

УДК 616.311.2-002+616.314.17-008.6:616.12-005.4]-085.272-07(048.8) <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.2.260061>

**О.І. Мартовлос (Годована),
О.В. Скибчик*,
Т.М. Соломенчук**

ПЛЕЙОТРОПНІ ЕФЕКТИ СТАТИНІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ В ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ: КЛІНІЧНІ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ (огляд літератури)

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Pekarska str., 69, Lviv, 79010, Ukraine
*e-mail: oksana.skybchuk@gmail.com

Цитування: Медичні перспективи. 2022. Т. 27, № 2. С. 29-34

Cited: Medicni perspektivi. 2022;27(2):29-34

Ключові слова: пародонтит, ішемічна хвороба серця, статини, лікування
Ключевые слова: пародонтит, ишемическая болезнь сердца, статины, лечение
Key words: periodontitis, coronary artery disease, statins, treatment

Реферат. Плейотропные эффекты статинов при лечении генерализованного пародонтита у пациентов с ишемической болезнью сердца: клинические и экспериментальные исследования (обзор литературы). **Мартовлос (Годована) О.И., Скибчик О.В., Соломенчук Т.М.** Высокая распространенность генерализованного пародонтита у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) диктует необходимость совершенствования существующих методик и поиска новых путей пародонтологического лечения данной категории кардиологических больных. Статины – группа гиполипидемических препаратов, которые широко применяются в качестве лекарственных средств первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых есть атеросклеротическое повреждение сосудов. Кроме функции снижения холестерина, статинам присущ целый ряд плейотропных эффектов, в том числе и противовоспалительных, иммуностимулирующих, антибактериальных, антиоксидантных, а также остеотропных эффектов. В результате анализа научных работ отечественных и зарубежных авторов, посвященных изучению влияния плейотропных эффектов статинов на состояние тканей пародонта, установлено улучшение пародонтологических показателей, в частности структуры десен, уменьшение глубины пародонтальных карманов, кровоточивости десен и подвижности зубов у пациентов, принимавших статины. Экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo* демонстрируют снижение уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF- α и др.), которые играют ключевую роль в развитии генерализованного пародонтита, а также ускорение репаративных процессов в костной ткани альвеолярного отростка с участием статинов местного применения. Несмотря на перспективность использования статинов в качестве основного или дополнительного медикаментозного средства при лечении заболеваний пародонта, вопрос дозировки и способ местного введения препарата во избежание нежелательных побочных эффектов остается спорным и требует дальнейших исследований.

Abstract. Pleiotropic effects of statins in treatment of generalized periodontitis in patients with coronary artery disease: clinical and experimental study (literature review). **Martovlos (Hodovana) O.I., Skybchuk O.V., Solomenchuk T.M.** The high prevalence of generalized periodontitis in patients with coronary artery disease (CAD) requires improving the existing ways of periodontal treatment of this category of cardiac patients and finding new ones. Statins are a group of lipid-lowering medications that are widely used for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases due to atherosclerotic vascular lesions. In addition to the cholesterol-lowering effect, statins have several pleiotropic effects, including anti-inflammatory, immune-stimulating, antibacterial, antioxidant, osteotropic etc. The analysis of scientific studies of native and foreign authors devoted to studying the influence of pleiotropic effects of statins on the condition of periodontal tissues revealed improvement of periodontal indicators, in particular, gum structure, reduction of the periodontal pockets depth, gum bleeding, and tooth mobility in patients on statin therapy. Experimental *in vitro* and *in vivo* studies show a decrease in proinflammatory cytokines (IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF- α , etc.), which play a key role in the development of generalized periodontitis, as well as the acceleration of reparative processes in alveolar bone tissue when administering topical statins. Despite the prospects of using statins as the main or additional agent in the treatment of periodontal diseases, the question of dosage and method of local delivery of the medication for avoiding the undesirable side effects remains controversial and requires further research.

Статини є одними з найбільш поширених медичних препаратів, які широко застосовуються в кардіологічній практиці. Завдяки гіполіпідемічним властивостям статини призначають як лікарські засоби для первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань на тлі атеросклерозу, серед яких ішемічна хвороба серця (ІХС) та цереброваскулярна патологія [10]. На сьогодні серед переліку гіполіпідемічних препаратів статини посідають провідне місце, а їх частка на фармацевтичному ринку України становить 79,7% [5].

За останні роки зросла кількість наукових даних, які вказують на покращення клінічних та рентгенологічних показників стану тканин пародонта в осіб, які приймали препарати групи статинів [7, 16, 20, 24, 31, 35, 37]. Доцільність детального аналізу ефективності статинів щодо їх впливу на тканини пародонта пояснюється наявністю спільних етіопатогенетичних ланок розвитку генералізованого пародонтиту (ГП) та атеросклерозу [9]. Такі фактори ризику, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння, спадкова схильність, тютюнопаління та ін., можуть призводити до вираженої ендотеліної дисфункції, що негативно позначається на стані судинного русла, в тому числі мікроциркуляторного русла тканин пародонта. З іншого боку, внаслідок розвитку системного та місцевого запалення, а також персистуючої бактеріємії, ГП може сприяти прогресуванню атерогенезу [9, 28].

Згідно з нашими спостереженнями при обстеженні 84 хворих (середній вік – 57,1 року), які знаходилися на стаціонарному лікуванні з приводу ІХС у кардіологічному відділенні, було виявлено дуже високу поширеність захворювань пародонта – 96,4%. Найчастіше діагностували хронічний генералізований пародонтит (ХГП) початкового-I та II ступенів тяжкості – 33,3% та 35,7%, відповідно. Деяко рідше діагностували ХГП III ступеня – 16,7% [2]. При проведенні аналізу результатів мікробіологічного дослідження вмісту пародонтальних кишень 25 хворих на ІХС та ХГП нами також було виявлено високу частоту специфічної пародонтопатогенної мікрофлори, у тому числі асоціацій анаеробних мікроорганізмів: *Porphyromonas gingivalis* (89,1%), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (56,3%), *Prevotella intermedia* (54,7%), *Fusobacterium spp.* (34,4%), *Peptostreptococcus anaerobius* (51,6%) та ін., відсоткове співвідношення яких зростало зі збільшенням ступеня тяжкості запального процесу в тканинах пародонта [18].

Мета – провести аналіз публікацій клінічних та експериментальних досліджень, присвячених

вивченню впливу плейотропних ефектів статинів на стан тканин пародонта при їх системному та локальному застосуванні. Оцінити позитивні результати, із врахуванням можливих ризиків та побічних ефектів, для подальшої розробки медикаментозних засобів локальної дії на основі статинів як додаткового компонента в комплексному лікуванні генералізованих захворювань тканин пародонта.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведено огляд вітчизняних та закордонних літературних джерел із залученням пошукових систем Google Scholar, PubMed та інших електронних ресурсів.

Дослідження проведено відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з проведеним літературним пошуком, статини – це перша та найефективніша група препаратів вибору для лікування дисліпідемій [5, 23]. Механізм дії статинів полягає в конкурентному інгібуванні ферменту 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензиму А редуктази (ГМГ-КоА-редуктази). Цей фермент вважають каталізатором початкових та проміжних реакцій біосинтезу холестерину в печінці, що у свою чергу призводить до зниження утворення холестерину, ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та підвищення рівня ліпопротеїнів високої щільності в плазмі крові (ЛПВЩ) [23].

До основних кардіо- та ангіопротекторних механізмів дії статинів, які приводять до полегшення перебігу серцево-судинних захворювань, належать: стабілізація атеросклеротичних бляшок; покращення стану ендотелію; поліпшення реологічних властивостей крові; регуляція функції тромбоцитів; фібринолітична активність; зниження рівня цитотоксичних агентів (окиснених ЛПНЩ) та ін. Більшість перелічених властивостей статинів не завжди залежать від основного механізму їх дії – інгібування ГМГ-КоА-редуктази, і тому отримали назву *плейотропних ефектів* («pleiotropu» – гр. pleio – «множинний» та tropein – «вплив»). Плейотропна дія статинів, яка виходить за межі кардіопротекторних властивостей, пояснюється великою кількістю реакцій та синтезом різноманітних молекул – стероїдних та нестероїдних ізопреноїдів, які походять з мевалонової кислоти – попередника холестерину [23].

На сьогодні найбільш вивченим та науково доведеним плейотропним ефектом статинів є їхня

протизапальна дія. Деякі автори у своїх експериментальних та клінічних дослідженнях стверджують, що статини виявляють протизапальні властивості шляхом підвищення рівня біодоступного NO (ендогенного вазодилатора) та зниження циркулюючих у крові прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин (TNF- α), IL-6, IL-8, білка CD40L, C-реактивного протеїну (СРП) [12, 17, 23, 34].

Не менш вагома роль у розвитку атеросклеротичного процесу та, як доведено науковими даними, і ГП належить ендотеліній дисфункції [6]. Порушення функцій ендотелію є ключовим фактором у виникненні, розвитку та підтримці патологічних станів, пов'язаних з регуляцією судинного тонуусу, тромбоутворення та забезпечення цілісності судинної стінки. Таким чином, вплив статинів на ендотелію функцію, зокрема ендотелій-залежну продукцію та метаболізм NO, має дуже важливе клінічне значення [11].

Одними з перших наукових досліджень, присвячених впливу статинів на стан тканин пародонта, були дослідження Saver B.G. et al. Проте було встановлено, що використання статинів не впливає на пародонтологічні параметри, у тому числі прискорення чи сповільнення процесу втрати зубів при ГП [36]. З іншого боку, у роботах фінських вчених Lindy O. et al. була продемонстрована більш суттєва позитивна динаміка клінічних пародонтологічних показників у пацієнтів з ГП, які приймали статини. Зокрема встановлено, що середня кількість пародонтальних кишень глибиною щонайменше 4 мм була на 37% меншою в осіб, які приймали статини [20]. За дослідженнями Meisel P. et al. виявлено позитивний кореляційний зв'язок між застосуванням статинів і покращенням стану таких пародонтологічних показників, як клінічна втрата прикріплення, кровоточивість у пацієнтів з низькою концентрацією ЛПНЩ та ГП, які приймали статини із профілактичною метою. Виявлені взаємозв'язки свідчать про те, що статини можуть виступати в ролі модифікатора не лише факторів високого ризику серцево-судинних захворювань (ЛПНЩ/ЛПВЩ, СРП), але й корекції низки пародонтологічних параметрів [24, 25]. У дослідженнях Sangwan A. et al. також доведено взаємозв'язок глибини пародонтальних кишень і втрати альвеолярної кістки з рівнем загального холестерину, ЛПНЩ і тригліцеридів. Пародонтологічне лікування поряд з додатковим тримісячним прийомом аторвастатину в дозі 20 мг/день сприяло більш вираженому зниженню кровоточивості ясен та зменшенню глибини зондування порівняно з пацієнтами, яким статини

не призначались [35]. Subramanian S. et al. провели рандомізоване клінічне дослідження, у якому показали, що високі дози аторвастатину (80 мг/день) можуть більш суттєво знижувати активність запалення в тканинах пародонта порівняно з низьким дозуванням препарату (10 мг/день) [40].

Упродовж багатьох років вивчається питання стоматологічного лікування пацієнтів, яким протипоказані інвазивні стоматологічні втручання, наприклад, у перші місяці після перенесеного гострого коронарного синдрому. Гоєнко О.М. та співавт. у своїх працях вказують на перспективу системного використання статинів з метою підвищення ефективності лікування ГП у хворих з постінфарктним кардіосклерозом [3]. Системне застосування статинів призводило до зменшення глибини пародонтальних кишень, зниження показників індексу кровоточивості та регресу запального процесу.

Низькою досліджень доведено антибактерійну дію статинів щодо грамнегативних, грампозитивних мікроорганізмів та протигрибкову дію щодо *Candida albicans* [22, 26]. Проте більшість таких досліджень проводились *in vitro*, відповідно для забезпечення антибактерійного ефекту необхідна концентрація статину, яка значно перевищує допустиму терапевтичну дозу. Таким чином, антибактерійна дія статинів не є клінічно значуща в системних концентраціях.

Останні роки детально вивчається остеотропна дія статинів як засіб прискорення регенерації кісткової тканини [15, 19, 38]. У літературних джерелах наводяться дані, згідно з якими ГП, що супроводжується місцевими остеопоротичними змінами та резорбцією альвеолярної кістки, має зв'язок із системним остеопорозом [1]. Відомо, що синтез холестерину та активація остеокластів здійснюється одним спільним молекулярним ланцюгом реакцій – мевалоновим шляхом, у процесі якого утворюються стероїдні та нестероїдні ізопреноїди, зокрема геранілпірофосфат та фарнезилпірофосфат. Перелічені агенти є необхідними для активації остеокластів, тому й відіграють певну роль у резорбції кістки [4, 8, 14]. Таким чином, статини блокують синтез остеокластів та, відповідно, проявляють антирезорбтивний ефект [29, 39]. Іншою важливою функцією статинів, яка впливає на кісткові механізми, є здатність індукувати кістковий морфогенетичний протеїн-2 (КМП-2) – один з важливих стимуляторів диференціювання остеобластів [14]. Експериментальне дослідження Dalcico R. et al. дозволило встановити існування захисних протизапальних та антиоксидантних механізмів дії

симвастатину щодо втрати альвеолярної кістки. Доведено, що симвастатин знижує експресію індукцибельної NO-синтази, матриксної металопротеїнази (ММР-1, ММР-8), КМП-2, остеопрогерину тощо й таким чином запобігає резорбції кісткової тканини при експериментально змодельованому пародонтиті [13].

Вагомий внесок у вивченні статинів як додаткового місцевого засобу при класичному пародонтологічному лікуванні зробили Pradeep A.R. et al. [21, 27, 30]. Було встановлено, що локальне застосування статинів у вигляді субгінгівальних гелів як додаткового заходу після проведення скейлінгу та згладжування поверхонь коренів сприятливо впливало на такі пародонтологічні показники, як кровоточивість ясен, зменшення глибини пародонтальних кишень, підвищення рівня епітелійного прикріплення та покращення стану кісткової тканини. У деяких роботах продемонстрована ефективність застосування 1,2% гелю розувастатину *in situ* в комбінації з багатим на тромбоцити фібрином та пористим гідроксиапатитом у вигляді остеопластичного матеріалу при хірургічному лікуванні фуркаційних дефектів коренів зубів II класу [21]. Rozenberg D.R. et al. запропонували використання зубної пасти на основі аторвастатину 2% у комплексному нехірургічному пародонтологічному лікуванні [32, 33].

ПІДСУМОК

Залишається актуальною проблема пошуку нових засобів загальної та місцевої дії, які б ефективно впливали на відновлення м'яких тканин пародонта й кісткової тканини альвеолярного відростка при генералізованому пародонтиті у хворих із серцево-судинними захворюваннями. Ураховуючи спільні фактори ризику та патогенетичні механізми, доцільною є спроба застосування деяких препаратів з групи статинів локально як доповнення до стандартної схеми лікування генералізованого пародонтиту. Ураховуючи перспективність цього напрямку за відсутності достатньої кількості наукових та клінічних досліджень, потребує подальшого вивчення ефективність статинів як основного системного й додаткового місцевого агента при лікуванні дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта на тлі ішемічної хвороби серця.

Внески авторів:

Мартовлос О.І. – концептуалізація, написання – рецензування та редагування;

Скибчик О.В. – концептуалізація, дослідження, написання – початковий проєкт;

Соломенчук Т.М. – концептуалізація, написання – рецензування та редагування.

Фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

- Hodovana OI. [Modern principles of etiology and pathogenesis of generalized dystrophic-inflammatory periodontal diseases with concomitant systemic osteopenia]. *Visnyk problem biologiyi i medycyny*. 2017;1(137):35-40. Ukrainian.
- Hodovana OI, Skybchuk OV, Solomenchuk TM. [Structure of prevalence of the major periodontal diseases in patients with coronary artery disease]. *Proceedings of the conference "Modern aspects of diagnosis and treatment of diseases of the internal organs"*; 2019 Apr 11; Ivano-Frankivsk, Ukraine; 2019. p. 32-33. Ukrainian.
- Goyenko EN, Ryabokon EM, Cherepinska YA, Volkova OS, Bozhko NP, Dontsova DA. [Efficacy of statins in complex treatment of chronic generalized periodontitis on the background of post-infarction cardiovascular sclerosis]. *Eksperymentalna i klinichna medycyna*. 2015;3(68):144-7. Ukrainian.
- Golovach IYu. [Pathogenetic basis of pleiotropic effects of statins and bisphosphonates on effect on bone tissue]. *Ratsionalna farmakoterapiya*. 2012;2(23):33-37. Ukrainian.
- Ievtushenko OM, Nemtsova VD, Tchaikovskaya VV. [Statins: pharmacoeconomic aspects of the use of HMG-CoA reductase inhibitors]. *Klinichna farmatsiya*. 2019;1(23):46-55. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.24959/cphj.19.1476>
- Zubachyk V, Riznyk Yu. [Pathogenic significance of endothelial dysfunction of the periodontal microvasculature in the development and course of generalized periodontitis]. *Sovryemennaya stomatologiya*. 2013;4:50-53. Ukrainian.
- Kazarina LN, Bolsunovsky SM [Effect of statins on the microcirculation of periodontal tissue in patients with metabolic syndrome]. *Medycyna*. 2016;2:43-50. Russian.
- Mykhailovskaya NS, Shevchenko IO, Zelenina OA. [Pathogenetic relationship between coronary heart disease and osteopenic syndrome]. *Zaporozhskiyi medytsynskiy zhurnal*. 2015;1(88):105-10. Ukrainian.
- Ostrovska SS, Gerasimchuk PG. [Biological aspects of association between cardiovascular diseases and periodontitis]. *Visnyk problem biologiyi i medycyny*. 2018;4(147):58-60. Russian. doi: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-58-61>

10. Solomenchuk TM [The role of statin therapy in general medical practice]. *Liky Ukrainy*. 2016;3(199):16-24. Ukrainian.
doi: [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2016.3\(199\).203549](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2016.3(199).203549)
11. Andrukhov O, Haririan H, Bertl K, Rausch W.-D., Bantleon H.-P, Moritz A, Rausch-Fan X. Nitric oxide production, systemic inflammation and lipid metabolism in periodontitis patients: possible gender aspect. *J Clin Periodontol*. 2013 Oct;40(10):916-23.
doi: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12145>
12. Cicek Ari V, Ilarslan YD, Erman B, Sarkarati B, Tezcan I, Karabulut E, et al. Statins and IL-1 β , IL-10, and MPO Levels in Gingival Crevicular Fluid: Preliminary Results. *Inflammation*. 2016;39(4):1547-57.
doi: <https://doi.org/10.1007/s10753-016-0390-7>
13. Dalcico R, de Menezes AMA, Deocleciano OB, Oriá RB, Vale ML, Ribeiro RA, et al. Protective Mechanisms of Simvastatin in Experimental Periodontal Disease. *J Periodontol*. 2013;84(8):1145-57.
doi: <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120114>
14. Dean IN, Stein SH. Osteoinductive and Osteoprotective Characteristics of Statins. *J Int Acad Periodontol*. 2010;12(3):70-75.
15. De Monès E, Schlaubitz S, Catros S, Fricain JC. Statins and alveolar bone resorption: A narrative review of preclinical and clinical studies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015;119(1):65-73.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2014.09.030>
16. Donos N, Calciolari E, Brusselaers N, Goldoni M, Bostanci N, Belibasakis GN. The adjunctive use of host modulators in non-surgical periodontal therapy. A systematic review of randomized, placebo-controlled clinical studies. *J Clin Periodontol*. 2020;47(S22):199-238.
doi: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13232>
17. Gualtero DF, Viafara-Garcia SM, Morantes SJ, Buitrago DM, Gonzalez OA, Lafaurie GI. Rosuvastatin Inhibits Interleukin (IL)-8 and IL-6 Production in Human Coronary Artery Endothelial Cells Stimulated With Aggregatibacter actinomycetemcomitans Serotype b. *J Periodontol*. 2017;88(2):225-35.
doi: <https://doi.org/10.1902/jop.2016.160288>
18. Hodovana OI, Solomenchuk TM, Skybchik OV, Rumynska TM. Evaluation of microbial composition of periodontal pockets in patients with chronic generalized periodontitis and coronary artery disease. Proceedings of the conference "Smartlion 2018, 2nd Symposium Innovation in Medicine"; 2018 Oct 11-13; Lviv, Ukraine; 2018. p. 62-63.
19. Kheirallah M, Almeshaly H. Simvastatin, dosage and delivery system for supporting bone regeneration, an update review. *J Oral Maxillofac Surgery, Med Pathol*. 2016;28(3):205-9.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2015.10.005>
20. Lindy O, Suomalainen K, Mäkelä M, Lindy S. Statin use is associated with fewer periodontal lesions: A retrospective study. *BMC Oral Health*. 2008;8(1):16-23.
doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6831-8-16>
21. Martande SS, Kumari M, Pradeep AR, Singh SP, Suke DK. Comparative evaluation of efficacy of subgingivally delivered 1.2% Atorvastatin and 1.2% Simvastatin in the treatment of intrabony defects in chronic periodontitis: a randomized controlled trial. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2017;11(1):18-25.
doi: <https://doi.org/10.15171/joddd.2017.004>
22. Masadeh M, Mhaidat N, Alzoubi K, Al-azzam S, Alnasser Z. Antibacterial activity of statins: A comparative study of Atorvastatin, Simvastatin, and Rosuvastatin. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2012;11:1-5.
doi: <https://doi.org/10.1186/1476-0711-11-13>
23. Mason RP, Walter MF, Day CA, Jacob RF. Inter-molecular differences of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors contribute to distinct pharmacologic and pleiotropic actions. *Am J Cardiol*. 2005;96(5 SUPPL.):11-23.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.06.008>
24. Meisel P, Kroemer HK, Nauck M, Holtfreter B, Kocher T. Tooth Loss, Periodontitis, and Statins in a Population-Based Follow-Up Study. *J Periodontol*. 2014 Jun;85(6):e160-8.
doi: <https://doi.org/10.1902/jop.2013.130456>
25. Norata GD, Catapano AL. Statins and periodontal inflammation: A pleiotropic effect of statins or a pleiotropic effect of LDL-cholesterol lowering? *Atherosclerosis*. 2014;234(2):381-2.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.017>
26. Nyilasi I, Kocsubé S, Pesti M, Lukács G, Papp T, Vágvolgyi C. In vitro interactions between primycin and different statins in their effects against some clinically important fungi. *J Med Microbiol*. 2010;59(2):200-5.
doi: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.013946-0>
27. Pankaj D, Sahu I, Kurian IG, Pradeep AR. Comparative evaluation of subgingivally delivered 1.2% rosuvastatin and 1% metformin gel in treatment of intrabony defects in chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2018;89(11):1318-25.
doi: <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0434>
28. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
29. Pokhrel NK, Kim Y-G, Kim J-Y, Kim H-H, Lee Y. Fluvastatin Inhibits Osteoclast Differentiation and Porphyromonas gingivalis Lipopolysaccharide-Induced Alveolar Bone Erosion in Mice. *J Periodontol*. 2017;88(4):390-8.
doi: <https://doi.org/10.1902/jop.2016.160536>
30. Pradeep AR, Karvekar S, Nagpal K, Patnaik K, Raju A, Singh P. Rosuvastatin 1.2 mg In Situ Gel Combined With 1:1 Mixture of Autologous Platelet-Rich Fibrin and Porous Hydroxyapatite Bone Graft in Surgical Treatment of Mandibular Class II Furcation Defects: A Randomized Clinical Control Trial. *J Periodontol*. 2016;87(1):5-13.
doi: <https://doi.org/10.1902/jop.2015.150131>
31. Rad AB, Mokhtari MR, Aghasizadeh E, Far MB, Banihashem A, Rajaei S. Evaluation of statins (Simvastatin and lovastatin) in reducing periodontal parameters in patients with chronic periodontitis. *Int J Multidiscip Curr Res*. 2018;6:1097-103.
doi: <https://doi.org/10.14741/ijmcr/v.6.5.15>

32. Rosenberg DR, Andrade CX, Chaparro AP, Inostroza CM, Ramirez V, Violant D, et al. Short-Term Effects of 2% Atorvastatin Dentifrice as an Adjunct to Periodontal Therapy: A Randomized Double-Masked Clinical Trial. *J Periodontol.* 2015;86(5):623-30.
doi: <https://doi.org/10.1902/jop.2015.140503>
33. Rosenberg DR, Kernitsky JR, Andrade CX, Ramirez V, Violant D, Nart J. Atorvastatin-Medicated Dentifrice Significantly Inhibits CD4+ T Cell Proliferation: In vitro Pilot Study. *Int J Morphol.* 2017;35(2):394-402.
doi: <https://doi.org/10.4067/S0717-95022017000200002>
34. Sakoda K, Yamamoto M, Negishi Y, Liao JK, Node K, Izumi Y. Simvastatin decreases IL-6 and IL-8 production in epithelial cells. *J Dent Res.* 2006;85(6):520-3. doi: <https://doi.org/10.1177/154405910608500608>
35. Sangwan A, Tewari S, Singh H, Sharma RK, Narula SC. Effect of hyperlipidemia on response to nonsurgical periodontal therapy: Statin users versus nonusers. *Eur J Dent.* 2016;10(1):69-76.
doi: <https://doi.org/10.4103/1305-7456.175685>
36. Saver BG, Hujoel PP, Cunha-Cruz J, Maupomé G. Are statins associated with decreased tooth loss in chronic periodontitis? *J Clin Periodontol.* 2007;34(3):214-9.
doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.01046.x>
37. Seidman LM, Aichelmann-Reidy MB, Bashirelahi N. What every dentist should know about statins. *Gen Dent.* 2017;65(5):66-69.
38. Shah SR, Werlang CA, Kasper FK, Mikos AG. Novel applications of statins for bone regeneration. *Natl Sci Rev.* 2015;2(1):85-99.
doi: <https://doi.org/10.1093/nsr/nwu028>
39. Sinjab K, Zimmo N, Lin G-H, Chung M-P, Shaikh L, Wang H-L. The Effect of Locally Delivered Statins on Treating Periodontal Intrabony Defects: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Periodontol.* 2017;88(4):357-67.
doi: <https://doi.org/10.1902/jop.2016.160384>
40. Subramanian S, Emami H, Vucic E, Singh P, Vijayakumar J, Fifer KM, et al. High-dose atorvastatin reduces periodontal inflammation: A novel pleiotropic effect of statins. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25):2382-91.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.08.1627>

Стаття надійшла до редакції
07.12.2020

