

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ

На правах рукописи

Миронов Алексей Юрьевич

**ПРОФИЛАКТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ЗУБОВ
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

3.1.7. – стоматология

*Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук*

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент Ерокина Надежда
Леонидовна

Саратов-2024

Список сокращений:

IL-1 β – интерлейкин 1 бета

IL-6 – интерлейкин 6

IL-8 – интерлейкин 8

MCP 1 – моноцитарный хемотаксический протеин – 1

RAIL-1 – рецепторный антагонист IL-1

VEGF – vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)

TGF- β 1 – трансформирующий ростовой фактор бета 1

Th – Т-хелперы

СД – сахарный диабет

СД 1 – сахарный диабет 1-го типа (инсулинзависимый)

СД 2 – сахарный диабет 2-го типа (инсулиннезависимый)

HbA1c – гемоглобин A1C (гликированный гемоглобин)

КПУ – индекс кариес, пломбы, удаление

ГИ – гигиенический индекс

НИЛТ – низкоинтенсивная лазерная терапия

СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ	3
ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Этиология, патогенез сахарного диабета 2-го типа и его влияние на стоматологический статус	11
1.2. Цитокины – маркеры воспаления.....	11
1.2.1. Провоспалительные цитокины	20
1.2.2. Противовоспалительные цитокины.....	24
1.3. Молекулярные механизмы заживления раны после удаления зуба	29
1.4. Физиолечение, как метод профилактики и лечения воспалительных заболеваний	33
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ	37
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных	37
2.2. Клинические методы исследования	39
2.3. Лабораторные методы исследования	41
2.3.1. Исследование уровня цитокинов в кревикулярной жидкости и содержимом лунок удаленных зубов	41
2.3.2. Оценка лунок удаленных зубов	42
2.3.3. Лабораторные исследования сахарного диабета	42
2.4. Методы лечения	43
2.5. Методы статистической обработки материала	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	45
Особенности заживления лунок зубов у больных сахарным диабетом 2-го типа.....	45
3.1. Характеристика обследованных групп	45

3.2. Динамика клинических показателей и изменения уровня цитокинов в лунках удаленных зубов у пациентов без общесоматической патологии	48
3.3. Динамика клинических и лабораторных показателей, характеризующих заживление лунки зуба, у больных сахарным диабетом 2-го типа	58
ГЛАВА 4. Влияние лазеротерапии на заживление лунок после удаления зубов у больных сахарным диабетом типа.	73
4.1. Характеристика метода лазеротерапии.....	73
4.2. Динамика клинических и лабораторных показателей, характеризующих заживление лунок удаленных зубов у больных сахарным диабетом 2-го типа при использовании в лечении лазеротерапии.....	75
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	91
Выводы.....	101
Практические рекомендации.....	102
Список литературы.....	103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Сахарный диабет является одной из глобальных проблем общественного здравоохранения. Так, по данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas), в 2021 году в мире насчитывалось 537 млн. людей, страдающих СД, а его распространенность составила 10% всех людей в возрасте от 20 до 79 лет в мире (Тажиева А.Е. с соавт., 2016, Gandhi N. 2014; Ogurtsova K. 2017; Cho N.H., 2018; Blonde L. et al., 2022; Russo M.P. et al., 2023).

У больных СД нарушается обмен веществ, трофика тканей, изменяются функции внутренних органов и систем организма. Это отражается на местном иммунитете полости рта, способствуя утяжелению течения воспалительных заболеваний и осложняя заживление послеоперационных ран (Трунин Д.А., Чистякова М.С., 2015). Несмотря на более частое удаление зубов в молодом и среднем возрасте, у пациентов с СД заживление лунок часто сопровождается осложнениями (Митченко М.П., 2015), что требует проведения профилактических и лечебных мероприятий. Далеко не все пациенты, с сопутствующим заболеванием сахарный диабет, получают полноценную стоматологическую помощь (Султаншина А.Р. с соавт., 2021). Анализ литературы свидетельствует о важности проблемы оказания хирургической стоматологической помощи больным с эндокринологическими заболеваниями (Наумова В.Н. с соавт., 2013).

Методы физиотерапии стали важной составляющей профилактики, диагностики и лечения заболеваний стоматологического профиля. Они применимы до и после хирургического вмешательства (Лепилин с соавт., 2018, 2020.; Феоктистова К.Е., 2019; Ерокина Н.Л. с соавт., 2023; Чобанян А.Г. с соавт., 2023 и др.). Применение физических факторов становится важным компонентом в лечении больных с сахарным диабетом. Одним из таких факторов является излучение лазера. Лазеротерапия – это использование с лечебно-профилактическими целями низкоэнергетического

лазерного излучения. В основе его действия на биологические системы лежат фотофизические, фотохимические, фотобиологические процессы (Феоктистова К.Е., 2019). Лазер оказывает выраженный противовоспалительный эффект путем устранения дисбаланса цитокиновой регуляции, нормализует обмен веществ, регенерацию тканей (Вырмаскин С.И. с соавт., 2015; Ерокина Н.Л. с соавт., 2023).

Представляется актуальным применение физиотерапии в стоматологии у пациентов сахарным диабетом, в том числе лазеротерапии для профилактики воспалительных осложнений после хирургических вмешательств (удаления зуба).

Степень разработанности темы исследования

Широкая распространенность СД 2-го типа определяет важность рационального и эффективного подхода к этим пациентам. Известно, что у больных СД 2-го нарушена трофика тканей, что утяжеляет заживление ран (в том числе послеоперационных) инфекционно-воспалительным процессом. Установлено, что под влиянием бактериальной пленки в полости рта при СД 2-го типа нарушаются адаптивные и врождённые реакции иммунитета, развивается воспаление с выделением медиаторов. В настоящий момент информации о постэкстракционном заживлении лунок зубов на фоне СД 2-го типа недостаточно. Поиск новых биомаркеров для оценки эффективности профилактики и лечения воспалительных осложнений после хирургических вмешательств у больных СД 2-го типа представляется актуальной задачей. Так же нет полноценной тактики профилактики осложнений у пациентов с нарушением углеводного обмена после удаления зубов, что определяет актуальность данной проблемы.

Цель исследования: разработка программы диагностики активности регенераторных процессов в лунке зуба и обоснование использования лазеротерапии для профилактики воспалительных осложнений после удаления зубов у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Задачи исследования:

1) Установить роль медиаторов иммунорегуляторных процессов (цитокинов, хемокинов и факторов роста) в заживлении лунки удаленного зуба и изучить возможность использования локального уровня этих показателей для оценки активности репаративных процессов.

2) Выявить особенности течения репаративных процессов в лунках удаленных зубов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа по данным динамики клинических и лабораторных показателей.

3) Оценить эффективность лазеротерапии с использованием аппарата «Интрадонт» для профилактики воспалительных осложнений после удаления зубов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Научная новизна

1) Определены параметры, характеризующие протекание нормальных репаративных процессов в лунке удаленного зуба на основании изучения уровня цитокинов, хемокинов и факторов роста здоровых людей.

2) Выявлены прогностические критерии развития воспалительных осложнений у больных с СД 2-го типа, основанные на данных динамики лабораторных показателей, включающих изучение локального цитокинового статуса и факторов роста.

3) На основании данных клинических и лабораторных показателей доказан противовоспалительный эффект лазеротерапии с использованием аппарата «Интрадонт» после удаления зубов у больных СД 2-го типа.

Теоретическая и практическая значимость работы

Комплексное обследование, включающее изучение уровня цитокинов, хемокинов и факторов роста, дает возможность оценить течение репаративных процессов в лунке удаленного зуба.

Применение курса лазеротерапии с использованием аппарата «Интрадонт» позволяет предупредить развитие воспалительных осложнений и способствует благоприятному течению процесса заживления лунок удаленных зубов у больных СД 2-го типа.

Методология и методы исследования

Исследование является рандомизированным контролируемым. Его методологической основой послужило обобщение данных литературы по проблеме лечения пациентов с хроническим периодонтитом на фоне СД. Для достижения цели исследования и решения поставленных задач выполнено изучение литературы. Также обследовано 100 человек. 75 пациентов имели заболевание хронический периодонтит, из которых у 50 было нарушение углеводного обмена (СД 2-го типа). В диссертационном исследовании использованы клинические, лабораторные методы исследования.

Все необходимые для статистического анализа данные больных (расчет средних арифметических величин, среднего квадратичного отклонения при описании количественных показателей, имеющих нормальное распределение, изучение медианы и интерквартильного интервала, нижнего и верхнего квартилей) отражали в электронных базах. Для определения достоверности различия между группами при нормальном распределении рассчитывался t-критерий Стьюдента, при неравномерности распределения данных - критерий U-критерий Манна-Уитни. Для исследования связи признаков рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (r). Все проведенные исследования одобрены Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ (протокол №4 от 05.12.2017).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Комплексная программа диагностики, включающая изучение динамики медиаторов иммунорегуляторных процессов (локального уровня цитокинов, хемокинов и факторов роста) позволяет проводить оценку течения репаративных процессов в лунке удаленного зуба.

2. У больных сахарным диабетом 2-го типа, в связи с иммунорегуляторными нарушениями, отмечается снижение активности репаративных процессов и более длительное заживление лунок после удаления зубов.

3. Лазеротерапия с использованием аппарата «Интрадонт» у больных с сахарным диабетом 2-го типа позволяет устранить иммунорегуляторные нарушения и предупредить развитие воспалительных осложнений после удаления зубов, что способствует благоприятному течению процесса заживления ран.

Степень достоверности

Определяется достаточным количеством пациентов, включенных в исследование, у которых анализировались результаты клинического и лабораторного обследования. Все данные получены с использованием современных методов обследования, применением специальных программ статистического анализа.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в работу отделений челюстно-лицевой хирургии и эндокринологии ГУЗ «Городская больница № 9» г. Саратова, в практику работы стоматологической поликлиники УКБ № 1 им. С. Р. Миротворцева, в учебный процесс кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения диссертации представлены на X Юбилейном Международном конгрессе «Современные аспекты профилактики стоматологических заболеваний», 2018 год, Москва; XI Международном конгрессе «Современные аспекты профилактики стоматологических заболеваний», 2019 год, Москва; V Российском конгрессе лабораторной медицины, 2019 год, Москва; VIII съезде научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов, 2019 год, Воронеж; Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы физиотерапии, курортологии и медицинской реабилитации», 2019 год, Ялта, Республика Крым; Нижневолжском стоматологическом форуме, 2021 год, Волгоград. Диссертация обсуждалась на заседании

Проблемной комиссии по стоматологии, офтальмологии, оториноларингологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава РФ (2024 г., Саратов).

Личный вклад автора

Автором поставлена цель, сформулированы задачи и разработан дизайн исследования, набран клинический материал. Самостоятельно выполнялось стоматологическое обследование, забор материала для лабораторных исследований, лечение, в том числе лично проведено удаление зубов у пациентов с хроническим периодонтитом. Осуществлен мониторинг основных параметров в ходе динамического наблюдения пациентов, Проведен анализ научно-практических данных, выполнены статистическая и аналитическая обработка полученных результатов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 работ, отражающих ее основное содержание, 4 статьи в журналах, входящих в Перечень ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационного исследования, из них одна научная работа в журнале, включённом в международную базу данных Web of Science.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста, включает 10 таблиц и 21 рисунок. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 180 источников, из них - 88 отечественных и 92 зарубежных авторов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует научной специальности 3.1.7. – стоматология, отрасли наук: медицинские науки, а также области исследования согласно пунктам 1 и 3 паспорта специальности «Стоматология».

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Этиология, патогенез сахарного диабета 2-го типа и его влияние на стоматологический статус

Сахарный диабет – это группа обменных заболеваний, характеризующихся повышением уровня глюкозы в крови, вследствие нарушения секреции, действия инсулина или сочетания этих двух факторов.

Распространенность сахарного диабета среди населения планеты стремительно растет, и это состояние часто приводит к серьезным и тяжелым осложнениям. В глобальном масштабе число людей с СД увеличилось в четыре раза только за последние тридцать лет. При этом СД является девятой по значимости причиной смерти. Примерно 1 из 11 взрослых во всем мире сейчас страдает сахарным диабетом, 90% из которых имеют СД 2-го типа. Быстрый рост заболевания отмечается в Азии, в основном в Индии и Китае. Индивидуальная восприимчивость к СД 2-го типа частично определяется генетической предрасположенностью, однако большое значение в возникновении и развитии заболевания имеют такие факторы как питание и малоподвижный образ жизни. Часто СД 2-го типа можно предотвратить, меняя образ жизни (при физической активности, нормальном питании, массе тела, отказе от вредных привычек). У большинства пациентов с СД имеются различные осложнения - хроническая гипергликемия приводит к повреждению и дисфункции разных органов (нервов, почек, глаз, сердца и кровеносных сосудов). Причины развития СД широко варьируют. Выделяют инсулинзависимый СД и инсулиннезависимый. Он развивается при отсутствии инсулина (1 тип) или при снижении чувствительности тканей организма к инсулину (Дедов И.И. с соавт., 2014, 2007; DeFronzo R.A. et al., 2015; Dedov I. et al., 2016).

СД 2-го типа, составляющий до 90% всех случаев диабета - многофакторное заболевание, при котором генетическая предрасположенность и образ жизни человека являются основными причинами развития данного заболевания. Отягощённый семейный анамнез,

индекс массы тела более 25 кг/м², возраст старше 45 лет, этническая принадлежность (часто при изменении традиционного образа жизни), гиподинамия, несбалансированное питание, заболевания сердечно-сосудистой системы, вредные привычки (переедание и др.) являются основными факторами риска развития данного заболевания (Gandhi N. et al., 2014; Dedov I. et al., 2016; Himanshu D. et al., 2020, Russo M.P. et al. 2023).

В основе патогенеза СД 2-го типа лежат два важнейших патофизиологических дефекта: инсулинорезистентность и дисфункция островковых клеток поджелудочной железы. Инсулинорезистентность – снижение опосредованной инсулином утилизации глюкозы тканями, которая сочетается с нарушением секреторной функции β -клеток островковой ткани поджелудочной железы. Таким образом, возникает нарушение баланса между чувствительностью периферических тканей к инсулину и секрецией инсулина. Нарушение секреции поджелудочной железой инсулина в ответ на повышение гликемии после приёма пищи обусловлено снижением количества β -клеток островковой ткани. Следствием увеличения уровня глюкозы в крови является уменьшение чувствительности и числа рецепторов к инсулину, а также подавление пострецепторных механизмов, устанавливающих эффекты инсулина (инсулинорезистентность) (Surampudi P.N. et al., 2009; Schofield C.J. et al., 2012; Bonora E. 2015; Galicia-Garcia U. et al., 2020, Russo M.P. et al. 2023).

Известно, что, у многих пациентов с СД 2-го типа на начальной стадии заболевания клинические проявления гипергликемии полностью отсутствуют, либо их выраженность минимальна, в связи с чем, диагноз нередко устанавливается случайно при лабораторном обследовании. (Луценко Л.А., 2014). Заболевание в большинстве случаев проявляется в возрасте старше 40 лет, чаще всего у большинства указанных пациентов имеется избыточный вес или ожирение и другие факторы риска. Так как от реальной манифестации сахарного диабета до постановки диагноза проходят многие годы (в среднем 7 лет), у большинства больных на момент

установления заболевания в клинической картине присутствуют проявления поздних осложнений сахарного диабета (Дедов И.И. с соавт., 2007, 2014; Cheng Y. Et al 2023, DeFronzo R.A., 2004; Ashcroft F.M et al., 2012; Blonde L. et al., 2022).

Имеется информация об увеличении частоты раневых осложнений у пациентов с СД, что обусловлено метаболическими нарушениями. Такие факторы, как возраст, ожирение, недостаточное питание, макрососудистые и микрососудистые заболевания, могут способствовать развитию раневой инфекции и замедленному заживлению ран у пациентов с диабетом (Лисина М. А. с соавт., 2024). Замедленное заживление ран при СД является одним из основных осложнений сахарного диабета. Медленное заживление ран у больных сахарным диабетом связано с высокой токсичностью глюкозы. Подсчитано, что нарушение заживления диабетических ран встречается примерно у 25% всех пациентов с сахарным диабетом. Кроме того, гипергликемия, вызванная снижением доступности инсулина и повышенной резистентностью к инсулину, может повлиять на клеточную реакцию на повреждение тканей. При сахарном диабете существует запоздалая реакция на повреждение и нарушение функционирования иммунных клеток (Rosenberg C.S., 1990).

У больных сахарным диабетом также ухудшается стоматологическое здоровье. Существуют сведения о прорезывании постоянных зубов у детей (чаще у девочек) в более раннем возрасте. Процесс прорезывания постоянных зубов происходил при развитии гингивита (Нормуродова Р.З. с соавт., 2021; Sima C. et al., 2013).

Имеются изменения функции и структуры слюнных желез (малых и больших) и нарушение биохимического состава слюны. Слизистая оболочка полости рта под влиянием метаболических нарушений, свойственных сахарному диабету, претерпевает значительные изменения. Сухость слизистой полости рта – ксеростомия – является одним из самых известных симптомов сахарного диабета, который встречается у большинства

пациентов с хронической гипергликемией. Нарушение слюноотделения приводит к кариесу, кандидозу, галитозу и другим заболеваниям полости рта. На фоне СД в ротовой полости развиваются псевдомембранозный, острый и хронический атрофический кандидоз, красный плоский лишай, вирусный и афтозный стоматиты и др. (Наумова В.Н. с соавт., 2013; Al-Maskari A.Y. et al., 2011; Khan T., 2018; Suzuki S., 2021).

У детей с СД 2-го типа диагностировано более высокое количество кариозных поражений. У взрослых с СД 2-го типа чаще наблюдается кариес корней зубов, чаще возникают вторичные кариозные поражения. У больных СД как 1-го, так и 2-го типа чаще возникают заболевания пародонта и, как следствие, увеличивается вероятность удаления зуба. У пациентов с вышеуказанной эндокринологической патологией более высокий уровень КПУ (Скиба А.В. с соавт., 2014, 2017; Miyazaki R. et al., 2023, Khan T., 2018).

Следует также отметить, что метаболические нарушения, свойственные сахарному диабету, в сочетании с повышенной восприимчивостью к инфекциям, обусловленной нарушением защитных свойств иммунной системы, являются причиной или утяжеляют течение таких осложнений хронических заболеваний опорно-удерживающего аппарата зуба как пародонтит, периодонтит, увеличивают срок репарации тканей после оперативных вмешательств (Наумова В.Н. с соавт., Харченко Ю.А., 2013, 2016; Дерманская М.А. с соавт., 2016; Лукьяненко А.А. с соавт., 2018; Abiko Y. et al., 2010; Khan T., 2018; Yang S., 2022).

Жжение в полости рта и языке, которые бывают вследствие неврологических нарушений, ухудшают гигиену полости рта, а извращение вкуса в течение продолжительного периода времени способствует развитию гиперфагии и ожирения, ухудшающих контроль гликемии и способствующих прогрессированию поздних осложнений диабета (Вербовой А.Ф. с соавт., 2017; Присяжнюк О.В. с соавт., 2020).

Повышение содержания глюкозы в кревикулярной жидкости, изменение адгезии нейтрофилов, процессов хематаксиса и фагоцитоза при

сахарном диабете, приводят к размножению и персистенции поддесневой микрофлоры (Наумова В.Н. с соавт., 2013).

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что пародонтит чаще встречается у пациентов с неконтролируемым сахарным диабетом, чем у здоровых лиц. Многочисленные исследования продемонстрировали, что СД (типа 1 и типа 2) является установленным фактором риска развития пародонтита. Результаты исследований показывают, что СД приводит к гипертрофической реакции на пародонтальную микробиоту, а также ухудшает разрешение воспаления и восстановление, что приводит к ускоренному разрушению пародонта. По сведениям литературы, частота возникновения воспалительных заболеваний опорно-удерживающегося аппарата зуба у пациентов с СД возрастает до 51-98%. Последнее обусловлено не только обозначенными выше метаболическими и иммунологическими расстройствами, свойственными диабету, но и часто встречающейся поздней диагностикой 2-го типа диабета (Парфиненко В.А., 2021). Так, при изучении обращений пациентов города Волгограда к врачам пародонтологам, было установлено, что в 8% случаев пациенты не знали о наличии у них нарушений углеводного обмена. Диагноз сахарного диабета был установлен у них впервые при лабораторном обследовании, проведенном по назначению врача пародонтолога. Недавно было показано, что пародонтологическое лечение имеет потенциал для улучшения метаболического контроля диабета, хотя долгосрочные исследования отсутствуют (Наумова В.Н. с соавт., 2013; Валишвили А.Д. с соавт., 2019; Кулешова Е.В. с соавт., 2019; Khan T., 2018).

Имеются данные об увеличении частоты обращения пациентов с СД 2-го типа за специализированной стоматологической помощью (Ахметов С.Е. с соавт., 2021). Практически у всех пациентов с СД 2-го типа имеются те или иные воспалительные заболевания опорно-удерживающегося аппарата зуба, а также хроническая одонтогенная инфекция периапикальных тканей.

Также известно, что нарушение обмена веществ в организме, кислородное голодание тканей, дисфункция внутренних органов и систем у пациентов СД 2-го типа прямо или косвенно влияют на локальный иммунитет полости рта, способствуя развитию инфекционно-воспалительных процессов, более тяжелому течению воспалительных заболеваний, длительному заживлению послеоперационных ран (Cicmil S. et al., 2018; Radović K., 2022).

Поэтому хирургическое вмешательство в ротовой полости у пациентов с СД связано с риском развития послеоперационных осложнений (Пономарев А.А., 2017). Сосудистые, невропатические, иммунные и биохимические нарушения вносят свой вклад в измененное восстановление тканей. Несмотря на жесткий контроль уровня глюкозы и тщательный уход за ранами, прогноз их заживления довольно плохой. У больных сахарным диабетом, после удаления зубов и проведения различных хирургических стоматологических вмешательств, увеличиваются сроки заживления ран из-за ухудшения регенерации (Базилян Э.А. с соавт., 2016; Монаков Д.В. с соавт., 2016; Мулина А.А. с соавт., 2018; GuoS., 2010).

Были достигнуты успехи в различных лечебных подходах и препаратах для лечения заживления ран лунок удаленных зубов при СД. Однако большинство вмешательств все еще находятся на стадии экспериментов на животных, и вопрос о том, можно ли их внедрить в клиническую практику, все еще требует дальнейших исследований. Всё это и определило направление проводимого нами исследования медиаторов иммунорегуляторных процессов при заживлении лунки удаленного зуба у пациентов СД 2-го типа, а также выбор методов исследования (Захарова Н.Б. с соавт., 2015; Durate P.M. et al., 2014).

1.2. Цитокины – маркеры воспаления

Воспаление проявляется хорошо изученными внешними признаками: отеком, болью, гиперемией, повышением температуры, изменением функции поврежденного органа или ткани. Имеющиеся при воспалительном процессе

микрососудистые изменения проявляются в виде экссудативно-сосудистых реакций, миграции в очаг воспаления лейкоцитов, фибробластов и других клеток, участвующих в различных процессах от образования клеточных инфильтратов до процессов репарации или склерозирования тканей (Черешнев В.А. с соавт., 2001; Garlet G.P. et al., 2007, 2018; Davies L.C. et al., 2013; Smith S.G. et al., 2015).

Профилактика воспалительных заболеваний после удаления зубов особенно важна у больных СД 2-го типа. Одной из причин развития воспалительных заболеваний после удаления зубов у больных СД является дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов (Kennedy R.L. et al., 1991; Kasnak G. et al., 2019).

Разнообразные типы клеток, субклеточных элементов и органных систем вовлечены в процесс воспаления, что объясняет наличие сложных механизмов регуляции воспалительной и иммунной реактивности. Центральное место в процессе воспаления на местном и организменном уровне занимают цитокины (Черешнев В.А. с соавт., 2001; Лепилин А.В. с соавт., 2008; Vaday G.G. et al., 2001; Dinarello C.A., 2007; Schmidt-Bleek K.C. et al., 2012; Arantes R.V. et al., 2014).

Расшифровка функций этих множественных малых молекул, обнаруженных внутри клетки и в межклеточных пространствах, с их обилием и плеотрофностью изначально представляла собой сложную задачу. Достижения в области аналитической химии и молекулярной биологии позволили раскрыть патофизиологические функции этих полипептидов / белков, которые называются интерлейкинами, хемокинами, монокинами, лимфокинами и факторами роста.

Цитокины – это низкомолекулярные пептидные молекулы, важнейшей функцией которых является регулирование процессов иммуногенеза и воспаления. Изучение роли цитокинов в иммунном и воспалительном ответе – это важное направление современной иммунологии. Цитокины являются мессенджерами иммунной системы. Это небольшие секретируемые белки,

которые опосредуют и регулируют иммунную систему, воспаление и кроветворение. Они активно участвуют в иммунных реакциях во время инфекций и воспалений, защищая от таких заболеваний, как аллергия, аутоиммунитет и рак, или способствуя их развитию (Kennedy R.L. et al., 1991; Dinarello C.A., 2007; Thunell D.H. et al., 2010; Паршков В. В. с соавт., 2024).

Цитокины выполняют значимую роль при поддержании тканевого гомеостаза в норме и при воспалении (Ярилин А.А., 2010; Фрейдлин И.С., 1998). Они включают в свой состав около 100 отдельных представителей и их изоформ из различных молекулярно-генетических семейств, условно подразделяемых на ряд групп: интерлейкины (IL), колониестимулирующий фактор (CSF), ростовые факторы, трансформирующий фактор роста (TGF), хемокины, интерфероны (IFN) и др. (Arunabha R. et al., 2016; Gary S.F. et al., 2017).

Классификации цитокинов учитывают их строение, происхождение, тип цитокиновых рецепторов и функциональные характеристики. На основании биологических эффектов, выделяют следующие группы.

- 1) Интерлейкины (IL-1 – IL-18) – секреторные регуляторные белки иммунной системы, обеспечивающие в последней медиаторное взаимодействие и ее связь с другими системами организма.
- 2) Интерфероны (ИМ γ , ИФН β , ИФН γ) – противовирусные белки с выраженным иммунорегуляторным и противоопухолевым действием.
- 3) Факторы некроза опухоли (ФНО α , ФНО β , α -лимфотоксин) – цитокины с цитотоксическим и регуляторным действием.
- 4) Колониестимулирующие факторы (КСФ) – стимуляторы роста и дифференцировки гемопоэтических клеток (ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ).
- 5) Хемокины – хемоаттрактанты для лейкоцитов.
- 6) Факторы роста – регуляторы роста, дифференцировки и функциональной активности клеток, принадлежащих к разным тканям (FGFs, VEGF, EGF, TGF β) (Орадова А.Ш. с соавт., 2015).

Цитокины отличаются строением, биологической активностью и др.

При этом у них общие свойства, характерные для данного класса пептидов (Черешнев В.А. с соавт., 2001; Kasnak G. et al., 2019).

По типу вторичной структуры цитокины классифицируют на три категории: альфа-спиральные (ИФН-альфа, бета, омега, гамма; ИЛС-2, 3,4,5,6,7,9; КСФ-Г, М, GM, MGF, PDGF), бета-структурные (ILs-1 альфа, бета, TNFs-альфа, бета, FGF) и альфа+бета – структурные белки (IL-8, IFN-гамма IP-10, PF-4, ВТГ). По типу третичной структуры альфа-спиральные белки группируются в IFN- и IL-2-подобные семейства, а бета-структурные - в IL-1- и TNF-подобные семейства (Завьялов В. П., 1993).

Цитокины обеспечивают клетки способностью общаться друг с другом и управлять сложным многоклеточным поведением. Появляется понимание роли, которую цитокины играют в нормальной гомеостатической функции ткани, и того, как нарушение регуляции этих сетей цитокинов связано с патологическими состояниями. Они действуют, связываясь со специфическими рецепторами на поверхности клеток-мишеней. Это приводит к активации, пролиферации клеток, их дифференцировке или гибели. Цитокины действуют местно, по принципу сети. Работая согласованно, они вызывают каскадную реакцию, последовательно индуцируя синтез одних цитокинов другими. Такое сложное взаимодействие цитокинов друг с другом необходимо для формирования воспаления и регуляции иммунных реакций. Антагонистическое взаимодействие цитокинов также может быть негативным регуляторным механизмом контроля развития воспалительной реакции и синтеза про- и противовоспалительных цитокинов. Распространенные заболевания человека, такие как атопия / аллергия, аутоиммунитет, хронические инфекции и сепсис, характеризуются нарушением регуляции баланса про- и противовоспалительных и Т-хелперных (Th) цитокинов 1 и Th2 (Poliana M. et al., 2014; Faggion C.M. et al., 2016).

1.2.1. Провоспалительные цитокины

Противовоспалительные цитокины представляют собой ряд иммунорегуляторных молекул, которые контролируют провоспалительный цитокиновый ответ. Они продуцируются, секретируются и за счет наличия своих рецепторов действуют на иммунокомпетентные клетки на первой стадии воспалительного ответа, они запускают специфический иммунный ответ и участвуют в эффекторной фазе. Группа провоспалительных цитокинов включает: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF α , IFN γ , MIF (Тарасова И.В., 2011).

Провоспалительные цитокины продуцируются, секретируются в очаг воспаления моноцитами, макрофагами и другими клетками. В очаге, где имеются патогены, именно цитокины первыми начинают синтезировать незначительное количество местных воспалительных макрофагов. Макрофаги вносят основной вклад в потенциально патологические воспалительные процессы. Макрофаги готовы быстро производить большое количество провоспалительных цитокинов в ответ на сигналы опасности. Продукция этих цитокинов может инициировать каскад высвобождения медиаторов воспаления, что может привести к массовой деструкции тканей. Далее в воспалительном процессе эмиграции лейкоцитов из периферического кровотока % клеток-продуцентов увеличивается и их спектр расширяется. После высвобождения провоспалительных цитокинов, они инициируют высвобождение цитокинов из местных эпителиальных, эндотелиальных и лимфоидных клеток (Ярилин А.А., 2010; Marc Feldmann, 2004; McInnes I.V. et al., 2016).

Провоспалительные цитокины в основном действуют местно. При этом отвечающие за воспаление клетки могут затем мигрировать или иным образом распространять свои провоспалительные сигналы, которые продолжают сенсibilизировать или активировать окружающие ноцицепторы, первоначально находящиеся за пределами первичного ноцицептивного поля. Попадание избыточно секретируемых

провоспалительных цитокинов в циркуляцию способствует проявлению воспаления, а также стимулирует выработку цитокинов клетками, отдаленными от очага воспаления. Так инфекция вызывает сложные изменения, которые, как считается, вызваны продукцией и высвобождением провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО-альфа), интерфероны (ИНФ) и интерлейкины (ИЛ). Они регулируют местные воспалительные реакции, но также могут получить доступ к кровообращению и вызвать системные эффекты, известные под общим названием «острая фаза ответа». На уровне организма провоспалительные цитокины также могут активировать выработку белков острой фазы, приводят к гипертермии, оказывают свое действие на эндокринную и нервную системы (Ярилин А.А., 2010; Vaday G.G. et al., 2001; Benveniste E.N., 2014).

Одним из представителей провоспалительных цитокинов является интерлейкин 1 (IL-1), который подразделяется на два полипептида: интерлейкин 1 альфа (IL-1 α) и интерлейкин 1 бета (IL-1 β). IL-1 обладает большим спектром провоспалительной, метаболической, физиологической, гемопоэтической и иммунологической активности. Существующие две формы IL-1, которые являются результатами продукции разных генов, имеют похожие биологические свойства и взаимодействуют с общими рецепторами (Кутарев Ф.Л. с соавт., 2012).

Попадание различных микроорганизмов, вирусов, или повреждение тканей ведет к образованию IL-1 α и IL-1 β , необходимых для запуска локального воспаления и острофазного ответа. IL-1 продуцируется в основном моноцитами и макрофагами. Данный цитокин способен осуществлять около 50 биологических функций, на местном и системном уровнях. Мишенями служат клетки почти всех органов и тканей. Развитие воспалительного и иммунного ответов в организме напрямую зависит от IL-1. Широкий спектр биологической активности делает IL-1 одним из главных цитокинов участвующих в воспалении (Engelbreton S.P. et al., 2004;

Abdullah S.E., 2017). На местном уровне IL-1 может регулировать функции практически всех типов клеток, вовлеченных в локальное воспаление и репарацию (Варюшина Е.А., 2012).

Имеются данные, что высокий уровень глюкозы крови способствует более высокому уровню IL-1 β . Это объясняет тот факт, что гипергликемия способствует усилению воспалительной реакции, и предполагает механизм, объясняющий связь между неудовлетворительным уровнем глюкозы и деструкцией пародонта (Duarte P.M. et al., 2007; Atieh M.A. et al., 2014; Poliana M., et al., 2014).

IL-6 представляет собой вариабельно гликозилированный, секретируемый 22-27 КДА гликопротеин. IL-6 был описан как провоспалительная и противовоспалительная молекула, модулятор резорбции костной ткани, промотор гемопоэза, индуктор развития плазматических клеток, хемотаксиса лейкоцитов, активатор острофазного ответа, пролиферации Т- и В-лимфоцитов. IL-6 синтезируется разными клетками иммунной системы и вспомогательными клетками, обладающими иммунной функцией, в основном это Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги, эндотелиоциты, клетки микроглии, фибробласты. Данный цитокин оказывает разнообразное действие на многие органы и системы организма. Например, IL-6, секретируемый миоцитами, может стимулировать липолиз в жировой ткани, в то время как IL-6, полученный из адипоцитов, может индуцировать резистентность к инсулину в мышцах. В начале воспаления секретируются ФНО- α , IL-1 и IL-6. В последующем IL-6 способствует регуляции воспалительного процесса за счет способности подавлять образование ФНО- α и IL-1, активировать продукцию печенью белков острой фазы воспаления и стимулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. IL-6 можно рассматривать не только, как провоспалительный, но и как противовоспалительный цитокин. Экспрессия гена IL-6 происходит под действием вирусов, бактерий, а также других провоспалительных цитокинов

(Papanicolaou D.A. et al., 1998; Duarte P.M. et al., 2007; Edward Keystone, 2015).

Моноцитарный хемотаксический белок 1 — это цитокин, который относится к группе СС-хемокинов (β -хемокинов). Хемокины — это суперсемейство малых секретлируемых протеинов, функционирующих в качестве мессенжеров между клетками для контроля миграции и активации лейкоцитов, вовлеченных в воспалительные реакции и иммунитет. Также хемокины являются важными медиаторами во многих патологических процессах, таких как аллергическая реакция, хронические воспалительные и аутоиммунные заболевания, злокачественный рост и развитие гематопозитических клеток. MCP 1 — наиболее мощный фактор хемотаксиса моноцитов к очагам воспаления, а также Т-клеток памяти и дендритных клеток. Он продуцируется при повреждении тканей или внедрении инфекции. Повышенная секреция MCP 1 увеличивает миграцию моноцитов, увеличивает классическую поляризацию макрофагов и усиливает секрецию TNF- α . Кроме того, данный цитокин играет значительную роль в сосудистых осложнениях СД 2-го типа и в формировании резистентности к инсулину при ожирении (Колотов К.А. с соавт., 2018; Garlet G.P. et al., 2018). MCP1 секретируется моноцитами, макрофагами и дендритными клетками. Основным индуктором гена CCL2 является тромбоцитарный фактор роста (Thomas C., 2007).

Интерлейкин 8 (IL-8) относится к группе хемокинов. Его продуцируют в основном моноциты / макрофаги, фибробласты, лимфоциты, клетки эндотелия и гладкой мускулатуры. Интерлейкин 8 выполняет две основные функции. Во-первых, он индуцирует хемотаксис гранулоцитов, моноцитов / макрофагов и лимфоцитов заставляя их мигрировать в очаг воспаления, во-вторых, данный цитокин стимулирует фагоцитоз. В клетках мишенях IL-8 вызывает ряд физиологических реакций, которые необходимы для миграции и фагоцитоза. Интерлейкин участвует во внутриклеточной мобилизации Ca²⁺, хемотаксиса, экзоцитоза, респираторного взрыва. В литературе описана роль

IL-8 в иммунной защите. Также данный цитокин является мощным активатором ангиогенеза (Меняйло М.Е. с соавт., 2017).

1.2.2. Противовоспалительные цитокины.

Они ингибируют воспаление, угнетают синтез провоспалительных цитокинов, образование высокоактивных метаболитов кислорода, азота. Это IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β , IL-1RA.

Антагонист рецептора интерлейкина 1 (IL-1RA, RAIL-1) — белок человека, принадлежащий к семейству IL-1 и кодируемый геном IL1RN на 2-й хромосоме. Содержание в сыворотке здоровых доноров RAIL-1 (рецепторный антагонист IL-1) варьирует от 350 до 700 пг/мл. Продуцируется макрофагами, моноцитами, нейтрофилами, фибробластами и эпителиальными клетками. RAIL-1 связывается с рецептором к IL-1 и блокирует действие IL-1 за счет конкурентного ингибирования. Связывание IL-1RA не приводит к иницированию данных событий, так как IL-1RA не может самостоятельно индуцировать передачу сигналов. RAIL-1 подавляет биологическую активность IL-1a и IL-1b, конкурируя с ними за связывание с рецепторами. Определение концентрации RAIL-1 в крови человека может иметь диагностическое и прогностическое значение при сепсисе, ревматоидном артрите, астме и воспалительных заболеваниях. В тканях RAIL-1 синтезируется для предотвращения воспалительных реакций, вызванных IL-1. В случае неконтролируемой воспалительной реакции уровень антагониста рецептора к интерлейкину-1 недостаточен для регуляции активности интерлейкина-1 (Ярилин А.А., 2010).

Интерлейкин 4 (IL-4) – представитель противовоспалительных цитокинов, продуцирующийся в основном Т-лимфоцитами, которые относятся к субпопуляции Т-хелперов 2 (TH2). IL-4 осуществляет контроль пролиферации, дифференцировки и функций В-лимфоцитов, т.е. участвует в иммунном ответе. Он способен активировать и Т-лимфоциты, ингибирует естественные киллеры (ЕК), моноциты / макрофаги, угнетает тем самым антитело-зависимую цитотоксичность и антитело-зависимый фагоцитоз. IL-4

препятствует спонтанной и индуцированной продукции провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6, IL-8, TNF α моноцитами и макрофагами. Он оказывает иммуномодулирующие эффекты за счет опосредованного влияния на продукцию других цитокинов (Лепилин А.В. с соавт, 2008, 2015; Тарасова И.В., 2011).

Цитокины семейства IL-10 выполняют важные функции по поддержанию тканевого гомеостаза во время инфекции и воспаления посредством ограничения чрезмерных воспалительных реакций, усиления врожденного иммунитета и стимулирования механизмов восстановления тканей. IL-10 является ключевым противовоспалительным цитокином, который может ограничивать активацию иммунных клеток и выработку цитокинов в врожденных иммунных типах клеток 1. Так, потеря сигнала IL-10 приводит к опасному для жизни воспалительному заболеванию кишечника у людей, хотя точный механизм, с помощью которого сигнал IL-10 подавляет воспаление, остается неясным. Важные функции семейства IL-10 при заболеваниях подтверждаются данными многих доклинических моделей, генетических исследований человека и клинических вмешательств (Лепилин А.В. с соавт, 2008; Ерокина Н.Л. с соавт., 2011).

Большинство видов травм, в том числе и удаление зуба, ведет к повреждению кровеносных сосудов, а коагуляция является быстродействующей реакцией для инициирования гемостаза и защиты хозяина от чрезмерной кровопотери. При адгезии, агрегации и дегрануляции циркулирующих тромбоцитов внутри образующегося сгустка высвобождается большое количество медиаторов и цитокинов, включая TGF-beta, PDGF и VEGF, которые влияют на отек тканей и участвуют в инициации воспаления. (Lieberman J.R. et al., 2002)

Трансформирующий ростовой фактор бета-1 (TGF- β 1) - плеотропный и мультифункциональный цитокин, который продуцируется несколькими типами клеток, включая тромбоциты, макрофаги, лимфоциты, фибробласты, костные клетки, кератиноциты, моноциты, активированные Т- и В-

лимфоциты. TGF- β 1 является прототипом семейства факторов роста и дифференцировки TGF- β , который кодируется 33 генами у млекопитающих и включает гомо- и гетеродимеры. TGF- β 1 многофункциональный цитокин и участвует в процессах воспаления, тканеобразования и репарации. Он обладает разнообразными ролями в контроле пролиферации и дифференцировки клеток, заживлении ран и действия в иммунной системе, его ключевые роли в патологии, например, в заболеваниях скелета, развитии фиброза и рака. Данный цитокин увеличивает рост фибробластов и синтез коллагена, но при этом угнетает деление кератиноцитов. Цитокин TGF- β 1 - ингибитор клеточного деления Т- и В-лимфоцитов, естественных киллеров. Он оказывает плеiotропное действие на адаптивный иммунитет, особенно в регуляции эффекторных и регуляторных CD4(+) Т-клеточных ответов. Многие иммунные и неиммунные клетки могут продуцировать TGF- β 1, но он всегда вырабатывается в виде неактивного комплекса, который необходимо активировать для проявления функциональных эффектов. Таким образом, активация латентного TGF- β 1 обеспечивает важный уровень регуляции, который контролирует функцию TGF- β 1. TGF- β 1 угнетает пролиферацию, и функции иммунокомпетентных клеток: снижает цитотоксическую активность CTL (CD8+Т-лимфоцитов), естественных киллеров, лимфокинактивированных киллеров (LAK), ингибирует секрецию иммуноглобулинов активированными В-лимфоцитами. Рецепторы TGF- β находятся на многих тканях организма и экспрессированы на лимфоцитах, ЕК и других клетках. Противовоспалительная роль данного цитокина была показана в эксперименте (Фрейдлин И.С., 1998).

TGF-бета1, высвобождаемый в больших количествах дегранулирующими тромбоцитами, активируется из своего латентного комплекса протеолитическими и непротеолитическими механизмами. Он влияет на заживление ран от начала образования сгустка до конечной фазы отложения матрикса и ремоделирования. Активный TGF-beta1 вызывает быстрый хемотаксис нейтрофилов и моноцитов к месту раны. Аутокринная экспрессия

TGF-beta 1 лейкоцитами и фибробластами, в свою очередь, индуцирует эти клетки к генерации дополнительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкин 1 бета (IL-1 beta) и PDGF, а также хемокины, как компоненты цитокинового каскада (Lieberman J.R. et al., 2002).

Важно действие TGF- β в репарации тканей за счет стимуляции хемотаксиса воспалительных клеток и синтеза внеклеточного матрикса (выработки фибронектина и коллагена фибробластами и повышения инкорпорации этих белков во внеклеточный матрикс). TGF- β 1 действует на клеточную пролиферацию, дифференцировку и экспрессию генов всех основных типов клеток, участвующих в заживлении ран или в патогенезе различных фиброзных заболеваний. Эти действия предполагают, что TGF- β 1 участвует в более поздних стадиях репарации раны, когда происходит укрепление и ремоделирование раны.

Реакция *in vivo* местной соединительной ткани на TGF- β 1 приводит к фиброзу и ангиогенезу, что позволяет предположить, что TGF- β 1 может иметь практическое применение в восстановлении повреждений тканей, вызванных травмой, ожогами и хирургическим вмешательством. В дополнение к своим митогенным, хемотаксическим и анаболическим эффектам на внеклеточный матрикс, TGF- β 1 участвует в модуляции, как клеточной, так и гуморальной ветвей воспалительного и иммунного ответа (Фрейдлин И.С., 1998; Lieberman J.R. et al., 2002).

VEGF (Vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов имеет важное значение в регуляции ангиогенеза. Семейство молекул VEGF состоит из нескольких факторов: VEGF-A, -B, -C, -D, -E и плацентарный фактор роста (PlGF). VEGF-A, -B и PlGF — главные факторы роста кровеносных сосудов, VEGF-C и -D факторы роста необходимые для формирования лимфатических сосудов (Чехонин В.П. с соавт., 2012; Светозарский Н.Л. с соавт., 2015; Борзилова Ю.А. с соавт., 2016; Carano R.A. et al., 2003).

На сегодняшний день имеются данные, что VEGF фактор важен для адекватного функционирования сосудистой системы уже в начальной стадии онтогенеза и в ранний внеутробный период. Уровень экспрессии VEGF в сыворотке человека быстро снижается после рождения и минимален в тканях взрослого человека (Нефедова Н.А. с соавт., 2015). Однако его экспрессия возобновляется во время патологического ангиогенеза. VEGF является основным регулятором ангиогенеза в физиологии и болезнях (Гавриленко Т.И. с соавт., 2011; Ferrara N., 2004; Certelli A., et al., 2021).

VEGF – это мультифункциональный цитокин, который продуцируют макрофаги, фибробласты, лимфоциты, полиморфноядерные клетки, остеобласты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки, мезенгиальные клетки клубочков почек, тромбоциты и кератиноциты (Светозарский Н.Л. с соавт., 2015; Ferrara N., 2004; Tsutsumi Y. et al., 2005; Schipani E. et al., 2009). Множество проангиогенных факторов, включая интерлейкин-1 β стимулируют экспрессию VEGF. Действуя селективно на сосудистый эндотелий, VEGF обеспечивает его стабильность, способствует пролиферации, миграции и формированию тубул эндотелиальных клеток (Lieberman J.R. et al., 2002; Tsutsumi Y., Losordo D.W., 2005).

Таким образом, цитокины и факторы роста играют важную роль в репаративных процессах и по их содержанию можно судить о заживлении ран.

1.3. Молекулярные механизмы заживления раны после удаления зуба

Каждый зуб состоит из двух основных анатомических компонентов: коронки и корня. В центре зуба расположена сильно васкуляризованная пульпа, окруженная дентином и, в области коронки, эмалью. Дентин корня покрыт цементом. Соединение между этими компонентами на границе коронки и корня называется цементно-эмалевым соединением. При этом корень окружен периодонтальной связкой (волокнуистой соединительнотканной структурой), которая соединяет цемент корня с альвеолярной костью. Нервы и кровеносные сосуды входят в апикальное

отверстие зуба, обеспечивая иннервацию и кровоснабжение. Дентин окружает пульповую камеру, которая содержит одонтобласты, клетки пульпы, нервы и кровеносные сосуды. При удалении зуба оказывается значительное воздействие на метаболизм и морфологию пародонтальных тканей, активируются механизмы репарации, аналогичные процессам, развивающимся при формировании новой ткани (Насирова С.Н. с соавт., 2018; Cardaropoli G. et al., 2003). Эти изменения в месте удаления зуба могут быть связаны с потерей волокон периодонтальной связки, пучковой кости и потерей кровоснабжения. Они создают серьезные проблемы при восстановительном лечении, поскольку рецессия мягких тканей и резорбция щечной пластинки определяют анатомический профиль лунки и могут влиять на процессы регенерации тканей (Couso-Queiruga E. et al., 2020; Eljan N.A. et al., 2001).

Удаление зуба вызывает сложные и комплексные локальные изменения в окружающих твердых и мягких тканях. Эти локальные изменения возникают для закрытия раны лунки и восстановления гомеостаза тканей и называются «заживлением лунки». Клинические и экспериментальные исследования показывают, что процесс заживления лунки способствует уменьшению исходной ширины гребня до половины от начального объема, большей резорбции кости на вестибулярной стороне, чем на оральной, и большей редукции альвеолярной кости в области моляров. Удаление зуба, которое кажется простой и понятной хирургической процедурой, следует рассматривать не только клинически, в поиске будущих вариантов замены зуба, но и на молекулярном уровне.

После удаления зуба образуется открытая рана в мягких тканях и кости челюсти. Процесс заживления лунки ряд авторов разделяет на три последовательные и часто перекрывающиеся фазы: воспалительную; пролиферативную; и моделирование / ремоделирование. Другие исследователи процесс заживления лунки зуба, как и других ран, делят на четыре фазы: коагуляция, воспаление, разрастание и восстановление (Guo S.,

Dipietro L.A., 2010). Острая воспалительная реакция в тканях десны в течение 24–48 часов после удаления зуба вызывает инфильтрацию полиморфноядерных лейкоцитов в область воспаления. Эти клетки создают первичную систему защиты в пародонте и их выход в десневую борозду через соединительный эпителий - непрерывный процесс (Matthews J.V. et al., 2007). Полиморфноядерные лейкоциты имеют короткий жизненный цикл. В воспаленных тканях происходит расширенное рекрутирование полиморфноядерных лейкоцитов и их отсроченный апоптоз (Olsen I., Hajishengallis G., 2016), характеризующий нарушение их антибактериальной функции на фоне длительной активации иммунного ответа (Sochalska M., Potempa J., 2017). Макрофаги пародонтальной ткани образуются в основном из циркулирующих моноцитов (Paradopoulos G. et al., 2017). Воспаление тканей пародонта связано с усилением фенотипов как M1, так и M2 макрофагов. При этом, фенотипическое переключение M2 на M1 считается критическим механизмом, способствующим повреждению тканей пародонта, включая потерю альвеолярной кости. Воспалительные макрофаги продуцируют и секретируют большую группу цитокинов (IL-1 β , IL-23, IL-6, TNF- α) и матриксных протеиназ, участвующих в остеокластогенезе и деградации коллагена (Davies L.C. et al., 2013; Garlet G.P., Giannobile W.V., 2018).

В десне наиболее распространенным видом лимфоцитов являются CD4+ Т-клетки, за которыми следуют CD8+ Т-клетки, которые в дальнейшем подгруппируются в Th1, Th2, Th17, Th9, регуляторные и нетрадиционные $\gamma\delta$ Т-клетки. Th17 клетки относят к одному из основных регуляторов ответа Т-клеток и резорбции костной ткани пародонта (Cheng W.C. et al., 2014). Резидентные клетки периодонта (кератиноциты, фибробласты, дендритные клетки и остеобласты) инициируют врожденный и регулируют адаптивный иммунный ответ (Scher J.U. et al., 2012). Кератиноциты могут продуцировать и секретировать, в том числе, провоспалительные цитокины, хемокины и ангиогенетические белки (Kasnak G. et al., 2019). Фибробласты ответственны за синтез новых коллагеновых пучков, и они удаляют старый коллаген путем

секретирования матриксных металлопротеиназ. Сверхэкспрессия последних может индуцировать высвобождение цитокинов и хемокинов из внеклеточного матрикса или расщеплять цитокины и прерывать сигнальные каскады иммунного ответа (Sorsa T. et al., 2006; Cavalla F. et al., 2017). Также в пародонте присутствуют и дендритные клетки, функционирующие как фагоциты и антигенпрезентирующие клетки (Song L. et al., 2018). В условиях развития воспалительного процесса дендритные клетки созревают и мигрируют в лимфатические узлы для активации CD4⁺ Т-клеток (Campbell L. et al., 2016; Alvarez C. et al., 2018), а также поляризации Th1, Th2, Th17 и В-клеток (Kurgan S., Kantarci A., 2018).

Формирование кровяного сгустка описывается, как фундаментальный этап для начала заживления ран, поскольку тромбоциты, образующие сгусток, несут ряд факторов роста (Konnecke I. et al., 2014). По мере развития процесса заживления, сгусток крови постепенно реабсорбируется и замещается грануляционной тканью, гистологически охарактеризованной, как временный внеклеточный матрикс, населенный многочисленными воспалительными клетками, что связано с заметной пролиферацией фибробластов и эндотелиальных клеток (Okamoto T., Vasconcelos Fialho A.C., 1990; Cardaropoli G. et al., 2003; Kanyama M. et al., 2003). Процесс заживления лунки удаленного зуба также сопровождается развитием местной воспалительной иммунной реакции, влияющий на исход процесса заживления и восстановление костной ткани (Rodrigues M.T. et al., 2011; Schmidt-Bleek K. et al., 2012). С молекулярной точки зрения, начальные этапы восстановления кости характеризуются пиками экспрессии факторов роста, участвующих в пролиферации и дифференцировке фибробластов, остеобластов и эндотелиальных клеток. Факторы роста, такие как TGF- β 1 и FGF-2, могут нести ответственность за стимулирование пролиферации и активации фибробластов, которые играют важную роль в синтезе временного матрикса грануляционной ткани (Lieberman J.R. et al., 2002). Экспрессия ферментов ремоделирования матрикса, матриксных протеиназ, играет

активную роль в миграции воспалительных клеток, деградации и remodelировании белков внеклеточного матрикса, а также в процессах ангиогенеза (Vu T.H, Werb Z., 2000; Page-McCaw A. et al., 2007). Ангиогенный ответ может поддерживаться повышенной экспрессией VEGF-A, основного проангиогенного фактора, который действует как мощный стимулятор пролиферации эндотелиальных клеток (Carano R.A., Filvaroff E.H., 2003; Schipani E. et al., 2009; Arantes R.V. et al., 2014). Также важно подчеркнуть повышенную экспрессию провоспалительного цитокина TNF α . TNF α - классический индуктор миграции воспалительных клеток (Sedgwick J.D. et al., 2000; Vaday G.G. et al., 2001; Garlet G.P. et al., 2007), и, следовательно, его присутствие может объяснить приток лейкоцитов к грануляционной ткани во время заживления.

Последовательность сменяющихся фаз заживления, характеризуется образованием сгустка, миграцией и пролиферацией мезенхимальных стволовых клеток, образованием грануляционной ткани с воспалительным инфильтратом, ангиогенезом, пролиферацией фибробластов и синтезом коллагена. И, наконец, происходит формирование кости с последующим remodelированием. Несмотря на широко известные доказательства участия локальной иммунной системы в процессе заживления лунки удаленного зуба, большинство исследований в данной области сосредоточено на исследовании хронических воспалительных состояний. Влияние иммунных медиаторов воспаления на процесс заживления изучено недостаточно, что требует дальнейших исследований в этой области.

При диабете нарушается заживление ран как мягких, так и твердых тканей. Диабет негативно влияет регенерацию костной ткани. Сложные физиологические изменения, связанные с диабетом, часто проявляются в иммунологических реакциях при повреждении и восстановлении, что так же будет отражаться на заживлении лунки удаленного зуба. У больных с СД 2-го типа часто наблюдается замедленное заживление лунки после удаления зуба. Замедленное заживление часто связано с aberrантной воспалительной

реакцией, управляемой либо провоспалительными M1, либо противовоспалительными M2 макрофагами. Однако точный механизм ослабленного заживления лунки зуба остается неясным. Замедленное заживление диабетических ран связывают с отсутствием хемокинов, аномальной воспалительной реакцией, отсутствием ангиогенеза и образования эпителия, а также дисфункцией фибробластов. При этом, несмотря на доступность в настоящее время многочисленных исследований, подтверждающих замедленное заживление ран при диабете, детальное понимание механизма, включая вовлеченные факторы и их роль, все еще необходимо раскрыть (Mangrulkar S., et al., 2009; Kang M. et al., 2021; КоКІ et al., 2021).

1.4. Физиолечение, как метод профилактики и лечения воспалительных заболеваний

Физическое лечение и реабилитация играют важную роль в восстановлении и поддержании организма человека во время и после различных заболеваний. Методы физиотерапии в настоящее время широко доступны в клинической практике. В основе современной физиотерапии лежат обширные научные исследования. Это отдельные учебная дисциплина и клиническая специальность. В системе организации медицинской помощи в России определены направления научного и практического развития физиотерапии. Физическую терапию можно в широком смысле определить, как восстановление функций, и она включает оценку, лечение и реабилитацию.

В настоящее время физиотерапия использует естественные и индуцированные физические факторы. Лечебный эффект создается за счет постепенного проникновения физических факторов в ткани (Макарова Е.В., 2012; Федорцев Л.С. с соавт., 2016; Isolan C. et al., 2021). Данные физические воздействия обеспечивают длительный накопительный эффект (Абрамович С.Г., 2014; Зафаров Р.Р., 2016; Шустов М.А. с соавт., 2019).

Физические факторы успешно применяются для профилактики, диагностики и лечения заболеваний стоматологического профиля (Киричук В.Ф. с соавт., 2003, 2005; Лепилин А.В. с соавт., 2007, 2009, 2010, 2017; Бахтеева Г.Р. с соавт., 2014; Вырмаскин С.И. с соавт., 2014; Erokina N.L. et al., 2018; Lepilin A.V. et al., 2018). Данные методы применимы до и после хирургического вмешательства. Одним из методов физиотерапевтического лечения является лазеротерапия (Теймурова З.Р. с соавт., 2021). Лазеротерапия – разновидность физиотерапевтического лечения, при котором используется низкоэнергетическое лазерное излучение с лечебно-профилактической целью (Лепилин А.В. с соавт., 2008, 2010, 2018; Гринев А.В. с соавт., 2016; Ерокина Н.Л. с соавт. 2019; Доменюк Д.А. с соавт., 2020; Ермольев С. Н. с соавт., 2024; Ji-Hua Lee et al., 2018).

Одной из разновидностей лазеротерапии является низкоинтенсивная лазерная терапия, называемая лазерной биостимуляцией. Уровень мощности её излучения при воздействии на ткани находится намного ниже уровня наступления физических изменений (гипертермия, коагуляция, удаление ткани) в биотканях. Лазерное излучение задействует разные механизмы, влияющие на человеческий организм на клеточном и системном уровнях. Приведенный ранее механизм создает терапевтической эффект (Скобелкина О.К., 1997; Абрамович С.Г., 2014; Карнаухов И.С. с соавт., 2021; Maurizio Ferrante et al., 2013; Surendranath P. et al., 2013; Surendranath P., 2013; Domah F. et al., 2021).

Лазеротерапия, как направление физиотерапевтического лечения берет начало с конца 60-х годов прошедшего столетия. Значительный вклад в ее развитие внесли советские и российские ученые В.И.Козлов, Г.И.Клебанов, В.М.Инюшин, Н.Ф.Гамалей, М.А.Каплан, Л.Я.Мазо, Г.М.Капустин, И.М.Корочкин, О.К.Скобелкин, Т.И.Кару, А.К.Полонский. На сегодняшний день накоплен большой опыт использования НИЛТ в медицине, даже несмотря на не полное изучение механизмов, которые лежат в основе его действия. На рубеже столетий произошел прорыв: американская Food and

Drug Administration (FDA) разрешила для использования в клинической практике низкоинтенсивную лазерную терапевтическую аппаратуру. Эту аппаратуру начали производить и внедрять в медицинскую практику некоторые европейские страны.

В 1974 г. на серийное производство и применение в медицинской практике, по решению МЗ СССР, получил разрешение первый аппарат лазерной терапии. Анализ данных литературы показывает, что с того времени регистрацию прошли более сотни аппаратов лазеротерапии, были утверждены десятки методик клинического применения НИЛИ. Лазерную терапию применяют врачи разных специальностей. Исследования по применению лазера в стоматологии начались в 1964 году. «Лечебное действие лазерного света складывается из совокупности его сочетанного биологического воздействия на всех уровнях: субклеточном, клеточном, тканевом, системном и на интегральном уровне целостного организма» - писал А.А. Прохончуков (1994).

Доказано, что увеличение синтеза нуклеиновых кислот (дезоксирибонуклеиновая кислота, рибонуклеиновая кислота) в ядрах клеток происходит под действием излучения лазера. Также отмечается увеличение активности ферментов, улучшается обмен кислорода и углекислого газа между клетками организма, активируются окислительно-восстановительные реакции (ОВР). Данная физиопроцедура, в основе, которой лежит воздействие концентрированного пучка света, усиливает фотобиологические процессы, происходит увеличение пролиферации и дифференцировки клеток, активируются регенеративные процессы в клетках, отмечается расширение сосудов микроциркуляторного русла, нормализуется кровообращение, улучшается трофика тканей, все это оказывает противовоспалительное действие. Лазеротерапия оказывает бактерицидное действие за счет способности вызывать разрушение оболочки микроорганизмов, анальгезирующее действие - за счет периферического афферентного блока происходит снижение болевой чувствительности. Положительное

воздействие лазерного излучения на системы гуморального и клеточного иммунитета доказано многими исследованиями (Bianchide Moraes M. et al., 2020; Abdel Hamid M.A. et al., 2021).

В настоящее время использование лазера в медицине и, в частности, в стоматологической практике, сосредоточено на использовании красного ($\lambda = 630\text{--}650$ нм) и инфракрасного ($\lambda = 800\text{--}1200$ нм) низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ). Красное лазерное излучение (КЛИ) проникает на глубину 1-2 см, его можно использовать для лечения поверхностно расположенных воспалительных процессов. Инфракрасное лазерное излучение (ИКЛИ) проникает на глубину – 4-6 см и применяется для лечения более глубоких патологических процессов. Лазер низкого уровня из красного и ближнего инфракрасного диапазона хорошо соответствует характерным уровням энергии и поглощения соответствующих компонентов дыхательной цепи. Эта лазерная стимуляция оживляет клетку за счет увеличения производства митохондриальной АТФ (аденозин-трифосфат). Стимуляция процесса заживления и облегчение боли являются одними из самых популярных применений лазеротерапии в стоматологии (Лепилин А.В. с соавт., 2017; Карнаухов И. С., Честных Е. В., 2021).

Лазеротерапия по-прежнему требует более глубокого понимания механизма ее действия путем проведения более качественных рандомизированных клинических испытаний. Перспективным представляется использование лазерного излучения с большей глубиной проникновения для профилактики и лечения воспалительных осложнений в костной ткани челюстей, в частности для профилактики воспалительных осложнений после удаления зубов. При этом необходимо использовать подходящие маркеры для мониторинга эффектов, которые доступны для исследования по возможности с помощью неинвазивных процедур, позволяющих транслировать их в клиническую визуализацию. Необходимо достичь хорошей чувствительности биомаркеров, чтобы отслеживать функциональные изменения, вызванные лазерным облучением.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследованных больных

Всего обследовано 100 человек, у 75 из которых диагностированы воспалительные заболевания периодонта – хронический фиброзный периодонтит, потребовавший экстракции зуба. У 50 из 75 обследованных пациентов с хроническим периодонтитом имелись нарушения углеводного обмена – СД 2-го типа. Остальные 25 пациентов с хроническим периодонтитом по результатам проведённого лабораторного исследования расстройств углеводного обмена не имели.

Лечение пациентов с хроническим периодонтитом проводилось в период с 2017 по 2022 год в МУЗ ГKB №9 г. Саратова. Больные с хроническим периодонтитом в сочетании с сахарным диабетом находились в одинаковых условиях стационарного режима, наблюдение продолжалось и после выписки пациентов на амбулаторное лечение. Лечение пациентов группы сравнения, с хроническим периодонтитом без нарушения углеводного обмена, проводилось в стоматологической поликлинике Университетской клинической больницы № 1 им. С.Р. Миротворцева СГМУ.

Все обследованные лица были разделены на 4 группы (табл. 1). В первую основную группу вошли 25 пациентов с хроническим периодонтитом и сахарным диабетом 2-го типа, получавшие в послеэкстракционном периоде физиотерапевтическое лечение – лазеротерапию с использованием аппарата «Интрадонт». Сравнение проводилось с больными (25 человек), страдающими хроническим периодонтитом на фоне СД 2-го типа, но не получавшими физиотерапевтического лечения в послеэкстракционном периоде – вторая группа. Для сравнения была также взята третья группа, в которую вошли 25 пациентов без нарушения углеводного обмена, которым проводилось удаление зубов по поводу хронического периодонтита. В четвёртую группу вошли 25 добровольцев, практически здоровых людей.

Таблица 1

Распределение обследованных лиц по группам

№ группы	характер патологии	лечение	число обследованных
1	больные хроническим периодонтитом и СД 2-го типа	удаление зуба, лазеротерапия	25
2	больные хроническим периодонтитом и СД 2-го типа	удаление зуба	25
3	больные хроническим периодонтитом без нарушений углеводного обмена	удаление зуба	25
4	здоровые	нет	25

Среди больных с хроническим периодонтитом было 42 мужчины и 33 женщины. Возраст обследованных находился в пределах от 45 до 59 лет, что соответствует среднему возрасту классификации Всемирной организации здравоохранения. Это обусловлено тем, что СД 2-го типа чаще наблюдается у людей среднего и пожилого возраста. Для формирования однородных групп и исключения влияния на результаты исследования дополнительных факторов, лица пожилого возраста в исследование не включались. Средний возраст обследованных составил $55 \pm 0,5$ лет. Пациенты в группах имели однотипное поражение тканей периодонта – хронический фиброзный периодонтит. Они были сопоставимы по возрасту, полу, длительности и тяжести течения СД 2-го типа.

Критерии исключения из исследования:

– СД 1-го типа

- СД 2-го типа в стадии декомпенсации;
- сопутствующие заболевания (тяжело протекающие заболевания сердечно-сосудистой системы, такие как ишемическая болезнь сердца с тяжёлыми расстройствами сердечного ритма, сердечной недостаточностью с нарушенной фракцией выброса, стенокардией, инфарктом миокарда; почечная и печеночная недостаточность, цирроз печени, злокачественные образования, состояние иммунодефицита, заболевания крови, гипертиреоз);
- эпилепсия или судорожная готовность;

Все больные подписывали согласия на получение медицинской помощи: удаление зуба, физиотерапевтическое лечение, информированное согласие пациента (участника исследования).

2.2. Клинические методы исследования

Всем обследованным проводился специальный стоматологический осмотр и дополнительные методы исследования. Клиническое обследование начиналось со сбора анамнеза. Так же выясняли, проводилось ли раньше физиотерапевтическое лечение.

Осмотр полости рта включал визуальную оценку слизистой оболочки. Заполняли зубную формулу, определяли форму, величину и количество зубов, состояние их твердых тканей.

Клиническое состояние полости рта оценивали с помощью индекса гигиены, индекса КПУ (К – количество кариозных зубов, П – пломбированных, У – удаленных).

В качестве индекса гигиены использовался индекс Грина-Вермиллиона. Метод является упрощенным способом гигиенического индексирования, при котором определяют объем налета без вспомогательных красителей. Изучаются поверхности 6-и зубов: вестибулярная у 11, 31; щечная у 16, 26; язычная у 36, 46.

Коды и критерии зубных отложений:

- 0 – наслоений нет;
- 1 – мягкий зубной налёт, на не более 1/3 плоскости зуба;

2 – тонкое наложение на менее 2/3, но более 1/3 поверхности зуба;

3 – мягкий налёт, на более 2/3 плоскости зуба.

Оценка зубных камней:

0 – конкрементов нет;

1 – наддесневое отложение, на не более 1/3 плоскости зуба;

2 – образование над десной, покрывающее от 1/3 до 2/3 плоскости зуба;

3 – наддесневое наложение, на более 2/3 плоскости зуба.

Формула для расчета:

$$\text{ИГР-У} = \frac{\text{СУММА ЗНАЧЕНИЙ НАЛЕТА}}{\text{КОЛИЧЕСТВО ПОВЕРХНОСТЕЙ}} + \frac{\text{СУММА ЗНАЧЕНИЙ КАМНЯ}}{\text{КОЛИЧЕСТВО ПОВЕРХНОСТЕЙ}}$$

Интерпретация индекса (значения ИГР-У уровень гигиены):

0,0-1,2 – хороший

1,3-3,0 – удовлетворительный

3,1-6,0 – плохой

Значения показателей зубного налета (уровень гигиены):

0,0-0,6 – хороший

0,7-1,8 – удовлетворительный

1,9-3,0 – плохой

Интенсивность кариеса – определяется по среднему значению индексов КП зубов, полостей (КПп) и поверхностей. Для постоянных зубов индекс КПУ зубов, полостей (КПУп) и поверхностей (КПУп)

К- кариес, П – пломба, У – удален. Сумма К + П + У

ВОЗ предлагает следующие уровни оценки интенсивности кариеса зубов по индексу КПУ или КП:

менее 1,5 – очень низкая;

до 6,2 — низкая;

до 12,7 — умеренная;

до 16,2 — высокая;

свыше 16,3 – очень высокая.

Рентгенологическое исследование включало прицельные внутриротовые контактные рентгенограммы зубов. Этот метод лучевой диагностики является основным способом исследования состояния зубов. Он выполнялся на специальном дентальном рентгеновском аппарате. Для внутриротовых контактных снимков использовалась рентгеновская пленка – 2,0х3,0см, упакованная в светонепроницаемые стандартные пакеты. Внутриротовая контактная рентгенограмма позволяла оценить состояние околоверхушечных тканей – расширение или деформацию периодонтальной щели, степень атрофии костной ткани.

2.3. Лабораторные методы исследования

2.3.1. Исследование уровня цитокинов в кревikuлярной жидкости и содержанием лунок удаленных зубов

Материалом для исследования уровня цитокинов служила кревikuлярная жидкость здоровых людей и жидкостная часть содержимого лунок удаленных зубов. Для забора использовались бумажные, абсорбирующие, стерильные штифты (Absorbent Paper Points, № 25). Последовательно два штифта погружали в зубодесневую борозду и лунку удаленного зуба до их полного пропитывания. Затем в течение 100 – 120с переносили пропитанные штифты в пробирки типа Eppendorff, с 1000 мкл 0,155М раствора хлорида натрия и 0,2% биоцида ProClin серии 300, стабилизирующем содержание в получаемом экстракте определяемых цитокинов. При аналитическом взвешивании бумажных шифтов после их полного пропитывания, установлено, что среднее количество сорбируемой ими жидкости составляет $5,0 \pm 0,05$ мг. Получали растворы с образцами кревikuлярной жидкости и отделяемым из лунок зубов в разведении 1:100, которые замораживали при -40°C и хранили до проведения анализа.

Определение уровня цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP1, RAIL-1 и фактора роста VEGF проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реагентов АО Вектор-Бест, Новосибирск. Для исследования TGF- β 1 применяли трех-стадийный

«сэндвич»-вариант ИФА с использованием моно- и поликлональных антител (R&D Systems, Великобритания).

Исследования проведены в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации.

2.3.2. Оценка лунок удаленных зубов

В ходе исследования оценивались клинические параметры: гиперемия, отек слизистой, боль в области удаленного зуба, сроки эпителизации лунки зуба.

При оценке гиперемии в области удаленного зуба оценивалась гиперемия десны в 3-х зонах: краевая (маргинальная десна), прикрепленная десна, переходная складка.

Болевой симптом оценивался с помощью анкетирования пациентов при помощи вербальной ранговой шкалы боли на 1, 5, 10 день. Пациент должен был поставить точку там, где, как он чувствует, располагается его боль:

- 0 см – боли нет;
- от 0,1 до 1,9 см – слабая боль;
- от 2,0 до 3,9 см – умеренная боль;
- от 4,0 до 5,9 см – сильная боль;
- от 6,0 до 7,9 см – очень сильная боль;
- от 8,0 до 10,0 см – нестерпимая боль.

Так же отмечали сроки полной эпителизации лунки зуба.

2.3.3. Лабораторные исследования сахарного диабета

При обследовании пациентов с СД 2-го типа руководствовались приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 11.12.2007г. № 748 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с инсулиннезависимым сахарным диабетом (2-й тип). Для оценки степени компенсации углеводного обмена у наблюдавшихся пациентов с сахарным диабетом исследовали содержание в крови гликированного гемоглобина, являющегося «золотым стандартом» оценки гликемического

контроля и интегрально отражающего уровень гликемии натощак и в постпрандиальный период за последние три месяца. Для исследования использовался биохимический анализ капиллярной крови, забираемой из пальца (анализатор BIOSEN_Cline). Количество подсчитывалось в процентной концентрации от всего гемоглобина в крови.

Также до проведения операции удаления зуба ориентировались на среднее значение уровня глюкозы крови (mmol/L), для этого данный исследовался показатель в динамике.

Наличие или отсутствие дислипидемии у пациентов с СД 2-го типа оценивалось по содержанию в крови таких показателей как:

- холестерин
- холестерин липопротеидов невысокой плотности
- холестерин липопротеидов высокой плотности
- триглицериды

При исследовании мочи обращали внимание на наличие кетонурии и микроальбуминурии.

2.4. Методы лечения

подавляющее большинство пациентов с СД 2-го типа получали таблетированные сахароснижающие препараты, преимущественно группы бигуанидов и сульфонилмочевины.

Удаление зубов выполнялось по стандартной методике под местной анестезией раствора Бриликаина (Артикаин 4%) - 1,7 – 3,4 мл. Удаление осуществлялось с минимальной травмой десны и костной ткани, без разреза слизистой оболочки, без использований долота и бормашины. После удаления в лунке формировался кровяной сгусток.

В послеэкстракционном периоде у 25 больных использовался физиотерапевтический аппарат ИК-лазерный «Интрадонт». В основе лечебного действия аппарата лежит низкоинтенсивное импульсное излучение полупроводникового лазера инфракрасного спектрального диапазона высокого уровня мощности.

Облучение постэкстракционных лунок проводили с внешней поверхности челюсти, устанавливая в проекции лунки сканирующий излучатель аппарата «Интрадонт».

2.5. Методы статистической обработки материала

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакетов программ «EXCEL» и IBM SPSS Statistic версии 23.0.0.0.

При описании количественных показателей, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое и среднее квадратичное отклонение ($M \pm m$), при описании количественных показателей, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали медиану и интерквартильный интервал [Me (25-й перцентиль; 75-й перцентиль)] нижний и верхний квартиль (Q1-Q3).

Для независимых групп достоверность различий при нормальном распределении оценивалась по t-критерию Стьюдента. При неравномерности распределения данных, и в малочисленных выборках при сравнении средних значений использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для исследования связи признаков рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (r).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

Особенности заживления лунок зубов у больных сахарным диабетом 2 типа

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Рис. 1. Дизайн исследования



3.1. Характеристика обследованных групп

Обследуемые лица подбирались путем случайной выборки. С учетом изучения медиаторов иммунорегуляторных процессов в жидкостях полости рта (кревикокулярной жидкости и содержимом лунки зуба), мы обследовали пациентов, у которых гигиеническое состояние полости рта было удовлетворительное, о чем свидетельствовали данные показателя индекса

гигиены, значения которого, как и показателя КПУ в группах достоверно не отличались (табл. 2)

Таблица 2

Показатели ГИ и индекса КПУ в обследуемых группах

показатель	здоровые	пациенты без общесоматической патологии, которым проводилось удаление зубов	больные СД 2-го типа, которым проводилось удаление зубов	больные СД 2-го типа, которым проводилось удаление зубов и лазеротерапия
ГИ (M ± m)	1,9 ± 0,08	2,0 ± 0,08	2,2 ± 0,07	2,2 ± 0,07
p ₁		< 0,05	< 0,05	< 0,05
p ₂			< 0,05	< 0,05
p ₃				< 0,05
КПУ (M ± m)	18 ± 0,52	17 ± 0,38	23 ± 0,47	24 ± 0,43
p ₁		< 0,05	> 0,05	> 0,05
p ₂			> 0,05	> 0,05
p ₃				< 0,05

p₁ – достоверность относительно группы здоровых

p₂– достоверность относительно группы пациентов без сопутствующей патологии, которым проводилось удаление зубов

p₃– достоверность относительно группы больных сахарным диабетом, которым проводилось удаление зубов

Обследование пациентов с СД 2-го типа.

У всех больных сахарным диабетом, участвовавших в исследовании, был диабет 2-го типа, начальная стадия заболевания. Давность заболевания варьировала от 3 до 10 лет, в среднем – 6,2 ± 1,1 лет. При распределении в

группах они не отличались по тяжести заболевания. Клиническая характеристика обследованных 50 пациентов с СД 2-го типа представлена в таблице 3.

Таблица 3

Клиническая характеристика больных СД 2-го типа

Признаки	1 группа (n = 25)			2 группа (n = 25)			p
	мужчины	женщины	в среднем	мужчины	женщины	в среднем	
ИМТ (кг/м ²)	31,2 ± 0,37	34,4 ± 0,43	32,8 ± 0,42	30,8 ± 0,42	33,1 ± 0,71	31,95 ± 0,45	< 0,05
Длительность диабета (годы)	5 ± 0,33	7,2 ± 0,39	6,1 ± 0,33	5,5 ± 0,31	7,4 ± 0,43	6,45 ± 0,32	< 0,05
Гликированный гемоглобин (%)	7,1 ± 0,02	7,2 ± 0,02	7,15 ± 0,02	7,0 ± 0,02	7,2 ± 0,03	7,1 ± 0,02	< 0,05
Ретинопатия, n	2	1	1,5	3	2	2,5	
Нефропатия, n	3	3	3	2	3	2,5	
Периферическая нейропатия, n	2	1	1,5	2	3	2,5	

p – достоверность между группами больных сахарным диабетом.

Целевой уровень гликированного гемоглобина для больных СД 2-го типа не имеющих атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и риска тяжёлой гипогликемии, согласно клиническим рекомендациям «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» 2019г., был ниже $7,1 \pm 1,0\%$.

Средний уровень глюкозы крови (mmol/L) находился в интервале 6,7–9,1 ммоль/л

Дислипидемия отсутствовала:

холестерин $\leq 4,5$ ммоль/л

холестерин липопротеидов низкой плотности $\leq 2,5$ ммоль/л

холестерин липопротеидов высокой плотности $\geq 1,0$ ммоль/л

триглицериды $\leq 1,7$ ммоль/л.

Кетонурия у всех обследованных пациентов отсутствовала.

У некоторых пациентов отмечалась микроальбуминурия (20–150 мг/л).

Таким образом, операция удаления зуба проводилась пациентам с компенсированной формой СД 2-го типа.

3.2. Динамика клинических показателей и уровня цитокинов в лунках удаленных зубов у пациентов с хроническим периодонтитом без общесоматической патологии

Для определения параметров нормального заживления лунки удаленного зуба нами были обследованы 25 человек, не имеющих сопутствующих заболеваний. В то же время само удаление зуба является травматическим воздействием и протекающие в лунке репаративные процессы обуславливают особенности активности биологических маркеров в ране. Поэтому на первом этапе исследования, для определения параметров нормального заживления лунки удаленного зуба, мы сравнили содержание определяемых нами лабораторных показателей (цитокинов, хемокинов, факторов роста) с их содержанием в кревиколярной (десневой) жидкости здоровых людей. Для этого были обследованы 25 добровольцев без общесоматической патологии.

Для оценки активности репаративных процессов, протекающих в лунке удаленного зуба, нами использовалось жидкостное содержимое лунки. Забор материала проводился на следующий день после удаления и на пятые сутки после операции удаления зуба. Изучение жидкостной составляющей лунки зуба в более поздние сроки не представлялось возможным, так как, при нормальном заживлении, в более поздние сроки эпителизация лунки не позволяла провести забор изучаемого материала, а для сравнительной оценки

активности репаративных процессов в группах мы придерживались однотипного протокола исследования.

Для определения количественных характеристик параметров, характеризующих нормальное заживление лунок зубов у пациентов с хроническим периодонтитом без общесоматической патологии, мы изучали клинические показатели, такие как наличие и выраженность боли, гиперемии слизистой оболочки, сроки эпителизации лунки зуба.

Таблица 4.

Динамика клинических показателей, характеризующих течение раневого процесса при нормальном заживлении

Клинический показатель	Выраженность проявлений	Сроки обследования (число пациентов)			
		1 сутки		5 сутки	
		абс.	%	абс.	%
Боль	отсутствие	16	64	25	100
	слабая	9	36	0	0
	умеренная	0	0	0	0
	сильная	0	0	0	0
Гиперемия	отсутствие	18	72	25	100
	маргинальной десны	7	28	0	0
	маргинальной и прикрепленной десны	0	0	0	0

Клинические показатели, характеризующие нормальное заживление лунок у здоровых людей, были следующими. По данным вербальной ранговой шкалы, у пациентов без сопутствующей патологии после удаления зуба у 64% отмечалось отсутствие болей, 36% отмечали слабую боль. На 5-й день все пациенты вышеуказанной группы отмечали отсутствие боли в области удаленного зуба. При осмотре на следующий день после удаления и оценки

гиперемии в области удаленного зуба у 72% больных гиперемии десны не было, у 28% пациентов определялась гиперемия маргинальной десны. На 5-й день после удаления у всех обследованных этой группы слизистая оболочка в области удаленного зуба была физиологической окраски (табл. 4).

У всех пациентов лунка зуба была выполнена сгустком, который, как и положено при нормальном заживлении, постепенно замещался грануляционной тканью. Одновременно с замещением кровяного сгустка грануляционной тканью происходило разрастание эпителия со стороны десневого края. Наличие краевой эпителизации у 68% пациентов отмечалось на 5-й день, у 32% – на 7-й день. Полная эпителизация наблюдалась на 13-й день у 80% и на 15-й день у 20% пациентов.

В этой группе пациентов воспалительные осложнения при заживлении лунки зуба мы не наблюдали.

Результаты исследования полученных образцов отделяемого из кревикулярной жидкости и лунки удаленного зуба представлены в таблице 5.

Уже на первые сутки после удаления в лунке происходит активация первичной защитной системы тканей пародонта, основными участниками которой становятся нейтрофилы, макрофаги и лимфоциты. Основные участники заживления, непрерывно выходящие в участки поврежденной ткани пародонта нейтрофилы, выделяя антимикробные пептиды и такой хемокин как IL-8, достаточно быстро погибают через апоптоз. Апоптотические полиморфноядерные нейтрофилы фагоцитируются из тканей макрофагами, выделяющими IL-1 β , IL-6, MCP1, и выводятся через лимфатическую систему. Эти процессы приводят к накоплению в отделяемом из лунки удаленного зуба высоких концентраций основных провоспалительных цитокинов и хемокинов.

Таблица 5.

Содержание хемокинов, про- и противовоспалительных цитокинов, факторов роста в кревикулярной жидкости здоровых людей и содержанием лунок удаленных зубов пациентов без общесоматической патологии (пг/мл)

Биомаркеры		Группа здоровых добровольцев (кревикулярная жидкость)	Группа пациентов без общесоматической патологии, жидкость из лунок удаленных зубов	
			на следующий день после удаления зуба	на 5-й день после удаления зуба
1		2	3	4
Провоспалительные цитокины / хемокины				
IL-1 β , пг/мл	Me	5,9	24,7*	15,4*■
	Q1–Q3 Min–max	(5,2; 6,6) [4,2; 8,15]	(20; 28,7) [17,3; 34]	(13,2; 16,9) [10,3; 19,7]
IL-6, пг/мл	Me	8,8	157*	138,8*■
	Q1–Q3 Min–max	(6,7; 10,3) [5,7; 14,15]	(144,3; 167,5) [130; 184]	(120; 159) [78; 201]
IL-8, пг/мл	Me	95,7	588,8*	521,8*■
	Q1–Q3 Min–max	(70,7; 106,6) [57,4; 195,8]	(554,6; 615,3) [523; 695]	(496,3; 545,5) [486; 577]
MCP1, пг/мл	Me	20,35	33,8*	17,2■
	Q1–Q3 Min–max	(15,7; 24,8) [12,8; 33,2]	(29,6; 38,4) [25,1; 42,3]	(15,9; 17,4) [15,1; 25,4]
Противовоспалительные цитокины				
RAIL-1, пг/мл	Me	3669,9	1987,3*	2726,7*■
	Q1–Q3 Min–max	(3384; 4108) [2701; 4744]	(1657,5; 2259,5) [1273; 2712]	(2551; 2812) [2500; 3288]

1		2	3	4
Факторы роста				
VEGF, пг/мл	Me	29,25	116,2*	127,9*
	Q1–Q3	(23,5; 36,4)	(101,7; 130)	(114,4; 135)
	Min–max	[11,5; 43,1]	[82; 157]	[102; 180]
TGF- β 1, пг/мл	Me	24,2	15,2*	25■
	Q1–Q3	(21,8; 26,6)	(13,8; 16)	(24; 26,3)
	Min–max	[19; 28]	[12; 20,1]	[21; 27]

* – достоверно по сравнению с группой здоровых добровольцев;

■ – достоверно по сравнению с данными пациентов без общесоматической патологии на следующий день после удаления зуба.

У пациентов без общесоматической патологии при изучении цитокинового состава в жидкости из лунки удаленного зуба в несколько раз, по сравнению с кревикулярной жидкостью, было выше содержание всех определяемых медиаторов воспаления и факторов роста, за исключением RAIL-1 и TGF- β 1. Значения уровня провоспалительных цитокинов превышали аналогичные в кревикулярной жидкости: IL-1 β в 4 раза, IL-6 в 19 раз, IL-8 в 6 раз, MCP1 в 1,7 раза. Уровень VEGF превышал аналогичный показатель кревикулярной жидкости в 4 раза. Уровень TGF- β 1, являющегося регулятором фиброгенеза, был несколько ниже, чем у здоровых людей, что можно объяснить угнетением фиброгенеза острым воспалительным процессом.

На пятые сутки после удаления активация процессов регенерации поврежденных тканей пародонта характеризуется снижением уровня таких провоспалительных цитокинов, как IL-1 β и MCP1 в 1,6 раза. На фоне сохранения высокого содержания IL-6, IL-8, в отделяемом из лунки нарастают уровни противовоспалительного цитокина RAIL-1, а так же, факторов роста – VEGF и TGF- β 1. Восстановление уровня последнего до

величин его уровня в кревикулярной жидкости свидетельствует об активации репаративных процессов в лунке удаленного зуба. Несмотря на снижение содержания ИЛ-1 β , его уровень оставался выше группы сравнения в 3 раза. Содержание MCP-1 снижалось практически до величины в группе сравнения. Динамика цитокинов представлена на рисунках 2, 3, 4.

Соотношение суммы определяемых провоспалительных цитокинов / хемокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, MCP1) к уровню противовоспалительного цитокина (RAIL-1) в 1 сутки после удаления зуба было в 10 раз выше (0,41), чем в кревикулярной жидкости здоровых людей (0,04), то есть в первые сутки после удаления зуба имел место адекватный ответ иммунной системы. На 5-е сутки этот показатель снижался почти в 2 раза (0,25), что отражает переход цитокинового статуса в разряд противовоспалительного. Это происходило на фоне нарастания уровня факторов роста (табл. 5, рис. 5). При этом нами выявлена корреляционная зависимость между клиническими показателями, характеризующими воспалительный процесс и соотношением уровня про- и противовоспалительных цитокинов на 1-е и 5-е сутки наблюдения. Высокая прямая зависимость определялась между соотношением про- и противовоспалительных цитокинов в первый день измерения и болью ($r = 0,7$). Обратная высокая корреляционная зависимость была между сроками полной эпителизации лунки зуба и изменением фактора роста VEGF ($r = 0,8$). Также определялась высокая корреляционная зависимость между болью и изменением ИЛ-6 (прямая, $r = 0,67$), болью и изменением RAIL-1 (прямая, $r = 0,57$).

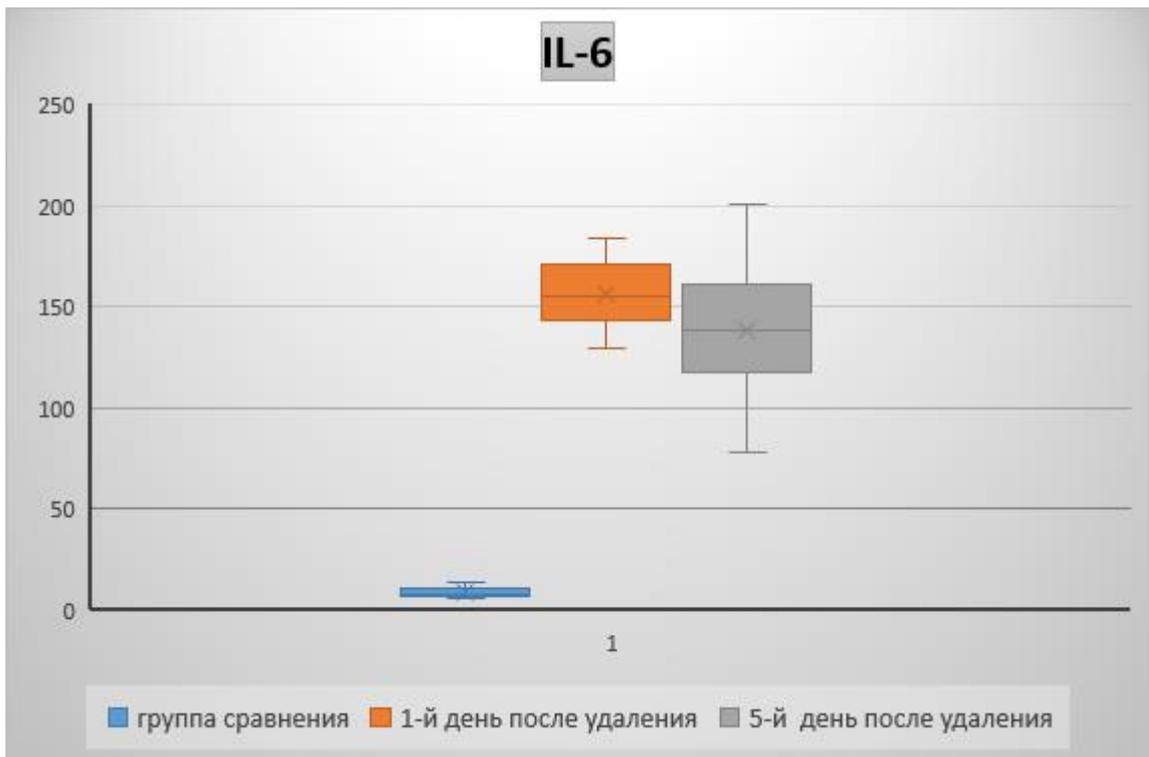
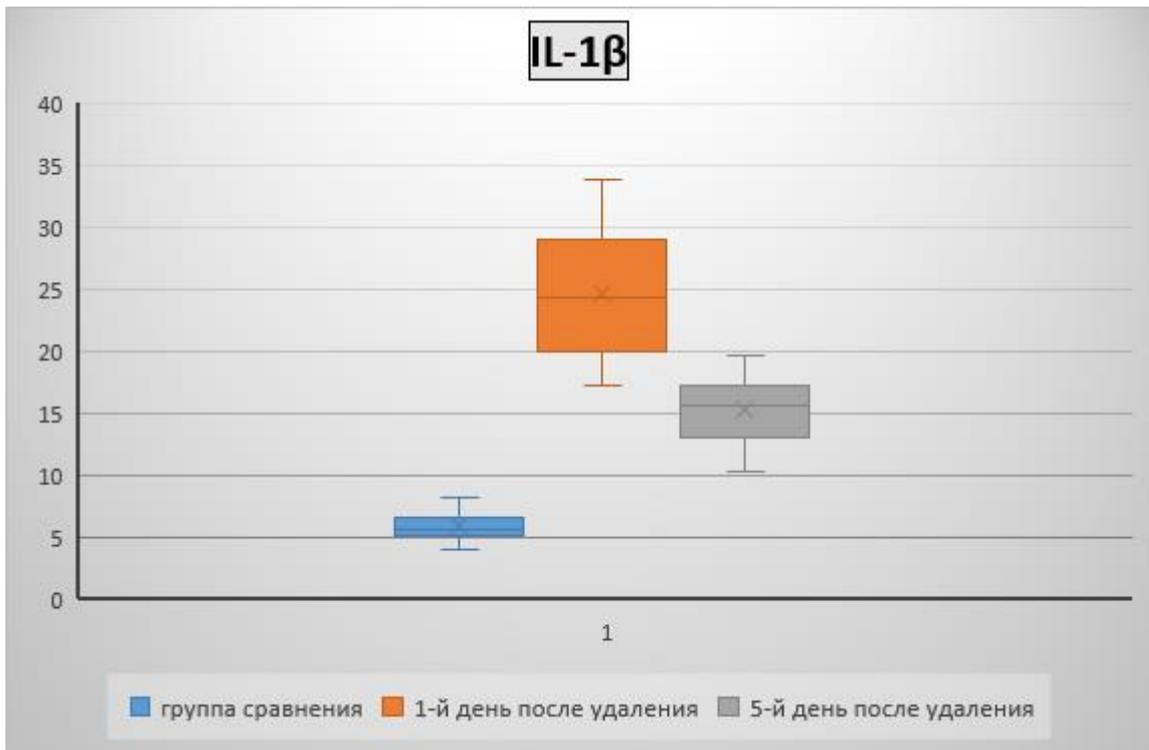


Рис.2 Динамика уровня провоспалительных цитокинов в лунке зуба здоровых людей.

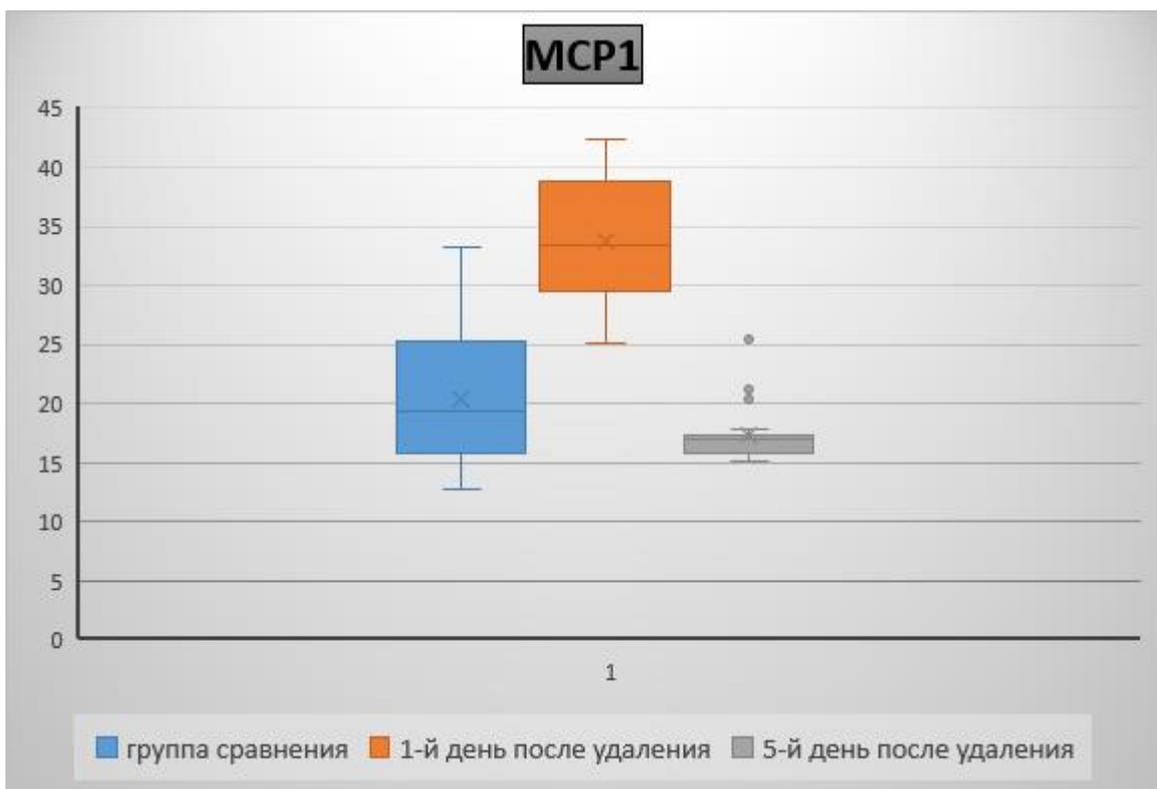
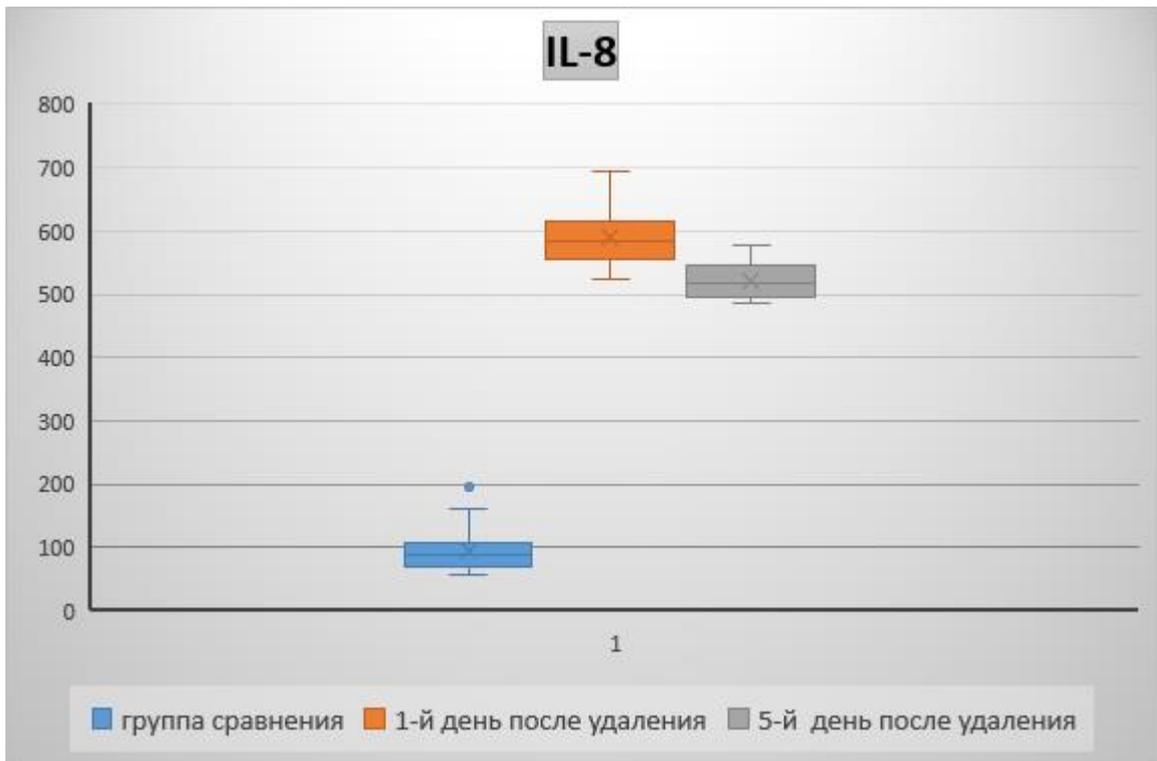


Рис.3 Динамика уровня хемокинов в лунке зуба здоровых людей.

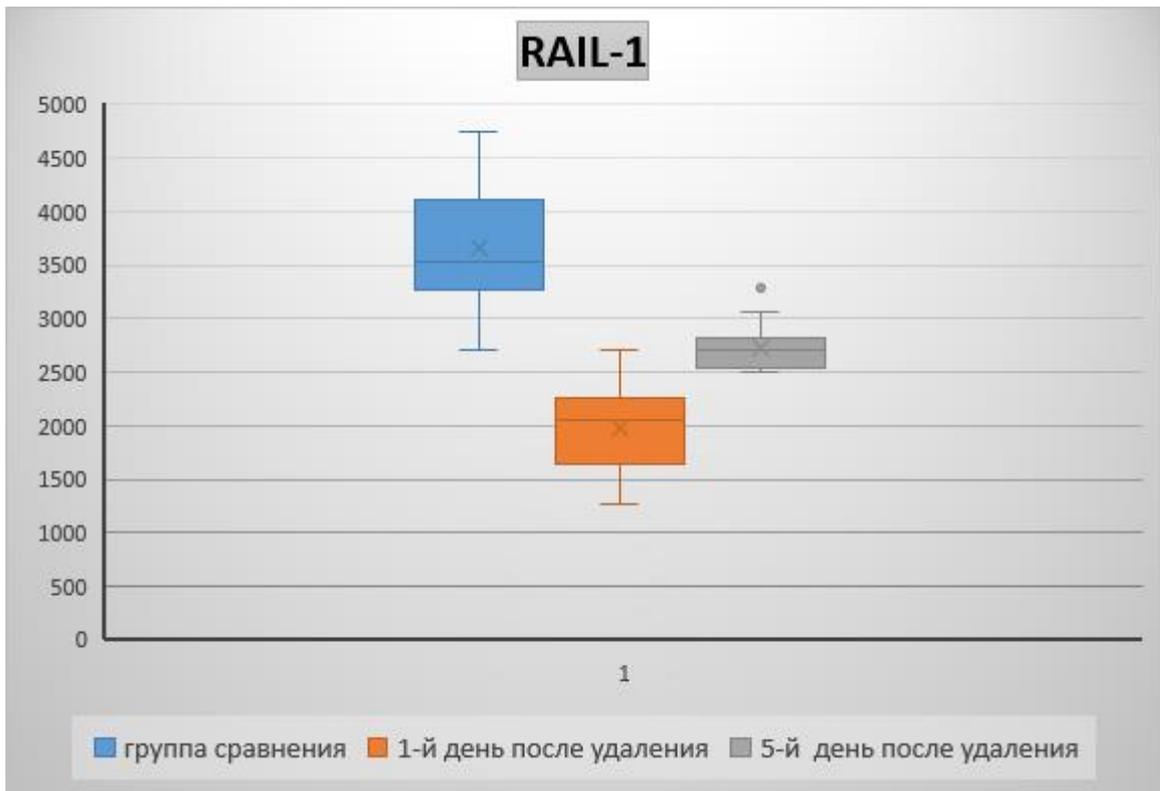


Рис.4 Динамика уровня противовоспалительного цитокина RAIL-1 в лунке зуба здоровых людей

Динамика уровня факторов роста в лунке удаленного зуба здоровых людей, не имеющих сопутствующей патологии, отражает активацию регенераторных процессов, происходящих при нормальном заживлении лунки зуба (рис. 5).

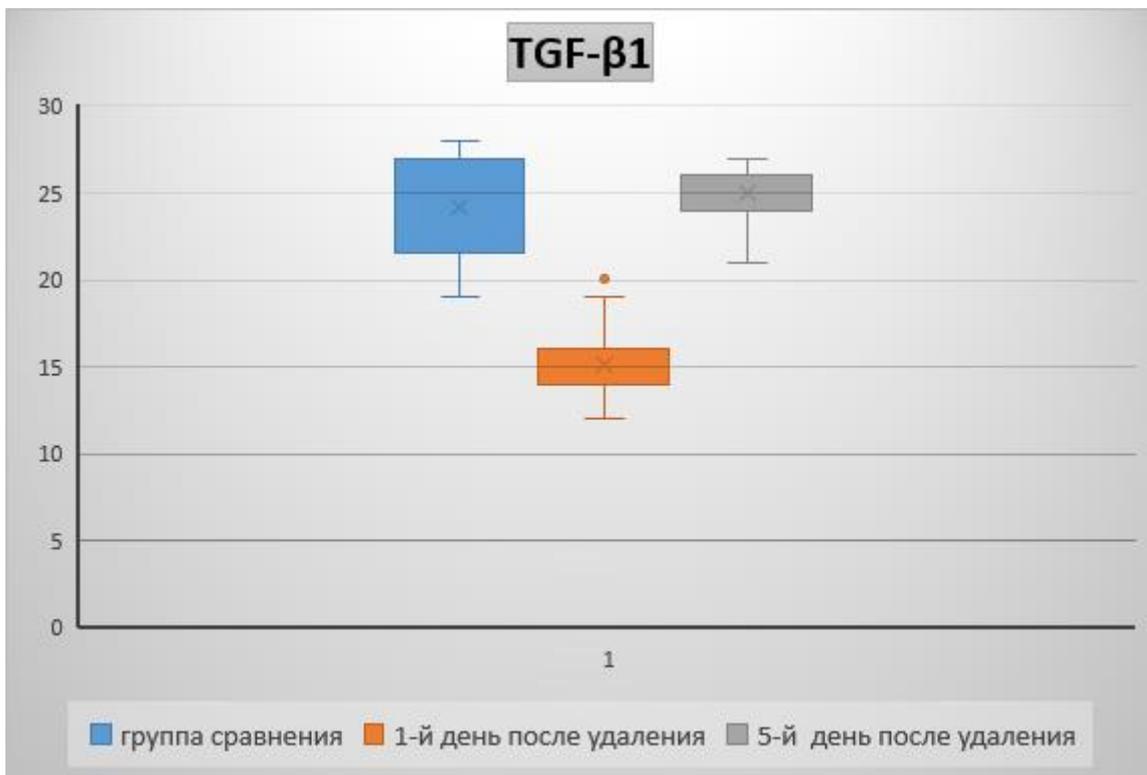
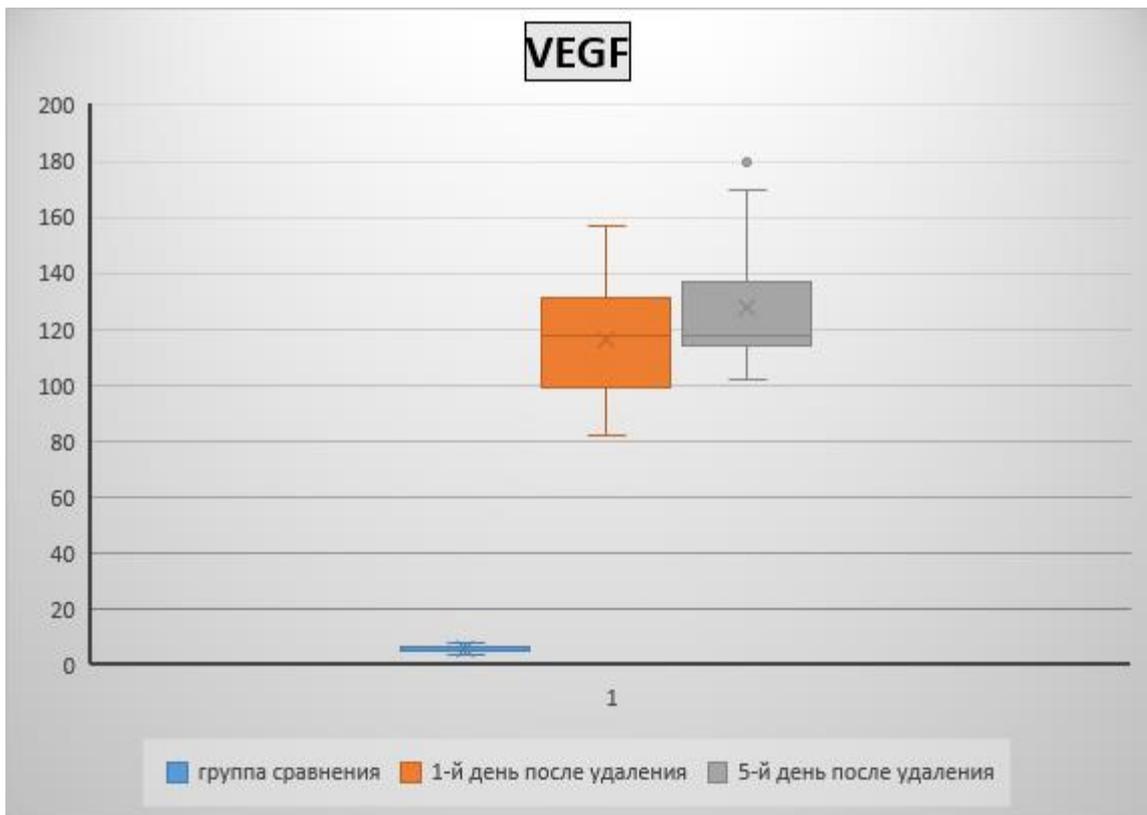


Рис.5 Динамика уровня факторов роста в лунке зуба здоровых людей

Таким образом, после удаления зуба у здоровых людей, не имеющих сопутствующей патологии, формируется локальный воспалительный

процесс, который завершается формированием соединительнотканых структур и является нормальным физиологическим ответом. Воспаление в области удаленного зуба – типичная, локальная защитная реакция организма на повреждение, протекающая поэтапно. На первые сутки после удаления зуба активируются нейтрофилы, способствующие деградации десневой ткани и некротических клеточных структур в зоне удаления зуба. Лимфоциты и макрофаги проникают в ткани. Активированные макрофаги секретируют провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-6, IL-8. На втором этапе заживления, на 5-е сутки после удаления зуба, высокую активность воспалительных процессов в лунке останавливает нарастание образования RAIL-1. Частичное восстановление баланса про- и противовоспалительных цитокинов снижает процессы разрушения соединительнотканых структур, обеспечивая процессы, направленные на восстановление дефекта (лунки зуба). Динамика уровня RAIL-1 и факторов роста в лунке удаленного зуба отражает процессы восстановления тканей. Увеличение уровня VEGF и TGF- β 1 в лунках удаленных зубов к 5-м суткам свидетельствует об усилении процессов репарации. При этом по динамике локального уровня цитокинов, хемокинов и факторов роста содержимого лунки зуба можно судить о выраженности воспаления и активности репаративных процессов.

3.3. Динамика клинических и лабораторных показателей, характеризующих заживление лунки зуба, у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Согласно анализу данных выраженности боли по вербальной ранговой шкале, у пациентов с СД 2-го типа, на следующий день после удаления зуба, 24% обследованных в данной группе отмечали отсутствие болей, 52% отмечали слабую, 12% – умеренную, 12% – сильную боль. На 5-й день у большинства (72%) пациентов вышеуказанной группы боли в области удаленного зуба отсутствовали, 16% отмечали слабую боль и 12% –

умеренную боль (табл. 6). Таким образом, выраженность боли в группе больных с СД 2-го типа была больше, чем в группе сравнения.

На следующий день после удаления зуба в группе пациентов с СД 2-го типа при осмотре полости рта у 32% пациентов в области удаленного зуба гиперемии десны не было, у 28% больных определялась гиперемия маргинальной десны, у 10% – гиперемия маргинальной и прикрепленной десны и у 12% гиперемия маргинальной, прикрепленной десны и переходной складки в области удаленного зуба. На 5-й день после удаления у 56% пациентов слизистая оболочка была физиологической окраски, у 32% отмечалась гиперемия маргинальной десны, у 12% гиперемия маргинальной и прикрепленной десны. Следовательно, зона гиперемии после удаления зуба в группе пациентов с СД 2-го типа была больше, чем в группе сравнения (табл. 6).

Таблица 6

Динамика клинических показателей, характеризующих течение
раневого процесса у больных СД 2-го типа

Клинический показатель	Выраженность проявлений	Пациенты без сопутствующей патологии		Больные СД 2-го типа	
		Абс.	%	Абс.	%
1	2	3	4	5	6
1 сутки					
Боль	отсутствие	16	64	6	24
	слабая	9	36	13	52
	умеренная	0	0	3	12
	сильная	0	0	3	12
Гиперемия	отсутствие	18	72	8	32
	маргинальной десны	7	28	7	28

1	2	3	4	5	6
Гиперемия	маргинальной, прикрепленной десны	0	0	7	28
	маргинальной, прикрепленной десны и переходной складки	0	0	3	12
5 сутки					
Боль	отсутствие	25	100	18	72
	слабая	0	0	4	16
	умеренная	0	0	3	12
	сильная	0	0	0	0
Гиперемия	отсутствие	25	100	14	56
	маргинальной десны	0	0	8	32
	маргинальной, прикрепленной десны	0	0	3	12
	маргинальной, прикрепленной десны и переходной складки	0	0	0	0

У пациентов с СД 2-го типа лунка зуба так же была выполнена сгустком, постепенно замещаемым грануляционной тканью. Отмечалось наличие краевой эпителизации у 40% пациентов на 5-й день, у 60% на 7-й

день. Полная эпителизация лунки происходила у 36% пациентов на 13-й день, а у 64% на 15-й день. Соответственно эпителизация у больных СД 2-го типа происходила в более длительный срок, в отличие от пациентов, не имеющих сопутствующей патологии (рис. 6).

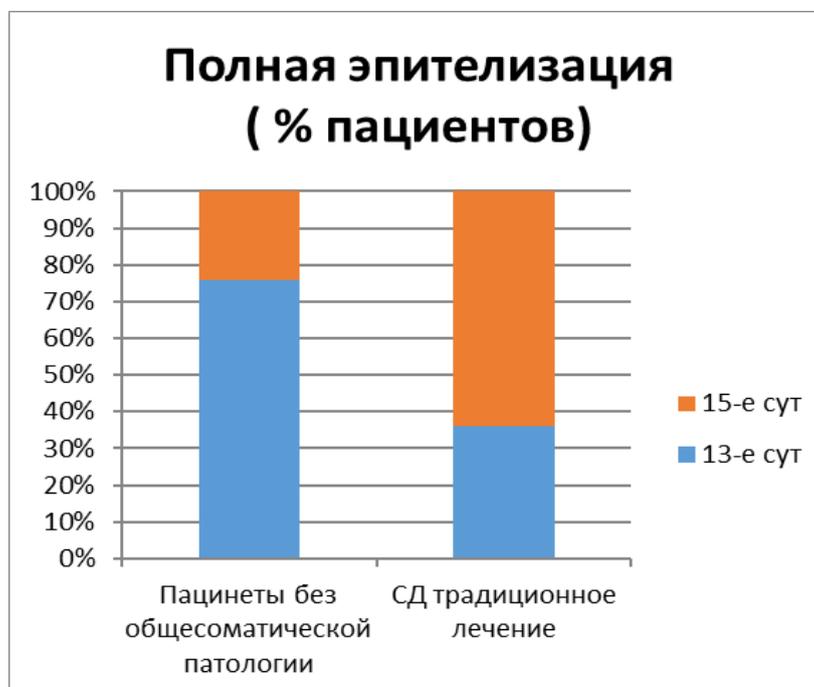
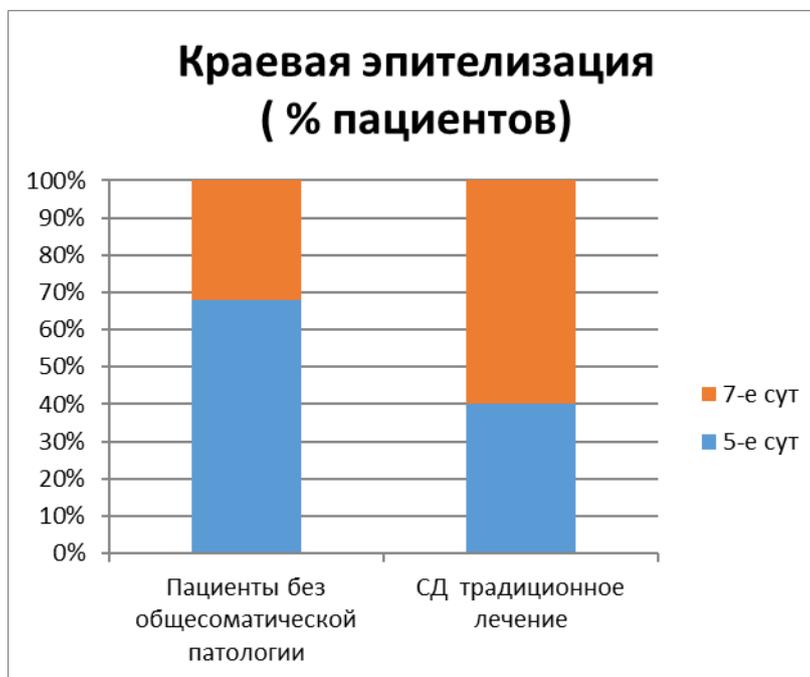


Рис.6. Сроки эпителизации лунки зуба у больных СД 2-го типа и пациентов без общесоматической патологии.

В группе пациентов с СД 2-го воспалительные осложнения в виде альвеолита отмечались у 2 человек (10% больных).

Таблица 7

Содержание хемокинов, про- и противовоспалительных цитокинов, факторов роста в отделяемом из лунок удаленных зубов у пациентов без общесоматической патологии и больных СД 2-го типа

Показатели		Группа пациентов без общесоматической патологии		Больные СД 2-го типа	
		на следующий день после удаления	на 5 день после удаления	на следующий день после удаления	на 5 день после удаления
1		2	3	4	5
Провоспалительные цитокины / хемокины					
IL-1 β , пг/мл	Me Q1-Q3 Min-max	24,7 (20; 28,7) [17,3; 34]	15,4* (13,2; 16,9) [10,3; 19,7]	10,3* (8,4; 12,7) [5,2; 16,45]	6 \blacksquare [^] (3,2; 8,2) [2,3; 12,1]
IL-6, пг/мл	Me Q1-Q3 Min-max	157 (144,3; 167,5) [130; 184]	138,8* (120; 159) [78; 201]	52,8* (43,4; 60,1) [38,3; 78,9]	116,2 \blacksquare [^] (101,2; 125,6) [97; 150,2]
IL-8, пг/мл	Me Q1-Q3 Min-max	588,82 (554,6; 615,3) [523; 695]	521,8* (496,3; 545,5) [486; 577]	531,2* (523,8; 540,9) [499; 553]	426,7 \blacksquare [^] (379,3; 474) [330; 497]
MCP1, пг/мл	Me Q1-Q3 Min-max	33,8 (29,6; 38,4) [25,1; 42,3]	17,2* (15,9; 17,4) [15,1; 25,4]	35,9 (30,6; 40,4) [27,2; 43,9]	19,6 \blacksquare [^] (16,5; 22,2) [12,7; 26,8]
1		2	3	4	5

Противовоспалительные цитокины					
RAIL-1, пг/мл	Me Q1–Q3 Min–max	1987,3 (1657,5; 2259,5) [1273; 2712]	2726,7* (2551; 2812) [2500; 3288]	1595,3* (1480; 1708,5) [1464; 1850]	2217,5■^ (2041; 2373) [1980; 2469]
Факторы роста					
VEGF, пг/мл	Me Q1–Q3 Min–max	116,2 (101,7; 130) [82; 157]	127,9* (114,4; 135) [102; 180]	92,8* (82,6; 100) [76,9; 104,7]	110,4■^ (94,5; 127) [88,5; 135,9]
TGF-β1, пг/мл	Me Q1–Q3 Min–max	15,2 (13,8; 16) [12; 20,1]	25* (24; 26,3) [21; 27]	16,8* (14,4; 19) [11,8; 22,9]	20,2■^ (18,5; 22,2) [14,7; 25,5]

* – достоверно по сравнению с данными пациентов без общесоматической патологии в 1-й день после удаления зуба;

■ – достоверно по сравнению данными пациентов без общесоматической патологии на 5-й день после удаления зуба;

^ – достоверно по сравнению с данными пациентов с СД 2-го типа в 1-й день после удаления зуба.

При сравнении уровня медиаторов воспаления содержимого лунки после удаления зуба в группах людей без общесоматической патологии и больных СД 2-го типа наблюдаются отличия. У пациентов с СД 2-го при изучении цитокинового состава в жидкости из лунки удаленного зуба, по сравнению с группой людей без общесоматической патологии, отмечено меньшее содержание всех определяемых медиаторов воспаления и факторов роста (кроме TGF-β1 и MCP1). На следующий день после удаления у больных СД 2-го типа значения уровня провоспалительных цитокинов были

ниже аналогичных в группе здоровых людей: IL-1 β в 2,3 раза, IL-6 в 4,4 раза, IL-8 отличался не значительно, тогда как MCP1 достоверно не отличался от аналогичного показателя группы сравнения. Уровень RAIL-1 также был ниже в 1,3 раза. При этом соотношение суммы определяемых провоспалительных цитокинов / хемокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP1) к уровню противовоспалительного цитокина (RAIL-1) было ниже (1-е сутки – 0,37), чем у пациентов без СД 2-го типа (1-е сутки – 0,41). То есть у пациентов с СД 2-го типа уже в первые сутки после удаления зуба имел место неадекватный ответ иммунной системы. Уровень факторов роста VEGF у больных СД 2-го типа был ниже аналогичного показателя людей без общесоматической патологии. Уровень TGF- β 1 был близок к значению в группе людей без общесоматической патологии.

На пятые сутки после удаления зуба активация процессов регенерации в лунке зуба у больных СД 2-го типа менее выражена и характеризуется меньшим снижением (относительно данных в первые сутки после удаления) уровня провоспалительных цитокинов IL-1 β , MCP1 и IL-8. Уровень IL-6 увеличился почти в 2 раза по сравнению с первым днем, что, вероятно, связано с замедленной активацией острофазного ответа. На пятые сутки после удаления отмечается увеличение противовоспалительного цитокина RAIL-1 и факторов роста по сравнению с первым днем у пациентов с СД 2-го типа, но значения этих показателей меньше, чем в группе пациентов без общесоматической патологии. В то же время, на 5-е сутки после удаления зуба у больных СД 2-го типа и у пациентов группы сравнения соотношение суммы определяемых провоспалительных цитокинов / хемокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP1) к уровню противовоспалительного цитокина (RAIL-1) выравниваются – снижаются до уровня 0,26 и 0,25 соответственно. Это свидетельствует о переходе цитокинового дисбаланса в разряд противовоспалительного статуса на фоне нарастания уровня факторов роста.

При этом отмечалась корреляционная зависимость между клиническими показателями, характеризующими воспалительный процесс

(исчезновение отека, гиперемии) и соотношением уровня про- и противовоспалительных цитокинов на 1-е сутки наблюдения. Высокая прямая корреляционная зависимость между соотношением про- и противовоспалительных цитокинов в первый день измерения и болью ($r = 0,62$). А так же обратная высокая корреляционная зависимость между сроками полной эпителизации лунки зуба и изменением фактора роста VEGF ($r = 0,85$). Очень высокая обратная корреляционная зависимость между изменением уровня IL-8 и болью ($r = 0,8$). Высокая прямая корреляционная между изменением IL-6 и болью ($r = 0,6$). Высокая обратная корреляционная между изменением VEGF и болью ($r = 0,72$).

Местную воспалительную реакцию в группе пациентов без сопутствующей патологии можно считать физиологической нормой. Учитывая это, из таблицы 7 можно видеть отклонения значений в группе пациентов с СД 2-го типа от нормы. А именно – менее выраженную воспалительную реакцию, так как вырабатывается меньшее количество большинства провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также фактора роста VEGF. При этом отмечается повышение уровня TGF- β 1, являющегося элементом обратной регуляции иммунного ответа, прежде всего, воспалительной реакции. Динамика цитокинов и факторов роста представлена на рисунках 7, 8, 9, 10 и 11.

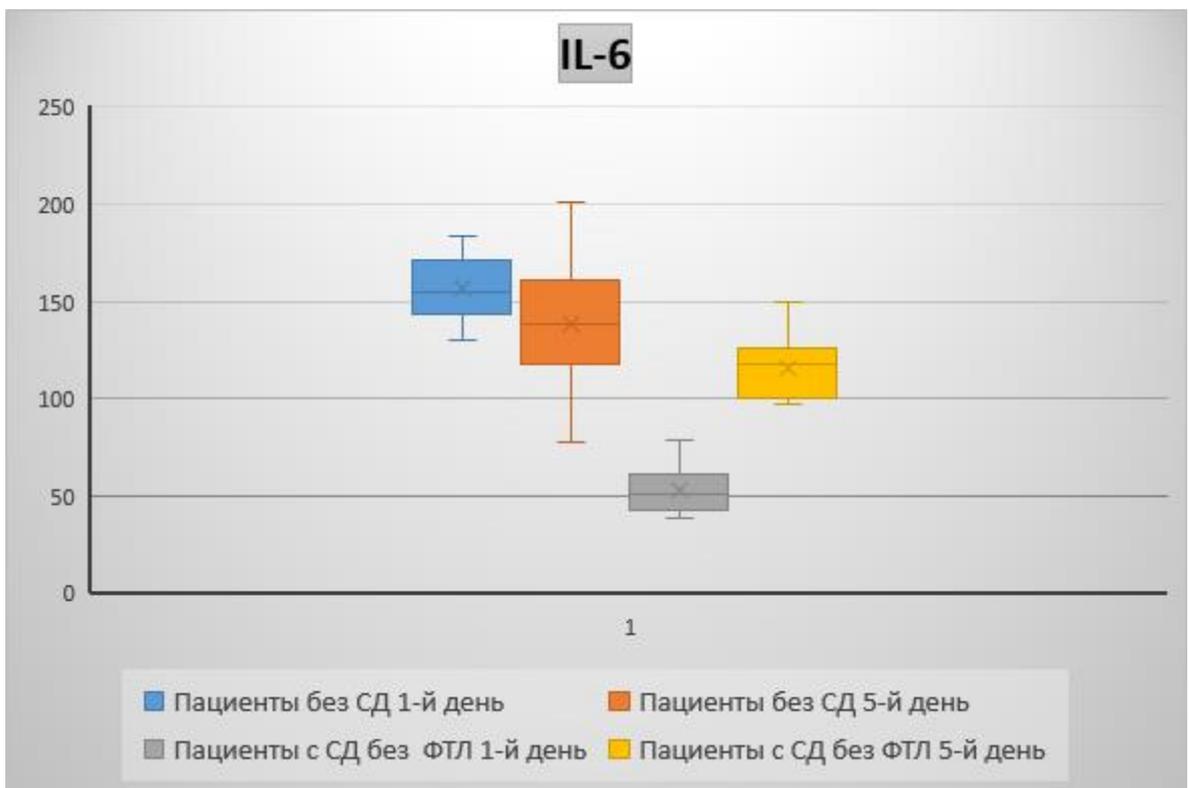
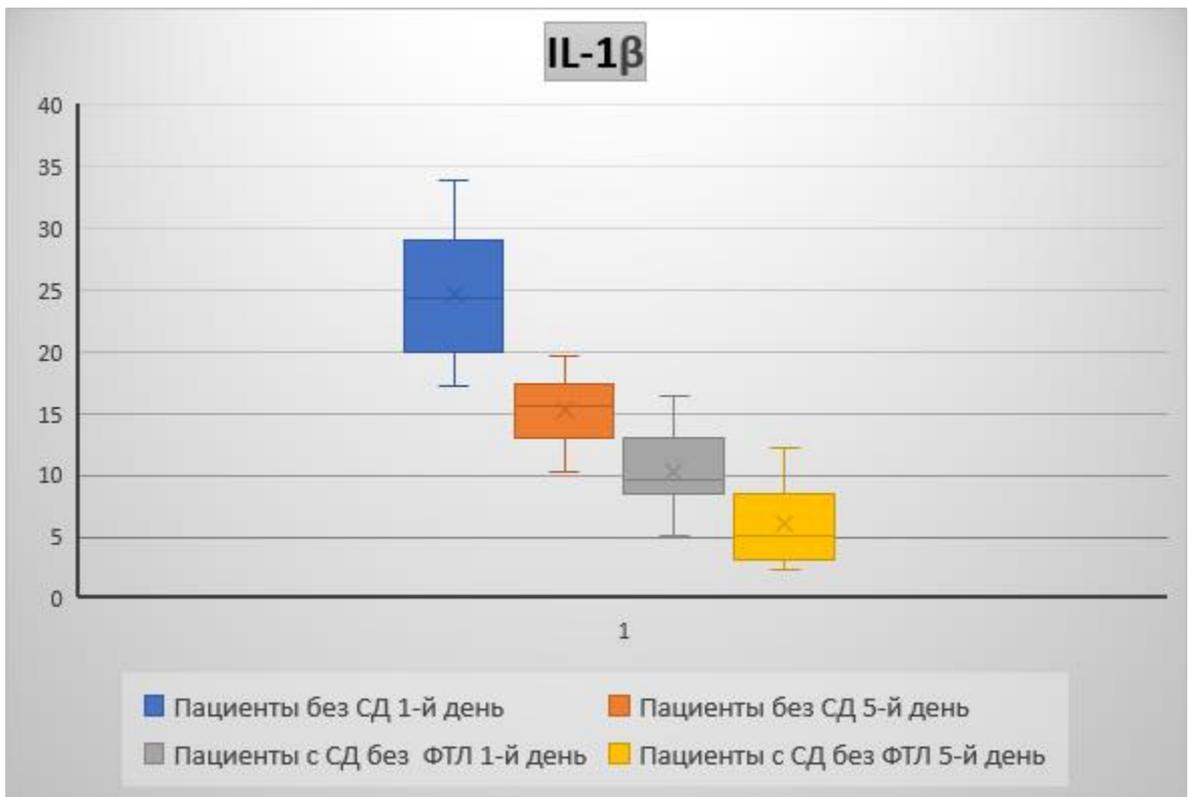


Рис.7. Динамика уровня провоспалительных цитокинов в лунке зуба больных СД 2-го типа и пациентов без общесоматической патологии.

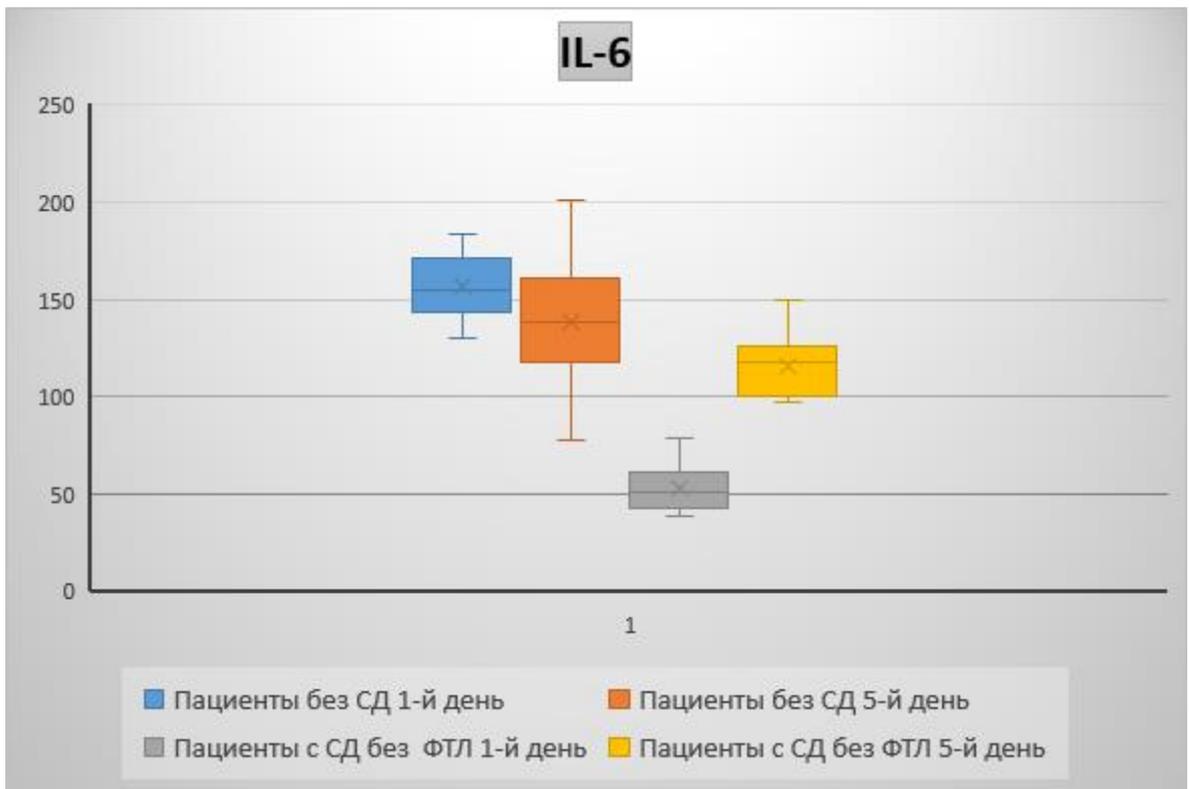
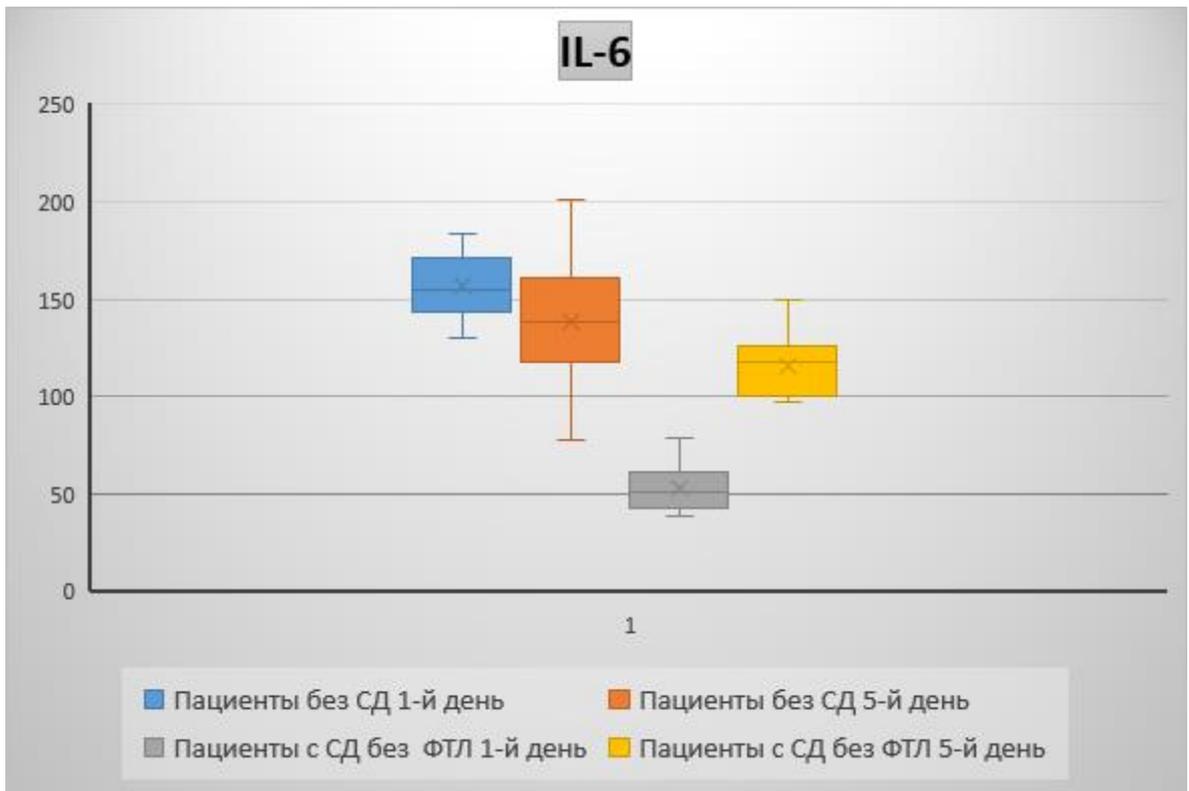


Рис.8. Динамика уровня хемокинов в лунке зуба больных СД 2-го типа и пациентов без общесоматической патологии.

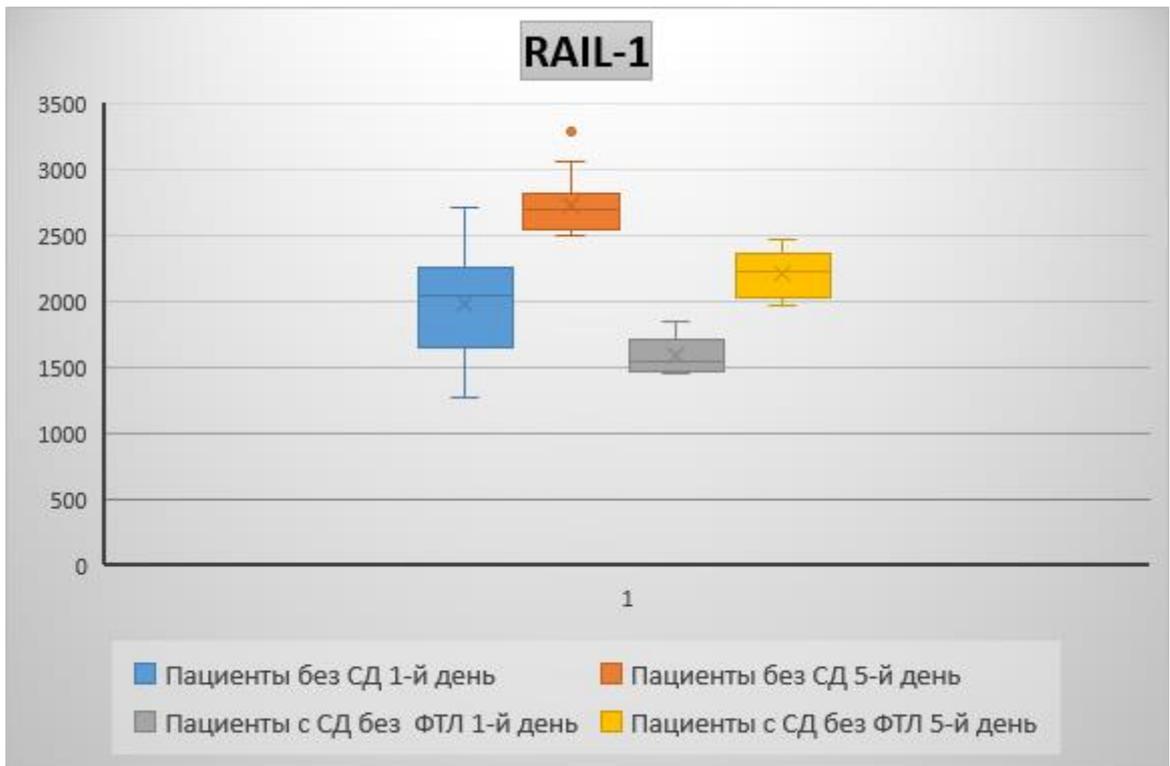
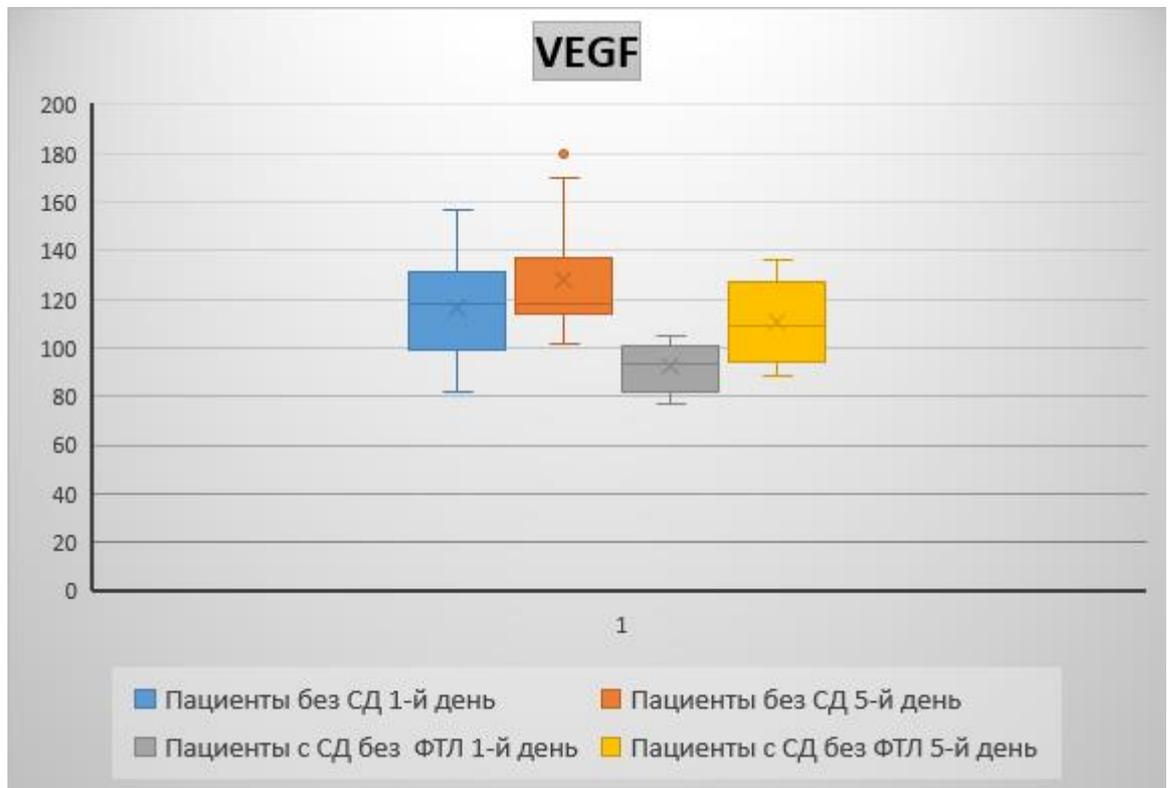


Рис. 9. Динамика уровня противовоспалительного цитокина RAIL-1 в лунке зуба больных СД 2-го типа и пациентов без общесоматической патологии.



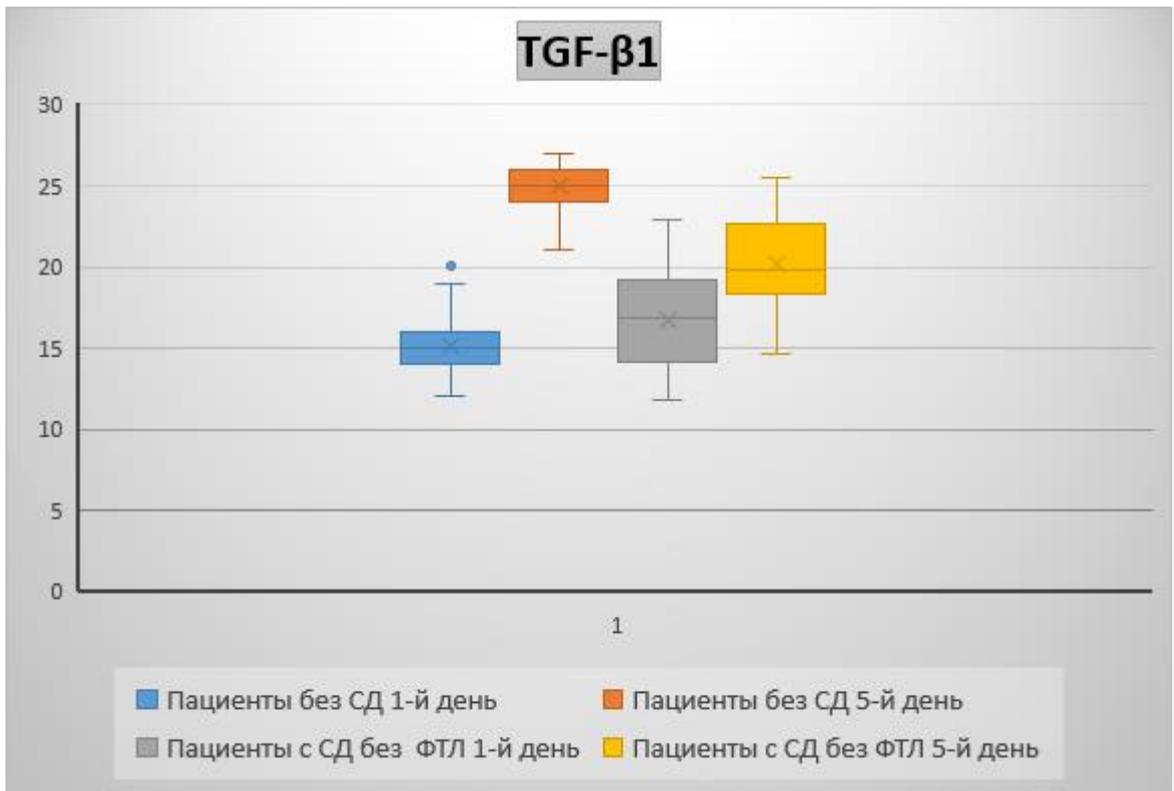
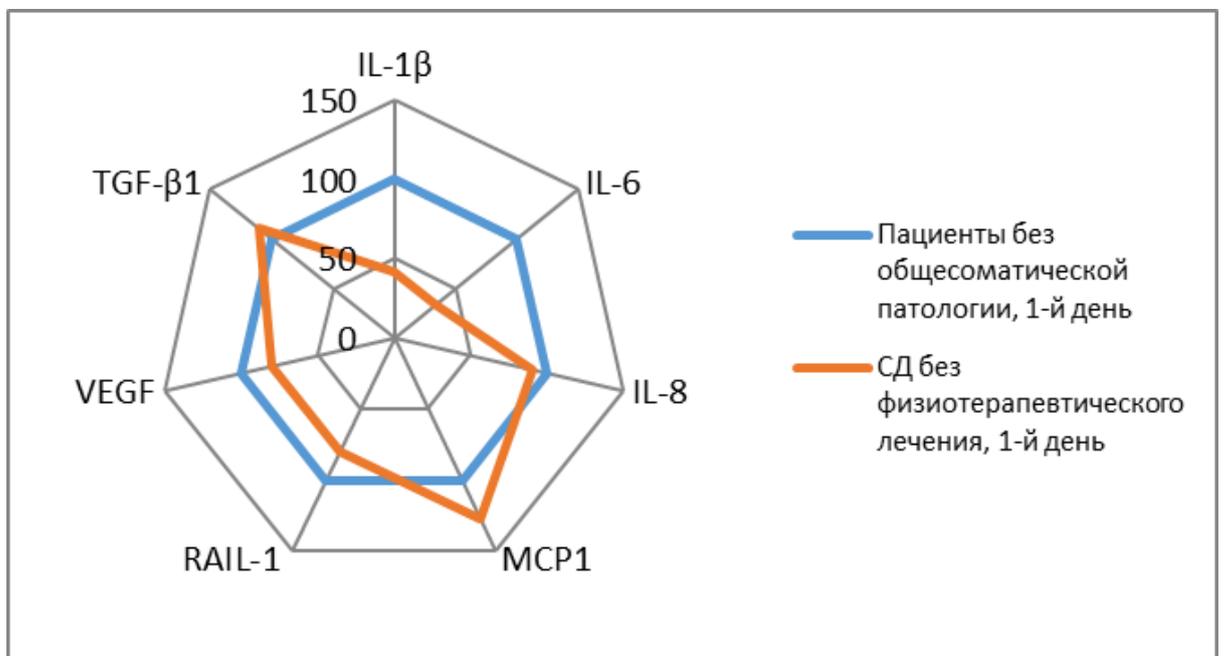


Рис. 10. Динамика уровня факторов роста в лунке зуба СД 2-го типа и пациентов без общесоматической патологии



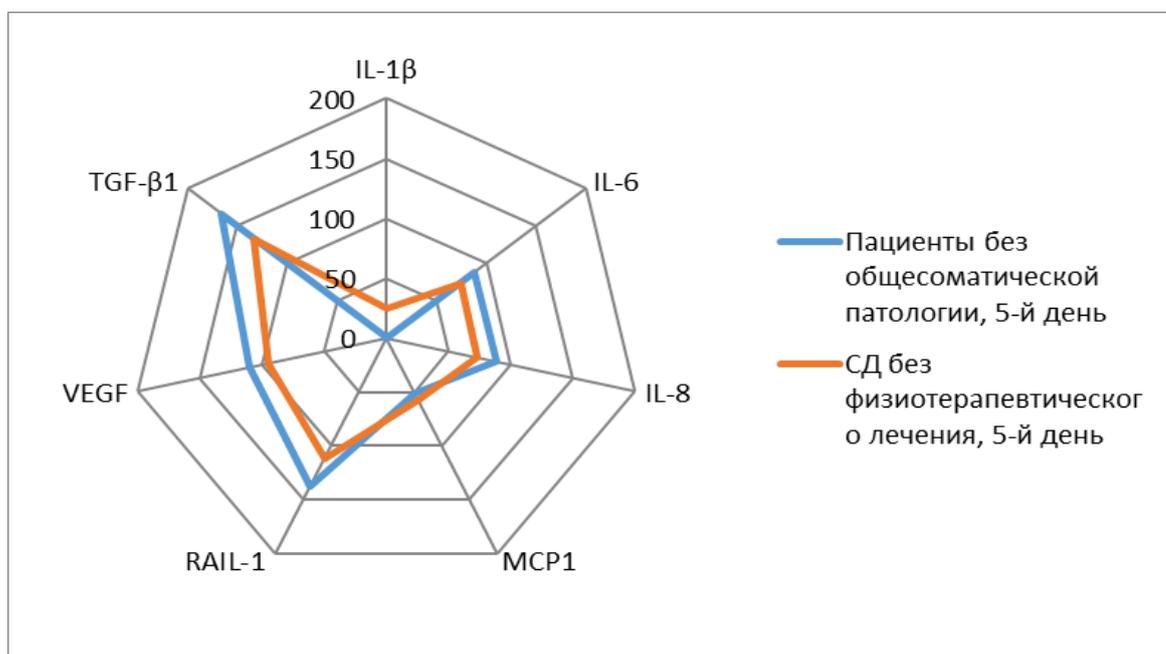


Рис.11. Динамика уровня провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и факторов роста в лунке зуба пациентов без общесоматической патологии и больных СД 2-го типа (1-е и 5-е сутки после удаления)

Таким образом, данные клинических показателей и уровень хемокинов, про- и противовоспалительных цитокинов, факторов роста содержимого лунок зубов больных СД 2-го типа свидетельствуют о замедленной воспалительной реакции, связанной с нарушением иммунорегуляторных процессов.

Клинический пример

Больная А., женщина 48 лет, поступила в эндокринологическое отделение ГУЗ «СГКБ № 9» г. Саратова с диагнозом: Сахарный диабет 2-го типа в плановом порядке. Целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,5% Сопутствующие заболевания: артериальная гипертония 2 стадии, риск 2. Экзогенно-конституциональное ожирение 2 степени, абдоминальный тип. Хронический калькулезный холецистит.

Анамнез заболевания: СД болеет на протяжении 8 лет, когда при плановом медицинском осмотре была выявлена гипергликемия 8,5 ммоль/л. Назначен Метформин 500 мг 1 раз в день, Гликлазид 60 мг 1 раз в день, которые пациентка принимает на протяжении 8 лет. Госпитализирована в

плановом порядке для обследования и коррекции углеводного обмена. У стоматолога профилактические осмотры проходит не регулярно. Последний раз у стоматолога наблюдалась 2 года назад.

Данные лабораторных исследований: уровень гликированного гемоглобина при поступлении составил – 7,1%. При исследовании гликимического профиля уровень сахара крови удовлетворительный. Указанные исследования свидетельствуют о компенсированном течении заболевания.

Локальный статус. Конфигурация лица не изменена. Кожные покровы физиологической окраски, тургор сохранен. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Открывание рта в полном объеме. В полости рта коронковая часть 3.3 зуба разрушена полностью. При зондировании дентин мягкий, снимается пластом, перкуссия зуба слабоболезненная. На прицельной внутриротовой рентгенограмме корень зуба запломбирован до анатомической верхушки, отмечается расширение периодонтальной щели. ГИ = 1.5, индекс КПУ = 23.

Зубная формула

0	К	К	П	П						П	П	П	П	0	0
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
0	0	К	К	П	П					Pt	П	П	К	К	0

Клинический диагноз: Хронический фиброзный периодонтит 3.3 зуба.

Сопутствующий: Сахарный диабет 2-го типа, целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,5%. Артериальная гипертония 2 стадии, риск 2. Хронический калькулезный холецистит.

На 3-й день после поступления в стационар больной выполнено удаление 3.3 зуба под местной анестезией раствора Брилокаина 1,7 мл. На следующий день после удаления пациентка отмечала умеренные (по вербальной ранговой шкале) боли в области лунки удаленного зуба. При осмотре полости рта лунка зуба выполнена кровяным сгустком, отмечается

гиперемия маргинальной и прикрепленной слизистой оболочки в области удаленного зуба, слизистая переходной складки физиологической окраски.

На 5-й день после удаления больная отмечала слабую боль по вербальной ранговой шкале. При осмотре полости рта лунка под фибринозным налетом, отмечалась гиперемия маргинальной десны в области удаленного 3.3 зуба. На 7-й день после удаления у больной выявлены признаки краевой эпителизации лунки. Полная эпителизация лунки удаленного зуба 3.3 отмечалась на 15-й день.

Динамика уровня хемокинов, цитокинов и факторов роста пациентки А.

День исследования	IL-1 β	IL-6	IL-8	MCP-1	RAIL-1	TGF- β 1	VEGF
1-й	8,94	49,8	534	35,4	1512	16	92,4
5-й	8,98	49,8	534	35,4	1512	19	92,4

Таким образом, у пациентки А. на следующий день после удаления зуба имеются клинические признаки развития умеренно выраженного местного воспаления (гиперемия, боль в области удаленного зуба). При лабораторном исследовании содержимого лунки зуба отмечается увеличение содержания всех определяемых медиаторов воспаления и факторов роста, за исключением провоспалительного цитокина RAIL-1. На 5-й день отмечается незначительная положительная динамика, а именно уменьшение признаков воспаления (уменьшение боли и гиперемии в области лунки зуба). Отмечена поздняя эпителизация лунки зуба. В содержимом лунки зуба отмечается уменьшение всех про- и противовоспалительных цитокинов за исключением IL-6, незначительное увеличение факторов роста.

Данный клинический случай свидетельствует о наличии более выраженного воспалительного процесса в лунке удаленного зуба и длительном периоде заживления лунки у пациентки с сахарным диабетом 2-го типа.

ГЛАВА 4.

Влияние лазеротерапии на заживление лунок после удаления зубов у больных сахарным диабетом 2-го типа

4.1. Характеристика метода лазеротерапии

На следующий день после удаления зуба у 25 пациентов СД 2-го типа применялась физиотерапия с использованием аппарата ИК-лазерного «Интрадонт» (рис.12).

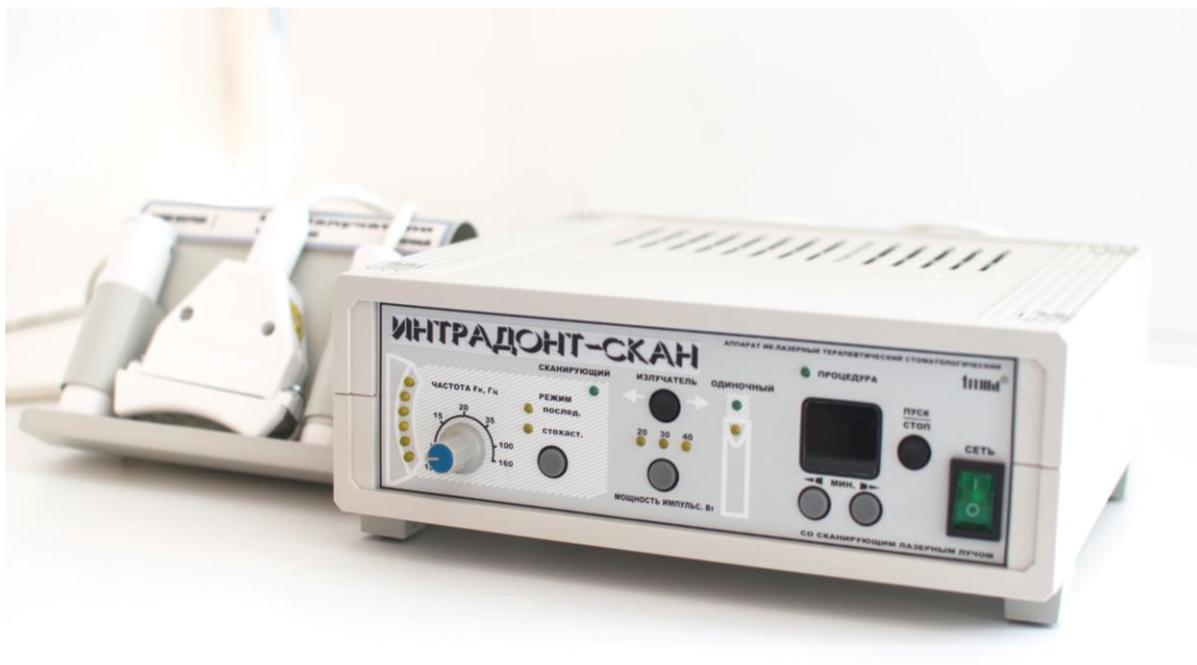


Рис.12. Аппарат ИК-лазерный терапевтический стоматологический "Интрадонт".

В основе лечебного действия аппарата лежит низкоинтенсивное импульсное излучение полупроводникового лазера инфракрасного спектрального диапазона высокого уровня мощности, за счет чего достигается большая глубина проникновения, как в мягкие, так и в твердые ткани. Глубина проникновения позволяла проводить воздействие на лунки удаленных зубов. Ранее лазеротерапия аппарата "Интрадонт" показала выраженный противовоспалительный эффект при лечении пациентов с осложненными переломами нижней челюсти (Бахтеева Г.Р. с соавт., 2014).

Облучение постэкстракционных лунок проводили с внешней поверхности челюсти, устанавливая в проекции лунки сканирующий

излучатель аппарата «Интрадонт» (рис. 13). Отличительной особенностью аппарата является излучатель, адаптированный к форме челюсти. Длительность процедуры составляла 3 минуты, с выходной мощностью – 30 Вт, частотой – 10 Гц, режим переключения источников ИК-лазерного излучения в сканирующем излучателе – последовательный. Курс составил 5 ежедневных процедур.



Рис.13. Лазеротерапия с применением аппарата «Интрадонт». Сканирующий излучатель аппарата установлен в проекции лунки удаленного зуба.

4.2. Динамика клинических и лабораторных показателей, характеризующих заживление лунок удаленных зубов у больных сахарным диабетом 2-го типа при использовании в лечении лазеротерапии

Клинические показатели в группе пациентов, которым проводилась лазеротерапия на 1-е сутки после удаления достоверно не отличались от аналогичной группы сравнения 2 (пациентов с СД 2-го типа, которым лазеротерапия не проводилась). После анализа показателя боли по данным вербальной ранговой шкалы, у пациентов с СД 2-го типа после удаления зуба с последующим применением лазеротерапии на 5-й день большинство пациентов вышеуказанной группы (84%) отмечали отсутствие боли в области удаленного зуба, 12% отмечали слабую боль и 4% умеренную боль (табл. 9). Следовательно, применение лазеротерапии у пациентов с СД 2-го позволило уменьшить выраженность болевого симптома по сравнению с группой пациентов с СД 2-го типа без применения физиотерапии. При этом показатели боли в группе больных СД 2-го типа, которым после удаления зуба проводилась лазеротерапия приближались к аналогичным в группе без общесоматической патологии.

На 5-й день после операции экстракции зуба, после проведения 5-ти дневного курса лазеротерапии, в группе пациентов с СД 2-го типа в области лунки удаленного зуба, у 72% пациентов слизистая оболочка была физиологической окраски, у 28% отмечалась гиперемия маргинальной десны (табл. 9). Эти показатели свидетельствуют о более быстром купировании воспалительных явлений в области лунки удаленного зуба, чем в группе пациентов с СД 2-го типа, которым физиотерапия не проводилась. В то же время, выраженность гиперемии в группе больных СД 2-го типа, которым после удаления зуба проводилась лазеротерапия, приближалась к аналогичным показателям группы без общесоматической патологии. В этой группе пациентов воспалительные осложнения при заживлении лунки зуба мы не наблюдали.

Таблица 9

Динамика клинических показателей, характеризующих течение раневого процесса у больных СД 2-го типа после применения лазеротерапии и без нее

Клинический показатель	Выраженность проявлений	Больных СД 2-го типа без лазеротерапии		Больных СД 2-го типа при проведении лазеротерапии	
		Абс.	%	Абс.	%
1	2	3	4	5	6
1 сутки					
Боль	отсутствие	6	24	7	28
	слабая	13	52	12	48
	умеренная	3	12	4	16
	сильная	3	12	2	8
Гиперемия	отсутствие	8	32	8	32
	маргинальной десны	7	28	8	32
	маргинальной, прикрепленной десны	7	28	7	28
	маргинальной, прикрепленной десны и переходной складки	3	12	2	8

5 сутки					
Боль	отсутствие	18	72	21	84
	слабая	4	16	3	12
	умеренная	3	12	1	4
	сильная	0	0	0	0
1	2	3	4	5	6
Гиперемия	отсутствие	14	56	18	72
	маргинальной десны	8	32	7	28
	маргинальной, прикрепленной десны	3	12	0	0
	маргинальной, прикрепленной десны и переходной складки	0	0	0	0

У всех пациентов основной группы, как и в группах сравнения, лунка зуба была выполнена ступком, который постепенно замещался грануляционной тканью. У пациентов, которым проводился курс лазеротерапии, отмечалось наличие краевой эпителизации у 60% обследованных на 5-й день, у 40% на 7-й день. Полная эпителизация лунки наблюдалась на 13-й день у 64% пациентов и на 15-й день у 36%. Следовательно, при проведении лазеротерапии эпителизация происходила быстрее, чем у пациентов группы с СД 2-го типа не получавших физиолечения (рис. 14). В то же время, показатели, характеризующие эпителизацию лунки зуба, в группе больных СД 2-го типа, которым после

удаления зуба проводилась лазеротерапия незначительно отличались от аналогичных групп без общесоматической патологии.

В группе пациентов при применении лазеротерапии воспалительные осложнения после удаления зубов мы не наблюдали.

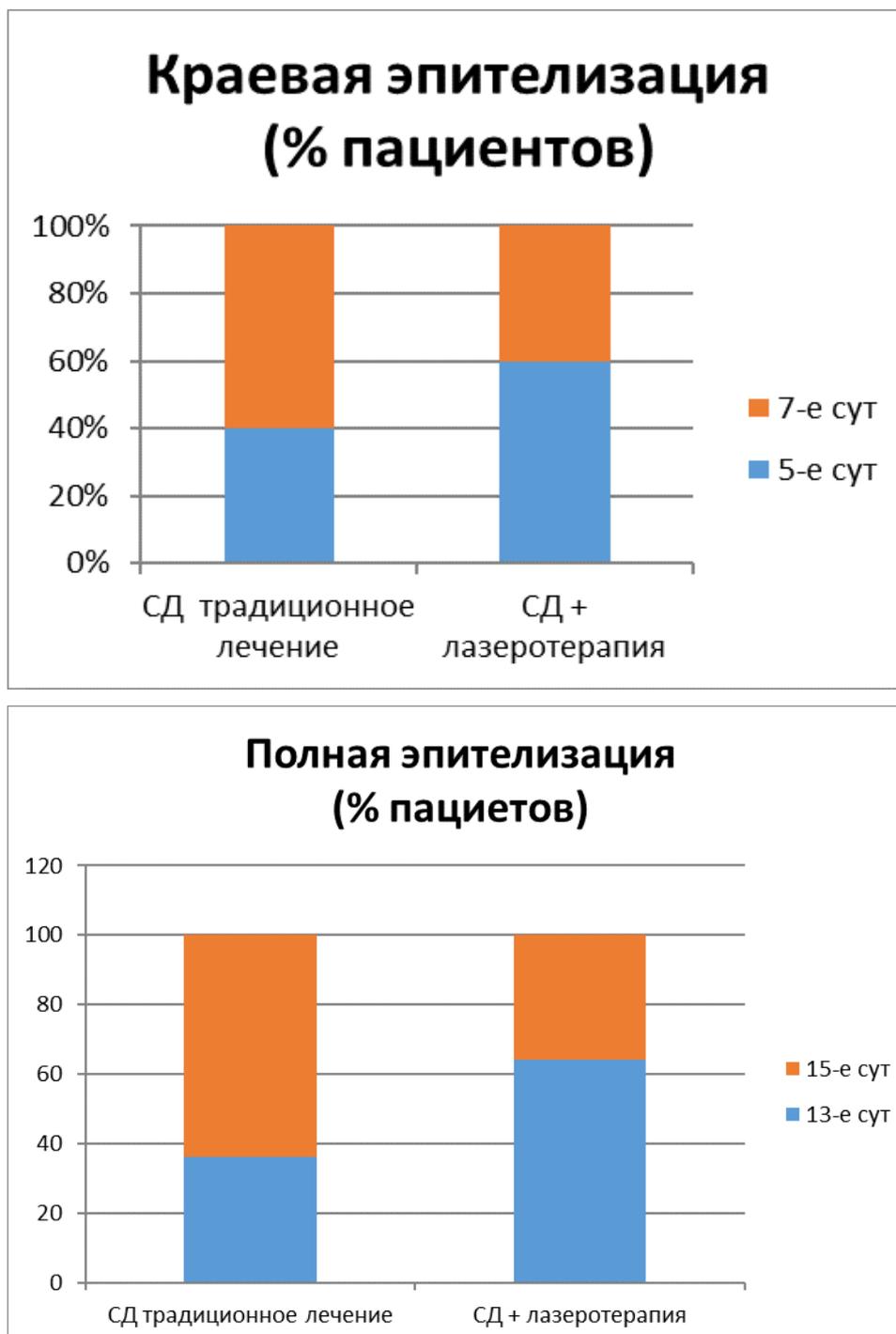


Рис.14. Эпителизация лунки зуба у больных СД 2-го типа при традиционном лечении и применении лазеротерапии аппарата «Интрадонт».

Таблица 10

Содержание про-и противовоспалительных цитокинов и факторов роста в отделяемом из лунок удаленных зубов у больных СД 2-го типа после применения лазеротерапии и без нее

Показатели	Больные СД 2-го типа без физиотерапии		Больные СД 2-го типа с применением лазеротерапии		
	на следующий день после удаления	через пять дней после удаления зуба	на следующий день после удаления	через пять дней после удаления зуба	
1	2	3	4	5	
Провоспалительные цитокины / хемокины					
IL-1 β , пг/мл	Me Q1–Q3 Min–max	10,3 (8,4; 12,7) [5,2; 16,45]	6* (3,2; 8,2) [2,3; 12,1]	11,2* (10; 12,2) [8,7; 12,9]	9,4■ (6,9; 10,9) [5,7; 19]
IL-6, пг/мл	Me Q1–Q3 Min–max	52,8 (43,4; 60,1) [38,3; 78,9]	116,2* (101,2; 125,6) [96,9; 150,2]	56,7 (48,5; 64) [40; 85]	108,5■ (98,5; 110,5) [93; 144,2]
IL-8, пг/мл	Me Q1–Q3 Min–max	531,2 (523,8; 540,9) [499; 553]	426,7* (379,3; 474) [330; 497]	546,3 (500; 601) [482; 613]	481,3■ (454; 515,5) [394; 532]
MCP1, пг/мл	Me Q1–Q3 Min–max	35,9 (30,6; 40,4) [27,2; 43,9]	19,6* (16,5; 22,2) [12,7; 26,8]	33,3 (29,8; 37,3) [24,5; 40,9]	16,2■ (12,6; 20,2) [10,3; 23,8]

1	2	3	4	5	
Противовоспалительные цитокины					
RAIL-1, пг/мл	Me Q1–Q3 Min–max	1595,3 (1480; 1708,5)	2217,5* (2041; 2373)	1623 (1557; 1692)	2588,3■ (2537; 2621,5)
		[1464; 1850]	[1980; 2469]	[1430; 1762]	[2510; 2710]
Факторы роста					
VEGF, пг/мл	Me Q1–Q3 Min–max	92,8 (82,6; 100)	110,4* (94,5; 127)	88,3 (70,6; 101)	120,9■ (102; 141,5)
		[76,9; 104,7]	[88,5; 135,9]	[61,7; 132]	[87,7; 161]
TGF-β1, пг/мл	Me Q1–Q3 Min–max	16,8 (14,4; 19)	20,2* (18,5; 22,2)	16,2 (13,8; 18)	26,1■ (23,8; 28,9)
		[11,8; 22,9]	[14,7; 25,5]	[13,1; 23,1]	[18,9; 31,7]

* – достоверно по сравнению с данными пациентов с СД 2-го типа не получавших физиотерапию на 1-й день после удаления зуба;

■ – достоверно по сравнению с данными пациентов с СД 2-го типа не получавших физиотерапию на 5-й день после удаления зуба;

■-достоверно по сравнению данными пациентов с СД 2-го типа с применением лазеротерапии в 1-й день.

У больных с СД 2-го типа, которым применяли физиотерапию после удаления зуба, уровень цитокинов / хемокинов и факторов роста на 1-е сутки после удаления так же достоверно не отличался от аналогичной группы сравнения 2. При сравнении уровня медиаторов воспаления в лунках удаленных зубов в группе пациентов с СД 2-го типа, получавших традиционное лечение и группе больных с СД 2-го типа с применением лазеротерапии, на 5-е сутки наблюдаются разница в уровне изученных показателей.

После проведения курса лазеротерапии (на 5-е сутки), отмечается уменьшение уровня провоспалительных цитокинов. В группе больных СД 2-го типа при применении лазеротерапии уровень IL-1β, IL-8,

уменьшился в 1,2 и 1,1 раза соответственно до 9,4 и 481,3 пг/мл, тогда как, в группе с СД 2-го типа без физиотерапии он уменьшился, до 6 и 426,7 пг/мл (в группе здоровых на 5-е сутки после удаления был равен соответственно 15,4 и 521,8 пг/мл). Уровень MCP1 достоверно не отличался от аналогичного показателя в группе пациентов с СД 2-го типа без физиотерапии. Уровень IL-6 увеличился в 1,9 раза в группе больных СД 2-го типа при применении лазеротерапии (в группе сравнения в 2,2 раза), что характеризует нормализацию острофазного иммунного ответа. Уровень противовоспалительного цитокина RAIP-1 на 5-й день увеличился в группе больных СД 2-го типа при применении лазеротерапии - в 1,6 раза, тогда как в группе пациентов, получавших традиционное лечение, в 1,4 раза. То есть, уровень цитокинов больных СД 2-го типа после курса лазеротерапии приближался к аналогичному у пациентов без общесоматической патологии.

Применение лазеротерапии с использованием аппарата «Интрадонт» способствовало, на пятые сутки после удаления зуба, большему снижению показателя соотношения суммы определяемых провоспалительных цитокинов / хемокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP1) к уровню противовоспалительного цитокина (RAIP-1) - до величины 0,23 у пациентов с СД 2-го типа (в группе без лазеротерапии – 0,26). Уровень факторов роста VEGF увеличился в 1,4 раза в группе больных СД 2-го типа и применением лазеротерапии (в группе сравнения в 1,2 раз), при этом отмечается приближение показателя VEGF (120,9 пг/мл) к уровню пациентов без нарушения углеводного обмена. Увеличение уровня VEGF свидетельствует о более выраженном ангиогенезе и пролиферации эндотелиальных клеток в очаг воспаления и уменьшении воспалительного процесса. Уровень TGF- β 1 увеличился в 1,6 раза в группе с применением лазеротерапии и в 1,2 раза при традиционном лечении. TGF- β 1 стимулирует ангиогенез, активирует фибробласты и стимулирует синтез коллагеновой матрицы. Очевидно, что это достаточно высокий для 5-х суток после удаления зуба уровень факторов

роста в отделяемом лунки, отражающий хорошее восстановление эпителиальной выстилки. Динамика уровня цитокинов / хемокинов и факторов роста представлена на рисунках 15, 16, 17, 18, 19.

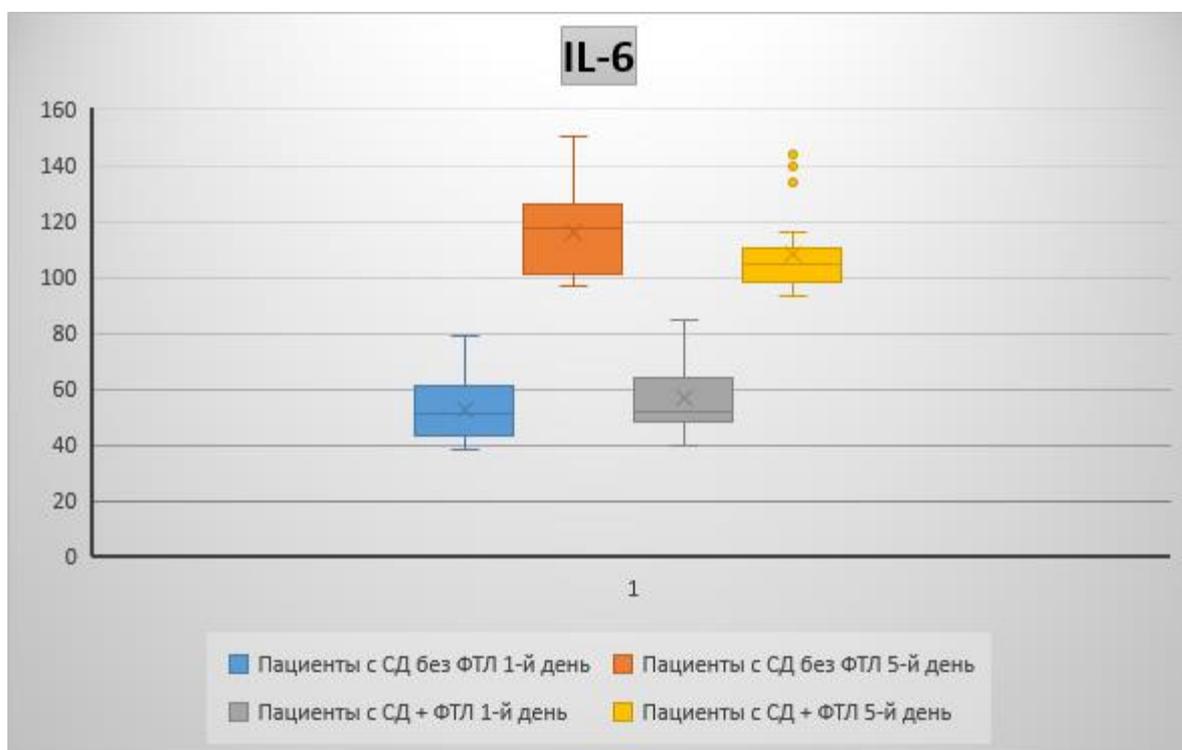
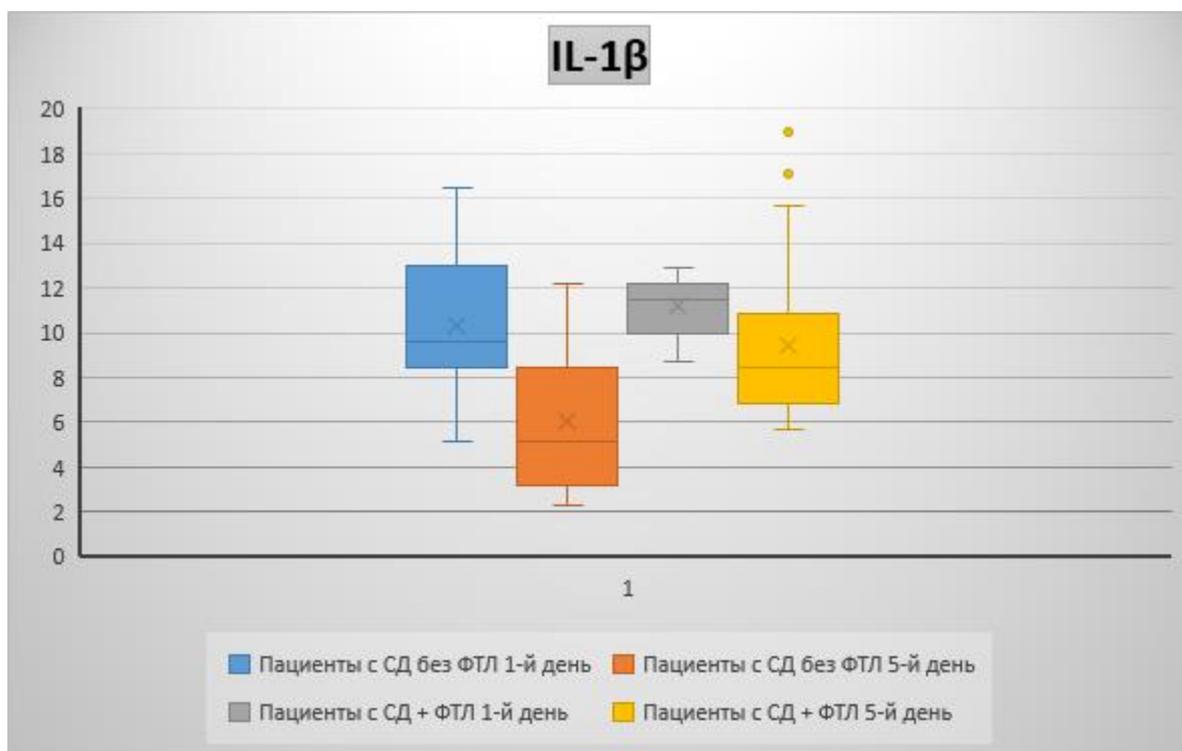


Рис. 15. Динамика уровня провоспалительных цитокинов в лунке зуба больных СД 2-го типа, получавших лазеротерапию

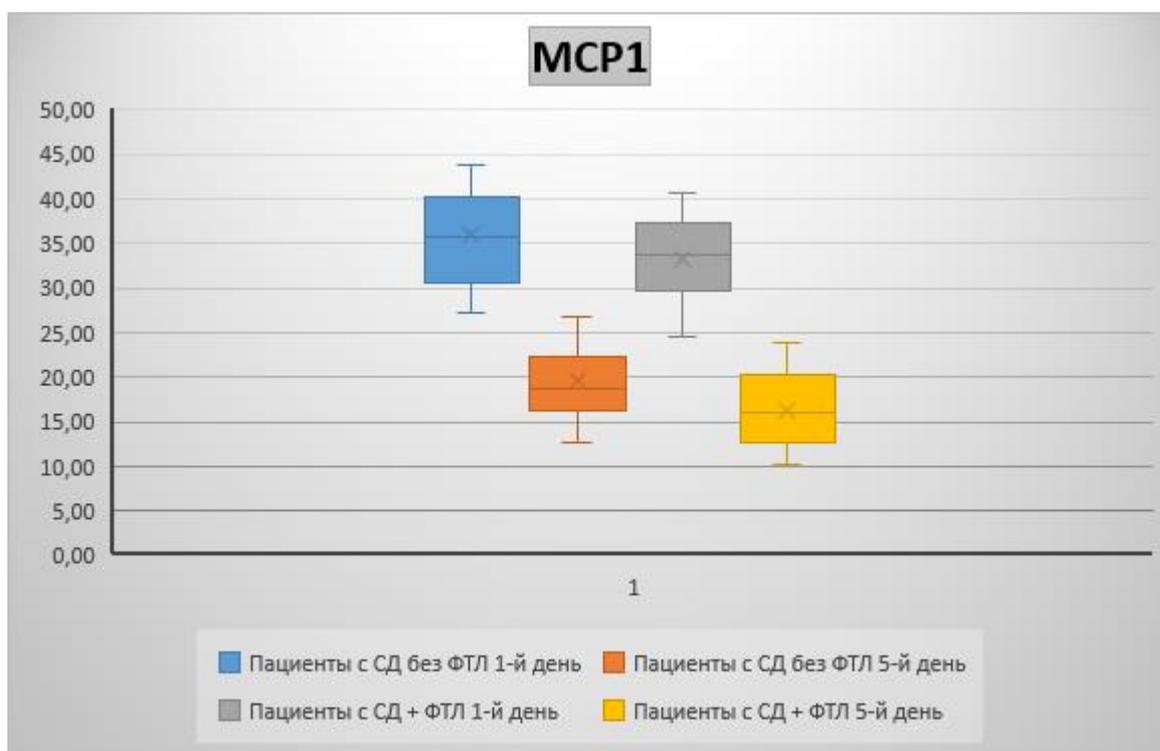
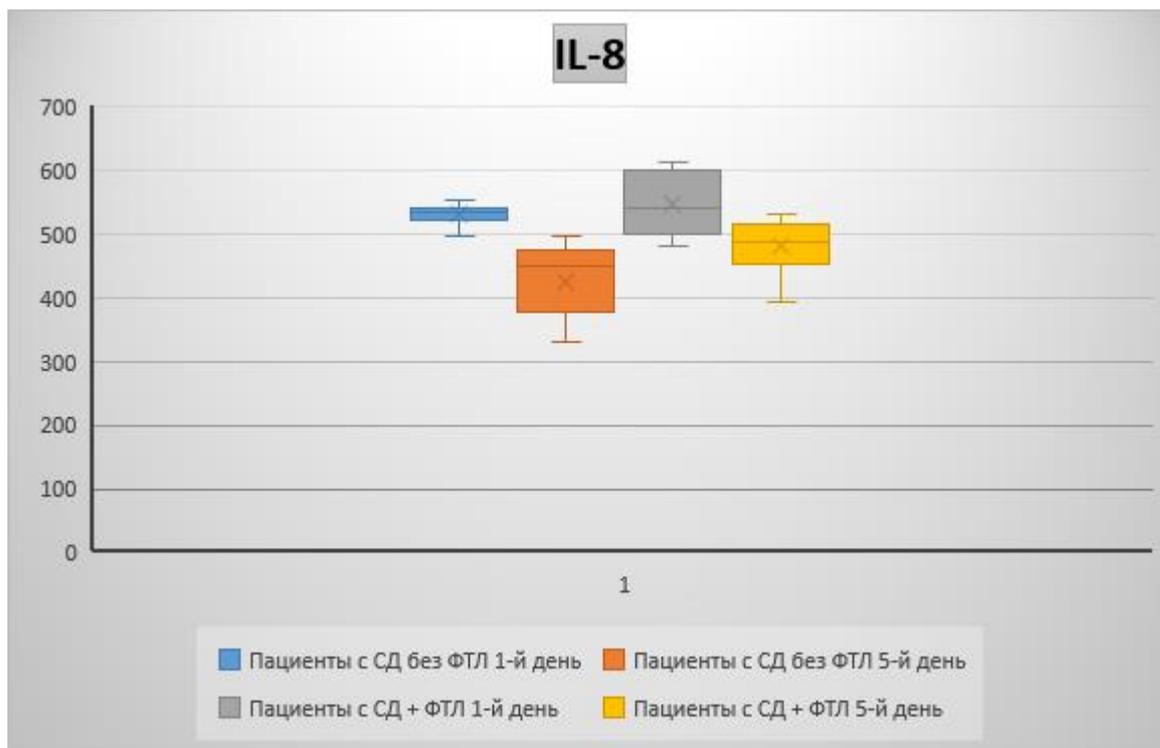


Рис. 16. Динамика уровня хемокинов в лунке зуба больных СД 2-го типа, получавших лазеротерапию.

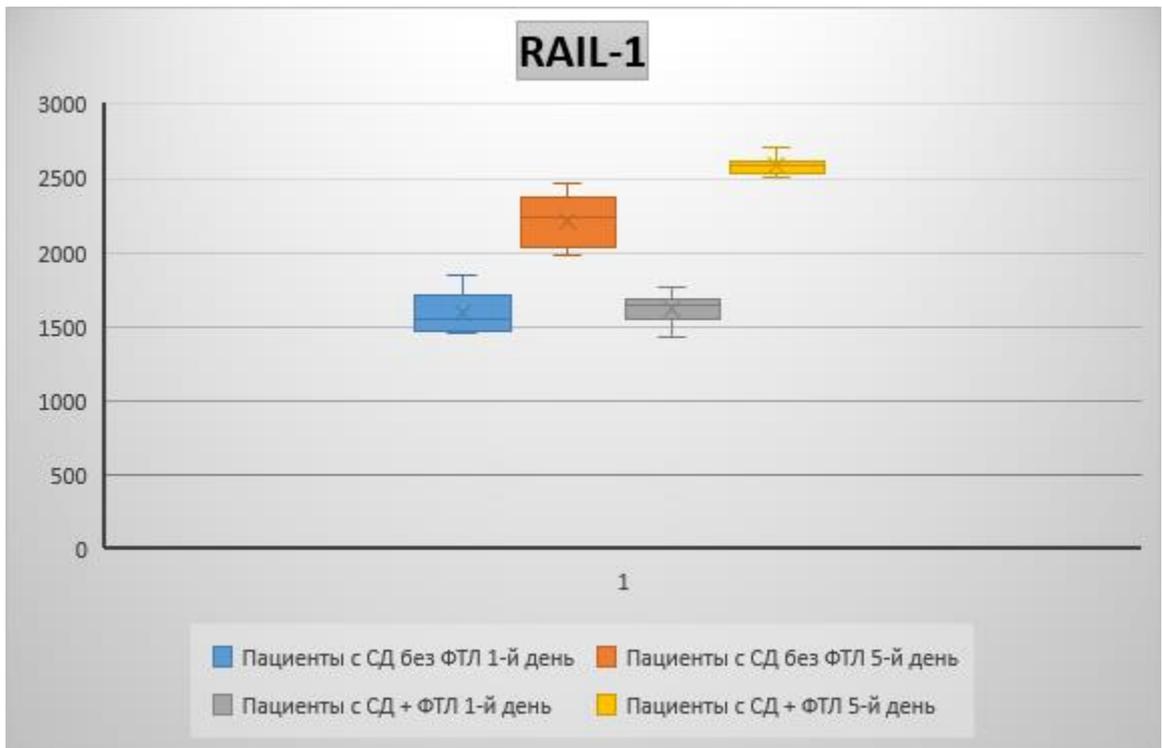
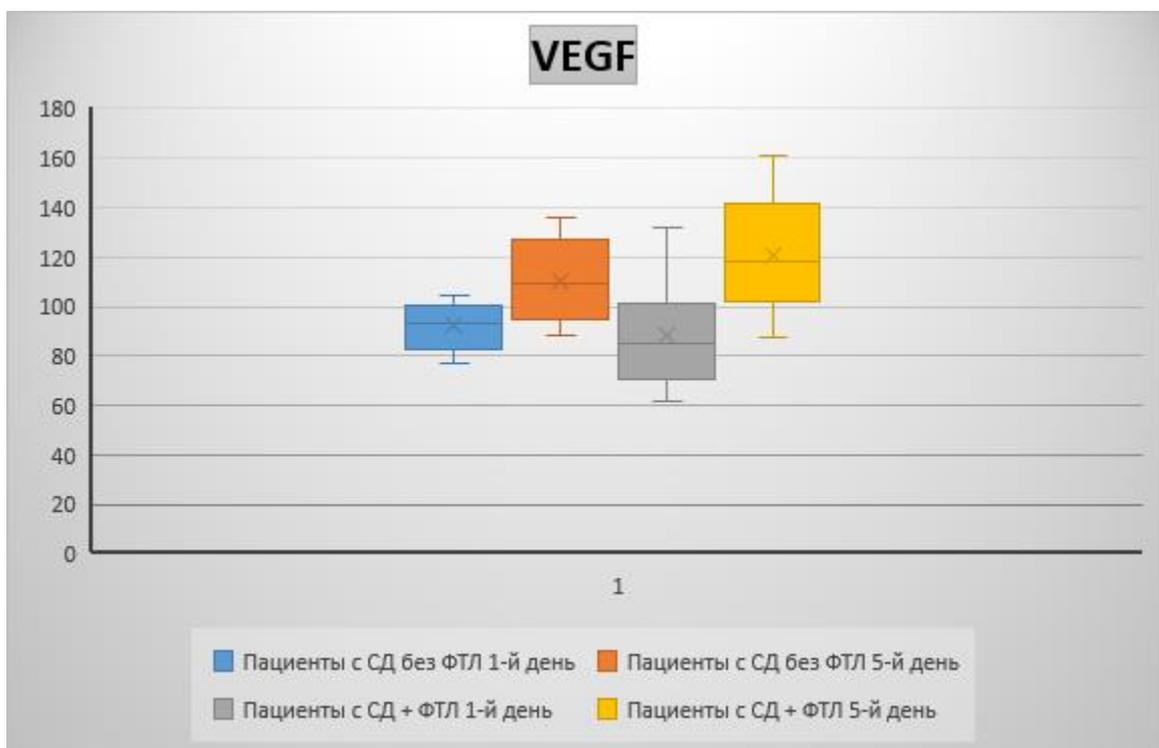


Рис.17. Динамика уровня противовоспалительного цитокина RAIL-1 в лунке зуба больных СД 2-го типа, получавших лазеротерапию.



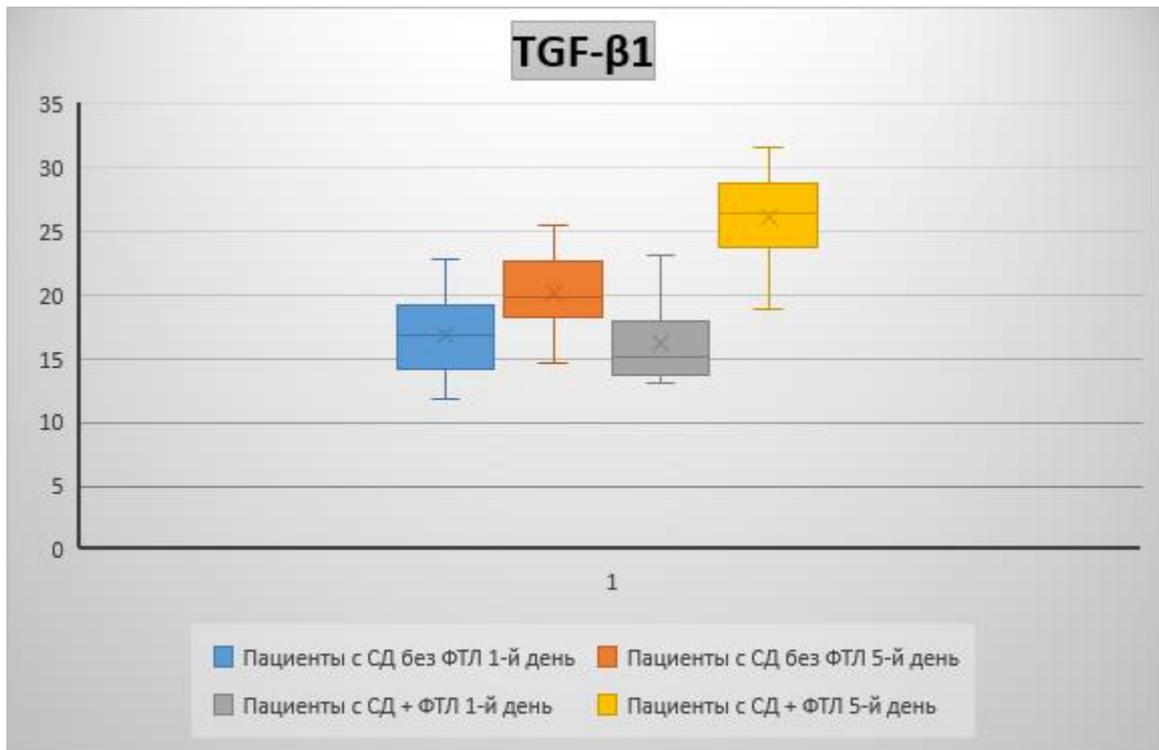


Рис.18. Динамика уровня факторов роста в лунке зуба больных СД 2-го типа, получавших лазеротерапию.

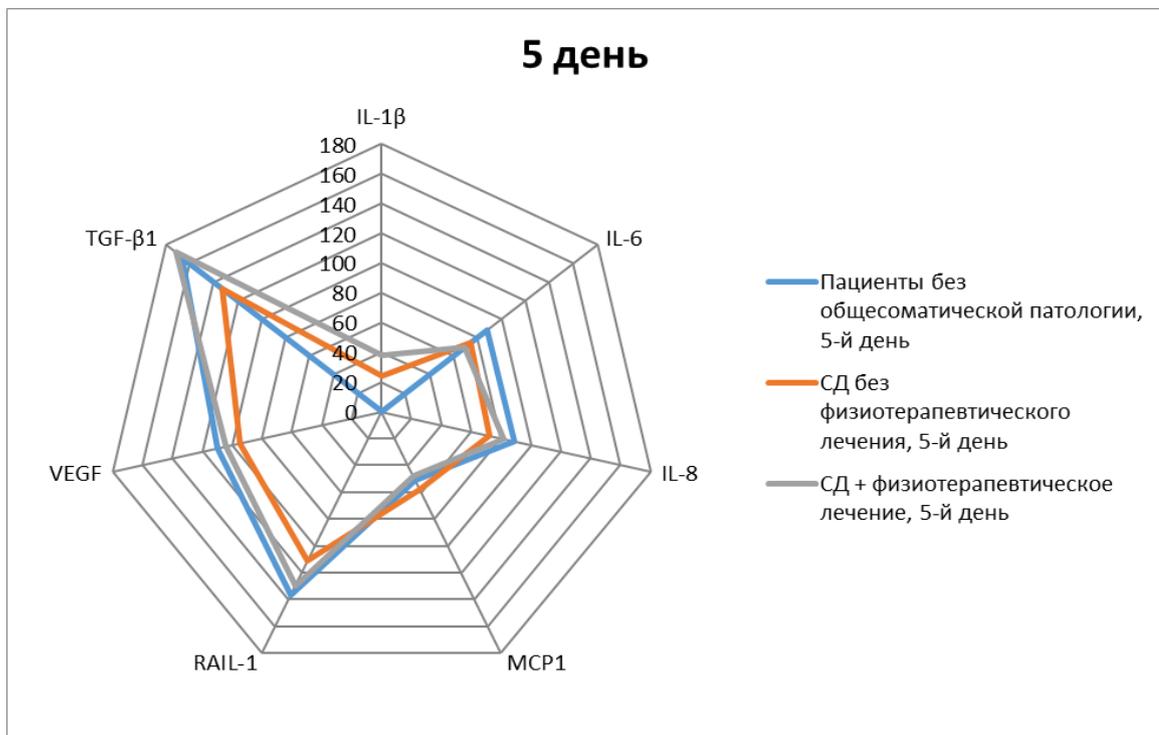


Рис. 19. Динамика уровня провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и факторов роста в лунке зуба пациентов без общесоматической патологии, больных СД 2-го типа без и с применением лазеротерапии на 5-е сутки после удаления

В группе с применением лазеротерапии также выявлена корреляционная зависимость между клиническими показателями, характеризующими воспалительный процесс и соотношением уровня про- и противовоспалительных цитокинов на 1-е и 5-е сутки наблюдения. Определялась прямая зависимость между соотношением про- и противовоспалительных цитокинов и болью: очень высокая в 1-й день ($r = 0,80$), высокая на 5-й день ($r = 0,55$). Обратная высокая корреляционная зависимость выявлена между сроками полной эпителизации лунки зуба и изменением фактора роста VEGF ($r = 0,92$). Высокая прямая корреляционная зависимость была между болью и изменением IL-8 ($r = 0,6$), IL-1 β ($r = 0,65$) и TGF- β 1 ($r = 0,63$).

Основываясь на данных клинического обследования и результатах исследования цитокинов, хемокинов, факторов роста при применении физиолечения, можно сделать вывод, что лазерная терапия аппарата «Интрадонт» может ускорить заживление лунок удаленных зубов и снизить вероятность постэкстракционных осложнений. Предположительный механизм действия может быть обусловлен стимуляцией клеточной пролиферации и дифференцировки и, как следствие, увеличением уровня факторов роста.

Клинический пример

Больной Б., мужчина 50 лет, поступил в эндокринологическое отделение ГУЗ «СГКБ № 9» г. Саратова в плановом порядке с диагнозом: Сахарный диабет 2-го типа, целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,5%. Сопутствующие заболевания: Артериальная гипертония 2 стадии, риск 2. Экзогенно-конституциональное ожирение 1 степени, абдоминальный тип.

Анамнез заболевания: Сахарным диабетом болеет на протяжении 9 лет, когда при плановом медицинском осмотре была выявлена гипергликемия 8,5 ммоль/л. Назначен Метформин 1000 мг 2 раза в день, который пациент принимает на протяжении 9 лет. Госпитализирован в плановом порядке для обследования и коррекции углеводного обмена. У стоматолога

профилактические осмотры проходит не регулярно. Последний раз у стоматолога наблюдался 1,5 года назад.

Данные лабораторных исследований: Уровень гликированного гемоглобина при поступлении составил – 7,0%. при исследовании гликемического профиля уровень сахара крови был удовлетворительный.

Локальный статус: Конфигурация лица не изменена. Кожные покровы физиологической окраски, тургор сохранен. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Открывание рта свободное. В полости рта коронковая часть 3.1 зуба разрушена (рис. 20). При зондировании дентин мягкий, снимается пластом, перкуссия зуба слабоболезненная. GI = 1.5, индекс КПУ = 23. На прицельной внутриротовой рентгенограмме корень зуба запломбирован до анатомической верхушки, отмечается расширение периодонтальной щели.



Рис. 20. Вид зуба 3.1 пациента Б. до удаления. Рентгенография зуба 3.1.

Зубная формула

0	0	П	П	П						С	П	П	К	0	0
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
0	0	П	Pt	П				Pt		П	0	П	П	0	0

Клинический диагноз: Хронический фиброзный периодонтит 3.1 зуба.

Сопутствующий: Сахарный диабет 2-го типа, целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,5%.

Сопутствующие заболевания: Артериальная гипертония 2 стадии, риск 2. Экзогенно-конституциональное ожирение 1 степени, абдоминальный тип.

На 3 день после поступления в стационар больному выполнено удаление 3.1 зуба под местной анестезией раствора Брилокаина 1,7 мл. На следующий день после удаления больной отмечал в области лунки удаленного зуба умеренные боли по вербальной ранговой шкале. При осмотре полости рта лунка зуба выполнена кровяным сгустком, отмечается гиперемия маргинальной и прикрепленной слизистой в области удаленного зуба, слизистая оболочка переходной складки физиологической окраски.

На следующий день после удаления зуба больному начато физиотерапевтическое лечение аппаратом «Интрадонт». Облучение постэкстракционной лунки проводили с внешней поверхности челюсти, устанавливая в проекции лунки сканирующий излучатель аппарата. Длительность процедуры составляла 3 минуты, с выходной мощностью – 30 Вт, частотой – 10 Гц, режим переключения источников ИК-лазерного излучения в сканирующем излучателе – последовательный. Курс составил 5 ежедневных процедур.

На 5-й день после удаления больной отмечал отсутствие болей по вербальной ранговой шкале. При осмотре полости рта лунка под фибринозным налетом, отмечалась физиологической окраски десна в области удаленного 3.1 зуба. На 5-й день после удаления у больного выявлены признаки краевой эпителизации лунки. При осмотре больного признаки полной эпителизации лунки удаленного зуба 3.1 выявлены на 13-й день.

Динамика уровня цитокинов пациента Б.

День исследования	IL-1 β	IL-6	IL-8	MCP-1	RAIL 1	VEGF	TGF β 1
1-й	10,8	50	523	33,3	1601	74,9	15,8
5-й	7,9	103	480	15,5	2574	112	24,9

Таким образом, у пациента Б. на следующий день после удаления зуба имеются клинические признаки развития умеренно выраженного местного воспаления (гиперемия, боль в области удаленного зуба). При лабораторном исследовании содержимого лунки зуба отмечается уменьшение содержания всех определяемых медиаторов воспаления и факторов роста, за исключением противовоспалительного цитокина RAIL-1. После проведения 5-ти дневного курса лазеротерапии сканирующим излучателем аппарата «Интрадонт» отмечается положительная динамика, а именно купирование признаков воспаления (прекращение боли и исчезновение гиперемии в области лунки зуба) (рис. 21). Отмечается уменьшение всех провоспалительных цитокинов за исключением IL-6, увеличение факторов роста и противовоспалительного цитокина.



а



б

Рис. 21. Вид лунки 3.1 зуба пациента Б. на следующий день (а) и на 5-е сутки (б) после удаления.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сахарный диабет, относится к классу метаболических заболеваний. Основным симптомом, связанным с этим заболеванием, является высокий уровень сахара в крови в течение длительного периода. СД возникает при абсолютном дефиците инсулина (СД 1-го типа) или при снижении чувствительности периферических тканей организма к инсулину в сочетании с нарушением функции β -клеток поджелудочной железы. СД является все более распространенным хроническим заболеванием обмена веществ, характеризующимся длительной гипергликемией, что приводит к долгосрочным последствиям для здоровья.

Сахарный диабет имеет пандемические масштабы, и становится все более серьезной причиной заболеваемости и смертности во всем мире. СД классифицируется по двум основным типам: диабет 1-го типа (ранее известный, как инсулинозависимый) и диабет 2-го типа (ранее известный, как неинсулинозависимый) (Дедов И.И. с соавт., 2007; Dedov I. et al., 2016; Blonde L. et al., 2022).

Сахарный диабет представляет собой растущую международную проблему здравоохранения, и конца этому не видно. Осложнения СД включают множество сопутствующих заболеваний, включая серьезные осложнения. Это заболевание вызывает широкий спектр воспалительных осложнений, в том числе и в полости рта. У пациентов с СД ухудшается стоматологическое здоровье. Частота возникновения воспалительных заболеваний опорно-удерживающегося аппарата зуба у больных с СД увеличивается до 51–98% (Нормуродова Р.З. с соавт., 2021; Парфиненко В.А., 2021). Понимание клеточных механизмов, ответственных за ускоренную реакцию заживления в различных тканях полости рта, и того, как на них влияют системные заболевания, имеют значительный интерес. СД 2-го типа является распространенным нарушением обмена веществ, которое ухудшает барьерную функцию и заживляющие реакции во всем организме человека. В полости рта СД является известным фактором риска развития и обострения

заболеваний пародонта. В значительной мере это обусловлено нарушениями локальной иммунологической реактивности и дисбаланса функционирования тиолового звена антиоксидантной системы. Метаболические изменения при СД являются патогенетическими факторами нарушения микроциркуляции и трофики тканей, развития гипоксии. Основными проявлениями их считаются с одной стороны риск развития агрессивных форм воспалительных заболеваний пародонта, с другой – ухудшение гликемического контроля (Наумова В.Н. с соавт., 2013; Нормуродова Р.З. с соавт., 2021; Khan T., 2018; Al-Maskari A.Y. et al., 2011; Sima C. et al., 2013).

Больные с СД, по сравнению со здоровыми людьми, предрасположены, при сходной бактериальной нагрузке, к большей выраженности и быстро прогрессирующему течению патологических воспалительных процессов в полости рта, склонности к деструкции альвеолярной кости, что сказывается и на заживлении лунок удаленных зубов. При хирургических вмешательствах в полости рта у больных СД повышен риск возникновения послеоперационных осложнений (Пономарев А.А., 2017). У этих пациентов после удаления зубов и выполнения других хирургических стоматологических вмешательств, сроки заживления ран больше вследствие снижения регенераторных возможностей тканей. Поэтому стимуляция заживления лунок после удаления зубов имеет большое клиническое значение для больных СД.

Чтобы избежать осложнений после удаления зубов, стоматологи используют различные подходы, в том числе направленные на минимизацию травмы во время хирургического вмешательства. Снижение числа осложнений также достигается при предоперационной подготовке, учитывающей общее состояние пациента. Пациентам с сопутствующей патологией часто требуется наблюдение и лечение после операции удаления зуба. Комплексная оценка и грамотно составленный план лечения позволяют стоматологу предвидеть возможные осложнения и провести профилактические мероприятия, чтобы получить наилучший результат. При правильном подходе к операции удаления зуба, предусматривающем

соблюдение принципов удаления и учитывающем общее состояние пациента, наличие у него сопутствующих заболеваний (в том числе СД), осложнения минимальны. В последние десятилетия были достигнуты новые успехи в различных лечебных подходах и препаратах для лечения заживления ран в лунках удаленных зубов при диабете. Тем не менее, большинство вмешательств все еще находятся на стадии экспериментов на животных, и вопрос их применения в клинической практике, требует дальнейших исследований. Современные данные указывают на механизм восстановительного периода лунок зубов в условиях гипергликемии с физиологической, воспалительной, иммунной, эндокринной и нервной точек зрения. Лучшее понимание того, как диабет влияет на процессы заживления, имеет решающее значение для профилактики и лечения осложнений полости рта, связанных с сахарным диабетом (Базикян Э.А. с соавт., 2016; Монаков Д.В. с соавт., 2016; Мулина А.А. с соавт., 2018; Guo S., 2010; Durate P.M. et al., 2014).

Связь между СД и воспалительными заболеваниями полости рта приводится в результатах многих исследований. Установлено, что под влиянием бактериальной пленки в полости рта и СД нарушаются адаптивные и врождённые реакции мукозального иммунитета, развивается воспаление с выделением таких иммунорегуляторных медиаторов, как ФНО α , ИЛ-6 и ИЛ-1 β . Увеличение концентрации этих провоспалительных цитокинов приводит к активации остеокластов. Преобладание деструктивных процессов вызывает разрушение костной ткани альвеолярного отростка / части челюстей. Так же ФНО α , ИЛ-6 и ИЛ-1 β , играют важную роль при метаболизме глюкозы и жиров и влияют на активность инсулина (Захарова Н.Б. с соавт., 2015; Cicmil S. et al., 2018; Durate P.M. et al., 2014).

Цитокинам отводится важная роль в течении воспалительной реакции. Эти молекулы группируются в несколько классов (интерлейкины, факторы некроза опухоли, интерфероны, колониестимулирующие факторы, трансформирующие факторы роста и хемокины), которые являются

релевантными гуморальными медиаторами в очень сложной, скоординированной сети, регулирующей воспалительные иммунные реакции с участием различных цитокин-ассоциированных сигнальных путей. Цитокины продуцируются широким спектром клеток в организме, играя важную роль во многих физиологических реакциях. Важно понимать сложную сеть секретируемых цитокинов, которые обладают способностью, как стимулировать, так и подавлять воспалительную реакцию. При рассмотрении роли цитокинов в патофизиологических процессах, лежащих в основе заболевания, нужно учитывать, что активность этих молекул очень сложна, что отражается важными особенностями, включая их плеiotропное действие, и таким образом цитокин может вызывать несколько различных клеточных реакций в зависимости от различных факторов, таких, как тип клетки, время и контекст (Фрейдлин И.С., 1998; Ярилин А.А., 2010; Kasnak G. et al., 2019; Kennedy R.L. et al., 1991).

Цитокины, подразделяются на про- и противовоспалительные, и баланс между ними определяет исход воспалительной реакции. Например, IL-1 β , IL-6 и IL-8 являются провоспалительными цитокинами, участвующими в ранних реакциях и усилении воспалительных реакций. Противовоспалительные цитокины, такие как RAIL-1, ограничивают воспалительные реакции. Также большое влияние на течение воспалительной реакции оказывают факторы роста. TGF- β 1 увеличивает рост фибробластов и синтез коллагена, угнетая при этом деление кератиноцитов. Так же важно действие TGF- β 1 в репарации тканей за счет стимуляции хемотаксиса воспалительных клеток и синтеза внеклеточного матрикса. TGF- β 1 участвует в более поздних стадиях репарации раны, при укреплении и ремоделировании раны. VEGF важен для адекватного функционирования сосудистой системы, он является основным регулятором ангиогенеза в физиологии и болезнях. Взаимодействие низкомолекулярных полипептидов влияет на заживление лунок зубов (Couso-Queiruga E. et al., 2020; Elian N.A. et al., 2001).

После удаления зуба образуется открытая рана в мягких тканях и кости челюсти, заживление которой (как и других ран) имеет четыре фазы: коагуляцию, воспаление, разрастание и восстановление (Guo S., Di Pietro L.A., 2010). Заживление лунок зубов – процесс, направленный на восстановление костных и эпителиальных структур. Заживление ран является одним из сложных биологических процессов, происходящих в жизни. Восстановление ткани после травмы включает динамическое взаимодействие между несколькими типами клеток, факторами роста, медиаторами воспаления и компонентами внеклеточного матрикса. Этот процес включает в себя скоординированные усилия разных типов клеток и завершается образованием новой ткани и эпителизацией лунки зуба. Постоянное понимание механизмов, лежащих в основе заживления ран, необходимо для разработки новых и улучшенных методов лечения, увеличивающих скорость восстановления. Полный процесс заживления ран осуществляется и регулируется многочисленными цитокинами и факторами роста человека. Хемокины являются ключевыми регуляторами процесса заживления ран. Они участвуют в стимулировании и ингибировании ангиогенеза и привлечении воспалительных клеток, которые высвобождают факторы роста и цитокины для облегчения процесса заживления ран. Особое значение имеет семейство факторов роста: TGF- β , FGF, VEGF, необходимое для индуцирования ангиогенеза и артериогенеза (Arantes R.V. et al., 2014; Schipani E. et al., 2009; Carano R.A., Filvaroff E.H., 2003; Lieberman J.R. et al., 2002; Vaday G.G. et al., 2001). В проведенном исследовании изучался уровень цитокинового профиля кревикулярной жидкости у пациентов без общесоматической патологии и в лунках удаленных зубов у пациентов при СД 2-го типа. Материалом для исследования уровня цитокинов служила кревикулярная жидкость людей без общесоматической патологии и жидкостная часть содержимого лунок удаленных зубов. Определение уровня цитокинов проводили с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа. Полученные нами результаты исследования, характеризующие

заживление лунки зуба, согласуются с данными литературы о фазах заживления ран. Как известно, после удаления зуба в лунке имеют место последовательно развивающиеся типовые процессы заживления. Они отражают смену физиологических процессов, таких как фаза воспаления, при которой происходит отторжение омертвевших клеток, и период восстановления с вращением капилляров в кровяной сгусток и формированием грануляционной ткани (Сучилина М.И. с соавт., 2022; Cardaropoli G. et al., 2003; Kanyama M. et al., 2003; Okamoto T., Vasconcelos Fialho AC., 1990).

После удаления с 1-х по 5-е сутки отделяемое лунок удаленных зубов характеризует высокое содержание основных активационных провоспалительных цитокинов (IL-1 β и IL-6) и хемокинов (IL-8 и MCP1) в отделяемом из лунки, провоспалительного цитокина IL-1 β и хемокина MCP1. Наблюдаемое у здоровых людей в содержимом лунки зуба, на следующий день после удаления, увеличение концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6, хемокинов IL-8 и MCP1 и фактора роста VEGF можно рассматривать, как первую фазу заживления, имеющую в своей основе выход в лунку крови, лимфы и тканевой жидкости. В лунке зуба, являющейся раной, формируется сгусток из клеток крови и фибрина, представляющий собой резервуар факторов роста и в дальнейшем направляющий рост сосудов. В сгусток крови, сформированный в лунке, проникают нейтрофильные лейкоциты и, благодаря фагоцитозу, начинается очищение лунки зуба от микроорганизмов. Включается защитная система с участием нейтрофилов, лимфоцитов и макрофагов. Происходит разрушение нежизнеспособных тканей с участием макрофагов.

На пятые сутки после удаления зуба, снижение активности воспалительных процессов сопровождается падением содержания в отделяемом из лунки провоспалительного цитокина IL-1 β и хемокина MCP1, при сохранении высокого уровня IL-6 и IL-8 на фоне подъема уровня противовоспалительного цитокина RAIL1 и факторов роста VEGF и TGF- β 1.

Репаративные процессы в лунке сопровождаются образованием капилляров, и сгусток в лунке зуба превращается в хорошо кровоснабжаемую ткань.

При этом нами выявлена корреляционная зависимость между клиническими показателями, характеризующими воспалительный процесс и соотношением уровня про- и противовоспалительных цитокинов на 1-е и 5-е сутки наблюдения. Также определялась обратная высокая корреляционная зависимость между сроками полной эпителизации лунки зуба и изменением фактора роста VEGF.

Выявленную динамику изменения содержания в пародонтальных тканях медиаторов воспаления и факторов роста можно отнести к типовым процессам участия адаптивных и врождённых реакций мукозального иммунитета в восстановлении эпителиальных структур после удаления зуба. В данном процессе скоординированные усилия клеток пародонта приводят к формированию эпителиальной выстилки лунки зуба и формированию грануляционной ткани. На 5-е сутки после удаления зуба в периоде заживления особое значение имеет нарастание содержания в отделяемом из лунки удаленного зуба семейства факторов роста TGF- β 1 и VEGF. В исследовании установлены особенности иммунорегуляторных процессов или типовых процессов участия адаптивных и врождённых реакций мукозального иммунитета при заживлении лунки удаленного зуба.

При сахарном диабете 2-го типа установлены особенности динамики уровня про-и противовоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста. Результаты проведённых исследований так же показали, что у пациентов с СД 2-го типа при изучении цитокинового состава в жидкости из лунки удаленного зуба процесс заживления после удаления зубов протекает через менее выраженную, замедленную воспалительную реакцию, чем у пациентов без общесоматической патологии. Об этом свидетельствует динамика цитокинового профиля, данные клинической картины. Возникновению прогрессирования воспалительного процессов в лунках удаленных зубов способствуют дисбаланс про- и противовоспалительных

цитокинов. В отделяемом из лунки удаленного зуба на первые и пятые сутки выявлены более низкие (по сравнению с группой пациентов без СД 2-го типа) уровни про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов. Соотношение суммы определяемых провоспалительных цитокинов / хемокинов к уровню противовоспалительного цитокина RAIL-1 в первые сутки после удаления зуба было ниже, чем у пациентов без СД 2-го типа, что свидетельствовало о неадекватном ответе иммунной системы. На 5-е сутки отмечался переход цитокинового дисбаланса в разряд противовоспалительного статуса на фоне нарастания уровня факторов роста. При этом в этой группе пациентов нами так же выявлена корреляционная зависимость между клиническими показателями, характеризующими воспалительный процесс и соотношением уровня про- и противовоспалительных цитокинов, а также между сроками эпителизации лунки зуба изменением фактора роста VEGF.

Дисбаланс уровня провоспалительных цитокинов / хемокинов и противовоспалительных цитокинов можно считать следствием нарушения ауторегуляторных механизмов и дисрегуляцией клеточных иммунных реакций. При изучении клинических показателей отмечаются более выраженные воспалительные признаки (боль в области удаления, гиперемия слизистой) у больных СД 2-го типа, по сравнению с пациентами без общесоматической патологии. Скорость эпителизации лунок зубов у пациентов без общесоматической патологии имеет среднестатистические сроки (полная эпителизация наблюдалась на 13 день у 80% и на 15-й день у 20% пациентов), в то время как при СД 2-го типа заживление лунок зубов происходит более длительно (полная эпителизация наблюдалась на 13-й день у 36% пациентов и на 15-й день у 64%).

Одним из способов профилактики воспалительных осложнений является метод физиотерапевтического лечения – лазеротерапия. Она получила широкое признание в медицинском сообществе. Эта форма терапии предлагает лечение неинвазивным способом.

Лазеротерапия – это не инвазивная обработка источника света, которая генерирует одну длину волны света. Он не излучает ни тепла, ни звука, ни вибрации. Лазеротерапию также называют биостимуляцией. Считается, что она влияет на функцию многих клеток организма, ускоряет восстановление соединительной ткани и действует, как противовоспалительное средство. С момента своего первоначального использования, показав хороший терапевтический результат, она стала применяться при различных заболеваниях. Произошел ряд достижений, включая усовершенствование лазеров и систем доставки лазерного излучения, совершенствование методов лечения, разработку новых длин волн и др. Лазеры с различными длинами волн, оказывают разный терапевтический эффект. Длины волн от 660 Нм до 905 Нм обладают способностью проникать через кожу и мягкие / твердые ткани. Этот свет хорошо влияет на интенсивность боли, воспаление и восстановление тканей. При продолжающихся лабораторных и клинических исследованиях лазерная терапия должна еще в большей степени реализовать свой потенциал (Лепилин А.В. с соавт., 2017; Abdel Hamid M.A. et al., 2021; Bianchi de Moraes M. et al., 2020).

Лазеротерапия (с использованием аппарата «Интрадонт») способствовала нормализации уровня изученных цитокинов / хемокинов и более выраженному снижению соотношения суммы определяемых провоспалительных цитокинов / хемокинов к уровню противовоспалительного цитокина RAIL-1 на пятые сутки после удаления зуба. Так же увеличивалось количество факторов роста, а именно уровня VEGF – стимулятора ангиогенеза и пролиферации эндотелиальных клеток в очаг воспаления и TGF- β 1, активатора фибробластов и стимулятора синтеза коллагеновой матрицы. Факторы роста играют важную роль в процессах заживления лунок зубов, восстановлении эпителиальной выстилки уменьшении воспалительной реакции.

В этой группе так же была отмечена корреляционная зависимость между клиническими показателями, характеризующими воспалительный

процесс и соотношением уровня про- и противовоспалительных цитокинов, между сроками эпителизации лунки зуба и изменением фактора роста VEGF.

Таким образом, медиаторы иммунорегуляторных процессов: про- и противовоспалительные цитокины (IL1 β , IL6, RAIL1), хемокины (IL8 и MCP), факторы роста (VEGF и TGF- β 1) отделяемого из лунки удаленного зуба можно считать достоверными показателями процессов, происходящих при заживлении костной раны. Динамика изменения цитокинов / хемокинов и факторов роста в отделяемом из лунки зуба может быть использована для персонализированной оценки активности воспалительных и репаративных процессов в лунках после удаления зуба у пациентов с СД 2-го типа, в том числе, для оценки эффективности профилактических и лечебных мероприятий. А применение лазеротерапии с использованием аппарата «Интрадонт» у пациентов с СД 2-го типа после удаления зубов снижает дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, способствует снижению сроков эпителизации лунок удаленных зубов у больных СД 2-го типа и может рекомендоваться как перспективный метод профилактики воспалительных осложнений.

Выводы:

1. Медиаторы иммунорегуляторных процессов отражают активность процессов заживления, протекающих в лунке удаленного зуба. На основании изучения динамики локального уровня провоспалительных цитокинов / хемокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP1, противовоспалительного цитокина RAIL-1 и факторов роста VEGF, TGF- β 1 в содержимом лунки зуба можно судить о выраженности воспалительного процесса и скорости репаративных процессов в лунке зуба.

2. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, по сравнению с пациентами с хроническим периодонтитом без общесоматической патологии, после удаления зубов имеется локальное нарушение иммунорегуляторных процессов, о чем свидетельствует дисбаланс цитокинового профиля – уменьшение провоспалительных цитокинов (IL-1 β и IL-6) и снижение соотношения суммы провоспалительных цитокинов / хемокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP1) к уровню противовоспалительного цитокина RAIL-1 в 1 сутки до 0,37 (в группе без нарушений углеводного обмена - 0,41). Это ведет к замедленному течению воспалительной реакции и процессов репарации после удаления зубов. При этом динамика уровня про- и противовоспалительных цитокинов / хемокинов и фактора роста VEGF после удаления зуба коррелирует с клиническими показателями, характеризующими воспаление и заживление лунки зуба.

3. Лазеротерапия у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа оказывает положительное влияние на течение раневого процесса, сокращая сроки заживления лунок удаленных зубов и уменьшая вероятность постэкстракционных осложнений. Клинические данные сопровождаются нормализацией цитокинового статуса содержимого лунок зубов (наиболее значимо увеличение уровня противовоспалительного цитокина RAIL-1, в 1,6 раза), снижением соотношения суммы определяемых провоспалительных цитокинов / хемокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP1) к уровню противовоспалительного цитокина (RAIL-1) до 0,23 (в группе без

лазеротерапии – 0,26), увеличением факторов роста (преимущественно VEGF – в 1,4 раза).

Практические рекомендации:

1. Для прогнозирования течения репаративных процессов, протекающих в лунке зуба после удаления, нужно использовать комплексное исследование, включающее изучение уровня цитокинов, хемокинов и факторов роста содержимого лунки зуба.

2. У больных сахарным диабетом 2-го типа, для профилактики воспалительных осложнений, рекомендуется проводить облучение постэкстракционных лунок с внешней поверхности челюсти физиотерапевтическим аппаратом «Интрадонт», устанавливая в проекции лунки сканирующий излучатель аппарата. Длительность процедуры составляет 3 минуты, с выходной мощностью – 30 Вт, частотой – 10 Гц, режим переключения источников ИК-лазерного излучения в сканирующем излучателе – последовательный. Курс составляет пять ежедневных процедур.

Список литературы

1. Абрамович С. Г. Фототерапия. // Иркутск: РИО ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН. – 2014. – С. 200.
2. Оценка частоты обращаемости за специализированной стоматологической помощью и качества жизни лиц, страдающих сахарным диабетом II типа / С.Е. Ахметов, В.С., В.Е. Федоров [и др.] // Институт стоматологии. – 2021. – № 1 (90). – С. 22–24.
3. Операция удаления зуба / Э.А. Базибян, Л.В. Волчкова, Г.И. Лукина [и др.] // М.: "ГЭОТАР-Медиа" – 2016. – С.144.
4. Лазеротерапия в комплексном лечении больных с остеомиелитами челюстей / Г.Р. Бахтеева, А.В. Лепилин, Н.Л. Ерокина [и др.] // Dental Forum. – 2014. – № 4. С. 18–19.
5. Борзилова Ю.А., Болдырева Л.Л., Шлык И.В. Вазоэндотелиальные факторы роста (VEGF): роль и место в патологических процессах. // Вестник Офтальмологии – 2016. – № 4 – С. 98–10
6. Вакуум-лазерная терапия в комплексном лечении хронического гингивита / С.Н. Ермольев, И.С. Агафонова, Ш.Л. Шиманский [и др.] // Пародонтология. – 2024. – Т. 29, № 1. – С. 84–91. – DOI: 10.33925/1683-3759-2024-875.
7. Осложнения после операции уаления зуба / А.Д.Валишвили, А.С.Велиев, А.В.Гончарова [и др.] // Стоматология – наука и практика, перспектива развития – 2019. – С. 52–54.
8. Варюшина Е.А. Провоспалительные цитокины в регуляции процессов воспаления и репарации: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 03.03.03. – СПб, 2012. – 45 с.
9. Изменения кожи и слизистой полости рта при сахарном диабете и их профилактика // А.Ф. Вербовой, Л.А. Шаронова, С.А. Буракшаев [и др.] // Медицинский совет – 2017. – № 3. – С. 54–57.

10. Вырмаскин С.И., Трунин Д.А., Чистякова М.С. / Хирургическое лечение парадонтита у больных сахарным диабетом с применением лазеров. // Медицинский Альманах – 2015. – №3. – С. 157–159.
11. Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Пархоменко А.Н. / Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение. // Украинский кардиологический журнал 2011. – № 4. – С. 87–95.
12. Ганиева Р.А., Чуйкин С.В., Байбурина Д.Э. / Влияние комплекса лечебно-профилактических мероприятий на цитокиновый баланс смешанной слюны у детей, оказавшихся в трудной жизненной ситуации. // Dental Forum. – 2023. – № 3 (90). – С. 19–28.
13. Ганжа И.Р., Багдасарова О.А., Ахмадиева Е.О. Оценка заживления после хирургических вмешательств на тканях, окружающих зубы и имплантаты // Пародонтология. – 2023. – Т. 28, № 1. – С. 31–38. – DOI: 10.33925/1683-3759-2023-28-1-31-40.
14. Гринев А.В. Возможности современных физиотерапевтических методов лечения в стоматологии. // Символ науки: Международный научный журнал – 2016. – № 8. 1 (20) – С.168–172.
15. Дедов И.И., Смирнова О.М., Кононенко И.В. Значение результатов полногеномных исследований для первичной профилактики сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Персонализированный подход. // Сахарный диабет. – 2014. – № 2. – С. 10–17.
16. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование nation) //Сахарный диабет – 2016. – 19 (2) – С. 104–112.
17. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.Ф. Эндокринология // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2007. – С. 263–289.
18. Дерманская М.А., Тарнуева Н.В., Турчина Е.В. Осложнения после операции удаления зуба // Медицина завтрашнего дня. – 2016. – С. 94.

19. Аппаратная физиотерпия в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии / Д.А.Доменюк, В.А.Зеленский, А.В.Лепилин [и др.] // Учебно-методическое пособие – Ставрополь. – 2020. – С. 308.

20. Еловикова Т.М., Кощев А.С. Оценивание маркеров стоматологического здоровья больных сахарным диабетом II типа // Актуальные вопросы стоматологии: сборник трудов всероссийской V научно-практической конференции. – Киров. – 2021. – С. 61–63.

21. Анализ клинической эффективности применения аппаратной реабилитации у пациентов с патологией челюстно-лицевой области (обзор) / Н. Л. Ерокина, А. В. Лепилин, Ю. М. Райгородский [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2023. – Т. 19, № 2. – С. 136–140. – DOI: 10.15275/ssmj1902136.

22. Физиотерапия при обострении хронического пародонтита / Н.Л.Ерокина, А.В.Лепилин, А.В.Ильяхин [и др.] // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2019. – Т. 25. № 4. – С. 150.

23. Ерокина Н.Л. Современные методы обследования и обоснования патогенетического лечения воспалительных заболеваний пародонта у больных с переломами нижней челюсти: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.21. – Волгоград, 2009 – 38 с.

24. Профиль цитокинов в содержимом пародонтальных карманов у больных с переломами нижней челюсти при пародонтите / Н.Л.Ерокина, А.В. Лепилин, Н.Б. Захарова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 10. – С. 6.

25. Зафаров Р.Р. Сравнительный анализ современных физиотерапевтических методов лечения // Инновационные технологии научного развития. – 2016. – С. 171–177.

26. Обоснование применения профессиональной гигиены полости рта при ортодонтическом лечении по результатам исследования биомаркеров десневой жидкости / Н.Б.Захарова, А.В. Лепилин, Д.В.Воробьев [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – Т. 11. № 2. – С. 168–173.

27. Завьялов В.П. Структурная и функциональная классификация и эволюция цитокинов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 1993. – № 2. – С. 8–10.
28. Иммунология, практикум. / Ковальчук Л.В. [и др.] / Изд. «ГЭОТАР-Медиа». – 2010. – С. 176.
29. Иммунология. Ярилин А.А. Изд. «ГЭОТАР-Медиа». – 2010. – С. 752.
30. Иорданишвили А.К. Возрастные особенности распространенности хронических периапикальных очагов одонтогенной инфекции у взрослых людей / А.К. Иорданишвили, А.Г. Слугина, Д.В. Балин [и др.] // Человек и его здоровье. – 2015. – № 2. – С.23–28.
31. Иорданишвили А.К., Музыкин М.И., Жмудь М.И. Операция удаления зуба, осложнения и последствия, их профилактика и лечение // Учебное пособие – Изд. «Человек». – 2019 – С.92.
32. Карнаухов И. С., Честных Е.В. Лазеры в стоматологии // Тверской медицинский журнал. – 2021. – № 3. – С. 27–32.
33. Микроциркуляторные нарушения у больных хроническим генерализованным пародонтитом и их коррекция методом КВЧ-терапии / В.Ф.Киричук, А.В.Лепилин, И.П.Апальков [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2003. – Т. 2. № 2. – С. 99–102.
34. Микроциркуляторное звено системы гемостаза у больных хроническим генерализованным пародонтитом в сочетании с заболеваниями гастродуодентальной области и его динамика при комбинированной КВЧ-терапии / В.Ф.Киричук, В.Ю.Широков, Н.Л. Ерокина [и др.] // Пародонтология. – 2005. – № 1 (34). – С. 21–25.
35. Колотов К.А., Распутин П.Г. Моноцитарный хемотаксический протеин – 1 в физиологии и медицине // Пермский медицинский журнал. – 2018. – том XXXV, № 3. – С. 99–105.

36. Кулешова Е.В., Хомяковая Е.В., Богюта Ю.А. Стоматологическое здоровье пациентов с сахарным диабетом // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 18, № 2. – С.155–159.
37. Кутарев Ф.Л., Шипилов М.В. Участие IL-1 β и его антогониста - IL-1RA В патогенезе острых респираторных вирусных инфекций // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. III междунар. научно-практической конференции. – Новосибирск: СибАК. – 2012. – С.45–47.
38. Удаление зубов с отсутствующей коронковой частью / О.В. Лазутников, Е.В. Беленева, И.К. Кошарко [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета, Серия: Медицина, Фармация. – 2011. – № 16 (111) – С. 130–134.
39. Применение комплекса КАП-пародонтолог при лечении заболеваний пародонта (предварительные результаты)/ А.В.Лепилин, Ю.М. Райгородский, Л.Ю. Островская [и др.] // Стоматология. – 2008. – Т. 87, № 5. – С. 31–34.
40. Применения динамической магнитотерапии с помощью аппарата АМО-АТОС-Э в пред- и послеоперационном лечении пародонта / А.В. Лепилин, Ю.М. Райгородский, Н.В. Булкина [и др.] // Стоматология. – 2007. – Т. 86, № 4. – С. 25–28.
41. Лепилин А.В., Райгородский Ю.М., Ерокина Н.Л. Аппаратная физиотерапия в стоматологии. Традиции и инновации. Руководство для врачей. Сар. – ИИЦ СГМУ. – 2017. – С. 221.
42. Использование стоматологического комплекса КАП – «Пародонтолог» для подготовки к дентальной импланации / А.В. Лепилин, Ю.М. Райгородский, Н.Л. Ерокина [и др.] // Пародонтология. – 2010. – Т. 15, № 1 (54). – С. 52–56.
43. Обоснование применения лазерного излучения фиолетового спектра (405) после проведения хирургических операций в полости рта. /

А.В. Лепилин, Ю.М. Райгородский, Д.А. Григорьева [и др.] // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 141–144.

44. Обоснование применения физиотерапии после операции дентальной имплантации. / А.В. Лепилин, Ю.М. Райгородский, Н.Л. Ерокина [и др.] // Пародонтология. – 2010. – Т. 15, № 2 (55). – С. 62–64.

45. Результаты применения КВЧ-терапии в лечении больных пародонтитом / А.В.Лепилин, Н.Л.Ерокина, А.В.Илюхин [и др.] // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 64–66.

46. Результаты применения комплекса КАП-«Пародонтолог» при лечении хронического генерализованного пародонтита / А.В.Лепилин, Ю.М.Райгородский, Н.Л.Ерокина [и др.] // Пародонтология. – 2009. – № 1 (50). – С. 42–46.

47. Современные технологии и обоснование патогенетического лечения заболеваний пародонта / А.В. Лепилин, Л.Ю. Островская, Н.Б. Захарова, Н.Л. Ерокина – Саратов: Изд-во СГМУ. – 2015. – С. 136.

48. Сравнительное исследование бпктерицидных свойств лазерного и светодиодного излучений фиолетовой области (405 НМ) спектра на бактерии полости рта / А.В. Лепилин, Ю.М. Райгородский, Д.А. Григорьева [и др.] // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 202–206.

49. Лепилин А.В., Бахтеева Г.Р., Ерокина Н.Л. Применение чрезкожнойэлектростимуляции в комплексе лечения больных с переломами нижней челюсти // Стоматология. – 2007. – Т. 86, № 2. – С. 54–57.

50. Влияние различных методов иммобилизации на ткани пародонта у больных хроническим генерализованным паролонтитом при переломах нижней челюсти / А.В. Лепилин, Н.Л. Ерокина, Н.Б. Захарова [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2011. – № 3. – С. 25–28.

51. Роль цитокинового профиля зубодесневой борозды в формировании местного иммунного ответа в динамике лечения больных с

переломами нижней челюсти в сочетании с хроническим пародонтитом / А.В. Лепилин, Н.Л. Ерокина, Н.Б. Захарова, Х.У. Бисултанов // Российский иммунологический журнал. – 2008. – Т. 2(11), № 2–3. – С. 177.

52. Анализ общих и местных осложнений операции удаления зуба / А.А. Лукьяненко, А.У. Темирболатова, К.С. Рабаданова [и др.] // Стоматология – наука и практика, перспективы развития – 2018. – С. 186-187.

53. Луценко Л.А. Роль гликированного гемоглобина в диагностике и мониторинге сахарного диабета // Почки. – 2014. - № 4 (10). – С.7–11.

54. Макарова Е.В., Пиямов Р.Р. Применение хирургического лазера при удалении зубов у пациентов с коагулопатиями // Dental forum. – 2012. – № 3. – С. 66.

55. Роль интерлейкина-8 в непосредственной регуляции функциональной активности Т-лимфоцитов / М.Е. Меняйло, В.В. Малащенко, В.А. Шмаров [и др.] // Медицинская иммунология – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 529–536

56. Митченков М.П. Лечение острого альвеолита у больных сахарным диабетом 2 типа // Хирургическая стоматология – 2015. – № 2. – С. 88–92.

57. Осложнения после удаления зуба у лиц с сопутствующей патологией / Д.В. Монаков, А.С. Самыкин, К.Н. Рябов [и др.] // Актуальные вопросы стоматологии – 2016 – С. 159–163.

58. Осложнения, возникающие после операции удаления зуба / А.А. Мулина, О.Г. Гудко, С.А. Щеблыкина [и др.] // Стоматология – наука и практика, перспективы развития: материалы науч.-практ. конф. Волгоград: Изд-во ВолгГМУ. – 2018. – С. 228–230.

59. Мулина А.А. Характеристика осложнений, возникающих после удаления зуба // Стоматология – наука и практика, перспективы развития: материалы науч.-практ. конф. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ. – 2018. – С. 227–228.

60. Анализ причин удаления зубов / С.Н. Насиров, А.Р. Шахгусенов, В.В.Третьяков [и др.] // Стоматология – наука и практика, перспективы

развития: материалы науч.-практ. конф. Волгоград: Изд-во ВолгГМУ. – 2018. – С. 230–233.

61. Наумова В.Н., Маслак Е.Е. Сахарный диабет и стоматологическое здоровье: проблемы диагностики и лечения пациентов стоматологических клиник // Практическая медицина. – 2013. – № 4 (72). – С. 10–14.

62. Нефедова Н.А., Давылова С.Ю. Роль сосудистого эндотелиального фактора(VEGF) и гипоксия-индуцибельного фактора (HIF) в опухолевом ангиогенезе // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17924>.

63. Обоснование стоматологического статуса у больных, страдающих сахарным диабетом в условиях стационара / Р.З. Нормуродова, М.У. Дадабаева, М.Ф. Мирхошимова [и др.] // Современная наука: проблемы, идеи, тенденции: материалы Международной науч.-практ. конф., Прага, – Нефтекамск: "Мир науки". – 2021. – С. 358–366.

64. Орадова А.Ш., Канжигалина З.К., Касенова Р.К. Лабораторная диагностика цитокинов // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2015. – № 1. – С. 357–359.

65. Парфиненко В.А. Диагностика и лечение заболеваний пародонта на фоне сахарного диабета // Инновации. Наука. Образование. – 2021. – № 30. – С. 1432–1441.

66. Пономарев А.А., Коровин Н.В. Осложнения после удаления зубов // Декабрьские чтения по судебной медицине. – 2017. – С. 71–72.

67. Применение низкоинтенсивных лазеров в клинической практике / Под ред. О.К. Скобелкина. // М.:Лазерная академия наук. – 1997. – С. 302–304.

68. Присяжнюк О.В., Иорданишвили, Музыкин М.И. Стоматологическая реабилитация при заболеваниях пародонта и слизистой оболочки полости рта на фоне сахарного диабета 2 типа // Пародонтология. – 2020. – Т. 25, № 1. – С.27–31.

69. Регенерация слизистой оболочки и костной ткани верхней челюсти после удаления зуба. Применение аутотрансплантата. Экспериментальное исследование / Н.В. Прозорова, Р.А. Фадеев, В.Р. Вебер [и др.] // Пародонтология. – 2023. – Т. 28, № 2. – С. 163–173. – DOI: 10.33925/1683-3759-2023-28-2-163-173.
70. Чехонин В.П. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза // Вестн.7. РАМН. – 2012. – № 2. – С. 23–34.
71. Светозарский Н.Л., Артифексова А.А., Светозарский С.Н. Фактор роста эндотелия сосудов: биологические свойства и практическое значение // Медицинские науки. – 2015. – № 5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/faktor-rosta-endoteliya-sosudov-biologicheskie-svoystva-i-prakticheskoe-nachenie-obzor-literatury/viewer>
72. Скиба А.В., Терешина Т.П. Диабет и заболевания пародонта // Инновации в стоматологии – 2014. – С. 51–57.
73. Скиба А.В., Деньга А.В., Скиба В.Я. Состояние тканей полости рта у больных сахарным диабетом 2 типа // Инновации в стоматологии. – 2017. – № 6. – С. 35–37.
74. Сравнительный фазовый портрет микроциркуляторного русла пародонта при сахарном диабете 2 типа по данным лазерной доплеровской флоуметрии / М.А. Лисина, И.И. Бородулина, В.С. Чирский [и др.] // Пародонтология. – 2024. – Т. 29, № 1. – С. 67–75. – DOI: 10.33925/1683-3759-2024-864.
75. Султаншина А.Р., Кабирова М.Ф., Баширова Т.В. Стоматологический статус пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2021. – Т. 23. – № 5. – С. 22–28.
76. Сучилина М.И., Семинский И.Ж., Алёшин И.Г. Патогенетическое значение дисбаланса цитокинов в развитии постэкстракционного альвеолита лунки удаленного зуба // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2022. – Т. 18, № 1. – С. 23–27.

77. Тарасова И.В. "Дирижеры" межклеточных взаимодействий - цитокины (часть 1) // Аллергология и Иммунология в Педиатрии. – 2011. – № 1 (24). – С. 36–40.
78. Теймурова З. Р., Хрусталева К.Е., Чамкина К.С. Использование лазеротерапии в различных областях медицины // Перспективы науки и общества в условиях инновационного развития: сборник статей Международной науч.-практ. конф., Калуга– Уфа: ООО "ОМЕГА САЙНС". – 2021. – С. 160–165.
79. Федорцев Л.С., Груздnev Н.П., Зафаров Р.Р. Современные методы физиотерапевтического лечения // Новая наука: современные состояния и пути развития. – 2016. - № 10-2. – С. 27–33.
80. Феоктистова К.Е. Современные физиотерапевтические методы лечения в стоматологии // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2019. - № 2. – С. 182–186.
81. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты // СПб.: НТФФ "Полисан". – 1998. – С. 53–68.
82. Харченко Ю.А. Адекватная оценка боли – залог ее успешного лечения // Universum: Медицина и фармакология: электронный научный журнал. – 2014. – № 4(5). – <https://cyberleninka.ru/article/n/adekvatnaya-otsenka-boli-zalog-eyo-uspeshnogo-lecheniya/viewer>
83. Цитокины в слюне и десневой жидкости как маркеры местного воспаления у курящих / В. В. Паршков, И. Г. Островская, М. Я. Абрамова [и др.] // Российская стоматология. – 2024. – Т. 17, № 1. – С. 62–63.
84. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология воспаления: роль цитокинов // Медицинская иммунология – 2001. – № 3. – С. 361–368.
85. Анализ эффективности применения новых лазерных технологий при состояниях, требующих ускорения ремоделирования костной ткани челюстей / Чобанян А.Г., Базибян Э.А., Чунихин А.А. [и др.] // Dental Forum. – 2023. – № 1 (88). – С. 4 – 9.

86. Шустов М.А., Шустова В.А. Физиотерапия в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. // СПб.: СпецЛит, 2019. – С.167.
87. Яременко А.И., Зодьян А.А. Способ удаления зуба с использованием инструмента для рассеивания связочного аппарата. // Институт стоматологии. – 2005. – № 3 (28). – С. 22–25.
88. Ярилин А.А. Иммунология. // М.: ГЭОТАР-МЕДИА. – 2010. – С. 206–216.
89. Abdel Hamid M.A. Efficacy of Flat-Top Hand-Piece Using 980 nm Diode Laser Photobiomodulation on Socket Healing after Extraction: Split-Mouth Experimental Model in Dogs. / M.A. Abdel Hamid, A.A. Zaied, M.K. Zayet [et al.] // PhotochemPhotobiol. – 2021. – Vol. 97, № 3. – P. 627–633. – DOI: 10.1111/php.13356. Epub 2020 Nov 29. PMID: 33190304.
90. Abdullah S.E. Association of TNF-A, IL-1 β with Chronic Periodontitis and Type 2 Diabetes Mellitus // Dental Health, Oral Disorders & Therapy. – 2017. – Vol. 6, № 2. – P. 1–2. – Doi: 10.15406/jdhodt.2017.06.00188.
91. Abiko Y. The mechanism of protracted wound healing on oral mucosa in diabetes. Review. / Y.Abiko, D.Selimovic // Bosn J Basic Med Sci. – 2010. – Vol. 10, № 3. – P. 186–191. – Doi: 10.17305/bjbms.2010.2683. PMID: 20846123; PMCID: PMC5504493.
92. Al-Maskari AY., Maskaru M.Y., Sudairy S. Oral Manifestations and Complications of Diabetes Mellitus: A review // Sultan Qaboos Univ Med J. – 2011. – Vol.11, № 2. – P. 179–186. – Epub 2011 May 15. PMID: 21969888; PMCID: PMC3121021.
93. Alnaeeli M., Penninger J.M., Teng Y.T. Immune interactions with CD4+ T cells promote the development of functional osteoclasts from murine CD11c+ dendritic cells // J. Immunol. – 2006. – Vol. 177, № 5. – P. 3314–3326. – Doi: 10.4049/jimmunol.177.5.3314. PMID: 16920972.
94. Regulatory T lymphocytes in periodontitis: A translational view / C. Alvarez, C. Rojas, L. Rojas [et al.] // Mediators Inflamm. – 2018. – Doi: 10.1155/2018/7806912.

95. Meloxicam Temporally Inhibits the Expression of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR)-1 and VEGFR-2 During Alveolar Bone Repair in Rats. / R.V.Arantes, T.M.Cestari, B.A.Viscelli [et al.] // Journal of periodontology. – 2014. – Vol. 86, № 1. – P. 1–19. URL: <https://doi.org/10.1902/jop.2014.140259> pmid:25327303.

96. Arunabha R., Jagdish J. Cytokines and their Role in Health and Disease: A Brief Overview. // MOJ Immunology. – 2016. – Vol.4, № 2. – P. 1–7. URL: <https://medcraveonline.com/MOJI/MOJI-04-00121.pdf>.

97. Ashcroft F.M., Rorsman P. Diabetes mellitus and the β cell: the last ten years // Cell. – 2012. – Mar 16. Vol. 148(6):1160-71. – Doi: 10.1016/j.cell.2012.02.010. PMID: 22424227; PMCID: PMC5890906.

98. Atieh M.A., Faggion C.M., Seymour G.J Cytokines in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis // Diabetes Reseach and Clinical Practice – 2014. – Vol. 104(2) – P. 38–45. – Doi: 10.1016/j.diabres.2014.02.002. Epub 2014 Mar 3. PMID: 24655616.

99. Benakanakere M., Kinane D.F Innate cellular responses to the periodontal biofilm. // Front. Oral Biol. – 2012. – № 15. – P. 41–55. – Doi: 10.1159/000329670. Epub 2011 Nov 11. PMID: 22142956.

100. Does the Low-Intensity Laser Protocol Affect Tissue Healing After Third Molar Removal? / M.Bianchi de Moraes, R.Gomes de Oliveira, F.V.Raldi [et al.] // J Oral Maxillofac Surg. – 2020. Nov. – Vol 78, № 11. – P. 1920–1920. – Doi: 10.1016/j.joms.2020.05.018. Epub 2020 May 19. PMID: 32554068.

101. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a DiabetesMellitus Comprehensive Care Plan-2022 Update. / L Blonde, GE Umpierrez, SS Reddy [et al.] // EndocrPract. – 2022. Oct. Vol. 28 № 10. – P. 923–1049. Doi: 10.1016/j.eprac.2022.08.002. Epub. – 2022. – Aug 11.PMID: 35963508

102. Bonora E. Protection of pancreatic beta-cells: is it feasible // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. – 2008., Jan. – Vol. 18, № 1. – P. 74–83. – Doi: 10.1016/j.numecd.2007.05.004. PMID: 18096375.

103. T cells, teeth and tissue destruction - what do T cells do in periodontal disease? / L. Campbell, E. Millhouse, J. Malcolm [et al.] // *Mol. Oral Microbiol.* – 2016. – № 31. – P. 445–456. – Doi: 10.1111/omi.12144. Epub 2015 Dec 2. PMID: 26505640.

104. Carano R.A., Filvaroff E.N. Angiogenesis and bone repair. // *Drug discovery today.* – 2003. Vol. 8, № 21. – P. 980–989. – Epub 2003/12/04 14643161. pmid: 14643161.

105. Cardaropoli G., Arauj M., Lindhe J. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites: an experimental study in dogs // *Journal of Clinical Periodontology.* – 2003. – № 4. - Vol. 30 – P. 809–818. – Doi: 10.1034/j.1600-051x.2003.00366.x. PMID: 12956657.

106. Cardaropoli G.M., Arauj M., Lindhe J. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs // *Journal of clinical periodontology.* – 2003. – Vol. 30, № 9. – P.809–818. Epub 2003/09/06 pmid: 12956657.

107. Cavalla F. Matrix metalloproteinases as regulators of periodontal inflammation / F. Cavalla, P.Hernández-Rios, T. Sorsa et al. // *International Journal of Molecular Sciences* – 2017. № 18. – P. 440. – Doi: 10.3390/ijms18020440. PMID: 28218665; PMCID: PMC5343974.

108. Robust Angiogenesis and Arteriogenesis in the Skin of Diabetic Mice by Transient Delivery of Engineered VEGF and PDGF-BB Proteins in Fibrin Hydrogels. / A. Certelli, P. Valente, A. Uccelli [et al.] // *Front BioengBiotechnol.* 2021. – Vol. 1. – P. 9. – Doi: 10.3389/fbioe.2021.688467. PMID: 34277588; PMCID: PMC8281302.

109. Cheng W.C., Hughes F.J., Taams L.S. The presence, function and regulation of IL-17 and Th17 cells in periodontitis // *Journal of Clinical Periodontology* – 2014. – № 41. – P. 541–549. – Doi: 10.1111/jcpe.12238. Epub 2014 Apr 15. PMID: 24735470.

110. Influence of inflammation on bleeding and wound healing following surgical extraction of impacted lower third molars. / Y. Cheng, M.A. Al-Aroomi,

N.A.Al-Worafi [et al.] // BMC Oral Health – 2023. – Vol. 9, № 23(1). – P. 83. – Doi: 10.1186/s12903-023-02754-0. PMID: 36759794; PMCID: PMC9909950.

111. Oral Alterations in Diabetes Mellitus / S. Cicmil, I. Mladenović, J.Krunić [et al.] // Balk J Dent Med. – 2018. – Vol. 22 – P. 7–14. URL: <https://balkandentaljournal.com/wp-content/uploads/2018/03/02-Oral-Alterations-in-Diabetes-Mellitus.pdf>

112. Non-impacted tooth extractions and antibiotic treatment: A RCT study. / C. Cinquini, S. Marchionni, G. Derchi [et al.] // Oral Dis. – 2021. – Vol. 27, № 4. – P. 1042–1051. – Doi: 10.1111/odi.13607. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32790913.

113. Post-extraction dimensional changes: A systematic review and meta-analysis. / E. Couso-Queiruga, S. Stuhr, M. Tattan [et al.] // J Clin Periodontol. – 2021. – Vol. 48, № 1. – P. 126–144. – Doi: 10.1111/jcpe.13390. Epub. – 2020. – 4. PMID: 33067890.

114. Distinct bone marrow-derived and tissue-resident macrophage lineages proliferate at key stages during inflammation / L.C. Davies, M. Rosas, S.J. Jenkins [et al.] // Nature Communications. – 2013. – № 4. – P. 1886. URL: <https://doi.org/10.1038/ncomms2877>

115. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study) / I. Dedov, M. Shestakova, M.M. Benedetti [et al.] // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2016. – Vol. 115. – P. 90–95. – Doi: 10.1016/j.diabres.2016.02.010. Epub 2016 Mar 2. PMID: 27107818.

116. Type 2 diabetes mellitus / R.A. DeFronzo, E. Ferrannini, L. Groop [et al.] // Nature Reviews Disease Primers. – 2015. – Vol. 1, № 15019. – Doi: 10.1038/nrdp.2015.19. PMID: 27189025.

117. The Use of Low-Level Laser Therapy to Reduce Postoperative Morbidity After Third Molar Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. / F. Domah, R. Shah, U.B. Nurmatov [et al.] // J Oral Maxillofac Surg. – 2021. – Vol. 79 № 2. – P. 313–319. – Doi: 10.1016/j.joms.2020.09.018. Epub – 2020. – Sep 17. PMID: 33058775.

118. Dinarello C.A. Historical insights into cytokines // *European Journal of Immunology*. – 2007. – Vol. 37. – P. 34–45. – Doi:10.1002/eji.200737772.

119. Local levels of inflammatory mediators in uncontrolled type 2 diabetic subjects with chronic periodontitis / P.M. Duarte, J.P. Bezerra, T.S. Miranda [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2014. – Vol. 41, № 1. – P. 11–18. – Doi: 10.1111/jcpe.12179. Epub 2013 Nov 11. PMID: 24206042.

120. Overexpression of interleukin-1beta and interleukin-6 may play an important role in periodontal breakdown in type 2 diabetic patients / P.M. Duarte, M.C. Oliveira, C.H. Tambeli [et al.] // *Journal of Periodontal Research*. – 2007. – Vol. 42, № 4. – P.377–381. – Doi: 10.1111/j.1600-0765.2006.00961.x. PMID: 17559636.

121. Keystone E., Mohammed A.O. *Rheumatology: Sixth Edition* // Copyright. – 2015. – Vol. 1. – P. 485–491.

122. A simplified socket classification and repair technique / N. Elian, S.C. Cho, S. Froum [et al.] // *Practical Procedures & Aesthetic Dentistry*. – 2001. – Vol 19. № 2. – P. 99–104. – PMID: 17491484.

123. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1beta and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes / S.P. Engebretson, J. Hey-Hadavi, F.J. Ehrhardt [et al.] // *Journal Periodontology*. – 2004. – Vol. 75, № 9. – P. 1203–1208. – Doi: 10.1902/jop.2004.75.9.1203. PMID: 15515334.

124. Physical factors in treating mandibular fractures / N.L. Erokina, A.V. Lepilin, G.R. Bakhteeva [et al.] // *ArchivEuroMedica*. – 2018. – Vol. 8, № 2. – P. 83–87. URL: https://journal-archiv-euromedica.eu/archiv-euromedica_02_2018/PAGES_archiv_euromedica_02_2018_maket_27_12_2018-83_87.pdf

125. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress // *Endocrine reviews*. – 2004. – Vol. 25. – P. 581–611. – Doi: 10.1210/er.2003-0027. PMID: 15294883.

126. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus / U. Galicia-Garcia, A. Benito-Vicente, S. Jebari [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. –

2020. – Vol. 30, № 21. P. 6275. – Doi: 10.3390/ijms21176275. PMID: 32872570; PMCID: PMC7503727.

127. Garlet G.P., Giannobile W.V. Macrophages: The bridge between inflammation resolution and tissue repair? // *Journal of Dental Research* – 2018. – № 97. – P. 1079–1108. – Doi: 10.1177/0022034518785857. Epub 2018 Jul 11. PMID: 29993304; PMCID: PMC6169033.

128. The dual role of p55 tumour necrosis factor-alpha receptor in *Actinobacillusactinomycetemcomitans*-induced experimental periodontitis: host protection and tissue destruction. / G.P. Garlet, C.R. Cardoso, A.P. Campanelli [et al.] // *Clinical and experimental immunology*. – 2007. – Vol. 147, № 1. – P. 128–138. – Epub 2006/12/21. pmid:17177972.

129. Guo S., Dipietro L.A. Factors affecting wound healing // *Journal of Dental Research*. – 2010. – № 89. – P. 219–229. – Doi: 10.1177/0022034509359125. Epub 2010 Feb 5. PMID: 20139336; PMCID: PMC2903966.

130. Himanshu D. Ali W., Wamique M. Type 2 diabetes mellitus: pathogenesis and genetic diagnosis // *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*. – 2020. – Vol. 22, № 19. – P.1959–1966. – Doi: 10.1007/s40200-020-00641-x. PMID: 33520871; PMCID: PMC7843813.

131. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology (Tenth Edition), Chapter 26-Cytokines / S.F. Gary, C.B. Ralph, S.E. Gabriel [et al.] // Available online 30 August. – 2016. – Vol. 1. – P. 396–407.

132. Photobiomodulation therapy reduces postoperative pain after third molar extractions: A randomized clinical trial. / C.Isolan, MD Kinalski, OA Leão [et al.] // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. – 2021. – Vol. 1, № 26. – P. 341–348. – Doi: 10.4317/medoral.24228. PMID: 33340081; PMCID: PMC8141316.

133. Anti-inflammatory effects of low-level laser therapy on human periodontal ligament cells: in vitro study / Ji-Hua Lee, Min-Hsuan Chiang, Ping-Ho Chen [et al.] // *Lasers Med Sci*. – 2018. – Vol 33, № 3. – P. 469–477. – DOI:10.1007/s10103-017-2376-6.

134. Macrophage Control of Incipient Bone Formation in Diabetic Mice / M. Kang, G. Thalji, C.C. Huang [et al.] // *Front Cell Dev Biol.* – 2021. – Vol. 8, № 596622. – Doi: 10.3389/fcell.2020.596622. PMID: 33569378; PMCID: PMC7868429.
135. Connective tissue growth factor expressed in rat alveolar bone regeneration sites after tooth extraction. / M. Kanyama, T. Kuboki, K. Akiyama [et al.] // *Archives of oral biology.* – 2003. – Vol. 48, № 10. – P. 723–730. Epub 2003/09/16 pmid:12971950.
136. NFE2L2/NRF2, OGG1, and cytokine responses of human gingival keratinocytes against oxidative insults of various origin / G. Kasnak, E. Könönen, S. Syrjänen, M. Gürsoy [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* – 2019. – № 452. – P. 63–70. – Doi: 10.1007/s11010-018-3412-y. Epub 2018 Jul 20. PMID: 30030777.
137. Kennedy R.L., Jones T.H. Cytokines in endocrinology: their roles in health and in disease // *Journal of Endocrinology.* – 1991. – Vol. 129, № 2. – P. 167–178. – Doi: 10.1677/joe.0.1290167. PMID: 2040854.
138. Khan T.Oral manifestations and complications of diabetes mellitus: A review // *Int J Med Health Res.* – 2018. – Vol. 4. – P. 50–52.
139. T and B cells participate in bone repair by infiltrating the fracture callus in a two-wave fashion / I. Konnecke, A. Serra, T.E. Khassawna [et al.] // *Bone.* – 2014. Vol. 64. – P. 155–65. – Epub 2014/04/12. pmid:24721700.
140. Ko KI., Sculean A., Graves D.T. Diabetic wound healing in soft and hard oral tissues // *Transl Res.* – 2021. – Vol. 236. – P. 72–86. – Doi: 10.1016/j.trsl.2021.05.001. Epub 2021 May 13. PMID: 33992825; PMCID: PMC8554709.
141. Comparative Study of Pain in Patients Planned for Tooth Extraction and Dental Implant Insertion. / B. Kumar, R. Kumar, A.K. Barui [et al.] // *J Pharm Bioallied Sci.* – 2023. – Vol. 15. – P. 1069–1071. – Doi: 10.4103/jpbs.jpbs_218_23. Epub 2023 Jul 11. PMID: 37693998; PMCID: PMC10485550.

142. Kurgan S., Kantarci A. Molecular basis for immunohistochemical and inflammatory changes during progression of gingivitis to periodontitis // *Periodontology*. – 2000 – 2018. – Vol. 76, № 1. – P. 51–67. – Doi: 10.1111/prd.12146. Epub 2017 Nov 29. PMID: 29194785.

143. Reasoning for the application of violet laser physiotherapy device following surgeries in the oral cavity / A.V. Lepilin, Yu.M. Rajgorodskij, D.A. Grigoryeva [et al.] // *ArchivEuroMedica*. – 2018. – Vol. 8, № 2. – P. 111–114.

144. Lieberman J.R., Daluisk A., Einhorn T.A. The role of growth factors in the repair of bone. Biology and clinical applications // *The Journal of bone and joint surgery American volume*. – 2002. – Vol. 84, № 6. – P. 1032–1044. – Epub 2002/06/14 pmid:12063342.

145. Mangrulkar S., Khair P.S. Comparison of healing of surgical wounds between diabetics and non-diabetics // *J Indian Med Assoc*. – 2009. – Vol. 107, № 11. – P. 765–770. – PMID: 20469781.

146. Feldmann M. *Encyclopedia of Immunology (Second Edition)* // Kennedy Institute of Rheumatology, Sunley Division, London. – 2004. – P. 719–722.

147. Neutrophil hyper-responsiveness in periodontitis / J.B. Matthews, H.J. Wright, A. Roberts [et al.] // *Journal of Dental Research*. – 2007. – Vol. 86, № 8. – P. 718–722. – Doi: 10.1177/154405910708600806. PMID: 17652198.

148. Effect of low-level laser therapy after extraction of impacted lower third molars / M. Ferrante, M. Petrini, P. Trentini [et al.] // *Lasers in Medical Science*. – 2013. – Vol. 28, № 3. – P. 845–849. – Doi: 10.1007/s10103-012-1174-4. Epub 2012 Jul 28. PMID: 22843310.

149. Risk Factors for Delayed-Onset Infection after Mandibular Wisdom Tooth Extractions. / R. Miyazaki, S. Sukegawa, K. Nakagawa [et al.] // *Health care (Basel)*. – 2023. – Vol. 16, № 11. – P. 871. – Doi: 10.3390/healthcare11060871. PMID: 36981527; PMCID: PMC10048475.

150. Gandhi N., Nicholas F., Wareham J. Epidemiology of diabetes // *Medicine*. Vol. 42, № 12. – 2014. – P. 698–702. – Doi: 10.1016/j.mpmed.2014.09.007. PMID: 25568613; PMCID: PMC4282306.
151. Okamoto T., Vasconcelos A.C. Comparative histological study of two methods of obtaining alveolar sections in rats // *Rev Odontol UNESP*. – 1990. – Vol. 19, № 1. – P. 63–74. – Epub 1990/01/01 pmid: 2099564.
152. Olsen I., Hajishengallis G. Major neutrophil functions subverted by *Porphyromonas gingivalis* // *Journal of Oral Microbiology*. – 2016. – Vol. 8, № 30936. – Doi: 10.3402/jom.v8.30936. PMID: 26993626; PMCID: PMC4799392.
153. Surendranath P., Arjunkumar R. Low Level Laser Therapy // *Dental and Medical Sciences* – 2013. – Vol. 12, № 5. – P. 56–59. Doi: 10.9790/0853-1255659
154. Suzuki S., Sugihara N., Kamijo H. Self-Reported Diabetes Mellitus and Tooth Extraction Due to Periodontal Disease and Dental Caries in the Japanese Population // *Journal Environ Res Public Health*. – 2021. – Vol. 18(17). – P. 9024. – Doi: 10.3390/ijerph18179024. PMID: 34501613; PMCID: PMC8430558.
155. Page-McCaw A., Ewald A.J., Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling // *Nature reviews Molecular cell biology*. – 2007. – Vol. 8, № 3. – P. 221–233. – Epub 2007/02/24. pmid:17318226; PubMed Central PMCID: PMC2760082.
156. Immunologic environment influences macrophage response to *Porphyromonas gingivalis*. / G. Papadopoulos, Y.B. Shaik-Dasthagirisahab, N. Huang [et al.] // *Molecular Oral Microbiology*. – 2017. – Vol. 32, №3 – P. 250–261. – Doi: 10.1111/omi.12168. Epub 2016 Aug 26. PMID: 27346827; PMCID: PMC5192000.
157. Parkos C.A. Neutrophil-epithelial interactions: A double-edged sword. *Am J Pathol* // *Journal Pathology*. – 2016. – Vol. 186, № 6. – P. 1404–1416. – Doi: 10.1016/j.ajpath.2016.02.001. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27083514; PMCID: PMC4901132.

158. Local levels of inflammatory mediators in uncontrolled type 2 diabetic subjects with chronic periodontitis / P.M. Duarte, J.P. Bezerra, T.S. Miranda [et al.] // *J. Clin Periodontol.* – 2014. – Vol. 41, № 1. – P. 11–18. – Doi: 10.1111/jcpe.12179. Epub 2013 Nov 11. PMID: 24206042.

159. Salivary VEGF and post-extraction wound healing in type 2 diabetic immediate denture wearers. / K.Radović, B.Brković, J.Roganović [et al.] // *Acta Odontol Scand.* – 2022. – Vol. 80, № 1. – P. 9–14. – Doi: 10.1080/00016357.2021.1930149. Epub 2021 May 25. PMID: 34033524.

160. Riminton D.S., Cyster J.G., Korner H. Tumor necrosis factor: a master-regulator of leukocyte movement // *Immunology today.* – 2000. – Vol. 21, № 3. – P. 110–113. – Epub 2000/02/26 pmid:10689296.

161. Experimental alveolitis in rats: microbiological, acute phase response and histometric characterization of delayed alveolar healing. / M.T. Rodrigues, C.L. Cardoso, P.S. Carvalho [et al.] // *Journal of applied oral science: revista FOB.* – 2011. – Vol. 19, № 3. – P. 260–268. – Epub 2011/06/01 pmid:21625744.

162. Rosenberg C.S. Wound healing in the patient with diabetes mellitus // *Nurs Clin North Am.* – 1990. – Vol. 25, № 1. – P. 247–261. – PMID: 2179891.

163. Prevalence of diabetes, epidemiological characteristics and vascular complications. / M.P. Russo, M.F. Grande-Ratti, M.A. Burgos [et al.] // *Arch Cardiol Mex.* – 2023. – Vol. 93, № 1. – P. 30–36. – Doi: 10.24875/ACM.21000410. PMID: 36757785; PMCID: PMC10161833.

164. Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis. / J.U. Scher, C. Ubeda, M. Equinda [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2012. – Vol. 64, № 10. – P. 3083–3094. – Doi: 10.1002/art.34539. PMID: 22576262; PMCID: PMC3428472.

165. Schofield C.J., Sutherland C. Disordered insulin secretion in the development of insulin resistance and Type 2 diabetes // *Diabetic Medicine.* – 2012. – Vol. 29, № 8. – P. 972–979. – Doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03655.x. PMID: 22443306

166. Regulation of osteogenesis-angiogenesis coupling by HIFs and VEGF. / E. Schipani, C. Maes, G. Carmeliet [et al.] // Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. – 2009. – Vol. 24, № 8. – P.1347–1353. – Epub 2009/06/30. pmid:19558314.

167. Inflammatory phase of bone healing initiates the regenerative healing cascade. / K. Schmidt-Bleek, H. Schell, N. Schulz [et al.] // Cell and tissue research. – 2012. – Vol. 347, № 3. – P. 567–573. – Epub 2011/07/27. pmid:21789579.

168. Sima C., Glogauer M. Diabetes mellitus and periodontal diseases // Current Diabetes Reports. – 2013. – Vol. 13, № 3. – P. 445–452. – Doi: 10.1007/s11892-013-0367-y. PMID: 23430581.

169. Smith S.G. Intracellular Cytokine Staining and Flow Cytometry: Considerations for Application in Clinical Trials of Novel Tuberculosis Vaccines / S.G.Smith, K.Smits, S.A.Joosten [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 14, № 10. – Doi: 10.1371/journal.pone.0138042. PMID: 26367374; PMCID: PMC4569436.

170. Sochalska M., Potempa J. Manipulation of neutrophils by Porphyromonas gingivalis in the development of periodontitis. Front. Cell. Infect. // Microbiology. – 2017. – Vol. 7. – P. 197. – Doi: 10.3389/fcimb.2017.00197. PMID: 28589098; PMCID: PMC5440471.

171. The function of dendritic cells in modulating the host response. / L. Song, G. Dong, L. Guo [et al.] // Molecular Oral Microbiology. – 2018. – Vol. 33. – P. 13–21. – doi: 10.1111/omi.12195. Epub 2017 Oct 9. PMID: 28845602; PMCID: PMC5771978.

172. Matrix metalloproteinases: Contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. / T. Sorsa, L. Tjäderhane, Y.T. Konttinen [et al.] // Annals of Medicine. – 2006. – Vol. 38. – P. 306–321. – Doi: 10.1080/07853890600800103. PMID: 16938801.

173. Surampudi P.N., John-Kalarickal J., Fonseca V.A. Emerging concepts in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus // Mount Sinai Journal

Medicine. – 2009. – Vol. 76, № 3. – P. 216–226. – Doi:10.1002/msj.20113. PMID: 19421965.

174. A multiplex immunoassay demonstrates reductions in gingival crevicular fluid cytokines following initial periodontal therapy / D.H.Thunell, K.D.Tymkiw, G.K.Johnson [et al.] // Journal of Periodontal Research. – 2010. – Vol. 45, № 1. – P. 148–152. – Doi: 10.1111/j.1600-0765.2009.01204.x.Epub 2009 Jul 8. PMID: 19602112; PMCID: PMC5405696.

175. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease / D.A. Papanicolaou, R.L. Wilder, S.C. Manolagas [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 1998. – Vol. 15, № 2. – P. 127–137. – Doi: 10.7326/0003-4819-128-2-199801150-00009. PMID: 9441573.

176. Tsutsumi Y., Losordo D.W. Double face of VEGF // Circulation. – 2005. – Vol. 112, № 9. – P. 1248–1250. – Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.566166. PMID: 16129810.

177. Combinatorial signals by inflammatory cytokines and chemokines mediate leukocyte interactions with extracellular matrix. / G.G. Vaday, S. Franitza, H. Schor [et al.] // Journal of leukocyte biology. – 2001. – Vol. 69, № 6. – P. 885–892. – Epub 2001/06/19 pmid:11404372.

178. Vu T.H., Werb Z. Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology // Genes & development. – 2000. – Vol. 14, № 17. – P. 2123–2133. – Epub 2000/09/06 pmid: 10970876.

179. Pathogenesis and treatment of wound healing in patients with diabetes after tooth extraction. / S. Yang, Y. Li, C. Liu [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2022. – Vol. 13, № 949535. – Doi: 10.3389/fendo.2022.949535. PMID: 36213270; PMCID: PMC9538860.

180. The Optimal Hemostasis Duration After Tooth Extraction: A Randomized Controlled Trial. / N. Yerragudi, J.G. Chawla, V.K. Kalidoss [et al.] // Cureus. – 2023. – Vol. 15, № 1. – Doi: 10.7759/cureus.33331. PMID: 36741661; PMCID: PMC9895223.