

ОГЛЯДИ

УДК 616.314.163-08:581./3[611.71/.72]

DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2024.4.16>**І.В. Ніколаєнко,**

аспірант кафедри загальної стоматології,
Одеський національний медичний університет,
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,
індекс 65000, coldsmail@gmail.com

О.Е. Рейзвіх,

доктор медичних наук,
завідувач науково-координаційного та патентно-інформаційного відділу,
Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України»,
вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026,
olgareyzvikh@gmail.com

М.Т. Христова,

кандидат медичних наук, завуч кафедри загальної стоматології,
Одеський національний медичний університет,
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,
індекс 65000, milyucya3007@gmail.com

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ АПІКАЛЬНИМ ПЕРІОДОНТИТОМ, СТАНОМ КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ ТА СИСТЕМНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Періодонтит – це захворювання, що виникає в тканинах періодонту під впливом різних чинників і проявляється локальним запаленням, яке може призвести до пошкодження зв'язувального апарату зуба, резорбції періапікальної кістки і навіть до втрати зуба. Чинники, що здатні спричинити захворювання періодонту, досить різноманітні: інфекційні або токсичні агенти, травматичні або хімічні ураження. У ділянці пошкодження накопичуються медіатори запалення (гістамін, серотонін, ацетилхолін тощо), а також тканинні протеолітичні ферменти, які поряд з іншими альтеративними змінами запускають механізм розвитку запальної реакції. Як місцева інфекція, патогени та їх продукти в періапікальних тканинах, а також запальні цитокіни, що виробляються в зоні періапікального ураження, потрапляють у загальний кровообіг, запускаючи системні імунні відповіді та призводячи до розвитку або ускладненню різних типів системних захворювань. Таким чином, апікальний періодонтит може бути пов'язаний із системним захворюванням, а не лише розглядатися

як локальне захворювання того чи іншого зуба. Крім того, наявність у деяких пацієнтів хронічних запальних захворювань може впливати на характер та прогноз розвитку апікального періодонтиту. Питання зв'язку між апікальним періодонтитом і системними захворюваннями залишається недостатньо вивченим. Глибоке розуміння цієї проблеми вкрай важливе як для стоматологів, так і для лікарів інших спеціальностей для вміння вчасно усунути можливі фактори ризику та сприяти загоєнню апікального періодонтиту, позитивно вплинути на розвиток і терапію системного захворювання. **Мета роботи.** Виконати аналіз наукових публікацій щодо вивчення взаємозв'язку апікального періодонтиту зубів у пацієнтів різного віку з системними захворюваннями. **Матеріали та методи.** Проведено аналіз публікацій баз даних Web of Science, SpringerOpen, Structure (NCBI), HINARI, PubMed, Scopus, Google scholar з використанням комбінації ключових слів: «апікальний періодонтит», «деструктивні форми апікального періодонтиту», «соматичні захворювання», «apical periodontitis», «periapical inflammation», «periapical pathology». Критерії пошуку по роках – 2010–2024 рр. Журнали та інші джерела, присвячені питанням клінічної стоматології, ендодонтії, терапевтичної стоматології, загальносоматичної патології, автореферати та дисертаційні роботи були вивчені вручну з метою пошуку відповідних публікацій.

Ключові слова: хронічний періодонтит, системні захворювання, кістковий метаболізм, запалення.

І.В. Nikolaienko,

Post-graduate Student of the Department
of General Dentistry,
Odessa National Medical University,
Valikhovsky Lane, 2, Odessa, Ukraine, postal code 65000,
coldsmail@gmail.com

О.Е. Reyzvikh,

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of the Scientific Coordination
and Patent Information Department,
State Establishment «The Institute of Stomatology
and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical
Science of Ukraine»,
11 Risheliyevska street, Odessa, Ukraine, postal code 65026,
olgareyzvikh@gmail.com

М.Т. Khrystova,

Candidate of Medical Sciences, Head Teacher
of the Department of General Dentistry,
Odessa National Medical University,
Valikhovsky Lane, 2, Odessa, Ukraine, postal code 65000,
milyucya3007@gmail.com

THE RELATIONSHIP BETWEEN APICAL PERIODONTITIS, BONE METABOLISM AND SYSTEMIC DISEASES (LITERATURE REVIEW)

*Periodontitis is a disease that occurs in periodontal tissues under the influence of various factors and is manifested by local inflammation, which can lead to damage to the connective tissue of the tooth, resorption of the periapical bone and even tooth loss. Factors that can cause periodontal disease are quite diverse: infectious or toxic agents, traumatic or chemical lesions. Inflammatory mediators (histamine, serotonin, acetylcholine, etc.) accumulate in the area of amage, as well as tissue proteolytic enzymes, which, along with other alterative changes, trigger the mechanism of the inflammatory reaction. As a local infection, pathogens and their products in the periapical tissues, as well as inflammatory cytokines produced in the periapical lesion area, enter the general circulation, triggering systemic immune responses and leading to the development or complication of various types of systemic diseases. Thus, apical periodontitis may be associated with a systemic disease, and not only be considered as a local disease of a particular tooth. In addition, the presence of chronic inflammatory diseases in some patients may affect the nature and prognosis of the development of apical periodontitis. The issue of the relationship between apical periodontitis and systemic diseases remains insufficiently studied. A deep understanding of this problem is extremely important for both dentists and doctors of other specialties to be able to eliminate possible risk factors in time and promote the healing of apical periodontitis, positively influence the development and therapy of a systemic disease. **The aim of the study** is to analyze scientific publications on the study of the relationship between apical periodontitis of teeth in patients of different ages with systemic diseases. **Materials and methods.** An analysis of publications in the Web of Science, SpringerOpen, Structure (NCBI), HINARI, PudMed, Scopus, Google scholar databases was conducted using a combination of keywords: "apical periodontitis", "destructive forms of apical periodontitis", "somatic diseases", "apical periodontitis", "periapical inflammation", "periapical pathology". Search criteria by year – 2010-2024. Journals and other sources devoted to clinical dentistry, endodontics, therapeutic dentistry, general somatic pathology, abstracts and dissertations were manually studied to find relevant publications.*

Key words: chronic periodontitis, systemic diseases, bone metabolism, inflammation.

Періодонт – міцна зв'язка, яка вивповнює періодонтальну щілину та утримує зуб у кістковій комірці. Зв'язковий апарат зуба виконує опорно-утримувальну, амортизувальну, пропріоцептивну, трофічну та репаративну функції. Періодонт складається зі щільної волокнистої оформленої (зв'язка) та пухкої волокнистої неоформленої сполучної тканини, яка заповнює простори між зв'язками. Разом із волокнами періодонт містить також і значну кількість основної речовини, яка

займає до 65 % об'єму міжклітинної речовини. Основна речовина періодонту містить глікозаміноглікани, глікопротеїди та до 70 % води. Клітинний склад періодонту представлений фібробластами, остеобластами та цементобластами. Також в періодонті зустрічаються епітеліальні клітини (острівці Маляссе). Під впливом патогенних чинників ці клітини можуть бути причиною розвитку патологічних процесів (кісти, пухлини). Для періодонта характерне інтенсивне кровопостачання, він добре іннервований як аферентними, так і еферентними нервовими волокнами [1].

Апікальний періодонтит (АП) визначається як запальний процес структур періодонту, що індукується некрозом пульпи та пенетрацією інфікованого і токсичного контенту системи кореневих каналів зубів крізь апікальний отвір. Відомо, що найбільшу небезпеку для здоров'я людини становлять деструктивні форми хронічного апікального періодонтиту, які є потенціальними осередками одонтогенної інфекції та знижують імунологічний захист організму, що призводить до гнійно-запальних ускладнень [2, 3, 4, 5].

Розвитку АП можуть сприяти різні первинні фактори, включаючи активні форми карієсу зубів, травми або оперативні стоматологічні втручання, але основною його причиною є інфекція пульпи. До інших етіологічних факторів відносяться переломи зуба, ятрогенні процедури або будь-які обставини, які дозволяють бактеріям проникнути всередину тканини пульпи [2]. Бактерії та токсини, які вони виділяють, а також інші речовини, як імунологічні агенти, призводять до запальної реакції в навколореневої зв'язці, викликаючи прогресування навколореневого запалення [6]. Цей запальний процес включає залучення запальних клітин із вивільненням ферменту, інтерлейкіну, продукцію та активацію резорбтивних клітин кістки, що призводить до резорбції періапікальної альвеолярної кістки [7, 8, 9, 10]. Таким чином, поширення цих модуляторів запалення може запустити імунологічну відповідь і вплинути на системний стан пацієнта [11, 12, 13]. Навпаки, системні захворювання також можуть модулювати запальну відповідь на локалізоване ураження, посилюючи деструкцію періапікальних тканин [14, 15]. Вивчали можливий зв'язок між звичками куріння та ендодонтичною інфекцією. однак отримано суперечливі результати [14]. Деякі системні захворювання можуть сприяти більш інтенсивному запаленню, що призводить до збільшення втрати кісткової тканини та затримки процесу загоєння апікального періодонтиту [16, 17].

По-перше важливо зрозуміти взаємозв'язок захворювань пульпи та пародонту, який в першу чергу забезпечен їх тісним анатомічним та судинним зв'язком. У більш ніж 50 % випадків причиною втрати зубів є захворювання пульпи і пародонту. Деякі дослідники вважають, що дані дві групи захворювань мають етіологічний вплив на прогресування інших порушень. Коли продукти розпаду пульпи досягають оточуючого пародонта, може виникнути швидка запальна відповідь, яка характеризується втратою кісткової тканини, рухливістю зубів і іноді утворенням нориці. Захворювання пародонту прогресують повільно, і можуть викликати атрофію пульпи зуба. Дослідження показали, що пародонтит характеризується наявністю локального запалення або ішемічного некрозу тканин, зменшенням кількості клітин, резорбцією, фіброзом і коагуляційним некрозом. Дистрофічна кальцифікація може викликати деградацію пульпи та подальший розвиток пародонтального захворювання. До всього іншого, маніпуляції в області пародонту, такі як кюретаж, використання препаратів місцевої дії, пошкодження ясен, можуть прискорити запалення пульпи та спровокувати взаємозв'язані патологічні процеси [18].

Невилікуваний хронічний періодонтит зуба часто стає джерелом хронічної інтоксикації організму, як дитини, так дорослої людини, підтримує чи викликає запальні процеси в інших органах і системах – ендокардити, ревматичні артрити, нефрити, тонзиліти, тощо. Дослідження, проведені J. Petersen із співавторами виявили, що апікальний періодонтит без відповідного ефективного лікування сприяє атеросклеротичному ураженню судин та є фактором ризику розвитку ішемічної хвороби серця [19].

За останні кілька років з'явився термін ендодонтична медицина для визначення зв'язку між періапикальними ураженнями та системними захворюваннями [14, 15].

За даними дослідників поширеність АП була більшою у людей із системним захворюванням 63 %, порівняно зі здоровими людьми – 48 % [20, 21].

У хворих на остеопороз (ОП) поширеність періапикальних уражень значно вища. У них водночас спостерігається патологія з боку тканин пародонту. Це цілком зрозуміло, тому що кісткова тканина у них менш мінералізована і тому більше страждає при запаленні [22]. Інші автори вважають, що висока поширеність АП у зубах, які раніше були ендодонтично ліковані у пацієнтів з ОП підкреслює можливий зв'язок між дина-

мікою загоєння захворювання після лікування та ліками, які пацієнти приймали [23].

ОП є поширеним системним захворюванням кісток у людей різного віку, що характеризується низьким рівнем мінеральної щільності кісток і погіршенням структури кісток [24, 25]. ОП і остеопенія – важлива проблема охорони здоров'я в усьому світі і складають 19,7 % і 40,4 % відповідно. Рівень поширеності вище в країнах, що розвиваються – 22,1 % порівняно з розвинутими країнами – 14,5 %. Що стосується поширеності за ознакою статі, ОП та остеопенія вражають 10,6 % та 44,8 % чоловіків відповідно. Серед жінок ці показники становлять 24,8 % для ОП і 39,4 % для остеопенії, причому жінки в постменопаузі демонструють вищу поширеність (27,4 % і 42,1 %) [26, 27]. Баланс між активністю остеокластів і остеобластів є важливим для відновлення кісток, відповідно порушення цього балансу сприяють розвитку ОП [28]. Гормональні зміни під час менопаузи, особливо зниження синтезу естрогену та збільшення певних гормонів, таких як фолікулостимулюючі гормони гіпофіза призводять до прискореної втрати кісткової маси, зміни метаболізму кальцію та підвищеного ризику ОП [8, 23].

При проведенні експериментальних досліджень на моделі оварієктомії показано, що дефіцит естрогену відіграє ключову роль у патогенезі періапикального ураження шляхом посилення експресії генів NLRP3/caspase-1/IL-1 β та RANKL [29], що призводить до посилення періапикальної резорбції кістки. Вважається, що порушення системного запального стану у пацієнтів з ОП є основною причиною дисбалансу між періапикальними остеокластами та остеобластами, що індукує апоптоз остеокластів [30]. Lucisano та ін. виявили патогенні мікроорганізми в слині, а також більшу втрату періапикальної кісткової тканини у мишей з оварієктомією порівняно з контрольною групою, що вказує на те, що зниження естрогену посилює розвиток періапикальних уражень шляхом зміни мікробіоти в слині [31]. Подібним чином Gomes-Filho та ін. моделювали вплив естрогену шляхом введення ралоксифену мишам з оварієктомією та виявили, що цей препарат здатний пригнічувати вироблення місцевих регуляторів остеокластогенезу та ангіогенезу, спричинених дефіцитом естрогену під час розвитку АП [32].

Загалом вважається, що ОП демонструє односпрямований зв'язок із АП. ОП збільшує частоту АП та естрогену, що пов'язує ці захворювання. Однак, наскільки нам відомо, докази цього висно-

вку обмежені. Для підтвердження цього висновку потрібні більш надійні епідеміологічні дані.

Таким чином, ОП є багатофакторним захворюванням, при якому значення мають: вік, стать, рівень споживання кальцію і вітаміну D, фізична активність, спадкові фактори, наявність есенціальної артеріальної гіпертензії та ін. [33, 34, 35]. Докази свідчать про те, що спричинена запаленням втрата кісткової тканини при ОП може погіршити хронічний АП, і навпаки [27].

Јakovljević та співавтори [38] продемонстрували наявність слабого зв'язку між апікальним періодонтитом і серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). У систематичному огляді Koletsis та співавтори, аналіз отриманих даних показав, що пацієнти з хронічною ендодонтичною інфекцією мали в 1,38 рази більший ризик діагностики ССЗ порівняно з пацієнтами без інфекції [39]. Aleksandra Kimak та співавтори вказують на суттєву залежність між наявністю хронічного апікального запалення та ризиком виникнення коронарної хвороби серця. Науковці визначали залежність між розміром осередку хронічного апікального періодонтиту та рівнем біологічних маркерів запалення: С-реактивного протеїну, інтерлейкіну-6, та ФНП-а; а також рівнем ліпідів та ліпопротеїдів (LpPLA2, apoAI, apoB) [40].

Цукровий діабет (ЦД) є одним із найпоширеніших метаболічних розладів. ЦД характеризується гіперглікемією, що призводить до труднощів загоєння ран, системних і місцевих проявів в порожнині рота, які безпосередньо впливають на цілісність пульпи зуба [41]. Експериментальні та клінічні дослідження продемонстрували більш високу поширеність періапікальних уражень у пацієнтів з ЦД [36, 37]. Автори вивчали вплив ЦД на резорбцію періапікальної кістки та реакцію таких пацієнтів на стоматологічне втручання, а також проаналізовано його етіологію та патогенез на молекулярному рівні. Пульпа зубів пацієнтів із ЦД має тенденцію до обмеження зубного колатерального кровообігу, порушення імунної відповіді, підвищеного ризику інфікування (особливо анаеробною патогенною флорою) або некрозу, а також випадкової тенденції до некрозу пульпи, спричиненого ішемією. В той же час гіперглікемія є провокаційним фактором для резорбції кістки, пригнічуючи диференціювання остеобластів і зменшуючи відновлення кістки [16].

У хворих на ЦД типу 2, що потребують лікування з приводу хронічного гранулюючого періодонтиту прослідковується зниження бактери-

цидної активності лізоциму, рівня секреторного імуноглобуліну А в ротовій рідині та кількості CD 4+ CD 8+ клітин в периферичній крові на рівні зубоальвеолярного сегменту та зменшення кількості лімфоцитів в біоптатах [42].

Ці напрями наукових досліджень відкрили нові шляхи для вивчення зв'язку між іншими системними захворюваннями та ендодонтичною інфекцією. У цьому сенсі інші розлади, такі як хронічне захворювання нирок, цироз печінки, прееклампися, гіпоестрогенія, порушення згортання крові, також вважаються пов'язаними з апікальним періодонтитом, хоча ці зв'язки все ще не настільки вивчені [43, 44].

Іншими дослідженнями доведено високий рівень зв'язку між герпесвірусами та маргінальним пародонтитом, але не підтверджено зв'язку з АП незважаючи на численні дослідження, які вказують на високу поширеність герпесвірусів у зразках апікального періодонтиту [45]. Роль Herpesviruses у патогенезі апікального періодонтиту після ендодонтичного лікування ускладненого карієсу не з'ясована.

Обнадійливі результати були отримані в останньому проспективному дослідженні, в якому автори вивчали вплив лікування кореневих каналів на рівень високочутливого С-реактивного білка (hsCRP) у дорослих з АП. Автори прийшли до висновку, що лікування кореневих каналів знижує рівень сироваткового CRP в осіб з АП, припускаючи, що лікування кореневих каналів може впливати на запалення в організмі людини [46].

Автори вивчали взаємозв'язок між спадковістю та різними факторами навколишнього середовища із схильністю до розвитку АП. Питання залишається недостатньо з'ясованим. Деякі результати показали, що носії специфічних генотипів і алелів поліморфізму гена фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α) -308 G > A та інтерлейкіну 1-бета (IL-1 β) + 3954 C/T більш сприйнятливі до різних форм АП. Але, за думкою дослідників, їх висновки слід інтерпретувати з обережністю. Жоден ген-кандидат не може бути ідентифікований як остаточний фактор генетичного ризику або захисний фактор для розвитку та прогресування АП [47].

В систематичному огляді Aminoshariae et al., автори оцінювали вплив різних системних захворювань на якість та терміни періапікального загоєння та «виживання» зубів після ендодонтичного лікування [48]. Були проведені дослідження, що оцінювали вплив ВІЛ на стан ендодонтично пролікованих зубів та вірогідність розвитку апі-

кального періодонтиту. Зв'язок не було виявлено. Ендодонтична терапія не протипоказана ВІЛ-інфікованим пацієнтам, хоча тривалість лікування та час до повного одужання може тривати довше у деяких із цих пацієнтів [49]. Gama T.G. та співавтори дослідили клітинний профіль та набір імунологічних маркерів при хронічному АП у пацієнтів, що мають статус ВІЛ-інфікованих та підлягають інтенсивній антиретровірусній терапії. В той же час було встановлено, що немає статистично значущих відмінностей клітинного профілю та експресії імунологічних маркерів при хронічному апікальному періодонтиті між ВІЛ-інфікованими та неінфікованими пацієнтами, яким проводиться високоактивна антиретровірусна терапія (ВААРТ).

Guerrero-Gironés et al. оцінили зв'язок між периапікальною патологією та аутоімунними захворюваннями та показали, що периапікальні ураження були пов'язані з трьома аутоімунними захворюваннями (цукровий діабет 1-го типу, ревматоїдний артрит і запальні захворювання кишківника), хоча більшість досліджень повідомляють про статистично незначущі зв'язки [50].

Існує гіпотеза, що використання імуносупресивних засобів призводить до ослаблення резистентності внаслідок зниження системної кількості лейкоцитів, таким чином збільшуючи ризик опортуністичної інфекції порожнини рота та сприйнятливості до АП [51]. Інші автори [52] провели дослідження на тваринах і припустили, що тривале застосування імуносупресивних засобів до опромінення пульпи значною мірою пригнічує запальне розширення АП. Teixeira та ін. [53] показали, що використання імуносупресивних агентів не загострює і не зменшує периапікальну запальну деструкцію.

Вищевикладене обґрунтовує безперервний пошук ефективних методів профілактики, діагностики та лікування АП, які були б, з одного боку, спрямовані на максимальне збереження зуба, а з іншого – на радикальне усунення осередку інфекції. Враховуючи суперечливі данні вивчених дослідження, ми не можемо стверджувати, що пацієнти з системними захворюваннями мають більшу схильність до розвитку навколореневих уражень або що успіх ендодонтичного лікування у цих пацієнтів є «під загрозою». В той же час, враховуючи патогенез розвитку АП та його ускладнень, вважаємо подальше вивчення цієї проблеми, а також підвищення якості ендодонтичного лікування періодонтиту актуальним завданням сучасної стоматології.

Література:

1. Терапевтична стоматологія: Підручник: У 4 т. – Т. 3. Захворювання пародонта / М.Ф. Данилевський та ін. Київ : Медицина, 2008. 616 с.
2. Siqueira J.F. Jr., Rôças I.N. Present status and future directions: Microbiology of endodontic infections. *Int Endod J.* 2022. № 55(3). P. 512-530. doi: 10.1111/iej.13677.
3. Батіг В.М., Іваніцька О.В., Борисенко А.В., Линовицька О.В. Ефективність лікування хронічного періодонтиту з використанням депофорезу. *Буковинський медичний вісник.* 2017. № 21(1). С. 16–20.
4. Ган І.В. Лікування хворих на хронічний періодонтит з набутою широкою верхівкою кореня зуба. Актуальні проблеми сучасної медицини: *Вісник української медичної стоматологічної академії.* 2018. Том 18, Випуск 3 (63). С. 295-300.
5. Amaranath B.J., Das N., Gupta I., Gupta R., John B., Devi M.P. Types of bone destruction and its severity in chronic periodontitis patients with tobacco smoking habit using periapical radiographs and transgingival probing: A cross-sectional study. *J Indian Soc Periodontol.* 2020 Jan-Feb;24(1):20-25. doi: 10.4103/jisp.jisp_212_19
6. Jhajharia K., Parolia A., Shetty K.V., Mehta L.K. Biofilm in endodontics: A review. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2015. № 5(1). P. 1-12. doi: 10.4103/2231-0762.151956
7. Jakovljevic A., Ideo F., Jacimovic J., Aminoshariae A., Nagendrababu V., Azarpazhooh A., Cotti E. The Link Between Apical Periodontitis and Gastrointestinal Diseases-A Systematic Review. *J Endod.* 2023. № 49(11). P. 1421-1431. doi: 10.1016/j.joen.2023.07.024.
8. López-López J., Castellanos-Cosano L., Estrugo-Devesa A., Gómez-Vaquero C., Velasco-Ortega E., Segura-Egea J.J. Radiolucent periapical lesions and bone mineral density in post-menopausal women. *Gerodontology.* 2015. № 32(3). P. 195-201. doi: 10.1111/ger.12076.
9. Zhang J., Huang X., Lu B., Zhang C., Cai Z. Can apical periodontitis affect serum levels of CRP, IL-2, and IL-6 as well as induce pathological changes in remote organs? *Clin Oral Investig.* 2016. № 20(7). P. 1617–24. doi: 10.1007/s00784-015-1646-6.
10. Гончарук-Хомин М.Ю., Нестеренко М.Л. Терапевтична стоматологія: «Захворювання ендодонта – пульпіт, періодонтит». Навчально-методичний посібник до практичних занять з терапевтичної стоматології для студентів 3-го курсу стоматологічного факультету. Ужгород, 2024. 148 с.
11. Стоматологічні захворювання: терапевтична стоматологія: підручник / А.В. Борисенко та ін.; за ред. А.В. Борисенка. Київ : ВСВ «Медицина», 2017. 664 с.
12. Gomes M.S., Blattner T.C., Sant'Ana Filho M., Grecca F.S., Hugo F.N., Fouad A.F., et al. Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis. *J Endod.* 2013. № 39(10). P. 1205–17. doi: 10.1016/j.joen.2013.06.014.

13. Нормальна мікрофлора та мікрофлора при патологічних процесах порожнини рота : методичні вказівки для студентів II–III курсів за спеціальностями «Медицина», «Педіатрія», «Стоматологія» освітньо-кваліфікаційного рівня «Магістр» / упоряд. Н. І. Коваленко. Харків : ХНМУ, 2021. 52 с
14. Segura-Egea J.J., Martín-González J., Castellanos-Cosano L. Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *Int Endod J.* 2015. № 48(10). P. 933–51. doi: 10.1111/iej.12507.
15. Cintra L.T.A., Estrela C., Azuma M.M., Queiroz Í. O.A., Kawai T., Gomes-Filho J.E. Endodontic medicine: interrelationships among apical periodontitis, systemic disorders, and tissue responses of dental materials. *Braz Oral Res.* 2018. № 32(1). P. e68. doi: 10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0068.
16. Lima S.M., Grisi D.C., Kogawa E.M., Franco O.L., Peixoto V.C., Gonçalves-Júnior J.F., et al. Diabetes mellitus and inflammatory pulpal and periapical disease: a review. *Int Endod J.* 2013. № 46(8). P. 700–9. doi: 10.1111/iej.12072.
17. Holland R., Gomes J.E.F., Cintra L.T.A., Queiroz Í. O.A., Estrela C. Factors affecting the periapical healing process of endodontically treated teeth. *J Appl Oral Sci.* 2017. № 25(5). P. 465–76. doi: 10.1590/1678-7757-2016-0464
18. Kerns D.G., Glickman G.N. Endodontic and Periodontal Interrelationships. *Cohen's Pathways of the Pulp (Tenth Edition).* 2011. № 2011. P. 655-670. DOI:10.1016/B978-0-323-06489-7.00018-7
19. Petersen J., Glaßl E.M., Nasser P., Crismani A., Luger A.K., Schoenherr E., Bertl K., Glodny B. The association of chronic apical periodontitis and endodontic therapy with atherosclerosis. *Clin Oral Investig.* 2014. № 18(7). P. 1813-23. doi: 10.1007/s00784-013-1156-3.
20. Tibúrcio-Machado C.S., Michelon C., Zanatta F.B., Gomes M.S., Marin J.A., Bier C.A. The global prevalence of apical periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J.* 2021. № 54(5). P. 712-735. doi: 10.1111/iej.13467
21. Pasqualini D., Bergandi L., Palumbo L., Borraccino A., Dambra V., et al. Association among oral health, apical periodontitis, CD14 polymorphisms, and coronary heart disease in middle-aged adults. *J Endod.* 2012. № 38(12). P. 1570-7. doi: 10.1016/j.joen.2012.08.013.
22. Katz J., Rotstein I. Prevalence of periapical lesions in patients with osteoporosis. *Experimental Dermatology.* 2019. № 10(28). P. 1122–1130. DOI:10.1111/exd.13771
23. Cadoni E., Ideo F., Marongiu G., Mezzena S., Frigau L., Mela Q., Capone A., Duncan H.F., Cotti E. Periapical status in patients affected by osteoporosis: A retrospective clinical study. *Clin Exp Dent Res.* 2022. № 8(5). P. 1068-1075. doi: 10.1002/cre2.604.
24. Витамин D и костная система. / Г.В. Гайко та ін. Київ : Книга Плюс, 2008. 176 с.
25. Shrihari K., Kour H. Narrative Review on Osteoporosis: A Silent Killer. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2024. № 18(4). RE01-RE06. DOI: 10.7860/JCDR/2024/69058.19248
26. Xiao P.L., Cui A.Y., Hsu C.J., Peng R., Jiang N., Xu X.H., Ma Y.G., Liu D., Lu H.D. Global, regional prevalence, and risk factors of osteoporosis according to the World Health Organization diagnostic criteria: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2022. № 33(10). P. 2137-2153. doi: 10.1007/s00198-022-06454-3.
27. Ye L., Cao L., Song W., Yang C., Tang Q., Yuan Z. Interaction between apical periodontitis and systemic disease (Review). *Int J Mol Med.* 2023. № 52(1). P. 60. doi: 10.3892/ijmm.2023.5263.
28. Segura-Egea J.J., Cabanillas-Balsera D., Martín-González J., Cintra L.T.A. Impact of systemic health on treatment outcomes in endodontics. *Int Endod J.* 2023. № 56(2). P. 219-235. doi: 10.1111/iej.13789.
29. Guan X., Guan Y., Shi C., Zhu X., He Y., Wei Z., Yang J., Hou T. Estrogen deficiency aggravates apical periodontitis by regulating NLRP3/caspase-1/IL-1 β axis. *Am J Transl Res.* 2020. № 15. P. 12(2):660-671.
30. Brasil S.C., Santos R.M., Fernandes A., Alves F.R., Pires F.R., Siqueira J.F. Jr, Armada L. Influence of oestrogen deficiency on the development of apical periodontitis. *Int Endod J.* 2017. № 50(2). P. 161-166. doi: 10.1111/iej.12612.
31. Lucisano M.P., da Silva R.A.B., de Sousa Pereira A.P., Romualdo P.C., Feres M., de Queiroz A.M., Nelson-Filho P., da Silva L.A.B. Alteration of the oral microbiota may be a responsible factor, along with estrogen deficiency, by the development of larger periapical lesions. *Clin Oral Investig.* 2021. № 25(6). P. 3651-3662. doi: 10.1007/s00784-020-03688-5.
32. Gomes-Filho J.E., Wayama M.T., Dornelles R.C., Ervolino E., Yamanari G.H., Lodi C.S., Sivieri-Araújo G., Dezan-Júnior E., Cintra L.T. Raloxifen modulates regulators of osteoclastogenesis and angiogenesis in an oestrogen deficiency periapical lesion model. *Int Endod J.* 2015. № 48(11). P. 1059-68. doi: 10.1111/iej.12403
33. Ye Z., Lu H., Liu P. Association between essential hypertension and bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017. № 8(40). P. 68916-68927. doi: 10.18632/oncotarget.20325.
34. Yi K.J., Kang R.M., Zhang Y.Y., Li Q. Causal relationship between circulating inflammatory factors and osteoporosis: a bidirectional Mendelian randomization study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2024. № 28(6). P. 2237-2249. doi: 10.26355/eurrev_202403_35728.
35. Xiong H., Peng B., Wei L., Zhang X., Wang L. Effect of an estrogen-deficient state and alendronate therapy on bone loss resulting from experimental periapical lesions in rats. *J Endod.* 2007. № 33(11). P. 1304-8. doi: 10.1016/j.joen.2007.07.011.

36. Nagendrababu V., Segura-Egea J.J., Fouad A.F., Pulikkotil S.J., Dummer P.M.H. Association between diabetes and the outcome of root canal treatment in adults: an umbrella review. *Int Endod J.* 2020. № 53(4). P. 455-466. doi: 10.1111/iej.13253.
37. Caplan D.J., Chasen J.B., Krall E.A., Cai J., Kang S., Garcia R.I., et al. Lesions of endodontic origin and risk of coronary heart disease. *J Dent Res.* 2006. № 85(11). P. 996–1000. doi: 10.1177/154405910608501104.
38. Jakovljevic A., Duncan H.F., Nagendrababu V., Jacimovic J., Milasin J., Dummer P.M.H. Association between cardiovascular diseases and apical periodontitis: an umbrella review. *Int Endod J.* 2020. № 53(10). P. 1374-1386. doi: 10.1111/iej.13364
39. Koletsi D., Iliadi A., Tzanetakis G.N., Vavuranakis M., Eliades T. Cardiovascular Disease and Chronic Endodontic Infection Is There an Association? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021. № 18. P. 17. doi: 10.3390/ijerph18179111.
40. Kimak A., Strycharz-Dudziak M., Bachanek T., Kimak E. Lipids and lipoproteins and inflammatory markers in patients with chronic apical periodontitis. *Lipids Health Dis.* 2015. № 14(14). P. 162. doi: 10.1186/s12944-015-0156-5.
41. Ендокринологія у стоматологічній практиці : навчальний посібник / Л. Є. Бобирьова та ін. ; за ред. Л. Є. Бобирьової, А. К. Ніколішина. Полтава : Видавець Говоров С. В., 2021. 176 с
42. Ткаченко П.І., Митченко М.П., Сідаш Ю.В. Комплексний підхід до лікування хронічного гранулюючого періодонтиту у хворих на цукровий діабет II типу. *Вісник проблем біології і медицини.* 2013, № 1(98). С. 252-256.
43. Khalighinejad N., Aminoshariae A., Kulild J.C., Sahly K., Mickel A. Association of End-stage Renal Disease with Radiographically and Clinically Diagnosed Apical Periodontitis: A Hospital-based Study. *J Endod.* 2017. № 43(9). P. 1438–41. doi: 10.1016/j.joen.2017.04.014.
44. Khalighinejad N., Aminoshariae A., Kulild J.C., Mickel A. Apical Periodontitis, a Predictor Variable for Preeclampsia: A Case-control Study. *J Endod.* 2017. № 43(10). P. 1611–4. doi: 10.1016/j.joen.2017.05.021.
45. Jakovljevic A., Andric M., Jacimovic J., Milasin J., Botero J.E. Herpesviruses in Periodontitis: An Umbrella Review. *Adv Exp Med Biol.* 2022. № 1373. P. 139-155. doi: 10.1007/978-3-030-96881-6_7
46. Poornima L., Ravishankar P., Abbott P.V., Subbiya A., Pradeep Kumar A.R. Impact of root canal treatment on high-sensitivity C-reactive protein levels in systemically healthy adults with apical periodontitis – a preliminary prospective, longitudinal interventional study. *Int Endod J.* 2021. № 54(4). P. 501-508. doi: 10.1111/iej.13444
47. Jakovljevic A., Jacimovic J., Georgiou A.C., Nikolic N., Aminoshariae A., van der Waal S.V., Nagendrababu V. Single nucleotide polymorphisms as a predisposing factor for the development of apical periodontitis-An umbrella review. *Int Endod J.* 2022. № 55(7). P. 700-713. doi: 10.1111/iej.13756
48. Aminoshariae A., Kulild J.C., Mickel A., Fouad A.F. Association between Systemic Diseases and Endodontic Outcome: A Systematic Review. *J Endod.* 2017. № 43(4). P. 514–9. doi: 10.1016/j.joen.2016.11.008
49. Tootla S., Owen C.P. A comparison of endodontic treatment outcomes between HIV-positive and HIV-negative patients. *SADJ.* 2012. № 67(7). P. 322-5.
50. Guerrero-Gironés J., Ros-Valverde A., Pecci-Lloret M.P., Rodríguez-Lozano F.J., Pecci-Lloret M.R. Association between Pulpal-Periapical Pathology and Autoimmune Diseases: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2021. № 10. P. 21. doi: 10.3390/jcm10214886
51. Nakamura K., Yamasaki M., Nishigaki N., Iwama A., Imaizumi I., Nakamura H., Kameyama Y. Effect of methotrexate-induced neutropenia on pulpal inflammation in rats. *J Endod.* 2002. № 28(4). P. 287-90. Doi: 10.1097/0004770-200204000-00007.
52. Yamasaki M., Kumazawa M., Kohsaka T., Nakamura H. Effect of methotrexate-induced neutropenia on rat periapical lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994. № 77(6). P. 655-61. Doi: 10.1016/0030-4220(94)90330-1.
53. Teixeira F.B., Gomes B.P., Ferraz C.C., Souza-Filho F.J., Zaia A.A. Radiographic analysis of the development of periapical lesions in normal rats, sialoadenectomized rats and sialoadenectomized-immunosuppressed rats. *Endod Dent Traumatol.* 2000. № 16(4). P. 154-7. doi: 10.1034/j.1600-9657.2000.016004154.x.

References:

- Danylevs'kyj, M.F., Borysenko, A.V., Politun, A.M., Antonenko, M.Ju., Sidel'nikova, L.F., & Nesyn, O.F. (2008). *Terapevtychna stomatologija: Pidručnyk: Zahvorjuvannja parodonta [Therapeutic dentistry: textbook: periodontal diseases]*. Kyi'v : Medycyna. [in Ukrainian].
- Siqueira, J.F. Jr., & Rôças, I.N. (2022). Present status and future directions: Microbiology of endodontic infections. *Int Endod J*, 55(3), 512-530. doi: 10.1111/iej.13677.
- Batig, V.M., Ivanic'ka, O.V., Borysenko, A.V., & Lynovyc'ka, O.V. (2017). Efektyvnist' likuvannja hronichnogo periodontytu z vykorystannjam depoforezu [Effectiveness of treatment of chronic periodontitis using depophoresis]. *Bukovyns'kyj medychnyj visnyk – Bukovina medical bulletin*, 21(1), 16–20. [in Ukrainian].
- Gan, I.V. (2018). Likuvannja hvoryh na hronichnyj periodontyt z nabutoju shyrokoju verhivkoju korenja zuba [Treatment of patients with chronic periodontitis with acquired broad tip of the tooth root]. *Aktual'ni problemy suchasnoi' medycyny: Visnyk ukrai'ns'koi' medychnoi' stomatologichnoi' akademii' – Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian medical dental Academy*, 18, 3(63), 295-300. [in Ukrainian].
- Amaranath, B.J., Das, N., Gupta, I., Gupta, R., John, B., & Devi, M.P. (2020). Types of bone destruc-

- tion and its severity in chronic periodontitis patients with tobacco smoking habit using periapical radiographs and transgingival probing: A cross-sectional study. *J Indian Soc Periodontol*, 24(1), 20-25. doi: 10.4103/jisp.jisp_212_19
6. Jhaharia, K., Parolia, A., Shetty, K.V., & Mehta, L.K. (2015). Biofilm in endodontics: A review. *J Int Soc Prev Community Dent*, 5(1), 1-12. doi: 10.4103/2231-0762.151956
7. Jakovljevic, A., Ideo, F., Jacimovic, J., Aminoshariae, A., Nagendrababu, V., Azarpazhooh, A., & Cotti, E. (2023). The Link Between Apical Periodontitis and Gastrointestinal Diseases-A Systematic Review. *J Endod*, 49(11), 1421-1431. doi: 10.1016/j.joen.2023.07.024.
8. López-López, J., Castellanos-Cosano, L., Estrugo-Devesa, A., Gómez-Vaquero, C., Velasco-Ortega, E., & Segura-Egea, J.J. (2015). Radiolucent periapical lesions and bone mineral density in post-menopausal women. *Gerodontology*, 32(3), 195-201. doi: 10.1111/ger.12076.
9. Zhang, J., Huang, X., Lu, B., Zhang, C., & Cai, Z. (2016). Can apical periodontitis affect serum levels of CRP, IL-2, and IL-6 as well as induce pathological changes in remote organs? *Clin Oral Investig*, 20(7), 1617-24. doi: 10.1007/s00784-015-1646-6.
10. Goncharuk-Homyn, M.Ju., & Nesterenko, M.L. (2024). *Terapevtychna stomatologija: «Zahvorjuvannja endodonta – pul'pit, periodontyt». Navchal'no-metodychnyj posibnyk do praktychnyh zanjat' z terapevtychnoi' stomatologii' dlja studentiv 3-go kursu stomatologichnogo fakul'tetu [Therapeutic dentistry: «Endodontic diseases – pulpitis, periodontitis». Educational and methodical manual for practical classes in therapeutic dentistry for 3rd-year students of the Faculty of Dentistry]. Uzhgorod. [in Ukrainian].*
11. Borysenko, A.V., Antonenko, M.Ju., Lynovyc'ka, L.V. & ta in. (2017). *Stomatologichni zahvorjuvannja: terapevtychna stomatologija: pidruchnyk [Dental diseases: therapeutic dentistry: textbook]. A.V. Borysenko (Ed). Kyi'v: VSV "Medycyna". [in Ukrainian].*
12. Gomes, M.S., Blattner, T.C., Sant'Ana, Filho, M., Grecca, F.S., Hugo, F.N., Fouad, A.F., & et al. (2013). Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis. *J Endod.*, 39(10), 1205-17. doi: 10.1016/j.joen.2013.06.014.
13. (2021). *Normal'na mikroflora ta mikroflora pry patologichnyh procesah porozhnyny rota : metod. vkaż. dlja studentiv II-III kursiv za special'nostjamy «Medycyna», «Pediatrija», «Stomatologija» osvith'o-kvalifikacijnogo rivnja «Magistr» [Normal microflora and microflora in pathological processes of the oral cavity : method. for students of the II-III courses in the specialties "Medicine", "Pediatrics", "Dentistry" of the educational qualification level "master"]. N. I. Kovalenko (Ed). Harkiv : HNNU. [in Ukrainian].*
14. Segura-Egea, J.J., Martín-González, J., & Castellanos-Cosano, L. (2015). Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *Int Endod J*, 48(10), 933-51. doi: 10.1111/iej.12507.
15. Cintra, L.T.A., Estrela, C., Azuma, M.M., Queiroz, Í.O.A., Kawai, T., & Gomes-Filho, J.E. (2018). Endodontic medicine: interrelationships among apical periodontitis, systemic disorders, and tissue responses of dental materials. *Braz Oral Res*, 32(1), e68. doi: 10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0068.
16. Lima, S.M., Grisi, D.C., Kogawa, E.M., Franco, O.L., Peixoto, V.C., Gonçalves-Júnior, J.F., & et al. (2013). Diabetes mellitus and inflammatory pulpal and periapical disease: a review. *Int Endod J*, 46(8), 700-9. doi: 10.1111/iej.12072.
17. Holland, R., Gomes, J.E.F., Cintra, L.T.A., Queiroz, Í.O.A., & Estrela, C. (2017). Factors affecting the periapical healing process of endodontically treated teeth. *J Appl Oral Sc*, 25(5), 465-76. doi: 10.1590/1678-7757-2016-0464
18. Kerns, D.G., & Glickman, G.N. (2011). Endodontic and Periodontal Interrelationships. *Cohen's Pathways of the Pulp (Tenth Edition)*, 2011, 655-670. DOI:10.1016/B978-0-323-06489-7.00018-7
19. Petersen, J., Glaßl, E.M., Nasser, P., Crismani, A., Luger, A.K., Schoenherr, E., Bertl, K., & Glodny, B. (2014). The association of chronic apical periodontitis and endodontic therapy with atherosclerosis. *Clin Oral Investig*, 18(7), 1813-23. doi: 10.1007/s00784-013-1156-3.
20. Tibúrcio-Machado, C.S., Michelin, C., Zanatta, F.B., Gomes, M.S., Marin, J.A., & Bier, C.A. (2021). The global prevalence of apical periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J*, 54(5), 712-735. doi: 10.1111/iej.13467
21. Pasqualini, D., Bergandi, L., Palumbo, L., Borraccino, A., Dambra, V., Alovise, M., Migliaretti, G., Ferraro, G., Ghigo, D., Bergerone, S., Scotti, N., Aimetti, M., & Berutti, E. (2012). Association among oral health, apical periodontitis, CD14 polymorphisms, and coronary heart disease in middle-aged adults. *J Endod*, 38(12), 1570-7. doi: 10.1016/j.joen.2012.08.013.
22. Katz, J., & Rotstein, I. (2019). Prevalence of periapical lesions in patients with osteoporosis. *Experimental Dermatology*, 10(28), 1122-1130. DOI:10.1111/exd.13771
23. Cadoni, E., Ideo, F., Marongiu, G., Mezzana, S., Frigau, L., Mela, Q., Capone, A., Duncan, H.F., & Cotti, E. (2022). Periapical status in patients affected by osteoporosis: A retrospective clinical study. *Clin Exp Dent Res*, 8(5), 1068-1075. doi: 10.1002/cre2.604.
24. Gajko, G.V. & ta in. (2008). *Vitamyn D y kostnaja systema [Vitamin D and the bone system]. Kyi'v : Knyga Pljus. [in Ukrainian].*
25. Shrihari, K., & Kour, H. (2024). Narrative Review on Osteoporosis: A Silent Killer. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 18(4), RE01-RE06. DOI: 10.7860/JCDR/2024/69058.19248
26. Xiao, P.L., Cui, A.Y., Hsu, C.J., Peng, R., Jiang, N., Xu, X.H., Ma, Y.G., Liu, D., & Lu, H.D. (2022). Global, regional prevalence, and risk factors of osteoporosis

- according to the World Health Organization diagnostic criteria: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*, 33(10), 2137-2153. doi: 10.1007/s00198-022-06454-3.
27. Ye, L., Cao, L., Song, W., Yang, C., Tang, Q., & Yuan, Z. (2023). Interaction between apical periodontitis and systemic disease (Review). *Int J Mol Med*, 52(1), 60. doi: 10.3892/ijmm.2023.5263.
28. Segura-Egea, J.J., Cabanillas-Balsera, D., Martín-González, J., & Cintra, L.T.A. (2023). Impact of systemic health on treatment outcomes in endodontics. *Int Endod J*, 56(2), 219-235. doi: 10.1111/iej.13789.
29. Guan, X., Guan, Y., Shi, C., Zhu, X., He, Y., Wei, Z., Yang, J., & Hou, T. (2020). Estrogen deficiency aggravates apical periodontitis by regulating NLRP3/caspase-1/IL-1 β axis. *Am J Transl Res*, 15, 12(2), 660-671.
30. Brasil, S.C., Santos, R.M., Fernandes, A., Alves, F.R., Pires, F.R., Siqueira, J.F. Jr, & Armada L. (2017). Influence of oestrogen deficiency on the development of apical periodontitis. *Int Endod J*, 50(2), 161-166. doi: 10.1111/iej.12612.
31. Lucisano, M.P., da Silva, R.A.B., de Sousa, Pereira, A.P., Romualdo, P.C., Feres, M., de Queiroz, A.M., Nelson-Filho, P., & da Silva, L.A.B. (2021). Alteration of the oral microbiota may be a responsible factor, along with estrogen deficiency, by the development of larger periapical lesions. *Clin Oral Investig*, 25(6), 3651-3662. doi: 10.1007/s00784-020-03688-5.
32. Gomes-Filho, J.E., Wayama, M.T., Dornelles, R.C., Ervolino, E., Yamanari, G.H., Lodi, C.S., Sivieri-Araújo, G., Dezan-Júnior, E., & Cintra, L.T. (2015). Raloxifene modulates regulators of osteoclastogenesis and angiogenesis in an oestrogen deficiency periapical lesion model. *Int Endod J*, 48(11), 1059-68. doi: 10.1111/iej.12403
33. Ye, Z., Lu, H., & Liu, P. (2017). Association between essential hypertension and bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 8(40), 68916-68927. doi: 10.18632/oncotarget.20325.
34. Yi, K.J., Kang, R.M., Zhang, Y.Y., & Li, Q. (2024). Causal relationship between circulating inflammatory factors and osteoporosis: a bidirectional Mendelian randomization study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 28(6), 2237-2249. doi: 10.26355/eurrev_202403_35728.
35. Xiong, H., Peng, B., Wei, L., Zhang, X., & Wang, L. (2007). Effect of an estrogen-deficient state and alendronate therapy on bone loss resulting from experimental periapical lesions in rats. *J Endod*, 33(11), 1304-8. doi: 10.1016/j.joen.2007.07.011.
36. Nagendrababu, V., Segura-Egea, J.J., Fouad, A.F., Pulikkotil, S.J., & Dummer, P.M.H. (2020). Association between diabetes and the outcome of root canal treatment in adults: an umbrella review. *Int Endod J*, 53(4), 455-466. doi: 10.1111/iej.13253.
37. Caplan, D.J., Chasen, J.B., Krall, E.A., Cai, J., Kang, S., Garcia, R.I., & et al. (2006). Lesions of endodontic origin and risk of coronary heart disease. *J Dent Res*, 85(11), 996-1000. doi: 10.1177/154405910608501104.
38. Jakovljevic, A., Duncan, H.F., Nagendrababu, V., Jacimovic, J., Milasin, J., & Dummer, P.M.H. (2020). Association between cardiovascular diseases and apical periodontitis: an umbrella review. *Int Endod J*, 53(10), 1374-1386. doi: 10.1111/iej.13364
39. Koletsi, D., Iliadi, A., Tzanetakis, G.N., Vavuranakis, M., & Eliades, T. (2021). Cardiovascular Disease and Chronic Endodontic Infection Is There an Association? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*, 18, 17. doi: 10.3390/ijerph18179111.
40. Kimak, A., Strycharz-Dudziak, M., Bachanek, T., & Kimak, E. (2015). Lipids and lipoproteins and inflammatory markers in patients with chronic apical periodontitis. *Lipids Health Dis*, 14(14), 162. doi: 10.1186/s12944-015-0156-5.
41. Bobyr'ova L. Je. & ta in. (2021). *Endokrynologija u stomatologichnij praktyci : navchal'nyj posibnyk [Endocrinology in dental practice: a textbook]*. L. Je. Bobyr'ova, A. K. Nikolishyn (Ed). Poltava : Vydavec' Govorov S. V. [in Ukrainian].
42. Tkachenko P.I., Mytchenok M.P., & Sidash Ju.V. (2013). Kompleksnyj pidhid do likuvannja hronichnogo granuljujuchogo periodontytu u hvoryh na cukrovyj diabet II typu [A comprehensive approach to the treatment of chronic granulating periodontitis in patients with Type II diabetes mellitus]. *Visnyk problem biologii' i medycyny – Bulletin of problems of biology and medicine*, 1(98), 252-256. [in Ukrainian].
43. Khalighinejad, N., Aminoshariae, A., Kulild, J.C., Sahly, K., & Mickel, A. (2017). Association of End-stage Renal Disease with Radiographically and Clinically Diagnosed Apical Periodontitis: A Hospital-based Study. *J Endod*, 43(9), 1438-41. doi: 10.1016/j.joen.2017.04.014.
44. Khalighinejad, N., Aminoshariae, A., Kulild, J.C., & Mickel, A. (2017). Apical Periodontitis, a Predictor Variable for Preeclampsia: A Case-control Study. *J Endod*, 43(10), 1611-4. doi: 10.1016/j.joen.2017.05.021.
45. Jakovljevic, A., Andric, M., Jacimovic, J., Milasin, J., & Botero, J.E. (2022). Herpesviruses in Periodontitis: An Umbrella Review. *Adv Exp Med Biol*, 1373, 139-155. doi: 10.1007/978-3-030-96881-6_7
46. Poornima, L., Ravishankar, P., Abbott, P.V., Subbiya, A., Pradeep, & Kumar, A.R. (2021). Impact of root canal treatment on high-sensitivity C-reactive protein levels in systemically healthy adults with apical periodontitis – a preliminary prospective, longitudinal interventional study. *Int Endod J*, 54(4), 501-508. doi: 10.1111/iej.13444
47. Jakovljevic, A., Jacimovic, J., Georgiou, A.C., Nikolic, N., Aminoshariae, A., van der Waal, S.V., & Nagendrababu, V. (2022). Single nucleotide polymorphisms as a predisposing factor for the development of apical periodontitis-An umbrella review. *Int Endod J*, 55(7), 700-713. doi: 10.1111/iej.13756
48. Aminoshariae, A., Kulild, J.C., Mickel, A., & Fouad, A.F. (2017). Association between Systemic Dis-

- eases and Endodontic Outcome: A Systematic Review. *J Endod*, 43(4), 514–9. doi: 10.1016/j.joen.2016.11.008
49. Tootla, S., & Owen, C.P. (2012). A comparison of endodontic treatment outcomes between HIV-positive and HIV-negative patients. *SADJ*, 67(7), 322-5.
50. Guerrero-Gironés, J., Ros-Valverde, A., Pecci-Lloret, M.P., Rodríguez-Lozano, F.J., & Pecci-Lloret, M.R. (2021). Association between Pulpal-Periapical Pathology and Autoimmune Diseases: A Systematic Review. *J Clin Med*, 10, 21. doi: 10.3390/jcm10214886
51. Nakamura, K., Yamasaki, M., Nishigaki, N., Iwama, A., Imaizumi, I., Nakamura, H., & Kameyama, Y. (2002). Effect of methotrexate-induced neutropenia on pulpal inflammation in rats. *J Endod*, 28(4), 287-90. Doi: 10.1097/00004770-200204000-00007.
52. Yamasaki, M., Kumazawa, M., Kohsaka, T., & Nakamura, H. (1994). Effect of methotrexate-induced neutropenia on rat periapical lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 77(6), 655-61. Doi: 10.1016/0030-4220(94)90330-1.
53. Teixeira, F.B., Gomes, B.P., Ferraz, C.C., Souza-Filho, F.J., & Zaia, A.A. (2000). Radiographic analysis of the development of periapical lesions in normal rats, sialoadenectomized rats and sialoadenectomized-immunosuppressed rats. *Endod Dent Traumatol*, 16(4), 154-7. doi: 10.1034/j.1600-9657.2000.016004154.x.