

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА КОСТИ В ЗОНЕ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОПОРОЗОМ

А. Б. Аккалаев¹✉, Р. Р. Абдуллаева¹, М. Р. Алиев¹, Р. Г. Мустафаев¹, А. А. Бедоева¹, А. А. Миронова¹, В. Ф. Хугаева¹, Л. М. Кадиева², К. Х. Мунапова²

¹ Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

² Северо-Осетинский государственный университет имени К. Л. Хетагурова, Владикавказ, Россия

Системный остеопороз — один из наиболее значимых системных факторов, способных ухудшать качество костной ткани и влиять на условия остеоинтеграции дентальных имплантатов. Увеличение числа пациентов старших возрастных групп, нуждающихся в имплантологическом лечении, определяет высокую клиническую значимость предоперационной оценки состояния костного ложа у этой категории больных. Целью исследования было оценить клинко-морфологические особенности костной ткани в зоне дентальной имплантации у пациентов с остеопорозом и определить их связь с первичной стабильностью имплантатов и ранней маргинальной ремоделяцией кости. В проспективное пилотное исследование включены 84 пациента 55–75 лет, которым планировали выполнить имплантацию в области премоляров и моляров верхней и нижней челюсти: 42 с подтвержденным системным остеопорозом и 42 без признаков остеопороза. Всем пациентам выполняли КЛКТ с определением плотности кости и типа кости по Lekholm и Zarb; в подгруппе из 32 пациентов проводили гистологический и гистоморфометрический анализ костных биоптатов. Первичную стабильность оценивали методом резонансно-частотного анализа, клиническое наблюдение проводили через 2, 6 и 12 месяцев. У пациентов с остеопорозом чаще выявляли типы кости D3–D4, более низкие значения плотности кости и коэффициента стабильности имплантатов (ISQ), а также снижение объемной доли костной ткани (BV/TV), истончение трабекул и повышение отношения RANKL/OPG. Установлена положительная корреляция между BV/TV, рентгенологической плотностью кости и первичной стабильностью имплантатов. Системный остеопороз ухудшает качество костного ложа, что требует индивидуализации протокола имплантации и комплексной предоперационной оценки.

Ключевые слова: дентальная имплантация, остеопороз, качество костной ткани, гистоморфометрия, первичная стабильность имплантатов, конусно-лучевая компьютерная томография

Вклад авторов: А. Б. Аккалаев — концепция и дизайн исследования, научное руководство, редактирование рукописи; Р. Р. Абдуллаева, М. Р. Алиев, Р. Г. Мустафаев — сбор клинического материала, анализ литературы, подготовка текста; А. А. Бедоева, А. А. Миронова, В. Ф. Хугаева — морфологическая обработка материалов, анализ и статистическая обработка результатов; Л. М. Кадиева, К. Х. Мунапова — клиническое сопровождение пациентов, оформление материалов, подготовка рукописи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 2 от 12 февраля 2026 г.). Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, выполнение диагностических и инвазивных процедур, а также на обработку персональных данных.

✉ **Для корреспонденции:** Альберт Борисович Аккалаев
ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, 362019, Россия; asp358888@yandex.ru

Статья получена: 19.03.2026 **Статья принята к печати:** 15.04.2026 **Опубликована онлайн:** 25.04.2026

DOI: 10.24075/vrgmu.2026.017

Авторские права: © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ASSESSMENT OF BONE QUALITY IN THE DENTAL IMPLANTATION ZONE IN PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS

Akkalaev AB¹✉, Abdullaeva RR¹, Aliev MR¹, Mustafaev RG¹, Bedoeva AA¹, Mironova AA¹, Khugaeva VF¹, Kadieva LM², Munapova KKh²

¹ North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

² Khetagurov North Ossetian State University, Vladikavkaz, Russia

Systemic osteoporosis is one of the most significant systemic factors capable of worsening bone tissue quality and affect osseointegration of dental implants. The increase in the number of patients of older age groups in need of implant treatment determines high clinical significance of preoperative assessment of the implant bed condition in this category of patients. The study aimed to assess clinical and morphological features of bone tissue in the dental implantation zone in patients with osteoporosis and determine the correlation of those with the primary stability of implants and early marginal bone remodeling. A total of 84 patients aged 55–75 were included in a prospective pilot study, who were planned for implantation in the areas of maxillary and mandibular premolars and molars: 42 with the confirmed systemic osteoporosis and 42 having no signs of osteoporosis. All the patients underwent CBCT with the bone quality and type determination in accordance with the Lekholm and Zarb classification; histological and histomorphometric analysis of bone biopsy specimens was performed in a subgroup of 32 patients. Primary stability was assessed by the resonance frequency analysis; clinical monitoring was conducted after 2, 6, and 12 months. The D3–D4 type bones were more often found in patients with osteoporosis, along with lower bone density and implant stability quotient (ISQ) values, reduced bone volume fraction (BV/TV), trabecular thinning, and increased RANKL/OPG ratio. There was a positive correlation between the BV/TV, radiological bone density, and primary stability of implants. Systemic osteoporosis degrades the implant bed quality, therefore, the implantation protocol personalization and comprehensive preoperative assessment are required.

Keywords: dental implantation, osteoporosis, bone quality, histomorphometry, primary implant stability, cone-beam computed tomography

Author contribution: Akkalaev AB — study concept and design, academic advising, manuscript editing; Abdullaeva RR, Aliev MR, Mustafaev RG — clinical material collection, literature review, manuscript writing; Bedoeva AA, Mironova AA, Khugaeva VF — morphological material processing, analysis and statistical processing of the results; Kadieva LM, Munapova KKh — clinical support of patients, preparation of materials, manuscript writing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the North Ossetian State Medical Academy (protocol No. 2 dated 12 February 2026). All the subjects submitted the informed consent for participation in the study, diagnostic and invasive procedures, and personal data processing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Albert B. Akkalaev
Pushkinskaya, 40, Vladikavkaz, 362019, Russia; asp358888@yandex.ru

Received: 19.03.2026 **Accepted:** 15.04.2026 **Published online:** 25.04.2026

DOI: 10.24075/brsmu.2026.017

Copyright: © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Дентальная имплантация прочно заняла место одного из базовых методов ортопедической реабилитации пациентов с частичной и полной утратой зубов. Высокая клиническая эффективность имплантологического лечения обуславливает необходимость точной оценки состояния реципиентного костного ложа, включая его морфологические характеристики и рентгенологическую плотность [1, 2].

Количественную оценку плотности костной ткани челюстей рассматривают как важный этап предоперационного планирования, позволяющий прогнозировать первичную стабильность имплантата и риск ранних осложнений [3]. Одним из наиболее значимых системных факторов, способных ухудшать качество костной ткани, является остеопороз, сопровождающийся снижением минеральной плотности кости и нарушением ее микроструктуры [4].

Качество костной ткани определяется не только объемом кости, но и соотношением кортикального и трабекулярного компонентов, степенью минерализации и активностью ремоделирования. Морфологическая оценка результатов имплантации показывает, что особенности микроструктуры кости существенно влияют на течение остеоинтеграции [5]. В клинической практике для ориентировочного определения типа кости широко используют классификацию Lekholm и Zarb, связывающую рентгенологическую картину и хирургические характеристики костного ложа [6].

По мере старения населения и увеличения числа пациентов с постменопаузальным и сенильным остеопорозом проблема выбора оптимального протокола имплантации становится все более актуальной. Вопрос о влиянии системного остеопороза на выживаемость имплантатов, маргинальную потерю кости и ранние этапы остеоинтеграции остается дискуссионным, что подтверждается данными систематических обзоров и метаанализов [7, 8].

Современные представления о качестве кости включают анализ гистоморфометрических параметров: объемной доли костной ткани, толщины трабекул, их количества и межтрабекулярного расстояния. Сопоставление морфометрических показателей с клинической и лучевой оценкой позволяет точнее характеризовать несущую способность костного ложа [9]. Дополнительные возможности для предоперационной стратификации риска дает компьютерно-томографическая модификация классификации качества челюстной кости [10].

Важным звеном патогенеза остеопороза является нарушение баланса ремоделирования кости, включая изменения системы RANK/RANKL/OPG и снижение эффективности костеобразования. Морфологические и гистоморфометрические исследования в имплантологии подтверждают значимость этих изменений для формирования стабильного контакта между имплантатом и костью [11]. По данным современных метаанализов, даже при высокой общей выживаемости имплантатов у пациентов с остеопорозом требуется более тщательный анализ факторов риска ранней маргинальной ремоделиации кости [12].

Цель исследования — провести клинимоρφологическую оценку качества костной ткани в зоне дентальной имплантации у пациентов с системным остеопорозом и определить взаимосвязь морфологических характеристик кости с показателями первичной стабильности имплантатов и ранними результатами их функционирования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное сравнительное пилотное исследование 84 пациентов старшей возрастной группы, которым планировали дентальную имплантацию в области премоляров и моляров верхней и нижней челюсти. Возрастной диапазон 55–75 лет был выбран с учетом максимальной клинической распространенности постменопаузального и сенильного остеопороза; при интерпретации результатов использовали возрастной подход ВОЗ, согласно которому основной клинический интерес представляли пациенты пожилого возраста (60–74 года), а включение пациентов 55–59 и 75 лет отражало реальный поток обращаемости. Основную группу составили 42 пациента с подтвержденным постменопаузальным или сенильным остеопорозом по данным двухэнергетической рентгеновской денситометрии ($T\text{-score} \leq -2,5$), группу сравнения — 42 пациента без признаков системного остеопороза. Пол пациентов учитывали как клиническую характеристику, однако отдельный гендер-стратифицированный анализ в рамках пилотного дизайна не проводили; аналогично фармакотерапию остеопороза не выделяли в самостоятельный фактор стратификации, что учитывали при интерпретации результатов.

Во всех случаях перед планированием имплантации выполняли конусно-лучевую компьютерную томографию. Исследование включало только боковые отделы верхней и нижней челюсти; локализацию имплантации учитывали при анализе, однако отдельный стратифицированный анализ по челюстям не проводили ввиду ограниченного объема выборки. Анализировали высоту и ширину альвеолярного гребня, толщину кортикальной пластинки, рентгенологическую плотность кости в зоне предполагаемой имплантации и тип кости по классификации Lekholm и Zarb [6, 10]. Плотность кости измеряли в стандартизированных областях интереса в центре планируемого имплантата, исключая зоны артефактов.

В подгруппе из 32 пациентов (18 с остеопорозом и 14 без остеопороза) при формировании ложа под имплантат производили забор цилиндрического костного фрагмента диаметром 2,0–2,5 мм с помощью тrefин-сверла. Биоптаты фиксировали в 10%-м нейтральном формалине, проводили стандартную декальциацию, заливку в парафин и изготовление серийных продольных срезов. Окраску выполняли гематоксилином и эозином, а также по Массону.

Гистоморфометрическое исследование включало определение объемной доли костной ткани (BV/TV), толщины трабекул, их числа на единицу длины, межтрабекулярного расстояния, площади остеоидной ткани и относительного количества остеокластов. Дополнительно выполняли иммуногистохимическое исследование с использованием антител к остеокальцину и белкам системы RANK/RANKL/OPG [9, 11].

Установку имплантатов проводили по стандартному хирургическому протоколу с соблюдением принципов атравматичной хирургии и постоянным охлаждением инструмента. Под стандартным протоколом понимали последовательное препарирование ложа пилотным сверлом с последующим поэтапным расширением в соответствии с клинической ситуацией и рекомендациями производителя. В участках кости D1–D2 выполняли полный протокол сверления, тогда как при кости D3–D4 допускали умеренное недопрепарирование завершающего

этапа для повышения первичной стабильности. Длину и диаметр имплантата подбирали индивидуально по данным КЛКТ и параметрам альвеолярного гребня; сравнительная оценка различных имплантационных систем и характеристик поверхности не входила в задачи настоящей работы. Первичную стабильность оценивали методом резонансного частотного анализа с регистрацией показателя ISQ в вестибуло-оральном и мезиодистальном направлениях и расчетом среднего значения.

Клиническое наблюдение осуществляли через 2, 6 и 12 месяцев после установки имплантатов. Контроль через 2 месяца был выбран для ранней оценки заживления мягких тканей, признаков воспаления и начальной стабильности до этапа функциональной нагрузки; сроки 6 и 12 месяцев использовали для оценки ранней маргинальной ремоделиации кости и клинического функционирования имплантатов. Оценивали наличие боли, признаков воспаления периимплантатных тканей, подвижности имплантата, состояние слизистой оболочки и маргинальную потерю кости по данным прицельной внутриротовой рентгенографии.

Статистическую обработку результатов выполняли методами вариационной статистики. Нормальность распределения проверяли критерием Шапиро–Уилка. Для количественных показателей рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение; при нормальном распределении различия между группами оценивали с использованием *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок, при ненормальном — *U*-критерия Манна–Уитни. Категориальные признаки сравнивали с помощью критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера. Корреляционный анализ проводили с расчетом коэффициентов Пирсона или Спирмена в зависимости от распределения данных. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ показал, что у пациентов основной группы доля участков с типом кости D3–D4 достигала 78,6%, тогда как в группе сравнения этот показатель составлял 42,9%. Среднее значение рентгенологической плотности кости в зоне имплантации, выраженное в единицах Хаунсфилда (HU), составило 452 ± 118 у пациентов с остеопорозом против 721 ± 146 в группе сравнения ($p < 0,001$). Средний показатель коэффициента стабильности имплантатов (ISQ) также был ниже в основной группе — $62,3 \pm 5,1$ против $71,4 \pm 4,3$ соответственно ($p < 0,001$).

Гистологическое исследование биоптатов подтвердило наличие типичных для остеопороза изменений микроструктуры кости: истончения и местами прерывистости трабекул, увеличения межтрабекулярных пространств, появления резорбционных лакун и микротрещин. По данным гистоморфометрии, объемная доля костной ткани (BV/TV) у пациентов с остеопорозом составляла $21,3 \pm 4,2\%$, тогда как в группе сравнения — $32,7 \pm 5,1\%$ ($p < 0,001$). Одновременно отмечались уменьшение толщины трабекул и увеличение межтрабекулярного расстояния.

Иммуногистохимический анализ показал снижение экспрессии остеокальцина у пациентов основной группы, а также увеличение отношения RANKL/OPG, что свидетельствовало о смещении баланса ремоделирования в сторону резорбции. Установлена положительная корреляция между BV/TV и величиной ISQ ($r = 0,62$; $p < 0,01$), а также между рентгенологической плотностью кости и первичной стабильностью имплантатов ($r = 0,55$; $p < 0,01$).

Выживаемость имплантатов через 12 месяцев составила 94,7% в основной группе и 98,3% в группе сравнения; с учетом ограниченного объема выборки данное различие рассматривали как клиническую тенденцию, а не как самостоятельный окончательный критерий эффективности. Клинически значимая маргинальная потеря кости более 1,5 мм в течение первого года функционирования достоверно чаще наблюдалась у пациентов с наиболее низкими показателями BV/TV и ISQ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что системный остеопороз сопровождается не только снижением минеральной плотности костной ткани, но и выраженным нарушением ее трабекулярной архитектуры в зоне имплантации. Это согласуется с данными систематических обзоров, в которых подчеркивается роль локального качества кости как одного из ключевых факторов успешной остеоинтеграции у пациентов с остеопорозом [7, 8, 12].

Сочетание КЛКТ-оценки и гистоморфометрического анализа позволило сопоставить лучевые признаки низкой плотности кости с конкретными морфологическими изменениями — снижением BV/TV, истончением трабекул и увеличением межтрабекулярного расстояния. Подобный подход расширяет диагностические возможности предоперационного обследования и соответствует современным представлениям о взаимосвязи томографических и морфометрических характеристик кости [9–11].

С практической точки зрения результаты исследования подтверждают, что остеопороз не является абсолютным противопоказанием к дентальной имплантации, однако требует индивидуализации хирургического и ортопедического протокола. При выявлении признаков кости типа D3–D4 целесообразны более щадящая подготовка ложа, дифференцированный подход к финальному диаметру препарирования, отсроченная функциональная нагрузка и усиленный рентгенологический контроль в ранние сроки после операции [7, 8, 12].

Следует учитывать ряд ограничений исследования. Биопсийная подгруппа была относительно небольшой, поэтому морфометрические и иммуногистохимические данные следует рассматривать как результаты пилотного этапа. Работа была ориентирована на ранние результаты и не предусматривала отдельной стратификации по полу, локализации имплантации (верхняя/нижняя челюсть), фармакотерапии остеопороза и типу имплантационной системы; отдельного анализа влияния антирезорбтивной терапии не проводили, хотя данный фактор клинически значим в связи с риском медикаментозно-ассоциированного остеонекроза челюстей. В связи с этим различия по 12-месячной выживаемости имплантатов целесообразно трактовать как тенденцию, требующую подтверждения в более крупных исследованиях. Дальнейшие наблюдения должны включать расширение гистоморфометрической подгруппы, стратифицированный анализ по анатомической локализации и полу, учет антирезорбтивной терапии и продление периода наблюдения не менее чем до 24–36 месяцев.

ВЫВОДЫ

У пациентов с системным остеопорозом в зоне дентальной имплантации достоверно чаще выявляются признаки кости

типов D3–D4, снижаются показатели рентгенологической плотности и ухудшаются гистоморфометрические характеристики костной ткани. Снижение BV/TV, истончение трабекул и увеличение отношения RANKL/OPG ассоциируются с меньшей первичной стабильностью имплантатов и более

высоким риском ранней маргинальной потери кости. Комплексная предоперационная оценка, включающая КЛКТ и, при возможности, морфологический анализ, позволяет стратифицировать риск и индивидуализировать протокол имплантации у пациентов с остеопорозом.

Литература

1. Батищева Н. Н., Корнеева Е. Н., Киселева Е. В. Клинико-морфологическая оценка качества костной ткани челюсти при подготовке к дентальной имплантации. *Российская стоматология*. 2022; 8 (3): 25–31.
2. Сенькина А. Ю., Ворошилова Л. А., Тишкин В. В. Оценка оптической плотности костной ткани при дентальной имплантации. *Российская стоматология*. 2023; 12 (3): 40–46.
3. Шевченко А. В., Жукова И. Г., Логинов В. А. Определение плотности костной ткани челюстей при дентальной имплантации. *Медицинские новости*. 2020; 5: 52–57.
4. Мартынова Е. В. Остеопороз в дентальной имплантологии: экспериментальное моделирование и клиническая диагностика [диссертация]. М., 2024; 156 с.
5. Гильмутдинова А. Ф., Нуриева Э. Р., Зиятдинов К. Р. Морфологическая оценка результатов дентальной имплантации. *Казанский медицинский журнал*. 2023; 104 (4): 567–73.
6. Панов А. А., Кузнецов С. В., Романов П. В. Оценка рентгенологической плотности и типа костной ткани при планировании дентальной имплантации. *Современная стоматология*. 2022; 2: 15–21.
7. Santiago Júnior JF, da Silva-Neto JP, Nary Filho H, et al. Dental

- implants in patients with osteoporosis: a systematic review with meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020; 47 (4): 480–91.
8. Lemos CAA, de Oliveira AS, Faé DS, et al. Do dental implants placed in patients with osteoporosis have higher risks of failure and marginal bone loss compared to those in healthy patients? A systematic review with meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2023; 27 (3): 1301–14.
9. Oliveira MR, Gonçalves A, Gabrielli MAC, et al. Evaluation of alveolar bone quality: correlation between histomorphometric analysis and Lekholm and Zarb classification. *J Oral Maxillofac Surg*. 2020; 77 (5): 987–95.
10. Roze J, Boffano P, Viterbo S, et al. Revised, computed tomography-based Lekholm and Zarb jawbone quality classification. *Int J Prosthodont*. 2023; 31 (4): 342–5.
11. Koodaryan R, Hafezeqoran A, Jabbari S. Histomorphometric analysis of osseointegrated intraosseous dental implants: a scoping review. *J Funct Biomater*. 2022; 13 (11): 672–84.
12. Mohajerani H, Roozbeh N, Taherian S, et al. Impact of osteoporosis on dental implant survival, failure, and marginal bone loss: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2024; 13 (19): 6719.

References

1. Batishcheva NN, Korneeva EN, Kiseleva EV. Kliniko-morfologicheskaya otsenka kachestva kostnoi tkani chelyusti pri podgotovke k dental'noi implantatsii. *Rossiiskaya stomatologiya*. 2022; 8 (3): 25–31. Russian.
2. Senkina AYU, Voroshilova LA, Tishkin VV. Otsenka opticheskoi plotnosti kostnoi tkani pri dental'noi implantatsii. *Rossiiskaya stomatologiya*. 2023; 12 (3): 40–46. Russian.
3. Shevchenko AV, Zhukova IG, Loginov VA. Opredelenie plotnosti kostnoi tkani chelyusteii pri dental'noi implantatsii. *Meditsinskie novosti*. 2020; (5): 52–57. Russian.
4. Martynova EV. Osteoporoz v dental'noi implantologii: eksperimental'noe modelirovanie i klinicheskaya diagnostika [dissertation]. M., 2024; 156 p. Russian.
5. Gil'mutdinova AF, Nurieva ER, Ziyatdinov KR. Morfologicheskaya otsenka rezul'tatov dental'noi implantatsii. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2023; 104 (4): 567–73. Russian.
6. Panov AA, Kuznetsov SV, Romanov PV. Otsenka rentgenologicheskoi plotnosti i tipa kostnoi tkani pri planirovanii dental'noi implantatsii. *Sovremennaya stomatologiya*. 2022; 2: 15–21. Russian.
7. Santiago Júnior JF, da Silva-Neto JP, Nary Filho H, et al. Dental

- implants in patients with osteoporosis: a systematic review with meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020; 47 (4): 480–91.
8. Lemos CAA, de Oliveira AS, Faé DS, et al. Do dental implants placed in patients with osteoporosis have higher risks of failure and marginal bone loss compared to those in healthy patients? A systematic review with meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2023; 27 (3): 1301–14.
9. Oliveira MR, Gonçalves A, Gabrielli MAC, et al. Evaluation of alveolar bone quality: correlation between histomorphometric analysis and Lekholm and Zarb classification. *J Oral Maxillofac Surg*. 2020; 77 (5): 987–95.
10. Roze J, Boffano P, Viterbo S, et al. Revised, computed tomography-based Lekholm and Zarb jawbone quality classification. *Int J Prosthodont*. 2023; 31 (4): 342–5.
11. Koodaryan R, Hafezeqoran A, Jabbari S. Histomorphometric analysis of osseointegrated intraosseous dental implants: a scoping review. *J Funct Biomater*. 2022; 13 (11): 672–84.
12. Mohajerani H, Roozbeh N, Taherian S, et al. Impact of osteoporosis on dental implant survival, failure, and marginal bone loss: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2024; 13 (19): 6719.