

*На правах рукописи*

**Игнатъев Сергей Владимирович**

Съемное протезирование больных сахарным диабетом на основе параметров  
локального клеточного иммунитета слизистой оболочки рта

14.01.14 – Стоматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

**Первов Юрий Юрьевич**

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор

**Рева Галина Витальевна**

**Официальные оппоненты:**

**Дубова Любовь Валерьевна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра ортопедической стоматологии, заведующий кафедрой

**Коннов Валерий Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра ортопедической стоматологии, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» Министерство науки и высшего образования Российской Федерации Институт «Медицинская академия имени С.И.Георгиевского»

Защита состоится «17» февраля 2022 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.07 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8 стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_\_ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук, доцент



**Дикопова Наталья Жоржевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

### Актуальность проблемы

По данным Международной Диабетической Федерации (International Diabetes Federation, 2017), численность пациентов с сахарным диабетом (СД) в возрасте 20-79 лет в мире на 01.01.2018 превысила 425 млн [WORLD DIABETES DAY 2017 [Electronic resource]]. В Российской Федерации (РФ), по данным регистра больных СД, на 01.01.2020 на диспансерном учете состояло 4,58 млн человек (3,1% населения), из них 92% (4,2 млн) – СД 2, 6% (256 тыс.) – СД 1 типа [И. И. Дедов, 2019]. Дальневосточный округ занимает второе место, после Центрального, по распространенности сахарного диабета 2 типа в федеральных округах: [Регистр сахарного диабета РФ [Электронный ресурс] / под эгидой ФГБУ НМИЦ эндокринологии МЗ РФ. – URL: <http://sd.diaregistry.ru>]. Однако эти данные недооценивают реальное количество пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) подтверждают, что по обращаемости в рутинной клинической практике диагностируется лишь 54% СД 2 и у 46% пациентов СД выявляется только посредством активного скрининга [И. И. Дедов с соавт, 2016]. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в РФ не менее 9 млн человек, что составляет около 6% населения. Более чем у 70% населения в возрасте 20-60 лет имеется нарушение целостности зубных рядов. Около 54% пациентов с сахарным диабетом нуждаются в ортопедической стоматологической помощи, а именно съемное протезирование остается основным видом ортопедического лечения в большинстве стоматологических клиник РФ [С.Е.Жолудев, 2007; Д. В.Михальченко, 2015; Ю.Ю.Первов с соавт, 2020]. Именно эти факторы обуславливают высокую потребность в ортопедическом стоматологическом лечении данной категории больных, у которых на фоне сахарного диабета происходит обострение воспалительных заболеваний пародонта, представляющие собой серьезную медико-социальную проблему [Безрукова И. В 2002; Malyzhik L. P 2011; J. Hayashi et al. 2017.]. Вместе с этим важнейшим фактором, определяющим состояние пародонта, в том числе СОР, является характер регенераторных процессов, а также состав и функциональная

активность клеток, осуществляющих реакции местного иммунитета. [J. Horwitz et al., 2012; Г. В. Рева, 2013; Ю. Ю. Первов, 2014; S. Jepsen et al, 2019].

Данные о влиянии иммуноцитов слизистой оболочки десны на пролиферацию эпителиальных клеток в условиях стоматологического протезирования больных сахарным диабетом в доступной литературе практически отсутствуют. Между тем, изучение вопросов взаимодействия иммуноцитов, и их роль в процессах регенерации структур слизистой оболочки при съемном протезировании может стать основой совершенствования патогенетически обоснованных методов профилактики осложнений стоматологического лечения, в том числе и у больных сахарным диабетом [Ю. Ю. Первов, М. З. Миргазизов, 2013; S. Salman, K. Khan, 2016].

Реабилитация данной категории пациентов, проходящих стоматологическое ортопедическое лечение, является сложной задачей для любого врача-стоматолога, так как на ткани рта, в том числе на пародонт зубов, механическое и токсическое влияние оказывает зубной протез. Изложенные обстоятельства актуальности решения имеющихся на современном этапе проблем в стоматологии, связанных с необходимостью совершенствования протезирования пациентов с сахарным диабетом, определили направление и цель настоящего исследования.

**Цель исследования:** повышение качества и эффективности съемного протезирования больных сахарным диабетом на основе анализа локального клеточного иммунитета слизистой оболочки протезного ложа.

**Задачи исследования:**

1. Изучить показатели локального клеточного иммунитета слизистой оболочки рта, характеризующие ее состояние у стоматологических пациентов, страдающих сахарным диабетом до начала ортопедического лечения.

2. Выявить особенности влияния материалов и конструкций съемных акриловых протезов на показатели локального клеточного иммунитета слизистой оболочки рта у больных сахарным диабетом

3. Дать характеристику особенностей изменения показателей локального клеточного иммунитета слизистой оболочки рта при протезировании съемными акриловыми протезами больных сахарным диабетом при применении

иммунномодулятора.

4. Разработать рекомендации при протезировании акриловыми съёмными протезами больных сахарным диабетом на основе показателей локального клеточного иммунитета слизистой оболочки рта.

#### **Научная новизна исследования**

Впервые у стоматологических пациентов различных возрастных групп, на основании данных клинико-морфологических исследований изучены показатели локального клеточного иммунитета слизистой оболочки рта, характеризующие состояние локального клеточного иммунного гомеостаза протезного ложа на фоне заболевания сахарным диабетом.

Впервые при пользовании протезами, изготовленных из акриловых пластмасс, получены показатели локального клеточного иммунитета слизистой оболочки рта, пролиферативной активности структур протезного ложа у пациентов, страдающих сахарным диабетом.

Впервые проведена оценка влияния зубопротезных конструкций из акриловых пластмасс на компоненты морфологического субстрата, обеспечивающих поддержание локального клеточного иммунитета слизистой оболочки рта у пациентов страдающих сахарным диабетом и доказана значимость показателей локального клеточного иммунитета слизистой оболочки рта в клинических проявлениях при пользовании съёмными стоматологическими ортопедическими конструкциями у данного типа пациентов.

Впервые исследована корреляционная зависимость между показателями локального клеточного иммунитета слизистой оболочки рта и пролиферативной активностью структур протезного ложа слизистой оболочки рта у стоматологических пациентов, страдающих сахарным диабетом при пользовании съёмными акриловыми протезами.

Изучены изменения параметров локального клеточного иммунитета слизистой оболочки рта у больных сахарным диабетом при использовании иммуномодулятора до, а также в динамике, после протезирования акриловыми съёмными конструкциями.

На основе полученных данных и анализа локального клеточного иммунитета слизистой оболочки рта были разработаны и предложены в стоматологическую практику оптимальные алгоритмы ведения стоматологических пациентов, страдающих сахарным диабетом. Рекомендовано для повышения эффективности протезирования на этапе планирования съемного протезирования использование иммуномодулятор.

### **Теоретическая и практическая значение исследования**

Значимость работы обусловлена тем, что используемые методы исследования оценки состояния локального клеточного иммунитета слизистой оболочки протезного ложа позволяют оптимизировать врачебную тактику, а также повысить качество стоматологической помощи пациентам, страдающим сахарным диабетом при протезировании съемными акриловыми протезами. Данные, содержащиеся в ней, могут служить концептуальной основой при разработке патогенетической терапии патологии тканей пародонта..

Разработаны рекомендации для оптимального и эффективного съемного протезирования пациентов различных возрастных групп, страдающих сахарным диабетом, и внедрены в деятельность стоматологических медицинских организаций Приморского края и г. Владивосток: КГАУЗ «Краевая стоматологическая поликлиника», КГБУЗ «Дальнереченская стоматологическая поликлиника», КГБУЗ «Лесозаводская стоматологическая поликлиника», стоматологическая клиника ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, стоматологическая клиника ООО «А.С.Б.», стоматологическая клиника ООО «Никодент», г. Владивосток. Теоретические положения и результаты работы используются в учебном процессе института стоматологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Наличие эндокринной патологии у стоматологических пациентов обуславливает изменение параметров локального клеточного иммунитета и характеризуется увеличением числа активированных макрофагов, тучных клеток, клеток Лангерганса, интраэпителиальных лимфоцитов, достигающего максимальных значений в возрастной группе от 60 лет и старше, с последующим значительным снижением количества

иммунокомпетентных клеток, и существенно отличается от параметров относительно здоровых пациентов.

2. Съемное протезирование с использованием акриловых пластмасс у стоматологических пациентов, страдающих сахарным диабетом, значительно влияет на параметры локального клеточного иммунитета слизистой оболочки рта и коррелирует с регенераторным потенциалом эпителиальных дифферонов. Корреляционная зависимость между индексом пролиферации и количественным составом иммунокомпетентных клеток слизистой оболочки рта имеет место во всех возрастных группах.

3. Клиническое состояние протезного ложа у пациентов, страдающих сахарным диабетом при пользовании акриловыми съемными зубными протезами зависит от параметров локального клеточного иммунитета слизистой оболочки рта.

#### **Личный вклад автора**

Автором осуществлялось планирование работы и проведение исследований по всем разделам диссертации. Проведен анализ обзора зарубежной и отечественной литературы, выдвинута рабочая гипотеза, сформулированы цель и задачи исследования. Определены этапы и методы исследования. Лично автором выполнялись все этапы проведения диссертационного исследования, включая забор материала, проведение клинических, иммуногистохимических, цитологических исследований и анализ полученных данных. Проведено изучение распространенности заболеваний пародонта, методов диагностики, включая симптомы непереносимости при протезировании стоматологических больных. Проведено клинико-морфологическое обследование и комплексное лечение 192 пациентов. На основании полученных результатов исследований дополнены протоколы обследования стоматологических больных, разработаны и внедрены алгоритмы выбора ортопедических конструкций и материалов. Проведение клинических и морфологических исследований осуществлялось в ортопедическом отделении Краевой стоматологической поликлиники (г. Владивосток), стоматологическом отделении медицинского объединения Тихоокеанского ГМУ, кафедрах патологической анатомии, гистологии и эмбриологии Тихоокеанского

ГМУ, лаборатории патоморфологии Медицинского университета Ниигаты (Япония), лаборатории нанотоксикологии Инженерной Школы Дальневосточного Федерального Университета.

Автор выражает глубокую признательность и благодарность профессору Т. Ямамото за предоставленную возможность выполнения исследования в лаборатории иммунной гистохимии Международного Медицинского Научно-Образовательного Центра (Ниигата, Япония).

#### **Апробация материалов диссертации:**

Основные положения и результаты диссертационного исследования были доложены на конференциях:

Международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные исследования. Образование, экономика и право» (Италия, г. Рим, 12-19 сентября 2011 г.);

Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии» (Россия, г. Владивосток, 2013 г.);

Международной научной конференции «Перспективы развития вузовской науки» (Россия, г. Сочи, 2014 г.);

Межрегиональной заочной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 85-летию профессора В. Ю. Миликевича (Россия, г. Казань, 2017 г.),

Всероссийской научно-практической конференции «Междисциплинарное взаимодействие и мультидисциплинарный подход в стоматологии», посвященной 20-летию стоматологического факультета ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России» (Россия, г. Владивосток, 2020 г.)

#### **Внедрение результатов исследования**

Результаты настоящего исследования используются в учебном процессе института стоматологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России и в лечебном процессе в КГАУЗ «Краевая стоматологическая поликлиника», КГБУЗ «Дальнереченская стоматологическая поликлиника», КГБУЗ «Лесозаводская стоматологическая поликлиника»,

стоматологическая клиника ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, стоматологическая клиника ООО «А.С.Б.», стоматологическая клиника ООО «Никодент», г. Владивосток.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.14 – Стоматология; формуле специальности: стоматология – область науки, занимающаяся изучением этиологии, патогенеза основных стоматологических заболеваний (кариес зубов, заболевания пародонта и др.), разработкой методов их профилактики, диагностики и лечения

### **Публикации**

По результатам исследования опубликовано 26 работ, из них 7 в изданиях, входящих в перечень, рекомендованный ВАК при Минобрнауки России, Перечень рецензируемых изданий Университета, в том числе 1 публикация в издании, входящем в базу данных Scopus.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 12 таблицами и 14 рисунками. Указатель литературы содержит 221 работ, включающих 114 отечественных и 107 иностранных авторов.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы**

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Методологической основой проведения данной работы являлось комплексное клинико-лабораторное исследование. Комплексность обеспечивалась сочетанием нескольких методов, охватом различных аспектов изучаемой проблемы. Нами было обследовано 154 человек в возрасте от 40 до 85 лет (все мужчины), составивших контрольную и опытные группы, которым были изготовлены пластиночные съемные акриловые протезы при частичной и полной потере зубов: 1

опытная группа – пациенты, больные сахарным диабетом без зубопротезных конструкций – 32 человека (20,8%); 2 опытная группа – больные сахарным диабетом, пользующиеся съемными акриловыми протезами – 98 человек (63,6%). Из числа 2 опытной группы выделена 2а - 28 пациентов пользующихся съемными протезами на фоне применения иммуностимулирующего препарата. Все обследованные имели компенсированную форму сахарного диабета 2 типа. Группу сравнения составили практически здоровые пациенты, не пользующиеся съемными протезами, но нуждающиеся в стоматологическом лечении – 24 человека (15,6%). По возрастным группам обследуемые были разделены согласно периодизации Г. Крайг: средняя зрелость – 40-59 лет, поздняя зрелость – от 60 лет и более [61]. Обследование проводилось через 6 и 12 месяцев пользования съемными конструкциями

Все пациенты были условно разделены на группы:

1) согласно возрастной классификации периодизации Г. Крайг [61]:

а) средняя зрелость (40-59 лет) – 68 человек (44,2%) , из которых группу сравнения составили 12 человек, 1-ая опытная группа включала 16 пациентов, и 2-ая включала 40 пациентов соответствующего возраста.

б) поздняя зрелость (60 лет и более) – 86 человек (55,8%); из которых группу сравнения составили 12 человек, 1-ая опытная группа включала 16 пациентов, и 2-ая включала 58 пациентов соответствующего возраста. 2) по характеристике протезов (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика стоматологических ортопедических конструкций

Возраст, лет	Виды стоматологических ортопедических конструкций, абс. кол-во		
	Съемные акриловые		Контроль
	Протезы при частичной утрате зубов	Протезы при полной утрате зубов	
40-59	36	10	12
60 и более	38	26	12

Прим.: общее количество не соответствует количеству обследованных пациентов, так как ряд пациентов имели протезы на верхнюю и нижнюю челюсть.

3) по локализации и характеру зубных рядов дефектами в соответствии с классификацией Е.И. Гаврилова [97] (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение пациентов по классификации дефектов зубных рядов

Возраст, лет	Количество наблюдений по классам, абс.						
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й
40–59	11	9	15	11	4	5	5
60 и более	5	17	6	14	4	13	7

4) по характеру и степени атрофии беззубых челюстей в соответствии с классификациями Келлера и Шредера [97] (таблица 3);

Таблица 3 – Распределение пациентов по характеру и степени атрофии беззубых челюстей

Возраст, лет	Количество наблюдений по типам, абс.						
	по Келлеру				по Шредеру		
	1-й	2-й	3-й	4-й	1-й	2-й	3-й
40–59	0	2	2	0	1	2	3
60 и более	1	3	4	2	2	6	8

#### *Этапность проведения клинических исследований*

На первом этапе проводилось клиническое и морфологические исследования практически здоровых пациентов нуждающихся в стоматологическом лечении и пациентов имеющих сахарный диабет 2 типа компенсированной формы.

После того как пациентам имеющих сахарный диабет были изготовлены полные и частичный акриловые протезы через 6 месяцев их пользования нами был проведен второй этап клинического и морфологического обследования пациентов.

Третий этап обследования проводился через 12 месяцев пользования протезами пациентами имеющими сахарный диабет.

Начиная с первых дней пользования протезами пациента имеющих сахарный диабет (опытная группа 2а) была предложена схема приема иммуномодулятора «Иммудон»: Препарат принимали по схеме: рассасывали (не разжевывая) по 6 таблеток в день в ротовой полости с интервалом в 2 часа. Продолжительность курса – 20 дней. Курс применения препарата повторяли через 2 месяца на протяжении всего периода исследования.

Все пациенты обследованы согласно протоколу с заполнением медицинской карты стоматологического больного формы № 043/у.

Оценку состояния пародонта обследуемых пациентов проводили исходя из определения степени подвижности зубов; проводили оценку состояния гигиены рта пациента и степени воспаления пародонта; осмотр слизистой оболочки рта; проводили рентгенологическое обследование

Для морфологического исследования при удалении зубов или их корней, имплантации и микрохирургических пародонтологических операциях иссекались фрагменты слизистой оболочки десны объемом 1 мм<sup>3</sup>. Забор материала производился через 3, 6 и 12 месяцев после наложения ортопедической конструкции, всего изучено 2879 биопсийных проб.

Основным методом морфологического исследования явилось иммуногистохимическое фенотипирование на основе кластеров дифференцировки (Cluster of Differentiation – CD) предшественников дендритных клеток (CD11<sup>+</sup>/CD303<sup>+</sup>), клеток Лангерганса (CD68<sup>+</sup>), интерстициальных макрофагов (CD163<sup>+</sup>), тучных клеток (CD204<sup>+</sup>), Т-лимфоцитов (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>). Интенсивность пролиферативных процессов в эпителиальной пластинке оценивалась по митотическому индексу посредством маркера Ki-67: количество митозов на 100 клеток. Иммуноморфологическое исследование проводили на кафедре патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России и в лаборатории патоморфологии университета г. Ниигата (Япония). Кроме того, при анализе биопсий использовались рутинные методики (окраски гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, по Браше и альциановым синим). Изучение гистологических срезов и мазков-отпечатков осуществлялось с помощью микроскопа Olympus BX52 с оригинальным программным обеспечением для морфометрии.

Статистическая обработка полученных данных, проверка статистической значимости различий между группами по параметрам распределения и сравнение групп выборок проведено с применением методов вариационной статистики, параметрических и непараметрических методов корреляционного анализа. На основе описательной статистики вычислены средние значения и среднеквадратические отклонения, проведен статистический анализ соответствия распределения показателей иммунного гомеостаза и результатов цитологического исследования в

исследуемых группах нормальному закону распределения путем статистического тестирования гипотезы о распределении с заданным уровнем значимости 0,05 по значению критерия Шапиро-Уилка по каждой из возрастных подгрупп. Проверка статистической значимости различий между исследуемыми группами для нормально распределенных данных по показателям иммунного гомеостаза слизистой оболочки протезного ложа проводилась как с использованием доверительных интервалов для разности средних, так и с помощью параметрического метода t-критерия Стьюдента при уровне статистической значимости 0,05. Для анализа взаимосвязи нормально распределенных данных по показателям иммунного гомеостаза слизистой оболочки протезного ложа двух групп выборок применялся метод корреляционного анализа Пирсона, для признаков, не являющихся нормально распределенными, при исследовании корреляции использовались непараметрические методы корреляции.

### Результаты исследования и их обсуждение:

На каждом этапе исследования пациентам 1,2 и 2а опытных групп были проведены морфологические исследования параметров локального клеточного иммунитета слизистой оболочки протезного ложа. Полученные результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Морфологические параметры локального клеточного иммунитета слизистой оболочки протезного ложа

Сроки (мес.)	Возраст	Кол-во клеток в поле зрения (M±m)					МИ
		CD163 <sup>+</sup>	CD11 <sup>+</sup> /303 <sup>+</sup>	CD68 <sup>+</sup>	CD204 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /8 <sup>+</sup>	
		<i>Испытная группа Контроль</i>					
	40-59	2,90±0,15*	1,10±0,04	3,40±0,07*	2,60±0,04*	2,40±0,15	8,90±0,10
	60	1,90±0,10	0,50±0,16*	1,40±0,15	1,60±0,06	1,60±0,07*	6,20±0,06*
		<i>2 опытная группа (Использование съемных протезов у больных сахарным диабетом)</i>					
6	40-59	3,60±0,25	1,93±0,01*	6,50±0,17	3,40±0,08	3,20±0,02	9,96±0,08
	60	3,25±0,04*	1,42±0,06*	2,90±0,07	2,92±0,15	2,60±0,03*	7,40±0,02*
12	40-59	3,32±0,15	1,20±0,02*	3,86±0,08*	2,90±0,09*	3,31±0,15	9,34±0,20
	60	2,40±0,09	0,55±0,01	2,01±0,02	1,60±0,01	2,14±0,06	7,10±0,02
		<i>2А опытная группа (Использование съемных протезов на фоне применения иммуностимулятора)</i>					
6	40-59	3,31±0,12*	2,62±0,03	7,80±0,14*	3,14±0,06	2,82±0,03*	9,62±0,06*
	60	2,86±0,06*	1,83±0,04*	4,26±0,02*	2,02±0,10	2,10±0,01	7,0±0,06*
12	40-59	3,02±0,12	1,40±0,01	4,06±0,06	2,74±0,04*	3,12±0,12*	9,0±0,20
	60	2,22±0,08	0,74±0,14	2,82±0,02	1,40±0,02	1,86±0,02	6,80±0,04

Примечание: Различия данных с контролем являются статистически значимыми (p<0,05)

Клиническое обследование пациентов проводилось на всех этапах исследования. У всех пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа компенсированной формы,

при клиническом обследовании в 100% случаев выявлены воспалительные заболевания пародонта. Был диагностирован хронический пародонтит различной степени тяжести (таблица 5) (К 05.3).

Таблица 5 – Распределение пациентов по тяжести процесса

Сроки (мес.)	Возраст (лет)	Степень тяжести поражения тканей пародонта		
		Легкая	Средняя	Тяжелая
<i>1 опытная группа (количество человек)</i>				
	40-59	9	4	3
	60 и более	5	7	4
	всего	14	11	7
		<b>43,75%</b>	<b>34,4%</b>	<b>21,9%</b>
<i>2 опытная группа (Использование протезов)</i>				
6 мес.	40-59	17	12	6
	60 и более	5	17	13
	всего	22	29	19
		<b>31,42%</b>	<b>41,43%</b>	<b>27,14%</b>
12 мес.	40-59	6	19	10
	60 и более	3	15	17
	всего	9	34	27
		<b>12,85%</b>	<b>48,57%</b>	<b>38,57%</b>
<i>2 А опытная группа (Использование протезов с иммуномодулятором)</i>				
6 мес.	40-59	8	4	2
	60 и более	4	7	3
	всего	12	11	5
		<b>42,3%</b>	<b>39,3%</b>	<b>17,9%</b>
12 мес.	40-59	7	5	2
	60 и более	3	6	5
	всего	10	11	7
		<b>35,71%</b>	<b>39,3%</b>	<b>25%</b>

При анализе параметров клеточного иммунитета у пациентов, страдающих сахарным диабетом, в сравнении с параметрами пациентов группы сравнения нами отмечены следующие изменения: в группе пациентов 40-59 лет наблюдалось увеличение количества активированных макрофагов (на 61%), тучных клеток (на 52,9%), значительное увеличение клеток Лангерганса (на 142%) и лимфоцитов (на 84%), содержание предшественников дендритных клеток (на 8,3%). Также на фоне данных изменений увеличивался митотический индекс (на 53%), характеризующий пролиферативные процессы в эпителиальном слое слизистой оболочки. В группе пациентов 60 и более лет было выявлено увеличение количества активированных макрофагов (на 26%), тучных клеток (на 14%), резкое увеличение клеток Лангерганса (на 100%) и лимфоцитов (на 100%), содержание предшественников дендритных клеток (на 44%). Параметры пролиферативной активности эпителиоцитов

увеличились на 19,6% в сравнении с нормой для данной возрастной группой.

На основании результатов иммуногистохимических исследований были определены показатели, характеризующие изменения состояния локального клеточного иммунитета слизистой оболочки протезного ложа у пациентов страдающих сахарным диабетом 2 типа компенсированной формы.

Установлено, что после протезирования пациентов, страдающих сахарным диабетом, в биоптатах слизистой оболочки протезного ложа, взятых через 6 месяцев пользования протезами отмечалось (группа 40-59 лет) увеличение количества активированных макрофагов на 24,1%, тучных клеток на 30,7%, Т-лимфоцитов на 33,3%, а также отмечается резкое увеличение клеток Лангерганса на 91,2% в сравнении с аналогичными показателями, полученными у пациентов страдающих сахарным диабетом, но не пользующихся съемными протезами. Также значительно увеличилось содержание предшественников дендритных клеток (на 75,5%). Изменения параметров клеточного иммунитета сопровождались повышением митотического индекса эпителиоцитов слизистой оболочки десны на 11,9%.

В группе пациентов в возрасте 60 и более лет также отмечено увеличение показателей всех параметров клеточного иммунитета: активированных макрофагов на 71,1%, тучных клеток на 82,5%, Т-лимфоцитов на 62,0%, клеток Лангерганса на 107,1%, предшественников дендритных клеток на 184%. Увеличение индекса пролиферации эпителиоцитов составило 19,4%.

При сравнении показателей параметров клеточного иммунитета через 12 месяцев пользования протезами, с аналогичными параметрами при пользовании протезами в течение 6 месяцев, в слизистой оболочке протезного ложа зарегистрировано снижение исследуемых показателей. Уменьшение числа интерстициальных макрофагов на 7,0% и 27,3%, клеток Лангерганса на 40,6% и 30,7%, предшественников дендритных клеток на 37,1% и 61,3%; тучных клеток - на 24,7% и 45,2% в группах пациентов от 40 до 59 лет и от 60 лет и старше, соответственно. Интенсивность пролиферативных процессов в эпителии также снижалась в группе от 40 до 59 лет на 6,2% и в группе 60 лет и старше на 4,1% соответственно.

У всех пациентов спустя 6 месяцев ношения зубных акриловых протезов

отмечалась гиперемия слизистой оболочки и отек, положительная проба Шиллера-Писарева. Пародонтит легкой степени тяжести отмечен у 17 человек первой возрастной группы и у 5 человек второй. Пародонтит средней степени отмечен у 12 пациентов в возрасте от 40 до 59 лет и у 17 пациентов старшей возрастной группы. У 19 обследуемых был диагностирован пародонтит тяжелой степени с глубиной пародонтальных карманов более 5 мм, при сопутствующей убыли костной ткани альвеолярного отростка более чем на 1/2 высоты корня. При этом выявлялась III-IV степень подвижности зубов.

Через 12 месяцев пользования протезами при проведении контрольных осмотров положительная динамика со стороны слизистой оболочки рта не регистрировалась. Отмечалось снижение количества пациентов с клиническими проявлениями пародонтита легкой степени тяжести в первое полугодие пользования протезами на 12,3% и на 18,6% во второе полугодие, обусловленное увеличением количества обследуемых, у которых диагностирован пародонтит средней (на 7% и на 14,2%) и тяжелой степени тяжести (на 5,2% и на 16,7%) через 6 и 12 месяцев пользования протезами соответственно, в сравнении с 1 опытной группой. Отмечено увеличение количества посещений и сроков адаптации к съемным протезам.

Клеточный состав в слизистой оболочке рта на фоне применения Имудона претерпевает следующие изменения: клеток CD11<sup>+</sup>/303<sup>+</sup>увеличивался в первые 6 месяцев пользования протезами и оставался выше, чем у пациентов, страдающих СД, через 12 месяцев и не пользующихся протезами во всех возрастных группах. Клон дифференцировки 68<sup>+</sup> увеличивался в первые 6 месяцев пользования протезами и оставался выше, чем у пациентов страдающих СД через 12 месяцев и не пользующихся протезами во всех возрастных группах. Наблюдалось увеличение количества антител к CD204<sup>+</sup> во всех возрастных группах, но через 12 месяцев показатели становились ниже, чем в контрольной группе.

После протезирования пациентов, страдающих СД на фоне использования Имудона по предложенной нами схеме, в биоптатах слизистой оболочки протезного ложа, взятых через 6 месяцев пользования протезами в группе наблюдений 40-59 лет, отмечалось снижение количества клеток CD163, CD204 и CD4/8. При этом отмечалось

увеличение клеток Лангерганса и предшественников дендритных клеток в сопоставление с аналогичными показателями в группе сравнения. Изменения параметров клеточного иммунитета сопровождались незначительным повышением фактора пролиферации эпителиоцитов покровного эпителия на 8,1%.

В группе пациентов в возрасте 60 и более лет, также отмечено снижение показателей всех параметров клеточного иммунитета с увеличением клеток Лангерганса и предшественников дендритных клеток. Экспрессия к Ki67 была увеличена на 12,9%.

Сравнивая показатели параметров локального клеточного иммунитета пациентов с сахарным диабетом, пользующимися съёмными акриловыми протезами на фоне применения иммуностимулирующего препарата (Имудон) через 12 месяцев пользования протезами, с аналогичными параметрами пациентов больных сахарным диабетом, пользующимися съёмными акриловыми протезами без использования иммуностимулирующего препарата, в слизистой оболочке протезного ложа зарегистрировано уменьшение числа интерстициальных макрофагов, тучных клеток и Т-лимфоцитов. Было отмечено увеличение CD11/303 и клеток Лангерганса. Интенсивность пролиферативных процессов в эпителии снижалась в возрастной группе от 40 до 59 лет на 3,6%, а в группе в возрасте 60 лет и старше на 4,2%. Была диагностирована клиника пародонтита легкой степени тяжести в 50% случаев у пациентов, пользующихся съёмными протезами на фоне терапии Имудоном. Через 12 месяцев пользования протезами пародонтит различной степени тяжести был диагностирован у 60,7% пациентов, пользующихся съёмными протезами на фоне терапии Имудоном. При этом основная клиническая симптоматика характеризовалась гиперемией и отеком десны, разрывом зубодесневого соединения. Проба Шиллера-Писарева была положительной у 100% обследуемых пациентов.

Таким образом, на фоне применения иммуностимулирующего препарата отмечалось снижение динамики количества пациентов с пародонтитом средней и тяжелой формами в первое полугодие пользования протезами на 2,1% и на 9,2%, а через 12 месяцев – на 9,3% и на 13,6% соответственно в сравнение с данными первой опытной группы.

Анализируя полученные данные, можно утверждать, что у всех пациентов, страдающих сахарным диабетом, при клиническом обследовании слизистой оболочки рта выявляются воспалительные заболевания пародонта различной степени тяжести. При этом наличие эндокринной патологии у стоматологических пациентов отражается на состоянии клеточного иммунитета слизистой оболочки протезного ложа (характеризуется значительным увеличением количества активированных макрофагов (на 37,5%), тучных клеток (на 23,7%), клеток Лангерганса (на 36%) и лимфоцитов (на 63,6%) при одномоментном незначительном уменьшении или неизменном содержании предшественников дендритных клеток). На фоне данных изменений отмечено значительное (на 37,5%) увеличение митотического индекса.

Учитывая характер регенераторных процессов можно предполагать, что именно изменения клеточного состава слизистой оболочки рта, характеризующего ее местный клеточный иммунитет, вызваны наличием эндокринной патологии, что в свою очередь определяет клиническую картину состояния рта.

При пользовании съемными акриловыми протезами наблюдается прямая сильная корреляция ( $r=0,8$ ) количественных показателей параметров клеточного иммунитета слизистой оболочки десны (количества активированных макрофагов, тучных клеток, клеток Лангерганса, лимфоцитов) с показателями митотического индекса через 6 месяцев ношения протезов.

Зарегистрированное значительное повышение митотической активности клеток базального и парабазального слоя эпителия на фоне данных изменений можно расценивать как компенсаторно-приспособительный механизм покровного эпителия рта в ответ на воспаление.

Основываясь на вышеизложенном, можно утверждать, что параметры клеточного иммунитета у больных сахарным диабетом существенно отличаются от показателей здоровых пациентов. Изменения параметров клеточного иммунитета обуславливают наличие воспалительных процессов в пародонте, а использование съемных акриловых протезов ведет к значительным изменениям параметров локального клеточного иммунитета слизистой оболочки рта и вызывает увеличение митотической активности эпителиоцитов слизистой оболочки десны в первое

полугодие пользования протезами. В свою очередь, клинические проявления воспаления пародонта обусловлены изменением параметров клеточного иммунитета слизистой оболочки десны. Учитывая характер регенераторных процессов можно предполагать, что изменения клеточного состава слизистой оболочки рта, характеризующего ее местный клеточный иммунитет, вызваны наличием эндокринной патологии, что в свою очередь определяет клиническую картину состояния рта в целом. Иными словами, клинические проявления воспаления пародонта обусловлены изменением параметров локального клеточного иммунитета слизистой оболочки десны. Отмечена прямая сильная корреляция ( $r=0,8$ ) между морфологическими характеристиками клеточного иммунитета (количества активированных макрофагов, тучных клеток, клеток Лангерганса и лимфоцитов) и длительностью пользования протезами.

Все вышеизложенное является патогенетическим основанием для рассмотрения вопроса применения препаратов, как местного, так и общего действия с целью изменения параметров клеточного иммунитета слизистой оболочки рта и, соответственно, снижения воспалительных процессов в пародонте у больных сахарным диабетом при пользовании съемными протезами.

Применение иммуностимулирующего препарата у больных СД при съемном протезировании приводит к качественным и количественным изменениям локального клеточного иммунитета, отличных от аналогичных изменений у пациентов без использования иммуностимулятора.

Изменения ЛКИ при использовании Имудона у больных СД при съемном протезировании влияет на клинические проявления течения заболеваний пародонта, а именно снижает интенсивность прогрессирования тяжести его поражения при различных сроках длительности пользования протезами.

Все вышеизложенное позволяет предположить, что применения препаратов, как местного, так и общего действия, с целью изменения параметров локального клеточного иммунитета будет патогенетически обоснованно для возможности снижения интенсивности воспалительных процессов в пародонте у больных СД при пользовании съемными протезами и успешный контроль за бактериальной

инфекцией, может являться следствием применения препаратов, воздействующих на локальный клеточный иммунитет слизистой оболочки рта.

## ВЫВОДЫ

1. Параметры клеточного иммунитета у больных сахарным диабетом существенно отличаются от показателей здоровых пациентов и характеризуются значительным увеличением количества активированных макрофагов (на 37,5%), тучных клеток (на 23,7%), клеток Лангерганса (на 36%) и лимфоцитов (на 63,6%) при одномоментном незначительном уменьшении или неизменном содержании предшественников дендритных клеток. На фоне данных изменений отмечается значительное (на 37,5%) увеличение митотического индекса.

2. Съемные акриловые протезы оказывают влияние на параметры локального клеточного иммунитета слизистой оболочки рта у стоматологических пациентов сахарным диабетом, что выражается в резком увеличении в биоптатах слизистой оболочки протезного ложа, взятых через 6 месяцев пользования протезами, клеток CD68+ клеток на 91,2%, CD163+ клеток на 24,1%, CD204+ на 30,7%, CD4+/8+33,3%, CD11+/CD 303+ на 75,5% и митотического индекса эпителиоцитов слизистой оболочки десны на 11,9% от первоначальных и незначительным снижением этих параметров через 12 месяцев пользования протезами.

3. Применение иммуностимулирующего препарата у больных сахарным диабетом при съемном протезировании приводит к качественным и количественным изменениям локального клеточного иммунитета, характеризующихся снижением количества активированных макрофагов (на 8,1% и 12,0%), тучных клеток (на 30,87% и 7,7%), лимфоцитов (на 11,9% и 19,2%) при одномоментном значительном увеличении клеток Лангерганса (на 20,0% и 46,9%) и предшественников дендритных клеток (на 35,8% и 28,9%) с незначительным повышением фактора пролиферации эпителиоцитов покровного эпителия (на 8,1% и 12,9%) в группах соответственно, от 40 до 59 лет и от 60 лет и старше, в первые 6 месяцев относительно группы сравнения.

4. Изменения ЛКИ при использовании иммуномодулятора у больных СД при съемном протезировании снижает интенсивность прогрессирования тяжести

поражения пародонта при различных сроках пользования протезами. Отмечается прямая сильная корреляция ( $r=0,8$ ) между морфологическими характеристиками локального клеточного иммунитета слизистой протезного ложа (количества активированных макрофагов, тучных клеток, клеток Лангерганса и лимфоцитов) и интенсивностью прогрессирования тяжести поражения пародонта у стоматологических пациентов страдающих сахарным диабетом

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании протезирования пациентов с сахарным диабетом с использованием съемных акриловых протезов, помимо стандартной терапии пародонтита, включающей в себя традиционное снятие зубных отложений, симптоматическую и противовоспалительную антимикробную терапию рекомендуется применение иммуностимулирующего препарата (Имудон).

2. Препарат рекомендовано принимать по схеме: рассасывать (не разжевывая) по 6 таблеток в день в рту с интервалом в 2 часа. Продолжительность курса – 20 дней. Курс применения препарата повторять через 2 месяца на протяжении всего периода пользования протезами

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Рева И.В. Иммунофагоцитарная защита эпителиального пласта. / И.В. Рева, О.А. Сингур, К.М. Попова, **С.В. Игнатъев**, Ю.Ю. Первов // Аллергология и иммунология. – Москва – 2006, – т. 7, №3. – С.262
2. Рева И.В. Апоптоз в репаративной и физиологической регенерации эпителиальных клеток / И.В. Рева, О.А.Сингур, П.А.Зеренков, **С.В. Игнатъев**, Ю.Ю. Первов // Аллергология и иммунология. – Москва. – 2006, – т.130, №5. – С.261а-261.
3. Рева И.В. Зависимость барьерных свойств эпителиального пласта от иммунного гомеостаза / И.В. Рева, О.А. Сингур, И.В. Метелкина, **С.В. Игнатъев**, Ю.Ю. Первов // Современные проблемы науки и образования. – Москва. – 2007, – №6. – С.11

4. Рева И.В. NO-ергические механизмы апоптоза покровных эпителиоцитов / И.В. Рева, И.В. Метелкина, В.В. Погорелов, **С.В. Игнатъев**, К.Р. Гурбанов // *Фундаментальные исследования*. – Москва. – №9. – 2007. – С. 55.
5. Рева И.В. Апоптоз в репаративной и физиологической регенерации эпителиальных клеток / И.В. Рева, О.А. Сингур, К.Р. Гурбанов, **С.В. Игнатъев**, Ю.Ю. Первов // *Фундаментальные исследования*. – Москва. – 2007. – №9. – С. 55
6. Первов Ю.Ю. Особенности реакции элементов слизистой оболочки полости рта при протезировании больных сахарным диабетом / Ю.Ю. Первов, К.Р. Гурбанов, К.М. Попова, В.В. Погорелов, **С.В. Игнатъев**, Болотная В.Н. // *Фундаментальные исследования*. – Москва. – №9. – 2007. – С. 54-55.
7. Рева И.В. Иммунологический мониторинг барьерных свойств кератиноцитов / И.В. Рева, К.Р. Гурбанов, О.А. Сингур, **С.В. Игнатъев**, Ю.Ю. Первов // *Фундаментальные исследования*. – Москва. – 2007. – №11. – С. 50
8. Reva I.V. A role of No-ergic mechanisms and apoptosis in the control process of proliferative activity of epithelial cells / I.V.Reva, К.М.Ропова, О.V. Singur, V.N. Bolotnaya, Yu.Yu Pervov **S.V. Ignatiev** // *European Journal of Natural History*. – 2007. № 1. С. 127
9. Рева И.В. Активность ЯОР и пролиферативный статус эпителиоцитов эпидермиса и слизистых оболочек / И.В. Рева, К.Р. Гурбанов, О.А. Сингур, С.В. Игнатъев, Ю.Ю. Первов // *Фундаментальные исследования*. – Москва. – 2007. – №10. – С.78.
10. Рева И.В. NO-эргический механизм в апоптозе эпителиоцитов при микробной контаминации в барьерных тканях / И.В. Рева, К.Р. Гурбанов, О.А. Сингур, **С.В. Игнатъев**, Ю.Ю. Первов, В.Н. Болотная, В.В. Погорелов, К.М. Попова, И.В. Метёлкина, Д.В. Маслов // *Фундаментальные исследования*. – 2007. – № 10. – С. 77
11. Гурбанов К.Р. Характеристика морфологических изменений слизистой оболочки десны в области протезного ложа у больных сахарным диабетом. / К.Р. Гурбанов, И.В. Метелкина, В.В. Погорелов, С.В. Игнатъев, Ю.Ю. Первов // *Современные наукоёмкие технологии*. – Москва. – 2008. – №1. – С. 45.
12. Рева Г.В. Морфологическая характеристика тканей пародонта у больных с сахарным диабетом / Г.В.Рева, Ю.Ю.Первов, **С.В. Игнатъев**, П.В.Разумов. // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – Москва. – 2011. – №10. – С. 89

13. Первов Ю.Ю. Результаты иммуномоделирующего лечения стоматологических больных с СД патологией на основе иммуногистохимического анализа локального иммунного гомеостаза / Ю.Ю. Первов, И.В. Рева, **С.В. Игнатъев**, В.В. Погорелов, П.В. Разумов, Т. Ямомото, К. Нишикура // **Фундаментальные исследования**. – Москва. – 2011. №11-1. – С. 90-98
14. Новикова А.С. Морфология пародонта у больных сахарным диабетом. /А.С. Новикова, К.А. Игнатенко, **С.В. Игнатъев**, В.В. Погорелый, П.В. Разумов // **Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований**. Москва. – 2012. – №1-1. – С. 60-61
15. Первов Ю.Ю. Состояние иммунного гомеостаза слизистой оболочки в зависимости от материалов ортопедических конструкций, опирающихся на дентальные имплантаты / Ю.Ю.Первов, М.З.Миргазизов, **С.В. Игнатъев**, А.М.Миргазизов // **Материалы IX Дальневосточного медицинского конгресса, приложение к Тихоокеанскому медицинскому журналу 2012, – № 3. – 2012. – С. 68**
16. Первов Ю.Ю. Параметры иммунного гомеостаза слизистой оболочки полости рта в области протезного ложа при непереносимости акриловых пластмасс / Ю.Ю.Первов, **С.В. Игнатъев** // **Материалы IX Дальневосточного медицинского конгресса «Человек и лекарство 2012 – № 3. – С. 67.**
17. Рева Г.В. Роль тучных клеток в системе местного иммунофагцитарного звена пародонта у детей / Г.В.Рева, Е.Ю.Русакова, Ю.Ю.Первов, В.Е.Толмачёв, П.В Разумов, С.В. Игнатъев // **Фундаментальные исследования**. Москва. – 2012. – №3. – С. 105-109
18. Рева Г.В. Опыт проведения дентальной имплантации у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне контроля местного иммунного гомеостаза. / Г.В. Рева В.Е.Толмачев, Ю.Ю Первов, Е.Ю.Русакова, **С.В. Игнатъев** // **Фундаментальные исследования**. – 2013. – № 5. – 1. С. 129-134
19. Первов Ю.Ю. Характеристика иммунного гомеостаза слизистой оболочки в зависимости от материалов ортопедических конструкций, опирающихся на дентальные имплантаты / Ю.Ю.Первов, М.З.Миргазизов, **С.В. Игнатъев**, В.С.Бочаров // **Стоматология для всех** . – 2013. – № 3. – С. 8-12.
20. **Игнатъев С.В.** Состояние иммунного гомеостаза слизистой оболочки в зависимости от материалов ортопедических конструкций, опирающихся на дентальные

имплантаты / **С.В. Игнатъев**, Ю.Ю. Первов, А.Р.Ким, Г.В.Рева, С.Ю.Мухлаев Ю.Ю. Первов, Р.Ш. Гветадзе, Г.В.Рева, А.В. Фролов // **Тихоокеанский медицинский журнал**. – 2013. – № 1 (51). – С. 29-31.

**21.** Первов Ю.Ю. Обоснование выбора конструкционных материалов при стоматологическом лечении пациентов в клинике ортопедической стоматологии / Ю.Ю.Первов., С.Ю.Мухлаев, А.Р.Ким., **С.В. Игнатъев** и др. // Современная ортопедическая стоматология. – 2016. – №25. – С. 46-51.

**22.** **Игнатъев С.В.** Влияние съемного протезирования больных сахарным диабетом на параметры клеточного иммунитета слизистой оболочки рта / **С.В. Игнатъев**, Ю.Ю.Первов, А.Р.Ким, Г.В.Рева, С.Ю.Мухлаев и др. // **Институт стоматологии**. - 2016. – №4(73). – С.63-65.

**23.** Первов Ю.Ю. Клинико-морфологические изменения слизистой оболочки рта при съемном протезировании больных сахарным диабетом / Ю.Ю.Первов, Рева Г.В., **С.В. Игнатъев**, С.Ю.Мухлаев, А.Р.Ким и др // Материалы межрегиональной заочной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 85-летию профессора В.Ю. Миликевича. – 2017. – С. 283-292

**24.** **Игнатъев С.В.** Опыт применения иммуностимулирующих препаратов в условиях съемного протезирования больных сахарным диабетом / **С.В. Игнатъев**, Г.В.Рева, Е.А.Коцюрбий, Р.Ю. Первов // Современная ортопедическая стоматология. – 2019. – № 32. – С. 32-36

**25.** **Игнатъев С.В.** Изменение параметров локального клеточного иммунитета слизистой оболочки рта при применении иммуностимулирующих препаратов в условиях съемного протезирования больных сахарным диабетом / **С.В. Игнатъев**, Ю.Ю.Первов, А.П. Пешко, Ю.Н. Москвин, А.С. Очигов // Сборник научных трудов, посвященный основателю кафедры ортопедической стоматологии КГМУ профессору Исааку Михайловичу Оксману. – 2019. – С. 141-146.

**26.** **Ignatiev S.V.** Morphological evaluation of the effectiveness of immune stimulating drugs in patients with diabetes and removable denture based on the analysis of biopsic material obtained from the oral mucosa / **S.V. Ignatiev**, Y.Y. Pervov, E.A. Kotsyurbii, A.K.Yatsenko, G.V. Reva // **Journal of Environmental Treatment Techniques. (Scopus)** – 2020. – Т. 8. – № 1. – С. 231-236.