

Даценко Максим Анатолійович,
аспірант кафедри хірургічної стоматології
та щелепно-лицевої хірургії,
Буковинський державний медичний університет
ORCID ID: 0000-0001-8792-4381
м. Чернівці, Україна

Динаміка показників кальцій-фосфорного обміну у сироватці крові експериментальних тварин зі змодельованим остеопорозом після проведення дентальної імплантації

Вступ. Остеопороз, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, посідає четверте місце серед інших захворювань, поширених на Землі, поступаючись лише хворобам серцево-судинної системи, онкологічним та ендокринним. До теперішнього часу до кінця не з'ясованим залишається питання остеointegraції дентальних імплантів за загальної патології організму. У зв'язку з цим вивчення механізмів їхнього приживлення, розробка сучасних методів коригувальної терапії остеointegraції є актуальним питанням сьогодення. Вивчення стану макроелементного обміну у ротовій порожнині є актуальним у плані прогнозування ефективності використання імплантів і профілактики їх втрати. Наявні експериментальні дані не повністю розкривають сутність перебігу остеointegraційних процесів при дентальній імплантації на тлі експериментального остеопорозу.

Мета роботи – оцінити стан кальцій-фосфорного обміну в крові піддослідних тварин, зі змодельованим остеопорозом, після проведення дентальної імплантації, за впливу корегуючої остеотропної терапії.

Матеріали та методи. Експериментальна частина дослідження була виконана на 65 кролях (породи Шиншила Гігантська): 15 тварин – контрольна група (інтактні тварини) та 50 тварин дослідна група (25 самок та 25 самців, котрим задля моделювання експериментального остеопорозу, під тіопенталовим наркозом, проводили овариєктомію та орхієктомію). Через 2 місяця після моделювання остеопорозу, тваринам дослідної групи під тіопенталовим наркозом, у кістку нижньої щелепи вводили імпланти ф-ми ImpLife «Mini 3.0». Для коригуючої терапії остеопорозу тваринам дослідних груп А(І) та В(І) вводили препарат «Бівалос» (1/3 саше розводили 1:100 мл води і давали тваринам щоденно впродовж 1 місяця) та «OsteoPro» (у подрібненому вигляді додавали до харчового раціону експериментальних тварин по 1 таблетці на добу впродовж 1 місяця). У крові експериментальних тварин, через 3, 6, 12 та 20 тижнів, після постановки імплантів, визначали вміст кальцію та фосфору уніфікованим колориметричним методом.

Результати дослідження та їх обговорення. В результаті проведеного дослідження встановлено, що через 20 тижнів у піддослідних тварин підгруп А і В, які не отримували коригуючої терапії остеопорозу, рівень кальцію у крові продовжував підвищуватись та був у середньому, у 2,0 рази вище стосовно даних у тварин контрольної групи, $p < 0,01$, та у 1,2 рази перевищував вихідні дані, $p_1 < 0,05$. У даний термін дослідження у прооперованих тварин підгруп А(І) і В(І), у яких проводилась терапія остеопорозу, вміст кальцію у крові знижувався і вірогідно не відрізнявся від значень у піддослідних тварин контрольної групи, $p > 0,01$. Водночас, рівень кальцію у крові був нижче вихідних даних: у 1,6 рази – у підгрупі А(І) та у 1,7 рази – у підгрупі В(І), $p_1 < 0,01$. У підгрупах А і В визначали суттєве зростання рівня фосфору у крові, які через 20 тижнів після експерименту були вище стосовно даних у контролі і вихідних значень: у групі А – у 1,4 рази, $p < 0,01$ та у 1,5 рази, $p_1 < 0,05$, відповідно, та у групі В – у 1,4 рази, $p < 0,01$, та у 1,3 рази, $p < 0,01$, відповідно. У той же час, у підгрупах А(І) і В(І) досліджували зниження рівня фосфору у крові у віддалені терміни спостереження, які через 20 тижнів після експерименту були нижче даних у контролі і вихідних значень, у середньому, в 1,4 рази, $p < 0,01$ та в 1,5 рази, $p < 0,05$, відповідно.

Висновки. Отже, розвиток остеопорозу в експерименті, після проведення операцій овариєктомії і орхієктомії, протікав на тлі підвищення у крові піддослідних тварин вмісту: кальцію та незначного збільшення рівня фосфору, стосовно даних у інтактних кролів контрольної групи. Коригуюча терапія, з використанням розпрацьованого нами лікувального комплексу, призводила до нормалізації рівня кальцію та фосфору у крові піддослідних тварин.

Ключові слова: дентальна імплантація, остеопороз, кальцій, фосфор, кров.

Datsenko Maksym Anatolievich, Postgraduate Student of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Bukovinian State Medical University, ORCID ID: 0000-0001-8792-4381, Chernivtsi, Ukraine

Dynamics of calcium-phosphorus metabolism in blood serum of experimental animals with modeled osteoporosis after dental implantation

Introduction. According to the World Health Organization, osteoporosis is ranked fourth among common diseases on Earth, following cardiovascular, oncological, and endocrine diseases. To date, the issue of osseointegration of dental implants in case of general pathology of the body has not been fully clarified. In this regard, the study of the mechanisms of their engraftment and the development of modern methods of corrective osseointegration therapy are topical issues of our time. The available experimental data do not fully reveal the nature of the course of osseointegration processes during dental implantation against the background of experimental osteoporosis.

Objective. To evaluate the state of calcium-phosphorus metabolism in the blood of experimental animals with modeled osteoporosis after dental implantation under the influence of corrective osteotropic therapy.

Materials and methods. The experimental part of the study was performed on 65 rabbits (Giant Chinchilla breed): 15 animals were the control group (intact animals) and 50 animals were the experimental group (25 females and 25 males, which underwent ovariectomy and orchietomy under thiopental anaesthesia to model experimental osteoporosis). 2 months after the osteoporosis modelling, the animals of the experimental group underwent thiopental anaesthesia and were implanted with ImpLife «Mini 3.0» implants in the mandible bone. For the corrective therapy of osteoporosis, animals of experimental groups A(I) and B(I) were administered «Bivalos» (1/3 of a sachet was diluted with 1:100 ml of water and given to animals daily for 1 month) and «OsteoPro» (1 tablet per day in crushed form was added to the diet of

experimental animals for 1 month). In the blood of experimental animals, 3, 6, 12 and 20 weeks after implant placement, the content of calcium and phosphorus was determined by a unified colourimetric method.

Results and discussions. The study suggests that after 20 weeks, the experimental animals in subgroups A and B, which did not receive corrective osteoporosis therapy, had a blood calcium level that continued to increase. On average, it was 2.0 times higher than in the control group ($p < 0.01$) and 1.2 times higher than the baseline ($p_1 < 0.05$). During the study period, it was observed that the calcium content in the blood of the animals in subgroups A(I) and B(I), who were treated for osteoporosis, decreased but did not show any significant difference when compared to the control group's experimental animals ($p > 0.01$). Furthermore, it was noted that the calcium level in the blood was 1.6 times lower than the baseline data in subgroup A(I) and 1.7 times lower in subgroup B(I) ($p_1 < 0.01$). Significant increases in blood phosphorus levels were observed in subgroups A and B after 20 weeks of the experiment, with values higher than the control and baseline values. In group A, the levels were 1.4 times higher ($p < 0.01$) and 1.5 times higher ($p < 0.05$), respectively. In group B, the levels were 1.4 times higher ($p < 0.01$) and 1.3 times higher ($p < 0.01$), respectively. In subgroups A(I) and B(I), a long-term follow-up study was conducted to investigate the decrease in blood phosphorus levels. The results showed that after 20 weeks of the experiment, the levels were lower than the control and baseline values by an average of 1.4 times ($p < 0.01$) and 1.5 times ($p < 0.05$), respectively.

Conclusion. Thus, it appears that the development of osteoporosis in the experiment occurred in the presence of increased calcium and slightly elevated phosphorus levels in the blood of experimental animals after ovariectomy and orchietomy, as compared to the data observed in intact rabbits of the control group. However, the therapeutic complex developed by us was successful in normalizing calcium and phosphorus levels in the blood of experimental animals.

Key words: dental implantation, osteoporosis, calcium, phosphorus, blood.

Вступ. Одним із перспективних та сучасних напрямків стоматології є заміщення дефектів зубних рядів із використанням імплантатів [7; 18]. Незважаючи на накопичений науковий і клінічний досвід у цій галузі, досі трапляються випадки відторгнення імплантатів [14; 19]. Причини відторгнення часто бувають незрозумілими, особливо у людей старшої вікової групи і частіше у жінок [5; 15]. З огляду на це, не виключено, що відторгнення імплантатів може бути пов'язане із системними порушеннями метаболізму кісткової тканини і, зокрема, з постменопаузальним остеопорозом. Остеопороз (ОП), за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, посідає четверте місце серед інших захворювань, поширених на Землі, поступаючись лише хворобам серцево-судинної системи, онкологічним та ендокринним [6; 20]. Остеопороз на ранніх стадіях протікає безсимптомно, пацієнти не пред'являють скарг і вважають себе повністю здоровими, тобто не потрапляють в групу, котрим протипоказана дентальна імплантація [8; 16].

До теперішнього часу до кінця не з'ясованим залишається питання остеointegraції дентальних імплантатів за загальної патології організму [2; 12]. У зв'язку з цим вивчення механізмів їхнього приживлення, розробка сучасних методів коригувальної терапії остеointegraції є актуальним питанням сьогодення [10]. Відомо, що різноманітні характеристики кісткової тканини визначаються рівнем гормонів, котрі регулюють кальцієвий обмін, зокрема, тиреокальцітоніну та естрогенів [17]. Будь-які коливання їхньої концентрації в організмі, а, отже, і вмісту кальцію в крові спричиняють порушення морфофункціональних властивостей кісткової тканини [3; 11]. Практично відсутні дані про їхню імунореактивність під час коригувальної терапії. Вивчення стану макроелементного обміну у ротовій порожнині є актуальним у плані прогнозування ефективності використання імплантатів і профілактики їх втрати. Найвні експериментальні дані не повністю розкривають сутність перебігу остеointegraційних процесів при дентальній імплантації на тлі експериментального остеопорозу.

Мета. Оцінити стан кальцій-фосфорного обміну в крові піддослідних тварин, зі змодельованим остеопорозом, після проведення дентальної імплантації, за впливу корегуючої остеотропної терапії.

Матеріали та методи дослідження. Експериментальна частина дослідження була виконана на 65 кролях (породи Шиншила Гігантська): 15 тварин – контрольна група (інтактні тварини) та 50 тварин дослідної групи (25 самок та 25 самців, котрим задля моделювання експериментального остеопорозу, під тіопенталовим наркозом, проводили оваріоектомію та орхіектомію) [4]. Через 2 місяці після проведення операції (оваріоектомії та орхіектомії), тварини дослідної групи було розподілено на підгрупи: підгрупа А – 10 самиць з експериментально підтвердженим остеопорозом, котрі не отримували корегуючої терапії; підгрупа В – 10 самців з експериментально підтвердженим остеопорозом, котрі не отримували корегуючої терапії; підгрупа А(I) – 15 самиць з експериментальним підтвердженим остеопорозом, котрі отримували корегуючу терапію; підгрупа В(I) – 15 самців з експериментальним остеопорозом, котрі отримували корегуючу терапію.

В цей же період (через 2 місяці після операцій оваріоектомії і орхіектомії), тваринам дослідної групи, під тіопенталовим наркозом була проведена постановка імплантів фірми ImpLife «Mini 3.0», Україна. Для цього піддослідну тварину фіксували на столику; вибравши ділянку операційного поля у ділянці тіла нижньої щелепи і проводили розріз шкіри розміром до 2 см. Проводили відшарування м'яких тканин распатором, а для кращого огляду операційного поля застосовували розширювачі. Забезпечивши необхідний доступ, у кістці нижньої щелепи формували ложе для імплантів, шляхом препарування, при малих обертах твердосплавного бору, при охолодженні операційного поля стерильним фізіологічним розчином. Так як, розмір отриманого отвору був менше розміру імпланту, останній вводили під тиском. Після обробки операційного поля антибіотиками пеніцилінового ряду, наклали шви із кетгута.

Для коригуючої терапії остеопорозу (тварини дослідної групи А1 та В1) використовували препарат «Бівалос» (Servier, Франція). Препарат (1/3 саше) розводили 1:100 мл води і давали тваринам щоденно впродовж 1 місяця [12]. Також, до харчового раціону тварин додавали препарат «OsteoPro» (в-к Др. Густав Кляйн ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина) [13]. Препарат у подрібненому вигляді додавали до харчового раціону

експериментальних тварин по 1 таблетці на добу впродовж 1 місяця.

У крові експериментальних тварин, через 3, 6, 12 та 20 тижнів, після постановки імплантів, визначали вміст кальцію та фосфору уніфікованим колориметричним методом [1]. Матеріалом для досліджень стали зразки крові кролів. Кров для дослідження відбирали в серологічні пробірки шляхом проколу крайової вусної вени кролів ін'єкційною голкою. Статистичне опрацювання результатів досліджень здійснювали за допомогою пакетів прикладних програм для статистичного аналізу даних медико-біологічних досліджень «Microsoft Excel» та «Statistica».

Результати дослідження. У результаті проведених досліджень встановлено (табл. 1), що у інтактних тварин контрольної групи вміст Ca у крові становив $1,79 \pm 0,27$ ммоль/л. В тварин дослідної групи, у післяопераційний період, спостерігали суттєве зростання даних цього маркера метаболізму кісткової тканини, яке було у 1,7 рази вище стосовно даних у контролі, $p < 0,01$.

Через 3-6 тижнів спостережень, після застосування остеотропних препаратів, у піддослідних кролів вміст кальцію у крові залишався високим, та, у середньому перевищував дані у контрольній групі у 1,8 рази, $p < 0,01$. При цьому, у всіх підгрупах отримані дані не відрізнялись статистичною значущістю від вихідних значень, $p_1 > 0,05$.

Через 12 тижнів, рівень кальцію у крові суттєво зростав у підгрупах А і В, у тварин, котрим, не проводилась коригуюча терапія остеопорозу: у 1,9 рази у підгрупі А та у 1,8 рази у підгрупі В, $p < 0,01$, $p_1 > 0,05$, стосовно даних у контрольній групі. У піддослідних кролів підгруп А(І) і В(І), які отримували корегуючу терапію остеопорозу, рівень кальцію у крові зменшувався, але перевищував дані у контролі: у підгрупі А1 – у 1,5 рази, $p < 0,01$, та у підгрупі В1 – у 1,3 рази, $p > 0,05$, $p_1 < 0,05$. При цьому, у даний термін дослідження, вміст Ca у крові у тварин підгруп А, В, А(І) не відрізнявся статистичною значущістю від значень після операцій оваріоектомії та орхіоектомії, $p_1 > 0,05$.

Привертало увагу, що через 20 тижнів у піддослідних тварин підгруп А і В, які не отримували коригую-

чої терапії остеопорозу, рівень кальцію у крові продовжував підвищуватись та був у середньому, у 2,0 рази вище стосовно даних у тварин контрольної групи, $p < 0,01$, та у 1,2 рази перевищував вихідні дані, $p_1 < 0,05$ (рис. 1).

У даний термін дослідження у прооперованих тварин підгруп А(І) та В(І), у яких проводилась терапія остеопорозу, вміст кальцію у крові знижувався і вірогідно не відрізнявся від значень у піддослідних тварин контрольної групи, $p > 0,01$. Водночас, рівень кальцію у крові був нижче вихідних даних: у 1,6 рази – у підгрупі А(І) та у 1,7 рази – у підгрупі В(І), $p_1 < 0,01$.

Таким чином, підвищення Ca у крові піддослідних тварин з експериментальним остеопорозом, що обумовлювався дефіцитом статевих гормонів, ймовірно, були наслідком підвищення активності остеокластів, що призводить до виходу кальцію у крові.

Так як, на тлі низького рівня статевих гормонів, крім посилення активності остеокластів, знижується адсорбція кальцію у тонкому кишківнику, та підвищення його вмісту у крові тварин без коригуючої терапії може бути компенсаторним механізмом підтримання його гомеостазу.

У результаті проведених досліджень нами встановлено (табл. 2), що у інтактних тварин контрольної групи рівень фосфору у крові становив $2,63 \pm 0,28$ ммоль/л. При цьому, у всіх тварин дослідних груп, у післяопераційний період, вміст фосфору у крові вірогідно не відрізнявся від даних контрольної групи, $p > 0,05$.

Через 3 тижні від початку лікування, рівень фосфору у крові тварин, дещо зменшувався стосовно вихідних даних, $p_1 > 0,05$, і не відрізнявся статистичною значущістю від даних у інтактних кролів контрольної групи, $p > 0,05$.

Через 6 тижнів у піддослідних тварин підгруп А і В, які не отримували коригуючої терапії остеопорозу, рівень фосфору у крові зростав стосовно даних у контролі, $p > 0,05$, і дорівнював вихідним даним, $p > 0,05$. Водночас, у піддослідних тварин підгруп А(І) і В(І), які отримували коригуючу терапію остеопорозу, рівень фосфору у крові був нижче даних, як у контролі, так і стосовно вихідних значень, $p, p_1 > 0,05$.

Таблиця 1

Зміни концентрації кальцію (Ca) у крові піддослідних тварин з експериментальним остеопорозом у різні терміни спостереження

| Групи дослідження | Терміни дослідження | | | | |
|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|
| | До лікування | Через 3 тижні | Через 6 тижнів | Через 12 тижнів | Через 20 тижнів |
| Контрольна група, n=15 | $1,79 \pm 0,27$ | – | – | – | – |
| Підгрупа А, n=10 | $3,04 \pm 0,11$ • | $3,17 \pm 0,12$ • | $3,38 \pm 0,16$ • | $3,44 \pm 0,19$ • | $3,56 \pm 0,20$ •,** |
| Підгрупа В, n=10 | $3,00 \pm 0,10$ • | $3,20 \pm 0,13$ • | $3,30 \pm 0,15$ • | $3,36 \pm 0,16$ • | $3,50 \pm 0,19$ •,** |
| Підгрупа А(І), n=15 | $3,04 \pm 0,11$ • | $3,10 \pm 0,12$ • | $3,10 \pm 0,14$ • | $2,73 \pm 0,13$ • | $1,94 \pm 0,10$ * |
| Підгрупа В(І), n=15 | $3,05 \pm 0,10$ • | $3,11 \pm 0,11$ • | $3,00 \pm 0,09$ • | $2,35 \pm 0,08^*$ | $1,82 \pm 0,07$ * |

Примітка:

• $p < 0,01$ – достовірна різниця значень стосовно даних контрольної групи;

* $p_1 < 0,01$; ** $p_1 < 0,05$ – достовірна різниця значень стосовно даних до лікування у підгрупах

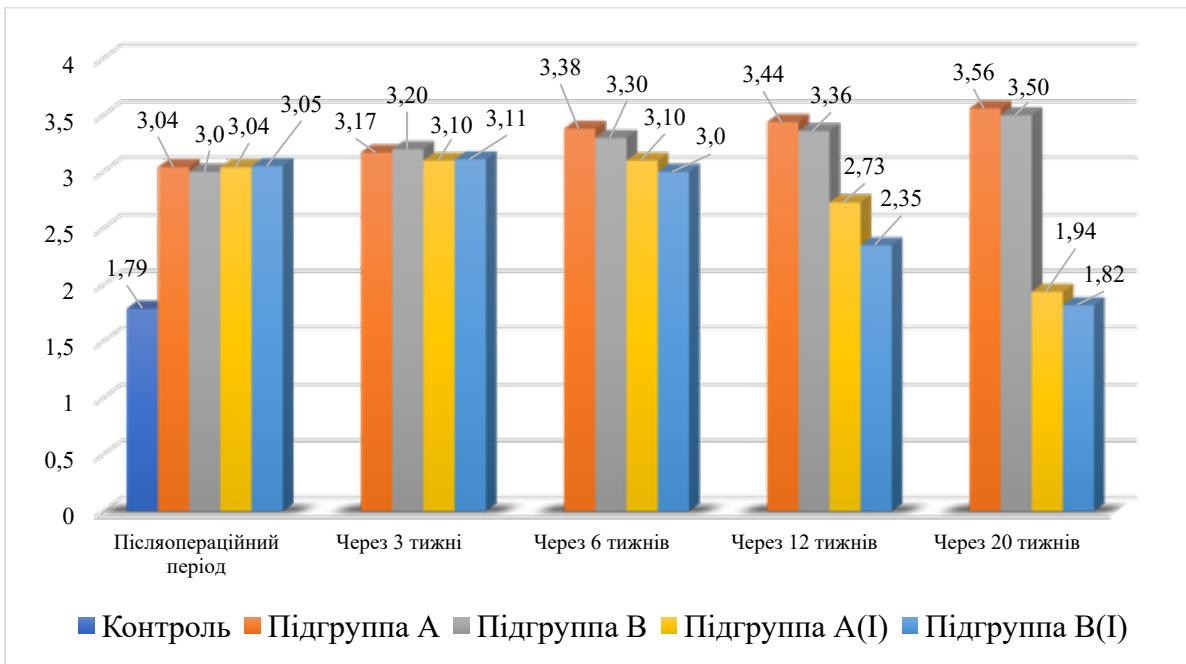


Рис. 1. Зміни рівня кальцію у крові підослідних тварин з моделювальним остеопорозом у різні терміни спостереження

Таблиця 2

Зміни рівня фосфору у крові підослідних тварин з експериментальним остеопорозом у різні терміни спостереження

| Групи дослідження | Терміни дослідження | | | | |
|------------------------|---------------------|---------------|----------------|--------------------|-------------------|
| | До лікування | Через 3 тижні | Через 6 тижнів | Через 12 тижнів | Через 20 тижнів |
| Контрольна група, n=15 | 2,63±0,28 | – | – | – | – |
| Підгрупа А, n=10 | 2,84±0,24 | 2,73±0,22 | 2,82±0,21 | 3,75±0,26 ••,** | 3,82±0,27 •,** |
| Підгрупа В, n=10 | 2,80±0,28 | 2,79±0,28 | 2,96±0,25 | 3,56±0,22 ••,** | 3,80±0,18 •,** |
| Підгрупа А(І), n=15 | 2,82±0,29 | 2,71±0,27 | 2,54±0,24 | 2,04±0,22 ** | 1,93±0,20 •,** |
| Підгрупа В(І), n=15 | 2,79±0,27 | 2,68±0,25 | 2,55±0,23 | 2,00±0,20 ** | 1,90±0,19 •,** |

Примітка:

• $p < 0,01$; •• $p < 0,05$ – достовірна різниця значень стосовно даних контрольної групи;

** $p1 < 0,05$ – достовірна різниця значень стосовно даних до лікування у підгрупах

У віддалені терміни дослідження (12-20 тижнів), у підгрупах А і В визначали суттєве зростання рівня фосфору у крові, які на 20 тижнів експерименту були вище стосовно даних у контролі і вихідних значень: у групі А – у 1,4 рази, $p < 0,01$ та у 1,5 рази, $p_1 < 0,05$, відповідно, та у групі В – у 1,4 рази, $p < 0,01$, та у 1,3 рази, $p < 0,01$, відповідно. У той же час, у підгрупах А(І) і В(І) досліджували зниження рівня фосфору у крові у віддалені терміни спостереження, які через 20 тижнів експерименту були нижче даних у контролі і вихідних значень, у середньому, в 1,4 рази, $p < 0,01$ та в 1,5 рази, $p < 0,05$, відповідно (рис. 2).

Отже, підвищений рівень фосфору у крові підослідних тварин, які не отримували коригуючої терапії остеопорозу, може свідчити про його вихід з клітинних мембран та активації клітинного сигнального каскаду.

Водночас, зниження рівня фосфору у крові тварин, які отримували коригуючу терапію остеопорозу, підкреслює профіцит даного мікроелементу у внутрішньоклітинному середовищі, що може бути обумовлено адекватністю представленої нами терапії модельованого остеопорозу.

Таким чином, підвищений рівень фосфору у крові підослідних тварин, які не отримували коригуючої терапії остеопорозу, може свідчити про його вихід з клітинних мембран та активації клітинного сигнального каскаду. Водночас, зниження рівня фосфору у крові тварин, які отримували коригуючу терапію остеопорозу, підкреслює профіцит даного мікроелементу у внутрішньоклітинному середовищі, що може бути обумовлено адекватністю представленої нами терапії модельованого остеопорозу.

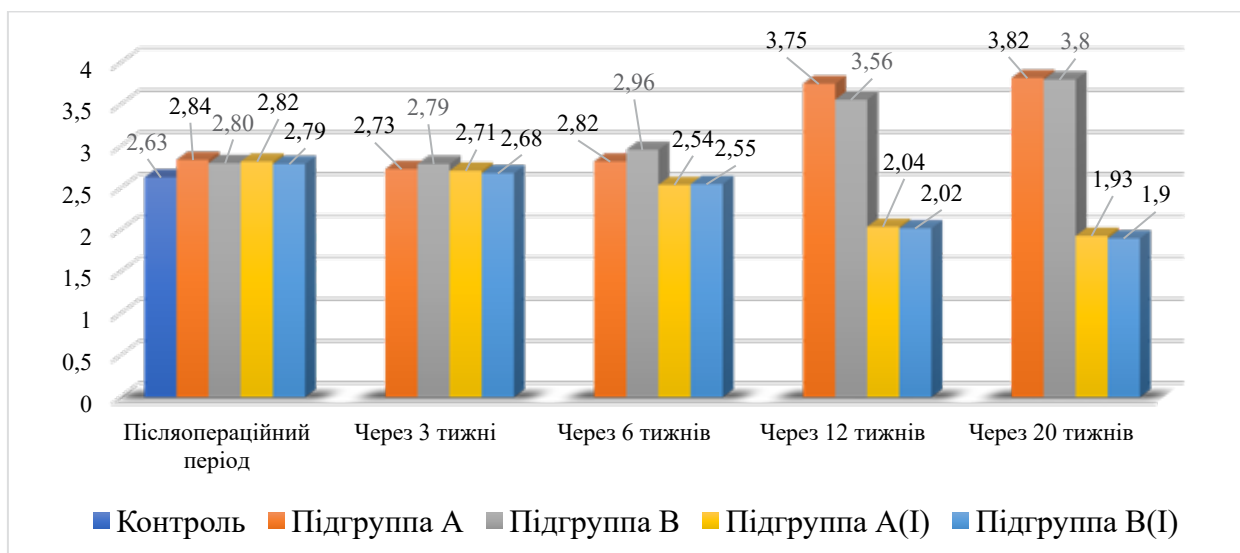


Рис. 2. Зміни рівня фосфору у крові піддослідних тварин з модельованим остеопорозом у різні терміни спостереження

Висновок. Отже, розвиток остеопорозу в експерименті, після проведення операцій овариоектомії і орхіоектомії, протікав на тлі підвищення у крові піддослідних тварин вмісту кальцію та незначного збільшення рівня фосфору, стосовно

даних у інтактних кролів контрольної групи. Корируюча терапія, з використанням розпрацьованого нами лікувального комплексу, призводила до нормалізації рівня кальцію та фосфору у крові піддослідних тварин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bone physiology as inspiration for tissue regenerative therapies / D. Lopes et al. *Biomaterials*. 2018. Vol. 185. P. 240–275.
2. Data on biomechanics and elemental maps of dental implant-bone complexes in rats / B. Wang et al. *Data in Brief*. 2020. Vol. 31. P. 105969.
3. Effect of photofunctionalization on titanium bone-implant integration in ovariectomized rats / S. Kemuriyama et al. *Dental Materials Journal*. 2022.
4. Effects of continual intermittent administration of parathyroid hormone on implant stability in the presence of osteoporosis: an in vivo study using resonance frequency analysis in a rabbit model / Y. Oki et al. *Journal of Applied Oral Science*. 2017. Vol. 25, №. 5. P. 498–505.
5. Enhanced Osseointegration and Bio-Decontamination of Nanostructured Titanium Based on Non-Thermal Atmospheric Pressure Plasma / Y. Zeng et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, №. 10. P. 3533.
6. Evidence on physical activity and osteoporosis prevention for people aged 65+ years: a systematic review to inform the WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour / M. B. Pinheiro et al. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2020. Vol. 17, №. 1.
7. Gupta R, Gupta N, Weber, DDS KK. Dental Implants. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 8, 2023.
8. How to manage osteoporosis before the age of 50 / S. Rozenberg et al. *Maturitas*. 2020. Vol. 138. P. 14–25.
9. Influence of Estrogen Deficiency on Bone Around Osseointegrated Dental Implants: An Experimental Study in the Rat Jaw Model / G. Giro et al. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2011. Vol. 69, №. 7. P. 1911–1918.
10. Induction of bone repair in rat calvarial defects using a combination of hydroxyapatite with phosphatidylserine liposomes / J. Hatakeyama et al. *Journal of Oral Science*. 2019. Vol. 61, №. 1. P. 111–118.
11. In Vivo and In Vitro Analyses of Titanium-Hydroxyapatite Functionally Graded Material for Dental Implants / X. Wang et al. *BioMed Research International*. 2021. Vol. 2021. P. 1–14.
12. Influence of osteoporosis and mechanical loading on bone around osseointegrated dental implants: A rodent study / X. Chen et al. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2021. Vol. 123. P. 104771.
13. On the effect of antiresorptive drugs on the bone remodeling of the mandible after dental implantation: a mathematical model / M. Ashrafi et al. *Scientific Reports*. 2021. Vol. 11, №. 1.
14. Osteoclastogenesis Behavior of Zirconia for Dental Implant. B. Ganbold et al. *Materials*. 2019. Vol. 12, №. 5. P. 732.
15. Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: clinical observations. C. Jacobsen et al. *Clinical Oral Investigations*. 2012. Vol. 17, №. 1. P. 167–175.
16. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden / E. Hernlund et al. *Archives of Osteoporosis*. 2013. Vol. 8, №. 1-2.
17. Quercitrin Nanocoated Implant Surfaces Reduce Osteoclast Activity In Vitro and In Vivo / A. Córdoba et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. Vol. 19, №. 11. P. 3319.

18. Simulation analysis of impact damage to the bone tissue surrounding a dental implant / X. Ma et al. *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10, №. 1.
19. The Correlation of Mineral Density of Jaws With Skeletal Bone and Its Effect on Implant Stability in Osteoporotic Patients: A Review of Patient-Based Studies / S. G. Pisulkar et al. *Cureus*. 2022.
20. WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis (2000 : Geneva, Switzerland)*. (2003)*. Prevention and management of osteoporosis : report of a WHO scientific group. World Health Organization.

REFERENCES

1. Lopes, D. et al. (2018). Bone physiology as inspiration for tissue regenerative therapies *Biomaterials*. Vol. 185. P. 240–275. [in English].
2. Wang, B. et al. (2020). Data on biomechanics and elemental maps of dental implant-bone complexes in rats. *Data in Brief*. Vol. 31. P. 105969. [in English].
3. Kemuriyama, S. et al. (2022). Effect of photofunctionalization on titanium bone-implant integration in ovariectomized rats. *Dental Materials Journal*. [in English].
4. Oki, Y. et al. (2017). Effects of continual intermittent administration of parathyroid hormone on implant stability in the presence of osteoporosis: an in vivo study using resonance frequency analysis in a rabbit model. *Journal of Applied Oral Science*. Vol. 25, №. 5. P. 498–505. [in English].
5. Zeng, Y. et al. (2020). Enhanced Osseointegration and Bio-Decontamination of Nanostructured Titanium Based on Non-Thermal Atmospheric Pressure Plasma. *International Journal of Molecular Sciences*. Vol. 21, №. 10. P. 3533. [in English].
6. Pinheiro, M. B. et al. (2020). Evidence on physical activity and osteoporosis prevention for people aged 65+ years: a systematic review to inform the WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. Vol. 17, №. 1. [in English].
7. Gupta R, Gupta N, Weber, DDS KK. (2023). Dental Implants. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 8, [in English].
8. Rozenberg, S. et al. (2020). How to manage osteoporosis before the age of 50. *Maturitas*. Vol. 138. P. 14–25. [in English].
9. Giro, G. et al. (2011). Influence of Estrogen Deficiency on Bone Around Osseointegrated Dental Implants: An Experimental Study in the Rat Jaw Model. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. Vol. 69, №. 7. P. 1911–1918. [in English].
10. Hatakeyama, J. et al. (2019). Induction of bone repair in rat calvarial defects using a combination of hydroxyapatite with phosphatidylserine liposomes. *Journal of Oral Science*. Vol. 61, №. 1. P. 111–118. [in English].
11. Wang, X. et al. (2021). In Vivo and In Vitro Analyses of Titanium-Hydroxyapatite Functionally Graded Material for Dental Implants. *BioMed Research International*. 2021. Vol. P. 1–14. [in English].
12. Chen, X. et al. (2021). Influence of osteoporosis and mechanical loading on bone around osseointegrated dental implants: A rodent study. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. Vol. 123. P. 104771. [in English].
13. Ashrafi, M. et al. (2021). On the effect of antiresorptive drugs on the bone remodeling of the mandible after dental implantation: a mathematical model. *Scientific Reports*. Vol. 11, №. 1. [in English].
14. Ganbold, B. et al. (2019). Osteoclastogenesis Behavior of Zirconia for Dental Implant. *Materials*. Vol. 12, №. 5. P. 732. [in English].
15. Jacobsen, C. et al. (2012). Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: clinical observations. *Clinical Oral Investigations*. Vol. 17, №. 1. P. 167–175. [in English].
16. Hernlund, E. et al. (2013). Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. *Archives of Osteoporosis*. Vol. 8, №. 1-2. [in English].
17. Córdoba, A. et al. (2018). Quercitrin Nanocoated Implant Surfaces Reduce Osteoclast Activity In Vitro and In Vivo. *International Journal of Molecular Sciences*. Vol. 19, №. 11. P. 3319. [in English].
18. Ma, X. et al. (2020). Simulation analysis of impact damage to the bone tissue surrounding a dental implant. *Scientific Reports*. Vol. 10, №. 1. [in English].
19. Pisulkar, S. G. et al. (2022). The Correlation of Mineral Density of Jaws With Skeletal Bone and Its Effect on Implant Stability in Osteoporotic Patients: A Review of Patient-Based Studies. *Cureus*. [in English].
20. WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis (2000 : Geneva, Switzerland)*. (2003)*. Prevention and management of osteoporosis : report of a WHO scientific group. World Health Organization. [in English]