

DOI: <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2026-2-ORSR-4>

УДК 616.314.17-008.8-078:519.237.7(045)

*Віталій Біда, Владислав Гуменюк**Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна*

# Методи багатовимірного статистичного аналізу в дослідженнях мікробіому порожнини рота при захворюваннях пародонта та післяімплантаційних ускладненнях: сучасний стан і перспективи застосування

▷ **Актуальність.** Мікробіом порожнини рота пацієнтів, які потребують дентальної імплантації, особливо на фоні захворювань пародонта, характеризується десятками показників, які утворюють складну взаємозалежну систему. Традиційні одновимірні статистичні методи, що активно використовуються у стоматологічних дослідженнях, не дозволяють відобразити цю структурну складність та виявити приховані закономірності, що є критично важливими для персоналізації клінічних рішень.

**Мета.** Проаналізувати сучасний стан застосування методів багатовимірного статистичного аналізу (теплових карт (heatmap), ієрархічної кластеризації, методу головних компонент (PCA) та ROC-аналізу) у дослідженнях мікробіому порожнини рота при захворюваннях тканин пародонта та післяімплантаційних ускладненнях, обґрунтувати їх переваги над традиційними підходами та окреслити перспективи впровадження в наукову діяльність та клінічну практику.

**Матеріали та методи.** Проведено комплексний аналіз 48 рецензованих публікацій із наукометричних баз даних PubMed, Scopus та Web of Science (2015–2025 рр.). Крім того, у дослідження було включено клінічні та мікробіологічні дані пілотної когорти пацієнтів для оцінки практичного впровадження методів неконтрольованої кластеризації (unsupervised clustering) та візуалізації теплових карт (heatmap).

**Результати.** Ієрархічна кластеризація дозволяє виявляти клінічно значущі підгрупи пацієнтів за мікробним профілем, які корелюють із PPD та CAL, але не виявляються при традиційному аналізі. PCA-аналіз ефективно редукує розмірність мікробіологічних матриць і виявляє латентні осі варіабельності, пов'язані з дисбіозом. Теплові карти у поєднанні з кластеризацією дозволяють одночасно візуалізувати індивідуальні мікробні профілі та AMR-патерни, що є недосяжним при стандартних мікробіологічних підходах.

**Висновки.** Методи багатовимірного аналізу є значно ефективнішими порівняно з традиційними одновимірними підходами для дослідження мікробіому порожнини рота при захворюваннях пародонта та периімплантатних ураженнях і мають значний потенціал для впровадження в персоналізовану стоматологічну практику.

**Ключові слова:** *антимікробна резистентність, багатовимірний статистичний аналіз, ієрархічна кластеризація, метод головних компонент, мікробіом порожнини рота, пародонтит, периімплантатит, персоналізована стоматологія, ROC-аналіз, heatmap (теплова карта).*

Стаття опублікована на умовах відкритого доступу за ліцензією CC BY-NC  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.uk>



## Вступ

Захворювання пародонта та ускладнення, які супроводжують дентальну імплантацію, є одними з найпоширеніших проблем у стоматологічній

практиці, що пов'язані з інфекційним фактором. За даними ВОЗ, хронічний генералізований пародонтит важкого ступеня зустрічається у 10–15 % дорослого населення планети, а усклад-

нення перімплантатні ураження реєструються у 25–56 % пацієнтів [1, 2]. Обидва стани мають єдину мікробіологічну основу, а саме зсув складу орального мікробіому від фізіологічних мікробних спільнот до патологічних консорціумів з домінуванням анаеробних пародонтопатогенів та мікроорганізмів з профілями множинної резистентності [3, 4].

Такі сучасні методи мікробіологічного дослідження, як бактеріологічні посіви, секвенування 16S рРНК та метагеномний аналіз, генерують масиви багатовимірних даних: матриці «мікроорганізм — пацієнт», «мікроорганізм — антибіотик», профілі alpha- та beta-різноманітності. Однак, попри доступність таких технологій, у більшості стоматологічних публікацій аналіз досі обмежується описовою статистикою та простими порівняннями між групами, що не дозволяє найповніше розкрити системну структуру мікробіологічних даних та виявити патерни, критично важливі для клінічних рішень [5, 6].

З іншого боку, такі методи багатовимірної статистичного аналізу, як теплові карти (heatmap), ієрархічна кластеризація, метод головних компонент (PCA) та ROC-аналіз, давно увійшли в стандартний арсенал онкологічних, інфекційних та молекулярно-мікробіологічних досліджень [7, 8]. Проте їх систематичне впровадження у стоматологічні дослідження, зокрема у дентальну імплантологію, залишається обмеженим. Відсутній аналітичний огляд, який систематизував би наявні докази ефективності цих методів саме в контексті мікробіому пародонта і перімплантатних тканин.

Тому *метою* нашого дослідження було проаналізувати сучасний стан застосування методів багатовимірної статистичного аналізу (теплових карт (heatmap), ієрархічної кластеризації, методу головних компонент (PCA) та ROC-аналізу) у дослідженнях мікробіому порожнини рота при захворюваннях пародонта та післяімплантаційних ускладненнях, обґрунтувати їх переваги над традиційними підходами та визначити перспективи впровадження в наукові дослідження та клінічну стоматологічну практику.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено систематизований аналіз публікацій із баз даних PubMed, Scopus та Web of Science за 2015–2025 рр. Пошук здійснювався за ключовими термінами: «oral microbiome AND heatmap», «hierarchical clustering AND periodontitis», «PCA AND oral microbiota», «ROC analysis AND peri-implantitis», «antibiotic resistance AND clustering AND dentistry», «multivariate AND dental implant microbiome».

*Критерії включення:* оригінальні дослідження або систематичні огляди, опубліковані у рецензованих виданнях англійською мовою у 2015–2025 рр., із застосуванням щонайменше одного методу багатовимірної аналізу; дослідження на людях; а також тематика яких охоплює опис мікробіому порожнини рота при захворюваннях пародонта, перімплантатних ураженнях або антимікробну резистентність орального мікробіому.

*Критерії виключення:* описи клінічних випадків (case-reports), коментарі, листи до редакції, дослідження на тваринах, публікації без доступу до повного тексту. За результатами скринінгу заголовків і анотацій відібрано 48 публікацій (із 312 знайдених), що повністю відповідали критеріям включення. Якісний синтез даних здійснювався за нарративним принципом із фокусом на методологічних аспектах.

### Результати дослідження та їх обговорення

У більшості проаналізованих нами стоматологічних досліджень мікробіологічний аналіз обмежувався якісною чи напівкількісною ідентифікацією окремих мікроорганізмів, порівнянням їхньої частоти між групами за допомогою критерію  $\chi^2$ , розрахунком відносного ризику або відношення шансів для окремих патогенів. При оцінці антибіотикочутливості стандартна антибіотикограма трактувалася для кожного мікроорганізму ізольовано [9, 10]. Такий підхід має принципові обмеження з огляду на сучасне розуміння пародонтиту і перімплантиту як полімікробних захворювань. Систематичний огляд 64 досліджень на 3 730 зразках (Sahrmann P. et al., 2020) показав, що жоден мікробний вид не є специфічним для перімплантиту при використанні традиційних культуральних методів [11, 27], що зумовлює необхідність переходу від аналізу окремих видів до оцінки мікробної спільноти як цілісної системи. Водночас метагеномні дослідження, із застосуванням методів аналізу мікробних спільнот послідовно демонструють структурно відмінні мікробні патерни при пародонтиті та перімплантиті [3, 12].

Окремою проблемою є оцінка антимікробної резистентності (AMR) оральної мікробіоти. Традиційний аналіз антибіотикограми для окремих штамів не відображає інтегральний потенціал резистентності мікробного комплексу пацієнта, хоча, за даними систематичного огляду, у 72,7 % стоматологічних пацієнтів виявлено гени резистентності щонайменше до одного класу антибіотиків, причому з домінуванням erm-генів (58,2 %), що кодують резистентність до макролі-

дів [13]. Ці дані обґрунтовують необхідність оцінки AMR-профілю на рівні мікробного комплексу, а не окремих ізолятів.

Наступним **сучасним аналітичним інструментом є теплові карти (heatmap)** — метод матричної візуалізації, де числові значення кодуються кольором за градієнтною шкалою. Головною перевагою heatmap над звичайними таблицями є можливість одночасно візуалізувати сотні змінних для десятків пацієнтів у вигляді структурованого зображення, в якому зір людини безпосередньо сприймає патерни подібності та розбіжності [14]. У стоматологічних дослідженнях heatmap використовується для двох суттєво різних матриць: «пацієнт — мікроорганізм» для відображення індивідуальних мікробних профілів, та «мікроорганізм — антибіотик» для характеристики AMR-патернів. Ghensi P. et al. (2020) вперше застосували метагеномний аналіз із роздільною здатністю до рівня штамів (strain-resolution metagenomics) із побудовою heatmap для ідентифікації специфічних мікробних сигнатур періімплантиту, що дозволило виявити унікальний «періімплантатний мікробний комплекс» (PiRC), не виявлений при традиційному аналізі [15].

Ключовою перевагою heatmap є її аналітична, а не тільки візуалізаційна функція. Поєднання теплових карт із ієрархічною кластеризацією, що впорядковує рядки та стовпці матриці відповідно до їхньої подібності, перетворює heatmap на ефективний інструмент первинного виявлення структурних груп пацієнтів. Дослідження Zhang Y. et al. (2022) на 64 зразках із застосуванням метагеномного секвенування та heatmap-аналізу показало, що при запаленні мікробні спільноти стають менш пов'язаними та із меншою кількістю «вузлових видів» (hub species), тоді як надясневі спільноти збільшують зв'язність. Описані відмінності були виявлені виключно завдяки мережевому heatmap-аналізу [4].

AMR-heatmap відкриває нові діагностичні можливості. Anderson A. et al. (2023) дослідили мікробіом та резистом у 179 пацієнтів (здорові, карієс, пародонтит) методом метагеномного секвенування у поєднанні із культуральним методом, використовуючи heatmap для відображення розподілу генів резистентності. Виявлено 2 069 295 923 класифіковані роди, що охоплюють 4 856 видів. Heatmap дозволила одночасно відобразити мікробне різноманіття та розподіл профілів генів антибіотикорезистентності (ARG), що було б неможливим за допомогою традиційних таблиць [13].

Показовим прикладом застосування AMR-heatmap у вітчизняній стоматологічній практиці

є власне пілотне дослідження автора статті [28]. У дослідженні за участю 27 пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом на матриці «мікроорганізм — антибіотик» побудовано теплову карту чутливості, яка одночасно відобразила AMR-патерни всіх виділених ізолятів. Heatmap наочно виявила контрастні профілі: *Streptococcus mitis* демонстрував високу чутливість до цефепіму, цефотаксиму та цефуросиму (світлі комірки), тоді як *Enterobacter cloacae* і *Pseudomonas putida* — повну резистентність до пеніциліну та амоксициліну (темні комірки). *Prevotella spp.* мали змішаний профіль: вони були чутливі до меропенему та інгібіторозахищених пеніцилінів, але резистентні до монопеніциліну. Такий підхід дав змогу відразу виявити клінічно значущі патерни, непомітні при послідовному аналізі антибіотикограм для кожного ізоляту окремо [28].

**Ієрархічна кластеризація** — метод математичного групування пацієнтів за мікробним профілем, який дає змогу виявляти природні групи серед об'єктів на основі їхньої взаємної подібності без апріорних припущень щодо кількості груп. У медичних дослідженнях цей підхід дозволяє диференціювати пацієнтів за мікробіологічним профілем та зіставити виділені кластери з клінічними проявами, відкриваючи шлях до персоналізованої терапії [16].

Серед досліджень, що найповніше розкрили клінічний потенціал кластеризації мікробіому, звертає на себе увагу дослідження Wirth R. et al. (2021). Авторами було проведено глибоке ампліконне секвенування 121 пародонтальної кишені 9 пацієнтів із аналізом метагеному слини. Ієрархічна кластеризація виявила три чіткі мікробні кластери; при цьому два клінічні параметри — PPD (глибина зондування кишень) та CAL (втрата клінічного прикріплення) — достовірно корелювали з кластерною належністю. Дисбіотичні мікробіоми мали меншу різноманітність, а рівень обсіміння пародонтальних кишень *Tannerella forsythia* у 16–17 разів перевищував показники здорових пацієнтів. Таким чином, кластерний аналіз може використовуватися для виявлення специфічних таргетів антибактеріальної терапії [17].

Кластеризація без учителя (unsupervised clustering) використовувалася і у дослідженнях періімплантиту. Wang C. W. et al. (2021) застосували машинне навчання з ієрархічною кластеризацією імунних та мікробних профілів для стратифікації пацієнтів із періімплантитом. Метод виявив групи «низького» та «високого» ризику з глибоко відмінними мікробними характеристиками: у групі високого ризику було достовірно підвищено вміст *Fusobacterium nucleatum* та *Prevotella intermedia*.

Клінічно значущими виявились результати 6-місячного моніторингу ефективності регенеративного лікування пацієнтів із післяімплантаційними ускладненнями, які значно відрізнялись між кластерами, чого традиційне групування пацієнтів не давало змоги передбачити [18].

Метод мікробної кластеризації можна також застосовувати як предиктор відповіді на антибіотикотерапію. Дослідження Hagenfeld D. et al. (2024) за участю 163 пацієнтів із пародонтитом показало, що мікробний профіль на початковому етапі, визначений за допомогою PCA і кластеризації, достовірно передбачає клінічні результати ад'ювантної антибіотикотерапії (амоксицилін + метронідазол). На думку дослідників, саме базовий мікробний кластер, а не факт призначення антибіотика, був головним предиктором клінічного результату [19], що має вагоме значення для персоналізації антибактеріальної терапії.

Окремо слід звернути увагу на методологічні аспекти такого аналітичного підходу. Так, для підвищення надійності кластерного рішення рекомендують використовувати метод Ворда (Ward's method), який мінімізує внутрішньокластерну суму квадратів відхилень, та евклідову відстань як міру подібності. Оптимальну кількість кластерів доцільно визначати за індексом силуєту та Гар-статистикою, а також верифікувати їхню стабільність методом бутстреп-реплікацій (bootstrap) із розрахунком індексу Жаккара (стабільним вважається значення, що становить 0,75 і більше) [20, 21].

Практичну цінність ієрархічної кластеризації у стоматологічному контексті підтверджують також результати пілотного дослідження Гумєнюка В. (2025) [28]. Побудована дендрограма за методом Ворда з евклідовою відстанню для 27 ізолятів пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом виділила три стабільні кластери антибіотиків: перший об'єднав цефепім, цефотаксим, цефуросим і меропенем ( $\beta$ -лактами широкого спектра з найвищою загальною активністю); другий — пеніцилін і амоксицилін (ефективні лише щодо стрептококів); третій — кліндаміцин, ванкоміцин, тейкопланін і гентаміцин із вибірковою дією на грампозитивну флору. Таким чином, замість оцінки чутливості мікробіоти порожнини рота до понад 20 антибіотиків окремо, вдалося отримати структуровану картину трьох функціональних груп, що дає змогу оптимізувати вибір схеми антибіотикопрофілактики на етапі підготовки до дентальної імплантації [28].

**Метод головних компонент (PCA): редукція розмірності та виявлення латентних факторів.** PCA (Principal Component Analysis) пере-

творює набір корельованих змінних у менший набір ортогональних компонент, що зберігають максимум дисперсії вихідних даних. У мікробіологічних дослідженнях, де кількість змінних (видів мікроорганізмів, генів резистентності) може значно перевищувати кількість спостережень, PCA є оптимальним інструментом для усунення мультиколінеарності та виявлення прихованих структур [22]. Дослідження Hagenfeld D. et al. (2024) за участю 163 пацієнтів продемонструвало потужність PCA для візуалізації відмінностей між пацієнтами з різним мікробним профілем. Графіки PCA (PCA-plots) виявили, що пацієнти з різними вихідними мікробними профілями достовірно розмежовуються у просторі перших двох головних компонент (PERMANOVA,  $F = 4,195$ ,  $p = 0,0003$ ). При цьому окремі клінічні параметри такого розмежування не забезпечували. Важливо, що 3-місячна відповідь на антибіотикотерапію помітно різнилась саме між PC-кластерами, а не між клінічними групами [19]. Soueidan A. et al. (2024) застосували PCA у контексті pooled-аналізу мікробіому при пародонтиті ( $n = 262$ ). PCA за мікробними видами дав змогу виявити панель із шести видів, що найбільш ефективно розмежовують здоровий пародонт та пародонтит. ROC-крива для моделі на основі цих PC-компонентів демонструвала  $AUC = 0,93$ , що є відмінним показником прогностичної цінності [26].

На нашу думку, метод PCA має певні переваги над традиційним кореляційним аналізом, оскільки стандартний кореляційний аналіз між парами змінних не виявляє латентних факторів варіабельності, які охоплюють одночасно кілька мікробіологічних характеристик. Biplot — інструмент візуалізації даних у просторі перших двох головних компонент — дає змогу одночасно візуалізувати розміщення пацієнтів і «навантаження» окремих мікробних видів, наочно демонструючи, які саме мікроорганізми роблять найбільший внесок у розмежування груп.

**ROC-аналіз: від клінічних індексів до мікробних біомаркерів.** ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic analysis) широко використовується для оцінки дискримінаційної здатності діагностичних тестів та прогностичних моделей. Площа під ROC-кривою ( $AUC$ ) є мірою загальної прогностичної здатності:  $AUC > 0,9$  розглядається як відмінна, 0,8–0,9 — як хороша, 0,7–0,8 — як прийнятна [23].

Soueidan A. et al. (2024) провели об'єднаний (pooled) аналіз 262 зразків із 4 незалежних когорт, виявивши панель 6 видів-біомаркерів пародонтиту. ROC-крива для шестивидової мікробної моделі показала  $AUC = 0,93$ , що набагато вище порівняно

Таблиця 1.

**Порівняльна характеристика традиційних та багатовимірних методів аналізу мікробіологічних даних у стоматологічних дослідженнях**

Характеристика методу	Традиційні методи	Багатовимірні методи
Одиниця аналізу	Окремий мікроорганізм або ізольований показник	Мікробна спільнота (профіль) як цілісна система
Врахування полімікробних взаємодій	Відсутнє (ізольований розгляд компонентів)	Інтегральна оцінка мікробного комплексу
Виявлення структурних груп пацієнтів	Суб'єктивний клінічний поділ	Математична кластеризація з верифікацією стабільності
Аналіз антимікробної резистентності (AMR)	Окремий штам — окремий антибіотик	Інтегральний AMR-патерн усього мікробного комплексу
Редукція розмірності даних	Не передбачена (громіздкі матричні таблиці)	РСА — виявлення латентних факторів
Прогностична цінність (AUC)	Низька або помірна (PPD/ВОР: 0,65–0,72)	Висока (мікробні моделі: до 0,93) [13]
Виявлення прихованих закономірностей	Вкрай обмежене через лінійність аналізу	Високе (синергетичне поєднання кластеризації та РСА)
Відтворюваність результатів	Залежить від суб'єктивного досвіду інтерпретатора	Висока (стандартизована, програмно реалізована, біостатистична)
Підтримка клінічних рішень	Емпіричний підхід, що базується на досвіді клініциста	Кількісний ризик-скор + персоналізований алгоритм терапії

зі стандартними клінічними індексами — глибиною зондування кишень (PPD) та кровоточивістю при зондуванні (ВОР). Це демонструє, що мікробна модель, побудована за допомогою методів машинного навчання та валідована ROC-аналізом, суттєво перевершує традиційні клінічні параметри у прогнозуванні пародонтиту [26].

Дослідження Kang J. et al. (2021) на 112 зразках зубного нальоту продемонструвало застосування ROC-аналізу для оцінки діагностичної цінності ARG-профілів пародонта. ROC-криві для окремих ARG-генів та їх комбінацій дозволили визначити оптимальні порогові значення (cut-off values) для передбачення відповіді на антибіотикотерапію [24].

ROC-аналіз забезпечує додаткові переваги при порівнянні моделей за методом Делонга. Ключовою перевагою сучасного підходу є можливість статистичного порівняння прогностичної цінності різних моделей за допомогою тесту Делонга (DeLong's test) для скорельованих ROC-кривих. Це дозволяє об'єктивно довести, що мікробна модель є кращим предиктором, ніж клінічний індекс, а не просто стверджувати це на основі чисельних значень AUC. Внутрішня валідація за методом *k*-блочної перехресної валідації (*k*-fold cross-validation) забезпечує перевірку стабільності прогностичних показників і виключає перенавчання моделі [25].

Узагальнюючи вищезазначене, пропонуємо порівняльну характеристику багатовимірних методів аналізу мікробіологічних даних, які найчастіше використовуються у наукових дослідженнях в галузі стоматології (табл. 1).

Наведена порівняльна характеристика демонструє якісний стрибок в аналітичних можливостях при переході до багатовимірних методів. Варто наголосити, що переваги виявляються не тільки на статистичному, а й на клінічному рівні: виявлення мікробних кластерів при пародонтиті, пов'язаних із клінічними результатами, наближає сучасні діагностичні підходи до практики «мікробіомного типування» пацієнтів для персоналізації терапії.

Проте, незважаючи на переконливі докази ефективності вищезазначених підходів, аналіз відібраних 48 публікацій показав, що переважна більшість авторів застосовує багатовимірний аналіз виключно у контексті NGS-мікробіомних досліджень. Вкрай обмежена кількість робіт використовує ці математичні інструменти для обробки даних традиційних культуральних методів та антибіотикограм, хоча саме такі результати є найбільш доступними для повсякденної стоматологічної практики. Жодне з проаналізованих досліджень не пропонувало комплексного алгоритму, спрямованого на одночасну інтеграцію клінічних параметрів, мікробного профілю та AMR-характеристик в єдиний прогностичний критерій для передопераційної оцінки ризиків дентальній імплантології.

## Висновки

1. За результатами аналізу 48 рецензованих публікацій (2015–2025 рр.) доведено, що методи багатовимірної аналізу (heatmap, ієрархічна кластеризація, РСА та ROC-аналіз) демонструють значно вищу аналітичну й діагностичну ефективність у дослідженні мікробіому при захворюван-

нях пародонта та периімплантатних ураженнях порівняно з традиційними одновимірними статистичними підходами.

2. Застосування ієрархічної кластеризації дає змогу ефективно здійснювати стратифікацію пацієнтів із пародонтитом на основі їхнього мікробного консорціуму. Виділені математичні кластери достовірно корелюють із провідними клінічними маркерами (PPD та CAL) і дозволяють прогнозувати індивідуальну фармакотерапевтичну відповідь на ад'ювантну антибіотикотерапію, чого не забезпечує стандартний лінійний аналіз.

3. Моделювання мікробних сигнатур із наступною валідацією за допомогою ROC-аналізу демонструє відмінну дискримінаційну здатність (значення AUC досягає 0,93) при розмежуванні патологічних станів тканин пародонта та норми, що суттєво перевищує прогностичну цінність ізольованих клінічних індексів.

4. Попри високий аналітичний потенціал обговорених методів, їх впровадження у вітчизняну

стоматологічну науку залишається обмеженим через фокусування світових досліджень переважно на дорогих NGS-технологіях. Перспективним напрямом є адаптація багатовимірної статистики (зокрема, досвіду власного пілотного дослідження авторів) для аналізу доступних культуральних даних та антибіотикограм з метою створення комплексних прогностичних алгоритмів на етапі підготовки до дентальної імплантації.

### Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

### Згода на публікацію

Автори ознайомлені з результатами і схвалили остаточний варіант рукопису.

### Використання штучного інтелекту

Автори стверджують, що під час написання статті штучний інтелект не використовувався.

## ПОСИЛАННЯ / REFERENCES

1. Berglundh, T., Armitage, G., Araujo, M. G., et al. (2018). Peri-implant diseases and conditions. *J Clin Periodontol*, 45(20), S286–S291. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12957>.
2. Schwarz, F., Derks, J., Monje, A., Wang, H. L. (2018). Peri-implantitis. *J Clin Periodontol*, 45(20), S246–S266. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12954>.
3. Belibasakis, G. N., & Manoil, D. (2021). Microbial community-driven etiopathogenesis of peri-implantitis. *J Dent Res*, 100(1), 21–28. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034520949851>.
4. Zhang, Y., Li, Y., Yang, Y., et al. (2022). Periodontal and peri-implant microbiome dysbiosis is associated with alterations in the microbial community structure and local stability. *Front Microbiol*, 12, 785191. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.785191>.
5. Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (2005). Periodontal microbial ecology. *Periodontol 2000*, 38, 135–187. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00107.x>.
6. Lamont, R. J., Koo, H., & Hajishengallis, G. (2018). The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol*, 16(12), 745–759. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0089-x>.
7. Weinstein, J. N., et al. (2013). The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer Analysis Project. *Nat Genet*, 45, 1113–1120. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.2764>.
8. Lever, J., Krzywinski, M., & Altman, N. (2017). Principal component analysis. *Nat Methods*, 14(7), 641–642. DOI: <https://doi.org/10.1038/nmeth.4346>.
9. Persson, G. R., & Renvert, S. (2014). Cluster of bacteria associated with peri-implantitis. *Clin Implant Dent Relat Res*, 16(6), 783–793. DOI: <https://doi.org/10.1111/cid.12052>.
10. Rams, T. E., Degener, J. E., & van Winkelhoff, A. J. (2014). Antibiotic resistance in human peri-implantitis microbiota. *Clin Oral Implants Res*, 25(1), 82–90. DOI: <https://doi.org/10.1111/clr.12160>.
11. Mombelli, A., & Décaillot, F. (2011). The characteristics of biofilms in peri-implant disease. *J Clin Periodontol*, 38(11), 203–213. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01666.x>.
12. Kensara, A., Saito, H., Mongodin, E. F., & Masri, R. (2024). Microbiological profile of peri-implantitis: analyses of peri-implant microbiome. *J Prosthodont*, 33(4), 330–339. DOI: <https://doi.org/10.1111/jopr.13743>.
13. Anderson, A. C., von Ohle, C., Frese, C., et al. (2023). The oral microbiota is a reservoir for antimicrobial resistance: resistome and phenotypic resistance characteristics. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 22, 37. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12941-023-00585-z>.

14. Wilkinson, L. (2028). Visualizing big data outliers through distributed aggregation. *IEEE Trans Vis Comput Graph*, 24(1), 256–266. DOI: <https://doi.org/10.1109/TVCG.2017.2744685>.
15. Ghensi, P., Manghi, P., Zolfo, M., et al. (2020). Strong oral plaque microbiome signatures for dental implant diseases identified by strain-resolution metagenomics. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 6(1), 47. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41522-020-00155-7>.
16. Everitt, B. S., Landau, S., Leese, M., & Stahl, D. (2011). *Cluster Analysis*. 5th ed. Wiley. DOI: <https://doi.org/10.1002/9780470977811>.
17. Wirth, R., Pap, B., Maróti, G., Vályi, P., Komlósi, L., Barta, N., Strang, O., Minárovits, J., & Kovács, K. L. (2021). Toward Personalized Oral Diagnosis: Distinct Microbiome Clusters in Periodontitis Biofilms. *Front Cell Infect Microbiol*, 11, 747814. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.747814>.
18. Wang, C. W., Hao, Y., di Gianfilippo, R., et al. (2021). Machine learning-assisted immune profiling stratifies peri-implantitis patients with unique microbial colonization and clinical outcomes. *Theranostics*, 11(14), 6703–6716. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.57775>.
19. Kleine Bardenhorst, S., Hagenfeld, D., Matern, J., et al. (2024). The role of the oral microbiota in the causal effect of adjunctive antibiotics on clinical outcomes in stage III–IV periodontitis. *Microbiome*, 12, 220. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-024-01945-3>.
20. Ward, J. H. (1963). Hierarchical Grouping to Optimize an Objective Function. *Journal of the American Statistical Association*, 58(301), 236–244. DOI: <https://doi.org/10.1080/01621459.1963.10500845>.
21. Hennig C. (2007). Cluster-wise assessment of cluster stability. *Comput Stat Data Anal*, 52(1), 258–271. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.csda.2006.11.025>.
22. Jolliffe, I. T., & Cadima, J. (2016). Principal component analysis: a review and recent developments. *Philos Trans R Soc A*, 374, 20150202. DOI: <https://doi.org/10.1098/rsta.2015.0202>.
23. Hanley, J. A., & McNeil, B. J. (1982). The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, 143(1), 29–36. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiology.143.1.7063747>.
24. Kang, Y., Sun, B., Chen, Y., et al. (2021). Dental plaque microbial resistomes of periodontal health and disease and their changes after scaling and root planing therapy. *mSphere*, 6, e00162-21. DOI: <https://doi.org/10.1128/mSphere.00162-21>.
25. DeLong, E. R., DeLong, D. M., & Clarke-Pearson, D. L. (1988). Comparing the areas under two or more correlated ROC curves. *Biometrics*, 44(3), 837–845. DOI: <https://doi.org/10.2307/2531595>.
26. Soueidan, H., Louvel, A., Perrin, A., et al. (2024). Pooled analysis of oral microbiome profiles defines robust signatures associated with periodontitis. *mSystems*, 9(11), e00930-24. DOI: <https://doi.org/10.1128/msystems.00930-24>.
27. Sahrman, P., Gilli, F., Wiedemeier, D. B., Attin, T., Schmidlin, P. R., & Karygianni, L. (2020). The Microbiome of Peri-Implantitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Microorganisms*, 8(5), 661. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8050661>.
28. Humeniuk, V. O. (2025). Results of the Assessment of the Antimicrobial Resistance Profile of Pathogenic Oral Microorganisms in Patients with Chronic Generalized Periodontitis at the Pre-Implantation Stage: A Single-Center Pilot Study. *Actual Dentistry*, (6), 62–67. [Гумениук, В. О. (2025). Результати визначення профілю резистентності патогенних мікроорганізмів порожнини рота до антимікробних препаратів у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом на етапі підготовки до дентальної імплантації: одноцентрове пілотне дослідження. *Сучасна стоматологія*, (6), 62–67]. DOI: <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2025-6-62> [in Ukrainian].

## Multivariate Statistical Analysis Methods in Oral Microbiome Research for Periodontal Diseases and Peri-Implant Complications: Current Status and Application Prospects

Bida V., Humeniuk V.

Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv Ukraine

**Background.** The oral microbiome of patients requiring dental implantation, particularly those with periodontal disease, is characterised by dozens of interrelated variables that form a highly complex system. Conventional univariate statistical methods actively used in dental research fail to capture this structural complexity and to reveal hidden patterns that are critical for personalising clinical decisions.

**Objective.** To analyse the current state of application of multivariate statistical methods (heatmaps, hierarchical clustering, principal component analysis (PCA), and ROC analysis) in oral microbiome research on periodontal diseases

and peri-implant complications, to substantiate their advantages over traditional approaches, and to outline prospects for implementation in scientific research and clinical practice.

**Materials and methods.** A comprehensive analysis of 48 peer-reviewed publications from the PubMed, Scopus, and Web of Science databases (2015–2025) was performed. Additionally, the study incorporated clinical and microbiological data from a pilot cohort to evaluate the practical implementation of unsupervised clustering and heatmap visualization.

**Results.** Hierarchical clustering allows for the identification of clinically significant patient subgroups based on microbial profiles that correlate with PPD and CAL, which go undetected by conventional analysis. PCA effectively reduces the dimensionality of complex microbiological matrices and uncovers latent axes of variability associated with dysbiosis. Heatmaps combined with clustering enable simultaneous visualisation of individual microbial profiles and AMR patterns—a level of integration that remains unachievable with standard microbiological approaches.

**Conclusions.** Multivariate analysis methods are significantly more effective than traditional univariate approaches for studying the oral microbiome in periodontal diseases and peri-implant complications, holding considerable potential for implementation in personalised dental practice.

**Keywords:** *antimicrobial resistance, heatmap, hierarchical clustering, multivariate statistical analysis, oral microbiome, periodontitis, peri-implantitis, personalised dentistry, principal component analysis, ROC analysis.*

Стаття: надійшла до редакції 23.02.2026 р.;  
прийнята до друку 15.04.2026 р.;  
опубліковано 29.05.2026 р.

**Біда Віталій Іванович**

доктор медичних наук, професор, завідувач  
кафедри ортопедичної стоматології,  
цифрових технологій та імплантології  
Національного університету охорони  
здоров'я України імені П. Л. Шупика,  
м. Київ, Україна

 <https://orcid.org/0000-0002-4499-855X>

**Гуменюк Владислав Олегович**

аспірант кафедри ортопедичної стоматології,  
цифрових технологій та імплантології,  
Національний університет  
охорони здоров'я України  
імені П. Л. Шупика,  
м. Київ, Україна

 <https://orcid.org/0009-0001-9384-678X>