

DOI: 10.37988/1811-153X_2024_4_122

[А.Г. Степанов,](#)

д.м.н., профессор института цифровой стоматологии

[С.В. Апресян,](#)

д.м.н., профессор, директор института цифровой стоматологии

[М.Х. Аликов,](#)

врач-стоматолог, соискатель ученой степени к.м.н.

[Л.П. Юдин,](#)

врач-стоматолог

[Л.Р. Канцерова,](#)

к.м.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии

РУДН, 117198, Москва, Россия

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Степанов А.Г., Апресян С.В., Аликов М.Х., Юдин Л.П., Канцерова Л.Р. Влияние хондроитина сульфата при внутримышечном введении на репаративный остеогенез в эксперименте in vivo. — *Клиническая стоматология*. — 2024; 27 (4): 122—130. DOI: 10.37988/1811-153X_2024_4_122

[A.G. Stepanov,](#)

Doctor of Science in Medicine, professor of the Institute of Digital Dentistry

[S.V. Apresyan,](#)

Doctor of Science in Medicine, professor, director of the Institute of Digital Dentistry

[M.K. Alikov,](#)

dentist, PhD candidate at the Institute of Digital Dentistry

[L.P. Yudin,](#)

dentist

[L.R. Kantserova,](#)

PhD in Medical Sciences, associate professor of the Prosthodontics Department

RUDN University, 117198, Moscow, Russia

Влияние хондроитина сульфата при внутримышечном введении на репаративный остеогенез в эксперименте in vivo

Реферат. На фоне все более растущего социального запроса на комплексное стоматологическое лечение при отсутствии зубов особое внимание обращает на себя проблема комплексной стоматологической реабилитации пациентов с применением дентальной имплантации. В настоящее время в зоне риска по-прежнему остаются пациенты с костной атрофией, низким остеогенным потенциалом, а также с иными предикторами дезинтеграции зубного имплантата, включая эндокринные заболевания. Широкая доказательная база эффективности применения хондроитина сульфата в междисциплинарной медицинской практике в качестве хондро- и остеопротектора позволяет предположить возможность расширения границ его применения в клинической ортопедической стоматологии для улучшения прогнозов остеointegrации имплантатов. **Цель** — экспериментальное исследование влияния хондроитина сульфата на репаративный остеогенез критического дефекта костной ткани при внутримышечном введении. **Материалы и методы.** У 40 самок крыс линии Wistar разного возраста был создан монокортикальный дефект: проведена краевая резекция большеберцовой кости, заживление которого проходило под кровяным сгустком. В день операции и в течение 29 дней животным через день внутримышечно вводили физраствор или хондроитина сульфат. В зависимости от возраста и препарата подопытные были поделены на 4 равные группы: I — молодые самки, получавшие физраствор; II — молодые самки, получавшие хондроитина сульфат; III — крысы в менопаузе, получавшие физраствор; IV — крысы в менопаузе, получавшие хондроитина сульфат. В сроки 8, 12 и 16 недель крыс выводили из эксперимента с последующим забором участков большеберцовой кости с места дефекта. После изготовления препарата его изучали под световым микроскопом на предмет состояния костной ткани. **Результаты.** Введение хондроитина сульфата молодым животным инициировало процесс неоостеогенеза в более ранние сроки (через 8 нед). Сходные процессы регистрировались лишь через 12 недель у крыс в менопаузе и в контрольных I и III группах. Через 16 недель костный дефект закрыт во всех группах органотипически правильной кортикальной костью пластинчатого строения со сформированными остеонами, линиями цементации, костномозговым каналом с костным мозгом, однако степень зрелости костной ткани более выражена во II и IV группах. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют об остеорепаративных потенциалах хондроитина сульфата в ранние сроки после операции по формированию критического костного дефекта в бедренной кости, особенно у молодых животных.

Ключевые слова: дентальная имплантация, хондроитин сульфат, остеointegrация

Investigation of the effect of chondroitin sulfate in intramuscular administration on reparative osteogenesis in an in vivo experiment

Abstract. Against the background of an ever-growing social demand for comprehensive dental treatment for edentulism, the problem of full (complete) rehabilitation of orthopedic patients after dental implantation attracts special attention. Currently, patients with bone atrophy, low osteogenic potential, as well as other predictors of dental implant disintegration, including endocrine diseases, remain at risk. A broad evidence base for the effectiveness of chondroitin sulfate in interdisciplinary medical practice as a chondro- and osteoprotector suggests the possibility of expanding the boundaries of its use in clinical orthopedic dentistry to improve the prognosis of implant osseointegration. **Aims.** An experimental study of the effect of chondroitin sulfate on reparative osteogenesis during intravenous administration. **Materials and methods.** A monocortical defect was created in 40 female Wistar rats of different ages — marginal resection of the tibia was performed, the healing of which took place under a blood clot. On the day of surgery and for 29 days, animals were intramuscularly injected with saline or chondroitin sulfate every other

day. Depending on the age and the drug, the subjects were divided into 4 equal groups: I — young females receiving saline; II — young females receiving chondroitin sulfate; III — menopausal rats receiving saline; IV — menopausal rats receiving chondroitin sulfate. At the time of 8, 12 and 16 weeks, the rats were removed from the experiment, followed by sampling of the tibia from the site of the defect. After the preparation was made, it was studied under a light microscope for the condition of bone tissue. **Results.** Administration of chondroitin sulfate to young animals initiated the process of neosteogenesis at an earlier time (after 8 weeks). Similar processes were recorded only after 12 weeks in menopausal rats and in control groups I and III. After 16 weeks, the bone defect was closed in all groups by an organotypically correct cortical bone of a lamellar structure with formed osteones, cementation lines, and

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения современной клинической стоматологии, заболевания полости рта остаются наиболее распространенными в глобальном масштабе в инфекционном сегменте. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, они охватывают более половины мирового населения; по усредненным данным — это 3,5 млрд человек, три четверти из них проживают в странах со средним уровнем дохода [1]. Наибольшую долю в структуре заболеваний полости рта составляет кариес и его осложнения (53,8–64,8% от общей массы клинических случаев) [2, 3]. Наряду с такими инфекционными заболеваниями зубов и слизистой оболочки рта, как пульпит, гингивит, пародонтит, кариес является одной из причин потери зубов среди взрослого населения [4, 5]. Показатель распространенности адентулизма колеблется от 2,9 до 15,3%, преобладая в странах со средним и низким уровнем дохода и составляя в совокупности примерно 353 млн человек [5–7]. Основную группу риска составляют взрослые в возрасте 60 лет и старше (23%), однако отмечается тенденция к снижению данной возрастной границы [4, 8]. Как следствие, изменяется (расширяется) глобальный запрос на комплексное стоматологическое (ортопедическое) лечение.

В настоящее время решение морфологических, функциональных и эстетических задач при отсутствии зубов осуществляется путем протезирования с опорой на дентальные имплантаты. Уровень приживаемости дентальных имплантатов в среднем 98% [9]. Однако в зоне риска по-прежнему остаются пациенты с костной атрофией, низким остеогенным потенциалом, а также с иными предикторами дезинтеграции зубного имплантата, включая эндокринные заболевания. Так, установлено, что пациенты с сахарным диабетом II типа имеют достоверно больший процент неудачи дентальной имплантации, чем лица без данной патологии [10, 11]. В поисках решения проблемы полной реабилитации ортопедических пациентов, в том числе указанных категорий, клиническое сообщество обратило внимание на хондроитин сульфат, описываемый в междисциплинарной медицинской литературе как универсальный биоматериал, способный в потенциале

а bone marrow canal with bone marrow, however, the degree of bone tissue maturity was more pronounced in groups II and IV. **Conclusions.** The obtained results indicate the osteoreparative potential of chondroitin sulfate in the early stages after surgery, especially in young animals.

Key words: dental implantation, chondroitin sulfate, osseointegration

FOR CITATION:

Stepanov A.G., Apresyan S.V., Alikov M.K., Yudin L.P., Kantserova L.R. Investigation of the effect of chondroitin sulfate in intramuscular administration on reparative osteogenesis in an in vivo experiment. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2024; 27 (4): 122—130 (In Russian). DOI: 10.37988/1811-153X_2024_4_122

улучшить результаты дентальной имплантации за счет стимуляции регенерации костной ткани и окружающих тканей, а также усилить кровообращение тканей и одновременно оказать антисептический эффект [12, 13].

Хондроитин — природный полимер, который является основным компонентом гликозаминогликанов в соединительной ткани, синовиальной жидкости, гиалиновых хрящах и костях, способствуя сопротивлению сжатию. В настоящее время он преимущественно используется как хондропротектор, однако имеется и доказательная база положительного влияния хондроитин сульфата на регенерацию костной ткани [12–14]. К спектру его действия относят антикоагулянтное, восстановление (суставной хрящ), заживляющее (повреждения роговицы), противодиабетическое, антипролиферативное, анти-HSV2, антиангиогенное и антибактериальное [15]. Кроме того, отмечается повышение остеогенного потенциала стволовых клеток, клеток костной и хрящевой тканей, общее улучшение остеогенеза при парентеральном введении хондроитин сульфата [16].

Исследование хондроитин сульфата в клинической практике стоматологии в настоящее время ограничено [17]. В отдельных случаях отмечается незаконченная регенерация объема костной ткани [18]. Вместе с тем обнаруживаются доказательства изменения структурных костных элементов, увеличение числа нервных волокон в челюстях [19]. Особый интерес представляют результаты исследований, подтверждающих, что применение парентеральных форм хондроитин сульфата позволяет значительно увеличить биодоступность действующего вещества и уровень активных молекул крови, а следовательно, статистически увеличить эффективность проводимой терапии [20–22]. Учитывая доказательную эффективность хондроитин сульфата, для выявления спектра возможностей, а также ограничений его применения в качестве лечебно-профилактического препарата при дентальной имплантации, требуются продолжение научно-исследовательских изысканий и накопление опытно-экспериментальных данных.

Цель исследования — экспериментальное исследование влияния хондроитина сульфата на репаративный остеогенез критического дефекта костной ткани при внутримышечном введении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на крысах-самках линии Wistar: 20 молодых половозрелых животных и 20 крысах в менопаузе. Всем животным после прохождения карантина был произведен монокортикальный дефект — краевая резекция большеберцовой кости, заживление под кровяным сгустком.

Операцию проводили под общей неингаляционной анестезией последовательным однократным внутримышечным введением 7,5 мг/кг ксиланита (NITA-FARM, Россия) и 35 мг/кг золетила (Virbac, Франция). После подготовки операционного поля (выбривание шерсти в области бедра и последующая обработка антисептиком) у крыс делали разрез кожи длиной около 2 см по передней поверхности в средней трети голени, затем тупо отводили мышцы и обнажали наружную поверхность большеберцовой кости на протяжении около 1,0–1,5 см. С помощью стоматологического бора животным формировали окончатый костный дефект: в наружном кортикальном слое делали два отверстия на расстоянии 5–7 мм, затем распиливали этот дефект в обозначенных границах и с помощью шпателя убирали содержимое костномозгового канала. Сформированный дефект закрывали кровяным сгустком, затем прилежащими тканями и рану ушивали (рис. 1).

Послеоперационное ведение животных заключалось в проведении антибактериальной противовоспалительной терапии однократной внутримышечной инъекции 4 мг/кг 4%-го раствора Толфедина (Vetoquinol, Польша) и в ежедневном нанесении на швы мази Левомиколь («Нижфарм», Россия) в течение первой недели.

После операции всех крыс поделили на 4 группы равные группы:

- I — молодые животные, которым вводили физраствор;
- II — молодые животные, которым вводили хондроитина сульфат «Инъектран» («Эллара», Россия);
- III — крысы в менопаузе, которым вводили физраствор;
- IV — крысы в менопаузе, которым вводили хондроитина сульфат.

Физраствор и хондроитина сульфат вводили внутримышечно в 1-й, 3-й и 5-й день операции в дозе 9,0 мг/кг. Далее инъекции продолжали в течение 3 недель так же через день, но дозу увеличили до 18,0 мг/кг.

По 3 животных каждой группы выводили из эксперимента через 8, 12 и 16 недель после окончания введения препаратов. После умерщвления в углекислотной камере забирали участки большеберцовой кости, фиксировали их в 10% нейтральном формалине, и проводили кислотную декальцинацию. Далее образцы биологического материала обезживали в спиртах возрастающей концентрации, заливали в парафин и отправляли на изготовление гистологических препаратов.

Эксперименты по оценке остеорепаративных способностей хондроитина сульфата в форме раствора для внутримышечного исследования выполнены в отделении прогноза эффективности консервативного лечения МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 8 недель после формирования монокортикального дефекта диафиза большеберцовой кости у животных

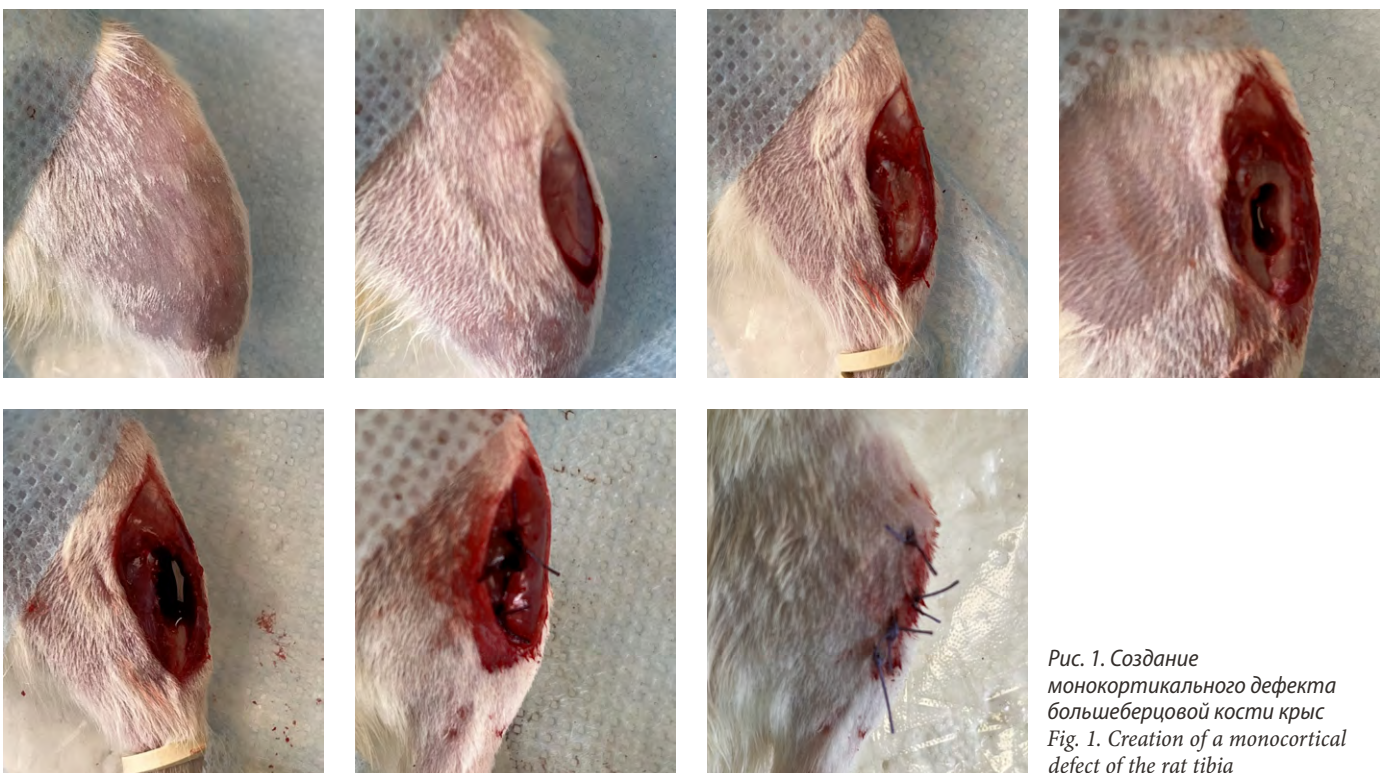


Рис. 1. Создание монокортикального дефекта большеберцовой кости крыс
Fig. 1. Creation of a monocortical defect of the rat tibia

I группы снаружи дефект закрыт валом васкуляризированной соединительной ткани, под которым формируются слабо минерализованная кортикальная кость и костные балки, представленные ретикулофиброзной тканью с единичными остеоцитами, ниже образуются лакуны костномозгового кроветворения (рис. 2А). На процесс остеогенеза указывают также цепочки остеобластов снаружи кортикальной кости. Костный дефект не закрыт.

У животных II группы костный дефект находится под слоем хорошо васкуляризированной рыхлой соединительной ткани, не полностью закрыт на своем протяжении слабо минерализованной кортикальной костью и формирующимися костными балками из ретикулофиброзной ткани и очагами костномозгового кроветворения. У большинства животных область дефекта закрыта образованной *de novo* органотипически правильной кортикальной костью с единичными остеонами, линиями склеивания, но меньшей толщины по сравнению с участками вне предела дефекта. Сформированы замыкательные пластины и костномозговой канал (рис. 2В).

У крыс III группы снаружи дефект закрыт рыхлой соединительной тканью с единичными кровеносными сосудами. Кортикальная пластина не сформирована, идет процесс образования костных балок из ретикулофиброзной ткани с участками цепочек остеобластов по периферии, единичных вмурованных остеоцитов и лакунами костномозгового кровообращения. В полях зрения участки слабо минерализованной кортикальной кости и костные балки из ретикулофиброзной ткани, лакуны костномозгового кровообращения (рис. 2С). Костный дефект не закрыт.

У крыс IV группы снаружи с краев дефекта подрастает надкостница. Область дефекта прикрыта васкуляризированной соединительной тканью с прослойками жировой ткани. В полях зрения участки слабо минерализованной кортикальной кости и вмурованными остеоцитами. Идет формирование замыкательных пластинок и костномозгового канала. Костный дефект не закрыт (рис. 2D).

Через 12 недель после формирования монокортикального дефекта диафиза большеберцовой кости у животных I группы снаружи дефект закрыт слоем рыхлой соединительной ткани с немногочисленными сосудами, выше — мышечная ткань. Компактная костная ткань на этапах формирования: в полях зрения единичные остеоны, остеоциты, замурованные в остеоидный матрикс. Ниже участки костных балок с лакунами кроветворения, формирующийся костномозговой канал, практически полное закрытие дефекта. Снаружи дефект закрыт широким валом соединительной ткани с выраженной васкуляризацией. Между слоем соединительной ткани и наружным кортикальным слоем — цепочки остеобластов (рис. 3А).

У животных II группы отмечается полное закрытие дефекта сформированной *de novo*, неравномерной по толщине кортикальной костью пластинчатого

строения с формирующимися остеонами, многочисленными вмурованными остеоцитами и с костномозговым кроветворением. Снаружи дефект закрыт широким валом соединительной ткани с выраженной васкуляризацией. Между слоем соединительной ткани и наружным кортикальным слоем — цепочки остеобластов. Полное закрытие дефекта. Ближе к краю дефекта видны линии цементации. Костномозговое кроветворение восстановлено (рис. 3В).

У крыс III группы снаружи дефект закрыт слоем рыхлой соединительной ткани с единичными сосудами, выше — мышечная ткань. Костный дефект закрыт кортикальной костной тканью, неодинаково утолщенной, с формирующимися единичными остеонами, вмурованными остеоцитами. Видны линии склеивания (линии цементации). Закрытие дефекта неполное (рис. 3С).

У крыс IV группы снаружи дефект закрыт сформированной надкостницей, над которой располагается умеренно васкуляризированная жировая ткань. Костный дефект на всем протяжении закрыт неравномерно утолщенной кортикальной костной тканью с формирующимися остеонами и многочисленными остеоцитами. Костномозговое кроветворение восстановлено. Закрытие дефекта полное (рис. 3D).

Через 16 недель у животных I группы дефект закрыт равномерной по толщине кортикальной костью со сформированными остеонами, линиями склеивания вокруг отдельных остеонов, многочисленными участками остеоцитов. Новая костная ткань хорошо васкуляризирована, формируются Гаверсовы каналы. Снаружи кортикальной пластины — цепочки остеобластов. Ниже расположены лакуны с костным мозгом. Над кортикальной пластиной — рыхлая соединительная ткань, богато васкуляризирована, с фрагментами мышечной ткани. Идет процесс формирования надкостницы (рис. 4А).

У животных II группы снаружи дефект закрыт гипертрофированной слабо васкуляризированной надкостницей, под которой располагается равномерная по толщине кортикальная кость с единичными остеонами с Гаверсовыми каналами, слабо выраженными линиями склеивания. Снаружи кортикальной кости — цепочки остеобластов. Костномозговой канал сформирован (рис. 4В).

У крыс группы III группы дефект на всем протяжении закрыт одинаковой по толщине плотной кортикальной костной тканью с единичными остеонами, Гаверсовыми каналами, выраженными линиями цементации. Снаружи дефекта — формирование периоста, костномозговой канал сформирован (рис. 4С).

У крыс IV группы дефект закрыт на всем протяжении сформированной плотной, практически одинаковой по ширине, кортикальной костной тканью, в которой определяются остеоны, Гаверсовы каналы, визуализируются линии цементации (продольные и вокруг остеонов). Снаружи, под периостом, слой остеобластов. Костномозговой канал сформирован (рис. 4D).

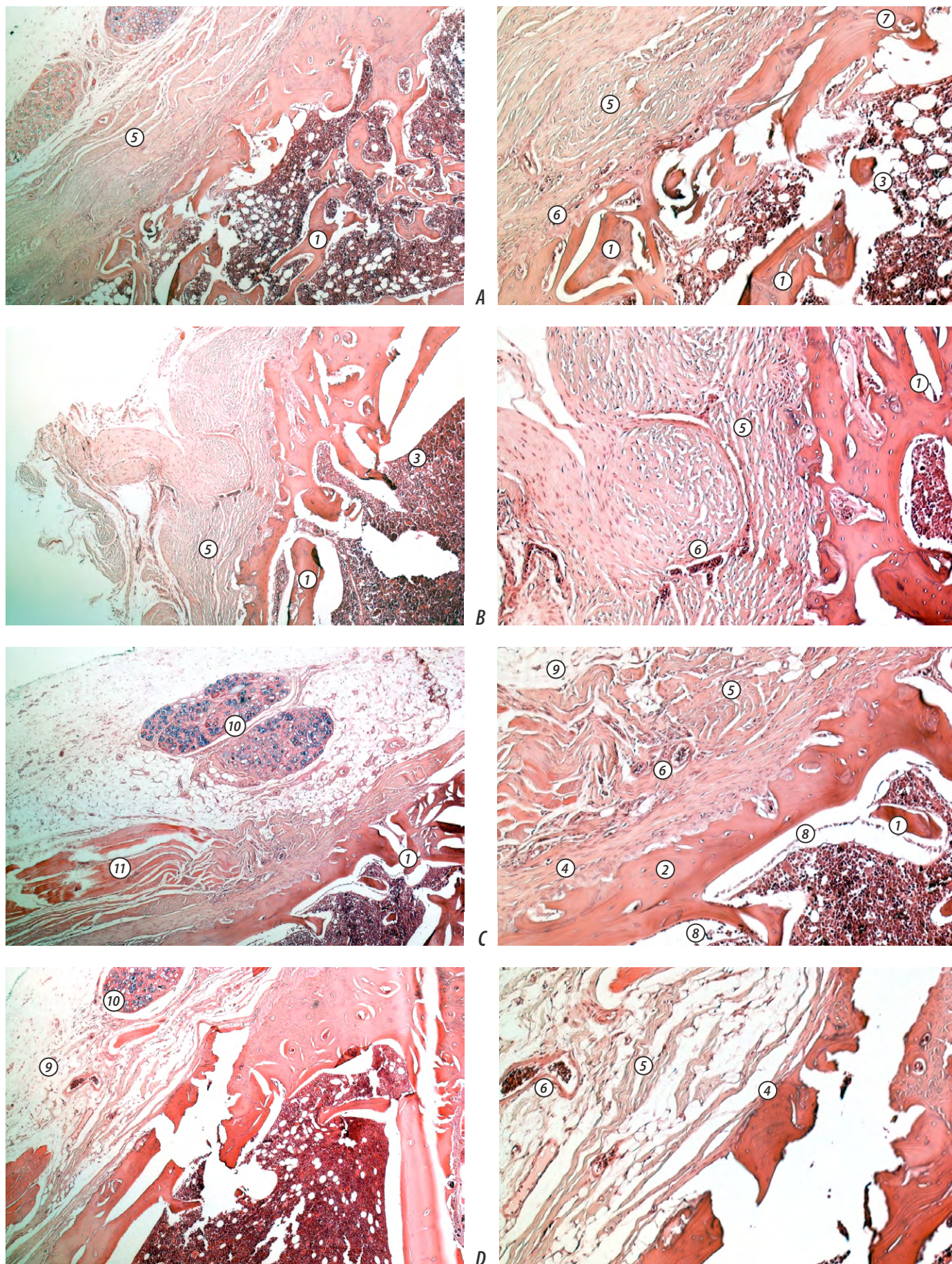


Рис. 2. Формирование костного регенерата в области дефекта диафиза большеберцовой кости через 8 недель наблюдения: А — I группа, В — II группа, С — III группа, D — IV группа. Окраска азуро-эозином, ув. 40 и 100: 1) — костные балки; 2) — кортикальная кость; 3) — костный мозг; 4) — надкостница; 5) — соединительная ткань; 6) — кровеносные сосуды; 7) — остеоциты; 8) — остеобласты; 9) — жировая ткань; 10) — шовный материал; 11) — мышцы

Fig. 2. Formation of bone regenerate in the area of the tibial shaft defect in 8 weeks of observation: A — group I, B — group II, C — group III, D — group IV. Azure eosin staining, mag. 40x and 100x: 1) — bone trabeculae; 2) — cortical bone; 3) — bone marrow; 4) — periosteum; 5) — connective tissue; 6) — blood vessels; 7) — osteocytes; 8) — osteoblasts; 9) — adipose tissue; 10) — suture material; 11) — muscles

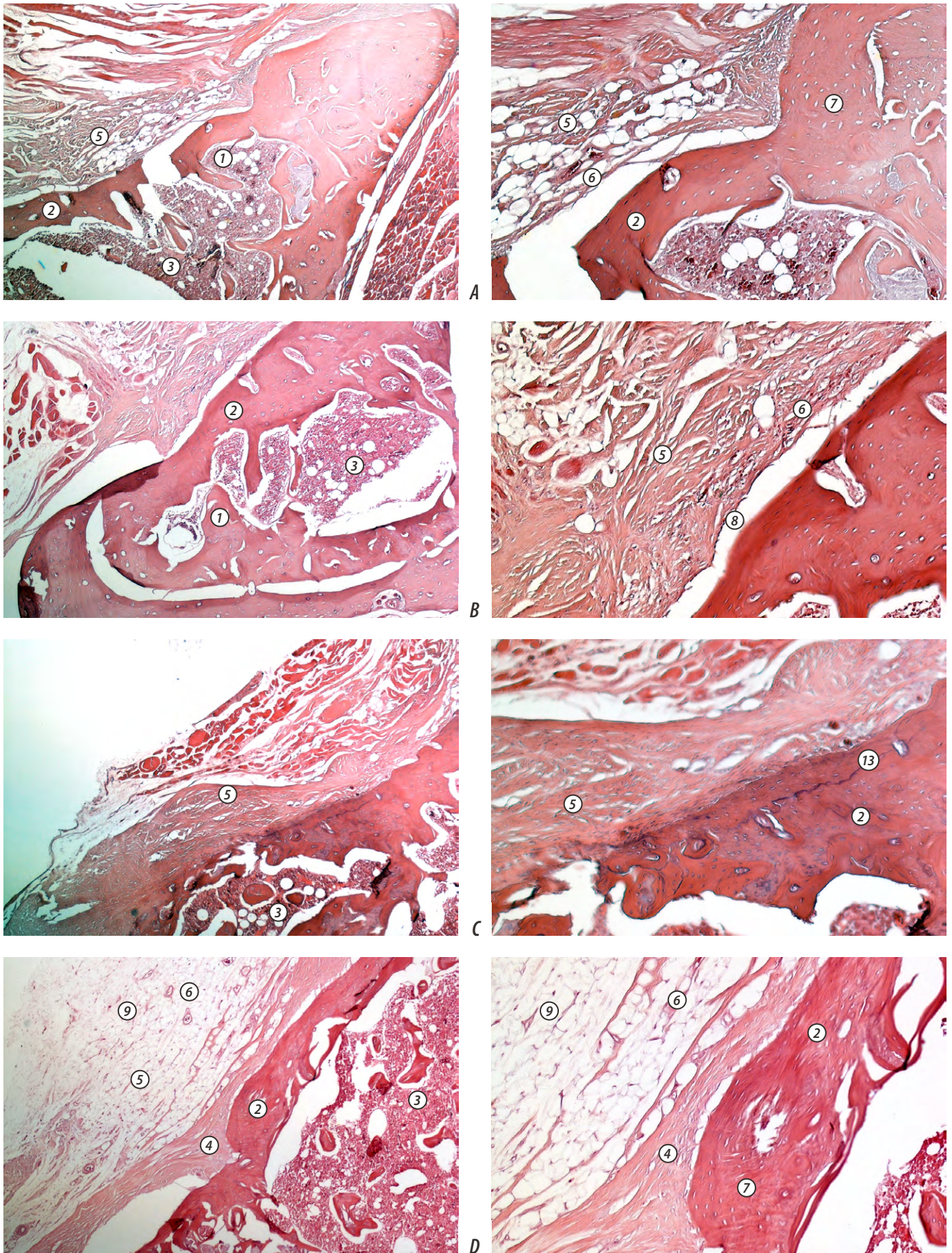


Рис. 3. Формирование костного регенерата в области дефекта диафиза большеберцовой кости через 12 недель после операции: А — I группа, В — II группа, С — III группа, D — IV группа. Окраска азур-эозин, ув. 40 и 100: 1) — костные балки; 2) — кортикальная кость; 3) — костный мозг; 4) — надкостница; 5) — соединительная ткань; 6) — кровеносные сосуды; 7) — остеоциты; 8) — остеобласты; 9) — жировая ткань; 13) — линия цементации

Fig. 3. Formation of bone regenerate in the area of the tibial diaphysis defect 12 weeks after surgery: A — group I, B — group II, C — group III, D — group IV. Azure eosin staining, mag. 40x and 100x: 1) — bone trabeculae; 2) — cortical bone; 3) — bone marrow; 4) — periosteum; 5) — connective tissue; 6) — blood vessels; 7) — osteocytes; 8) — osteoblasts; 9) — adipose tissue; 13) — cementation line

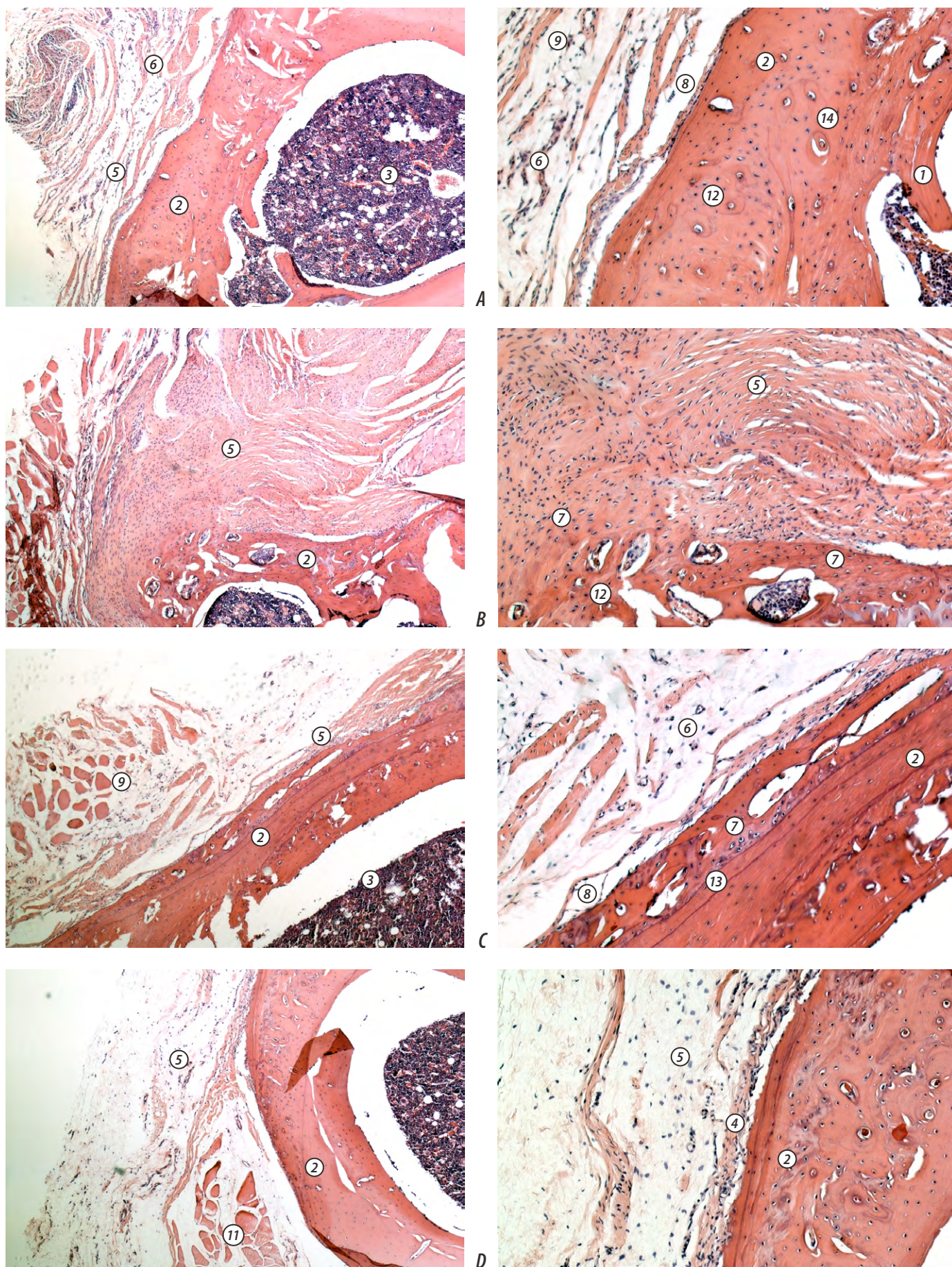


Рис. 4 Формирование костного регенерата в области дефекта диафиза большеберцовой кости через 16 недель после операции: А — I группа, В — II группа, С — III группа, D — IV группа. Окраска азур-эозином, ув. 40 и 100: 1) — костные балки; 2) — кортикальная кость; 3) — костный мозг; 4) — надкостница; 5) — соединительная ткань; 6) — кровеносные сосуды; 7) — остеоциты; 8) — остеобласты; 9) — жировая ткань; 11) — мышцы; 12) — остеоны; 13) — линия цементации; 14) — Гаверсовы каналы

Fig. 4. Formation of bone regenerate in the area of the tibial shaft defect 16 weeks after surgery: A — group I, B — group II, C — group III, D — group IV. Azure eosin staining, mag. 40x and 100x: 1) — bone trabeculae; 2) — cortical bone; 3) — bone marrow; 4) — periosteum; 5) — connective tissue; 6) — blood vessels; 7) — osteocytes; 8) — osteoblasts; 9) — adipose tissue; 11) — muscles; 12) — osteons; 13) — cementation line; 14) — Haversian canals

ОБСУЖДЕНИЕ

Костный регенерат в срок 8 недель наблюдения в I и III группах (контрольных) представлен слабо минерализованной ретикулофиброзной тканью (костные трабекулы и участки кортикальной кости) и лакунами костномозгового кровотока без формирования замыкательных пластинок и костномозгового канала. Во II группе у 1 из 3 животных в этот срок наблюдения дефект закрыт на всем протяжении правильно организованной тонкой пластинкой кортикальной костной ткани с единичными остеонами, линиями склеивания, с формированием замыкательных пластинок, костномозгового канала с восстановленным костномозговым кровотоком. У остальных животных II и IV группы костный регенерат был представлен слабоминерализованной ретикулофиброзной тканью, лакунами костномозгового кровотока; формирование замыкательных пластинок и костномозгового канала не завершено.

У всех животных II группы и у 2 из 3 крыс IV группы через 12 недель после окончания инъекций хондроитина отмечено практически полное закрытие дефекта кортикальной костной тканью пластинчатого строения с формированием остеонов и восстановлением костно-мозгового канала с кровотоком. У 2 молодых животных и у 2 крыс и в менопаузе I и III группы в этот срок также выявлено практически полное закрытие костного дефекта. Репаративная регенерация в этот срок эксперимента у животных всех групп остается незавершенной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Через 8 недель после формирования монокортикального дефекта диафиза большеберцовой кости крыс начало остеогенеза отмечено во всех контрольных и опытных группах без полного восстановления объема утраченной

костной ткани отмечено. Через 12 недель, по косвенным признакам (неравномерная толщина кортикальной кости, фестончатость ее краев со стороны костного канала или надкостницы, слабая выраженность линий склеивания, низкая степень минерализации, восстановление костномозгового канала) разной степени выраженности, репаративная регенерация у животных всех групп остается незавершенной. Полное закрытие костного дефекта во всех опытных и контрольных группах животных органотипически правильной кортикальной костью пластинчатого строения со сформированными остеонами, линиями цементации, костномозговым каналом с костным мозгом отмечено через 16 недель. В эти сроки у молодых крыс и крыс в менопаузе происходит полное восстановление объема утраченной костной ткани, костномозгового канала и кровотока. Сформированная кортикальная кость равномерна по толщине, с остеонами относительно правильной формы и гаверовскими каналами. Линии склеивания в опытных группах свидетельствуют об интенсивной минерализации вновь образованных остеонов. В контрольных группах животных при том же количестве закрытых костных дефектов выявленные признаки остеорепарации имеют менее выраженный характер.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об остеорепаративных потенциях хондроитина сульфата в ранние сроки после операции по формированию критического костного дефекта в бедренной кости, особенно у молодых животных.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 08.11.2024 **Принята в печать:** 04.12.2024

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.
Received: 08.11.2024 **Accepted:** 04.12.2024

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES :

1. Global oral health status report: towards universal health coverage for oral health by 2030. — Geneva: WHO, 2023. — 120 p.
2. Abdalla H., Allison P.J., Madathil S.A., Veronneau J.E., Pustavoitava N., Tikhonova S. Caries lesions progression in adults: A prospective 2-year cohort study. — *Community Dent Oral Epidemiol.* — 2024; 2024 Aug 19. (Online ahead of print). [PMID: 39160698](#)
3. Nath S., Sethi S., Bastos J.L., Constante H.M., Mejia G., Haag D., Kapellas K., Jamieson L. The global prevalence and severity of dental caries among racially minoritized children: A systematic review and meta-analysis. — *Caries Res.* — 2023; 57 (4): 485—508. [PMID: 37734332](#)
4. Borg-Bartolo R., Rocuzzo A., Molinero-Mourelle P., Schimmel M., Gambetta-Tessini K., Chaurasia A., Koca-Ünsal R.B., Tennert C., Giacaman R., Campus G. Global prevalence of edentulism and dental caries in middle-aged and elderly persons: A systematic review and meta-analysis. — *JDent.* — 2022; 127: 104335. [PMID: 36265526](#)
5. Nascimento G.G., Alves-Costa S., Romandini M. Burden of severe periodontitis and edentulism in 2021, with projections up to 2050: The Global Burden of Disease 2021 study. — *J Periodontol Res.* — 2024; 59 (5): 823—867. [PMID: 39192495](#)
6. Al-Rafee M.A. The epidemiology of edentulism and the associated factors: A literature Review. — *J Family Med Prim Care.* — 2020; 9 (4): 1841—1843. [PMID: 32670928](#)
7. Кесаева Г.А. Сравнительная оценка эффективности использования различных методов костной пластики в дентальной имплантации (обзор литературы). — *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* — 2023; 3: 61—67. [Kesaeva G.A. Comparative evaluation of the effectiveness of using various methods of bone grafting in dental implantation. — *Journal of New Medical Technologies, EEdition.* — 2023; 3: 61—67 (In Russian)]. [eLibrary ID: 54101922](#)
8. Hunter E., Congdon N., de Moura Brito L., McKenna G., Petruskiene E., Rodrigues Leles C., Tsakos G., Woodside J., Virgili G., Piyasena P. The Global impact of edentulism: A systematic

- review. — *European Journal of Public Health*. — 2023; 33 (suppl. 2): ii452. DOI: [10.1093/eurpub/ckad160.1134](https://doi.org/10.1093/eurpub/ckad160.1134)
9. Saghiri M.A., Freag P., Fakhrzadeh A., Saghiri A.M., Eid J. Current technology for identifying dental implants: a narrative review. — *Bulletin of the National Research Centre*. — 2021; 45: 7. eLibrary ID: [51500010](https://elibrary.ru/51500010)
10. Аверьянов С.В., Камиллов Ф.Х., Юнусов Р.Р. Взаимосвязь функционального состояния щитовидной железы, минеральной плотности костной ткани скелета и показателей стоматологического статуса пациентов. — *Dental Forum*. — 2020; 1 (76): 2—8.
[Averyanov S.V., Kamilov F.Kh., Yunusov R.R. The relationship between the functional state of the thyroid gland, the mineral density of the skeletal bone tissue and indicators of the oral health status in patients. — *Dental Forum*. — 2020; 1 (76): 2—8 (In Russian)]. eLibrary ID: [42194426](https://elibrary.ru/42194426)
11. Wagner J., Spille J.H., Wiltfang J., Naujokat H. Systematic review on diabetes mellitus and dental implants: an update. — *Int J Implant Dent*. — 2022; 8 (1): 1. PMID: [34978649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34978649/)
12. Ковалева М.А., Гуцин Я.А. Апробация модели хронического остеоартроза на кроликах. — *Лабораторные животные для научных исследований*. — 2019; 4: 3.
[Kovaleva M., Guschin Ya. Approval of model of chronic osteoarthritis on rabbits. — *Laboratory Animals for Science*. — 2019; 4: 3 (In Russian)]. eLibrary ID: [41595824](https://elibrary.ru/41595824)
13. Шавловская О.А., Разумов А.Н., Бокова И.А., Шавловский Н.И., Юхновская Ю.Д. Роль хондроитина сульфата в комплексной реабилитации лиц пожилого возраста с хроническим болевым синдромом. — *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. — 2021; 1: 71—78.
[Shavlovskaya O.A., Razumov A.N., Bokova I.A., Shavlovskiy N.I., Yukhnovskaya Yu.D. Chondroitin sulfate role in the complex rehabilitation of elderly people with chronic pain syndrome. — *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. — 2021; 1: 71—78 (In Russian)]. eLibrary ID: [44712069](https://elibrary.ru/44712069)
14. Торшин И.Ю., Лиля А.М., Наумов А.В., Кочиш А.Ю., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Сарвилина И.В., Галустян А.Н., Громов А.Н., Хаджидис А.К., Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Удовика М.И., Громова О.А. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. — *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. — 2020; 4: 388—399.
[Torshin I.Yu., Lila A.M., Naumov A.V., Kochish A.Yu., Alekseeva L.I., Taskina E.A., Sarvilina I.V., Galustyan A.N., Gromov A.N., Khadzhidis A.K., Vasilieva L.V., Yevstratova E.F., Udovika M.I., Gromova O.A. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. — *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. — 2020; 4: 388—399 (In Russian)]. eLibrary ID: [44656174](https://elibrary.ru/44656174)
15. Pal D., Saha S. Chondroitin: a natural biomarker with immense biomedical applications. — *RSC Adv*. — 2019; 9 (48): 28061—28077. PMID: [35530463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35530463/)
16. Cheng K., Zhu Y., Wang D., Li Y., Xu X., Cai H., Chu H., Li J., Zhang D. Biomimetic synthesis of chondroitin sulfate-analogue hydrogels for regulating osteogenic and chondrogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells. — *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. — 2020; 117: 111368. PMID: [32919697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32919697/)
17. Быкова Н.И., Одольский А.В., Григорян В.А. Экспериментальное обоснование применения глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при заболеваниях пародонта. — *Медицинский вестник Северного Кавказа*. — 2017; 2: 195—198.
[Bykova N.I., Odolsky A.V., Grigoryan V.A. Experimental substantiation of application of glucosamine hydrochloride and chondroitin sulphate in periodontal diseases. — *Medical News of North Caucasus*. — 2017; 2: 195—198 (In Russian)]. eLibrary ID: [29805824](https://elibrary.ru/29805824)
18. Marin E. History of dental biomaterials: biocompatibility, durability and still open challenges. — *Heritage Science*. — 2023; 11 (1): 207. DOI: [10.1186/s40494-023-01046-8](https://doi.org/10.1186/s40494-023-01046-8)
19. Ye J., Huang B., Gong P. Nerve growth factor-chondroitin sulfate/hydroxyapatite-coating composite implant induces early osseointegration and nerve regeneration of peri-implant tissues in Beagle dogs. — *J Orthop Surg Res*. — 2021; 16 (1): 51. PMID: [33436038](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33436038/)
20. Посохова В.Ф., Чувев В.П., Надеждин С.В., Лыкова И.В. Определение хондроитин сульфата, иммобилизованного на поверхность костного коллагена. — *Институт стоматологии*. — 2013; 1 (58): 92—93.
[Posokhova V.F., Chuev V.P., Nadezhdin S.V., Lykova I.V. Determination of chondroitin sulfate immobilized on the surface of bone collagen. — *The Dental Institute*. — 2013; 1 (58): 92—93 (In Russian)]. eLibrary ID: [22134623](https://elibrary.ru/22134623)
21. Sahiner M., Suner S.S., Yilmaz A.S., Sahiner N. Polyelectrolyte chondroitin sulfate microgels as a carrier material for rosmarinic acid and their antioxidant ability. — *Polymers (Basel)*. — 2022; 14 (20): 4324. PMID: [36297903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36297903/)
22. Wang Y., Guo L., Dong S., Cui J., Hao J. Microgels in biomaterials and nanomedicines. — *Adv Colloid Interface Sci*. — 2019; 266: 1—20. PMID: [30776711](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30776711/)