

DOI: 10.18481/2077-7566-2026-22-3-108-115

УДК 616.314-002:616.314-089.843

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРИИМПЛАНТИТА И О КОНЦЕПЦИИ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ

Луцюк С. А.¹, Шабалдина Е. В.², Козлова М. В.³, Шабалдин А. В.², Гарафутдинов Д. М.¹, Хейгетян А. В.⁴

¹ Кузбасская клиническая стоматологическая поликлиника, г. Кемерово, Россия

² Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово, Россия

³ Центральная государственная медицинская академия, г. Москва, Россия

⁴ Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация

Актуальность. Частота перимплантита у компрометированных пациентов достигает 22 %. Перимплантит характеризуется как многофакторное воспалительное заболевание, в основе которого лежит глубокая иммунная дисрегуляция.

Цель исследования: провести анализ литературных данных с выделением значимых звеньев патогенеза перимплантита у компрометированных пациентов и с оценкой возможности воздействия на них различных лечебных стратегий.

Материалы и методы. Проведен анализ современной (с 2021 года) научной литературы с обращением к электронным базам данных: PubMed, scholar.google.ru, eLIBRARY.RU, «КиберЛенинка», и другим, с использованием ключевых слов: перимплантит, дентальная имплантология, патогенез, современные методы лечения, омиксные технологии как в русском, так и в английском вариантах. Применены общенаучные методы исследования для выявления причинно-следственных связей.

Результаты. Доказана роль грамотрицательных анаэробных бактерий: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola* — в формировании перимплантита. Показано выраженное смещение в сторону провоспалительных макрофагов М1-фенотипа (маркер CD86) у пациентов с перимплантитом. Соотношение М1/М2 положительно коррелирует с клиническими параметрами тяжести заболевания. Провоспалительные цитокины (IL-1 β , IL-6, фактор некроза опухоли α (TNF- α)), синтезируемые М1 макрофагами, выступают в роли центральных регуляторов воспалительного процесса при перимплантите. Их концентрация в перимплантатной щелевой жидкости (PICF) и окружающих тканях в настоящее время рассматривается как информативный диагностический маркер данного заболевания.

Заключение. Объединение мульти-омиксных платформ (геномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики) в рамках системной биологии открывает принципиально новые возможности для углубленного понимания патогенеза перимплантита и создания персонализированных алгоритмов диагностики и терапии. Среди наиболее перспективных направлений выделяются разработка таргетных иммуномодулирующих средств, применение экзосомальных препаратов и создание нанотехнологических покрытий дентальных имплантатов, способных к локальному высвобождению биоактивных молекул с целью направленной регуляции воспалительной реакции.

Ключевые слова: перимплантит, дентальная имплантология, патогенез, современные методы лечения, иммунология

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов

Сергей Андреевич ЛУЦЮК ORCID ID 0009-0006-0685-261X

врач-стоматолог-хирург, заведующий хирургическим отделением №1, Кузбасская клиническая стоматологическая поликлиника, г. Кемерово, Россия
SLutsyuk@yandex.ru

Елена Владимировна ШАБАЛДИНА ORCID ID 0000-0002-0450-2767

д.м.н., доцент, заведующая кафедрой оториноларингологии, Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово, Россия
weit2021@yandex.ru

Марина Владленовна КОЗЛОВА ORCID ID 0000-0002-3066-206X

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой стоматологии, Центральная государственная медицинская академия, г. Москва, Россия
profkoz@mail.ru

Андрей Владимирович ШАБАЛДИН ORCID ID 0000-0002-8785-7896

д.м.н., профессор, профессор кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последипломной подготовки, Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово, Россия
weit2007@yandex.ru

Динар Минзагитович ГАРАФУТДИНОВ ORCID ID 0009-0006-5750-3532

д.м.н., главный врач, Кузбасская клиническая стоматологическая поликлиника, г. Кемерово, Россия
priem@oksp42.ru

Артур Варздатович ХЕЙГЕТЯН ORCID ID 0000-0002-8222-4854

к.м.н., доцент, заведующий кафедрой стоматологии №1, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия
artur5953@yandex.ru

Адрес для переписки: Сергей Андреевич ЛУЦЮК

650060, г. Кемерово, пр. Московский, д. 18/3, кв. 39

+7 (950) 575-94-84

SLutsyuk@yandex.ru

Образец цитирования:

Луцюк С. А., Шабалдина Е. В., Козлова М. В., Шабалдин А. В., Гарафутдинов Д. М., Хейгетян А. В.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРИИМПЛАНТИТА И О КОНЦЕПЦИИ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ. Проблемы стоматологии. 2026; 3: 108-115.

© Бродский С. Е. и др., 2026

DOI: 10.18481/2077-7566-2026-22-3-108-115

Поступила 16.06.2026. Принята к печати 12.07.2026

DOI: 10.18481/2077-7566-2026-22-3-108-115

**MODERN CONCEPTS OF THE PATHOGENESIS OF PERI-IMPLANTITIS
AND THE CONCEPT OF ITS TREATMENT****Lutsyuk S.A.¹, Shabaldina E.V.², Kozlova M.V.³, Shabaldin A.V.², Garafutdinov D.M.¹, Kheigetyan A.V.⁴**¹ Kuzbass Clinical Dental Polyclinic, Kemerovo, Russia² Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia³ Central State Medical Academy, Moscow, Russia⁴ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia**Abstract**

Relevance. The incidence of peri-implantitis in compromised patients reaches 22 %. Peri-implantitis is characterized as a multifactorial inflammatory disease, which is based on profound immune dysregulation.

Aim: To analyze the literature, identifying significant factors in the pathogenesis of peri-implantitis in compromised patients and assessing the potential impact of various treatment strategies.

Materials and Methods. We analyzed current (since 2021) scientific literature, consulting electronic databases such as PubMed, scholar.google.ru, eLIBRARY.RU, CyberLeninka, and others, using the keywords peri-implantitis, dental implantology, pathogenesis, modern treatment methods, and omics technologies in both Russian and English. General scientific research methods were used to identify cause-and-effect relationships.

Results. The role of Gram-negative anaerobic bacteria — *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, and *Treponema denticola* — in the development of peri-implantitis has been demonstrated. A significant shift toward pro-inflammatory M1 macrophages (marker CD86) has been demonstrated in patients with peri-implantitis. The M1/M2 ratio positively correlates with clinical parameters of disease severity. Pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, tumor necrosis factor α (TNF- α)) synthesized by M1 macrophages act as central regulators of the inflammatory process in peri-implantitis. Their concentration in peri-implant crevicular fluid (PICF) and surrounding tissues is currently considered an informative diagnostic marker for this disease.

Conclusion. The integration of multi-omics platforms (genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics) within systems biology opens up fundamentally new possibilities for a deeper understanding of the pathogenesis of peri-implantitis and the creation of personalized diagnostic and therapeutic algorithms. Among the most promising areas are the development of targeted immunomodulatory agents, the use of exosomal preparations, and the creation of nanoengineered dental implant coatings capable of locally releasing bioactive molecules for the targeted regulation of the inflammatory response.

Keywords: peri-implantitis, dental implantology, pathogenesis, modern treatment methods, immunology

The authors declare no conflict of interest

Sergey A. LUTSYUK ORCID ID 0009-0006-0685-261X

dentist-surgeon, Head of Surgical Department No. 1, Kuzbass Clinical Dental Polyclinic, Kemerovo, Russia

SLutsyuk@yandex.ru

Elena V. SHABALDINA ORCID ID 0000-0002-0450-2767

PhD, MD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Otolaryngology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

weit2021@yandex.ru

Marina V. KOZLOVA ORCID ID 0000-0002-3066-206X

PhD, MD, DSc, Professor, Head of Department of Dentistry, Central State Medical Academy, Moscow, Russia

profkoz@mail.ru

Andrey V. SHABALDIN ORCID ID 0000-0002-8785-7896

PhD, MD, DSc, Professor, professor Department of Outpatient Pediatrics, Propaedeutics of Childhood Diseases and Postgraduate Training,

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

weit2007@yandex.ru

Dinar M. GARAFUTDINOV ORCID ID 0009-0006-5750-3532

PhD, MD, DSc, Chief medical officer, Kuzbass Clinical Dental Polyclinic, Kemerovo, Russia

priem@oksp42.ru

Artur V. KHEIGETIAN ORCID ID 0000-0002-8222-4854

PhD, Associate Professor, Head of the Department of Dentistry No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

artur5953@yandex.ru

Correspondence address: Sergey A. LUTSYUK

18/3 Moskovsky ave., apt. 39, Kemerovo, 650060, Russia

+7 (950) 575-94-84

SLutsyuk@yandex.ru

For citation:

Lutsyuk S.A., Shabaldina E.V., Kozlova M.V., Shabaldin A.V., Garafutdinov D.M., Kheigetyan A.V.

MODERN CONCEPTS OF THE PATHOGENESIS OF PERI-IMPLANTITIS AND THE CONCEPT OF ITS TREATMENT. *Actual problems in dentistry*. 2026; 3: 108-115. (In Russ.)

© Lutsyuk S.A. et al., 2026

DOI: 10.18481/2077-7566-2026-22-3-108-115

Received 16.06.2026. Accepted 12.07.2026

Введение

В настоящее время приживаемость имплантатов составляет более 98 % [1], но несмотря на этот высокий результат, актуальной остается проблема развития у компрометированных пациентов мукозита и периимплантита. По данным мета-анализа распространенность мукозита и периимплантита в отдаленные периоды после имплантации составила у компрометированных пациентов 43 % и 22 % соответственно [2–4].

Постоянно проводятся исследования этиологии и патогенеза данного заболевания, в том числе у пожилых компрометированных пациентов, с позиции разработки как новых медицинских изделий для имплантации, так и способов лечения развивающегося заболевания [3].

Исходя из этого была поставлена **цель настоящего исследования**: провести анализ литературных данных с выделением значимых звеньев патогенеза периимплантита у компрометированных пациентов и с оценкой возможности воздействия на них различных лечебных стратегий.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели использовался анализ современной (с 2021 года) научной литературы с обращением к электронным базам данных: PubMed, scholar.google.ru, eLIBRARY.RU, «КиберЛенинка», и другим, с использованием ключевых слов: периимплантит, дентальная имплантология, патогенез, современные методы лечения, омиксные технологии как в русском, так и в английском вариантах. Применялись общенаучные методы исследования для выявления причинно-следственных связей.

Общее представление об этиологии и патогенезе периимплантита

По данным мета-анализа причинами развития периимплантита могут служить: позиционирование имплантата; торк при установке имплантата без учета типа костной ткани; дефицит костной ткани в проекции установленного имплантата; отсутствие достаточного объема мягких тканей (кератинизированной десны), окружающей имплантат [4]. Доказано, что заболевания тканей пародонта и пародонтит в анамнезе также тесно связаны с периимплантитом, через активацию условно-патогенного кластера микробиоты. У пациентов с заболеванием тканей пародонта риск развития периимплантита в два раза выше, чем у здоровых людей [5].

Кроме того, выделяют следующие медико-социальные факторы риска развития периимплантита: неудовлетворительная гигиена полости рта; курение; несоблюдение рекомендаций врача и отсутствие профилактических осмотров; сахарный диабет, гипергликемия; остеопороз и прием бисфосфонатов, которые приводят к потере костной ткани вокруг имплантата, увеличивая риск развития остеонекроза; ожирение (сопровождается генерализованным и постоянным гипervоспалительным состоянием, вызывающим изменение иммунного ответа и повышенную выработку провоспалительных цитокинов, определяющих локальное пролонгированное воспаление), а также генетические и аутоиммунные/аутовоспалительные заболевания [1, 5–8].

Сходства и различия пародонтита и периимплантита

Актуальные научные данные свидетельствуют о том, что ключевым этиологическим фактором в патогенезе как пародонтита, так и периимплантита является микробная биопленка (зубная бляшка). Количественный и видовой состав микроорганизмов при пародонтите и периимплантите идентичен в 75 % случаев [9] и ассоциированы с классическими пародонтопатогенами, включая *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum* и *Prevotella intermedia* [10, 11]. В тоже время, ряд исследователей показали существенные различия при этих патологиях. Общая микробная нагрузка патогенных организмов была значимо выше у пациентов с периимплантитом, чем у больных пародонтитом и здоровой контрольной группах. В частности, проявлялось преобладание грамотрицательных анаэробных бактерий и повышенная концентрация золотистого стафилококка (особенно на титановых поверхностях), что подтверждает гипотезу о специфической адгезии этого микроорганизма к материалам имплантатов [11].

При отсутствии лечения периимплантит прогрессирует прерывисто и ускоренными темпами, с более быстрой потерей краевой костной ткани, чем при пародонтите [12]. При периимплантите воспалительная инфильтрация распространяется на апикальную часть сильнее, чем при пародонтите, очаги периимплантита более чем в два раза крупнее и содержат значительно большее количество клеток, экспрессирующих CD138, CD68 и миелопероксидазу [13]. Отсутствие кератинизированной слизистой оболочки считается фактором риска развития периимплантита, что также указывает на негативное влияние отсутствия мягких тканей вокруг имплантата [14].

От инфекционной парадигмы к концепции иммунновоспалительного дисбаланса

Традиционно периимплантит рассматривался как инфекционно-воспалительное заболевание, аналогичное пародонтиту, с доминирующей ролью грамотрицательных анаэробных бактерий, таких как *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola*. Однако в последние годы все большее признание получает «теория воспалительно-иммунологического баланса» (inflammation-immunological balance theory), согласно которой периимплантит возникает не столько вследствие прямого повреждающего действия микроорганизмов, сколько из-за нарушения тонкого равновесия между про- и противовоспалительными сигналами в периимплантатной области [15]. Дентальный имплантат рассматривается как инородное тело, вокруг которого физиологически формируется зона хронического воспаления — так называемая «инородная реакция» (foreign body reaction). Бактериальная биопленка выступает в роли дополнительного фактора, который при определенных условиях может превысить порог защитно-регенераторных способностей тканей, приводя к неконтролируемой воспалительной реакции и прогрессирующей резорбции кости. Ключевым звеном

этого процесса является локальный дисбаланс в системе RANKL/RANK/OPG (лиганд рецептора активатора ядерного фактора κ B / рецептор активатора ядерного фактора κ B / остеопротегерин) в сторону усиления катаболической активности остеокластов [15].

Роль биокоррозии титановых частиц в иммунной активации

Отдельного внимания заслуживает феномен биокоррозии титановых имплантатов. Систематический обзор, выполненный Furlanetto, M. с соавторами, включавший 20 исследований *in vitro* и 7 исследований *in vivo*, убедительно продемонстрировал, что частицы титана, высвобождающиеся в результате биокоррозии и износа поверхности имплантата, способны индуцировать секрецию провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α клетками периимплантатных тканей [16]. Более того, титановые частицы активируют NLRP3-инфламмасому и стимулируют RANKL-опосредованную резорбцию кости, усиливая воспалительный ответ независимо от присутствия липополисахарида бактерий.

Особый интерес представляет повышение уровня интерлейкина 33 (IL-33), действующего как алармин (молекулярный паттерн, связанный с повреждением тканей, DAMP), ассоциированного с микродвижениями в системе имплантат-абатмент, а также продукция IL-8 стромальными клетками десны и фибробластами, что может объяснять нарушенную миграцию лейкоцитов и смешанную популяцию макрофагов M1/M2 в очаге поражения [16].

Клеточные и молекулярные механизмы иммунной дисрегуляции. Макрофагальная поляризация и дисбаланс M1/M2

Макрофаги играют центральную роль в патогенезе периимплантита, выступая в качестве ключевых эффекторных клеток врожденного иммунитета и регуляторов воспалительной реакции. В здоровых периимплантатных тканях доминируют макрофаги M2-фенотипа, которые характеризуются противовоспалительной активностью, экспрессией маркера CD206 и продукцией интерлейкина 10 (IL-10). Напротив, в тканях, пораженных периимплантитом, наблюдается выраженное смещение баланса в сторону провоспалительных макрофагов M1-фенотипа (маркер CD86) [17].

В исследовании Cheng LJ и соавт. (2025) было показано, что у пациентов с периимплантитом соотношение M1/M2 положительно коррелирует с клиническими параметрами тяжести заболевания, включая модифицированный индекс зубного налета, модифицированный индекс кровоточивости при зондировании и глубину зондирования [17]. Это позволяет рассматривать показатель M1/M2 в качестве потенциального биомаркера активности заболевания.

Важным открытием последних лет стало выявление роли сигнального пути Т-клеточного иммуноглобулина и муцин-домен-содержащего белка 3 (TIM-3) и его лиганда галектина-9 (Gal-9) в модуляции макрофагальной поляризации при периимплантите. Cheng LJ и соавторы включили 31 пациента с периимплантитом и 30 здоровых лиц в контрольную группу. Было выяв-

лено, что в тканях и периферической крови пациентов с периимплантитом значительно повышена доля провоспалительных макрофагов M1 (CD86⁺) и нарушен баланс M1/M2, что коррелировало с клиническими показателями воспаления. Эксперименты *in vitro* на клеточной модели периимплантита показали, что активация оси TIM-3/Gal-9 при экзогенном добавлении Gal-9 способствует изменению метаболизма макрофагов, снижению уровней провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α и коррекции pH среды [17]. Эти данные открывают перспективы для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на восстановление макрофагального баланса.

Т-клеточный иммунитет и цитотоксическая дисфункция

Адаптивный иммунный ответ при периимплантите характеризуется сложными изменениями в субпопуляционном составе Т-лимфоцитов. Согласно современным данным, в мягких тканях, пораженных периимплантитом, повышается доля CD4⁺ Т-клеток, индуцированных регуляторных Т-клеток (iTreg) и фолликулярных Т-хелперов (Tfh). Биоинформационный анализ позволил идентифицировать ключевые гены-кандидаты, ассоциированные с инфильтрацией иммунных клеток, включая TLR4, CCL3, CXCL8 и IL1B.

Проведенное исследование Łobacz M и соавт. (2025) вносит важное дополнение в понимание патогенеза тяжелого периимплантита, акцентируя внимание на системных, а не только локальных иммуновоспалительных изменениях. Данное исследование впервые комплексно демонстрирует наличие гематологических сдвигов и системной дисрегуляции иммунитета у пациентов с развернутой формой заболевания [18].

Если в исследованиях Berglundh, а также Renvert и Persson периимплантит описывался как локальный воспалительный процесс с преобладанием Th1- и Th17-ответа в тканях, то результаты Łobacz M и соавт. указывают на выход воспаления за пределы очага. Выявленные авторами изменения в клеточном составе периферической крови (относительный лимфоцитоз, сдвиги в субпопуляциях Т-клеток, изменения нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения) согласуются с концепцией системного воспалительного фенотипа, ранее описанной для пародонтита тяжелой степени [12,18].

Особый интерес представляет феномен истощения Т-клеток, который был выявлен у пациентов с прогрессирующим периимплантитом. Авторы исследования продемонстрировали повышенную экспрессию маркеров истощения PD-1 и PD-L1 на Т-клетках, что свидетельствует о функциональной недостаточности адаптивного иммунного ответа. Примечательно, что у пациентов с периимплантитом было выявлено снижение количества натуральных киллерных (NK) клеток и цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов, что может указывать на их функциональное истощение [18].

Нейтрофильная инфильтрация и хемокиновая сеть

Основную массу лейкоцитов, проникающих в ткани при периимплантите, формируют нейтрофилы. Изучение

протеомного состава жидкости из периимплантационной борозды показало: воспалительные изменения, характерные для этого заболевания, преимущественно связаны с функциональной активностью нейтрофилов. При этом у здоровых имплантатов и интактных зубов протеомные характеристики практически идентичны [19].

Привлечение нейтрофилов в очаг воспаления в первую очередь обеспечивают хемокины CXCL5 и CXCL8 (последний также именуют IL-8). В исследовании Park и соавторов (2024) с применением RNA-секвенирования выявлено, что в тканях при периимплантите экспрессия CXCL5 и CXCL8 заметно выше, чем в зоне функционирующих имплантатов без признаков воспаления. Повышенное содержание этих хемокинов через активацию сигнального каскада PI3K/Akt/NF-κB усиливает воспалительные реакции, а также стимулирует размножение клеток, их миграцию и инвазивный рост в тканях, окружающих имплантат [20].

Заслуживает внимания, что на фоне периимплантита наблюдается выраженное снижение уровня мРНК антагониста рецептора интерлейкина 36 (IL-36RN), что отражает сбой в работе противовоспалительных защитных механизмов [20].

Цитокиновый профиль при периимплантите

Провоспалительные цитокины (IL-1β, IL-6, фактор некроза опухоли α (TNF-α)) выступают в роли центральных регуляторов воспалительного процесса при периимплантите. Их концентрация в периимплантатной щелевой жидкости (PICF) и окружающих тканях в настоящее время рассматривается как информативный диагностический маркер данного заболевания [21, 22].

Согласно систематическому обзору с мета-анализом, выполненному в 2023 году (в него вошли данные 23 научных работ), при периимплантите регистрируется дисбаланс уровней IL-1β, IL-6 и TNF-α, что подтверждает их непосредственную вовлеченность в остеоиммуновоспалительные реакции [22]. Эти выводы коррелируют с результатами проспективного исследования, проведенного Bhukal и соавт. (2025). Ученые выявили у пациентов с периимплантитом достоверно более высокие показатели в PICF по сравнению с областью здоровых имплантатов: IL-6—235,6 ± 56,3 против 22,9 ± 8,1 пг/мл; TNF-α — 148,9 ± 54,0 против 8,3 ± 2,9 пг/мл; а также даже IL-10 (противовоспалительный цитокин) — 73,1 ± 15,1 против 13,1 ± 4,3 пг/мл [23].

В последнее время в научной литературе активно обсуждается вклад Т-хелперов 17-го типа (Th17) и продуцируемых ими специфических цитокинов в механизмы развития периимплантита. Мета-аналитический обзор, подготовленный Alarcón-Sánchez с соавторами в 2025 году (в него вошли 14 обзорных исследований с участием 587 пациентов на 601 имплантате), показал, что содержание IL-23, IL-17 и IL-17E в PICF оказывается выше при периимплантите, чем при мукозите, и особенно — в сравнении с клинически здоровыми имплантатами [21].

В свою очередь, данные проспективного лонгитудинального исследования под руководством Gonçalves

(2025) свидетельствуют о том, что как неинвазивные, так и хирургические методы терапии периимплантита способствуют заметному подавлению экспрессии цитокинов, связанных с Th17-ответом. В частности, после проведенного лечения у пациентов с периимплантитом зафиксировано статистически значимое падение уровней IL-1β, IL-6 и TNF-α [22].

Интересным результатом, подтвержденным несколькими научными работами, выступает рост концентрации противовоспалительного цитокина IL-10 при наличии периимплантита [23]. Данное явление, вероятно, представляет собой компенсаторную реакцию организма, направленную на сдерживание избыточного воспаления, однако эта защитная попытка оказывается недостаточно эффективной, чтобы остановить прогрессирование патологического процесса.

Центральным звеном в развитии резорбции костной ткани при периимплантите служит нарушение равновесия между компонентами системы RANKL/RANK/OPG. Деструкция кости, характерная для этого заболевания, в конечном счете обусловлена местным сдвигом баланса в указанной системе в сторону усиления катаболических процессов. Данные мета-анализа подтверждают: при периимплантите отношение RANKL к OPG изменяется (становится несбалансированным), что напрямую стимулирует остеокластогенез [24].

Экзосомы и микроРНК в иммунопатогенезе периимплантита

Экзосомы представляют собой наноразмерные внеклеточные везикулы диаметром от 30 до 150 нм, которые секретируются практически всеми типами клеток и выполняют фундаментальную роль в межклеточной передаче сигналов. Данные везикулы несут в своем составе разнообразные биологически активные молекулы — белки, липиды и нуклеиновые кислоты, среди которых центральное значение отводится микроРНК (miRNA). Применительно к периимплантиту экзосомы все чаще рассматриваются в качестве критически важных модуляторов иммунного ответа и процессов костного ремоделирования [24].

Систематический обзор, выполненный Paladino и соавт. (2024) показал, что экзосомы обладают исключительной способностью одновременно подавлять провоспалительные каскады и активировать регенеративные процессы в костной ткани, что делает их перспективной терапевтической платформой [25].

Наиболее активно исследуемым классом являются экзосомы, продуцируемые мезенхимальными стволовыми клетками (МСК-Экзо), и в особенности — экзосомы, секретируемые адипоцитарными стволовыми клетками (ADSCs-Exo). В экспериментальной работе Chen и соавт. (2025) было убедительно продемонстрировано, что ADSCs-Exo способны ослаблять клинические проявления периимплантита, включая уменьшение воспалительной инфильтрации мягких тканей и торможение резорбции альвеолярной кости. Ключевой механизм данного эффекта заключается в репрограммировании макрофагального фенотипа: под воздействием экзосом произ-

ходит конверсия провоспалительных макрофагов М1-типа в противовоспалительные макрофаги М2-типа [26].

Принципиально важным этапом явилась идентификация конкретных микроРНК, опосредующих указанный терапевтический эффект. Исследователями было установлено, что экзосомы, полученные из жировых стволовых клеток (ADSCs-Exo) обогащены молекулами let-7с-5р и miR-21а-5р, которые, как минимум частично, ответственны за способность экзосом направлять поляризацию макрофагов в сторону М2-фенотипа [26]. Данные микроРНК выступают в качестве эпигенетических регуляторов, модулирующих экспрессию генов-мишеней, вовлеченных в провоспалительные сигнальные каскады.

Дальнейшим развитием данной стратегии явилось применение инновационного подхода, основанного на блокировании поверхностного белка CD47 на мембране ADSCs-Exo с последующей инкорпорацией модифицированных везикул в термочувствительный гидрогель на основе хитозана. Блокирование оси CD47/SIRPα позволяет преодолеть «сигнал «не поедай меня»» и значительно усиливает фагоцитоз экзосом макрофагами, а гидрогелевый носитель обеспечивает их пролонгированное высвобождение непосредственно в очаге поражения. Сочетанное применение данных технологических решений (конструкция Exo-CD47block@CS) существенно превосходит по терапевтической эффективности использование нативных ADSCs-Exo, обеспечивая устойчивое репрограммирование макрофагов и выраженное противовоспалительное действие [26].

Помимо экзосом, значительный интерес исследователей привлекают микровезикулы (microvesicles) — внеклеточные везикулы большего размера, которые также активно вовлечены в межклеточную коммуникацию. Jayasree и соавт. (2023) впервые исследовали влияние микровезикул, выделяемых с нанотехнологических поверхностей имплантатов, на воспалительный ответ кератиноцитов. В данной работе микровезикулы были изолированы из первичных фибробластов десны человека (hGFs) и загружены в титановые нанотрубки (TNTs), сформированные методом анодирования на поверхности трехмерных титановых имплантатов. Эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что интернализация hGFs-MVs кератиноцитами десны человека (линия OKF6/TERT2) приводит к значительному снижению продукции провоспалительных цитокинов. Авторы рассматривают MVs-высвобождающие из TNTs как перспективную стратегию модификации поверхности имплантата, направленную на контролируемое уменьшение локального воспаления [27].

Перспективным направлением развития имплантологии является разработка «умных» покрытий, способных к контролируемому высвобождению экзосом и микровезикул для локальной модуляции иммунного ответа [28].

Генетические факторы риска развития периимплантита: роль полиморфизмов генов-кандидатов

Восприимчивость к периимплантиту в значительной степени модулируется конституциональными факто-

рами, что подтверждено многочисленными генетико-эпидемиологическими работами. Согласно крупному систематическому обзору, опубликованному в 2025 г. и охватившему 23 оригинальных исследования, с повышенным риском развития заболевания достоверно ассоциированы варианты генов, контролирующих продукцию провоспалительных цитокинов (в частности, *IL1b* +3954 C/T, *IL10*, *TNFA*), метаболизм костной ткани (*OPG*, *BMP4*, *FGF10*) и механизмы иммунной регуляции (*CD14* rs2569190, miR-27a-3p). Наиболее устойчивые и воспроизводимые связи обнаружены для полиморфных локусов *IL1b* +3954 C/T, *MMP8* rs11225395 (носительство Т-аллеля), *MMP8*–799 C/T и *CD14* rs2569190 [29, 30].

Масштабный мета-анализ, выполненный той же группой авторов и включивший результаты 30 исследований (общая выборка: 50 пациентов с периимплантатным мукозитом, 1603 — с периимплантитом и 2407 здоровых лиц из семи этнических групп), предоставил количественные оценки силы генетических ассоциаций. Согласно полученным данным, носительство аллеля риска *IL1a*–889 повышает вероятность развития периимплантита в 1,75 раза (OR = 1,746; 95 % ДИ: 1,070–2,850; *p* = 0,026), генотип *IL-1β* +3954 — в 1,90 раза (OR = 1,899; 95 % ДИ: 1,265–2,851; *p* = 0,002), а полиморфизм *OPG*–3618 — в 1,86 раза (OR = 1,859; 95 % ДИ: 1,158–2,983; *p* = 0,010). В то же время такие часто исследуемые варианты, как *IL1b*–511, *IL6*–174, *OPG*–3617 и *TNFA*–308, не продемонстрировали статистически значимой связи с заболеванием в рамках указанного мета-анализа [30].

Особый интерес представляют гены матриксных металлопротеиназ (MMP), играющих ключевую роль в деструкции экстрацеллюлярного матрикса при воспалительных процессах в периимплантатных тканях. В исследовании, проведенном Saremi и соавт. в иранской популяции, было установлено, что распределение генотипов полиморфных маркеров *MMP3* (–1171 5A/6A) и *MMP7* (–181 A/G) статистически значимо различается между пациентами с периимплантитом и здоровыми индивидами. Кроме того, выраженная ассоциация с патологией показана для *MMP8*–799C/T, где Т-аллель выступает в роли фактора риска, что позволяет рассматривать данный локус как перспективный маркер наследственной предрасположенности [31].

Прикладное значение генетического тестирования заключается в возможности стратификации пациентов по степени риска еще до установки имплантата. Выявление неблагоприятных генотипов позволяет разрабатывать персонализированные программы профилактики и лечения этих пациентов.

Заключение

Периимплантит характеризуется как многофакторное воспалительное заболевание, в основе которого лежит глубокая иммунная дисрегуляция. Центральными патогенетическими звеньями выступают нарушение баланса макрофагальной поляризации со сдвигом в сторону провоспалительного М1-фенотипа, сверживание сиг-

нальной оси IL-23/IL-17 и популяции Th17-лимфоцитов, формирование Т-клеточного истощения, сопровождающегося гиперэкспрессией молекул PD-1 и его лиганда PD-L1, а также смещение соотношения RANKL/OPG в пользу остеокластогенеза, что ведет к неконтролируемой потере костной ткани вокруг имплантата.

Важную роль в межклеточной коммуникации при периимплантите играют экзосомы и иные внеклеточные везикулы. Дисфункция инфламасом также оказывают влияние на формирование периимплантита [31]. Выраженным терапевтическим потенциалом обладают экзосомы, секретируемые мезенхимальными стволовыми клетками, особенно выделенные из жировой ткани и пуповинной крови. Их действие реализуется через адресную доставку в клетки-реципиенты определенных микроРНК (включая let-7c-5p, miR-21a-5p и miR-182-5p), что обеспечивает модуляцию макрофагальной поляризации и подавление провоспалительных сигнальных каскадов, прежде всего оси MYD88/NF-κB.

Существенный вклад в индивидуальную восприимчивость к заболеванию вносит генетическая составляющая, опосредованная полиморфизмами генов провоспалительных цитокинов (*IL1a* –889, *IL1b* +3954), остеопро-

тегерина (*OPG* –3618), а также матриксных металлопротеиназ (*MMP3*, *MMP7*, *MMP8*).

В тоже время, ключевой задачей для практикующего врача-стоматолога становится разработка прогностических шкал риска развития периимплантита, которые позволили бы с высокой точностью классифицировать пациентов еще на этапе планирования имплантации. Наибольшую клиническую ценность представляют шкалы, интегрирующие легко доступные данные анамнеза (статус гигиены полости рта, анамнез пародонтита, курение, системные заболевания) с минимальным объемом лабораторных исследований, таких как определение ключевых провоспалительных цитокинов, матриксных металлопротеиназ в периимплантатной жидкости или генетических полиморфизмов, ассоциированных с воспалительным ответом. Подобные инструменты позволяют своевременно формировать группы высокого риска, индивидуализировать частоту поддерживающей терапии и внедрять персонализированные профилактические программы, что в конечном итоге должно снизить распространенность периимплантита и улучшить долгосрочный прогноз дентальной имплантации [32–35].

Литература/References

- Monje A., Salvi G. E. Diagnostic methods/parameters to monitor peri-implant conditions. *Periodontology* 2000. 2024;95(1):20–39. <https://doi.org/10.1111/prd.12584>
- Alves C. H., Russi K. L., Rocha N. C., Bastos F., Darrieux M., Parisotto T. M. et al. Host-microbiome interactions regarding peri-implantitis and dental implant loss. *Journal of translational medicine*. 2022;20(1):425. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03636-9>
- Chaparro A., Beltrán V., Betancur D., Sam Y.-H., Moaven H., Tarjoman A. et al. Molecular Biomarkers in Peri-Implant Health and Disease: A Cross-Sectional Pilot Study. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(17):9802. <https://doi.org/10.3390/ijms23179802>
- Chen L., Tang Z., Fu L., Xie Y., Xu J., Xia H. et al. The Critical Role of Pyroptosis in Peri-Implantitis. *Journal of Inflammation Research*. 2024;17:1621–1642. <https://doi.org/10.2147/JIR.S450706>
- Di Gianfilippo R., Wang C. W., Xie Y., Kinney J., Sugai J., Giannobile W. V., Wang H. L. Effect of laser-assisted reconstructive surgical therapy of peri-implantitis on protein biomarkers and bacterial load. *Clinical oral implants research*. 2023;34(4):393–403. <https://doi.org/10.1111/clr.14059>
- Salvi G. E., Lang N. P. Diagnostic parameters for monitoring peri-implant conditions. *International journal of oral & maxillofacial implants*. 2004;19 Suppl:116–127.
- Fan W., Tang J., Xu H., Huang X., Wu D., Zhang Z. Early diagnosis for the onset of peri-implantitis based on artificial neural network. *Open Life Sciences*. 2023;18(1):20220691. <https://doi.org/10.1515/biol-2022-0691>
- Ferreira S. D., Martins C. C., Amaral S. A., Vieira T. R., Albuquerque B. N., Cota L. O. M. et al. Periodontitis as a risk factor for peri-implantitis: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Dentistry*. 2018;79:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2018.09.010>
- Semenov E., Schneider S., Sennikov O., Khrystova M., Nikolaeva G. Comparative assessment of the state of peri-implant and periodontal tissues. *Georgian Medical News*. 2021;315(6):50–56. https://www.geomednews.com/Articles/2021/6_202150-56.pdf
- Тунева Н. А., Богачева Н. В. Сравнительная оценка микробной контаминации при пародонтите и периимплантите. Обзор. Вестник Пермского университета. Серия Биология. 2021;(2):101–109. [Tuneva N. A., Bogacheva N. V. Comparative evaluation of microbial contamination in and periodontitis and periimplantitis: Review. *Bulletin of Perm University. Biology*. 2021;(2):101–109. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17072/1994-9952-2021-2-101-109>
- Кассар Р. Р. С., Шорохова А. А., Шмарова Д. Р. Анализ микробиологических профилей пациентов с периимплантитом и пародонтитом. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2025;24(3):71–76. [Qassar R. R. S., Shorohova A. A., Shmarova D. R. Analysis of microbiological profiles of patients with peri-implantitis and periodontitis. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskih sistemah*. 2025;24(3):71–76. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.36622/1682-6523.2025.24.3.010>
- Berglundh T., Mombelli A., Schwarz F., Derks J. Etiology, pathogenesis and treatment of peri-implantitis: A European perspective. *Periodontology* 2000. Forthcoming 2024. <https://doi.org/10.1111/prd.12549>
- Carcuac O., Berglundh T. Composition of human peri-implantitis and periodontitis lesions. *Journal of dental research*. 2014;93(11):1083–1088. <https://doi.org/10.1177/0022034514551754>
- Mahardawi B., Jiaranuchart S., Damrongsirirat N., Arunjarosuk S., Mattheos N., Somboonsawatdee A. et al. The lack of keratinized mucosa as a risk factor for peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2023;13(1):3778. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30890-8>
- Anitua E., Alkhraisat M. H., Eguia A. On Peri-Implant Bone Loss Theories: Trying To Piece Together the Jigsaw. *Cureus*. 2023;15(1):e33237. <https://doi.org/10.7759/cureus.33237>
- Furlanetto M., Castro R., Silva F., Pereira J., Macedo J., Soares S. Titanium Particle Impact on Immune Cells, Cytokines, and Inflammasomes: Helping to Profile Peri-Implantitis — A Systematic Review. *Oral*. 2025;5(4):80. <https://doi.org/10.3390/oral5040080>
- Cheng L. J., Dong S. Y., Ni X. F., Mei L., He J. G., Mamat A. et al. Effect of the TIM-3/Gal-9 signaling pathway on macrophage polarization in peri-implantitis. *PLoS One*. 2025;20(7):e0328258. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0328258>
- Łobacz M., Rahnama-Hezavah M., Mertowska P., Mertowski S., Wiecek K., Hajduk G. et al. Dysregulation of the Immune System in Advanced Periimplantitis: Systemic Implications and Inflammatory Mechanisms—A Hematological and Immunological Study. *Journal of clinical medicine*. 2025;14(7):2453. <https://doi.org/10.3390/jcm14072453>
- Halstenbach T., Nelson K., Igthaut G., Schilling O., Fretwurst T. Impact of peri-implantitis on the proteome biology of crevicular fluid: A pilot study. *Journal of Periodontology*. 2023;94(7):835–847. <https://doi.org/10.1002/JPER.22-0461>
- Park S. E., Park K., Kim E., Kim C. Y., Hwang S. M., Lee J. M. et al. CXCL5/CXCL8 induces neutrophilic inflammation in peri-implantitis. *Journal of periodontal research*. 2024;59(4):698–711. <https://doi.org/10.1111/jre.13230>
- Alarcón-Sánchez M. A., Becerra-Ruiz J. S., Rodríguez-Montaña R., Lomeli-Martínez S. M., Escoto-Vasquez L. S., Heboyan A. The Role of Interleukin-23 and Interleukin-17 in Peri-Implant Crevicular Fluid of Subjects With Peri-Implant Disease: A Systematic Review. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2025;39(15):e70071. <https://doi.org/10.1002/jcla.70071>
- Gonçalves L. T. D. C., Neves G. S. T., da Silva A. M. P., Telles D. M., Figueredo C. M. D. S., Lourenço E. J. V. et al. The Effect of Peri-Implant Therapy on the Expression of Th17-Related Cytokines in Patients with Peri-Implant Mucositis and Peri-Implantitis: A Prospective Longitudinal Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(2):340. <https://doi.org/10.3390/jcm14020340>
- Bhukal S., Malik R., Begum R., Adapala K., Killamsetty M., Arora P. et al. Assessing the Significance of Interleukin-6, Interleukin-10, and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Peri-Implantitis Development: A Biomarker Study. *Cureus*. 2025;17(8):e90192. <https://doi.org/10.7759/cureus.90192>
- Liu H., Zhu D., Lang L., Liu M., Yang Z., Zhang Z. et al. Umbilical cord blood-derived exosomes deliver miR-182–5p to Therapeutically target the MYD88/NF-κB signaling pathway in rat peri-implantitis. *Materials today*. 2025;34:102246. <https://doi.org/10.1016/j.mtbo.2025.102246>

25. Paladino D. M., Vidoto J. A.F., Lopes R. B., Idalgo F. A., Cicareli A. J., Kassis E. N. Major approaches of inflammatory processes and peri-implant infections in the cellular and molecular scenario of mesenchymal stem cells, exosomes, and microRNAs: a systematic review. *MedNEXT Journal of Medical and Health Sciences*. 2024;5(S1). <https://doi.org/10.54448/mdnt24S108>
26. Chen X., Dong J., Fu Z., Yang L., Chen Z., Liu R. et al. Thermosensitive hydrogel loading ADSCs-derived exosomes with CD47 blocking ameliorates peri-implantitis via reinforcing macrophage reprogramming. *Chemical Engineering Journal*. 2025;516:164152. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2025.164152>
27. Jayasree A., Liu C., Salomon C., Ivanovski S., Gulati K., Han P. Microvesicle-eluting nano-engineered implants influence inflammatory response of keratinocytes. *Drug delivery and translational research*. 2024;14(12):3371–3384. <https://doi.org/10.1007/s13346-023-01457-x>.
28. Easter Q. T., Huynh K. L.A., Stolf C. S., Xie J., Matuck B. F., Hasuikie A. et al. CD38⁺endothelial remodeling marks spatially patterned vasculopathy in rapidly advancing periodontitis and peri-implantitis. *Nature Communications*. 2026. <https://doi.org/10.1038/s41467-026-72452-2>
29. Shahbazi S., Esmacili S., Moscowchi A., Amid R., Kadkhodazadeh M. The association of gene polymorphisms with peri-implant mucositis and peri-implantitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of advanced periodontology & implant dentistry*. 2025;17(2):77–89. <https://doi.org/10.34172/japid.2025.3432>
30. Salazar F., Alvarez M. B., Relvas M., Pacheco J. J., Câmara M. I.D., Costa J. A. Genetic Polymorphisms and Predisposition to Peri-Implantitis: A Systematic Review. *International journal of molecular sciences*. 2025;26(23):11461. <https://doi.org/10.3390/ijms262311461>
31. Yadalam P. K., Sharma S., Natarajan P. M., Ardila C. M. Gradient boosting-based classification of interactome hub genes in periimplantitis with periodontitis — an integrated bioinformatic approach. *Frontiers in oral health*. 2024;5:1462845. <https://doi.org/10.3389/froh.2024.1462845>
32. Padial-Molina M., Montalvo-Acosta S., Martín-Morales N., Pérez-Carrasco V., Magan-Fernandez A., Mesa F. et al. Correlation between Inflammasomes and Microbiota in Peri-Implantitis. *International journal of molecular sciences*. 2024;25(2):961. <https://doi.org/10.3390/ijms25020961>
33. Herrera D., Berglundh T., Schwarz F., Chapple I., Jepsen S., Sculean A. et al. Prevention and treatment of peri-implant diseases-The EFP S3 level clinical practice guideline. *Journal Of Clinical Periodontology*. 2023;50(Suppl 26):4–76. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13823>
34. Бакшеева С. Л., Тарасова Н. В., Веселова О. Ф., Базыльников В. Г., Голощапова М. В., Треймут Д. А. Фармакотерапия перимплантитов в стоматологической практике: обзор литературы. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2025;17(4):673–691. [Baksheeva S. L., Tarasova N. V., Veselova O. F., Bazylnikov V. G., Goloshchapova M. V., Treymut D. A. Pharmacotherapy of peri-implantitis in dental practice: A literature review. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2025;17(4):673–691. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2025-17-4-1241>
35. Ramanauskaitė A., Becker K., Cafferata E. A., Schwarz F. Clinical efficacy of guided bone regeneration in peri-implantitis defects. A network meta-analysis. *Periodontology 2000*. 2023;93(1):236–253. <https://doi.org/10.1111/prd.12510>