

Russian (Лосик И. М. Состояние твердых тканей зубов и гигиена полости рта детей дошкольного возраста. Современная стоматология 2018; (1): 52–4).

2. Hvorostyanskaya DS. Preventive measures of dental caries in children. StudNet 2020; (10): 25. Russian (Хворостянская Д. С. Профилактические меры кариеса зубов у детей. StudNet 2020; (10): 25).

3. Nadeikina OS. Analysis of the dental morbidity of children of the Penza region and the development of measures for the prevention of dental caries: PhD diss. Nizhny Novgorod, 2015; 216 p. Russian (Надейкина О. С. Анализ стоматологической заболеваемости детей Пензенской области и разработка мер профилактики кариеса зубов: дис.... канд. мед. наук. Н. Новгород, 2015; 216 с.).

4. Kuyumjidi NV. Medical and sociological analysis of the influence of parental compliance on the effectiveness of prevention of dental diseases in young children: PhD abstract. Volgograd, 2010; 24 p. Russian (Куюмджи Н. В. Медико-социологический анализ влияния комплаентности родителей на эффективность профилактики заболеваний зубов у детей раннего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2010; 24 с.).

5. Maslak EE, Kamenova EN, Kamennova TN, Afonina IV. The development of dental caries and oral hygiene in children of early age. Bulletin of the Volgograd scientific center of RAMS 2010; (1): 48–50. Russian (Маслак Е. Е., Каменнова Е. Н., Каменнова Т. Н., Афонина И. В. Развитие кариеса зубов и гигиена полости рта у детей раннего возраста. Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН 2010; (1): 48–50).

6. Alferova EA, Vusataya EV, Dremalov BN, et al. Study of intensity and prevalence of dental caries in preschool children.

Journal of New Medical Technologies 2011; (2): 176. Russian (Алферова Е. А., Вусатая Е. В., Дремалов Б. Н. и др. Исследование интенсивности и распространенности кариеса у детей дошкольного возраста. Вестник новых медицинских технологий 2011; (2): 176).

7. Khamadeeva AM, Demina PP, Bagdasarova OA, et al. The role of behavioral risk factors in the occurrence of caries of temporary teeth in young children. Stomatologiya 2008; (5): 68–71. Russian (Хамадеева А. М., Демина П. П., Багдасарова О. А. и др. Роль поведенческих факторов риска в возникновении кариеса временных зубов у детей раннего возраста. Стоматология 2008; (5): 68–71).

8. Zueva TE, Kiselnikova LP, Nagoeva MM. The experience of implementing a dental preventive program for children 3–10 years of age in Moscow. In: Actual issues of pediatric dentistry and prevention of dental diseases: materials of the VIII Scientific and Practical Conference. Moscow, 2012: p. 36–40. Russian (Зуева Т. Е., Кисельникова Л. П., Нагоева М. М. Опыт реализации стоматологической профилактической программы у детей 3–10-летнего возраста г. Москвы. В кн.: Актуальные вопросы стоматологии детского возраста и профилактики стоматологических заболеваний: материалы VIII Науч.-практ. конференции. М., 2012: с. 36–40).

9. Zykin AG. Optimization of methods of prevention of major dental diseases of children of primary school age and teenager. Actual Problems in Dentistry 2014; (3): 54–6. Russian (Зыкин А. Г. Оптимизация методов профилактики основных стоматологических заболеваний у детей младшего школьного возраста и подростков. Проблемы стоматологии 2014; (3): 54–6).

УДК 616.716.85-092.19

Обзор

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДИСБАЛАНСА ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ПОСТЭКСТРАКЦИОННОГО АЛЬВЕОЛИТА ЛУНКИ УДАЛЕННОГО ЗУБА (ОБЗОР)

М.И. Сучилина — ФГБОУ ВО «Иркутский ГМУ» Минздрава России, ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии; **И.Ж. Семинский** — ФГБОУ ВО «Иркутский ГМУ» Минздрава России, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, профессор, доктор медицинских наук; **И.Г. Алёшкин** — ФГБОУ ВО «Иркутский ГМУ» Минздрава России, заведующий кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, доцент, кандидат медицинских наук.

PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF CYTOKINE IMBALANCE IN POSTEXTRACTION ALVEOLITIS DEVELOPMENT OF EXTRACTION TOOTH SOCKET (REVIEW)

M.I. Suchilina — Irkutsk State Medical University, Instructor of the Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery Department; **I.Zh. Seminsky** — Irkutsk State Medical University, Head of the Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics Department, Professor, DSc; **I.G. Alyoshkin** — Irkutsk State Medical University, Head of the Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery Department, Associate Professor, PhD.

Дата поступления — 23.09.2021 г.

Дата принятия в печать — 18.02.2022 г.

Сучилина М.И., Семинский И.Ж., Алёшкин И.Г. Патогенетическое значение дисбаланса цитокинов в развитии постэкстракционного альвеолита лунки удаленного зуба (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2022; 18 (1): 23–27.

В обзоре представлены данные о стадиях заживления ран и лунки удаленного зуба при остром и хроническом воспалительных процессах, влиянии цитокиновой системы на характер воспаления. *Цель:* показать патогенетическую роль дисбаланса цитокинов в развитии альвеолита лунки удаленного зуба. Анализ данных проводился в следующих интернет-ресурсах: eLibrary, КиберЛенинка, disserCat, PubMed, ResearchGate, базе данных журнала «Медицинская иммунология» (48 источников за период с 2000 по 2021 г.). На основании проведенного анализа сделан вывод о том, что патофизиологические механизмы развития альвеолитов, основанные на клеточных и молекулярно-биохимических реакциях, изучены недостаточно, и данные по этому вопросу отрывочны и противоречивы, отсутствуют лабораторные критерии ранней диагностики заболевания, предупреждающие о начальной стадии развития воспалительного осложнения и позволяющие разработать методы его профилактического патогенетического лечения.

Ключевые слова: альвеолит лунки, регуляция заживления, дисбаланс цитокинов, хронизация воспаления.

Suchilina MI, Seminsky IZh, Alyoshkin IG. Pathogenetic significance of cytokine imbalance in postextraction alveolitis development of extraction tooth socket (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2022; 18 (1): 23–27.

The review presents data on the stages of wound healing and extracted tooth socket in acute and chronic inflammatory processes, cytokine system effect on inflammation character. *Objective:* to present pathogenic role of cytokine imbalance in extracted tooth socket alveolitis development. Data analysis was carried out on the following Internet resources: eLibrary, Cyberleninka, disserCat, PubMed, ResearchGate, data base of Journal «Medical Immunology» (48 references from 2000 until 2021 years). Based on the analysis, it was concluded that the pathophysiological mechanisms of alveolitis development, based on cellular and molecular-biochemical reactions, haven't been studied enough, the data on this issue are fragmentary and contradictory, there are no laboratory criteria for early detection of disease, warning of initial stage of development of an inflammatory complication and allowing to create its preventive pathogenetic treatment.

Key words: socket alveolitis, healing regulation, cytokines disbalance, inflammation chronization.

Введение. Развитие постэкстракционного альвеолита лунки после операции удаления зуба является одной из актуальнейших проблем современной хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Альвеолит представляет собой инфекционно-воспалительный процесс в лунке зуба и окружающих ее тканях [1–3]. Он является наиболее частым осложнением зубной экстракции [4–8]. Согласно современным литературным источникам, альвеолит развивается в 0,5–70% случаев от всех удалений зубов [9, 10]. При этом наиболее часто осложнение развивается после удаления нижних третьих моляров [11, 12].

Хирурги применяют такие меры профилактики альвеолита, как менее травматичное удаление зуба с предварительной его сегментацией, с использованием водного охлаждения, элеваторов, местных антибактериальных, противовоспалительных и других фармакологических средств («Альвожил», «Альвостаз», йодоформа, гидрокортизона, преднизолона, анестезина и т.д.). Выполняют также ушивание слизисто-надкостничного лоскута и лунки зуба после операции, назначают медикаментозную профилактическую терапию, физиолечение, тщательно готовят пациентов с сопутствующей патологией к вмешательству, информируют и контролируют соблюдение ими полученных рекомендаций в послеоперационный период. Для профилактики альвеолита важны качественный юретаж лунки, использование вазоконстриктора в местно-анестезирующем растворе в небольшой концентрации (1:200 000) или без такового, безукоризненное соблюдение мер асептики и антисептики. Но, несмотря на соблюдение всех профилактических мероприятий по предупреждению постэкстракционного альвеолита, частота встречаемости альвеолитных лунок продолжает оставаться высокой.

Следовательно, актуальным является изучение патогенетических молекулярно-клеточных механизмов возникновения альвеолита, в особенности на начальных его этапах, на основании которых представляется возможным разработка методов ранней профилактики заболевания.

Цель — показать патогенетическую роль дисбаланса цитокинов в развитии альвеолита лунки удаленного зуба.

Анализ проводился путем поиска необходимой информации через интернет-браузеры Google, Yandex в следующих научных базах данных: eLibrary, КиберЛенинка, disserCat, PubMed, ResearchGate, базе данных журнала «Медицинская иммунология». Запросы формулировались с учетом основной тематики обзора; основными ключевыми фразами поиска стали «альвеолит лунки», «цитокины», «дисбаланс», а также «дисбаланс цитокинов», «роль дисбаланса

цитокинов», «заживление ран», «воспаление», «нижние третьи моляры» на русском и английском языках. Фразы объединялись в различные комбинации, как брались в кавычки (для более точной формулировки запроса), так вводились и без них. Тексты статей зачитывались полностью с выделением наиболее нужной информации. Релевантные статьи также находились в списках литературы и цитирований уже найденных публикаций. Было просмотрено 48 источников на русском и английском языках, изданных с 2000 по 2021 г.

Виды заживления постэкстракционной лунки. Удаление зуба, как и любое оперативное вмешательство, сопровождается повреждением тканей. Это приводит к развитию типичного воспалительного процесса в сформировавшейся ране (лунке удаленного зуба), при нормальном течении которого происходит последовательная смена сосудисто-клеточных реакций, результатом чего является полноценное и неосложненное заживление альвеолы [13]. В таком случае воспаление является острым процессом, и оно сопровождается формированием и организацией кровяного сгустка (тромба) в лунке [14].

Заживление лунки через острое воспаление проходит несколько стадий, имеющих строгие временные рамки и последовательно сменяющих друг друга. Сразу после травмирования лунки (первые несколько секунд) ее кровеносные сосуды суживаются, далее – расширяются с увеличением их проницаемости [1, 15]. Активируются тромбоциты, выделяющие биогенные амины и продукты метаболизма арахидиновой кислоты, адгезивные молекулы и факторы гемостаза. Это способствует инициации воспалительного процесса с запуском роста, дифференцировки и миграции в место воспаления основных его клеток, а также заполнению лунки кровью, постепенно свертывающейся от краевых участков костной ткани (дна и боковых стенок) по направлению к центру. Формируется кровяной сгусток (как правило, от нескольких секунд до нескольких минут после экстракции зуба), фибриновая сеть которого созревает в первые часы после операции. Как фиксация к стенкам лунки с помощью фибриновых нитей, так и сокращение (ретракция) и стабилизация сгустка происходят в течение первых 24 часов после удаления. Одновременно с формированием и ретенцией сгустка наблюдается сближение краев раны, обусловленное сокращением отслоенной во время операции круговой связки зуба.

В область сгустка под действием компонентов системы комплемента, воспалительных хемокинов, таких как интерлейкины (ИЛ) -1, -6, -8, трансформирующий фактор роста бета (ТФРβ) постепенно начинают мигрировать нейтрофилы и макрофаги. Они способствуют очищению раны от нежизнеспособных тканей, микроорганизмов, осуществляя контроль инфекции. Кроме того, воспалительные клетки активно выделяют цитокины, в том числе ИЛ, хемокины и факторы роста: фактор некроза опухоли альфа (ФНОα), ТФРβ, семейство факторов роста фибро-

бластов, эпидермиса, тромбоцитов, эндотелия сосудов, соединительной ткани, колониестимулирующие факторы, которые усиливают перемещение в зону воспаления фибробластов, остеобластов, мезенхимальных клеток и их синтетическую активность (1-е – 3-и сутки после удаления) [16, 17].

С 3–4-х суток наблюдается фибринолиз кровяного сгустка и замещение его грануляционной тканью, что обусловлено пролиферацией фибробластов и мезенхимальных клеток. Последние синтезируют коллаген и другие компоненты межклеточного матрикса. Процесс точно так же, как и вначале, направлен от дна и боковых стенок лунки к ее центру. В то же время эпителий краев лунки пролиферирует, они начинают сближаться благодаря миграции базальных кератиноцитов по фибриновым сетям кровяного сгустка. Сгусток замещается грануляционной тканью практически полностью к 7–8-м суткам, и только его центральная часть остается неизменной. В эти же сроки в области стенок лунки появляются первые признаки образования костной ткани в виде небольших по размеру остеоидных балочек (что также объясняется активностью мезенхимальных клеток) с параллельно происходящими процессами остеокластической резорбции поврежденной во время операции кости и внутренней компактной пластинки альвеолы.

К началу 2-й недели в боковых отделах лунки грануляционная ткань сменяется молодой, богатой сосудами соединительной тканью, а к началу 4-й – практически вся альвеола заполнена ею. Краевая часть лунки эпителизируется полностью к 14–18-му дню. Стоит добавить, что на поздних стадиях происходит не только синтез, но и распад компонентов соединительной ткани; маркерами ремоделирования внеклеточного матрикса являются матриксные металлопротеиназы. Эти процессы, идущие параллельно, продолжают модулировать синтез новообразованных сосудов и движение популяций воспалительных клеток [18].

На 4–5-й неделях мезенхимальные клетки и предшественники остеобластов формируют остеоид (грубоволокнистую костную ткань) из остатков зубной связки (периодонта). Компактная пластинка лунки продолжает перестраиваться, подвергаясь рассасыванию и новообразованию. Лунку заполняет незрелая костная ткань. Процесс идет так же, от дна и стенок лунки к ее центру и коронарной части (5–6-я недели). Остеогенез регулируется фактором роста тромбоцитов, фибробластов, эндотелия, инсулиноподобным фактором роста, ТФРβ, костными морфогенетическими белками, причем максимальные концентрации последних выявляются на ранних стадиях заживления лунки [19]. Костная ткань созревает во всех участках лунки ко 2–3-му месяцу после удаления. Костномозговые пространства уменьшаются, костные балки уплощаются и минерализуются. На 4–5-й месяцы в верхней части альвеолы формируется компактная костная ткань, новообразованная кость вновь подвергается перестройке. К 6-му месяцу она приобретает строение окружающей губчатой кости.

Следовательно, кровяной сгусток играет ключевую роль в адекватном заживлении лунки удаленного зуба. Он является матрицей процессов регенерации и защитным элементом костной ткани альвеолы. Помимо указанных функций, сгусток выполняет роль гемостатического элемента в лунке, предотвращающего послеоперационное кровотечение.

Большая роль в регуляции острого воспалительного процесса отводится сбалансированной работе про- и противовоспалительных цитокинов, которые вырабатываются в определенных концентрациях на конкретных этапах воспаления и инактивируются после выполнения своей функции. На ранних его стадиях происходит повышение уровня провоспалительных цитокинов, запускающих последовательные процессы сосудистой вазодилатации и экссудации с миграцией клеток в следующем порядке: нейтрофилы, макрофаги, фибробласты. Одновременно выбрасываются и противовоспалительные цитокины, подавляющие избыточную активность провоспалительных. Далее концентрация провоспалительных цитокинов снижается. На поздних этапах острого воспаления основная функция принадлежит противовоспалительным цитокинам, стимулирующих репаративные явления. В результате уровень противовоспалительных цитокинов нормализуется, а воспалительный процесс быстро купируется с формированием рубца.

Однако, кроме описанного процесса заживления посредством острого воспаления, оно может протекать в хронической форме. При этом воспалительный процесс затягивается, нарушается его стадийность и преемственность этапов сосудисто-клеточных взаимодействий. В этом случае сроки заживления могут увеличиваться на 10–30 дней, а также приводить к развитию хронического луночкового воспаления [1, 20–23]. Заживление лунки посредством хронической формы воспаления нередко сопровождается нарушением на начальных стадиях процесса формирования сгустка крови или его распада. В этом случае после удаления зуба происходит обнажение костной ткани альвеолы, которую организм не способен защищать от бактерий полости рта. Именно поэтому он отторгает оголенную кость (сначала внутреннюю компактную пластинку, а затем более глубокие тканевые слои) посредством активации процессов остеокластической резорбции с целью предотвращения инфицирования. В результате эпителизация протекает в более поздние сроки. Таким образом, данные особенности заживления лунки через хронический воспалительный процесс характерны и для постэкстракционного альвеолита [22, 24].

Роль цитокинов в хронизации воспаления и нарушении ранозаживления. Одной из основных патогенетических причин хронизации воспаления лунки зуба является нарушение равновесия в системе про- и противовоспалительных цитокинов. Описаны три основных варианта их дисбаланса:

1) повышенное или сниженное содержание провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-1, -6, -8, ФНОα), недостаток рецепторов к ним;

2) повышенное или сниженное содержание противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, -10, ТФРβ);

3) изменение соотношения между про- и противовоспалительными цитокинами в целом [25].

Дисбаланс цитокинов пролонгирует повреждение тканей, способствует длительному и неконтролируемому накоплению воспалительных клеток (особенно, макрофагов), активирующих друг друга по типу «порочного круга», и замедляет переход фазы экссудации в фазу пролиферации, нарушает процесс формирования полноценного рубца. Кроме того, возможны переход более поздней фазы воспаления к предыдущей и наложение их друг на друга [13]. Это, в свою очередь, приводит к ухудшению и увеличению

длительности процесса заживления, а также развитию инфекционных осложнений.

Ю.И. Ярец выявил, что между повышенным уровнем провоспалительного звена цитокинов и нарушением заживления ран имеется прямая связь, при этом раны длительно не заживают [26]. R. Zhao и соавт. также указывают на то, что патологически обширное воспаление играет важную роль в нарушении нормального каскада заживления [27], с одной стороны. С другой стороны, G. Wu с соавт. отмечают, что снижение концентрации провоспалительных регуляторных молекул уменьшает устойчивость раны к инфекции, повышает риск ее нагноения и препятствует полноценной регенерации [28].

О.В. Ольшницкая и соавт. показали, что для оптимального заживления раны необходим баланс цитокинов в ней. Длительное ее заживление наблюдается при снижении уровня ФНО α в поврежденных тканях [29–32]. М.А. Носенко и соавт. представили в исследовании идентичные данные, к которым можно добавить факт замедленной регенерации ран при сниженном содержании ИЛ-1, -6, интерферона альфа и повышенной концентрации интерферона гамма [32]. В диссертации А.Ю. Архиповой, работах R.M. Gallucci с соавт., Z.-Q. Lin с соавт. тоже описано снижение ИЛ-6, приводящее к ингибированию миграции в область раны иммунных клеток и замедлению процессов репарации [33–35]. Это обусловлено также и тем, что ИЛ-6 отвечает за синтез ТФР β , регулирующий фибробластическую фазу воспаления, и недостаток первого провоцирует низкий уровень второго [34, 36].

Е.А. Варюшина, М.А. Анциферова и Г.В. Александров, искусственным путем подавляя выработку в организме ИЛ-1 и ФНО α , получили достоверную модель осложненного заживления кожных ран у мышей, сопровождающегося отсроченной на семь дней регенерацией тканей, а в некоторых случаях – и их нагноением [37]. Недостаток рецепторов к ИЛ-1, ингибирующий, соответственно, его эффекты, ведет к замедлению заживления ран в полости рта, подверженных микробной нагрузке [38], их инфицированию и нагноению; дефицит рецепторного антагониста ИЛ-1 также способствует формированию длительно незаживающих ран, абсцедированию повреждений [39].

О.В. Киршина, И.Г. Ялаева и И.Ю. Боровинская выявили повышение уровней провоспалительного ФНО α и противовоспалительного ИЛ-4 при лечении пациентов с гнойными ранами [40]. G.S. Ashcroft с соавт. отмечают увеличение сроков заживления кожных ран при высоких концентрациях ФНО α [41]. X. Wang с соавт., исследовавшие регенерацию волосных фолликулов с инактивацией и, наоборот, со сверхактивацией гена ФНО α , подтверждают нарушенное их заживление как в том, так и в другом случае, что дополнительно доказывает важность баланса в цитокиновой системе для восстановления целостности тканей [32, 42]. Е.В. Размахнин и В.А. Шангин установили увеличение концентрации провоспалительного ИЛ-6 в раневом отделяемом до начала терапии гнойных ран [43].

Влияние провоспалительного ИЛ-8 на заживление ран неоднозначно. J.A. Iosono и соавт. приводят данные о замедлении ранозаживления при повышении его уровня за счет блокирования пролиферации кератиноцитов и сокращения коллагеновых волокон фибробластами. Однако Н.О. Rennekampff с соавт. выяснили, что под влиянием высоких концентраций указанного хемокина пролиферация кератиноцитов,

наоборот, ускоряется. В целом же повышенное содержание ИЛ-8 свидетельствует о хронизации раневого воспаления [44–46]. Имеются также данные о том, что сниженный уровень тромбоцитарного фактора роста, ТФР β и ИЛ-12 приводит к хронизации воспаления [31, 47, 48].

Заключение. Таким образом, нормальный воспалительный процесс характеризуется сбалансированной функцией про- и противовоспалительных цитокинов в очаге, результатом чего является быстрое заживление без осложнений. Дисбаланс отдельных звеньев цитокиновой системы играет важную роль в нарушении кооперации клеток в очаге хронического воспаления, приводя к замедлению процессов репарации. Анализ литературных данных показал, что цитокины оказывают основное регулирующее влияние на регенерацию тканей на ранних ее стадиях, поэтому выявление именно на ранних стадиях воспаления (в том числе лунок удаленных зубов) сдвигов в цитокиновой системе даст возможность достоверного определения вероятности хронизации процесса и предупреждения развития осложнений.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Kulakov AA. Oral and maxillofacial surgery: National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2015; 928 p. Russian (Кулаков А.А. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 928 с.).
2. Mamoun J. Dry Socket etiology, diagnosis, and clinical treatment techniques. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2018; 44 (2): 52–58.
3. Rakhshan V. Common risk factors of dry socket (alveolitis osteitis) following dental extraction: A brief narrative review. Journal of Stomatology Oral and Maxillofacial Surgery 2018; 119 (5): 407–11.
4. Veale B. Alveolar osteitis: a critical review of the aetiology and management. Oral Surgery 2015; (8): 68–77.
5. Malanchuk V, Topchii D, Javadias A. Patogenetic aspect of studying inflammatory complications after a tooth extraction operation: Review. Medical Science of Ukraine (MSU) 2021; 17 (1): 121–7.
6. Vega VSP, Ramírez VM, Bernal SSL, et al. Short-term Complications Risk Associated to Tooth Extraction in Patients in a Family Medicine Unit in Acapulco, Guerrero, Mexico. Aten Fam 2018; 25 (4): 151–4.
7. Martinez-Abreu J, Guerra-Fonten N, Blanco-Garcia A, et al. Efficacy of OLEOZON® compared to Alvogil in the treatment of alveolitis. Journal of Ozone Therapy 2015; (1): 12162.
8. Iordanishvili AK, Ponomarev AA, Korovin NV, Gaivoron-skaya MG. The frequency and structure of complications after the removal of wisdom teeth of the lower jaw. Medical Bulletin of Bashkortostan 2016; 11 (2 (62)): 71–3. Russian (Иорданишвили А.К., Пономарев А.А., Коровин Н.В., Гайворонская М.Г. Частота и структура осложнений после удаления зубов мудрости нижней челюсти. Медицинский вестник Башкортостана 2016; 11 (2 (62)): 71–3).
9. Abdyshev TK, Yeshiev AM. Retrospective study of alveolitis development causes. Young Scientist 2015; 11 (91): 615–8. Russian (Абдышев Т.К., Ешиев А.М. Ретроспективное изучение причин развития альвеолита. Молодой ученый 2015; 11 (91): 615–8).
10. Abu Younis MH, Abu Hantash RO. Dry socket: frequency, clinical picture, and risk factors in a Palestinian Dental Teaching Center. The Open Dentistry Journal 2011; (5): 7–12.
11. Salmen FS, Oliveria MR, Gabrielli MAC, et al. Third molar extractions: a retrospective study of 1178 cases. Rev Gaúch Odontol 2016; 64 (3): 250–5.
12. Morrison AS, Magliocca K. Alveolar osteitis. PathologyOutlines.com website. URL: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/mandiblemaxillaalveolarosteitis.html> (20 Aug 2021).
13. Bjarnsholt T, Kirketerp-Møller K, Jensen PØ, et al. Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis. Wound Repair and Regeneration 2008; (16): 2–10.

14. Gurtner GC. Wound repair and regeneration. *Nature* 2008; (453): 314–21.
15. Broughton George II MD, Janis Jeffrey E MD, Attinger Christopher E MD. *The Basic Science of Wound Healing. Plastic and Reconstructive Surgery* 2006; 117 (7S): 12S–34S.
16. Koh TJ, DiPietro LA. Inflammation and wound healing: the role of the macrophage. *Expert Rev Mol Med* 2011; (13): e23.
17. Erokina NL, Lepilin AV, Mironov AY, et al. Role of cytokines, chemokines and growth factors in extracted teeth sockets healing. *Parodontology* 2021; 26 (1): 58–63. Russian (Ерокина Н.Л., Лепилин А.В., Миронов А.Ю. и др. Роль цитокинов, хемокинов и факторов роста в заживлении лунок удаленных зубов. *Пародонтология* 2021; 26 (1): 58–63).
18. Kanyama M, Kuboki T, Akiyama K, et al. Connective tissue growth factor expressed in rat alveolar bone regeneration sites after tooth extraction. *Arch Oral Biol* 2003; 48 (10): 723–30.
19. Bandyopadhyay A, Tsuji K, Cox K, et al. Genetic analysis of the roles of BMP2, BMP4, and BMP7 in limb patterning and skeletogenesis. *PLoS Genet* 2006; 2 (12): e216.
20. Beniashvili RM. *Gingival and bone grafting in dental implantology*. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; 240 p. Russian (Бениашвили Р.М. Десневая и костная пластика в дентальной имплантологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 240 с.).
21. Araújo MG, Silva CO, Souza AB, Sukekava F. Socket healing with and without immediate implant placement. *Periodontol* 2000 2019; 79 (1): 168–77.
22. Steiner GG, Francis W, Burrell R, et al. The healing socket and socket regeneration. *Compend Contin Educ Dent* 2008; 29 (2): 114–6, 118, 120–4.
23. De Sousa Gomes P, Daugela P, Poskevicius L, et al. Molecular and cellular aspects of socket healing in the absence and presence of graft materials and autologous platelet concentrates: A focused review. *J Oral Maxillofac Res* 2019; 10 (3): e2.
24. Yamaguchi Y, Sumikawa Y, Yoshida S, et al. Prevention of amputation caused by rheumatic diseases following a novel therapy of exposing bone marrow, occlusive dressing and subsequent epidermal grafting. *Br J Dermatol* 2005; 152 (4): 664–72.
25. Litvitsky PF. Inflammation. *Current Pediatrics* 2006; 5 (3): 46–51. Russian (Литвицкий П.Ф. Воспаление. Вопросы современной педиатрии 2006; 5 (3): 46–51).
26. Yarets Yul. Acute and chronic wound process: pathogenetic features. Medical and biological problems of life activity 2016; 2 (16): 21–34. Russian (Ярец Ю.И. Острый и хронический раневый процесс: патогенетические особенности. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности 2016; 2 (16): 21–34).
27. Zhao R, Liang H, Clarke E, et al. Inflammation in chronic wounds. *Int J Mol Sci* 2016; (17): 1–14.
28. Wu G, Zhu B, Hong X, et al. Role of cytokines in host defense against *Staphylococcus aureus* skin infection. *Histol Histopathol* 2017; (32): 761–6.
29. Olshnitskaya OV, Masycheva VI, Kravchenko IV, et al. The use of the substance of tumor necrosis factor-alpha for the correction of the healing process (literature review). *Journal of New Medical Technologies* 2014; 21 (3): 181–4. Russian (Ольшницкая О.В., Масычева В.И., Кравченко И.В. и др. Использование субстанции фактора некроза опухолей альфа с целью коррекции процессов заживления ран (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий* 2014; 21 (3): 181–4).
30. Shmelev VA. *Interferon gamma, tumor necrosis factor, thymosin alpha 1 – anti-infectious and antitumor cytokines and drugs*. Moscow: Medpraktika, 2008; 535 p. Russian (Шмелев В.А. Фактор некроза опухолей, тимозин-альфа1 и интерферон-гамма-иммуномодулирующие, противоопухолевые и противомикробные цитокины. М.: Медпрактика, 2008: 535 с.).
31. Moser C. Adaptive Immune Responses and Biofilm Infections. *Biofilm Infections* 2011; (12): 201–14.
32. Nosenko MA, Ambaryan SG, Nedospasov SA, Druetskaya MS. Tumor necrosis factor in the healing of full-thickness skin wounds in mice. *Russian Journal of Immunology* 2019; 22 (2-2): 876–8. Russian (Носенко М.А., Амбарян С.Г., Недоспасов С.А., Друцкая М.С. Фактор некроза опухолей в заживлении полнослойных ран кожи у мышей. *Российский иммунологический журнал* 2019; 22 (2-2): 876–8).
33. Arkhipova AY. *Silk fibroin-based bioresorbable scaffolds for tissue engineering and regenerative medicine*: PhD diss. Moscow, 2016; 161 p. Russian (Архипова А.Ю. Биорезорбируемые скаффолды на основе фиброина шелка для тканевой инженерии и регенеративной медицины: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2016; 161 с.).
34. Gallucci RM, Simeonova PP, Matheson JM, et al. Impaired cutaneous wound healing in interleukin-6-deficient and immunosuppressed mice. *FASEB J* 2000; (14): 2525–31.
35. Lin Z-Q, Kondo T, Ishida Y, et al. Essential involvement of IL-6 in the skin wound-healing process as evidenced by delayed wound healing in IL-6-deficient mice. *J Leukoc Biol* 2003; (73): 713–21.
36. Luckett-Chastain LR, Gallucci RM. Interleukin (IL)-6 modulates transforming growth factor- β expression in skin and dermal fibroblasts from IL-6-deficient mice. *Br J Dermatol* 2009; (161): 237–48.
37. Varyushina EA, Antsiferova MA, Alexandrov GV. Model of the complicated course of the wound process in mice against the background of immunosuppression induced by the administration of hydrocortisone. *Cytokines and Inflammation* 2004; 3 (4): 14–20. Russian (Варюшина Е.А., Анциферова М.А., Александров Г.В. Модель осложненного течения раневого процесса у мышей на фоне иммуносупрессии, вызванной введением гидрокортизона. *Цитокины и воспаление* 2004; 3 (4): 14–20).
38. Graves DT, Nooh N, Gillen T, et al. IL-1 plays a critical role in oral, but not dermal, wound healing. *J Immunol* 2001; (167): 5316–20.
39. Ishida Y, Kondo T, Kimura A, et al. Absence of IL-1 receptor antagonist impaired wound healing along with aberrant NF- κ B activation and a reciprocal suppression of TGF- β signal pathway. *J Immunol* 2006; (176): 5598–606.
40. Kirshina OV, Yalaeva IG, Borovinskaya IYu. Comparative characteristics of the use of NO-therapy and low-frequency ultrasound in the treatment of purulent wounds. In: *Surgical infections of the skin and soft tissues in adults and children: Materials of the International Scientific and Practical Conference dedicated to the 140th anniversary of the birth of Professor V.F. Voyno-Yasenetsky*. Simferopol: Colorit, 2017; p. 111–3. Russian (Киршина О.В., Ялаева И.Г., Боровинская И.Ю. Сравнительная характеристика использования NO-терапии и низкочастотного ультразвука в лечении гнойных ран. В кн.: *Хирургические инфекции кожи и мягких тканей у взрослых и детей: материалы Междунар. науч.-практ. конференции, посвященной 140-летию со дня рождения проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого*. Симферополь: Колорит, 2017; с. 111–3).
41. Ashcroft GS, Jeong MJ, Ashworth JJ, et al. Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) is a therapeutic target for impaired cutaneous wound healing. *Wound Repair Regen* 2012; (20): 38–49.
42. Wang X, Chen H, Tian R, et al. Macrophages induce AKT/ β -catenin-dependent Lgr5+ stem cell activation and hair follicle regeneration through TNF. *Nat Commun* 2017; (8): 14091.
43. Razmakhnin EV, Shangin VA. The advantage of using vacuum instillation therapy in the treatment of purulent wounds. In: *Surgical infections of the skin and soft tissues in adults and children: Materials of the International Scientific and Practical Conference dedicated to the 140th anniversary of the birth of Professor V.F. Voyno-Yasenetsky*. Simferopol: Colorit, 2017; p. 196–7. Russian (Размахнин Е.В., Шангин В.А. Преимущество применения вакуум-инстилляционной терапии при лечении гнойных ран. В кн.: *Хирургические инфекции кожи и мягких тканей у взрослых и детей: материалы Междунар. науч.-практ. конференции, посвященной 140-летию со дня рождения проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого*. Симферополь: Колорит, 2017; с. 196–7).
44. Iocono JA, Collieran KR, Remick DG, et al. Interleukin-8 levels and activity in delayed-healing human thermal wounds. *Wound Repair Regen* 2000; (8): 216–25.
45. Rennekampff HO, Hansbrough JF, Kiessig V, et al. Bioactive interleukin-8 is expressed in wounds and enhances wound healing. *J Surg Res* 2000; (93): 41–54.
46. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 2003; (83): 835–70.
47. Vasquez R. Proliferative capacity of venous ulcer wound fibroblasts in the presence of platelet-derived growth factor. *Vasc Endovascular Surg* 2004; 4 (38): 355–60.
48. Raffetto JD. Dermal pathology, cellular biology and inflammation in chronic venous disease. *Thromb Res* 2009; 123 (4): 66–71.