

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15673-82>

# Обоснование панели биомаркеров для прогнозирования и оценки результативности дентальной имплантации на основе современных взглядов на патофизиологические молекулярно-клеточные механизмы периимплантита

А.А. Полякова<sup>1</sup>, Н.А. Соколович<sup>2</sup>, А.Г. Васильев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

Одна из важных задач современной стоматологии — поиск показателей, которые позволили бы предсказывать развитие осложнений дентальной имплантации. Однако в настоящее время отсутствуют общепринятый набор биомаркеров и оценочные шкалы для ранней диагностики риска развития осложнений и мониторинга процессов остеоинтеграции. Соответственно, снижается возможность ранней профилактики и лечения в адекватные сроки, позволяющие предотвратить развитие отторжения имплантата. Для совершенствования прогнозирования и оценки результативности дентальной имплантации на основе молекулярного профиля пациентов проведен аналитический обзор публикаций за последнее десятилетие, посвященных использованию биомаркеров для прогнозирования и оценки результативности дентальной имплантации. Реакция тканей на имплантат при периимплантите представляет собой сложный патофизиологический процесс, который включает в себя взаимодействие между имплантатом, окружающими тканями и иммунной системой организма. На основе анализа данных литературы обоснована панель биомаркеров, которые могут быть использованы для прогнозирования осложнений после дентальной имплантации и оценки тяжести периимплантита с позиции современных взглядов на патофизиологические молекулярно-клеточные механизмы периимплантита:  $\alpha$ -тубулин,  $\beta$ -тубулин, циклооксигеназа-1,2,3, фактор роста эндотелия сосудов и рецептор к нему, мелатонин и рецепторы к нему, ядерный белок нервных клеток, оксид азота, молекула клеточной адгезии сосудов-1, нейронспецифическая енолаза, клаудин-1 и E-кадгерин. Использование данной панели молекулярных маркеров позволит повысить точность прогнозов, индивидуализировать подходы к лечению и обеспечить долгосрочную стабильность имплантатов.

**Ключевые слова:** дентальная имплантация; осложнения; биомаркеры; периимплантит.

## Как цитировать

Полякова А.А., Соколович Н.А., Васильев А.Г. Обоснование панели биомаркеров для прогнозирования и оценки результативности дентальной имплантации на основе современных взглядов на патофизиологические молекулярно-клеточные механизмы периимплантита // Педиатр. 2024. Т. 15, № 6. С. 73–82. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15673-82>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15673-82>

# Substantiation of a panel of biomarkers for predicting and evaluating the effectiveness of dental implantation based on modern views on the pathophysiological molecular and cellular mechanisms of peri-implantitis

Anastasia A. Polyakova<sup>1</sup>, Natalia A. Sokolovich<sup>2</sup>, Andrey G. Vasiliev<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg Medical and Social Institute, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

One of the important tasks of modern dentistry is to find indicators that would allow predicting the development of complications of dental implantation. However, there is currently no generally accepted set of biomarkers and assessment scales for early diagnosis of the risk of complications and monitoring of osseointegration processes. Accordingly, the possibility of early prevention and treatment in an adequate time frame is reduced to prevent the development of implant rejection. To improve the forecasting and evaluation of the effectiveness of dental implantation based on the molecular profile of patients an analytical review of publications over the past decade devoted to the use of biomarkers for predicting and evaluating the effectiveness of dental implantation was conducted. The tissue response to an implant in peri-implantitis is a complex pathophysiological process that involves the interaction between the implant, surrounding tissues, and the body's immune system. Based on the analysis of literature data, a panel of biomarkers has been substantiated that can be used to predict complications after dental implantation and assess the severity of peri-implantitis from the perspective of modern views on the pathophysiological molecular and cellular mechanisms of peri-implantitis:  $\alpha$ -tubulin,  $\beta$ -tubulin, cyclooxygenase-1,2,3, vascular endothelial growth factor and its receptor, melatonin and its receptors, nerve cell nuclear protein, nitric oxide, vascular cell adhesion molecule-1, neuron-specific enolase, claudine-1 and E-cadherin. The use of this panel of molecular markers will improve the accuracy of predictions, individualize treatment approaches, and ensure the long-term stability of implants.

**Keywords:** dental implantation; complications; biomarkers; peri-implantitis.

## To cite this article

Polyakova AA, Sokolovich NA, Vasiliev AG. Substantiation of a panel of biomarkers for predicting and evaluating the effectiveness of dental implantation based on modern views on the pathophysiological molecular and cellular mechanisms of peri-implantitis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2024;15(6):73–82. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15673-82>

Зубные имплантаты стали неотъемлемой частью современной стоматологии, предоставляя пациентам возможность восстановить утраченные зубы и повысить качество жизни. Однако, несмотря на высокие показатели успешности дентальной имплантации, существует ряд потенциальных осложнений, связанных с установленными имплантатами. Одни из наиболее распространенных видов таких осложнений — это периимплантные заболевания, которые представляют собой воспалительные процессы, поражающие мягкие и твердые ткани вокруг имплантата. Эти заболевания могут существенно повлиять на долгосрочную стабильность и функциональность имплантатов, а также привести к их утрате [30].

Важно проводить различие между показателями выживаемости и успешности лечения. Имплантат с достаточным количеством вставок и отсутствием подвижности (положительная выживаемость) может оказаться неудачным, если на нем наблюдается скручивание или постоянное воспаление мягких тканей вокруг имплантата (неуспешное лечение). Осложнения после имплантации могут иметь существенные экономические последствия и влиять на восприятие лечения пациентом [21, 23, 31]. Поскольку число пациентов, получающих зубные имплантаты, постоянно растет, профилактика и лечение сопутствующих осложнений представляет собой важную актуальную задачу [14, 36, 44].

При периимплантатном мукозите воспаление ограничивается периимплантатной тканью, без потери краевой костной ткани. Периимплантатный мукозит при раннем лечении полностью обратим. Периимплантит — это воспаление слизистой оболочки вокруг имплантата, сопровождающееся потерей краевой костной ткани. Периимплантит представляет собой более тяжелую и позднюю стадию периимплантитного заболевания. Он выходит за пределы мягких тканей, поражая опорную кость вокруг зубного имплантата. По мере прогрессирования периимплантита происходит заметная потеря костной структуры, что в конечном итоге может привести к отторжению имплантата, если его не лечить [4]. Для удаления инфицированной ткани и отложений вокруг имплантата нередко проводится хирургическая обработка. Кроме того, назначается противомикробная терапия. В тяжелых случаях, когда потеря костной массы значительна и имплантат поврежден, удаление имплантата может быть единственным решением. Лечение периимплантита сложное, поэтому важны раннее выявление и эффективные профилактические меры, чтобы избежать его развития [42].

По данным современного метаанализа, распространенность периимплантита составляет 11,5–20 % [24]. Различия в распространенности периимплантита также могут быть объяснены различными клиническими параметрами, используемыми для определения заболевания в различных исследованиях, особенно с точки зрения величины потери опорной кости и глубины зондирования, неоднородности оцениваемых групп или индивидуальных

факторов риска в каждой популяции. Индивидуальные факторы риска значительно увеличивают распространенность периимплантита и могут включать в себя предшествующие заболевания пародонта в анамнезе пациента, курение, плохую гигиену полости рта, наличие сахарного диабета и генетические факторы [28].

Развитие периимплантита обусловлено сложным взаимодействием различных факторов риска. Факторы риска можно разделить на связанные с пациентом и связанные с имплантатом.

К факторам, связанным с пациентом, относят недостаточную гигиену полости рта, наличие пародонтита в анамнезе, курение. Системные заболевания, такие как склеродермия, эктодермальная дисплазия, красный плоский лишай, остеопороз, ревматоидный артрит и синдром Шегрена, могут оказывать негативное влияние на периимплантит и успех имплантации [32, 33]. Кроме того, наследственность, стресс, характер питания и другие аспекты образа жизни рассматривают как потенциальные факторы риска периимплантных заболеваний [37].

К факторам, связанным с имплантатом, относят характеристики его поверхности, положение и материал. Шероховатость и химический состав поверхности имплантата могут влиять на адгезию бактерий и формирование биопленки. Неправильное позиционирование имплантата приводит к нарушению биомеханики и повышенному риску периимплантита. Хотя титан считается биосовместимым материалом, у части пациентов может развиться аллергическая реакция или гиперчувствительность [8].

Другие факторы риска периимплантита: избыток цемента, оставшийся после фиксации коронки, окклюзионная перегрузка имплантата и недостаточная ширина кератинизированной десны.

Периимплантит может протекать бессимптомно или клинически проявляться в виде эритемы слизистой оболочки, отека, увеличения глубины зондирования (PD), кровотечения при зондировании (BOP) с последующим нагноением и нелинейной прогрессирующей потерей костной массы (BL). На Всемирном семинаре 2017 г. по классификации заболеваний и состояний пародонта и периимплантата была предложена новая классификация заболеваний пародонта и периимплантита, где при отсутствии предыдущего обследования диагноз периимплантита может быть основан на сочетании BOP и/или кровотечения при имплантации, нагноения, глубины зондирования  $\geq 6$  мм и потери опорной кости  $\geq 3$  мм [20].

Биомаркеры и выживаемость зубных имплантатов рассматривают как вторичные исходы [22]. Диагностика периимплантита, особенно на его ранних стадиях, важна для предотвращения необходимости лечения активной патологии, поскольку одного универсального протокола лечения для всех клинических случаев на сегодня нет [45]. Но диагностика периимплантита — это непростая задача. Согласно консенсусному отчету, наличие BOP не всегда

можно предсказать развитие периимплантита, и одного BOP недостаточно для постановки диагноза [27]. Кроме того, зондирование имплантата может быть полезным для мониторинга BL, но этого может быть недостаточно для определения степени и характера BL с течением времени без рентгенограмм [45].

Наиболее часто используемое определение периимплантита рассматривает его как «воспалительную реакцию, связанную с потерей поддерживающей костной ткани вокруг имплантата» [15]. Новое определение периимплантита, предложенное S. Renvert и соавт. [43], основано на сопутствующем наличии периимплантных признаков воспаления и рентгенографических признаках BL после первоначального заживления.

Однако рентгенологическая оценка уровня костной ткани в периимплантате не всегда трактуется однозначно, у нее есть ряд ограничений, в том числе то, что на периапикальных и панорамных рентгенограммах можно оценить только мезиальный и дистальный BL. Чтобы измерить изменение уровня кости, можно использовать специальное программное обеспечение, а длину имплантата — для коррекции рентгенографических искажений. Однако возможно, что не все повреждения могут быть идентифицированы, таким образом рентгенографический метод показывает недостаточную чувствительность [38]. Более того, даже если все клинические параметры и изменения уровня костной ткани были объединены, их может быть недостаточно для прогнозирования риска развития периимплантита у пациента и его прогноза в начале воспалительного процесса [46].

Диагностическое определение здоровья периимплантата основано на следующих критериях: (1) отсутствие признаков воспаления мягких тканей вокруг имплантата (покраснение, отек или обильное кровотечение при зондировании) и (2) отсутствие дополнительной потери костной массы после первоначального заживления [42]. Увеличение PD может указывать на потерю прикрепления и поддерживающую потерю костной ткани. Правильный диагноз особенно важен для разработки соответствующего плана лечения, ведущего к успешному исцелению от периимплантатных заболеваний.

Согласно Всемирному семинару по классификации заболеваний и состояний пародонта и периимплантата (2018), периимплантатный мукозит можно диагностировать на основании следующих критериев: (1) наличие периимплантатных признаков воспаления (покраснение, отек, линия или кровотечение в течение 30 с после зондирования), в сочетании с (2) отсутствием дополнительной потери костной массы после первоначального заживления [43]. Периимплантит можно диагностировать клинически на основании следующих критериев: (1) наличие признаков воспаления вокруг имплантата, (2) рентгенологические признаки потери костной массы после первоначального заживления и (3) увеличенная глубина зондирования по сравнению с глубиной зондирования

после установки протезной реконструкции. При отсутствии предыдущих рентгенограмм рентгенологический уровень кости  $\geq 3$  мм в сочетании с BOP и PD  $\geq 6$  мм указывает на периимплантит.

Реакция тканей на имплантат при периимплантите представляет собой сложный патофизиологический процесс, который включает в себя взаимодействие между имплантатом, окружающими тканями и иммунной системой организма [12].

В патогенезе периимплантита ключевую роль играет биопленка. Это сложное сообщество микроорганизмов, прикрепленных к поверхности имплантата и окружающим тканям, погруженных в матрикс внеклеточных полимерных веществ. Формирование и развитие биопленки на поверхности имплантата служит основным фактором, инициирующим и поддерживающим воспалительный процесс при периимплантите [7].

Формирование биопленки включает первоначальное прикрепление бактерий к поверхности имплантата через слой приобретенной пеликулы (адгезию), размножение прикрепленных бактерий и формирование микроколоний (колонизацию), развитие сложной трехмерной структуры биопленки с каналами для циркуляции питательных веществ (созревание) и высвобождение бактерий из зрелой биопленки для колонизации новых участков (дисперсию) [1].

В отличие от здоровых тканей вокруг имплантата, при периимплантите наблюдается значительное увеличение разнообразия микроорганизмов с преобладанием грамотрицательных анаэробов, включая *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola*. Микроорганизмы образуют структурированные сообщества на поверхности имплантата, что затрудняет их удаление [13].

Кроме прямого повреждения тканей и выделения протеолитических ферментов и токсинов к механизмам воздействия микрофлоры на ткани при периимплантите можно отнести стимуляцию воспалительного ответа, активацию выработки провоспалительных цитокинов; нарушение баланса костного ремоделирования, стимуляцию остеокластогенеза и подавление функции остеобластов; индукцию апоптоза клеток хозяина, которая способствует разрушению тканей и прогрессированию заболевания [16].

К особенностям гистопатологической картины при периимплантите можно отнести более выраженную воспалительную инфильтрацию по сравнению с пародонтитом. В окружающих тканях обнаруживают частицы титана или других материалов имплантата. Наблюдают нарушение ориентации коллагеновых волокон, в отличие от здоровых тканей, где волокна ориентированы перпендикулярно поверхности имплантата. Происходит формирование грануляционной ткани: богатая сосудами ткань, заполняющая дефекты вокруг имплантата [6].

Начальную стадию характеризует небольшая воспалительная инфильтрация, преимущественно лимфоцитами

и плазматическими клетками. При умеренной стадии происходит усиление воспалительной инфильтрации, запускается процесс деградации коллагена и активации остеокластов. При выраженной стадии наблюдают массивную воспалительную инфильтрацию, которую сопровождает значительная деградация соединительной ткани и активная резорбция кости. Процесс завершается преобладанием грануляционной ткани, обширной потерей костной ткани, возможным обнажением поверхности имплантата [5].

На основании анализа литературы была подобрана панель биомаркеров, которые могут быть использованы для прогнозирования осложнений после дентальной имплантации и оценки тяжести периимплантита:  $\alpha$ -тубулин ( $\alpha$ -tubulin),  $\beta$ -тубулин ( $\beta$ -tubulin), циклооксигеназа-1,2,3 (COX1, COX2, COX3), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и рецептор к нему (VEGFR), мелатонин (MT) и рецепторы к нему (MT1 и MT2), ядерный белок нервных клеток (NeuN), оксид азота (NO), молекула клеточной адгезии сосудов-1 (VCAM-1), нейронспецифическая енолаза (NSE), клаудин-1 (CLDN1), и E-кадгерин (E-cadherin).

Повышенный уровень  $\alpha$ -тубулина может указывать на активацию воспалительных процессов, поскольку воспаление сопровождается увеличением числа и активности клеток иммунной системы, которые ассоциированы с активностью микротрубочек. В условиях воспаления, вызванного бактериальной инфекцией или другими факторами, активируются остеокласты, разрушающие костную ткань. Эти клетки также зависят от микротрубочек, поэтому высокий уровень  $\alpha$ -тубулина может коррелировать с повышенной активностью остеокластов и ускоренной резорбцией кости вокруг имплантата [5]. Анализ уровня  $\alpha$ -тубулина может использоваться для диагностики ранних стадий периимплантита или других воспалительных состояний, связанных с имплантатом.

Высокие уровни  $\beta$ -тубулина ассоциированы с активацией остеокластов, что приводит к резорбции костной ткани вокруг имплантата, поэтому повышение уровня  $\beta$ -тубулина может указывать на воспалительные процессы и повреждение клеток. Низкий уровень  $\beta$ -тубулина, напротив, указывает на замедление или нарушение процессов остеогенеза, что увеличивает риск неудачной имплантации [9, 11].

Повышение уровня циклооксигеназ связано с воспалительными и злокачественными заболеваниями тканей полости рта, такими как периодонтит, пульпит и рак полости рта. Кроме того, стоматологические материалы провоцируют нежелательное увеличение экспрессии циклооксигеназ, что может быть важным фактором, непосредственно влияющим на здоровье пульпы [17].

COX-1 играет ключевую роль в процессе воспаления и регенерации тканей, что делает ее важным фактором в контексте дентальной имплантации. У пациентов с высоким уровнем экспрессии COX-1 значительно меньше вероятность успешного приживания имплантатов по

сравнению с пациентами с низким уровнем экспрессии этого фермента. Повышенная активность COX-1 ассоциирована с увеличением времени заживления и снижением качества регенерации костной ткани [47].

Сверхэкспрессия COX-2 в тканях пародонта ассоциирована с хроническим пародонтитом, индексом кровоточивости, воспалительным инфильтратом, потерей соединительной ткани в собственной пластинке, снижением клинического прикрепления, уменьшением рентгенологической массы альвеолярной кости и воспалением [40, 50]. COX-опосредованная резорбция кости — один из многочисленных факторов, задействованных в ортодонтическом перемещении зубов, оценка его уровня может быть использована для прогнозирования лечения и его использования для усиления или торможения движения зубов с целью уменьшения резорбции костей и корней [17]. У пациентов с высокими уровнями COX-3 больше вероятность раннего отторжения имплантата, что связано с повышенной воспалительной реакцией и недостаточной интеграцией имплантата в костную ткань [47].

Выявлена взаимосвязь между уровнем VEGF и клиническими исходами, такими как интеграция импланта и отсутствие осложнений [10, 48]. VEGF способствует ангиогенезу и стимулирует образование новых кровеносных сосудов вокруг имплантата, что улучшает кровоснабжение и ускоряет процесс заживления. Экспрессия VEGF была коррелирована с улучшением клинической эффективности имплантатов, подтверждая его важную роль в успешности дентальной имплантации [49]. Между уровнем экспрессии VEGFR и скоростью образования новых кровеносных сосудов в зоне имплантации возможна взаимосвязь [25]. VEGFR влияет на остеобластическую активность и ремоделирование кости. Высокий уровень VEGFR в области имплантации улучшает остеогенные реакции и способствует более успешной интеграции имплантов с окружающей костной тканью [39]. Более высокая экспрессия VEGFR ассоциирована с лучшей регенерацией костной ткани, что ведет к уменьшению риска отторжения имплантата [41].

Высокий уровень MT и адекватная экспрессия его рецепторов MT1 и MT2 свидетельствуют о хорошем состоянии антиоксидантной защиты, противовоспалительном потенциале и благоприятных условиях для регенерации костной ткани. Это может указывать на низкий риск развития осложнений и высокую вероятность успешной интеграции имплантата. Напротив, снижение уровня MT или нарушение функции его рецепторов свидетельствует о повышенном риске воспалительных и инфекционных осложнений, замедлении процесса заживления и увеличении вероятности неудачной дентальной имплантации.

Показана связь между уровнем NeuN и качеством заживления костной ткани [2]. Высокий уровень экспрессии NeuN коррелирует с успешным восстановлением чувствительности в десне после дентальной имплантации [18]. Экспрессия NeuN коррелирует с активностью остеогенной



дифференцировки, что указывает на потенциальную связь между уровнем этого белка и восстановлением чувствительности и успешной интеграцией имплантата [19].

NO может рассматриваться как предиктор успешности дентальной имплантации, благодаря своей способности влиять на воспалительные процессы и остеоинтеграцию. NO играет важную роль в модуляции воспалительных ответов, что важно для успешного заживления после имплантации, также стимулирует клеточную пролиферацию и дифференцировку остеобластов, а значит, влияет на процесс интеграции имплантата с костью.

VCAM-1 важна для регуляции воспалительных процессов и ангиогенезе, что может обуславливать ее значение в успешной остеоинтеграции при установке зубных имплантатов [26].

NSE может служить не только предиктором успешности имплантации, но и индикатором возможного развития осложнений.

Уровень экспрессии CLDN1 может коррелировать с эффективностью остеоинтеграции, что, в свою очередь, указывает на его потенциальную роль в предсказании успеха дентальной имплантации. Оптимизация уровня CLDN1 способна помочь в снижении воспалительных реакций, что способствует улучшению исхода имплантации. Повышенная экспрессия CLDN1 может быть связана с улучшенной биосовместимостью материалов имплантов, что также может быть индикатором успешности их применения. [3].

Снижение уровня E-кадгерина коррелирует с тяжестью воспаления в области имплантата, что подтверждает его потенциал как маркера для диагностики периимплантита [35]. Рассматривают возможность использования E-кадгерина как маркера для ранней диагностики воспалительных процессов вокруг имплантатов [29]. E-кадгерин важен для развития зубов, включая формирование эмали, коронки, пульпозного пространства и корней [34].

Совершенствование прогнозирования и оценки результативности дентальной имплантации на основе молекулярного профиля пациентов представляет собой перспективное направление. Современные исследования показывают, что изучение молекулярного профиля пациента может значительно улучшить точность прогнозов и оценку результатов имплантации. В научной литературе описан целый ряд перспективных молекул, позволяющих более детально оценить успешность дентальной имплантации. Используя молекулярные маркеры, можно повысить точность прогнозов, индивидуализировать подходы к лечению и обеспечить долгосрочную стабильность имплантатов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнов С.Д., Царев В.Н., Ипполитов Е.В., и др. Формирование биопленки на временных зубных протезах: соотношение процессов первичной микробной адгезии, коагрегации и колонизации // Стоматология. 2012. Т. 91, № 5–1. С. 5–10. EDN: PUAFWR

Реакция тканей на имплантат при периимплантите представляет собой сложный патофизиологический процесс, который включает взаимодействие между имплантатом, окружающими тканями и иммунной системой организма. С позиций современных взглядов на патофизиологические молекулярно-клеточные механизмы периимплантита, наиболее значимыми маркерами следует считать  $\alpha$ -тубулин ( $\alpha$ -tubulin),  $\beta$ -тубулин ( $\beta$ -tubulin), циклооксигеназу-1,2,3 (COX1, COX2, COX3), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и рецептор к нему (VEGFR), мелатонин (MT) и рецепторы к нему (MT1 и MT 2), ядерный белок нервных клеток (NeuN), оксид азота (NO), молекулу клеточной адгезии сосудов-1 (VCAM-1), нейронспецифическую енолазу (NSE), клаудин-1 (CLDN1), и E-кадгерин (E-cadherin).

Комплексная оценка стоматологического статуса и панели биомаркеров позволяет прогнозировать отторжение имплантата, периимплантит и потерю костной ткани. При наличии периимплантита панель биомаркеров может быть использована для оценки тяжести заболевания, активности воспаления, степени разрушения костной ткани и эффективности проводимого лечения.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведенным исследованием и публикацией настоящей статьи.

## ADDITIONAL INFO

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

2. Гусельникова В.В., Коржевский Д.Э. NeuN — нейрональный ядерный антиген и маркер дифференцировки нервных клеток // Acta naturae (русскоязычная версия). 2015. Т. 7, № 2. С. 46–52. EDN: TVLZZN

3. Ивина А.А., Бабиченко И.И., Рабинович О.Ф., Тогонидзе А.А. Белки Ki-67 и клаудин-1 при гиперплазии, плоскоклеточной внутриэпителиальной неоплазии и плоскоклеточном раке слизистой оболочки рта // *Стоматология*. 2014. Т. 93, № 1. С. 3133. EDN: RWIGBZ
4. Костина И.Н., Яков А.Ю., Костин А.О. Периимплантатный мукозит и периимплантит: эпидемиология, современное понимание клиники и диагностики // *Дентальная имплантология и хирургия*. 2020. № 3/4. С. 50–57. EDN: ZAYHSM
5. Кулаков А.А., Коган Е.А., Брайловская Т.В., и др. Морфологические и молекулярно-биологические особенности воспалительных и регенераторных процессов в тканях пародонта при периимплантите и пародонтите // *Доклады Российской академии наук. Науки о жизни*. 2020. Т. 492, № 1. С. 300–304. doi: 10.31857/S2686738920030154 EDN: AWIDLC
6. Кулаков А.А., Коган Е.А., Николенко В.Н., и др. Клинико-морфологическое и иммуногистохимическое исследование тканей при периимплантите и пародонтите // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019. Т. 14, № 4. С. 653–659. doi: 10.14300/mnnc.2019.14162 EDN: SWGGOB
7. Лабис В.В., Базикян Э.А., Волков А.В., и др. Роль иммунных механизмов и оральной микрофлоры в патогенезе периимплантитов // *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. 2019. № 3. С. 9. doi: 10.24411/2304-9081-2019-13018 EDN: IBZOCU
8. Майбородин И.В., Шевела А.А., Тодер М.С., Шевела А.И. Особенности взаимодействия дентальных имплантатов с живыми тканями и современные методы придания антибактериальных свойств материалам для имплантации // *Российская стоматология*. 2017. Т. 10, № 4. С. 32–41. doi: 10.17116/rosstomat201710432-40 EDN: YPXJMQ
9. Патент на изобретение RU № 2804384 C1/28.09.2023. Полякова А.А., Лунёв А.А., Соколович Н.А., Полякова В.О. Способ прогнозирования результатов дентальной имплантации у лиц молодого возраста с сахарным диабетом.
10. Полякова А.А., Медведев Д.С., Козлов К.Л., и др. Сигнальные молекулы как биомаркеры прогнозирования приживаемости имплантов у людей разного возраста // *Успехи геронтологии*. 2022. Т. 35, № 4. С. 466–471. doi: 10.34922/AE.2022.35.4.002 EDN: FDOBYS
11. Полякова А.А., Медведев Д.С., Полякова В.О. Патофизиологические механизмы приживаемости зубных имплантатов у пациентов пожилого возраста // *Успехи геронтологии*. 2022. Т. 35, № 4. С. 625. EDN: VXTGBV
12. Рыбалко А.С. Патофизиологическое обоснование прогноза исхода дентальной имплантации на основании оценки цитологического статуса прилежащих тканей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2023. 24 с. EDN: EZCLED
13. Тунева Н.А., Богачева Н.В. Сравнительная оценка микробной контаминации при пародонтите и периимплантите // *Вестник Пермского университета. Серия Биология*. 2021. № 2. С. 101–109. doi: 10.17072/1994-9952-2021-2-101-109 EDN: ATQQXT
14. Albrektsson T., Donos N., Working Group 1. Implant survival and complications. The third EAO consensus conference 2012 // *Clin Oral Implants Res*. 2012. Vol. 23, N S6. P. 63–65. doi: 10.1111/j.1600-0501.2012.02557.x
15. Albrektsson T., Isidor F. Consensus report: Implant therapy. В кн.: *Proceedings of the 1st European workshop on periodontology*; Switzerland, Warth-Weiningen, 1–4 Feb 1993.
16. Alves C.H., Russi K.L., Rocha N.C., et al. Host-microbiome interactions regarding peri-implantitis and dental implant loss // *J Transl Med*. 2022. Vol. 20. ID 425. doi: 10.1186/s12967-022-03636-9
17. Aras H., Çağlayan F., Güncü G.N., et al. Effect of systemically administered naproxen sodium on clinical parameters and myeloperoxidase and elastase-like activity levels in gingival crevicular fluid // *J Periodontol*. 2007. Vol. 78, N 5. P. 868–873. doi: 10.1902/jop.2007.060412
18. Arthur A., Rychkov G., Shi S., et al. Adult human dental pulp stem cells differentiate toward functionally active neurons under appropriate environmental cues // *Stem Cells*. 2008. Vol. 26, N 7. P. 1787–1795. doi: 10.1634/stemcells.2007-0979
19. Avinash K., Malaippan S., Dooraiswamy J.N. Methods of isolation and characterization of stem cells from different regions of oral cavity using markers: a systematic review // *Int J Stem Cells*. 2017. Vol. 10. P. 12–20. doi: 10.15283/ijsc17010
20. Berglundh T., Armitage G., Araujo M.G., et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 world workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions // *J Clin Periodontol*. 2018. Vol. 45, N S20. P. S286–S291. doi: 10.1111/jcpe.129579
21. Costa F.O., Takenaka-Martinez S., Cota L.O., et al. Peri-implant disease in subjects with and without preventive maintenance: a 5-year follow-up // *J Clin Periodontol*. 2012. Vol. 39, N 2. P. 173–181. doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01819.x
22. Derks J., Ichioka Y., Dionigi C., et al. Prevention and management of periimplant mucositis and peri-implantitis: A systematic review of outcome measures used in clinical studies in the last 10 years // *J Clin Periodontol*. 2023. Vol. 50, N S25. P. 55–66. doi: 10.1111/jcpe.13608
23. Desai J.P., Nair R.U. Oral health factors related to rapid oral health deterioration among older adults: a narrative review // *J Clin Med*. 2023. Vol. 12, N 9. ID 3202. doi: 10.3390/jcm12093202
24. Diaz P., Gonzalo E., Villagra L.J.G., et al. What is the prevalence of peri-implantitis? A systematic review and meta-analysis // *BMC Oral Health*. 2022. Vol. 22, N 1. ID 449. doi: 10.1186/s12903-022-02493-8
25. Gomez-Sosa J.F., Caviedes-Bucheli J., Díaz Barrera L.E. Gene expression of vascular endothelial growth factor a and its receptors in dental pulp of immature and mature teeth // *Eur Endod J*. 2021. Vol. 6, N 3. P. 259–263. doi: 10.14744/eej.2021.86580
26. Hatori A., Fujii Y., Kawase-Koga Y., et al. VCAM-1 and GFPT-2: Predictive markers of osteoblast differentiation in human dental pulp stem cells // *Bone*. 2023. Vol. 166. ID 116575. doi: 10.1016/j.bone.2022.116575
27. Heitz-Mayfield L.J., Aaboe M., Araujo M., et al. Group 4 ITI Consensus Report: Risks and biologic complications associated with implant dentistry // *Clin Oral Implant Res*. 2018. Vol. 29, N S16. P. 351–358. doi: 10.1111/clr.13307
28. Heitz-Mayfield L.J.A. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators // *J Clin Periodontol*. 2008. Vol. 35, N S8. P. 292–304. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01275.x
29. Hernandez M., Vernal R., Sorsa T., et al. The role of immuno-inflammatory response in the pathogenesis of chronic periodontitis and development of chair-side point of care diagnostics. В кн.: *Pathogenesis treat periodontitis / N. Buduneli, editor. InTech*, 2012. doi: 10.5772/32658
30. Hong D.G.K., Oh J.-h. Recent advances in dental implants // *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2017. Vol. 39. ID 33. doi: 10.1186/s40902-017-0132-2

31. Jepsen S., Berglundh T., Genco R., et al. Primary prevention of periimplantitis: Managing peri-implant mucositis // *J Clin Periodontol.* 2015. Vol. 42, N S16. P. S152–S157. doi: 10.1111/jcpe.12369
32. Katafuchi M., Weinstein B.F., Leroux B.G., et al. Restoration contour is a risk indicator for peri-implantitis: a cross-sectional radiographic analysis // *J Clin Periodontol.* 2018. Vol. 45, N 2. P. 225–232. doi: 10.1111/jcpe.12829
33. Krennmair G., Seemann R., Piehslinger E. Dental implants in patients with rheumatoid arthritis: clinical outcome and peri-implant findings // *J Clin Periodontol.* 2010. Vol. 37, N 10. P. 928–936. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01606.x
34. Kyrkanides S., Trochet D., Cordero-Ricardo M., Brouxon S.M. Conditional ablation of E-cadherin in the oral epithelium progeny results in tooth anomalies // *Clin Exp Dent Res.* 2022. Vol. 8, N 5. P. 1185–1191. doi: 10.1002/cre2.612
35. Lahteenmaki H., Umezudike K.A., Heikkinen A.M., et al. aMMP-8 point-of-care/chairside oral fluid technology as a rapid, non-invasive tool for periodontitis and peri-implantitis screening in a medical care setting // *Diagnostics.* 2020. Vol. 10, N 8. ID 562. doi: 10.3390/diagnostics10080562
36. Liu M., Wang Y., Zhang S., Wei Q., Li X. Success factors of additive manufactured root analogue implants // *ACS Biomater Sci Eng.* 2022. Vol. 8, N 2. P. 360–378. doi: 10.1021/acsbomaterials.1c01079
37. Loos B.G., Van Dyke T.E. The role of inflammation and genetics in periodontal disease // *Periodontology.* 2000. Vol. 83, N 1. P. 26–39. doi: 10.1111/prd.12297
38. Marcello-Machado R.M., Faot F., Schuster A.J., et al. Mapping of inflammatory biomarkers in the peri-implant crevicular fluid before and after the occlusal loading of narrow diameter implants // *Clin Oral Invest.* 2020. Vol. 24. P. 1311–1320. doi: 10.1007/s00784-019-03010-y
39. Martins B.R., Pinto T.S., da Costa Fernandes C.J., et al. PI3K/AKT signaling drives titanium-induced angiogenic stimulus // *J Mater Sci: Mater Med.* 2021. Vol. 32. ID 18. doi: 10.1007/s10856-020-06473-8
40. Mesa F., Aguilar M., Galindo-Moreno P., et al. Cyclooxygenase-2 expression in gingival biopsies from periodontal patients is correlated with connective tissue loss // *J Periodontol.* 2012. Vol. 83, N 12. P. 1538–1545. doi: 10.1902/jop.2012.110561
41. Raines A.L., Berger M.B., Patel N., et al. VEGF-A regulates angiogenesis during osseointegration of Ti implants via paracrine/autocrine regulation of osteoblast response to hierarchical microstructure of the surface // *J Biomed Mater Res A.* 2019. Vol. 107, N 2. P. 423–433. doi: 10.1002/jbm.a.36559
42. Renvert S., Persson G.R., Piri F.Q., Camargo P.M. Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations // *J Clin Periodontol.* 2018. Vol. 45, N S20. P. S278–S285. doi: 10.1111/jcpe.12956
43. Renvert S., Persson G.R., Piri F.Q., Camargo P.M. Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations // *J Periodontol.* 2018. Vol. 89, N S1. P. S304–S312. doi: 10.1002/JPER.17-0588
44. Rinke S., Nordlohne M., Leha A., et al. Risk indicators for mucositis and peri-implantitis: Results from a practice-based cross-sectional study // *J Periodontal Implant Sci.* 2020. Vol. 50, N 3. P. 183–196. doi: 10.5051/jpis.2020.50.3.18391
45. Rocuzzo A., Imber J.C., Salvi G.E., Rocuzzo M. Peri-implantitis as the consequence of errors in implant therapy // *Periodontol.* 2023. Vol. 92, N 1. P. 350–361. doi: 10.1111/prd.12482
46. Swarup S., Sabharwal P., Meena M.K., et al. Calprotectin and N-telopeptide of type I collagen (NTx) as gingival crevicular fluid (GCF) biomarker in peri-implantitis patients // *Cureus.* 2022. Vol. 14, N 8. ID e28430. doi: 10.7759/cureus.28430
47. Taskan M.M., Gevrek F. PPAR- $\gamma$ , RXR, VDR, and COX-2 Expressions in gingival tissue samples of healthy individuals, periodontitis and peri-implantitis patients // *Niger J Clin Pract.* 2020. Vol. 23, N 1. P. 46–53. doi: 10.4103/njcp.njcp\_349\_19
48. Wu J., Liu Y., Cao Q., et al. Growth factors enhanced angiogenesis and osteogenesis on polydopamine coated titanium surface for bone regeneration // *Mater Des.* 2020. Vol. 196. ID 109162. doi: 10.1016/j.matdes.2020.109162
49. Yang Y.-Q., Tan Y.-Y., Wong R., et al. The role of vascular endothelial growth factor in ossification // *Int J Oral Sci.* 2012. Vol. 4, N 2. P. 64–68. doi: 10.1038/ijos.2012.33
50. Zhang L., Li X., Yan H., Huang L. Salivary matrix metalloproteinase (MMP)-8 as a biomarker for periodontitis: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore).* 2018. Vol. 97, N 3. ID e9642. doi: 10.1097/MD.0000000000009642

## REFERENCES

1. Arutiunov SD, Tsarev VN, Ippolitov EV, et al. Biofilm formation on temporary dentures: correlation of primary adhesion, coaggregation and colonization. *Stomatology.* 2012;91(5–1):5–10. EDN: PUAFWR
2. Gusel'nikova VV, Korzhevskiy DE. Neun as a neuronal nuclear antigen and neuron differentiation marker. *Acta Naturae.* 2015;7(2):46–52. EDN: TVLZZN
3. Ivina AA, Babichenko II, Rabinovich OF, Togonidze AA. Ki-67 and Claudin-1 expression in hyperplasia, oral squamous intraepithelial neoplasia and oral squamous cell carcinoma. *Stomatology.* 2014;93(1):3133. EDN: RWIGBZ
4. Kostina IN, Yakov AYu, Kostin AO. Peri-implant mucositis and peri-implantitis: epidemiology, current understanding of clinic and diagnostics. *Dental implantology and surgery.* 2020;(3/4):50–57. EDN: ZAYHCM (In Russ.)
5. Kulakov AA, Kogan EA, Brailovskaya TV, et al. Morphological and molecular-biological features of inflammatory and regenerative processes in periodontal tissues with periimplantitis and periodontitis. *Doklady Biochemistry and Biophysics.* 2020;492(1):300–304. doi: 10.31857/S2686738920030154 EDN: AWIDL
6. Kulakov AA, Kogan EA, Nikolenko VN, et al. Clinical-morphological and immunohistochemical study of tissues during periimplantitis and periodontitis. *Medical news of North Caucasus.* 2019;14(4): 653–659. doi: 10.14300/mnnc.2019.14162 EDN: SWGGOB
7. Labis VV, Bazikyan EA, Volkov AV, et al. The role of immune mechanisms and oral microflora in the pathogenesis of periimplantitis. *Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences.* 2019;(3):9. doi: 10.24411/2304-9081-2019-13018 EDN: IBZOCU
8. Maiborodin IV, Shevela AA, Toder MS, Shevela AI. The features of interaction between dental implants and organism tissues and the modern methods of creation of antibacterial covering on im-



- plant surfaces. *Russian journal of stomatology*. 2017;10(4):32–41. doi: 10.17116/rosstomat201710432-40 EDN: YPXJMQ
9. Patent RU No. 2804384 C1/28.09.2023. Polyakova AA, Lunev AA, Sokolovich NA, Polyakova VO. *Method of predicting the results of dental implantation in young people with diabetes mellitus*. (In Russ.)
10. Polyakova AA, Medvedev DS, Kozlov KL, et al. Signaling molecules as biomarkers for predicting implant survival in people of different ages. *Advances in gerontology*. 2022;35(4):466–471. doi: 10.34922/AE.2022.35.4.002 EDN: FDOBYS
11. Polyakova AA, Medvedev DS, Polyakova VO. Pathophysiologic mechanisms of dental implants adhesion in elderly patients. *Advances in gerontology*. 2022;35(4):625. EDN: VXTGBB (In Russ.)
12. Rybalko AS. *Pathophysiologic substantiation of the prognosis of the outcome of dental implantation on the basis of the assessment of the cytologic status of adjacent tissues* [dissertation abstract]. Moscow; 2023. 24 p. EDN: EZCLED (In Russ.)
13. Tuneva NA, Bogacheva NV. Comparative evaluation of microbial contamination in and periodontitis and periimplantitis. Review. Bulletin of Perm University. *Biology*. 2021;(2):101–109. doi: 10.17072/1994-9952-2021-2-101-109 EDN: ATQQXT
14. Albrektsson T, Donos N, Working Group 1. Implant survival and complications. The third EAO consensus conference 2012. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23(S6):63–65. doi: 10.1111/j.1600-0501.2012.02557.x
15. Albrektsson T, Isidor F. Consensus report: Implant therapy. In: *Proceedings of the 1st European workshop on periodontology*; Switzerland, Warth-Weiningen, 1–4 Feb 1993.
16. Alves CH, Russi KL, Rocha NC, et al. Host-microbiome interactions regarding peri-implantitis and dental implant loss. *J Transl Med*. 2022;20:425. doi: 10.1186/s12967-022-03636-9
17. Aras H, Çağlayan F, Güncü GN, et al. Effect of systemically administered naproxen sodium on clinical parameters and myeloperoxidase and elastase-like activity levels in gingival crevicular fluid. *J Periodontol*. 2007;78(5):868–873. doi: 10.1902/jop.2007.060412
18. Arthur A, Rychkov G, Shi S, et al. Adult human dental pulp stem cells differentiate toward functionally active neurons under appropriate environmental cues. *Stem Cells*. 2008;26(7):1787–1795. doi: 10.1634/stemcells.2007-0979
19. Avinash K, Malaippan S, Dooraiswamy JN. Methods of isolation and characterization of stem cells from different regions of oral cavity using markers: a systematic review. *Int J Stem Cells*. 2017;10:12–20. doi: 10.15283/ijsc17010
20. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 world workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45(S20):S286–S291. doi: 10.1111/jcpe.129579
21. Costa FO, Takenaka-Martinez S, Cota LO, et al. Peri-implant disease in subjects with and without preventive maintenance: a 5-year follow-up. *J Clin Periodontol*. 2012;39(2):173–181. doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01819.x
22. Derks J, Ichioka Y, Dionigi C, et al. Prevention and management of periimplant mucositis and peri-implantitis: A systematic review of outcome measures used in clinical studies in the last 10 years. *J Clin Periodontol*. 2023;50(S25):55–66. doi: 10.1111/jcpe.13608
23. Desai JP, Nair RU. Oral health factors related to rapid oral health deterioration among older adults: a narrative review. *J Clin Med*. 2023;12(9):3202. doi: 10.3390/jcm12093202
24. Diaz P, Gonzalo E, Villagra LJG, et al. What is the prevalence of peri-implantitis? A systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2022;22(1):449. doi: 10.1186/s12903-022-02493-8
25. Gomez-Sosa JF, Caviedes-Bucheli J, Díaz Barrera LE. Gene expression of vascular endothelial growth factor a and its receptors in dental pulp of immature and mature teeth. *Eur Endod J*. 2021;6(3):259–263. doi: 10.14744/eej.2021.86580
26. Hatori A, Fujii Y, Kawase-Koga Y, et al. VCAM-1 and GFPT-2: Predictive markers of osteoblast differentiation in human dental pulp stem cells. *Bone*. 2023;166:116575. doi: 10.1016/j.bone.2022.116575
27. Heitz-Mayfield LJ, Aaboe M, Araujo M, et al. Group 4 ITI Consensus Report: Risks and biologic complications associated with implant dentistry. *Clin Oral Implant Res*. 2018;29(S16):351–358. doi: 10.1111/clr.13307
28. Heitz-Mayfield LJA. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *J Clin Periodontol*. 2008;35(S8):292–304. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01275.x
29. Hernandez M, Vernal R, Sorsa T, et al. The role of immunoinflammatory response in the pathogenesis of chronic periodontitis and development of chair-side point of care diagnostics. In: Buduneli N, editor. *Pathogenesis treat periodontitis*. InTech; 2012. doi: 10.5772/32658
30. Hong DGK, Oh J-h. Recent advances in dental implants. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2017;39:33. doi: 10.1186/s40902-017-0132-2
31. Jepsen S, Berglundh T, Genco R, et al. Primary prevention of periimplantitis: Managing peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol*. 2015;42(S16):S152–S157. doi: 10.1111/jcpe.12369
32. Katafuchi M, Weinstein BF, Leroux BG, et al. Restoration contour is a risk indicator for peri-implantitis: a cross-sectional radiographic analysis. *J Clin Periodontol*. 2018;45(2):225–232. doi: 10.1111/jcpe.12829
33. Krennmair G, Seemann R, Piehslinger E. Dental implants in patients with rheumatoid arthritis: clinical outcome and peri-implant findings. *J Clin Periodontol*. 2010;37(10):928–936. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01606.x
34. Kyrkanides S, Trochesset D, Cordero-Ricardo M, Brouxhon SM. Conditional ablation of E-cadherin in the oral epithelium progeny results in tooth anomalies. *Clin Exp Dent Res*. 2022;8(5):1185–1191. doi: 10.1002/cre2.612
35. Lahteenmaki H, Umeizudike KA, Heikkinen AM, et al. aMMP-8 point-of-care/chairside oral fluid technology as a rapid, non-invasive tool for periodontitis and peri-implantitis screening in a medical care setting. *Diagnostics*. 2020;10(8):562. doi: 10.3390/diagnostics10080562
36. Liu M, Wang Y, Zhang S, Wei Q, Li X. Success factors of additive manufactured root analogue implants. *ACS Biomater Sci Eng*. 2022;8(2):360–378. doi: 10.1021/acsbomaterials.1c01079
37. Loos BG, Van Dyke TE. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontology*. 2000;83(1):26–39. doi: 10.1111/prd.12297
38. Marcello-Machado RM, Faot F, Schuster AJ, et al. Mapping of inflammatory biomarkers in the peri-implant crevicular fluid before and after the occlusal loading of narrow diameter implants. *Clin Oral Invest*. 2020;24:1311–1320. doi: 10.1007/s00784-019-03010-y
39. Martins BR, Pinto TS, da Costa Fernandes CJ, et al. PI3K/AKT signaling drives titanium-induced angiogenic stimulus. *J Mater Sci: Mater Med*. 2021;32:18. doi: 10.1007/s10856-020-06473-8
40. Mesa F, Aguilar M, Galindo-Moreno P, et al. Cyclooxygenase-2 expression in gingival biopsies from periodontal patients is

correlated with connective tissue loss. *J Periodontol.* 2012;83(12):1538–1545. doi: 10.1902/jop.2012.110561

**41.** Raines AL, Berger MB, Patel N, et al. VEGF-A regulates angiogenesis during osseointegration of Ti implants via paracrine/autocrine regulation of osteoblast response to hierarchical microstructure of the surface. *J Biomed Mater Res A.* 2019;107(2):423–433. doi: 10.1002/jbm.a.36559

**42.** Renvert S, Persson GR, Pirih FQ, Camargo PM. Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol.* 2018;45(S20):S278–S285. doi: 10.1111/jcpe.12956

**43.** Renvert S, Persson GR, Pirih FQ, Camargo PM. Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations. *J Periodontol.* 2018;89(S1):S304–S312. doi: 10.1002/JPER.17-0588

**44.** Rinke S, Nordlohne M, Leha A, et al. Risk indicators for mucositis and peri-implantitis: Results from a practice-based cross-sectional study. *J Periodontal Implant Sci.* 2020;50(3):183–196. doi: 10.5051/jpis.2020.50.3.18391

**45.** Rocuzzo A, Imber JC, Salvi GE, Rocuzzo M. Peri-implantitis as the consequence of errors in implant therapy. *Periodontol 2000.* 2023;92(1):350–361. doi: 10.1111/prd.12482

**46.** Swarup S, Sabharwal P, Meena MK, et al. Calprotectin and N-telopeptide of type I collagen (NTx) as gingival crevicular fluid (GCF) biomarker in peri-implantitis patients. *Cureus.* 2022;14(8):e28430. doi: 10.7759/cureus.28430

**47.** Taskan MM, Gevrek F. PPAR- $\gamma$ , RXR, VDR, and COX-2 Expressions in gingival tissue samples of healthy individuals, periodontitis and peri-implantitis patients. *Niger J Clin Pract.* 2020;23(1):46–53. doi: 10.4103/njcp.njcp\_349\_19

**48.** Wu J, Liu Y, Cao Q, et al. Growth factors enhanced angiogenesis and osteogenesis on polydopamine coated titanium surface for bone regeneration. *Mater Des.* 2020;196:109162. doi: 10.1016/j.matdes.2020.109162

**49.** Yang Y-Q, Tan Y-Y, Wong R, et al. The role of vascular endothelial growth factor in ossification. *Int J Oral Sci.* 2012;4(2):64–68. doi: 10.1038/ijos.2012.33

**50.** Zhang L, Li X, Yan H, Huang L. Salivary matrix metalloproteinase (MMP)-8 as a biomarker for periodontitis: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(3):e9642. doi: 10.1097/MD.0000000000009642

## ОБ АВТОРАХ

**\*Анастасия Алексеевна Полякова**, ассистент кафедры профессионального образования и довузовской подготовки, ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Россия; адрес: Россия, 195272, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., д. 72, лит. А; ORCID: 0000-0002-2808-3018; eLibrary SPIN: 1344-4546; e-mail: aapol13@yandex.ru

**Наталья Александровна Соколов**ич, д-р мед. наук, профессор кафедры стоматологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-4545-2994; eLibrary SPIN: 1017-8210; e-mail: lun\_nat@mail.ru

**Андрей Глебович Васильев**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

## AUTHORS' INFO

**\*Anastasia A. Polyakova**, Assistant at the Department of Vocational Education and Pre-University Training, Saint Petersburg Medical and Social Institute, Saint Petersburg, Russia; address: 72A Kondratievsky av., Saint Petersburg, 195272, Russia; ORCID: 0000-0002-2808-3018; eLibrary SPIN: 1344-4546; e-mail: aapol13@yandex.ru

**Natalia A. Sokolovich**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Dentistry, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-4545-2994; eLibrary SPIN: 1017-8210; e-mail: lun\_nat@mail.ru

**Andrey G. Vasiliev**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of Pathophysiology Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author