

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616-092

Плюхин Д.В.<sup>1</sup>, Асташина Н.Б.<sup>2</sup>, Соснин Д.Ю.<sup>2</sup>, Мудрова О.А.<sup>2</sup>

## Экспериментальная модель периимплантита

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, г. Челябинск, Россия, ул. Воровского, д. 64;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, г. Пермь, Россия, ул. Петропавловская, д. 26

**Цель исследования** — разработка и оценка эффективности экспериментальной модели периимплантита, как осложнения при дентальной имплантации.

**Методика.** Предложена экспериментальная модель для изучения процесса формирования осложнений (периимплантита) после дентальной имплантации. Периимплантит моделировали на белых крысах в 2 этапа. На первом этапе 50 крысам экстрагировали первый моляр верхней челюсти слева. На втором этапе осуществляли имплантацию. Использовали модели - импланты, изготовленные не фабричным способом из чистого титана. Животные были разделены на 2 группы. Основную группу составили 25 крыс с моделированием периимплантита. Периимплантит моделировали путем создания нестабильности положения импланта за счет наложения лигатуры из хлопковой нити на область его шейки. Группу сравнения составили 24 крысы с установкой импланта без моделирования условий для формирования периимплантита.

**Результаты.** Приведено подробное описание модели эксперимента. Результаты оценивали через 12 нед после имплантации. В основной группе периимплантит развился у 86,4% животных (19 из 22), в группе сравнения у 17,4% (4 из 23).

**Заключение.** Предложенный способ является эффективной экспериментальной моделью для формирования периимплантита, что позволяет использовать ее для изучения патофизиологии формирования и оценки различных методов профилактики и лечения данного осложнения.

**Ключевые слова:** дентальная имплантация; периимплантит; моделирование периимплантационных осложнений; осложнения дентальной имплантации.

**Для цитирования:** Плюхин Д.В., Асташина Н.Б., Соснин Д.Ю., Мудрова О.А. Экспериментальная модель периимплантита. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019; 63(2): 153-158.

**DOI:** 10.25557/0031-2991.2019.02.153-158.

**Для корреспонденции:** Соснин Дмитрий Юрьевич, проф. каф. клинической лаб. диагностики, доктор мед. наук, ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, e-mail: sosnin\_dm@mail.ru

**Финансирование.** Работа не имеет финансовой поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила** 14.08.2018

Pliukhin D.V.<sup>1</sup>, Astashina N.B.<sup>2</sup>, Sosnin D.Yu.<sup>2</sup>, Mudrova O.A.<sup>2</sup>

## AN EXPERIMENTAL MODEL OF PERI-IMPLANTITIS

<sup>1</sup> South Ural State Medical University, Voroyskogo Str., 64, Chelyabinsk 454092;

<sup>2</sup> E.A. Vagner Perm State Medical University, Petropavlovskaya Str. 26, Perm 614990, Russia

**Aim.** To present an experimental model of complications following dental implantation (peri-implantitis).

**Methods.** Peri-implantitis was modeled on white rats (n=50) in two steps. At the first step, the first molar was extracted from the left side of the upper jaw. At the second step, the implantation was performed. Non-commercial implants made of pure titanium were used. The animals were divided into two groups. The main group consisted of 25 rats with peri-implantitis modeled by creating instability of the implant position by ligation of the implant neck area with a cotton thread. The comparison group (n=24) consisted of rats with an installed implant without modeling peri-implantitis.

**Results.** A detailed description of the experimental model was provided. The outcome was evaluated at 12 weeks after implantation. In the main group, peri-implantitis developed in 86.4% of rats in the experimental group vs. 17.4% in the comparison group.

**Conclusion.** The suggested method is an effective experimental model of peri-implantitis, which allows studying the pathophysiology of peri-implantitis and evaluating different methods for prevention and treatment of this complication.

**Keywords:** dental implantation; peri-implantitis; modeling of peri-implantation complications; complications of dental implantation.

**For citation:** Pliukhin D.V., Astashina N.B., Sosnin D.Yu., Mudrova O.A. An experimental model of peri-implantitis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2019; 63(2): 153-158. (in Russian).

**DOI:** 10.25557/0031-2991.2019.02.153-158

**For correspondence:** Sosnin Dmitriy Yur'evich, e-mail: sosnin\_dm@mail.ru

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received** 14.08.2018

Одним из наиболее эффективных способов замещения дефектов зубных рядов является дентальная имплантация. В последние годы значительно расширились возможности и перспективы применения рассматриваемого метода лечения пациентов, как при частичном, так и при полном отсутствии зубов [1, 2]. Расширение показаний к применению дентальных имплантатов привело к увеличению числа местных осложнений, и как следствие — неудачных исходов лечения [1–4].

Несмотря на то, что имплантация в последние годы характеризуется высоким уровнем удовлетворительных результатов в раннем послеоперационном периоде, актуальной проблемой остается прогнозирование отдаленных осложнений, которые связаны, как правило, с развитием воспалительных процессов в тканях, окружающих имплант [3, 5, 6]. На сегодняшний день выделяют 2 основных воспалительных процесса, осложняющих периимплантационный период: периимплантационный мукозит и периимплантит [5–7]. При этом под понятием периимплантационный мукозит понимают воспалительный процесс в окружающих мягких тканях, а под периимплантитом — воспалительные реакции со стороны твердых тканей, окружающих имплантат, сопровождающиеся нарушением опорной функции кости. При этом эти два процесса соотносятся между собой как гингивит и пародонтит у пациентов без применения имплантации. По данным различных авторов мукозит наблюдается чаще. Его частота после имплантации варьирует от 32% до 52% [6]. Периимплантит регистрируется реже, с частотой от 14 до 30 % [6]. Но основной причиной неудачных имплантаций является именно развитие периимплантита [7]. Частота отторжений имплантатов вследствие развития периимплантита закономерно увеличивается по мере расширения клинических показаний к применению данного метода ортопедического лечения стоматологических заболеваний.

Изучение патофизиологических процессов, ведущих к развитию осложнений, в частности к формированию периимплантита, а также всесторонний анализ

полученных данных, будет способствовать повышению эффективности дентальной имплантации [6, 8, 9]. В связи с этим представляет интерес разработка экспериментальных моделей формирования таких осложнений.

**Цель исследования:** разработка и оценка эффективности экспериментальной модели формирования осложнений в виде периимплантита при дентальной имплантации.

## Методика

Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием лабораторных животных в качестве субъектов, изложенных в Хельсинской декларации ВОЗ. На его проведение получено одобрение этического комитета Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера.

**Экспериментальные животные.** Экспериментальные исследования проводились на 40 аутбредных белых крысах «Вистар», самцах. Возраст животных составлял 8–28 нед, масса 190–273 г. Общая продолжительность эксперимента — 20 нед. В начале эксперимента участвовали 50 крыс, к концу 2-го этапа эксперимента выжили 45 крыс (**табл. 1**).

На первом этапе у всех животных под ингаляционным наркозом экстрагировали первый моляр верхней челюсти слева.

После 1-го этапа умерла 1 крыса (гнойно-септические осложнения вследствие неудачной экстракции зуба). Оставшимся 49 крысам через 8 нед после экстракции зуба была проведена операция имплантации. Перед 2-м этапом эксперимента животные были разделены на основную группу (25 крыс), у которых моделировали периимплантит и группу сравнения (24 крысы), которым устанавливали имплант.

После начала эксперимента животные размещались по 2 особи в клетке в стандартных условиях вивария. Первые сутки после операций (экстракция моляра на первом этапе и имплантация на втором этапе) животные были лишены пищи при свободном досту-

пе к воде. В последующие 14 сут гранулированный корм был заменен на порошкообразный и мягкий корм. Гранулированный и твердый корм начинали давать животным только с 15-х сут эксперимента.

Конечные результаты эксперимента по моделированию периимплантита оценивали на 84-е сут (12-я нед) с момента операции имплантации.

Для имплантации использовали имплантаты винтового типа, изготовленные из чистого титана. Общая длина 4 мм из них: резьба — 2,2 мм, шейка импланта — 2 мм диаметр шейки — 2 мм; ширина — 1,6 мм, апекс импланта — 1,4 мм. Шаг резьбы-0,1 мм (рисунок).

Для формирования периимплантита использовали модель создания нестабильности имплантации за счет наложения лигатуры на область шейки импланта. Применяли белую шелковую нестерильную крученую нить № 2 по ГОСТ 396-84 (ООО «Моснитки», Россия) диаметром 325 мкм. Выбор шелковой нити обусловлен особенностями материала. Шелк даже в неинфи-

цированном виде способен вызывать асептическое воспаление. Шелк обладает выраженной сорбционной способностью и фитильными свойствами, поэтому может служить резервуаром и проводником микроорганизмов. Все это обуславливает дополнительное повреждение окружающих тканей и препятствует репаративным процессам в очаге повреждения [10].

Лигатуру предварительно накладывали на область головки импланта, обматывая 3 раза (в первую окружность борозды) таким образом, чтобы лигатура после завершения операции размещалась между головкой и слизистой оболочкой десны. Это обеспечивало нестабильность интеграции импланта в костную ткань с последующим развитием предпосылок к формированию осложнений, что вело к развитию периимплантита.

*Статистическая обработка.* Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA v. 7 (StatSoft Inc., США). Сравнение частот в двух несвязанных выбор-

A



Имплантат, использованный в эксперименте (А – внешний вид, В – чертеж).

B

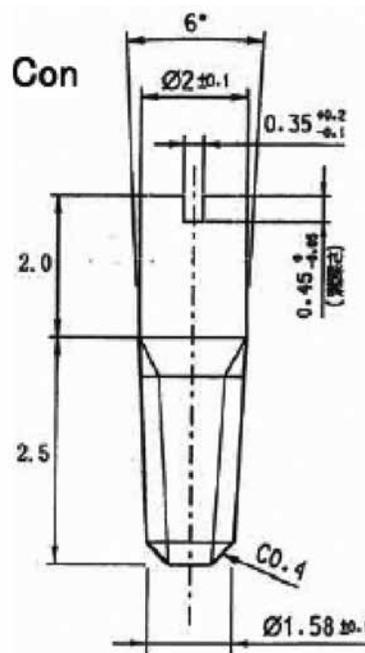


Таблица 1

**Динамика численности экспериментальных животных в ходе исследования**

	Начало первого этапа	Конец первого этапа		Начало второго этапа	Конец второго этапа
Количество животных	50	49	основная группа	25	22
			группа сравнения	24	23

ках осуществляли с помощью таблиц сопряженности 2×2 используя критерий хи-квадрат.

Таблица 2

Результаты формирования перимплантита у экспериментальных животных

Результаты	Основная группа (n = 22)	Группа сравнения (n=23)
Признаки периимплантита есть	19 (86,4 %)	4 (17,4%)
Признаки периимплантита отсутствуют	3 (13,6 %)	19 (82,6%)

### Результаты и обсуждение

Результаты моделирования периодонтита существенно различались в экспериментальных группах. К концу 2-го этапа выжило 45 из 50 животных (табл. 1). В абсолютных показателях количество погибших животных в группах различалось, но различие не было статистически значимым ( $\chi^2 = 1,378788; p < 0,240309$ ).

Осмотр животных для оценки состояния характеризующего развитие постимплантационных осложнений осуществляли еженедельно. Для диагностики периимплантита использовали следующие критерии [1, 3, 5]:

- подвижность импланта под воздействием механических факторов;
- отечность и гиперемия слизистой вокруг импланта.

Окончательное решение о формировании периимплантита принималось на 12-й нед после имплантации. Результаты представлены в таблице (табл. 2).

Результаты моделирования периодонтита статистически значимо различались в группах экспериментальных животных.

Частота развития периимплантита в основной группе в 4,75 раза превысила частоту его развития в группе сравнения ( $\chi^2 = 69,72368; p < 0,000000$ ).

Выбор титана как материала для изготовления импланта обусловлен его свойствами. Именно титан наиболее часто используется для изготовления различных протезов, устанавливаемых в ткани живых организмов, в том числе и в ортопедической стоматологии [11]. Это обусловлено его инертностью и отсутствием воспалительной реакции со стороны костной ткани и слизистой после его имплантации. Именно титан используется для изготовления различными производителями имплантов.

Выбор нити и модели с ее наложением на область импланта соприкасающуюся с костной тканью и слизистой обусловлен рядом обстоятельств. Ведущим моментом в формировании периимплантита является развитие воспалительного процесса в периимплантных тканях вследствие воспалительной реакции и нестабильности механического соединения импланта в костной ткани [5–7]. Для формирования механической нестабильности положения имплантата и развития воспалительных осложнений имплантат устанавливали с предварительно наложенной лигатурой. Такой метод создания нестабильности импланта широко используется в экспериментальных исследова-

ниях при моделировании воспалительной реакции и нарушения закрепления импланта в костной ткани. В частности, в ортопедической стоматологии применяется наложение нитей из различных материалов на пришеечную часть импланта : хлопковой нити, шелковой нити, нити из синтетических полимеров (нейлон, полиэстер и другие) [11–14], а также металлической нити из нержавеющей стали [15]. В литературе приводятся данные о зависимости прогрессирования периодонтита от структурных различий поверхности используемых материалов [13].

В литературе описаны экспериментальные модели формирования периимплантита у различных животных: приматов [16], собак [15, 17, 18], мышей [19–22], а также крыс [23, 24]. По нашему мнению, для эксперимента наиболее подходящей моделью являются крысы. В отличие от собак и приматов они не требуют больших экономических затрат на содержание и характеризуется достаточно быстрым периодом взросления. В отличие от мышей у крыс большие размеры челюстей, что облегчает выполнение операции имплантации.

### Заключение

Таким образом, предложенный способ является эффективной экспериментальной моделью для формирования периимплантита, что позволяет использовать ее для изучения патогенеза формирования осложнений и оценки различных методов профилактики и лечения данного осложнения.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Гуськов А. В., Митин Н.Е., Зиманков Д. А., Мирнигматова Д. Б., Гришин М. И. Дентальная имплантация: состояние вопроса на сегодняшний день (обзор литературы). *Клиническая стоматология*. 2017; 82: 32-4.

2. Gaviria L., Salcido J.P., Guda T., Ong J.L. Current trends in dental implants. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2014; 40(2): 50-60. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2014.40.2.50>
3. Блинова А.В., Рюмшин Р.А., Румянцев В.А. Перимплантит – основное осложнение дентальной имплантации (обзор литературы). *Верхневолжский медицинский журнал.* 2018; 17(1): 13-8.
4. Wilson T.G. The positive relationship between excess cement and peri-implant disease: a prospective clinical endoscopic study. *J. Periodontol.* 2009; 80(9): 1388-92. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.090115>.
5. Lee C.T., Huang Y.W., Zhu L., Weltman R. Prevalences of peri-implantitis and peri-implant mucositis: systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 2017; 62: 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2017.04.011>.
6. Машченко И.С., Гударьян А.А., Ширинкин С.В. Факторы риска и прогнозирования развития воспалительных осложнений и локального вторичного остеопороза в костных структурах челюстей при дентальной внутрикостной имплантации у здоровых пациентов. *Медицині перспективи.* 2013; 18(1): 19-27.
7. Михальченко Д.В., Яковлев А.Т., Бардак Е.Ю., Михальченко А.В. Проблема воспаления в перимплантатных тканях и факторы, влияющие на его течение (обзор литературы). *Волгоградский научно-медицинский журнал.* 2015; 4: 15-8.
8. Асташина Н.Б. Обоснование возможности применения новых имплантационных систем на этапах комплексного лечения больных с дефектами челюстных костей. *Институт стоматологии.* 2010; 1(46): 90-1.
9. Monije A., Insua A., Rakis M., Nart J., Moyano-Cuevas J.L., Wang H.L. Estimation of the diagnostic accuracy of clinical parameters for monitoring peri-implantitis progression: an experimental canine study. *J Periodontol.* 2018; Jul 16. [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0081>.
10. Бонцевич Д.Н. *Хирургический шовный материал.* 2005, Москва, Интеграция; 2005.
11. Lindhe J., Berglundh T., Ericsson I., Liljenberg B., Marinello C. Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues. A study in the beagle dog. *Clin Oral Implants Res.* 1992; 3(1): 9-16. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.1992.030102.x>.
12. Marinello C.P., Berglundh T., Ericsson I., Klinge B., Glantz P.O., Lindhe J. Resolution of ligature-induced peri-implantitis lesions in the dog. *J Clin Periodontol.* 1995; 22: 475-9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1995.tb00180.x>.
13. Baron M., Haas R., Dörtbudak O., Watzek G., Experimentally induced peri-implantitis: A review of different treatment methods described in the literature. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2000; 15(4): 533-44.
14. Washio K., Tsutsumi Y., Tsumanuma Y., Yano K., Srithanyarat S.S., Takagi R., et al. *In vivo* periodontium formation around titanium implants using periodontal ligament cell sheet. *Tissue Eng Part A.* 2018; 24(15-16): 1273-82. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2017.0405>.
15. Lin X., Liu T., Wu G., Zheng Y., Wismeijer D., Liu Y. Peri-implantitis induced by stainless steel ligature in beagle dogs. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2017. 37(3): e170-e179. <https://doi.org/10.11607/prd.3153>.
16. Fritz M.E., Braswell L.D., Koth D., Jeffcoat M., Reddy M., Cotsonis G. Experimental peri-implantitis in consecutively placed, loaded root-form and plate-form implants in adult *Macaca mulatta* monkeys. *J Periodontol.* 1997; 68(11): 1131-5. <https://doi.org/10.1902/jop.1997.68.11.1131>.
17. Martins O., Ramos J.C., Baptista I.P., Dard M.M. The dog as a model for peri-implantitis. A Review. *J Invest Surg.* 2014; 27(1): 50-6. <https://doi.org/10.3109/08941939.2013.828805>.
18. Fickl S., Kebschull M., Calvo-Guirado J.L., Hürzeler M., Zuhr O. Experimental peri-implantitis around different types of implants – a clinical and radiographic study in dogs. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2015; 17(2): e661-9. <https://doi.org/10.1111/cid.12303>.
19. Becker S.T., Föge M., Beck-Broichsitter B.E., Gavrilo O., Bolte H., Rosenstiel P., et al. Induction of periimplantitis in dental implant. *J Craniofac Surg.* 2013; 24(1): e15-8. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e318266fb2d>.
20. Piri F.Q., Hiyari S, Leung H.Y., Barroso A.D, Jorge A.C, Perussolo J., et al. A Murine Model of Lipopolysaccharide-Induced Peri-Implant Mucositis and Peri-Implantitis. *J Oral Implantol.* 2015; 41(5): e158-e164. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-14-00068>.
21. Piri F.Q., Hiyari S, Barroso AD, et al. Ligature-Induced Peri-Implantitis in Mice. *Journal of periodontal research.* 2015;50(4):519-524. doi:10.1111/jre.12234.
22. Hiyari S., Wong R.L., Yaghsezi A., Naghibi A., Tetradi S., Camargo P.M., et al. Ligature-induced peri-implantitis and periodontitis in mice. *J Clin Periodontol.* 2018; 45(1): 89-99. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12817>.
23. Koutouzis T., Eastman C., Chukkappalli S., Larjava H., Kesavalu L. A novel rat model of polymicrobial peri-implantitis: a preliminary study. *J. Periodontol.* 2017; 88(2): e32-e41. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.160273>.
24. Schwarz F., Sculean, A., Engebretson, S.P., Becker, J. Animal models for peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Periodontology* 2000. 2015; 68(1): 168-81. <https://doi.org/10.1111/prd.12064>.

## References

1. Gus'kov A.V., Mitin N.E., Zimankov D.A., Mirnigamova D.B., Grishin M.I. Dental implantation: the state of the issue for today (review of the literature). *Klinicheskaya stomatologiya.* 2017; 82: 32-4. (in Russian)
2. Gaviria L., Salcido J.P., Guda T., Ong J.L. Current trends in dental implants. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2014; 40(2): 50-60. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2014.40.2.50>.
3. Blinova A.V., Rymshin R.A., Rumyantsev V.A. Peri-implantitis is the main complication of dental implantation. *Verkhnevolskiy meditsinskiy zhurnal.* 2018; N1: 13-8. (in Russian)
4. Wilson T.G. The positive relationship between excess cement and peri-implant disease: a prospective clinical endoscopic study. *J. Periodontol.* 2009; 80(9): 1388-92. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.090115>
5. Lee C.T., Huang Y.W., Zhu L., Weltman R. Prevalences of peri-implantitis and peri-implant mucositis: systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 2017; 62: 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2017.04.011>.
6. Mashchenko I.S., Gudar'yan A.A., Shirinkin S.V. Risk factors and prognosis for the development of inflammatory complications and local secondary osteoporosis in the bone structures of the jaws in dental intraosseous implantation in healthy patients. *Medichni perspektivi.* 2013; 18(1): 19-27. (in Russian)
7. Mikhal'chenko D.V., Yakovlev A.T., Badrak E.Yu., Mikhal'chenko A.V. The problem of inflammation in peri-implant tissues and the factors influencing its course (literature review). *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal.* 2015; 4: 15-8. (in Russian)
8. Astashina N.B. Substantiation of the possibility of using new implantation systems at the stages of complex treatment of patients with jaw bone defects. *Institut stomatologii.* 2010; 1(46): 90-1. (in Russian)
9. Monije A., Insua A., Rakis M., Nart J., Moyano-Cuevas J.L., Wang H.L. Estimation of the diagnostic accuracy of clinical parameters for

- monitoring peri-implantitis progression: an experimental canine study. *J Periodontol*. 2018; Jul 16. [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0081>.
10. Bontsevich D. N. *Surgical suture material*. Moscow, Integratsiya; 2005. (in Russian)
  11. Lindhe J., Berglundh T., Ericsson I., Liljenberg B., Marinello C. Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues. A study in the beagle dog. *Clin Oral Implants Res*. 1992; 3(1): 9-16. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.1992.030102.x>
  12. Marinello C.P., Berglundh T., Ericsson I., Klinge B., Glantz P.O., Lindhe J. Resolution of ligature-induced peri-implantitis lesions in the dog. *J Clin Periodontol*. 1995; 22:475-9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1995.tb00180.x>
  13. Baron M., Haas R., Dörtbudak O., Watzek G., Experimentally induced peri-implantitis: A review of different treatment methods described in the literature. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2000; 15(4): 533-44.
  14. Washio K., Tsutsumi Y., Tsumanuma Y., Yano K., Srithanyarat S.S., Takagi R., et al. *In vivo* periodontium formation around titanium implants using periodontal ligament cell sheet. *Tissue Eng Part A*. 2018; 24(15-16): 1273-82. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2017.0405>.
  15. Lin X., Liu T., Wu G., Zheng Y., Wismeijer D., Liu Y. Peri-implantitis induced by stainless steel ligature in beagle dogs. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2017; 37(3): e170-e179. <https://doi.org/10.11607/prd.3153>.
  16. Fritz M.E., Braswell L.D., Koth D., Jeffcoat M., Reddy M., Cotsonis G. Experimental peri-implantitis in consecutively placed, loaded root-form and plate-form implants in adult *Macaca mulatta* monkeys. *J Periodontol*. 1997; 68(11): 1131-5. <https://doi.org/10.1902/jop.1997.68.11.1131>.
  17. Martins O., Ramos J.C, Baptista I.P., Dard M.M. The dog as a model for peri-implantitis. A Review. *J Invest Surg*. 2014; 27(1): 50-6. <https://doi.org/10.3109/08941939.2013.828805>.
  18. Fickl S., Kepschull M., Calvo-Guirado J.L., Hürzeler M., Zuhr O. Experimental peri-implantitis around different types of implants – a clinical and radiographic study in dogs. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2015; 17(2): e661-9. <https://doi.org/10.1111/cid.12303>.
  19. Becker S.T., Föge M., Beck-Broichsitter B.E., Gavrilova O., Bolte H., Rosenstiel P., et al. Induction of periimplantitis in dental implant. *J Craniofac Surg*. 2013; 24(1): e15-8. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e318266fb2d>.
  20. Piri F.Q., Hiyari S, Leung H.Y., Barroso A.D, Jorge A.C, Perusollo J., et al. A Murine Model of Lipopolysaccharide-Induced Peri-Implant Mucositis and Peri-Implantitis. *J Oral Implantol*. 2015; 41(5): e158-e164. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-14-00068>.
  21. Piri FQ, Hiyari S, Barroso AD, et al. Ligature-Induced Peri-Implantitis in Mice. *Journal of periodontal research*. 2015; 50(4): 519-524. doi:10.1111/jre.12234.
  22. Hiyari S., Wong R.L., Yaghsejian A., Naghibi A., Tetradis S., Camargo P.M., et al. Ligature-induced peri-implantitis and periodontitis in mice. *J Clin Periodontol*. 2018; 45(1): 89-99. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12817>.
  23. Koutouzis T., Eastman C., Chukkapalli S., Larjava H., Kesavalu L. A novel rat model of polymicrobial peri-implantitis: a preliminary study. *J. Periodontol*. 2017; 88(2): e32-e41. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.160273>.
  24. Schwarz F., Sculean, A., Engebretson, S.P., Becker, J. Animal models for peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Periodontology 2000*. 2015; 68(1): 168-81. <https://doi.org/10.1111/prd.12064>.

#### Сведения об авторах:

**Плюхин Дмитрий Владимирович**, канд. мед. наук, доцент каф. ортопедической стоматологии и ортодонтии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, e-mail: d.pluhin@yandex.ru ;

**Асташина Наталья Борисовна**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, e-mail: caddis@mail.ru;

**Соснин Дмитрий Юрьевич**, доктор мед. наук, проф. каф. клинической лаб. диагностики ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, e-mail: sosnin\_dm@mail.ru;

**Мудрова Ольга Александровна**, доктор мед. наук, проф., зав. курсом нейрореабилитологии каф. неврологии с курсом нейрореабилитологии дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, e-mail: moa.perm@yandex.ru