

Брехлічук Павло Павлович,

кандидат медичних наук,
доцент кафедри хірургічної стоматології та клінічних дисциплін,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
ORCID ID: 0000-0001-6754-5142
м. Ужгород, Україна

Кий Михайло Михайлович,

аспірант кафедри хірургічної стоматології та клінічних дисциплін
стоматологічного факультету,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
ORCID ID: 0000-0003-1254-1878
м. Ужгород, Україна

Гомович Іван Іванович,

студент медичного факультету,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
ORCID ID: 0000-0003-0311-5535
м. Ужгород, Україна

Мікробні маркери порожнини рота для попередження розвитку периімплантиту

У статті висвітлено сучасні дані про основну оральну мікробіоту, яка відіграє значну роль у розвитку периімплантиту. Визначено найбільш типові мікроорганізми, які притаманні лише для мікробіоти ділянок периімплантиту. Установлено суттєву різницю між периімплантатною та пародонтальною мікробіотою, що передусім пов'язана із цілими бактеріальними популяціями, а не з окремими бактеріальними таксонами. Розуміння периімплантатної мікробіоти поліпшить стратегії профілактики, підтримуючої терапії, оцінки ризику, ранньої діагностики периімплантиту та своєчасного втручання – усіх ключових аспектів довгострокового виживання зубних імплантатів.

Ключові слова: периімплантит, імплант, біоплівка, порожнина рота, мікробні маркери.

Brekhlichuk Pavlo Pavlovych, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Surgical Dentistry and Clinical Disciplines, Uzhhorod National University, ORCID ID: 0000-0001-6754-5142, Uzhhorod, Ukraine

Kyi Mykhailo Mykhailovych, Graduate Student of the Department of Surgical Dentistry and Clinical Disciplines of the Faculty of Dentistry of the State Medical University, Uzhhorod National University, ORCID ID: 0000-0003-1254-1878, Uzhhorod, Ukraine

Homovych Ivan Ivanovych, Student of Medical Faculty, Uzhhorod National University, ORCID ID: 0000-0003-0311-5535, Uzhhorod, Ukraine

Microbial markers of the oral cavity to prevent the development of peri-implantitis

The article highlights modern data on the main oral microbiota, which plays a significant role in the development of peri-implantitis. The most typical microorganisms, which are characteristic only for the microbiota of peri-implantitis areas, have been determined. A significant difference between peri-implant and periodontal microbiota has been established, which is primarily related to whole bacterial populations and not to individual bacterial taxa. Understanding the peri-implantitis microbiota will improve strategies for prevention, supportive care, risk assessment, early diagnosis of peri-implantitis, and timely intervention – all key aspects of long-term dental implant survival.

Key words: peri-implantitis, implant, biofilm, oral cavity, microbial markers.

Вступ. За останні десятиліття відбувся значний прорив у галузі стоматології, який буквально перевернув уявлення людини про те, яким може бути життя за втрати одного або декількох зубів. Ми живемо в той час, коли стоматологічне протезування, тобто заміщення відсутніх зубів, уже важко уявити без слова «імплант». І якщо ще донедавна імплантація багатьма сприймалась як експериментальна методика, то сьогодні в усьому світі це стандартний метод заміщення відсутніх зубів, що дає більш прогнозовані і довготривалі результати, ніж традиційні способи протезування, як-от мостоподібні та знімні протези [1].

Фактично імплантація – це технологія відновлення зуба з хірургічним втручанням. Процедура передбачає

вживлення в кісткову тканину штучного імплантату. Успішність приживання таких штучних зубних конструкцій становить до 95–98% [1; 2]. Однак якими б високими не були показники вдалих операцій, необхідно пам'ятати, що кожен організм індивідуальний, і тому випадки неприживлення імплантатів усе ж таки трапляються [3]. Результати експериментальних та клінічних досліджень свідчать про те, що периімплантит може проявитися на різних етапах імплантації і зустрічається приблизно у 5–8% випадків імплантаційного лікування [2; 3].

Що являє собою периімплантит? Це інфекційно-запальне захворювання, яке супроводжується запаленням кісткових тканин навколо недавно встановле-

ного зубного імплантату, що за прогресування веде до резорбції альвеолярної кістки [2; 4]. Однією з основних причин розвитку періімплантиту є бактеріальна інфекція, яка може потрапити як під час імплантації, так і виникнути через кілька місяців, а то й років [4; 5].

В останні роки науковці «висувають» гіпотезу про те, що зуби діють як резервуари мікроорганізмів для колонізації зубних імплантатів. Згідно з концепцією «голубіонта», людина співіснує зі своїми власними мікроорганізмами. Вона більшою мірою складається з бактерій, аніж із людських клітин, тобто живе в симбіозі. Іншими словами, якщо клітини господаря (людські клітини) живуть у гармонії з клітинами бактерій, людина здорова. Якщо щось не так, це свідчить про те, що симбіоз порушений, і якщо, припустимо, у порожнині рота формується біоплівка, це призводить до появи в ній деструктивних бактерій, що, своєю чергою, призводить до того, що людина починає шкодити власним тканинам. Для підтримки здоров'я ротової порожнини її мікробні спільноти повинні існувати в екологічному балансі [6].

Біологічні ускладнення, що впливають на остеointегровані імплантати, є актуальною темою в сучасній стоматології. Такі ускладнення переважно стосуються порушень мікробіому ротової порожнини та запальних станів, пов'язаних із бактеріальним зараженням. На жаль, в Україні дане питання висвітлене недостатньо. Інформація, яка б стосувалася змін періімплантатної мікробіоти порожнини рота з періімплантатним захворюванням або без нього, мікробіоти здорових періімплантатних ділянок, відсутня.

Таким чином, мета даної роботи полягає у тому, щоб представити найновіші дані щодо видового різноманіття мікробіоти порожнини рота в здорових та періімплантатних ділянках, визначивши мікроорганізми, які б у майбутньому було можливо розглядати як маркери періімплантиту.

Матеріали та методи. У роботі використано методи структурно-логічного аналізу та бібліосемантичний.

Метод структурно-логічного аналізу дає змогу виділити наукові дані з відібраних літературних джерел за певною логікою, класифікувати їх, а також установити зв'язки та відношення між ними.

Бібліосемантичний метод дає змогу з'ясувати стан вивчення проблеми і шляхи її розв'язання через аналіз попередніх досліджень на основі наукових літературних джерел, електронних ресурсів.

Результати та обговорення. У роботі ми розглянули та систематизували дані про мікробіту періімплантатної біоплівки, порівнюючи її видовий склад із біоплівками, зібраними зі здорових ділянок імплантату.

Основним етіологічним чинником розвитку періімплантатних захворювань є біоплівка, яка є складною спільнотою мікроорганізмів, які взаємодіють між собою за допомогою тонких молекулярних процесів [7; 8]. Мікробіота порожнини рота складається з понад 700 різних видів, які об'єднуються у спільноти, утворюючи біоплівку. Біоплівка може рости як на мінералізованих поверхнях зубів, що призводить до періодонтиту, так і на поверхнях титанових імплантатів, що призводить до періімплантатного мукозиту та, у довгостроковій перспективі, – періімплантиту [9].

Плівка слини, яку називають «придбаною плівкою», – це вільна від бактерій біоплівка, що покриває поверхні зубів та імплантатів. Саме в ній експресуються різні поверхневі рецептори, щоб установити молекулярні зв'язки з пізніми бактеріями-колонізаторами [9; 10].

Виявляється, що імплантація стимулює механізм розвитку зрілої біоплівки. Однак ця первинно сформована біоплівка перебуває у комменсальному стані [11; 12]. Біоплівка, яка оточує здорові імплантати, обмежена надслизовою оболонкою, незважаючи на те що її можна знайти у величезних кількостях [13]. Бактеріальна колонізація починається приблизно через 30 хвилин після введення імплантату в порожнину рота [11–14].

Видовий склад біоплівки навколо імплантату містить мікробіоту, подібну до мікробіоти сусідніх зубів. Це свідчить про те, що зуби є резервуарами бактерій для колонізації у біоплівці, що оточує імплантати [11; 12]. Результати декількох досліджень указують, що періімплантна мікробіота здорових ділянок є більш різноманітною та складною, ніж у періімплантиті, що доводить, що здорові ділянки мають більш стабільну та здорову екосистему [15; 16]. З іншого боку, інші дослідження показали більшу різноманітність мікробіоти у хворих суб'єктів [16]. Ці спостереження демонструють, що мікробні спільноти як у здорових, так і в уражених тканинах досить різні; однак, як правило, більшість таксонів присутні в обох умовах [15; 17].

Під'ясенна мікробіота здорових імплантатів і періімплантиту колонізована пародонтопатичними мікроорганізмами [4; 17]. Найбільш часті пародонтальні патогени, представлені в періімплантитних ураженнях, належать до таких родів, як *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Treponema* та *Tannerella* [4; 18–20].

Інші дослідження свідчать про те, що пародонтопатичні бактерії є не єдиними пародонтальними патогенами, активними при періімплантиті, і що некультивовані мікроорганізми, такі як асахаролітичні анаеробні грампозитивні палички (AAGPR) і окислені графенові нанострічки (OGNR), також можуть відігравати важливу роль при періімплантиті [20–22]. Окрім того, грамнегативні мікроорганізми, такі як *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Parvimonas micra* і *Campylobacter rectus*, були ідентифіковані у 52% хворимх на періімплантит [17; 19–22].

У декількох дослідженнях висвітлено дані, що в періімплантитних ураженнях присутні такі мікроорганізми, як *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* і *Staphylococcus Warneri* [21; 22].

Роль типу *Synergistetes* при періімплантиті все ще піддається дискусії. Деякі нещодавні дослідження показали сильний зв'язок між цим типом і появою періімплантиту, тоді як інші доходять висновку, що зв'язок відсутній [23; 24].

Декілька робіт свідчать про те, що мікробіологічні характеристики періімплантиту подібні до характеристик пародонтиту, оскільки вони мають спільний відсоток мікробіоти, як у випадку з пародонтопатичними агентами. Проте були ідентифіковані бактерії, пов'язані лише з періімплантитом. Наприклад, показано, що в періімплантиті є бактерії, які пере-

важно є грамнегативними анаеробними, пародонтопатогенними, умовно-патогенними та некультивованими, тобто їх мікробіологічні характеристики є складними та відрізняються від специфічних характеристик пародонтиту [25–27].

Проте періімплантатна мікробіота демонструє меншу бактеріальну диференціацію, ніж пародонтальна мікробіота, стаючи складнішою під час переходу від періімплантатного мукозиту до періімплантиту. Мікробні відмінності, виявлені між періімплантатною та пародонтальною мікробіотою, переважно пов'язані з бактеріальними популяціями, що належать до класів *Bacteroidia*, *Spirochaetes*, *Synergistia*, *Clostridia* та *Deltaproteobacteria* [24]. Однак деякі штами бактерій були виявлені лише на ділянках із періімплантитом, наприклад *Porphyromonas spp.* HMT-395, *Porphyromonas nigrescens*, *Porphyromonas oris*, *Treponema maltophilum*, *Dialister invisus*, *Eubacterium saphenum*, *Filifactor alocis*, *Freitbacterium fastidiosum*, *Mitsuokella spp.* HMT 131, *Chloroflexi spp.*, *Tenericutes spp.* та *Freitbacterium HMT 360* [28].

Ґрунтуючись на результатах досліджень та завдяки впровадженню NGS та системи MiSeq Illumina, більшість дослідників погоджується, що періімплантатна і пародонтальна мікробіота має кількісні та якісні відмінності: зокрема, періімплантатна мікробіота представляє меншу бактеріальну диверсифікацію, ніж мікробіота періімплантату; пародонтальна мікробіота незалежно від стану здоров'я чи захворювання стає складнішою, коли вона переходить від періімплантатного мукозиту до періімплантиту [22; 25]. Видове різноманіття, виявлене між періімплантатною та пародонтальною мікробіотою, не пов'язане з кількісними та якісними змінами в окремих видах бактерій, а скоріше стосується популяцій бактерій [26; 28].

Найбільш повний перелік бактерій, які зазвичай присутні у здорових періімплантатних ділянках та

ділянках із періімплантитом та з пародонтитом, представлені у роботі Andrea Butera (рис. 1) [29].

Згідно із цими даними, основні відмінності в періімплантатній оральної мікробіоті порівняно з пародонтальною мікробіотою вказують на наявність таких мікроорганізмів, як *Peptostreptococcus spp.* або *Staphylococcus epidermidis* і *Staphylococcus aureus* [29; 30]. Окрім того, часто оцінюють присутність пародонтопатогенних бактерій так званого кластера «червоного комплексу», до якого належать *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, а також *Treponema I-III* і *Synergistetes* [24; 29]. Таким чином, було продемонстровано більш точний перелік мікроорганізмів, залучених до періімплантатних інфекцій.

Завдяки появі next-generation sequencing (NGS), яка є технологією секвенування, що використовується для швидкого визначення порядку нуклеотидів у цілих геномах або цільових ділянках ДНК чи РНК, стало можливим забезпечити кількісно та якісно вдосконалену класифікацію оральної мікробіоти [31].

Перші дослідження з використанням NGS для порівняння періімплантатної та пародонтальної мікробіоти показали, що як кількісний, так і якісний склад періімплантатної мікробіоти значно нижчий, ніж пародонтальної мікробіоти. Окрім того, автори показали у періімплантатній ділянці наявність родів бактерій, яких немає у ділянці пародонту: наприклад, роди *Burkholderia*, *Anaerovorax*, *Anaerococcus*, *Aerofilium* і *Exiguobacterium*. Переважаючими родами в періімплантатній мікробіоті були *Butyrivibrio*, *Campylobacter*, *Eubacterium*, *Prevotella*, *Selenomonas*, *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Leptotrichia*, *Propionibacterium*, *Peptococcus*, *Lactococcus* і *Treponema*. Ділянки імплантації з періімплантитом мали нижчі концентрації бактерій *Prevotella* та *Leptotrichia* та вищі концентрації

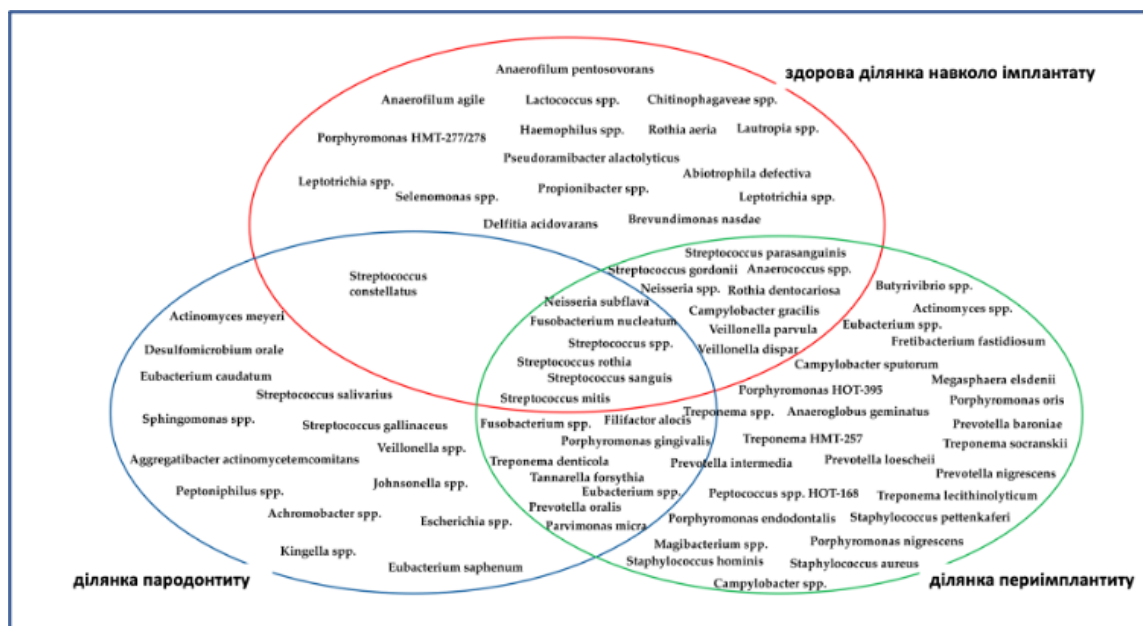


Рис. 1. Види бактерій у здорових періімплантатних ділянках та ділянках із періімплантитом та пародонтитом

Actinomyces, *Peptococcus*, *Campylobacter*, *Streptococcus nonmutans*, *Butyrivibrio*, *Pseudoramibacter alactolyticus* та *Streptococcus mutans*, аніж здорові періімплантні ділянки [27; 31]. Також результати даного дослідження демонстрували наявність більшої кількості *Staphylococcus pettenkoferi* та *Staphylococcus hominis* у ділянках із періімплантитом порівняно з ділянками з пародонтитом [32].

Подальші дослідження, які також були засновані на використанні NGS, свідчили про підвищену концентрацію *Prevotella nigrescens* у місцях із періімплантитом, тоді як кількість бактерій *Peptostreptococcus spp.* і *Desulfomicrobium orale* була значно вищою при пародонтиті. Окрім того, було відзначено, що чим більша тяжка форма періімплантиту, тим вища концентрація бактерій *Treponema sp. HMT-257*, що корелює з рентгенографічною резорбцією кістки, подальшим збільшенням періімплантної кишені та нагноєнням [23; 33].

Висновки. Проаналізувавши дані літератури, ми дійшли висновку, що як можливі мікробні маркери періімплантиту можна запропонувати такі мікро-

організми, як *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia* та *T. forsythia*. Дані види мали значно вищий показник ідентифікації саме в біоплівках періімплантиту порівняно зі зразками пародонтиту або здоровими імплантатами. Однак наші припущення потребують додаткових досліджень, оскільки деякі суперечливі вказівки на те, що періімплантит може мати ширший мікробний спектр, аніж пародонтит, не підтверджені через відсутність послідовних доказів.

На нашу думку, необхідно приділяти більше уваги дослідженню оральної мікробіоти пацієнта не лише у разі розвитку періімплантиту, а й перед початком імплантації. Стан мікробіому ротової порожнини може слугувати показником, який дасть змогу попередити виникнення періімплантиту, пов'язаного саме з наявністю патогенної мікробіоти у пацієнта.

Загалом розуміння періімплантної мікробіоти поліпшить стратегії профілактики, підтримуючої терапії, оцінки ризику, ранньої діагностики періімплантиту та своєчасного втручання – усіх ключових аспектів довгострокового виживання зубних імплантатів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Проць Г.Б., Пюрик В.П. Сучасні підходи до хірургічного лікування хворих на генералізований пародонтит із використанням денціальних імплантатів. *Клінічна стоматологія*. 2017. № 4. С. 4–10.
2. Ebenezer S., Kumar V.V., Thor A. Basics of Dental Implantology for the Oral Surgeon. *Oral and Maxillofacial Surgery for the Clinician*. 2021. P. 385–405.
3. Radnai M. Stress in the mandible with splinted dental implants caused by limited flexure on mouth opening: an in vitro study. *Int. J. Exper. Dent. Sci.* 2012. № 1. P. 8–13.
4. Schwarz F., Derks J. Peri-implantitis. *J Periodontol*. 2018. 89(Suppl 1). P. 267–290.
5. Sanz M., Chapple I.L., Working Group 4 of the VEWoP. Clinical research on peri-implant diseases: consensus report of Working Group 4. *J Clin Periodontol*. 2012;39 Suppl 12. P. 202–206.
6. Faure D., Simon J-Ch., Heulin T. Holobiont: a conceptual framework to explore the eco-evolutionary and functional implications of host–microbiota interactions in all ecosystems. *New Phytologist*. 2018. № 218(4). P. 1321–1324.
7. Huang R., Li M., Gregory R.L. Bacterial interactions in dental biofilm. *Virulence*. 2014. № 2. P. 435–444.
8. Паллаг О., Бойко Н. Поняття виду та штаму мікроорганізмів за умов формування біоплівок як надорганізованих систем. *Novitates Theriologicae*. 2021. № 12. С. 221–226.
9. Belibasakis G.N., Charalampakis G., Bostanci N., Stadlinger B. Peri-implant infections of oral biofilm etiology. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015. № 830. P. 69–84.
10. Thurnheer T., Paqué P.N. Biofilm Models to Study the Etiology and Pathogenesis of Oral Diseases. *Monogr. Oral Sci.* 2021. № 29. P. 30–37.
11. Apatzidou D.A. Modern approaches to non-surgical biofilm management. *Front. Oral Biol*. 2012. № 15. P. 99–116.
12. Renvert S., Lindahl C., Renvert H., Persson G.R. Clinical and microbiological analysis of subjects treated with Brånemark or AstraTech implants: A 7-year follow-up study. *Clin. Oral Implants Res*. 2008. № 19. P. 342–347.
13. Salvi G.E., Fürst M.M., Lang N.P., Persson G.R. One-year bacterial colonization patterns of *Staphylococcus aureus* and other bacteria at implants and adjacent teeth. *Clin. Oral Implants Res*. 2008. № 19. P. 242–248.
14. Lafaurie G.I., Sabogal M.A., Castillo D.M., Rincón M.V., Chambrone L. Microbiome and Microbial Biofilm Profiles of Peri-Implantitis: A Systematic Review. *J. Periodontol*. 2017. № 88. P. 1066–1089.
15. Augthun M., Conrads G. Microbial findings of deep peri-implant bone defects. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*. 1997. № 12. P. 106–112.
16. Becker W., Becker B.E., Newman M.G., Nyman S. Clinical and microbiologic findings that may contribute to dental implant failure. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*. 1990. № 5. P. 31–38.
17. Bertone A.M., Rosa A.C., Nastri N., Santillán H.D., Jewtuchowicz V.M. Genetic-relatedness of peri-implants and buccal *Candida albicans* isolates determined by RAPD-PCR. *Acta Odontol. Latinoam*. 2016. № 29. P. 197–205.
18. Leonhardt A., Renvert S., Dahlen G. Microbial findings at failing implants. *Clin Oral Implants Res*. 1999. № 10. P. 339–345.
19. Albertini M., Lopez-Cerero L., O'Sullivan M.G. Assessment of periodontal and opportunistic flora in patients with periimplantitis. *Clin Oral Implants Res*. 2015. № 26. P. 937–941.
20. Casado P.L., Otazu I.B., Balduino A., de Mello W., Barboza E.P. Identification of periodontal pathogens in healthy periimplant sites. *Implant Dent*. 2011. № 20. P. 226–235.
21. Sahrman P., Gilli F., Wiedemeier D.B., Attin T. The microbiome of peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis. *Microorganisms*. 2020. № 8(5). P. 661.

22. De Waal Y.C., Eijbsbouts H.V., Winkel E.G., van Winkelhoff A.J. Microbial Characteristics of Peri-Implantitis: A Case-Control Study. *J. Periodontol.* 2017. № 88. P. 209–217.
23. Maruyama N., Maruyama F., Takeuchi Y., Aikawa C., Izumi Y., Nakagawa I. Intraindividual variation in core microbiota in peri-implantitis and periodontitis. *Sci. Rep.* 2014. № 4. P. 6602.
24. Neilands J., Wickström C., Kinnby B., Davies J.R., Svensäter G. Bacterial profiles and proteolytic activity in peri-implantitis versus healthy sites. *Anaerobe.* 2015. № 35. P. 28–34.
25. Arenas D.V.P., Avendaño J.P. Características microbiológicas de la periimplantitis y la periodontitis. *MediSan.* 2020. № 24(05). P. 982–1003.
26. Yu X.L., Chan Y., Zhuang L., Lai H.C., Lang N.P., Leung W.K. Intra-oral single-site comparisons of periodontal and peri-implant microbiota in health and disease. *Clinical Oral Implants Research.* 2019. № 30(8). P. 760–776.
27. Dabdoub S., Tsigarida A.A., Kumar P.S. Patient-specific analysis of periodontal and peri-implant microbiomes. *J Dent Res.* 2013. № 92(12_suppl). P. 168–175.
28. Sanz-Martin I., Doolittle-Hall J., Teles R.P. Exploring the microbiome of healthy and diseased peri-implant sites using Illumina sequencing. *J. Clin. Periodontol.* 2017. № 44. P. 1274–1284.
29. Butera A., Pascadopoli M., Pellegrini M., Gallo S., Zampetti P., Scribante A. Oral Microbiota in Patients with Peri-Implant Disease: A Narrative Review. *Applied Sciences.* 2022. № 12(7). P. 3250.
30. Kensara A., Hefni E., Williams M.A., Saito H., Mongodin E., Masri R. Microbiological Profile and Human Immune Response Associated with Peri-Implantitis: A Systematic Review. *J. Prosthodont.* 2021. № 30. P. 210–234.
31. Dewhirst F.E., Chen T., Izard J., Yu W.H., Lakshmanan A. The human oral microbiome. *J. Bacteriol.* 2010. № 192. P. 5002–5017.
32. Kumar P.S., Mason M.R., Brooker M.R., O'Brien K. Pyrosequencing reveals unique microbial signatures associated with healthy and failing dental implants. *J. Clin. Periodontol.* 2012. № 39. P. 425–433.
33. Gao X., Zhou J., Sun X., Li X., Zhou Y. Diversity analysis of subgingival microbial bacteria in peri-implantitis in Uygur population. *Medicine.* 2018. № 97, e9774.

REFERENCES:

1. Prots H.B., Piuryk V.P. (2017). Suchasni pidkholdy do khirurgichnoho likuvannia khvorykh na heneralizovanyi parodontyt iz vykorystanniam dentalnykh implantativ [Modern approaches to surgical treatment of patients with generalized periodontitis using dental implants]. *Klinichna stomatolohiia.* № 4. P. 4–10. [in Ukrainian]
2. Ebenezer S., Kumar V.V., Thor A. (2021). Basics of Dental Implantology for the Oral Surgeon. *Oral and Maxillofacial Surgery for the Clinician.* P. 385–405 [in English]
3. Radnai M. (2012). Stress in the mandible with splinted dental implants caused by limited flexure on mouth opening: an in vitro study. *Int. J. Exper. Dent. Sci.* № 1. P. 8–13 [in English]
4. Schwarz F., Derks J. (2018). Peri-implantitis. *J Periodontol.* 89 (Suppl 1). P. 267–290. [in English]
5. Sanz M., Chapple I.L. (2012). Working Group 4 of the VEWoP. Clinical research on peri-implant diseases: consensus report of Working Group 4. *J Clin Periodontol.* 39 Suppl. 12. P. 202–206. [in English]
6. Faure D., Simon J-Ch., Heulin T. (2018). Holobiont: a conceptual framework to explore the eco-evolutionary and functional implications of host-microbiota interactions in all ecosystems. *New Phytologist.* 218(4). P. 1321–1324 [in English]
7. Huang R., Li M., Gregory R.L. (2014). Bacterial interactions in dental biofilm. *Virulence.* № 2. P. 435–444. [in English]
8. Pallah O., Boiko N. (2021). Poniattia vydu ta shtamu mikroorhanizmiv za umov formuvannia bioplivok yak nadorhanizmovykh system [The concept of species and strains of microorganisms under the conditions of formation of biofilms as supraorganismal systems]. *Novitates Theriologicae.* № 12. P. 221–226. [in Ukrainian]
9. Belibasakis G.N., Charalampakis G., Bostanci N., Stadlinger B. (2015). Peri-implant infections of oral biofilm etiology. *Adv. Exp. Med. Biol.* № 830. P. 69–84. [in English]
10. Thurnheer T., Paqué P.N. (2021) Biofilm Models to Study the Etiology and Pathogenesis of Oral Diseases. *Monogr. Oral Sci.* № 29. P. 30–37. [in English]
11. Apatzidou D.A. (2012). Modern approaches to non-surgical biofilm management. *Front. Oral Biol.* № 15. P. 99–116. [in English]
12. Renvert S., Lindahl C., Renvert H., Persson G.R. (2008). Clinical and microbiological analysis of subjects treated with Brånemark or AstraTech implants: A 7-year follow-up study. *Clin. Oral Implants Res.* № 19. P. 342–347. [in English]
13. Salvi G.E., Fürst M.M., Lang N.P., Persson G.R. (2008). One-year bacterial colonization patterns of *Staphylococcus aureus* and other bacteria at implants and adjacent teeth. *Clin. Oral Implants Res.* № 19. P. 242–248. [in English]
14. Lafaurie G.I., Sabogal M.A., Castillo D.M., Rincón M.V., Chambrone L. (2017). Microbiome and Microbial Biofilm Profiles of Peri-Implantitis: A Systematic Review. *J. Periodontol.* № 88. P. 1066–1089. [in English]
15. Augthun M., Conrads G. (1997). Microbial findings of deep peri-implant bone defects. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* № 12. P. 106–112. [in English]
16. Becker W., Becker B.E., Newman M.G., Nyman S. (1990). Clinical and microbiologic findings that may contribute to dental implant failure. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* № 5. P. 31–38. [in English]
17. Bertone A.M., Rosa A.C., Nastro N., Santillán H.D., Jewtuchowicz V.M. (2016). Genetic-relatedness of peri-implants and buccal *Candida albicans* isolates determined by RAPD-PCR. *Acta Odontol. Latinoam.* № 29. P. 197–205. [in English]
18. Leonhardt A., Renvert S., Dahlen G. (1999). Microbial findings at failing implants. *Clin Oral Implants Res.* № 10. P. 339–345.
19. Albertini M., Lopez-Cerero L., O'Sullivan M.G. (2015). Assessment of periodontal and opportunistic flora in patients with periimplantitis. *Clin Oral Implants Res.* № 26. P. 937–941. [in English]

-
20. Casado P.L., Otazu I.B., Balduino A., de Mello W., Barboza E.P. (2011). Identification of periodontal pathogens in healthy periimplant sites. *Implant Dent.* № 20. P. 226–235. [in English]
 21. Sahrman P., Gilli F., Wiedemeier D. B., Attin T. (2020). The microbiome of peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis. *Microorganisms.* № 8 (5). 661 p. [in English]
 22. De Waal Y.C., Eijssbouts H.V., Winkel E.G., van Winkelhoff A.J. (2017). Microbial Characteristics of Peri-Implantitis: A Case-Control Study. *J. Periodontol.* № 88. P. 209–217. [in English]
 23. Maruyama N., Maruyama F., Takeuchi Y., Aikawa C., Izumi Y., Nakagawa I. (2014). Intraindividual variation in core microbiota in peri-implantitis and periodontitis. *Sci. Rep.* № 4. 6602 p. [in English]
 24. Neilands J., Wickström C., Kinnby B., Davies J.R., Svensäter G. (2015). Bacterial profiles and proteolytic activity in peri-implantitis versus healthy sites. *Anaerobe.* № 35. P. 28–34. [in English]
 25. Arenas D.V.P., Avendaño J.P. (2020). Características microbiológicas de la periimplantitis y la periodontitis. *MediSan.* № 24 (05). P. 982–1003. [in English]
 26. Yu X.L., Chan Y., Zhuang L., Lai H.C., Lang N.P., Leung W.K. (2019). Intra-oral single-site comparisons of periodontal and peri-implant microbiota in health and disease. *Clinical Oral Implants Research.* № 30 (8). P. 760–76. [in English]
 27. Dabdoub S., Tsigarida A.A., Kumar P.S. (2013). Patient-specific analysis of periodontal and peri-implant microbiomes. *J Dent Res.* № 92 (12 suppl). P. 168–75. [in English]
 28. Sanz-Martin I., Doolittle-Hall J., Teles R.P. (2017). Exploring the microbiome of healthy and diseased peri-implant sites using Illumina sequencing. *J. Clin. Periodontol.* № 44. P. 1274–1284. [in English]
 29. Butera A., Pascadopoli M., Pellegrini M., Gallo S., Zampetti P., Scribante A. (2022). Oral Microbiota in Patients with Peri-Implant Disease: A Narrative Review. *Applied Sciences.* № 12 (7). 3250 p. [in English]
 30. Kensara A., Hefni E., Williams M.A., Saito H., Mongodin E., Masri R. (2021). Microbiological Profile and Human Immune Response Associated with Peri-Implantitis: A Systematic Review. *J. Prosthodont.* № 30. P. 210–234. [in English]
 31. Dewhirst F.E., Chen T., Izard J., Yu W.H., Lakshmanan A. (2010). The human oral microbiome. *J. Bacteriol.* № 192, pp. 5002–5017. [in English]
 32. Kumar P.S., Mason M.R., Brooker M.R., O'Brien K. (2012). Pyrosequencing reveals unique microbial signatures associated with healthy and failing dental implants. *J. Clin. Periodontol.* № 39. P. 425–433. [in English]
 33. Gao X., Zhou J., Sun X., Li X., Zhou Y. (2018). Diversity analysis of subgingival microbial bacteria in peri-implantitis in Uygur population. *Medicine.* № 97, e9774. [in English]