

## СТОМАТОЛОГИЯ/DENTISTRY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.158.16>

### РОЛЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ ПЕРИИМПЛАНТИТА: СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

Научная статья

**Бугаков А.С.<sup>1</sup>, Трошкова П.М.<sup>2,\*</sup>, Богданова А.А.<sup>3</sup>, Долгова О.Б.<sup>4</sup>, Гребнев Д.Ю.<sup>5</sup>, Маклакова И.Ю.<sup>6</sup>, Попугайло М.В.<sup>7</sup>**

<sup>7</sup> ORCID : 0000-0003-4820-5964;

<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>5, 6</sup> Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (polinatroshkova228[at]gmail.com)

#### Аннотация

Периимплантит — воспалительное заболевание, развивающееся в тканях окружающих зуб при имплантации. Развитие данного заболевания приводит к прогрессирующей резорбции костной ткани, из-за чего появляется необходимость прибегнуть к удалению имплантата, что в значительной степени снижает качество жизни пациентов. В патогенезе периимплантита существенное значение имеют провоспалительные цитокины (IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ ). В обзоре рассмотрена роль указанных цитокинов в патогенезе периимплантита, а также перспективы использования цитокинов в диагностике и терапии периимплантита. Цель исследования — проанализировать и систематизировать современные данные о роли провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) в патофизиологии периимплантита, а также определить перспективные направления для их использования в качестве диагностических маркеров и терапевтических мишеней в лечение периимплантита. Материал и методы. Был проведен ретроспективный анализ научной литературы электронных баз данных PubMed, Scopus и Web of Science. Систематический анализ по теме статьи проводился с использованием методов синтеза, анализа, с применением дедуктивного метода и формально-логического толкования. Выводы. Полученные данные подтверждают значимую роль IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  в патогенезе периимплантита. IL-1 $\beta$  и RANKL демонстрируют наибольшую диагностическую ценность для выявления периимплантита. Таргетное воздействие на эти цитокины представляется перспективным направлением для разработки терапевтических стратегий, требующих дальнейшей валидации.

**Ключевые слова:** периимплантит, воспаление, цитокины, диагностика, лечение.

### THE ROLE OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF PERI-IMPLANTITIS: CURRENT DATA AND PROMISING DIRECTIONS FOR DIAGNOSIS AND THERAPY

Research article

**Bugakov A.S.<sup>1</sup>, Troshkova P.M.<sup>2,\*</sup>, Bogdanova A.A.<sup>3</sup>, Dolgova O.B.<sup>4</sup>, Grebnev D.Y.<sup>5</sup>, Maklakova I.Y.<sup>6</sup>, Popugailo M.V.<sup>7</sup>**

<sup>7</sup> ORCID : 0000-0003-4820-5964;

<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>5, 6</sup> Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg, Russian Federation

\* Corresponding author (polinatroshkova228[at]gmail.com)

#### Abstract

Peri-implantitis is an inflammatory disease that develops in the tissue surrounding the implanted tooth. The development of this disease leads to progressive bone resorption, which makes it necessary to resort to implant removal, which significantly reduces the life quality of patients. Pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$ ) are of significant importance in the pathogenesis of peri-implantitis. This review examines the role of these cytokines in the pathogenesis of peri-implantitis, as well as the prospects for the use of cytokines in the diagnosis and therapy of peri-implantitis. The aim of the research is to analyse and systematize the current data on the role of pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) in the pathophysiology of peri-implantitis, as well as to identify promising directions for their use as diagnostic markers and therapeutic targets in the treatment of peri-implantitis. Material and Methods. A retrospective analysis of scientific literature of electronic databases PubMed, Scopus and Web of Science was carried out. Systematic analysis on the topic of the article was carried out using the methods of synthesis, analysis, with the use of deductive method and formal-logical interpretation. Conclusions. The data obtained confirm the significant role of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  in the pathogenesis of peri-implantitis. IL-1 $\beta$  and RANKL show the greatest diagnostic value for the detection of peri-implantitis. Targeting these cytokines appears to be a promising avenue for the development of therapeutic strategies that require further validation.

**Keywords:** peri-implantitis, inflammation, cytokines, diagnosis, treatment.

#### Введение

Периимплантит представляет собой актуальную проблему в современной стоматологии, характеризующуюся воспалительным поражением тканей окружающих имплантаты, и приводящую к прогрессирующей резорбции костной ткани альвеолярного отростка. В патогенезе заболевания существенное значение имеют провоспалительные цитокины, в частности IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ , вовлеченные в процессы инициации и прогрессии воспалительного ответа, а также деструкции костных и соединительных тканей. Углубленное понимание роли данных цитокинов необходимо для разработки эффективных методов диагностики и лечения периимплантита. Обзор посвящен анализу современных

данных об участии указанных цитокинов в развитии периимплантита, а также рассмотрению перспектив их применения в качестве диагностических биомаркеров и терапевтических мишней, включая антицитокиновую терапию и модуляцию внутриклеточных сигнальных каскадов. Цель исследования — проанализировать и систематизировать современные данные о роли провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) в патофизиологии периимплантита, а также определить перспективные направления для их использования в качестве диагностических маркеров и терапевтических мишней.

Проведен систематический анализ научной литературы, посвященной роли провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) в патофизиологии периимплантита. Поиск осуществлялся в базах данных PubMed, Scopus и Web of Science. Систематический анализ по теме статьи проводился с использованием методов синтеза, анализа, с применением дедуктивного метода и формально-логического толкования

### Основные результаты

Специфический иммунитет при периимплантите характеризуется повышенными уровнями провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17 и TNF- $\alpha$ , секреируемых активированными Т-клетками и другими иммунными клетками. Эти цитокины усиливают остеокластогенез, что приводит к повышенной резорбции кости и прогрессированию периимплантита [1], [9].

Интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) — ключевой провоспалительный цитокин специфичный для костной ткани. Он стимулирует активность остеокластов, что приводит к резорбции альвеолярной кости вокруг имплантата. Также IL-1 $\beta$  приводит к увеличению продукции других провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6), формируя каскад воспалительных реакций. Активируются макрофаги, которые усиливают фагоцитоз и высвобождение лизосомальных ферментов, повреждающих окружающие ткани. IL-1 $\beta$  влияет на дифференцировку Т-лимфоцитов, способствуя поляризации Th1 (продуцируют IFN- $\gamma$ , который активирует макрофаги и усиливает клеточный иммунный ответ) и Th17 (продуцируют IL-17, который стимулирует выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов), которые вызывают хроническое воспаление [1], [17]. IL-1 $\beta$  стимулирует активность нейтрофилов, которые активируют матриксные металлопротеиназы (ММП), разрушающие коллаген и другие компоненты соединительной ткани, и привлекают иммунные клетки в очаг воспаления, способствуя хронизации процесса, замыкая порочный круг [1]. Дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными факторами, вызванный активацией иммунных клеток, также приводит к хронизации воспаления и прогрессированию периимплантита [2], [10], [11].

Фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ) также является провоспалительным цитокином, обладающим аналогичными свойствами, что и IL-1 $\beta$ , но в отличие от IL-1 $\beta$  усиливает выработку RANKL (лиганд активатора рецептора NF-кВ, относящийся к семейству TNF, преимущественно экспрессируемый остеобластами, Т-лимфоцитами и синовиальными фибробластами) [8]. NF-кВ — это белковый комплекс, играющий роль фактора транскрипции. В периимплантите NF-кВ активируется провоспалительными цитокинами, что приводит к повышенной выработке цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ). Также TNF- $\alpha$  подавляет выработку остеопротегерина (OPG — это растворимый рецептор семейства TNF, в норме связывающийся с RANKL, предотвращая взаимодействие RANKL с рецептором RANK (трансмембранный рецептор, принадлежащий к семейству рецепторов (TNF), лигандом которого является RANKL) на клетках-предшественницах остеокластов, что подавляет дифференцировку и активацию остеокластов, уменьшая резорбцию кости), что смещает баланс в сторону резорбции кости [18]. Этот процесс приводит к усиленной резорбции кости в периимплантной области и прогрессированию заболевания [3], [8].

Интерлейкин-6 (IL-6) — многофункциональный цитокин, участвующий в регуляции иммунного ответа, воспаления и метаболизма костной ткани. IL-6 оказывает иммуномодулирующее действие, влияя на дифференцировку, пролиферацию и активацию иммунных клеток (Т- и В-лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы), стимулируя синтез антител и способствуя переходу острого воспаления в хроническое [11], [14]. IL-6 стимулирует дифференцировку и активацию остеокластов, инициируя резорбцию костной ткани, и индуцирует синтез белков острой фазы воспаления при периимплантите [7]. IL-6 осуществляют иммунный ответ на компоненты бактериальной биопленки, усиливают воспаление посредством стимуляции выработки других провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), способствуют активации остеокластов и резорбции альвеолярной кости, приводят к хронизации воспалительного процесса и нарушают остеointеграцию [4].

Для диагностики и прогноза периимплантитов используются биомаркеры. После оценки наиболее часто изучаемых биомаркеров и периимплантатной десневой жидкости (PICF) установлено, что при периимплантите (PI), периимплантатном мукозите (PIM) и у здоровых пациентов (HI) значительно более высокие значения уровней IL-1 $\beta$ , RANKL, sRANKL, IL-6, TNF- $\alpha$ , TNFSF12, MMP2 и MMP8 наблюдались при периимплантите (в группе PI), чем у здоровых пациентов (в группе HI) [5], [6], [12].

В разработке эффективных стратегий лечения периимплантита, определение концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  обеспечит точную и раннюю диагностику, и в этом контексте мониторинг уровней этих цитокинов в периимплантной жидкости (ПИЖ) рассматривается как перспективный диагностический метод [20]. Разработка мультиплексных анализов для одновременного измерения концентрации нескольких цитокинов может предоставить комплексную картину воспалительного статуса, позволяя выявлять пациентов на ранних стадиях заболевания, когда клинические признаки находятся в продромальной стадии развития [13], [15].

Что касается лечения, антицитокиновая терапия, направленная на нейтрализацию провоспалительных цитокинов включает в себя ингибиторы TNF- $\alpha$ , антагонисты IL-1 и ингибиторы IL-6, которые являются перспективными препаратами для снижения интенсивности воспаления и резорбции кости [16], [19]. Разработка биодеградируемых матриц, содержащих антицитокиновые препараты, и имплантация их в периимплантный карман может обеспечить контролируемое и продолжительное высвобождение лекарственного вещества непосредственно в очаг воспаления, минимизируя системные побочные эффекты. Использование наночастиц для доставки антицитокиновых препаратов позволяет таргетно воздействовать на клетки-мишени, участвующие в

воспалительном процессе, повышая эффективность лечения и снижая риск побочных эффектов. Таргетное воздействие на ключевые звенья сигнальных путей, такие как NF-кВ и МАРК, представляющие собой компоненты сигнальных каскадов, активируемых цитокинами, является многообещающим подходом. Ингибиторы этих сигнальных каскадов могут блокировать выработку цитокинов на клеточном уровне, снижая интенсивность воспаления. Этот подход, в сочетании с вышеперечисленными методами может обеспечить более эффективное и целенаправленное воздействие на воспалительный процесс при периимплантите [1].

### Заключение

IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  играют центральную роль в патофизиологии периимплантита, стимулируя воспаление и разрушение коллагеновых волокон и костных тканей. Биомаркеры IL-1 $\beta$  и RANKL обладают наибольшей диагностической значимостью при оценке периимплантатных воспалительных состояний. Разработка диагностических методов, основанных на определении уровней этих цитокинов, и терапевтических стратегий, направленных на модуляцию их активности, представляет собой перспективное направление для профилактики и лечения периимплантита. Необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности и безопасности предложенных подходов.

### Конфликт интересов

Не указан.

### Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

### Conflict of Interest

None declared.

### Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

### Список литературы / References

1. Кулаков А.А. Морфологические и молекулярно-биологические особенности воспалительных и регенераторных процессов в тканях пародонта при периимплантите и пародонтите / А.А. Кулаков, Е.А. Коган, Т.В. Брайловская [и др.] // Вестник Российской академии наук. — 2020. — № 6. — С. 120–178.
2. Аванесов А.М. Патогенез хронических воспалительных процессов в челюстно-лицевой области (периимплантита и пародонтита) и плоскоклеточного рака полости рта: сходство и различия / А.М. Аванесов, Ю.Г. Седов, М.Е. Балашова // Вестник Российского университета дружбы народов. Медицина. — 2019. — № 4. — С. 65–93.
3. Зекий А.О. Анализ маркеров воспаления и остеорезорбции в ротовой жидкости для оценки адаптации к дентальным имплантатам / А.О. Зекий // Современная стоматология. — 2015. — № 3. — С. 45–59.
4. Сединина А.С. Методы диагностики периимплантита / А.С. Сединина // Вестник Пермского государственного медицинского университета. — 2021. — № 2. — С. 91–106.
5. Гударьян А.А. Современные подходы в комплексном лечении воспалительно-деструктивных осложнений дентальной имплантации / А.А. Гударьян, С.В. Ширинкин // Клиническая стоматология. — 2019. — № 1. — С. 28–40.
6. Гударьян А.А. Роль нарушений функции цитокиновой и иммунной систем в патогенезе периимплантита / А.А. Гударьян, И.А. Самойленко // Российский стоматологический журнал. — 2012. — № 5. — С. 112–130.
7. Huang M. Role of immune dysregulation in peri-implantitis / M. Huang, C. Wang, H. Li [et al.] // Journal of Oral Immunology. — 2024. — Vol. 18. — № 1. — P. 10–28.
8. ALHarthi S.S. Periodontal and peri-implant status and whole salivary interleukin 1-beta levels among individuals using selective serotonin reuptake inhibitors: an observational study / S.S. ALHarthi, M.S. BinShabaib, A. Alwahibi [et al.] // Clinical Oral Investigations. — 2023. — Vol. 27. — № 2. — P. 411–420.
9. Mendonça A.C. Tumor necrosis factor-alpha levels after surgical anti-infective mechanical therapy for peri-implantitis: a 12-month follow-up / A.C. de Mendonça, V.R. Santos, J.B. César-Neto [et al.] // Clinical Oral Implants Research. — 2020. — Vol. 20. — № 5. — P. 514–520.
10. Casado P.L. Peri-implant disease and chronic periodontitis: is interleukin-6 gene promoter polymorphism the common risk factor in a Brazilian population? / P.L. Casado, R. Villas-Boas, W. de Mello [et al.] // International Journal of Oral & Maxillofacial Implants. — 2020. — Vol. 28. — № 1. — P. 35–43.
11. Pliavga V. Peri-implantitis Diagnosis and Prognosis Using Biomarkers: A Systematic Literature Review / V. Pliavga, G. Peceliunaite, P. Daugela [et al.] // Diagnostics. — 2023. — Vol. 13. — № 8. — P. 1–23.
12. Qiu L. Cytokine levels in periapical lesions and their correlation with clinical parameters in patients with peri-implantitis / L. Qiu [et al.] // Journal of Clinical Periodontology. — 2021. — Vol. 48. — № 5. — P. 611–620.
13. Zhang Y., et al. The role of interleukin-6 in peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis / Y. Zhang [et al.] // Journal of Periodontology. — 2019. — Vol. 90. — № 7. — P. 815–825.
14. Theodoridis C. Comparison of RANKL and OPG levels in peri-implant crevicular fluid between healthy and diseased peri-implant tissues: a systematic review and meta-analysis / C. Theodoridis, C. Doulkeridou, G. Menexes [et al.] // Journal of Evidence-Based Dental Practice. — 2022. — Vol. 22. — № 3. — P. 295–309.
15. Ting M. Peri-implantitis: A Comprehensive Overview of Systematic Reviews / M. Ting, J. Craig, B.E. Balkin [et al.] // International Journal of Dentistry. — 2017. — Vol. 2017. — Article 9238492. — P. 1–12.
16. Yan Y. Association between peri-implantitis and systemic inflammation: a systematic review / Y. Yan, M. Orlandi, J. Suvan [et al.] // Journal of Clinical Periodontology. — 2023. — Vol. 50. — № 4. — P. 347–359.

17. Delucchi F. Biomarkers from Peri-Implant Crevicular Fluid (PICF) as Predictors of Peri-Implant Bone Loss: A Systematic Review / F. Delucchi, C. Canepa, L. Canullo [et al.] // Journal of Periodontal Research. — 2023. — Vol. 58. — № 1. — P. 45–59.
18. Song L. The Characteristics of Microbiome and Cytokines in Healthy Implants and Peri-Implantitis of the Same Individuals / L. Song, J. Jiang, J. Li [et al.] // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. — 2023. — Vol. 13. — Article 1223654. — P. 1–12.
19. Pan K. RANKL blockade alleviates peri-implant bone loss and is enhanced by anti-inflammatory microRNA-146a through TLR2/4 signaling / K. Pan, Y. Hu, Y. Wang [et al.] // Biomaterials. — 2020. — Vol. 247. — P. 120–135.
20. Zeng W.Y. Diagnosis, etiology, prevention and treatment in retrograde peri-implantitis / W.Y. Zeng, Y. Du // International Journal of Oral Science. — 2021. — Vol. 13. — № 2. — P. 98–110.

### Список литературы на английском языке / References in English

1. Kulakov A.A. Morfologicheskie i molekuljarno-biologicheskie osobennosti vospalitel'nyh i regeneratornyh processov v tkanjah parodonta pri periimplantite i parodontite [Morphological and molecular-biological features of inflammatory and regenerative processes in periodontal tissues in peri-implantitis and periodontitis] / A.A. Kulakov, E.A. Kogan, T.V. Brajlovskaja [et al.] // Vestnik Rossijskoj akademii nauk [Bulletin of the Russian Academy of Sciences]. — 2020. — № 6. — P. 120–178. [in Russian]
2. Avanesov A.M. Patogenez hronicheskikh vospalitel'nyh processov v cheljustno-licevoj oblasti (periimplantita i parodontita) i ploskokletochnogo raka polosti rta: shodstvo i razlichija [Pathogenesis of chronic inflammatory processes in the maxillofacial region (peri-implantitis and periodontitis) and squamous cell carcinoma of the oral cavity: similarities and differences] / A.M. Avanesov, Ju.G. Sedov, M.E. Balashova // Vestnik Rossijskogo universiteta druzhby narodov. Medicina [Scientific works of PFUR University]. — 2019. — № 4. — P. 65–93. [in Russian]
3. Zekij A.O. Analiz markerov vospalenija i osteorezorbii v rotovoj zhidkosti dlja ocenki adaptacii k dental'nym implantatam [Analysis of inflammation and bone resorption markers in oral fluid for assessing adaptation to dental implants] / A.O. Zekij // Sovremennaja stomatologija [Proceedings of Sechenov First Moscow State Medical University]. — 2015. — № 3. — P. 45–59. [in Russian]
4. Sedinina A.S. Metody diagnostiki periimplantita [Methods of diagnosing peri-implantitis] / A.S. Sedinina // Vestnik Permskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta [Bulletin of Perm State Medical University]. — 2021. — № 2. — P. 91–106. [in Russian]
5. Gudar'jan A.A. Sovremennye podhody v kompleksnom lechenii vospalitel'no-destruktivnyh oslozhnenij dental'noj implantacii [Modern approaches in the comprehensive treatment of inflammatory-destructive complications of dental implantation] / A.A. Gudar'jan, S.V. Shirinkin // Klinicheskaja stomatologija [Clinical Dentistry]. — 2019. — № 1. — 3. 28–40. [in Russian]
6. Gudaryan A.A. Rol' narushenij funkciij citokinov i immmunnoj sistem v patogeneze periimplantita [The role of cytokine and immune system dysfunction in the pathogenesis of peri-implantitis] / A.A. Gudaryan, I.A. Samoylenko // Rossijskij stomatologicheskij zhurnal [Russian Dental Journal]. — 2012. — № 5. — P. 112–130. [in Russian]
7. Huang M. Role of immune dysregulation in peri-implantitis / M. Huang, C. Wang, H. Li [et al.] // Journal of Oral Immunology. — 2024. — Vol. 18. — № 1. — P. 10–28.
8. ALHarthi S.S. Periodontal and peri-implant status and whole salivary interleukin 1-beta levels among individuals using selective serotonin reuptake inhibitors: an observational study / S.S. ALHarthi, M.S. BinShabaib, A. Alwahibi [et al.] // Clinical Oral Investigations. — 2023. — Vol. 27. — № 2. — P. 411–420.
9. Mendonça A.C. Tumor necrosis factor-alpha levels after surgical anti-infective mechanical therapy for peri-implantitis: a 12-month follow-up / A.C. de Mendonça, V.R. Santos, J.B. César-Neto [et al.] // Clinical Oral Implants Research. — 2020. — Vol. 20. — № 5. — P. 514–520.
10. Casado P.L. Peri-implant disease and chronic periodontitis: is interleukin-6 gene promoter polymorphism the common risk factor in a Brazilian population? / P.L. Casado, R. Villas-Boas, W. de Mello [et al.] // International Journal of Oral & Maxillofacial Implants. — 2020. — Vol. 28. — № 1. — P. 35–43.
11. Pliavga V. Peri-implantitis Diagnosis and Prognosis Using Biomarkers: A Systematic Literature Review / V. Pliavga, G. Peceliunaite, P. Daugela [et al.] // Diagnostics. — 2023. — Vol. 13. — № 8. — P. 1–23.
12. Qiu L. Cytokine levels in periapical lesions and their correlation with clinical parameters in patients with peri-implantitis / L. Qiu [et al.] // Journal of Clinical Periodontology. — 2021. — Vol. 48. — № 5. — P. 611–620.
13. Zhang Y., et al. The role of interleukin-6 in peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis / Y. Zhang [et al.] // Journal of Periodontology. — 2019. — Vol. 90. — № 7. — P. 815–825.
14. Theodoridis C. Comparison of RANKL and OPG levels in peri-implant crevicular fluid between healthy and diseased peri-implant tissues: a systematic review and meta-analysis / C. Theodoridis, C. Doulkeridou, G. Menexes [et al.] // Journal of Evidence-Based Dental Practice. — 2022. — Vol. 22. — № 3. — P. 295–309.
15. Ting M. Peri-implantitis: A Comprehensive Overview of Systematic Reviews / M. Ting, J. Craig, B.E. Balkin [et al.] // International Journal of Dentistry. — 2017. — Vol. 2017. — Article 9238492. — P. 1–12.
16. Yan Y. Association between peri-implantitis and systemic inflammation: a systematic review / Y. Yan, M. Orlandi, J. Suvan [et al.] // Journal of Clinical Periodontology. — 2023. — Vol. 50. — № 4. — P. 347–359.
17. Delucchi F. Biomarkers from Peri-Implant Crevicular Fluid (PICF) as Predictors of Peri-Implant Bone Loss: A Systematic Review / F. Delucchi, C. Canepa, L. Canullo [et al.] // Journal of Periodontal Research. — 2023. — Vol. 58. — № 1. — P. 45–59.

18. Song L. The Characteristics of Microbiome and Cytokines in Healthy Implants and Peri-Implantitis of the Same Individuals / L. Song, J. Jiang, J. Li [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. — 2023. — Vol. 13. — Article 1223654. — P. 1–12.
19. Pan K. RANKL blockade alleviates peri-implant bone loss and is enhanced by anti-inflammatory microRNA-146a through TLR2/4 signaling / K. Pan, Y. Hu, Y. Wang [et al.] // *Biomaterials*. — 2020. — Vol. 247. — P. 120–135.
20. Zeng W.Y. Diagnosis, etiology, prevention and treatment in retrograde peri-implantitis / W.Y. Zeng, Y. Du // *International Journal of Oral Science*. — 2021. — Vol. 13. — № 2. — P. 98–110.