

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Salivary biomarkers for the assessment of inflammatory phenotypes in dry eye disease: a systematic literature review

Kazimieras Kaušyla¹, Vilma Jūratė Balčiūnienė²

¹Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania

²Hospital of the Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics, Department of Ophthalmology, Kaunas, Lithuania

Abstract

Introduction. Dry eye disease is a common, multifactorial disorder of the ocular surface characterized by marked clinical and biological heterogeneity, which complicates the identification of inflammatory phenotypes and the selection of appropriate treatment strategies. Despite the use of symptom assessment tools and objective diagnostic methods, their ability to differentiate disease phenotypes and predict treatment response remains limited. Therefore, increasing attention is being directed toward noninvasive biomarkers, including salivary markers, which may reflect systemic immune activity and ocular surface inflammation.

Aim. To systematically review salivary biomarkers associated with inflammatory phenotypes of dry eye disease and to evaluate their potential clinical applicability.

Methods. A systematic literature review was conducted using the PubMed database in accordance with PRISMA guidelines and the PICOS framework. English-language articles published between 2016 and 2026 investigating the associations between salivary biomarkers, ocular surface inflammation, and systemic immune activity in dry eye disease were analyzed.

Results. Of 214 identified publications, 37 studies meeting the inclusion criteria were included in the final review. Salivary biomarkers, including cytokines, chemokines, and proteases, are associated with inflammatory phenotypes of dry eye disease and reflect systemic immune activation, particularly in Sjögren's syndrome-associated cases.

Conclusions. Salivary biomarkers represent a promising adjunct non-invasive tool for differentiating inflammatory phenotypes of dry eye disease and for evaluating individualized treatment approaches. However, their routine clinical application requires further studies.

Keywords: dry eye disease, salivary biomarkers, inflammatory phenotypes, ocular surface inflammation, Sjögren's syndrome.

Seilių biomarkeriai sausų akių sindromo uždegiminių fenotipų vertinimui: sisteminė literatūros apžvalga

Kazimieras Kaušyla¹, Vilma Jūratė Balčiūnienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikos, Oftalmologijos klinika, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Sausų akių sindromas (SAS) – dažna, daugiafaktorinė akių paviršiaus liga, kuriai būdingas ryškus klinikinis ir biologinis heterogeniškumas, apsunkinantis uždegiminių fenotipų atpažinimą bei gydymo taktikos parinkimą. Nepaisant taikomų simptomų vertinimo ir objektyvių diagnostinių metodų, jų gebėjimas diferencijuoti ligos fenotipus ir prognozuoti gydymo atsaką išlieka ribotas. Todėl vis daugiau dėmesio skiriama neinvaziniams biomarkeriams, tarp jų - seilių žymenims, galintiems atspindėti sisteminį imuninį aktyvumą ir akių paviršiaus uždegimą.

Tyrimo tikslas. Sistemiškai apžvelgti seilių biomarkerius, susijusius su sausų akių sindromo uždegimiais fenotipais, ir įvertinti jų klinikinio pritaikomumo galimybes.

Metodai. Atlikta sisteminė literatūros apžvalga, naudojant „PubMed“ duomenų bazę, taikant PRISMA gaires ir PICOS modelį. Analizuoti straipsniai anglų kalba, publikuoti 2016–2026 metais, nagrinėjantys seilių biomarkerių sąsajas su akių paviršiaus uždegimu ir sisteminiu imuniniu aktyvumu esant sausų akių sindromui.

Rezultatai. Iš 214 rastų publikacijų į galutinę apžvalgą buvo įtraukti 37 straipsniai, atitinkantys įtraukimo kriterijus. Seilių biomarkeriai, įskaitant citokinus, chemokinus ir proteazes, yra susiję su sausų akių sindromo uždegimiais fenotipais ir atspindi sisteminį imuninį aktyvumą, ypač su Sjogreno sindromu susijusiais atvejais.

Išvados. Seilių biomarkeriai yra perspektyvi papildoma neinvazinė priemonė sausų akių sindromo uždegiminių fenotipų diferencijavimui ir individualizuoto gydymo vertinimui, tačiau jų rutininis klinikinis taikymas reikalauja tolesnių tyrimų.

Raktažodžiai: sausų akių sindromas, seilių biomarkeriai, uždegiminiai fenotipai, akių paviršiaus uždegimas, Sjogreno sindromas.

1. Įvadas

Sausų akių sindromas (SAS) yra daugiafaktorinė, lėtinė akių paviršiaus liga, kurios paplitimas suaugusiųjų populiacijoje siekia 5–30 % ir didėja vyresniame amžiuje bei sergant sisteminėmis autoimuninėmis ligomis [1–3]. Ypač kliniškai reikšminga yra su Sjogreno sindromu (SS) susijusi SAS forma, kai akių sausumas atspindi sisteminį autoimuninį procesą ir progresuojantį seilių bei ašarų liaukų funkcijos nepakankamumą [4,5]. Nepaisant klinikinėje praktikoje taikomų simptomų vertinimo klausimynų ir objektyvių akių paviršiaus tyrimų, jų diagnostinė vertė diferencijuojant SAS klinikinius fenotipus ir prognozuojant gydymo atsaką išlieka ribota. Tai siejama su silpnomis klinikinių simptomų ir objektyvių požymių tarpusavio sąsajomis [6]. Pastaraisiais metais seilių biomarkeriai tiriami kaip potenciali neinvazinė priemonė SS sąlygoto SAS diagnostikai, tačiau jų klinikinė reikšmė akių paviršiaus uždegimo vertinimui ir gydymo atsako prognozavimui dar nėra aiškiai apibrėžta [7–11]. Todėl šiame darbe sistemiškai apžvelgiami seilių biomarkeriai, skirti sausų akių sindromo diagnostikai ir gydymo atsako prognozavimui, akcentuojant jų klinikinės naudos galimybes ir dabartinius pritaikymo iššūkius.

2. Metodika

Sisteminė literatūros apžvalga atlikta naudojant „PubMed“ duomenų bazę. Į analizę įtraukti straipsniai, publikuoti anglų kalba 2016–2026 metais, nagrinėjantys seilių biomarkerių reikšmę sausų akių sindromo uždegiminių fenotipų vertinimui, akių paviršiaus uždegimo patogenezėi ir sąsajoms su sisteminiu imuniniu aktyvumu. Paieškos metu naudoti raktiniai žodžiai ir jų deriniai: sausų akių sindromas, seilių biomarkeriai, Sjogreno sindromas, akių paviršiaus uždegimas, uždegiminiai fenotipai. Straipsnių atranka vykdyta vadovaujantis PRISMA gairėmis, taikant PICOS duomenų

atrankos modelį (populiacija, intervencija / ekspozicija, palyginimas, išeitys ir tyrimo struktūra).

Įtraukimo kriterijai:

- Klinikiniai ir stebėjimo tyrimai, sisteminės ir naratyvinės apžvalgos, analizuojančios seilių biomarkerius sausų akių sindromo ar Sjogreno sindromo kontekste.
- Tyrimai, kuriuose vertinti uždegiminiai, imuniniai ar liaukų funkcijos biomarkeriai seilėse ir jų sąsajos su akių paviršiaus uždegimu.
- Tyrimai, analizuojantys SAS uždegiminius fenotipus ar biologinį heterogeniškumą.
- Publikacijos, išleistos 2016–2026 m.
- Straipsniai anglų kalba.

Atmetimo kriterijai:

- Publikacijos, nesusijusios su sausų akių sindromu ar akių paviršiaus uždegimu.
- Straipsniai, kuriuose seilių biomarkeriai nebuvo analizuojami ar nebuvo siejami su uždegiminiais mechanizmais.
- Atvejų aprašymai be biologinių ar klinikinių sąsajų analizės.

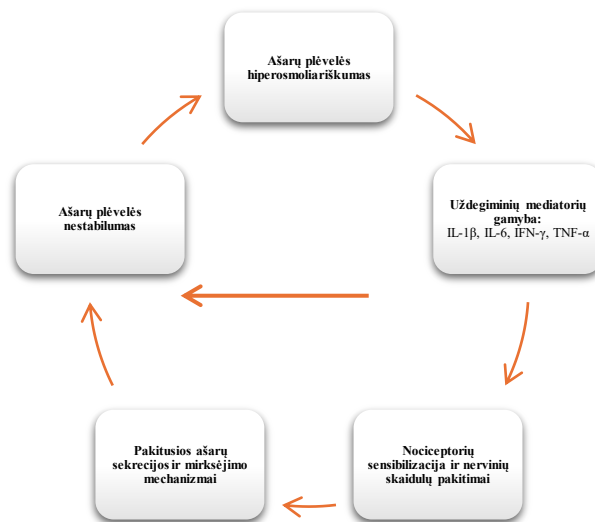
Paieškos metu iš viso identifikuoti 214 bibliografiniai įrašai. Pirminės atrankos metu atmestos 96 publikacijos, neatitinkančios kalbos, publikavimo laikotarpio ar temos kriterijų. Toliau vertinant publikacijų pavadinimus ir santraukas atmesti 58 straipsniai, neatitinkantys tyrimo tikslo ir uždavinių. Likusios publikacijos buvo išsamiai analizuojamos taikant įtraukimo ir atmetimo kriterijus, atmestos dar 23 publikacijos. Galutinei sisteminėi literatūros apžvalgai įtraukti 37 straipsniai, publikuoti 2016–2026 metais.

3. Rezultatai

3.1. Sausų akių sindromo patogenezė ir uždegimo vaidmuo

SAS yra imuninės kilmės uždegiminė akių paviršiaus būklė, kuriai būdingas ašarų plėvelės hiperosmoliariškumo sukeltas įgimtų ir įgytų imuninių mechanizmų aktyvinimas. Ašarų plėvelės hiperosmoliariškumas atsiranda, kai dėl sumažėjusio ašarų kiekio ar padidėjusio jų garavimo padidėja ištirpusių medžiagų koncentracija, sukelti stresą akių paviršiaus ląstelėms. Šie

procesai skatina uždegiminių citokinų, chemokinių ir proteazių, ypač matrikso metaloproteinazės-9 (MMP-9), ekspresiją [12–15]. Dėl to pažeidžiamas akių paviršiaus epitelio barjeras, nyksta taurininės ląstelės ir vystosi neurosensoriniai pakitimai, palaikantys lėtinį uždegiminį ligos pobūdį [16,17]. Įgimto ir įgyto imuniteto aktyvacija, įskaitant T helperių 1 (Th1) ir T helperių 17 (Th17) atsakus, siejama su klinikinių simptomų ir objektyvių akių paviršiaus požymių neatitikimu bei ryškiu SAS fenotipų heterogeniškumu (*1 pav.*) [12,17].



1 pav. Ašarų plėvelės hiperosmoliariškumo ir uždegimo sąveika sausų akių sindromo patogenezėje (adaptuota pagal Mikalauskienė ir kt., 2021)

3.2. Sausų akių sindromo klinikinis ir biologinis heterogeniškumas

SAS pasižymi ryškiu klinikiu ir biologiniu heterogeniškumu, kuris kyla dėl skirtingų etiologinių veiksnių ir molekulinų patogenezės mechanizmų (pvz., ašarų plėvelės nestabilumas, Meibomo liaukos disfunkcija, sisteminis autoimuninis uždegimas). Šie skirtumai lemia didelę klinikinių simptomų, objektyvių akių paviršiaus požymių bei biomarkerių profilių variaciją, apsunkinančią vieningos diagnostikos ir gydymo strategijos taikymą. Klinikinėje praktikoje tai sąlygoja skirtingus fenotipus, pasireiškiančius nevienodu simptomų pobūdžiu, sunkumu ir

uždegiminio aktyvumo lygiu bei nevienodą atsaką į priešuždegiminį ar imunomoduliuojantį gydymą [18,19].

SS susijusi SAS forma dažniau pasižymi ryškesne uždegimine išraiška, didesniu akių paviršiaus pažeidimo laipsniu ir aktyvesne imuninių signalinių kelių raiška, palyginti su ne-SS SAS formomis [20–22]. Tuo tarpu pacientams, sergantiems kitomis sisteminėmis autoimuninėmis ligomis, stebimi specifiniai ašarų sudėties ir uždegiminių mediatorių profiliai, dar labiau didinantys SAS biologinį nevienalytiškumą [23,24].

Klinikinių simptomų ir objektyvių akių paviršiaus požymių neatitikimas yra dažnas SAS bruožas ir

sąlygoja atvejus, kai ryškūs subjektyvūs simptomai nustatomi esant minimaliems objektyviems pakitimams arba, priešingai, esant reikšmingam akių paviršiaus pažeidimui pacientai nurodo nedaug simptomų. Šis neatitikimas pabrėžia poreikį diferencijuoti SAS fenotipus ne tik pagal klinikinius požymius, bet ir pagal biologinius uždegimo

žymenis. Fenotipinė klasifikacija, pagrįsta uždegimo intensyvumu, imuninių mechanizmų aktyvacija ir sisteminių ligų įtaka, leidžia geriau suprasti skirtingą gydymo atsaką ir sudaro prielaidas tikslingesniai biomarkerių taikymui klinikinėje praktikoje (*Lentelė Nr. 1*) [25].

Lentelė Nr. 1. Sausų akių sindromo fenotipai pagal biologinius ir klinikinius požymius [20-25]

Fenotipas	Biologiniai požymiai	Klinikinės sąsajos	Gydymo atsako ypatumai
<i>Didelio uždegimo fenotipas</i>	Padidėję citokinai, padidėjusi matrikso metaloproteinazės-9 koncentracija	Ryškesni simptomai, liaukų disfunkcija	Geresnis atsakas į ciklosporiną ir kortikosteroidus
<i>Mažo uždegimo fenotipas</i>	Platus biomarkerių diapazonas, dažnai MMP-9 neigiamas	Simptomų ir požymių neatitikimas	Silpnas atsakas į priešuždegiminį gydymą
<i>Sjogreno sindromu susijęs fenotipas</i>	Ryški imuninių kelių aktyvacija, padidėjusi junginės uždegiminių žymenų ekspresija	Didesnis akių paviršiaus pažeidimo laipsnis	Reikalinga imuninę sistemą veikianti terapija
<i>Ne-Sjogreno autoimuninis / sisteminis fenotipas</i>	Specifiniai ašarų profiliai (pvz., interleukinas-6 esant Hashimoto tiroiditui)	Sisteminės ligos moduliuoja SAS eigą	Atsakas priklauso nuo sisteminio uždegimo kontrolės

Didelio uždegimo fenotipui būdingas padidėjęs uždegiminių citokinų ir MMP-9 kiekis bei geresnis atsakas į priešuždegiminę terapiją, tuo tarpu mažo uždegimo fenotipas dažniau siejamas su silpnu gydymo efektyvumu. Su SS susiję fenotipai pasižymi ryškesniu akių paviršiaus pažeidimu ir reikalauja imuninę sistemą veikiančio gydymo, o ne-SS autoimuniniu ar sisteminiu atveju ligos eigą dažnai lemia pagrindinės sisteminės ligos kontrolė [20-25].

3.3. Seilės kaip biologinė terpė akių paviršiaus uždegimo vertinimui

Seilėse randami įvairūs imuninių atsakų atspindintys baltymai, fermentai ir kiti uždegiminiai mediatoriai atspindi sisteminį imuninį aktyvumą. SS atvejais seilėse randami žymenys atspindi akių paviršiaus

pokyčius [26]. Taip pat nustatomi makromolekuliniai baltymai, tokie kaip neutrofilų elastazė, kalretikulinas ir trijų dalių motyvą turintis baltymas 29 (TRIM29) atspindi su uždegimu ir imuniniu atsaku susijusius procesus ir gali būti naudojami diferencijuojant SS nuo ne-SS sausų akių būklių [27]. Specifinių baltymų, tokių kaip neutrofilų želatinazės asociuotas lipokalinas (LCN2) koncentracija yra padidėjusi tiek seilėse, tiek ašarose, o tai rodo aktyvų uždegiminį procesą ir koreliuoja su histologiškai patvirtintu seilių liaukų uždegimu. Priešingai, sumažėjusi zimogeno granulių baltymo 16B (ZG16B) koncentracija siejama su sutrikusia liaukų funkcija – mažesne ašarų ir seilių sekrecija bei didesniu liaukinio audinio pažeidimo laipsniu, atspindinčiu progresuojančią ligos eigą [28,29]. Šie radiniai

padeda geriau suprasti biocheminį ryšį tarp seilių ir ašarų proteomų – visų tam tikrame biologiniame skystyje esančių baltymų visumos – ir bendrų ligos patofiziologinių mechanizmų. Tai rodo, kad seilėse ir ašarose aptinkami baltymų pokyčiai atspindi tuos pačius uždegiminius ir liaukų pažeidimo procesus.

Dėl šios priežasties seilių ir ašarų proteominė analizė gali tapti perspektyvia neinvazine priemone ligos diagnostikai, aktyvumo vertinimui ir eigos stebėjimui, o šių biologinių terpių baltymų profiliai gali būti taikomi kaip tarpusavyje viena kitą papildančios diagnostinės priemonės (*Lentelė Nr. 2*).

Lentelė Nr. 2. Seilių ir ašarų tyrimų skirtumai sausų akių sindromo ir Sjogreno sindromo kontekste [8]

Aspektas	Ašarų tyrimai	Seilių tyrimai
Biologinis lygmuo	Lokalus	Sisteminis
Atspindimas procesas	Akių paviršiaus uždegimas, epitelio pažeidimas	Sisteminis autoimuninis aktyvumas ir liaukų disfunkcija
Ryšys su SAS simptomais	Dažnai tiesioginis, bet ne visada koreliuojantis	Netiesioginis, labiau susijęs su ligos fenotipu
Ryšys su SS	Atspindi akių pažeidimo sunkumą	Atspindi pagrindinį SS patogenezinį procesą
Biomarkerių pobūdis	Citokinai, proteazės, epitelio pažeidimo žymenys	Imuniniai baltymai, liaukų pažeidimo ir sekrecijos žymenys
Diagnostinis tikslumas	Geras lokaliai, ribotas sistemiskai	Geras SS atvejais, ribotas izoliuotam SAS
Mėginio paėmimas	Gali dirginti akį	Neinvazinis, paprastas
Klinikinis pritaikomumas	Plačiai naudojamas tyrimuose	Daugiausia tyrimų lygmenyje
Papildoma vertė	Vertina akių paviršiaus būklę	Papildo akių tyrimus sisteminiu kontekstu

Ašarų tyrimai pirmiausia atspindi lokalius akių paviršiaus procesus, todėl jie yra naudingi vertinant SAS vietinį aktyvumą ir simptomų raišką. Tačiau šių tyrimų ryšys su klinikiniais simptomais ne visada yra tiesioginis, o diagnostinė vertė sisteminių ligų atžvilgiu gali būti ribota. Priešingai, seilių tyrimai atspindi sisteminį autoimuninį aktyvumą ir seilių liaukų disfunkciją, todėl jie yra itin reikšmingi SS atvejais ir padeda atskleisti pagrindinius ligos patogenezės mechanizmus. Nors seilių biomarkeriai rečiau koreliuoja su izoliuotais akių simptomais, jie suteikia svarbios informacijos apie ligos fenotipą ir sisteminį uždegimą. Dėl šių priežasčių ašarų ir seilių tyrimai turėtų būti vertinami kaip tarpusavyje papildantys metodai, leidžiantys išsamiau įvertinti tiek lokalius, tiek sisteminius SAS aspektus [8].

3.4. Biomarkeriai seilėse, susiję su sausų akių sindromo uždegimine išraiška

Seilėse nustatomi uždegiminiai biomarkeriai, susiję su SAS metu pasireiškiančiu akių paviršiaus

pažeidimu, daugiausia apima citokinus, chemokinus ir proteazes. Padidėję interleukino-1 β (IL-1 β), interleukino-6 (IL-6), naviko nekrozės faktoriaus alfa (TNF- α) bei chemokinių, tokių kaip IP-10 ir MIP-1 α , kiekiai atspindi aktyvuotą įgimtą ir įgytą imuninį atsaką, kuris lygiagrečiai pasireiškia skirtingose egzokrininėse terpėse. Tai rodo, kad SAS metu aktyvuotas imunitetas nėra lokalizuotas vien tik akių paviršiuje, bet apima ir kitas egzokrinines liaukas, todėl uždegiminiai mediatoriai gali būti aptinkami seilėse kaip sisteminio ligos proceso atspindys [30,31].

SAS metu seilėse nustatomi padidėję uždegiminiai biomarkeriai, tokie kaip IL-1 β , IL-6 ir TNF- α , kurie siejami su akių paviršiaus epitelio barjero pažeidimu ir didesniu klinikinių simptomų intensyvumu, todėl gali būti naudojami uždegiminio aktyvumo vertinimui ir ligos fenotipo identifikavimui. Chemokinai kaip interferonu indukuojamas baltymas-10 (IP-10) ir makrofagų uždegiminis baltymas-1 alfa (MIP-1 α) atspindi imuninių ląstelių

migraciją ir uždegiminę infiltraciją egzokrininėse liaukose. Proteazių profiliavimas seilėse SAS atveju rodo padidėjusią dipeptidilpeptidazės-4 (DPP4) koncentraciją ir padidėjusią MMP-9 raišką, nurodančią aktyvų uždegiminį proteolizinį procesą,

susijusį su epitelio barjero pažeidimu. Šie biomarkeriai laikomi potencialiais uždegiminio aktyvumo žymenimis, galinčiais papildyti klinikinį SAS vertinimą (*Lentelė Nr. 3*) [32].

Lentelė Nr. 3. Seilių biomarkeriai, susiję su akių paviršiaus uždegimu [30-32]

Biomarkeris	Biologinė funkcija	Pokyčiai seilėse	Sąsajos su akių paviršiaus pažeidimu	Klinikinė reikšmė
<i>IL-1β</i> ¹	Pro-uždegiminis citokinas, aktyvinantis įgimtą imunitetą	Padidėjęs	Siejamas su epitelio barjero pažeidimu ir simptomų intensyvumu	Uždegiminio aktyvumo vertinimas
<i>IL-6</i> ²	Sisteminio ir lokalaus uždegimo mediatorius	Padidėjęs	Koreliuoja su ligos sunkumu ir ašarų plėvelės pažeidimu	Ligos aktyvumo stratifikacija
<i>TNF-α</i> ³	Skatina epitelio pažeidimą ir lėtinį uždegimą	Padidėjęs	Susijęs su uždegiminiu SAS fenotipu	Uždegiminio fenotipo identifikavimas
<i>IP-10 (CXCL10)</i> ⁴	Chemokinas, reguliuojantis T ląstelių migraciją	Padidėjęs	Atspindi koordinuotą imuninę atsaką egzokrininėse liaukose	Imuninės aktyvacijos žymuo
<i>MIP-1α (CCL3)</i> ⁵	Leukocitų chemotaksės mediatorius	Padidėjęs	Siejamas su uždegiminių ląstelių infiltracija	Uždegiminio atsako vertinimas
<i>DPP4</i> ⁶	Proteazė, susijusi su T ląstelių aktyvacija	Padidėjęs	Indikuoja aktyvų uždegiminį proteolitinį procesą	Uždegiminės veiklos indikatorius
<i>MMP-9</i> ⁷	Matricos metaloproteinazė, ardanti epitelio barjerą	Tendencingai padidėjusi	Potencialiai susijusi su akių paviršiaus epitelio pažeidimu	Papildomas uždegimo žymuo

¹*IL-1β* – interleukinas-1 beta; ²*IL-6* – interleukinas-6; ³*TNF-α* – naviko nekrozės faktorius alfa; ⁴*IP-10 (CXCL10)* – interferonu indukuojamas baltymas-10 (C-X-C motyvo chemokinas 10); ⁵*MIP-1α (CCL3)* – makrofagų uždegiminis baltymas-1 alfa (C-C motyvo chemokinas 3); ⁶*DPP4 / CD26* – dipeptidilpeptidazė-4 (CD26); ⁷*MMP-9* – matrikso metaloproteinazė-9.

3.5. Klinikinis pritaikomumas, metodologiniai apribojimai ir ateities kryptys

Šiuo metu akių paviršiaus uždegimo vertinimas klinikinėje praktikoje daugiausia remiasi ašarų biomarkeriais, o seilių biomarkeriai dažniausiai vertinami kaip papildoma priemonė, taikoma tiriamajame kontekste [6]. Nors seilių biomarkeriai gali suteikti vertingos informacijos apie sisteminį imuninį aktyvumą ir būti naudingi įtariant SS, jų taikymas kasdienėje klinikinėje praktikoje diagnozuojant bei stebint sausų akių sindromo eigą kol kas išlieka ribotas [27,33]. Ašarų biomarkeriai, tokie kaip MMP-9 ir ašarų plėvelės osmo-

liariškumas, šiuo metu yra plačiausiai naudojami dėl geresnio jų ištirtumo, metodologinio standartizavimo ir aiškesnio ryšio su akių paviršiaus uždegimu bei klinikiniais simptomais [34,35].

Tuo tarpu seilių biomarkerių interpretaciją apsunkina didelis biologinis kintamumas, preanalitiniai veiksniai (pvz.: seilių surinkimo metodas, paros laikas, mitybos ar vaistų įtaka) ir vieningų metodologinių protokolų stoka, ribojanti jų rutininį pritaikymą klinikinėje praktikoje. Dėl šių priežasčių seilių biomarkerių klinikinė vertė dar nėra iki galo apibrėžta ir reikalauja papildomų, gerai suplanuotų prospektyvių klinikinų tyrimų bei

standartizuotų metodų taikymo [36,37]. Ateities tyrimai turėtų būti orientuoti į daugiacentrinius tyrimus, kuriuose seilių biomarkeriai, tokie kaip LCN2, TRIM29 ir ZG16B, būtų sistemingai siejami su objektyviais akių paviršiaus klinikiniais rodikliais, ligos aktyvumu ir gydymo atsaku [7].

4. Išvados

Sausų akių sindromas yra heterogeniška, uždegiminė akių paviršiaus liga, kurios klinikinę eigą lemia skirtingi imunopatogenezės mechanizmai ir sisteminių veiksnių įtaka. Uždegiminiai fenotipai pasižymi nevienodu atsaku į gydymą, o su Sjögreno sindromu susijusios formos dažniau atspindi sisteminių imuninių aktyvumą. Seilių biomarkeriai gali papildyti esamus diagnostinius metodus, nes atspindi sisteminius ir vietinius uždegiminius procesus bei turi potencialą prisidėti prie ligos fenotipavimo ir gydymo atsako vertinimo. Tačiau siekiant aiškiai apibrėžti seilių biomarkerių vietą sausų akių sindromo diagnostikoje bei stebėsenoje reikalingi tolesni tyrimai.

Literatūros šaltiniai

1. Kuo MT, Fang PC, Chao TL, Chen A, Lai YH, Huang YT et al. Tear proteomics approach to monitoring Sjögren syndrome or dry eye disease. *Int J Mol Sci* 2019;20(8):1932.
2. Benitez-Del-Castillo JM, Soria J, Acera A, Muñoz AM, Rodríguez S, Suárez T. Quantification of a panel for dry-eye protein biomarkers in tears: a comparative pilot study using standard ELISA and customized microarrays. *Mol Vis* 2021;27:243-261.
3. Zhang S, Echegoyen J. Point of care diagnosis of dry eye disease with a sensitive immunoassay for dual biomarker detection. *Biochem Biophys Rep* 2022;32:101396.
4. Matossian C, Micucci J. Characterization of the serological biomarkers associated with

Sjögren's syndrome in patients with recalcitrant dry eye disease. *Clin Ophthalmol* 2016;10:1329-1334.

5. Karakus S, Baer AN, Akpek EK. Clinical correlations of novel autoantibodies in patients with dry eye. *J Immunol Res* 2019;2019:8641235.
6. Messmer EM, Lindenfels Vv, Garbe A, Kampik A. Matrix metalloproteinase 9 testing in dry eye disease using a commercially available point-of-care immunoassay. *Ophthalmology* 2016;123(11):2300-2308.
7. Jung J, Kim J, Kim H, Suh C. Salivary biomarkers in patients with Sjögren's syndrome: a systematic review. *Int J Mol Sci* 2021;22(23):12903.
8. George CT, Kurien BT, Scofield RH. The potential utility of salivary and tear proteomics to discriminate Sjögren's disease from non-Sjögren's sicca. *Int J Mol Sci* 2023;24(23):16934.
9. Jung GT, Kim M, Song JS, Kim TI, Chung TY, Choi CY et al. Proteomic analysis of tears in dry eye disease: a prospective, double-blind multicenter study. *Ocul Surf* 2023;27:120-130.
10. Li Y, Ou Y, Fan K, Liu G. Salivary diagnostics: opportunities and challenges. *Theranostics*. 2024 Oct 21;14(18):6969–6990.
11. Roy NS, Wei Y, Kuklinski E, Asbell PA. The growing need for validated biomarkers and endpoints for dry eye clinical research. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 May;58(6):BIO1–BIO19.
12. Yamaguchi T. Inflammatory response in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Nov;59(14):DES192–DES199.
13. Shoari A, Kanavi MR, Rasaei MJ. Inhibition of matrix metalloproteinase-9 for the treatment of dry eye syndrome: a review study. *Exp Eye Res* 2021; 205:108523.
14. Jamerson EC, Elhusseiny AM, ElSheikh RH, Eleiwa TK, El Sayed YM. Role of matrix metalloproteinase 9 in ocular surface disorders. *Eye Contact Lens* 2020;46(Suppl 2):S57-S63.

15. Ganesalingam K, Ismail S, Sherwin T, Craig JP. Molecular evidence for the role of inflammation in dry eye disease. *Clin Exp Optom* 2019;102(5):446-454.
16. Zhuang D, Misra SL, Mugisho OO, Rupenthal ID, Craig JP. NLRP3 inflammasome as a potential therapeutic target in dry eye disease. *Int J Mol Sci* 2023;24(13):10866.
17. Xie J, Wang Z, Feng X. Targeting dendritic cells: an emerging agent in dry eye disease management. *Ocul Immunol Inflamm.* 2026 Jan;34(1):155–165.
18. Kumar NR, Praveen M, Narasimhan R, Khamar P, D'Souza S, Sinha-Roy A et al. Tear biomarkers in dry eye disease: progress in the last decade. *Indian J Ophthalmol* 2023;71(4):1190-1202.
19. Zemanová M. Dry eye disease: a review. *Cesk Slov Oftalmol* 2021;77(3):107-119.
20. Roda M, Corazza I, Bacchi Reggiani ML, Pellegrini M, Taroni L, Giannaccare G et al. Dry eye disease and tear cytokine levels: a meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2020;21(9):3111.
21. Yang S, Lee HJ, Kim DY, Shin S, Barabino S, Chung SH. The use of conjunctival staining to measure ocular surface inflammation in patients with dry eye. *Cornea* 2019;38(6):698-705.
22. Hsiao YT, Huang YT, Yu HJ, Fang PC, Kuo MT. Tear proteomics approach to distinguishing primary from secondary Sjögren's syndrome for dry eye patients with long-term instillation of eyedrops. *Int J Mol Sci* 2022;23(23):15239.
23. Shan H, Liu W, Li Y, Pang K. The autoimmune rheumatic disease related dry eye and its association with retinopathy. *Biomolecules* 2023;13(5):724.
24. Randelović K, Jukić T, Kuna AT, Sušić T, Hanžek M, Štajduhar A et al. Hashimoto's thyroiditis and dry eye disease. *J Clin Med* 2025;14(5):1710.
25. So HR, Baek J, Lee JY, Kim HS, Kim MS, Kim EC. Comparison of matrix metalloproteinase-9 expression following cyclosporine and diquafosol treatment in dry eye. *Ann Med* 2023;55(1):2228192.
26. Aqrabi LA, Galtung HK, Guerreiro EM, Øvstebø R, Thiede B, Utheim TP et al. Proteomic and histopathological characterisation of sicca subjects and primary Sjögren's syndrome patients reveals promising tear, saliva and extracellular vesicle disease biomarkers. *Arthritis Res Ther* 2019;21(1):181.
27. Sembler-Møller ML, Belstrøm D, Loch H, Pedersen AML. Proteomics of saliva, plasma, and salivary gland tissue in Sjögren's syndrome and non-Sjögren patients identify novel biomarker candidates. *J Proteomics* 2020;225:103877.
28. Aqrabi LA, Galtung HK, Vestad B, Øvstebø R, Thiede B, Rusthen S et al. Identification of potential saliva and tear biomarkers in primary Sjögren's syndrome, utilising the extraction of extracellular vesicles and proteomics analysis. *Arthritis Res Ther* 2017;19(1):14.
29. Aqrabi LA, Jensen JL, Fromreide S, Galtung HK, Skarstein K. Expression of NGAL-specific cells and mRNA levels correlate with inflammation in the salivary gland, and its overexpression in the saliva, of patients with primary Sjögren's syndrome. *Autoimmunity* 2020;53(6):333-343.
30. Kang MJ, Kim HS, Kim MS, Kim EC. The correlation between matrix metalloproteinase-9 point-of-care immunoassay, tear film osmolarity, and ocular surface parameters. *J Ophthalmol* 2022;2022:6132016.
31. Chen X, Aqrabi LA, Utheim TP, Tashbayev B, Utheim ØA, Reppe S et al. Elevated cytokine levels in tears and saliva of patients with primary Sjögren's syndrome correlate with clinical ocular and oral manifestations. *Sci Rep* 2019;9(1):7319.
32. Garreto L, Charneau S, Mandacaru SC, Nóbrega OT, Motta FN, de Araujo CN et al.

Mapping salivary proteases in Sjögren's syndrome patients reveals overexpression of dipeptidyl peptidase-4/CD26. *Front Immunol* 2021;12:686480.

33. Sun X, Zhou Z, Zhen T, Zhou Y, Wang L, Xiang N et al. Decreased salivary ZG16B expression is associated with exocrine dysfunction in Sjögren disease. *Clin Rheumatol* 2026;45(2):1033-1043.

34. Suárez-Cortés T, Merino-Inda N, Benitez-Del-Castillo JM. Tear and ocular surface disease biomarkers: a diagnostic and clinical perspective for ocular allergies and dry eye disease. *Exp Eye Res* 2022;221:109121.

35. Jones J, Frenia K, Gelman J, Beatty M, Zhou M, Ma L et al. Translating biomarker discovery: from bench to bedside in dry eye disease. *Int J Mol Sci* 2025;26(17):8556.

36. Hsiao Y, Chu LJ, Chen Y, Chi L, Chien K, Chiang W et al. Variability assessment of 90 salivary proteins in intraday and interday samples from healthy donors by multiple reaction monitoring–mass spectrometry. *Proteomics Clin Appl* 2018;12(1).

37. Amado F, Calheiros-Lobo MJ, Ferreira R, Vitorino R. Sample treatment for saliva proteomics. *Adv Exp Med Biol* 2019;1073:23-56.