Biuletyn Natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy – Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine*, 22, 4-12. [in Ukrainian].

2. Christian Caglevic, Christian Rolfo, Ignacio Gil-Bazo. (2022). The Armed Conflict and the Impact on Patients With Cancer in Ukraine: Urgent Considerations. *JCO Glob Oncol*, 8, 1-7. [in English].

3. Sherry M Wren, Hannah Wild. (2022). Armed Conflicts Destroy Civilian Health Systems: Cancer Screening in Ukraine the Newest Casualty of World Conflict. *World Journal Of Surgery*, 46, 2487-2488. [in English].

4. Timo Sorsa, Solomon Olusegun Nwhator, Dimitra Sakellari, Andreas Grigoriadis, Kehinde Adesola Umei-

zudike, Ella Brandt, Mutlu Keskin, Taina Tervahartiala, Pirjo Pärnänen, Shipra Gupta, Ritin Mohindra, Nagihan Bostanci, Nurcan Buduneli, Ismo Tapani Räisänen. (2022). aMMP-8 Oral Fluid PoC Test in Relation to Oral and Systemic Diseases. *Front Oral Health*, Article 897115, 1-12. [in English].

5. Meijuan Cai, Zhichao Zheng, Zhibao Bai, Kexiong Ouyang, Qiuyu Wu, Shaofen Xu, Lihuan Huang, Yingtong Jiang, Lijing Wang, Jie Gao, Janak L Pathak, Lihong Wu. (2022). Overexpression of angiogenic factors and matrix metalloproteinases in the saliva of oral squamous cell carcinoma patients: potential non-invasive diagnostic and therapeutic biomarkers. *BMC Cancer*, 22 Article 530, 1-15. [in English].

6. Gabriel Lindahl, Anna Rzepecka, Charlotta Dabrosin. (2019). Increased Extracellular Osteopontin Levels in Normal Human Breast Tissue at High Risk of Developing Cancer and Its Association With Inflammatory Biomarkers in situ. *Frontiers in Oncology*, 9, Article 746, 1-10.

7. Nooshin Mohtasham, Nasrollah Saghravarian, Bahareh Fatemi, Mehdi Vahedi, Monavar Afzal-Aghae, Hamideh Kadeh. (2019). A comparative study of osteopontin and MMP-2 protein expression in peripheral and central giant cell granuloma of the jaw. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 85, Issue 2, 150-156.

8. Ella Brandt, Mutlu Keskin, Ismo T Räisänen, Taina Tervahartiala, Antti Mäkitie, İlknur Harmankaya, Didem Karaçetin, Jaana Hagström, Jaana Rautava, Timo Sorsa. (2023). Induction of Collagenolytic MMP-8 and -9 Tissue Destruction Cascade in Mouth by Head and Neck Cancer Radiotherapy: A Cohort Study. *Biomedicines*, 12, 27, 1-12.

9. Ismo T Räisänen, Nur Rahman Ahmad Seno Aji, Dimitra Sakellari, Andreas Grigoriadis, Iina Rantala, Tommi Pätilä, Pia Heikkilä, Shipra Gupta, Timo Sorsa. (2023). Active Matrix Metalloproteinase-8 (aMMP-8) Versus Total MMP-8 in Periodontal and Peri-Implant Disease Point-of-Care Diagnostics. *Biomedicines*, 11, 2885, 1-10.