МОРФОЛОГИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА В ДИНАМИКЕ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Рева Г.В.¹, Толмачёв В.Е.¹, Калинин И.О.¹, Красников Ю.А.¹, Индык М.В.¹, Ким А.Р.¹, Восканян О.Г.¹, Рева И.В.²

¹ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток, e-mail: RevaGal@yandex.ru;

²Международный медицинский научно-образовательный центр, Ниигата, e-mail: avers2@yandex.ru

В стоматологической практике проблемы дентальной имплантации у пациентов не только с сахарным диабетом 2 типа, но и со сниженной толерантностью к глюкозе остаются предметом острых дискуссий, так как остеоинтеграция дентальных имплантатов у данной категории больных на современном этапе остаётся малоизученным вопросом. С помощью иммуногистохимических методов изучены особенности распределения эффекторных иммунцитов в составе дифферонов эпителиальной пластинки слизистой оболочки рта в динамике дентальной имплантации и их роль в прогнозировании исхода дентальной имплантации у пациентов со скрытой формой сахарного диабета 2 типа. Было установлено, что экспрессия маркеров CD68 и CD163 достоверно коррелирует с уровнем интеграции и отторжением имплантатов. Анализ полученных результатов показал, что у пациентов с высокой экспрессией CD163 значительно хуже показатели интеграции имплантатов ($p < 0,01$), что косвенно свидетельствует об их потенциальном прогностическом значении в прогнозировании исходов и эффективности применения дентальной имплантации при различных состояниях локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта у пациентов со скрытой формой СД2 и сниженной толерантностью к глюкозе.

Ключевые слова: имплантаты, апоптоз, интеграция, иммунциты, слизистая оболочка рта, пролиферация, сахарный диабет II типа, периимплантит.

MORPHOLOGY OF THE ORAL MUCOSA IN THE DYNAMICS OF DENTAL IMPLANTATION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Reva G.V.^{1,2}, Tolmachev V.E.¹, Kalinin I.O.¹, Krasnikov Yu.A.¹, Indyk M.V.¹, Kim A.R.¹, Voskanyan O.G.¹, Reva I.V.¹

¹FSAEA HE Far Eastern Federal University, Vladivostok, e-mail: RevaGal@yandex.ru;

²International Medical Research and Education Center, Niigata, e-mail: avers2@yandex.ru

In dental practice, the problems of dental implantation in patients with type 2 diabetes remain a topic of acute debate, since the osseointegration of dental implants in this category of patients remains a poorly understood issue at the present stage. The purpose of this study was to study the dynamics of dental implantation and clinical implantation results in patients with type 2 diabetes mellitus. It was studied with the help of immunohistochemical analysis, the features of the distribution of effector immunocytes in the composition of the epithelial membranes of the epithelial plate of the oral mucosa in the dynamics of dental implantation and their role in predicting the outcome of dental implantation in patients with a latent form of type 2 diabetes mellitus are studied.. It was found that the expression of markers CD68 and CD163 significantly correlates with the level of integration and rejection of implants. The analysis of the obtained results showed that in patients with high CD163 expression, the integration of implants is significantly worse ($p < 0,05$), which indirectly indicates their potential prognostic value in predicting dental implant outcomes.

Keywords: implants, apoptosis, integration, immunocytes, mucous membrane of the mouth, proliferation, type II diabetes mellitus, peri-implantitis.

Сахарный диабет 2 типа является глобальной проблемой во всем мире, диагностируется у 7,6% населения, каждый 13-й человек имеет сахарный диабет [1]. Прогнозируется, что количество больных сахарным диабетом возрастет со 135 миллионов в 1995 г. до 300 миллионов к 2025 году, при этом особое значение имеет рост заболеваемости диабетом 2 типа (СД2) в условиях старения населения. В отличие от здорового населения, использование дентальной имплантации у пациентов с СД2 остается

спорным, так как сведения по успешной интеграции имплантатов у этих групп пациентов единичные [2; 3]. Имеются данные, что неспособность к остеоинтеграции в начальной фазе установки имплантатов приводит к фиброзной инкапсуляции имплантата и подвижности, что в конечном счете приводит к отторжению имплантата [4]. Большая часть представлений о процессе интеграции дентальных имплантатов происходит от исследований на экспериментальных моделях на животных, при этом в большинстве экспериментов использована модель сахарного диабета 1 типа (СД1) на грызунах, однако патофизиология СД1 отличается от СД2, частота которого растет при старении взрослого населения. Модель СД2 на генетически модифицированных крысах является неадекватной для экстраполяции метаболических изменений в костной и окружающих её тканях на организм человека, что отмечено большинством авторов, занимающихся этой проблемой [5; 6]. Успехи в лечении СД2, увеличение продолжительности жизни требуют пересмотра списка противопоказаний и рассмотрения диабетических пациентов как кандидатов для дентальной имплантации. Однако даже если процент успеха дентальной имплантации при СД2 высокий, это не исключает сбоев по неизвестным причинам [7; 8].

На современном этапе известно, что процесс остеоинтеграции при непосредственном контакте между костью и поверхностью имплантата зависит не только от уровня метаболизма костной ткани, но и от состояния иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта пациентов [9]. Поэтому мониторинг интеграции имплантатов имеет абсолютное значение для обеспечения долгосрочной стабильности дентальных имплантатов в клинической практике [10]. Результаты лечения имеют прямую зависимость от уровня современных представлений о механизмах патогенеза при отторжении имплантатов и особенностях репаративной регенерации в структурах пародонта в условиях имплантации. Это диктует проведение мониторинговых исследований СОР в группе стоматологических пациентов с СД2 патологией для повышения эффективности дентальной имплантации и гарантированной интеграции имплантатов [11].

Целью данного исследования является анализ клинико-морфологической динамики дентальной имплантации у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с выявлением рисков и разработкой патогенетически обоснованной стратегии дентальной имплантации у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Материал и методы. Исследования проведены с разрешения Этического комитета ФГАОУ ВО «ДВФУ» в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (2000) об информированном согласии пациентов с помощью клинических и морфологических методов исследования. Материалом для наших исследований послужили биоптаты пациентов с клинически диагностированным СД2 различной продолжительности заболевания с момента

постановки диагноза. По клиническим показаниям производили забор биоптатов СОР у мужчин, которых распределили с учётом возрастных групп, принятых ВОЗ от 16.01.2016.

Обследованы 44 мужчины в возрасте от 45 до 90 лет, имеющие дефекты зубных рядов с атрофией челюстей, удалявших зубы или утративших зубы в результате травм. В группу контроля вошли пациенты с адентией без атрофии челюстей с локальной адентией в результате травмы (таблица).

Распределение пациентов по патологии

Группа контроля	Средний возраст	Пожилой возраст	Старческий возраст	Долголетие
45-50 лет без СД2	45-59 лет	60-74 лет	75-90 лет	Старше 90 лет
11	15	12	5	1
Итого:	Контроль		Пациенты с СД2	Всего
	11		33	44

Весь спектр клинических обследований слизистой оболочки рта проводился в динамике - в процессе подготовки и установки дентальных имплантатов.

Клинические методы включали оценку состояния ССС, ДС, ЖКТ, органов детоксикации, клинический анализ крови с определением уровня глюкозы в крови с сахарной нагрузкой и без неё автоматическим способом на аппарате Cobas Mira по стандартной методике, а также плотности костной ткани.

Всем больным проводилась двухэтапная операция дентальной имплантации с соблюдением хирургического протокола операции, утвержденного производителем, с взятием биоптатов из зоны имплантации. Проведено иммуногистохимическое фенотипирование Т-лимфоцитов CD4/8, CD34, клеток Лангерганса CD68, интерстициальных макрофагов CD163, CD203a. Анализ регенераторного потенциала кератиноцитов изучен с применением маркера Ki-67, p53 и маркера ранней клеточной дифференцировки p63. Иллюстративный материал получен на микроскопе фирмы Olympus Bx52 и цифровой камеры DPx25.

Результаты и их обсуждение

Нами установлено, что практически у всех пациентов в группе с сопутствующим СД2 в предоперационный период диагностированы гингивит и пародонтит легкой и средней степени тяжести: гиперемия, отечность и воспалительные явления отмечены в 92,3%, положительная проба Шиллера–Писарева – в 94,8% случаев.

У пациентов с СД2 практически всегда на фоне адентии выявлялись патология пародонта, частичная или генерализованная адентия, атрофия альвеолярных отростков

челюстей (рис. 1, 2).

Рис. 1. Панорамная томография челюстей и конусно-лучевая компьютерная томография лицевого черепа пациентов с сахарным диабетом второго типа (а, б, в, г); г – фрагмент панорамной томограммы челюстей, объемный рендеринг и коронарный реформат области альвеолярного отростка верхней и нижней челюстей в области правого второго премоляра, отсутствие верхнего свода нижнечелюстного канала. Атрофия альвеолярных отростков обеих челюстей крайней степени выраженности

Рис. 2. Панорамная томография челюстей пациентов с сахарным диабетом второго типа. Генерализованный пародонтит: а, б - частичная адентия

При этом морфологически идентифицировалось нарушение межклеточных контактов с образованием оптически прозрачных участков между клетками с фрагментами цитоплазматических отростков соседних клеток. Некоторые клетки имели признаки деструкции и апоптоза. Межклеточные соединения иногда были сохранены, но по направлению к апикальной поверхности идентифицировались межклеточные щели с четкими контурами цитоплазмы шиповатых клеток (рис. 3).

Рис. 3. Слизистая оболочка рта больных СД2: а, б - мужчины 39 лет, длительность заболевания 2 года; в – мужчины 66 лет, длительность заболевания 3 года; г, д - 67 лет, длительность заболевания 10 лет; а, б - преимущественно лимфоцитарная инфильтрация в собственной пластинке, базальном и шиповатом слое; б - инфильтрация лейкоцитами (преимущественно нейтрофильная и моноцитарная) всех слоёв СОР; в - структура эпителиального пласта – обильная инфильтрация клетками крови в собственной пластинке. Расширенные межклеточные контакты. Окраска толудиновым синим. Микрофото, ув. а, г, д x100; б, в x200

У пациентов с СД2 исходный фон иммуноцитов слизистой оболочки рта

статистически достоверно отличался по всем показателям в сравнении с данными контрольной группы пациентов. В мазках-отпечатках пациентов с СД2 определялись клетки крови, что могло свидетельствовать об увеличении проницаемости эндотелия сосудов собственной пластинки и нарушении целостности эпителиальной пластинки в области имплантации. Присутствовали клетки, контаминированные микроорганизмами, ядерно-цитоплазматическое отношение сдвигалось в сторону ядра (на 14–22%). Увеличивалось число ядросодержащих эпителиоцитов (7:5), что свидетельствовало об усилении выраженности дистрофических процессов в поверхностных слоях эпителиальной пластинки. У пациентов с СД2 патологией, имевших в анамнезе длительное отсутствие зубов, независимо от возраста на поверхности слизистой оболочки содержались не только слущенные эпителиоциты, контаминированные микроорганизмами, но и лимфоциты, дендритные клетки, в случае длительного ношения металлических протезов – наночастицы металлов, иногда фагоцитированные эпителиоцитами, иногда свободно расположенные в ротовой жидкости (рис. 4, 5). Важно отметить, что микроорганизмы не только располагались вдоль мембраны, но и проникали в цитоплазму эпителиоцитов.

Рис. 4. Слизистая оболочка рта пациента с СД2 патологией: а, б - фазовый контраст; в - локализация CD68; г - Ki67; д - p53. Микрофото, ув. а, б x400; в, г x200; д x 100

Рис. 5. Показатели иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта пациентов с СД2 сопутствующей патологией

По данным диаграммы показано, что, несмотря на процессы апоптоза, регенерация

эпителиального пласта в группе контроля происходит в соответствии с процессами дифференцировки кератиноцитов, у пациентов с CD2 нарушается дифференцировка, соответственно сопровождаясь снижением защитных свойств эпителия.

Цитоплазма некоторых клеток была вакуолизирована, встречались достаточно крупные вакуоли, смещавшие ядро к цитоплазматической мембране. Наблюдалась инфильтрация лейкоцитами собственной пластинки слизистой оболочки, и внутри эпителиального пласта идентифицировались многочисленные моноциты, нейтрофилы и лимфоциты. На границе шиповатого и базального слоев встречались единичные клетки Лангерганса, в основном они идентифицировались в собственной пластинке слизистой оболочки, что позволяет предположить и косвенно свидетельствует о нарушении антигенпрезентирующих свойств эффекторных иммунцитов, при этом компенсация барьерных свойств эпителиального пласта происходит за счёт антигенпрезентирующих свойств кератиноцитов.

В базальном слое цилиндрические клетки располагаются равномерно вдоль базальной мембраны, межклеточные промежутки не определяются. Митотически делящиеся клетки группируются преимущественно на дне эпителиальных гребешков. Количество митозов достигает 1 на 100 клеток, что примерно в 2 раза ниже по сравнению с нормой (1–2 на 50–100 клеток). При изучении сравнительной характеристики пролиферативной активности кератиноцитов в срезах биоптатов контроля и биоптатов слизистой оболочки на фоне CD2 выявлено не только усиление пролиферативной активности клеток базальных слоёв в первые 3 года с момента постановки диагноза, но и высокая активность гена белка Ki67 в слоях шиповатого слоя, прилежащих к базальной мембране. Высокая скорость пролиферации не гарантирует своевременную дифференцировку и восстановление барьерных свойств эпителия. Поэтому остаётся открытым вопрос о возможности полноценной дифференцировки и специализации кератиноцитов для адекватной регенерации с закрытием дефекта и выполнением защитных свойств после дентальной имплантации. В данном случае повышение пролиферативной активности свидетельствует о снижении барьерных свойств эпителиоцитов. При этом происходит быстрое истощение регенераторного потенциала, ведущее к исчезновению базальных кератиноцитов, а затем к разрушению базальной мембраны, являющейся продуктом базальных клеток и прилежащих структур соединительной ткани, дефицит камбия приводит в последующем к невозможности закрытия дефекта эпителия способом реституции.

В собственной пластинке слизистой оболочки идентифицируются сосочковый и сетчатый слои. Собственная пластинка образует многочисленные сосочки, внедряющиеся в эпителий, и характеризуется тем, что содержит тонкостенные сосуды. В случае атрофии

собственная пластинка слизистой оболочки выглядела отечной, прослеживалась интенсивная лейкоцитарная инфильтрация, толщина стенок сосудов увеличивалась за счёт гипертрофии эндотелия. Вокруг сосудов также идентифицировалась обильная лейкоцитарная инфильтрация.

В слизистой оболочке при этом сохранялась региональная гистоархитектоника, соотношение слоев не нарушалось. Дифференцировались роговой, зернистый, шиповатый и базальный слои. В поле зрения на срезах определялся умеренно выраженный роговой слой, на поверхности эпителия скапливалась микрофлора, преимущественно кокковая. Отмечалась незначительная адгезия однотипной кокковой микрофлоры на поверхности слущенных кератиноцитов.

Анализ результатов иммуногистохимического исследования в начальный период подготовки и по окончании в течение первых часов позволил сделать вывод о декомпенсированном состоянии регенераторного потенциала в группе пациентов на фоне CD2 патологии, объективном снижении пластических процессов, нарушениях иммунного гомеостаза, ведущих к недостаточной реактивности эффекторных клеток иммунофагоцитарного звена.

Таким образом, подсчёт иммуноцитов показал статистически достоверные отличия не только в их содержании в СОР, но и топографии их распределения в толще эпителиальной пластинки. Также установлены отличия и в количестве пролиферирующих клеток, необратимо вступивших в митоз. При этом фактор дифференцировки эпителиоцитов, соответствующий физиологическому запросу ткани и отражающий функциональные барьерные свойства эпителиального пласта, снижен в сравнении с нормой. Уменьшение количества CD163 клеток в эпителиальной пластинке мы можем связать с их исчезновением из эпителиальных пластов и выходом в собственную пластинку слизистой оболочки или на её поверхность. Также наблюдается идентификация CD4/CD8 в составе дифферонов эпителиального пласта, а не в собственной пластинке. Отмечается сниженная реакция местных иммуноцитов СОР в динамике имплантации у пациентов в обычных возрастных группах и в группах пациентов с CD II типа. Динамика изменения количества эффекторных иммуноцитов в слизистой оболочке рта пациентов без и с CD2 представлена на рисунке 6.

а

б

в

г

Рис. 6: а, в - контроль; б, г - пациенты с СД2 патологией. Динамика показателей иммунного гомеостаза и пластичности слизистой оболочки в динамике имплантации у пациентов с СД2 патологией

В совокупности с результатами анализа выявления p53-, p63-, TUNEL-позитивных клеток и идентификации усиленного апоптоза в эпителиальной пластинке сделан вывод о несоответствии физиологического запроса барьерных функций эпителия и репаративной регенерации.

Таким образом, морфологическая характеристика в диаграммах дает четкое

представление о происходящих изменениях в СОР с возрастом и при СД2 патологии, которые носят индивидуальный и возрастной характер. Однако забор секционного материала (биопсия) выполняется только лишь по узкому кругу показаний и на современном этапе не является рутинным методом диагностики текущего состояния СОР, хотя назрела необходимость внедрять этот метод в работу стоматологических стационаров и особенно клиник, на базе которых проводится дентальная имплантация.

В процессе стоматологического лечения пациентов с СД2 патологией морфологические изменения характеризовались тем, что митотический индекс в эпителии снижался, не достигая, однако, нормальных величин.

На фоне мониторинга динамики показателей эффекторных иммуноцитов и пластичности с учётом регенераторного потенциала структур СОР, анализ результатов предварительной подготовки СД2 пациентов с помощью специальной безуглеводной диеты и иммуномодулирующего лечения мягкими иммуномодуляторами 2-й группы для достижения результатов состояния иммунного гомеостаза, близкого к нормальным показателям в течение 2 недель, позволил получить хорошие результаты дентальной имплантации, и только у одного пациента произошло нарушение интеграции имплантата, установленного на нижней челюсти с одной стороны на начальном этапе дентальной имплантации. При этом было отмечено локальное отсутствие CD163 в эпителиальной пластинке в зоне отторжения и идентификация антигенпрезентирующих клеток вокруг сосудов собственной пластинки слизистой. Также в зоне отторжения отмечено большое количество клеток эффекторного макрофагального пула и тучных клеток, местных регуляторов тканевого гомеостаза, влияющих на проницаемость ткани. Второй симметрично установленный имплантат на этой же нижней челюсти показал хорошие результаты интеграции, что было подтверждено не только морфологической идентификацией эффекторных иммуноцитов, количественно соответствующих аналогичным показателям в группе контроля, но также и рентгенологическим методом исследования.

Анализ собственных и литературных данных свидетельствует, что показатели иммунокомпетентных эффекторных иммуноцитов и тучных клеток в слизистой оболочке в зоне имплантации могут служить важным прогностическим критерием успешности проводимой имплантации и показателем наличия–отсутствия возможных осложнений имплантации [12; 13]. Отсутствие антигенпрезентирующих эффекторных иммуноцитов в составе эпителиальной пластинки слизистой оболочки и наличие большого количества макрофагов, рост числа тучных клеток в собственной пластинке СОР служат признаком риска при проведении дентальной имплантации и являются неблагоприятным прогностическим показателем. Разработка патогенетически обоснованной стратегии

имплантации зубов у пациентов с сопутствующим СД2 может в перспективе быть более успешной [14]. В настоящее время известны работы по реконструкции челюсти с последующей дентальной имплантацией у онкологических больных на фоне СД2, и даже после облучения [15; 16]. При дентальной имплантации у пациентов с сахарным диабетом 2 типа необходима предварительная подготовка с применением безуглеводной диеты и мягких иммуномодуляторов 2-й группы с проведением морфологического мониторинга показателей иммуноцитов, возможна и остеопластика в случае необходимости [17; 18].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о важности мониторинга эффекторных иммуноцитов в морфологической оценке результатов дентальной имплантации для профилактики нарушения интеграции имплантатов и их отторжения у пациентов с сопутствующим СД2.

Работа выполнена при поддержке научного фонда ДВФУ, в рамках государственного задания 2014/36 от 03.02.2014 г. и Международного гранта ДВФУ (соглашение № 13-09-0602-м от 6 ноября 2013 г.).

Список литературы

1. King S., Klineberg I., Levinger I., Brennan-Speranza T.C. The effect of hyperglycaemia on osseointegration: a review of animal models of diabetes mellitus and titanium implant placement // Arch Osteoporos. 2016 Dec;11(1):29. doi: 10.1007/s11657-016-0284-1.
2. Wang F., Song Y.L., Li C.X. et al. Sustained release of insulin-like growth factor-1 from poly(lactide-co-glycolide) microspheres improves osseointegration of dental implants in type 2 diabetic rats // Eur. J. Pharmacol. 2010. Aug 25;640 (1-3):226-232. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.04.024.
3. Abduljabbar T., Javed F., Malignaggi V.R. et al. Influence of implant location in patients with and without type 2 diabetes mellitus: 2-year follow-up // Int. J. Oral. Maxillofac Surg. 2017. Sep;46(9):1188-1192. doi: 10.1016/j.ijom.2017.04.015.
4. Khandelwal N., Oates T.W., Vargas A. et al. Conventional SLA and chemically modified SLA implants in patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus--a randomized controlled trial // Clin. Oral. Implants Res. 2013. Jan;24(1):13-19. doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02369.x.
5. Dogan S.B., Kurtis M.B., Tuter G. et al. Evaluation of Clinical Parameters and Levels of Proinflammatory Cytokines in the Crevicular Fluid Around Dental Implants in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus // Int. J. Oral. Maxillofac Implants. 2015. Sep-Oct;30(5):1119-1127. doi: 10.11607/jomi.3787.
6. Marchand F., Raskin A., Dionnes-Hornes A. et al. Dental implants and diabetes: conditions for success // Diabetes Metab. 2012. Feb;38(1):14-19. doi: 10.1016/j.diabet.2011.10.002.
7. Courtney M.W. Jr., Snider T.N., Cottrell D.A. Dental implant placement in type II diabetics:

a review of the literature // J. Mass. Dent. Soc. 2010. Spring;59(1):12-14.

8. Erdogan O., Ucar Y., Tatlı U. et al. A clinical prospective study on alveolar bone augmentation and dental implant success in patients with type 2 diabetes // Clin. Oral. Implants Res. 2015. Nov;26(11):1267-1275. doi: 10.1111/clr.12450.
9. Oates T.W., Huynh-Ba G., Vargas A. et al. A critical review of diabetes, glycemic control, and dental implant therapy // Clin. Oral. Implants Res. 2013. Feb;24(2):117-127. doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02374.x.
10. Jajarm H.H., Mohtasham N., Moshaverinia M., Rangiani A. Evaluation of oral mucosa epithelium in type II diabetic patients by an exfoliative cytology method // J. Oral. Sci. 2008. Sep;50(3):335-340.
11. Mori K., Haraguchi S., Hiori M. et al. Tumor-associated macrophages in oral premalignant lesions coexpress CD163 and STAT1 in a Th1-dominated microenvironment // BMC Cancer. 2015. Aug 5;15:573. doi: 10.1186/s12885-015-1587-0.
12. Amir J., Waite M., Tobler J. et al. The role of hyperglycemia in mechanisms of exacerbated inflammatory responses within the oral cavity // Cell Immunol. 2011;272(1):45-52. doi: 10.1016/j.cellimm.2011.09.008.
13. Gomez-Moreno G., Aguilar-Salvatierra A., Rubio Roldan J. et al. Peri-implant evaluation in type 2 diabetes mellitus patients: a 3-year study // Clin. Oral. Implants Res. 2015 Sep;26(9):1031-1035. doi: 10.1111/clr.12391.
14. Anner R., Grossmann Y., Anner Y., Levin L. Smoking, diabetes mellitus, periodontitis, and supportive periodontal treatment as factors associated with dental implant survival: a long-term retrospective evaluation of patients followed for up to 10 years // Implant Dent. 2010. Feb;19(1):57-64. doi: 10.1097/ID.0b013e3181bb8f6c.
15. Wang B., Song Y., Wang F. et al. Effects of local infiltration of insulin around titanium implants in diabetic rats // Br. J. Oral. Maxillofac Surg. 2011 Apr;49(3):225-229. doi: 10.1016/j.bjoms.2010.03.006.
16. Broekhuizen L.N., Lemkes B.A., Mooij H.L. et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus // Diabetologia. 2010. Dec;53(12):2646-2655. doi: 10.1007/s00125-010-1910-x.
17. Liu X., Tan N., Zhou Y. et al. Delivery of antagomiR204-conjugated gold nanoparticles from PLGA sheets and its implication in promoting osseointegration of titanium implant in type 2 diabetes mellitus // Int. J. Nanomedicine. 2017. Sep 26;12:7089-7101. doi: 10.2147/IJN.S124584.
18. Conte A., Ghiraldini B., Casarin R.C. et al. Impact of type 2 diabetes on the gene expression of bone-related factors at sites receiving dental implants // Int. J. Oral. Maxillofac Surg. 2015. Oct;44(10):1302-1308. doi: 10.1016/j.ijom.2015.06.001.