

**Алексей Юрьевич Миронов<sup>1</sup>, Мария Игоревна Мартынова<sup>2</sup>,  
Надежда Леонидовна Ерокина<sup>3</sup>✉, Александр Викторович Лепилин<sup>4</sup>**

Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, Саратов, Россия

<sup>1</sup> [iammironov@mail.ru](mailto:iammironov@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0002-2728-5355>

<sup>2</sup> [gaichka8@rambler.ru](mailto:gaichka8@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3036-3534>

<sup>3</sup> ✉ [nadleo@mail.ru](mailto:nadleo@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0001-9189-4422>

<sup>4</sup> [lepilins@mail.ru](mailto:lepilins@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0001-6940-5178>

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И РЕПАРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

**Аннотация.** Прогнозирование течения воспалительных и репаративных процессов путем изучения цитокинов и факторов роста, содержащихся в биологических жидкостях полости рта, особенно важно у больных с сопутствующей патологией, в том числе при сахарном диабете. **Цель** исследования – обоснование использования биомаркеров для диагностики воспалительных и репаративных процессов полости рта у больных сахарным диабетом после операции удаления зуба. **Материалы и методы исследования.** Проведено клинико-лабораторное обследование 50 пациентов, которым проводилось удаление зубов по поводу хронического периодонтита. У 25 из них был сахарный диабет II типа, 25 не имели сопутствующей патологии (группа сравнения). Лабораторные исследования включали определение уровня цитокинов и факторов роста в лунках удаленных зубов. **Результаты.** Клинические показатели свидетельствуют о более продолжительном воспалительном процессе в лунке зуба. Ее эпителизация у больных сахарным диабетом II типа происходила дольше, чем у пациентов, не имеющих сопутствующей патологии. Уровень биомаркеров лунки зуба у больных сахарным диабетом отличается выработкой меньшего, чем в группе сравнения, количества большинства изученных нами провоспалительных цитокинов, противовоспалительного цитокина RAIL-1 и фактора роста VEGF при повышении уровня TGF. **Заключение.** Данные клинических показателей и уровень про- и противовоспалительных цитокинов, факторов роста лунок зубов больных сахарным диабетом II типа свидетельствуют о замедлении воспалительных и репаративных процессов в связи с нарушением иммунорегуляторных механизмов.

**Ключевые слова:** биомаркеры, цитокины, факторы роста, лунка зуба, сахарный диабет

**Aleksey Yu. Mironov<sup>1</sup>, Maria I. Martynova<sup>2</sup>, Nadezhda L. Erokina<sup>3</sup>✉, Alexander V. Lepilin<sup>4</sup>**

State Medical University named After V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

<sup>1</sup> [iammironov@mail.ru](mailto:iammironov@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0002-2728-5355>

<sup>2</sup> [gaichka8@rambler.ru](mailto:gaichka8@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3036-3534>

<sup>3</sup> ✉ [nadleo@mail.ru](mailto:nadleo@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0001-9189-4422>

<sup>4</sup> [lepilins@mail.ru](mailto:lepilins@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0001-6940-5178>

## CLINICAL AND LABORATORY RATIONALE FOR THE USE OF BIOMARKERS FOR THE DIAGNOSIS OF INFLAMMATORY AND REPAIR PROCESSES OF THE ORAL CAVITY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

**Abstract.** Predicting the course of inflammatory and reparative processes by studying cytokines and growth factors contained in biological fluids of the oral cavity is especially important in patients with concomitant pathologies, including diabetes mellitus. **The purpose** of the study is to justify the use of biomarkers for the diagnosis of inflammatory and reparative processes in the oral cavity in patients with diabetes mellitus after tooth extraction surgery. **Materials and methods of research.** A clinical and laboratory examination of 50 patients who underwent tooth extraction for chronic periodontitis was carried out. 25 of them had type 2 diabetes mellitus, 25 had no concomitant pathology (comparison group). Laboratory studies included determination of the level of cytokines and growth factors in the sockets of extracted teeth.

**Results.** Clinical indicators indicate a longer inflammatory process in the tooth socket. Its epithelization in patients with type 2 diabetes took longer than in patients without concomitant pathology. The level of biomarkers of the tooth socket in patients with diabetes mellitus is characterized by the production of less than in the comparison group, the amount of most of the pro-inflammatory cytokines we studied, the anti-inflammatory cytokine RAIL-1 and the growth factor VEGF with an increase in the level of TGF. **Conclusion.** Data from clinical indicators and the level of pro- and anti-inflammatory cytokines, growth factors in the dental sockets of patients with type 2 diabetes mellitus indicate a slow-down in inflammatory and reparative processes due to a violation of immunoregulatory mechanisms.

**Keywords:** *biomarkers, cytokines, growth factors, tooth socket, diabetes mellitus*

Прогнозирование течения воспалительных и репаративных процессов в полости рта важно во многих клинических ситуациях, особенно у больных с сопутствующей патологией [1–3]. У больных сахарным диабетом нарушается обмен веществ, трофика тканей, что сказывается на течении репаративных процессов в полости рта [4, 5]. Это приводит к различным, в том числе воспалительным осложнениям при заживлении ран. Так, несмотря на более частое удаление зубов в молодом и среднем возрасте, у больных сахарным диабетом заживление лунок часто сопровождается осложнениями [2, 6]. Своевременная диагностика риска осложнений позволит разработать комплекс лечебно-профилактических мероприятий для этих пациентов.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Обоснование использования биомаркеров для диагностики воспалительных и репаративных процессов полости рта у больных сахарным диабетом после операции удаления зуба.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами обследовано 50 пациентов, мужчин и женщин среднего возраста (45–59 лет), которым проводилось удаление зубов по поводу хронического периодонтита. У 25 из них был сахарный диабет II типа, 25 не имели сопутствующей патологии (группа сравнения).

Клинически активность воспалительного процесса оценивалась по наличию и выраженности боли и гиперемии в месте хирургического вмешательства. Скорость репаративных процессов оценивали по времени начала и завершения эпителизации лунки зуба. Лабораторные исследования включали определение уровня цитокинов и факторов роста в содержимом лунок удаленных зубов. Для оценки выраженности воспалительного процесса изучали уровень провоспалительных (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, MCP1) и противовоспалительного (RAIL-1) цитокинов. Репаративные процессы оценивали по уровню

факторов роста VEGF и TGF- $\beta$ 1. Для определения уровня цитокинов и фактора роста VEGF использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа и коммерческий набор реагентов АО Вектор-Бест, Новосибирск. Для исследования TGF- $\beta$ 1 применяли трех-стадийный «сэндвич»-вариант ИФА с использованием моно- и поликлональных антител (R&D Systems, Великобритания).

Статистическая обработка данных проведена общепринятыми для медико-биологических исследований методами. При обработке полученных результатов использовался пакет компьютерной программы IBM SPSS Statistics версии 23.0.0.0. При описании количественных показателей использовали медиану и интерквартильный интервал (Me [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты клинического исследования выявили разницу в показателях, характеризующих воспаление и заживление лунки зуба у больных сахарным диабетом II типа и лиц, не имеющих сопутствующей патологии (группа сравнения). На следующий после удаления зуба день в группе пациентов с сахарным диабетом II типа, по данным вербальной ранговой шкалы, боли отсутствовали у 24 %, слабая боль была у 52 %, умеренная – у 12 % и сильная – у 12 %. Гиперемии слизистой оболочки десны, прилежащей к лунке удаленного зуба, не было у 32 % больных, у 28 % была гиперемия маргинальной десны, у 10 % – гиперемия маргинальной и прикрепленной десны и у 12 % – гиперемия маргинальной, прикрепленной десны и переходной складки. При повторном обследовании через пять дней боли отсутствовали у 72 %, слабая боль была у 16 %, умеренная – у 12 %. Гиперемии десны, прилежащей к лунке удаленного зуба, не было у 56 % больных, у 32 % была гиперемия маргинальной десны, у 12 % – гиперемия маргинальной и прикрепленной десны. Краевая эпителизация лунки отмечалась на 5-й день у 40 % пациентов, на 7-й день – у 60 %.

Полная эпителизация лунки происходила у 36 % пациентов на 13-й день, а у 64 % – на 15-й день.

В то же время в группе сравнения на следующий после удаления зуба день боли отсутствовали у 64 % обследованных лиц, слабая боль была у 36 %, умеренной и сильной боли не отмечалось. Гиперемии десны, прилежащей к лунке удаленного зуба, не было у 72 % пациентов, у 28 % была гиперемия маргинальной десны. Через пять дней боли отсутствовали у всех пациентов, гиперемии десны не определялось. Краевая эпителизация лунки отмечалась на 5-й день у 68 % пациентов, на 7-й день – у 32 %. Полная эпителизация лунки происходила у 80 % пациентов на 13-й день, а у 20 % – на 15 день.

Таким образом, согласно клиническим показателям, выраженность воспалительного процесса в лунке зуба и ее эпителизация у больных сахарным диабетом II типа были более продолжительными, чем у пациентов, не имеющих сопутствующей патологии.

В результатах данных лабораторного исследования так же была разница в показателях, характеризующих воспалительный процесс и заживление лунки зуба у больных сахарным диабетом II типа и людей группы сравнения (не имеющих сопутствующей патологии).

На следующий после удаления зуба день уровень основных цитокинов лунки удаленного зуба у больных сахарным диабетом II типа был ниже, чем в группе сравнения: IL-1 $\beta$  в 2 раза, IL-6 – в 4 раза, RAIL-1 – в 1,3 раза. Значения IL-8 и MCP1 достоверно не отличались от данных в группе сравнения. У пациентов сахарным диабетом II типа уровень фактора роста VEGF был ниже, а уровень TGF повышен по сравнению с аналогичными

показателями лиц группы сравнения. Таким образом, у пациентов с сахарным диабетом II типа на следующий после удаления зуба отмечался неадекватный ответ иммунной системы.

При повторном обследовании через пять дней отмечена меньшая выраженность активации репаративных процессов в лунке зуба у больных сахарным диабетом II типа. Об этом свидетельствует меньшее, чем в группе сравнения (в % выражении относительно их значений на следующий после удаления зуба день), снижение уровня провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , MCP1 и IL-8. Уровень IL-6 при этом, по сравнению с первыми сутками после удаления, повысился в 2 раза, что можно объяснить замедленной активацией острофазного ответа. Уровень противовоспалительного цитокина RAIL-1 увеличивался в меньшей степени, чем в группе лиц без сопутствующей патологии. Повышение уровня факторов роста у пациентов сахарным диабетом II типа так же было менее выраженным, чем в группе сравнения (см. табл.).

Местную воспалительную реакцию у пациентов группы сравнения можно считать физиологической нормой. С учетом этого, в таблице можно видеть отклонения от нормы значений в группе пациентов с сахарным диабетом II типа. Они выражались в замедлении воспалительных и репаративных процессов, в связи с выработкой меньшего количества большинства провоспалительных цитокинов, противовоспалительного цитокина RAIL-1 и фактора роста VEGF. При этом в 1-е сутки после удаления в лунке зуба был повышен уровень TGF, который является элементом обратной регуляции иммунного ответа, прежде всего, воспалительной реакции.

**Содержание цитокинов и факторов роста в отделяемом из лунок удаленных зубов у больных сахарным диабетом (СД) II типа и пациентов без сопутствующей патологии [Медиана, пг/мл (25;75 перцентиль)]**

Показатели	больные СД II типа		Пациенты без общесоматической патологии	
	на следующий день после удаления	на 5-й день после удаления	на следующий день после удаления	на 5-й день после удаления
IL-1 $\beta$	10,3* (8,4; 12,7)	6 <sup>■</sup> (3,2; 8,2)	24,7 (20; 28,7)	15,4* (13,2; 16,9)
IL-6	52,8* (43,4; 60,1)	116,2 <sup>■</sup> (101,2; 125,6)	157 (144,3; 167,5)	138,8* (120; 159)
IL-8	531,2* (523,8; 540,9)	426,7 <sup>■</sup> (379,3; 474)	588,82 (554,6; 615,3)	521,8* (496,3; 545,5)
MCP1	35,9 (30,6; 40,4)	19,6 <sup>■</sup> (16,5; 22,2)	33,8 (29,6; 38,4)	17,2* (15,9; 17,4)
RAIL-1	1595,3* (1480; 1708,5)	2217,5 <sup>■</sup> (2041; 2373)	1987,3 (1657,5; 2259,5)	2726,7* (2551; 2812)
VEGF	92,8* (82,6; 100)	110,4 <sup>■</sup> (94,5; 127)	116,2 (101,7; 130)	127,9* (114,4; 135)
TGF	16,8* (14,4; 19)	20,2 <sup>■</sup> (18,5; 22,2)	14,1 (12,8; 15)	25* (24; 26,3)

\* Достоверно по сравнению с данными пациентов без сопутствующей патологии в 1-й день после удаления зуба; ■ достоверно по сравнению данными пациентов без сопутствующей патологии на 5-й день после удаления зуба; ^ достоверно по сравнению с данными пациентов с СД II типа в 1-й день после удаления зуба.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Данные клинических показателей и уровень про- и противовоспалительных цитокинов, факторов роста лунок зубов больных сахарным диабетом II типа свидетельствуют о замедлении у них воспалительных и репаративных процессов в связи с нарушением иммунорегуляторных механизмов.

**СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Ерокина Н. Л., Лепилин А. В., Миронов А. Ю. и др. Роль цитокинов, хемокинов и факторов роста в заживлении лунок удаленных зубов. *Пародонтология*. 2021;1(26);58–63. doi: 10.33925/1683-3759-2021-26-1-58-63.
2. Митченюк М. П. Лечение острого альвеолита у больных сахарным диабетом 2 типа. *Хирургическая стоматология*. 2015;2;88–92.
3. Монаков Д. В., Самыкин А. С., Рябов К. Н. и др. Осложнения после удаления зуба у лиц с сопутствующей патологией. *Актуальные вопросы стоматологии: сборник научных трудов*. Самара. 2016; 159–163.
4. Смирнов А. В., Бусинбекова А. И., Файбисович Т. И. Морфофункциональные изменения головного мозга при сахарном диабете. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(3):3–8.
5. Тюренков И. Н., Бакулин Д. А., Смирнов А. В. и др. Нейропротективные свойства ГАМК и ее производных при диабетической энцефалопатии у старых животных. *Фармация и фармакология*. 2023;11(3): 211–227.

**Информация об авторах**

**А. Ю. Миронов** – ассистент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии

**М. И. Мартынова** – аспирант кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии

**Н. Л. Ерокина** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии

**А. В. Лепилин** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Статья поступила в редакцию 18.03.2024; одобрена после рецензирования 24.04.2024; принята к публикации 14.05.2024.

**Information about the authors**

**A. Yu. Mironov** – assistant of the Department of surgical dentistry and maxillofacial surgery of the Saratov State Medical University named After V. I. Razumovsky

**M. I. Martynova** – graduate student of the Department of Surgical and Maxillofacial Surgery Dentistry

**N. L. Erokina** – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Surgical and Maxillofacial Surgery Dentistry

**A. V. Lepilin** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgical and Maxillofacial Surgery Dentistry

*The authors declare no conflicts of interests.*

The article was submitted on 18.03.2024; approved after reviewing 24.04.2024; accepted for publication 14.05.2024.

6. Ghosh A., Aggarwal V. R., Moore R. Aetiology. Prevention and Management of Alveolar Osteitis-A Scoping Review. *J Oral Rehabil*. 2022;49(1):103–113. doi: 10.1111/joor.

**REFERENCES**

1. Erokina N. L., Lepilin A. V., Mironov A. Yu. et al. The role of cytokines, chemokines and growth factors in the healing of extracted dental cavities. *Parodontologiya = Periodontology*. 2021;1(26);58–63. doi 10.33925/1683-3759-2021-26-1-58-63. (In Russ.).
2. Mitchenok M. P. Treatment of acute alveolitis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hirurgicheskaya stomatologiya = Surgical dentistry*. 2015;2;88–92. (In Russ.).
3. Monakov D. V., Samykin A. S., Ryabov K. N. et al. Complications after tooth extraction in persons with concomitant pathology. *Current issues in dentistry: collection of scientific papers*. Samara. 2016;159–163. (In Russ.).
4. Smirnov A. V., Bisinbekova A. I., Faibisovich T. I. Morphofunctional changes of the brain in diabetes mellitus. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta = Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2022;19(3):3–8. (In Russ.).
5. Tyurenkov I. N., Bakulin D. A., Smirnov A. V. et al. Neuroprotective properties of GABA and its derivatives in diabetic encephalopathy in old animals. *Farmacija i farmakologija = Pharmacy and pharmacology*. 2023;11(3):211–227. (In Russ.).
6. Ghosh A., Aggarwal V. R., Moore R. Aetiology. Prevention and Management of Alveolar Osteitis-A Scoping Review. *J Oral Rehabil*. 2022;49(1):103–113. doi: 10.1111/joor.