

ХІРУРГІЧНА СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.314-089-843+616.314.17-008.1:616-37-008.64
DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2023-49-3.9>

О.О. Гудар'ян,

доктор медичних наук, професор кафедри хірургічної стоматології, імплантології та пародонтології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, індекс 49044, cherednyk_clinic@outlook.com

Д.О. Чередник,

асистент кафедри хірургічної стоматології, імплантології та пародонтології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, індекс 49044, cherednyk_clinic@outlook.com

ДИНАМІКА ЗМІН ОСТЕОІНТЕГРАЦІЇ ДЕНТАЛЬНИХ ІМПЛАНТАТІВ У ХВОРИХ ШВИДКОПРОГРЕСУЮЧИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНІ ДІАБЕТИЧНОЇ ОСТЕОПАТІЇ

Вивчення факторів, що впливають на остеointegraцію дентальних імплантатів та їх нестабільність при генералізованому пародонтиті на тлі цукрового діабету 2 типу, і в першу чергу, таких, як ремоделювання, що проявляються прискореною втратою мінеральної щільності кісткової тканини навколо дентального імплантату із-за ініціації остеорезорбції та зниження кісткоутворення може стати основою для оцінки як фізіологічного прояву остеointegraції так і для розвитку нестабільності.

Мета дослідження. Підвищення ефективності остеointegraції дентальних імплантатів у хворих швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом на фоні діабетичної остеопатії шляхом вивчення динаміки змін щільності кісткової тканини та розробки способів медикоментозної корекції ремоделювання кісткової тканини. **Матеріал і методи дослідження.** Порівняльна ефективність дентальної імплантації вивчалася у 52 хворих швидкопрогресуючий генералізований пародонтит та цукровим діабетом 2 типу, ускладненого системним остеопорозом, деструкцією кісткової тканини пародонту, які були поділені на 2 групи (по 26 хворих) і відрізнялися лише призначенням лікувальним комплексом, а також у 32 пацієнтів із встановленим діагнозом швидкопрогресуючий генералізований пародонтит без загальносоматичної патології, які отримували ідентичний терапевтичний комплекс з II групою. Серед них спостерігалось 56(66,7 %) жінок та 28 (33,3 %) чоловіків. Середній вік склав 41,9±2,36 років. Пацієнтам I, II та III групи було проведено дентальну імплантацію і у загальній

кількості було встановлено 282 внутрішньокісткових дентальних імплантати при цьому ми прагнули того, щоб у кожній групі кількість проведених хірургічних операцій у відсотковому співвідношенні було приблизно однаковим. **Результати дослідження.** Проведені дослідження показали, що після встановлення дентальних імплантатів у відповідь на оперативне втручання, виникали зміни в альвеолярній кістці, що вели до суттєвого зниження щільності кісткової тканини та були більш вираженими у хворих I та II груп, ніж у представників III групи. Застосування фармакокорекції кісткового ремоделювання осейн-гідроксиапатитного комплексу в поєднанні з морфогенетичним білком (rhBMP-2) після встановлення дентальних імплантатів у хворих із швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом протягом 1,5 місяці викликає посилення остеорегенерації, швидке та виражене відновлення кісткової щільності та швидше завершення остеointegraції не менше, ніж у 95 % випадків. Призначення при дентальній імплантації пацієнтам зі швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом при діабетичній остеопатії осейн-гідроксиапатитного комплексу виявилось малоефективним. При використанні такого методу корекції кісткового ремоделювання спостерігалися нижчі темпи репарації кісткової щільності, що позначалося на уповільнені остеointegraції дентальних імплантатів та їх втраті. **Висновки.** Початкова низька щільність кісткової тканини і порушення в системі кісткового регулювання в комплексі із підвищеною остеорезорбцією та зниженням активності остеогенезу – є фактором ризику при дентальній імплантації у пацієнтів з генералізованим пародонтитом на тлі діабетичної остеопенії, що потребує комплексної антирезорбтивної та остеотропної терапії.

Ключові слова: пародонтит, патологія пародонта, швидкопрогресуючий генералізований пародонтит, цукровий діабет, кістковий морфогенетичний білок 2 (BMP-2), осейн-гідроксиапатитний комплекс.

O.O. Gudarian,

Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Surgical Stomatology, Implantology and Periodontology, Dnipro State Medical University, 9 Volodymyr Vernadsky street, Dnipro, Ukraine, postal code 49044, cherednyk_clinic@outlook.com

D.O. Cherednyk,

Assistant at the Department of Surgical Stomatology, Implantology and Periodontology, Dnipro State Medical University, 9 Volodymyr Vernadsky street, Dnipro, Ukraine, postal code 49044, cherednyk_clinic@outlook.com

DYNAMICS OF CHANGES IN OSSEOINTEGRATION OF DENTAL IMPLANTS IN PATIENTS WITH RAPIDLY PROGRESSIVE GENERALIZED PERIODONTITIS ON THE BACKGROUND OF DIABETIC OSTEOPATHY

The purpose of the study is to increase the effectiveness of dental implant osseointegration in patients with rapidly progressive generalized periodontitis in combination with diabetic osteopathy by achieving through a comprehensive investigation of the dynamics of changes in bone tissue density and the development of medical correction methods for bone tissue remodeling. Research material and methods. The comparative effectiveness of dental implantation was studied in 52 patients with rapidly progressive generalized periodontitis and type 2 diabetes, complicated by systemic osteoporosis and periodontal bone destruction, who were divided into 2 groups (26 patients in each) and differed only by prescribed treatment complex, and also in 32 patients with the established diagnosis of rapidly progressive generalized periodontitis without general somatic pathology, who were treated with identical to II group therapeutic complex. There were 56 (66.7%) women and 28(33.3%) men were observed among them. The average age was 41.9 ± 2.36 years. All patients of I, II and III groups were installed dental implants – totally – 282. While we aimed for the number of surgical operations in each groups were approximately the same. **Research results.** The conducted studies showed that after the installation of dental implants in response to surgical intervention, there were changes in the alveolar bone, which led to a significant decrease in the density of bone tissue and were more essential in patients of groups I and II than in representatives of group III. The use for pharmacological correction of bone remodeling of ossein-hydroxyapatite complex in combination with morphogenetic protein (rhBMP-2) after the installation of dental implants in patients with rapidly progressive generalized periodontitis for 1.5 months causes increased effect of osteoregeneration, rapid and essential restoration of bone density and faster completion of osseointegration in at least 95 % of cases. Prescribing just ossein-hydroxyapatite complex during dental implantation to patients with rapidly progressed generalized periodontitis complicated with diabetic osteopathy turned out to be ineffective. Using this method for bone remodeling correction led lower rates of bone density repair were observed, which was reflected in delayed osseointegration of dental implants and their loss. **Conclusions.** The initial low density of bone tissue and disturbances in the bone regulation system in combination with increased bone resorption and decreased osteogenesis activity are a risk factor for dental implantation in patients with generalized periodontitis on the background of diabetic osteopenia, which requires complex antiresorptive and osteotropic therapy.

Key words: periodontitis, periodontal pathology, rapidly progressive generalized periodontitis, diabetes, bone morphogenetic protein 2 (BMP-2), ossein-hydroxyapatite complex.

У сучасній класифікації хвороб остеопороз при цукровому діабеті включено в розділ генералізований вторинний остеопороз [1]. Є свідчення того, що при діабетичній остеопатії генералізований пародонтит діагностується майже у 100 % випадків і характеризується агресивною течією [2, 3, 4, 5].

Відомо, що при цукровому діабеті, а відповідно і при пародонтиті, із-за супутнього вторинного остеопорозу збільшується активність остеокластів і порушується рівновага в процесах остеорезорбції та остеогенезу [6, 7, 8].

З описаним станом пов'язують відносно високий відсоток невдач після хірургічних операцій по встановленню дентальних імплантатів у даної категорії хворих [6, 9, 10, 11, 12].

Вивчення факторів, що впливають на osteoінтеграцію дентальних імплантатів та їх нестабільність і в першу чергу таких як ремоделювання, що проявляються прискореною втратою мінеральної щільності кісткової тканини навколо дентального імплантату із-за ініціації остеорезорбції та зниження кісткоутворення може стати основою для оцінки як фізіологічного прояву osteoінтеграції, так і для розвитку нестабільності. Тим не менш, питання, про вплив характеру кісткового метаболізму на osteoінтеграцію дентальних імплантатів у хворих з діабетичною osteopatологією та наявністю деструктивного процесу в пародонті залишається до кінця не вивченим. Представляє інтерес використання рекомбінантного морфогенетичного білка (rhBMP-2) в комбінації з остеогеноном для оптимізації osteoінтеграції при дентальній імплантації у хворих із системним діабетичним остеопорозом і деструкцією кісткових структур альвеолярної кістки. Вибір названих медикаментозних препаратів продиктований їх впливом на запальний відновлення фізіологічної регенерації кісткової тканини та їх антирезорбтивним ефектом [14, 15, 16, 17]. На сьогоднішній день комбінація морфогенетичного рекомбінантного білка з остеогеноном в стоматологічній практиці не використовувалась.

Викладене вище свідчить про доцільність проведення досліджень у даному напрямку.

Мета дослідження. Це оптимізація osteoінтеграції при дентальній імплантації у хворих із діабетичною osteopatією і наявністю деструктивного процесу в кістковій тканині пародонту шляхом медикаментозної корекції ремоделювання кісткової тканини.

Матеріали і методики дослідження. Порівняльна ефективність дентальної імплантації

вивчалася у 52 хворих швидкопрогресуючий генералізований та цукровим діабетом 2 типу, ускладненого системним остеопорозом, деструкцією кісткової тканини пародонту, які були поділені на 2 групи (по 26 хворих) і відрізнялися лише призначеним лікувальним комплексом, а також у 32 пацієнтів із встановленим діагнозом швидкопрогресуючий генералізований пародонтит без загальносоматичної патології, що сприяє розвитку локальної кісткової патології, у віці від 30 до 50 років. Серед них спостерігалось 56 (66,7 %) жінки та 28 (33,3 %) чоловіки. Середній вік склав $41,9 \pm 2,36$ років.

Усі пацієнти підписали письмову згоду на проведення всіх досліджень та запланованих консервативних та хірургічних втручань.

Дослідження пацієнтів здійснювалось згідно із загальноприйнятими українськими стандартами обстеження пацієнтів та згідно з принципами біоетики, викладеними в Гельсінській декларації WMA – «Етичні принципи медичних досліджень із залученням людей» та згідно «Універсальної декларації про біоетику та права людини» (UNESCO).

Згідно витягу з протоколу Засідання Комісії з питань біомедичної етики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» № 7 від 28.10.2020 року – робота відповідає загальноприйнятим нормам моралі, вимогам дотримання прав, інтересів та особистої достоїнності учасників дослідження, ризик для суб'єктів дослідження під час виконання роботи відсутній. Учасники дослідження інформуються про всі аспекти, пов'язані з метою, задачами, методиками та очікуваною користю дослідження.

Дослідження здійснювалось на базі медичного центру Дніпровського медичного університету в період з 2020 по 2023 роки.

При надходженні в клініку проводився загальний аналіз крові і сечі, біохімічний аналіз крові на гліколізований гемоглобін і аналізи на ВІЛ-інфекцію та гепатит. При обстеженні тканин пародонту проводилися загальноприйняті клінічні дослідження, що включали збір скарг, анамнезу, визначення алергологічного статусу, візуальну та інструментальну оцінку стану тканин ясен, визначали вираженість кровоточивості, набрякості гіперемії ясен, наявність почуття дискомфорту при жуванні. В ділянці кожного зуба проводилося вимірювання глибини пародонтальної кишені і рівень рецесії ясен традиційним способом та з використанням системи «FLORIDA PROBE» [21].

Індекс гігієни порожнини рота вивчали за методикою Green, V. C. Vermillion, інтенсивність та поширеність запального процесу в тканинах пародонту визначали за ступенем кровоточивості із зубо-ясенної борозди (Muhlemann H. Cowell, 1975) і за допомогою папілярно-маргінально альвеолярного індексу (РМА), модифікованого С. Parma у 1960 році. Для об'єктивізації тяжкості та поширеності запально-деструктивних змін у тканинах пародонту користувалися пародонтальним індексом (PI) за Russel (1956) [19].

У підготовчому періоді всім хворим до денальної імплантації проводилося комплексне лікування генералізованого пародонтиту по єдиній схемі – до повної ліквідації запального процесу в тканинах пародонту, що включало використання місцево фотодинамічної терапії системою Helbo photodynamic System. Використання даної методики виконувалось після проведення професійних гігієнічних заходів по видаленню зубних відкладень з використанням п'єзоскалера «Mectron», видалення грануляцій із пародонтальних кишень за допомогою закритого кюретажу. Усі пацієнти, що почали лікування, його закінчили [20].

Дентальна імплантація у всіх групах пацієнтів виконувалася за єдиним стандартним протоколом, рекомендованим виробником дентальних імплантатів: у 26 пацієнтів I групи, у 26 пацієнтів у II групи та у 32 пацієнтів у III групи. Всього було встановлено 282 внутрішньокісткових дентальних імплантатів, при цьому ми прагнули, щоб відсоток хірургічних операцій у кожній групі був приблизно однаковим (табл. 1).

З метою комплексного лікування проводилася слідуюча фармакотерапія: пацієнтам I групи обраний лікувальний комплекс надавав потенційну дію на відновлення кісткової тканини та одночасно пригнічував підвищену резорбцію кісткової тканини: рекомбінантний морфогенетичний білок (rhBMP-2 у концентрації 10 мкг/мл) в комбінації з остеогеноном в добовому дозуванні по 830 мг, курсом півтора місяця. Хворі II та III групи отримували таку ж антирезорбтивну терапію, що і представники I групи, – остеогенон в добовому дозуванні по 830 мг, курсом півтора місяця, але без рекомбінантного морфогенетичного білка (rhBMP-2).

Динаміку остеоінтеграції імплантатів вивчали по клінічним даним та результатам комп'ютерної томографічної діагностики де за основу брали показники індексу Хаунсфілда (HU) [22]. Контрольні дослідження стоматологічного статусу, тем-

Таблиця 1

Кількість встановлених дентальних імплантатів у спостережуваних групах хворих

Показник	Групи досліджуваних					
	I група		II група		III група	
Кількість встановлених дентальних імплантатів	Абс. Кількість	%	Абс. Кількість	%	Абс. Кількість	%
		92	32,6	89	31,6	101

Таблиця 2

Динаміка показників щільності кісткової тканини альвеолярних паростків у хворих основної групи і груп порівняння (M±m)

Групи спостереження	Характер змін індексу Хаунсфільда					
	до імплантації	через 6-7 днів після імплантації	через 1 місяць	через 3 місяці	через 6 місяців	через 12 місяців
I група (n=26)	539,8±12,3	423,6±16,3*	692,4±18,1*	873,1±14,7**	975±12,1**	941,6±13,3**
II група (n=26)	558,7±13,2	429,7±17,7*	505,1±16,3	601,4±20,4**	663,5±12,6**	664,7±13,6**
III група (n=32)	703,7±15,2	635,7±14,3*	803,5±18,2**	884,7±12,1**	993,4±12,2**	986,7±14,3**

Примітка: * $p < 0.05$ – статистично значима відмінність з показниками до лікування; ** $p < 0.05$ – статистично значима відмінність з показниками безпосередньо після дентальної імплантації

пів запального процесу, а також стану кісткового метаболізму, направленого на підвищення щільності кісткової тканини альвеолярних паростків проводили через 7-8 днів, 1, 3, 6, 12 місяців після встановлення дентальних імплантатів.

Статистична обробка даних проводилася на персональному комп'ютері з використанням пакету програм «STATISTICA» 99 (Version: 6.1 «Statsoft Inc.», USA, № AGAR 909e415822FA). Ми використовували точний двосторонній метод Стьюдента-Фішера для оцінки рівня достовірності відмінностей отриманих результатів; рівень довіри щонайменше 95 є загально визнаним для біологічних і медичних досліджень ($p < 0,05$) [18]. Кількісні дані представлені як середня арифметична (M) і стандартна похибка середньої (m). Якісні дані представлені у вигляді відсотків.

Нормальність розподілу визначали за допомогою методу Шапіро-Уїлко, за результатами якого встановили, що дані розподілу симетричні. Достовірність відмінностей відносних показників оцінювали за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2). Відмінності вважали статистично значимими при $p < 0,05$.

Результати дослідження. При аналізі виниклих клінічних ознак запалення в пародонтальних тканинах після дентальної імплантації у пацієнтів всіх груп з різним медикаментозним лікуванням

не виявлені суттєві відмінності в їх проявах як в абсолютних числах, так і у відсотковому співвідношенні. Такі показники, як болісність, набряк слизової оболонки, локальна температура, збільшення підщелепних лімфатичних вузлів та інші клінічні прояви, що спостерігалися у I та II групі проявлялися менш сприятливим перебігом у порівнянні із такими у хворих III групи.

Дослідження мінеральної щільності кісткової тканини альвеолярних паростків перед дентальною імплантацією встановили її зниження у хворих всіх груп (табл. 1), при чому більш виражена втрата мінеральної кісткової щільності відмічені у I і II групи (відповідно 539,8±12,3 од НУ та 558,7 од НУ), менш виражене у піддослідних III групи (703,7±15,2 од НУ). За еталон були взяті середні показники індексу Хаунсфільда у контрольній групі (1032,6±18,1 од НУ).

Проведені дослідження показали, що після встановлення дентальних імплантатів у відповідь на оперативне втручання, виникали зміни в альвеолярній кістці, що вели до суттєвого зниження щільності кісткової тканини та були більш вираженими у хворих I та II груп, ніж у представників III групи (табл. 2).

Отримані дані свідчать про те, що хворих швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом в поєднанні із системним діабетич-

ним остеопорозом в найближчий період після встановлення дентальних імплантатів (6-7 день) мінеральна щільність кісткової тканини знизилася в порівнянні з вихідною на 21,5 % в I групі та на 23,1 % в II групі спостереження. Зниження кісткової щільності відзначалося і у пацієнтів III групи, але менш істотно – на 10,7 %.

Через 1 місяць після дентальної імплантації та фармакокорекції процесів ремоделювання кісткового метаболізму відмічалось відновлення мінеральної щільності кісткової тканини до вихідних значень у хворих I та III групи, а у хворих II групи аналізований показник піддавався маловираженій позитивній динаміці. Все це дає можливість стверджувати, що вибрана фармакологічна корекція кісткового ремоделювання забезпечує фізіологічний перебіг остеоінтеграції у хворих I і III групи спостереження, а у пацієнтів II групи – володіє незначним ефектом.

Відновлення кісткової щільності в I і III групах проходили за стандартною схемою імплантологічного лікування – ближче до 3 місяців після встановлення дентальних імплантатів у 80,8 % в I та у 82,4 % пацієнтів в III групі спостереження. Це свідчило про завершення остеоінтеграційного процесу навколо дентальних імплантатів в цей термін. В групі пацієнтів з діабетичним системним остеопорозом та швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом повне відновлення кісткової щільності мало місце у 88,5 % піддослідних, а в подальшому, через 12 місяців, залишалися, приблизно, на тому ж рівні. Подібна динаміка аналізованих показників в термін від 6 до 12 місяців була відмічена також у пацієнтів III групи. Відновлення з подальшою стабілізацією рівнів кісткової щільності до меж норми відзначалося у 91,2 % випадків.

Більш повільний темп відновлення щільності кісткової тканини альвеолярних паростків спостерігався у хворих II групи. Саме через 3 місяці після дентальної імплантації показники щільності кісткової тканини відновилися у менш ніж половині піддослідних (46,8 % випадків), а у інших 13(50 %) репарація кісткової тканини була у межах вихідної кісткової щільності і відповідно складала $601,4 \pm 20,4$ од НУ. Характерно, що у вказаній групі динамічні зміни аналізованого показника у віддалені терміни до 12 місяців були відсутні. У хворих II групи із низькою щільністю кістки, яка не змінювалася в динаміці спостережень відбулася дезінтеграція 26 із 89 встановлених дентальних імплантатів (29,6 %), що фіксувалося на етапі встановлення формувачів ясенних

тканин. У 2 пацієнтів II групи через 6 місяців виникли неприємні відчуття у вигляді гіперемії та незначного набряку тканин в області встановлених дентальних імплантатів. Наявність пародонтальних кишень від 3,2 мм – 4,6 мм та втрата кісткової тканини по горизонталі, біля шийок імплантатів підтверджували розвиток періімплантиту у цих хворих.

В групі хворих зі швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом, неускладненого діабетичним системним остеопорозом (III група), що отримували остеогенон, ефективність дентальної імплантації була аналогічною попереднім спостереженням.

Згідно з приведеними вище відомостями проведення дентальної імплантації на фоні комбінованого використання морфогенетичного білка (rhBMP-2) в комбінації з остеогеноном у хворих діабетичною остеопатією та швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом знижує терміни та пришвидшує процес остеоінтеграції навколо дентальних імплантатів, попереджує подальшу втрату кісткової тканини та допомагає відновленню щільності кісткової тканини більш ніж у 90 % випадків. Причому, при досягненні терміну в 3 місяці у цих пацієнтів реєструвалося завершення остеоінтеграційного процесу, підтвердження відновлення кісткової щільності в зоні імплантації в межах, що перевищували в 1,5 рази вихідні величини.

Застосування фармакокорекції кісткового ремоделювання остеогеноном в поєднанні з морфогенетичним білком (rhBMP-2) після встановлення дентальних імплантатів у хворих із швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом протягом 1,5 місяці викликає посилення остео-регенерації, швидке та виражене відновлення кісткової щільності та швидше завершення остеоінтеграції не менше, ніж у 95 % випадків. Призначення при дентальній імплантації пацієнтам зі швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом при діабетичній остеопатії препарату – остеогенон виявилось малоефективним. При використанні такого методу корекції кісткового ремоделювання спостерігалися нижчі темпи репарації кісткової щільності, що позначалося на уповільненні остеоінтеграції дентальних імплантатів та їх втраті.

Проведене дослідження показало, що дезінтеграція дентальних імплантатів мала місце тільки у хворих із вихідною низькою щільністю кісткової тканини, яка не піддавалася відновленню під дією антирезорбтивних та остеотропних засо-

бів. Встановлено, що до факторів ризику ранньої дезінтеграції внутрішньокісткових дентальних імплантатів, варто відносити стабільне зниження щільності кісткової тканини альвеолярних паростків в діапазоні від 300-500 од НУ та недостатню регенеративну здатність кісткових структур.

Висновки. 1. Фактором ризику, що уповільнюють темпи остеоінтеграції у дентальних імплантатів у хворих на цукровий діабет із системним остеопорозом та швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом є початкова низька щільність кісткової тканини (< 600 од НУ), а також порушення в системі кісткового регулювання в комплексі з інтенсифікацією остеорезорбції та зниженням активності остеогенезу.

2. Максимальна втрата альвеолярної кістки навколо дентального імплантату виникає в ранньому періоді після хірургічного втручання зі встановлення дентальних імплантатів, що потребує фармакокорекції кісткового ремоделювання.

3. Комплексна антиостеорезорбтивна та остеотропна терапія рекомбінантним морфогенетичним білком (rhBMP-2) у комбінації із остеогеноном, що використовується при дентальній імплантації у хворих швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом на тлі діабетичної остеопатології сприяє прискоренню темпів відновлення щільності кісткової тканини та завершенню остеоінтеграційних процесів в терміни стандартного імплантаційного протоколу.

4. Динамічна оцінка щільності кісткової тканини альвеолярної кістки методом конусно-променевої комп'ютерної томографії дозволяє проводити моніторинг ефективності виконуваної дентальної імплантації, сприяє підвищенню точності оцінки результатів остеоінтеграції імплантатів.

Література:

1. Zhu L., Zhou C., Chen S., Huang D., Jiang Y., Lan Y., Zou S., Li Y. Osteoporosis and Alveolar Bone Health in Periodontitis Niche: A Predisposing Factors-Centered Review. *Cells*/ 2022. № 11. P. 3380. doi: 10.3390/cells11213380.

2. Yu B., Wang C.Y. Osteoporosis and periodontal diseases—An update on their association and mechanistic links. *Periodontol.* 2000. 2022. № 89. P. 99–113.

3. Гудар'ян О.О., Машенко І.С., Кучеренко Т.О. Лікування агресивного (швидкопрогресуючого) генералізованого пародонтиту з використанням системної ензимотерапії в комбінації із остеоіндуктивними засобами. *Медичні перспективи.* 2020. Т. 25, № 3. С. 144-152 doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214852>.

4. Simpson T.C. et al. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015. V. 4. P. 221-227

5. Hayashi J. et al. Effects of periodontal treatment on the medical status of patients with type 2 diabetes mellitus: a pilot study. *BMC Oral Health.* 2017. V.17(1). № 77. P. 1-6 DOI 10.1186/s12903-017-0369-2.

6. Машенко І.С., Гудар'ян О.О., Кучеренко Т.О. Клінічні, імунологічні та метаболічні особливості загостреного і швидко прогресуючого варіантів генералізованого пародонтиту. *Сучасна стоматологія.* 2020. Том 4. С. 26-32. doi: <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2020-4-26>.

7. Гудар'ян О. О., Кучеренко Т. О. Стан кісткового метаболізму у хворих з різними варіантами течії генералізованого пародонтиту. *Вісник проблем біології і медицини.* 2020. Вип. 3. С. 314-318. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2020_3_73.

8. Chapple I.L., Genco R. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the joint EFP/AAP workshop on periodontitis and systemic diseases. *J Periodontol.* 2013. № 84(4). P. 106–12.

9. Chen H., Liu N., Xu X., Qu X., Lu E. Smoking, radiotherapy, diabetes and osteoporosis as risk factors for dental implant failure: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013. № 8(8). e71955. doi: 10.1371/journal.pone.0071955. PMID: 23940794.

10. Jiang X., Zhu Y., Liu Z., Tian Z., Zhu S. Association between diabetes and dental implant complications: a systematic review and meta-analysis. *Acta Odontol Scand.* 2021. № 79(1). P. 9-18 doi: 10.1080/00016357.2020.1761031.

11. Sbricoli L., Bazzi E., Stellini E., Bacci C. Systemic Diseases and Biological Dental Implant Complications: A Narrative Review. *Dent J (Basel).* 2022. № 11(1). P. 10 doi: 10.3390/dj11010010.

12. Германчук С. М. Морфобіохімічні зміни у тканинах пародонта при експериментальному цукровому діабеті. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2018. Т. 3, № 4. С. 13-19.

13. Liu W., Yu M., Chen F., Wang L., Ye C., Chen Q., Zhu Q., Xie D., Shao M., Yang L. A novel delivery nanobiotechnology: engineered miR-181b exosomes improved osteointegration by regulating macrophage polarization. *J Nanobiotechnology.* 2021. № 19(1). P. 269 doi: 10.1186/s12951-021-01015-y.

14. Kohli N., Ho S., Brown S.J., Sawadkar P., Sharma V., Snow M., Garcia-Gareta E. Bone remodelling in vitro: Where are we headed? – A review on the current understanding of physiological bone remodelling and inflammation and the strategies for testing biomaterials in vitro. *Bone.* 2018. № 110. P. 38-46 doi: 10.1016/j.bone.2018.01.015.

15. Johnson T.B., Siderits B., Nye S., Jeong Y.H., Han S.H., Rhyu I.C., Han J.S., Deguchi T., Beck F.M., Kim D.G. Effect of guided bone regeneration on bone

quality surrounding dental implants. *J Biomech.* 2018. № 80. P. 166-170 doi: 10.1016/j.jbiomech.2018.08.011.

16. Castelo-Branco C., Dávila Guardia J. Use of ossein-hydroxyapatite complex in the prevention of bone loss: a review. *Climacteric.* 2015. № 18(1). P. 29-37. doi: 10.3109/13697137.2014.929107.

17. Kishchuk V., Bondarchuk O., Dmitrenko I., Bartsihovskiy A., Lobko K., Grytsun Y., Isniuk A. Morphological dynamics of bone tissue reparative regeneration during the implantation of biocomposite "syntekost" into the cavity of the traumatic defect of the iliac crest of a rabbit in the experiment. *Wiad Lek.* 2018. № 71(7). P. 1281-1288.

18. Mitra S. Multiple Data Analyses and Statistical Approaches for Analyzing Data from Metagenomic Studies and Clinical Trials. *Methods Mol Biol.* 2019. № 1910. P. 605-634. doi: 10.1007/978-1-4939-9074-0_20.

19. Kour A., Kumar A., Puri K., Khatri M., Bansal M., Gupta G. Comparative evaluation of probing depth and clinical attachment level using a manual probe and Florida probe. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 2016. № 20(3). P. 299-306 <https://doi.org/10.4103/0972-124X.181241>.

20. Різник Ю. Б., Різник С. С. Індексна оцінка стану тканин пародонта у хворих на цукровий діабет II типу. *Сучасна стоматологія.* 2019. № (5). С. 42-42.

21. Skalerič E., Petelin M., Gašpirc B. Antimicrobial photodynamic therapy in treatment of aggressive periodontitis (stage III, grade C periodontitis): A comparison between photodynamic therapy and antibiotic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment. *Photodiagnosis and photodynamic therapy.* 2023. № 41. P. 103251. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.103251>

References:

1. Zhu, L., Zhou, C., Chen, S., Huang, D., Jiang, Y., Lan, Y., Zou, S., & Li, Y. (2022). Osteoporosis and Alveolar Bone Health in Periodontitis Niche: A Predisposing Factors-Centered Review. *Cells.* 11, 3380. doi: 10.3390/cells11213380.

2. Yu, B., & Wang, C.Y. (2022). Osteoporosis and periodontal diseases—An update on their association and mechanistic links. *Periodontol.* 2000, 89, 99–113.

3. Gudar'jan, O.O., Mashhenko, I.S., & Kucherenko, T.O. (2020). Likuvannja agresyvnogo (shvydkoprogresujuchogo) generalizovanogo parodontytu z vykoryctannjam systemnoi' enzymoterapii' v kombinacii' iz osteoinduktyvnymy zasobamy [Treatment of aggressive (rapidly progressive) generalized periodontitis using systemic enzyme therapy in combination with osteoinductive agents]. *Medychni perspektyvy – Medical perspectives*, 25, 3, 144-152 doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214852> [in Ukrainian].

4. Simpson T.C. & et al. (2015). Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.*, 4, 221-227.

5. Hayashi J. & et al. (2017). Effects of periodontal treatment on the medical status of patients with type 2 diabetes mellitus: a pilot study. *BMC Oral Health.*, 17(1), 77, 1-6 doi: 10.1186/s12903-017-0369-2.

6. Mashhenko I.S., Gudar'jan O.O., & Kucherenko T.O (2020). Klinichni, imunologichni ta metabolichni osoblyvosti zagostrenogo i shvydko progresujuchogo variantiv generalizovanogo parodontytu [Clinical, immunological and metabolic features of acute and rapidly progressive variants of generalized periodontitis]. *Suchasna stomatologija – Modern dentistry*, 4, 26-32 doi: <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2020-4-26> [in Ukrainian].

7. Gudar'jan, O. O., & Kucherenko, T. O. (2020). Stan kistkovogo metabolizmu u hvoryh z riznymy variantamy techii' generalizovanogo parodontytu [The state of bone metabolism in patients with various variants of the course of generalized periodontitis]. *Visnyk problem biologii' i medycyny– Bulletin of problems of biology and medicine*, 3, 314-318. Access mode: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2020_3_73 [in Ukrainian].

8. Chapple, I.L., & Genco, R. (2013). Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the joint EFP/ AAP workshop on periodontitis and systemic diseases. *J Periodontol*, 84(4), 106–12.

9. Chen, H., Liu, N., Xu, X., Qu, X., & Lu E. (2013). Smoking, radiotherapy, diabetes and osteoporosis as risk factors for dental implant failure: a meta-analysis. *PLoS One.*, 8(8), e71955. doi: 10.1371/journal.pone.0071955.

10. Jiang X., Zhu Y., Liu Z., Tian Z., & Zhu S. (2021). Association between diabetes and dental implant complications: a systematic review and meta-analysis. *Acta Odontol Scand.*, 79(1), 9-18 doi: 10.1080/00016357.2020.1761031.

11. Sbricoli L., Bazzi E., Stellini E., & Bacci C. (2022). Systemic Diseases and Biological Dental Implant Complications: A Narrative Review. *Dent J (Basel).*, 11(1), 10 doi: 10.3390/dj11010010.

12. Germanchuk S. M. (2018). Morfobiohimichni zminy u tkanyh parodonta pry eksperymental'nomu cukrovomu diabeti [Morpho-biochemical changes in periodontal tissues in experimental diabetes mellitus]. *Ukrai'ns'kyj zhurnal medycyny, biologii' ta sportu – Ukrainian Journal of medicine, biology and sports*, 3, 4, 13-19 [in Ukrainian].

13. Liu, W., Yu, M., Chen, F., Wang, L., Ye, C., Chen, Q., Zhu, Q., Xie, D., Shao, M., & Yang L. (2021). A novel delivery nanobiotechnology: engineered miR-181b exosomes improved osteointegration by regulating macrophage polarization. *J Nanobiotechnology*, 19(1), 269 doi: 10.1186/s12951-021-01015-y.

14. Kohli, N., Ho, S., Brown, S.J., Sawadkar, P., Sharma, V., Snow, M., & Garcia-Gareta E. (2018). Bone remodelling in vitro: Where are we headed?: – A review on the current understanding of physiological bone

remodelling and inflammation and the strategies for testing biomaterials in vitro. *Bone*, 110, 38-46 doi: 10.1016/j.bone.2018.01.015.

15. Johnson, T.B., Siderits, B., Nye, S., Jeong, Y.H., Han, S.H., Rhyu, I.C., Han, J.S., Deguchi, T., Beck, F.M., & Kim, D.G. (2018). Effect of guided bone regeneration on bone quality surrounding dental implants. *J Biomech.*, 80, 166-170 doi: 10.1016/j.jbiomech.2018.08.011.

16. Castelo-Branco, C., & Dávila, Guardia J. (2015). Use of ossein-hydroxyapatite complex in the prevention of bone loss: a review. *Climacteric.*, 18(1), 29-37 doi: 10.3109/13697137.2014.929107.

17. Kishchuk, V., Bondarchuk, O., Dmitrenko, I., Bartsihovskiy, A., Lobko, K., Grytsun, Y., & Isniuk A. (2018). Morphological dynamics of bone tissue reparative regeneration during the implantation of biocomposite "syntekost" into the cavity of the traumatic defect of the iliac crest of a rabbit in the experiment. *Wiad Lek*, 71(7), 1281-1288.

18. Mitra, S. (2019). Multiple Data Analyses and Statistical Approaches for Analyzing Data from

Metagenomic Studies and Clinical Trials. *Methods Mol Biol.*, 910, 605-634. doi: 10.1007/978-1-4939-9074-0_20.

19. Kour, A., Kumar, A., Puri, K., Khatri, M., Bansal, M., & Gupta, G. (2016). Comparative evaluation of probing depth and clinical attachment level using a manual probe and Florida probe. *Journal of Indian Society of Periodontology*, № 20(3), 299–306 <https://doi.org/10.4103/0972-124X.181241>.

20. Riznyk Ju. B., & Riznyk S. S. (2019). Indeksna ocinka stanu tkanyn parodonta u hvoryh na cukrovyj diabet II typu [Index assessment of periodontal tissue condition in patients with Type II diabetes mellitus]. *Suchasna stomatologija – Modern dentistry*, (5), 42-42 [in Ukrainian].

21. Skalerič, E., Petelin, M., & Gašpirc, B. (2023). Antimicrobial photodynamic therapy in treatment of aggressive periodontitis (stage III, grade C periodontitis): A comparison between photodynamic therapy and antibiotic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 41, 103251 doi: 10.1016/j.pdpdt.2022.103251.