



УДК 616.311.2-002+616.314.17-008.6]-06:616.12-005.4]-085.272.4.454.1-036

DOI 10.11603/2311-9624.2022.1.12959

©О. І. Мартовлос (Годована), О. В. Скибчик, Т. М. Соломенчук, Н. І. Гудзь

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

e-mail: oksana.skybchuk@gmail.com

Клінічна оцінка ефективності лікування генералізованого пародонтиту гелевою композицією із аторвастатином у пацієнтів з ішемічною хворобою серця

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції/Received:
03.03.2022 р.

Ключові слова: пародонтит; ішемічна хвороба серця; гелева композиція; статини; лікування.

АНОТАЦІЯ

Резюме. Упродовж останніх років зростає кількість наукових даних, що вказують на покращення клінічних та рентгенологічних показників стану тканин пародонта у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), котрі приймали препарати групи статинів. Статинами, окрім гіполіпідемічної дії та кардіопротекторних властивостей, притаманна ціла низка плейотропних ефектів, зокрема протизапальних, імуностимулюючих, антибактерійних, остеотропних тощо. З огляду на вищесказане, очікується, що статини у складі місцевих лікарських засобів можуть проявляти сприятливий вплив на стан тканин пародонта у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту (ГП). **Мета дослідження** – провести оцінку клінічної ефективності використання екстемпоральної гелевої композиції, яка містить активну субстанцію аторвастатину кальцію, у комплексному лікуванні ГП у хворих на ІХС.

Матеріали і методи. Проведено пародонтологічне лікування 60 пацієнтів (середній вік – $(56,6 \pm 0,9)$ року) з діагностованими ІХС та хронічним генералізованим пародонтитом (ХГП) початкового-I та II ступенів тяжкості. Учасників дослідження поділили на дві групи: основна група та група порівняння (по 30 осіб у кожній групі). Додатково для місцевої терапії пацієнтам основної групи застосовували у вигляді пародонтальних пов'язок розпрацьовану гелеву композицію, що містить активну субстанцію аторвастатину кальцію. Ефективність лікування ХГП у групах порівняння оцінювали через 7 днів за допомогою клінічного обстеження та пародонтальних індексів.

Результати досліджень та їх обговорення. За даними об'єктивного пародонтологічного обстеження та індексної оцінки після проведеного лікування у пацієнтів основної групи спостерігалися більш високі темпи зниження запального процесу в тканинах пародонта. Покращення стану тканин пародонта в основній групі відбувалося у 1,5 раза швидше, ніж у групі порівняння, та характеризувалося вірогідно нижчими показниками глибини пародонтальних кишень (ПК) – $(2,36 \pm 0,12)$ мм проти $(2,82 \pm 0,13)$ мм, $p < 0,05$; ступеня запалення ясен згідно з індексом РМА – $(22,78 \pm 1,80)$ % проти $(34,29 \pm 2,25)$ %, $p < 0,001$; кровоточивості ясен згідно з індексом РВІ – $(0,67 \pm 0,05)$ бала проти $(1,02 \pm 0,07)$ бала, $p < 0,001$.

Висновки. На основі динаміки змін клінічних та індексних показників тканин пародонта виявлено виражену терапевтичну ефективність гелевої композиції, що містить активну субстанцію аторвастатину кальцію. Дана гелева композиція може бути рекомендована як місцевий лікарський засіб у комплексному лікуванні ХГП у хворих на ІХС.

Вступ. Одним з актуальних питань сучасної стоматології є вивчення особливостей клінічного перебігу та комплексного лікування захворювань тканин пародонта, зокрема генералізованого пародонтиту (ГП) на тлі соматичної патології [1–4]. Функціонування організму як цілісної системи, зобов'язує враховувати не тільки локальні етіологічні агенти та патогенетичні механізми розвитку ГП, але й патологічні процеси в інших системах та органах, які чинять несприятливий вплив на тканини пародонта [5–7]. Зокрема, низка наукових досліджень вказує на тісний взаємозв'язок ГП з ішемічною хворобою серця (ІХС), яка залишається однією із основних причин смертності та стійкої втрати працездатності дорослого населення [8–10]. Прогресуючий системний атеросклероз, який є основою ІХС, може виступати однією з причин ушкодження мікроциркуляторної системи пародонта та викликати незворотні морфофункціональні зміни в його тканинах [11].

Упродовж останніх років у літературних джерелах з'явилися наукові дані, які демонструють сприятливий вплив кардіологічних препаратів групи статинів на стан тканин пародонтального комплексу [12–15]. Статини широко використовуються як гіполіпідемічні засоби для профілактики захворювань, що пов'язані з атеросклеротичним ушкодженням судин, зокрема ІХС, інфаркту міокарда, інсульту, а також для лікування даної патології [16–18]. Механізм дії статинів полягає у конкурентному інгібуванні ферменту 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензиму А редуктази (ГМГ-КоА-редуктази), що призводить до зниження синтезу холестерину та, відповідно, зниження його рівня у плазмі крові [16, 18].

Згідно з клінічними даними, наслідком системного застосування статинів, окрім ангіопротективних, є покращення основних пародонтологічних показників, а саме – зменшення площі запального процесу в пародонті, припинення кровоточивості ясен, зменшення глибини пародонтальних кишень, рухомості зубів та ін. [3, 13, 19–21]. Даний феномен обґрунтований низкою плейотропних властивостей статинів [13]. До них належать протизапальні, імуномодулювальні та антиоксидантні властивості, що сприяють зниженню системного запалення в організмі та покращують стан ендотелію стінок судин, а також їх антибактерійні та противірусні ефекти [13, 16]. До прикладу, протизапальний ефект статинів реалізується шляхом зниження концентрації циркулюючих в плаз-

мі крові прозапальних цитокінів, таких, як фактор некрозу пухлин- α (TNF- α), IL-6, IL-8, IL-1 β , C-реактивний протеїн, а також через підвищення рівня біодоступного оксиду азоту [7, 18, 22–24]. Деякі статини, зокрема аторвастатин і симвастатин, володіють цитотоксичним ефектом, пригнічують ріст бактерійних клітин та сприяють апоптозу [25, 26]. Експериментальні дослідження *in vitro* демонструють здатність статинів вибірково впливати на грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми, проте у високих концентраціях, які значно перевищують допустимі терапевтичні дози [25, 26]. Оскільки досліджені статини в межах терапевтичного дозування не забезпечують антибактерійної дії, більш високі концентрації препарату в тканинах можуть бути досягнуті шляхом місцевого застосування.

В останні роки поглиблено вивчають також і остеотропну дію статинів як засобу оптимізації регенерації кісткової тканини [27–29]. Як відомо, остеопоротичні зміни та резорбція альвеолярної кістки внаслідок патологічних процесів у пародонті має етіопатогенетичні зв'язки із системним остеопорозом та атеросклеротичним ушкодженням судин [5]. Збільшення концентрації ліпопротеїнів низької щільності може опосередковано впливати на резорбцію кісткової тканини альвеолярного відростка щелеп. Даний феномен пов'язують із механізмом синтезу холестерину, який здійснюється молекулярним ланцюгом реакцій – мевалоновим шляхом. У процесі мевалонового шляху утворюється велика кількість стероїдних і нестероїдних ізопреноїдів, у тому числі фарнезилпірофосфат та геранілпірофосфат, які виступають агентами, необхідними для активації остеокластів і, відповідно, потенціювання резорбції кісткової тканини [18, 30]. Статини, що діють на ферменти мевалонового шляху, блокують синтез остеокластів, а отже, можуть проявляти антирезорбтивний ефект. В експериментальних дослідженнях сповільнення деструкції кістки при місцевому застосуванні статинів, зокрема симавастатину, також пов'язують із зниженням рівня прозапальних цитокінів, матриксних металопротеїназ (ММР-1 та ММР-8), збільшення експресії морфогенетичного кісткового протеїну-2, активності лужної фосфатази, остеокальцину та ін. [31–33].

При пероральному застосуванні значна частка статину розщеплюється у печінці, тому тільки невелика кількість препарату нако-

пичується в кістці. Збільшення дози системного застосування може негативно відобразитися на стані внутрішніх органів, зокрема збільшити ризик печінкової та ниркової недостатності, рабдоміолізу, міалгії та інших побічних ефектів, що спонукає до ретельного розрахунку терапевтичної дози статину відповідно до індивідуальних потреб. Оптимізація дози статину для місцевого застосування може допомогти підвищити біодоступність і розподіл препарату в мікросередовищі кісткової тканини, тому подальші доказові дослідження спрямовані на визначення концентрації статинів місцевого застосування для покращення репаративних процесів у кістках [14, 34, 35].

Таким чином, широкий перелік фармакологічних характеристик статинів, а також їх сприятливий вплив на тканини пародонта, створюють підґрунтя для розпрацювання локальних медикаментозних засобів на їхній основі для лікування запальних і дистрофічно-запальних захворювань пародонта, зокрема генералізованого пародонтиту.

Мета дослідження – провести оцінку клінічної ефективності використання екстемпоральної гелевої композиції, яка містить активну субстанцію аторвастатину кальцію, у комплексному лікуванні ГП хворих на ІХС.

Матеріали і методи. У дослідження було включено 60 пацієнтів із діагностованими ІХС та хронічним генералізованим пародонтитом (ХГП) початкового-I та II ступенів тяжкості. Середній вік пацієнтів становив $(56,6 \pm 0,9)$ року. Всі учасники дослідження підписували форму добровільної інформованої згоди на обстеження та проведення лікування згідно з протоколом № 3 від 25.03.2019 р., який обговорила та схвалила комісія з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) імені Данила Галицького. Учасників дослідження поділили на дві групи: основна група та група порівняння (по 30 осіб у кожній групі). На початку дослідження – до лікування та після лікування пацієнтам проводили клінічне обстеження, яке включало візуальну оцінку кольору та консистенції ясен, вимірювання глибини пародонтальних кишень (ПК) із характерною ексудації. Стан тканин пародонта також оцінювали за допомогою пародонтальних індексів: РМА (папілярно-маргінально-альвеолярний індекс М. Massler у модифікації С.

Parma, 1960) та індексу кровоточивості ясен PBI (Papilla Bleeding Index, Mühlemann & Saxer, 1977). Для оцінки стану гігієни порожнини рота використовували гігієнічний індекс OHI-S (Oral Hygiene Index-Simplified за J. C. Green, J. R. Vermillion, 1964). Для визначення ступеня резорбції кісткової тканини альвеолярного відростка щелеп проводили рентгенологічне дослідження. Усім пацієнтам проводили пародонтологічне лікування відповідно до загальноприйнятих протоколів, яке включало полоскання порожнини рота розчином хлорексидину біглюконату, апаратний, інструментальний скейлінг та полірування за протоколом SRP. Додатково для місцевої терапії пацієнтам основної групи застосовували у вигляді пародонтальних пов'язок розпрацьовану гелеву композицію, що містить активну субстанцію аторвастатину кальцію. Гелева композиція також призначена для використання в домашніх умовах. Спосіб застосування полягає у нанесенні засобу на ясна двічі на день після чищення зубів, після чого не рекомендовано споживати їжу та полоскати порожнину рота впродовж 30 хв. Пацієнти групи порівняння використовували лише хлорексидину біглюконат 0,05 % розчин для полоскання порожнини рота 2 рази на день. Ефективність лікування оцінювали через 7 днів за допомогою клінічного обстеження та пародонтальних індексів.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою прикладного пакета статистичних функцій Microsoft Excel 2010. Сформовані вибірки відповідали критеріям правильного (гаусівського) розподілу, тому кількісні значення вибірок представлені у вигляді середніх величин та їх стандартних похибок ($M \pm m$). Показники середніх значень у групах порівнювали за допомогою t-критерію Стьюдента, а достовірною вважали різницю при значеннях $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Оцінку ефективності лікування ХГП у хворих на ІХС проведено на основі динаміки змін клінічних та індексних показників тканин пародонта. При збиранні анамнезу перед пародонтологічним лікуванням було встановлено, що пацієнти обох груп скаржилися на кровоточивість ясен під час чищення зубів, неприємний запах з порожнини рота, свербіння та больові відчуття в яснах. Об'єктивне обстеження пацієнтів досліджуваних груп дозволило виявити набряк, гіперемію, інколи з ціанотичним від-

тінком тканин ясен генералізованого характеру. Результати проведеного пародонтологічного зондування виявили, що в основній групі глибина ПК становила $(3,51 \pm 0,16)$ мм та суттєво не відрізнялася від глибини ПК групи порівняння – $(3,39 \pm 0,20)$ мм ($p > 0,05$). За даними рентгенологічного обстеження у пацієнтів груп порівняння відзначалася нерівномірна резорбція міжальвеолярних перегородок у межах 1/3 довжини кореня та наявність остеопорузу альвеолярної кістки щелеп.

Значення індексу РМА, що вказували на середній ступінь запального процесу в яснах, становили $(49,89 \pm 2,90)$ % в основній групі та суттєво не відрізнялись від відповідних показників у групі порівняння – $(48,42 \pm 2,80)$ % ($p > 0,05$). Також не було виявлено достовірної різниці ступеня кровоточивості ясен у досліджуваних групах згідно з індексом РВІ, який в основній групі становив $(1,65 \pm 0,11)$ бала та у групі порівняння – $(1,49 \pm 0,09)$ бала ($p > 0,05$). Рівень гігієни порожнини рота у групах, згідно з індексом ОНІ-S, оцінено як «незадовільний» при середньому значенні показника $(2,22 \pm 0,20)$ бала в основній групі та $(2,08 \pm 0,17)$ бала у групі порівняння ($p > 0,05$) (табл.).

Після проведення професійної гігієни порожнини рота, що передбачала видалення м'яких та мінералізованих зубних відкладень за протоколом SRP, а також мотивації пацієнтів, рівень індивідуальної гігієни порожнини рота в обох групах значно покращився ($p < 0,001$). Показники ОНІ-S в основній групі та у групі порівняння суттєво не відрізнялись та відповідали критерію «добра гігієна» (відпо-

відно $(0,57 \pm 0,05)$ бала та $(0,54 \pm 0,05)$ бала; $p > 0,05$). Відсутність різниці показників рівня гігієни порожнини рота та, відповідно, зубних відкладень у пацієнтів досліджуваних груп, дало можливість об'єктивно оцінити терапевтичний ефект традиційного медикаментозного засобу та розпрацьованої гелевої композиції, що містить аторвастатин кальцію.

При повторному огляді пацієнти основної групи відзначали, що на 4-5-й день після проведеного лікування зникали больові відчуття в яснах, неприємний запах з порожнини рота та суттєво знижувалась кровоточивість ясен. У результаті використання гелевої композиції з аторвастатином кальцію об'єктивно виявляли значне покращення стану м'яких тканин пародонта: відсутність кровоточивості та набряк, ясна набували блідо-рожевого кольору, структура їх ставала більш щільною. У групі порівняння після проведеного лікування ХГП відповідно до загальноприйнятих протоколів покращення стану ясен та зниження кровоточивості пацієнти спостерігали тільки на 6-7-й день після проведеного лікування.

Внаслідок зменшення запального процесу в тканинах пародонта та, відповідно, набряку ясен у пацієнтів двох груп після лікування спостерігалось зменшення значення зондування ПК ($p < 0,001$). При цьому, рівень глибини ПК у пацієнтів основної групи був достовірно нижчим та становив $(2,36 \pm 0,12)$ мм на протизагу $(2,82 \pm 0,13)$ мм у групі порівняння ($p < 0,05$).

Відповідно до таблиці 1 в основній групі значення індексу РМА знижувались до $(22,78 \pm 1,80)$ %

Таблиця. Показники РМА, РВІ та ОНІ-S у динаміці лікування хронічного генералізованого пародонтиту в групах порівняння

Індекс	Група	Значення індексів до лікування	Значення індексів після лікування	p^{2**}
РМА, %	Основна група	$49,89 \pm 2,90$	$22,78 \pm 1,80$	$< 0,001$
	Група порівняння	$48,42 \pm 2,80$	$34,29 \pm 2,25$	$< 0,001$
	p^{1*}	0,72	$< 0,001$	
РВІ, бали	Основна група	$1,65 \pm 0,11$	$0,67 \pm 0,05$	$< 0,001$
	Група порівняння	$1,49 \pm 0,09$	$1,02 \pm 0,07$	$< 0,001$
	p^1	0,26	$< 0,001$	
ОНІ-S, бали	Основна група	$2,22 \pm 0,20$	$0,57 \pm 0,05$	$< 0,001$
	Група порівняння	$2,08 \pm 0,17$	$0,54 \pm 0,05$	$< 0,001$
	p^1	0,59	0,67	

Примітки: 1) * – достовірна різниця між показниками індексів до та після лікування між групами порівняння, $p < 0,05$; 2) ** – достовірна різниця між показниками індексів до та після лікування у групі, $p < 0,05$.

($p < 0,001$), що відповідає легкому ступеню запального процесу в яснах. У групі порівняння після лікування також простежували суттєве покращення стану ясен та, відповідно, зниження показника РМА до $(34,29 \pm 2,25) \%$ ($p < 0,001$). Проте значення РМА у групі порівняння були достовірно вищими, ніж в основній групі ($p < 0,001$), та впродовж терміну спостереження залишалися у межах показників середнього ступеня запального процесу в яснах.

При аналізі динаміки змін ступеня кровоточивості ясен виявлено, що після лікування в основній групі та у групі порівняння кровоточивість ясен значно зменшилась ($p < 0,001$). Проте значення індексу РВІ в основній групі були достовірно нижчими, ніж у групі порівняння ($(0,67 \pm 0,05)$ та $(1,02 \pm 0,07)$ бала відповідно; $p < 0,001$).

Таким чином, аналіз літературних джерел вказує, що питання впливу системного та місцевого застосування статинів на стан тканин пародонта є досить актуальним, що підтверджується низкою клінічних та експериментальних досліджень [13, 19, 32, 36]. Зокрема, дослідження О. Lindy et al. демонструє покращення клінічних показників тканин пародонта у пацієнтів із ГП, які системно застосовували статини [19]. Автори встановили, що середня кількість пародонтальних кишень глибиною щонайменше 4 мм була на 37 % меншою в осіб, які приймали статини. Також показники запального процесу в тканинах пародонта згідно з пародонтальним індексом РІВІ (Periodontal Inflammatory Burden Index) були на 40 % нижчими у пацієнтів, які перебували на статинотерапії. Згідно з дослідженнями Р. Meisel et al. був представлений кореляційний зв'язок між застосуванням статинів і покращенням стану пародонтологічних показників, зокрема клінічного рівня прикріплення, кровоточивості та зубних відкладень у пацієнтів, які приймали статини із профілактичною метою [13]. Сприятливий вплив статинотерапії на тканини пародонта встановлений і в дослідженнях А. Sangwan et al., результати яких вказують на те, що пародонтологічне лікування поряд з додатковим тримісячним прийомом аторвастатину у дозі 20 мг/день сприяло більш виразному зниженню пародонтологічних показників у порівнянні із пацієнтами, яким статини не призначались [15]. Subramanian S. et al. встановили, що високі дози аторвастатину більш суттєво знижують запалення в тканинах пародон-

та (80 мг/день проти 10 мг/день), що виражалось у покращенні пародонтологічних показників після 12-ти тижнів застосування статину в пацієнтів із тяжким ступенем втрати кісткової тканини та запаленням пародонта [21]. О. М. Гоенко та співавт. у своїх наукових працях вказують на перспективу системного застосування статинів з метою підвищення ефективності лікування ГП у хворих з постінфарктним кардіосклерозом [3]. У результаті системного застосування статинів у даної категорії кардіологічних хворих простежувалось зменшення глибини пародонтальних кишень, зниження показників індексу кровоточивості та регресу запального процесу за індексом РМА (Parma S).

Серед літературних джерел ми простежили також низку клінічних досліджень місцевого застосування статинів, як додаткового засобу при традиційному пародонтологічному лікуванні [14, 24, 34, 35]. А. R. Pradeep et al. дослідили дію 1,2 % субгінгівальних гелів (in situ) на основі симвастатину, аторвастатину, розувастатину на стан тканин пародонта, зокрема альвеолярної кістки [14, 34, 35]. Автори встановили, що місцеве застосування статинів поряд з процедурою скейлінгу та згладжування поверхонь коренів зубів сприятливо впливало на такі пародонтологічні показники, як усунення кровоточивості ясен, зменшення глибини пародонтального зондування та покращення стану кісткової тканини. D. R. Rozenberg et al. розпрацювали лікарський засіб, що містив аторвастатин, після застосування якого разом з консервативним пародонтологічним лікуванням у пацієнтів простежували зниження кровоточивості ясен та зменшення площі запального процесу в тканинах пародонта [24].

Загалом, результати, які ми отримали, співпадають з даними літературних джерел щодо місцевого застосування статинів у пацієнтів із патологією пародонту на тлі ІХС, що дає змогу розширити використання розпрацьованої екстемпоральної гелевої композиції у пародонтологічній практиці.

Висновки. Результати клінічного спостереження застосування гелевої композиції, що містить активну субстанцію аторвастатину кальцію як місцевого лікарського засобу при комплексному лікуванні ХГП у хворих на ІХС, дозволили встановити виражену терапевтичну ефективність даної композиції. У пацієнтів основної групи покращення стану м'яких тканин пародонта відбувалось у 1,5 раза швидше та характеризувалося вірогідно нижчими по-

казниками глибини ПК, ступеня запалення ясен та кровоточивості порівняно із учасниками дослідження, яким проводилось лікування за загальноприйнятими протоколами. Таким

чином, запропонована гелева композиція може бути рекомендована як місцевий медикаментозний засіб для лікування генералізованого пародонтиту у хворих на ІХС.

©O. I. Martovlos (Hodovana), O. V. Skybchyk, T. M. Solomenchuk, N. I. Hudz

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Clinical evaluation of the effectiveness of treatment of generalized periodontitis with the gel composition with atorvastatin in patients with coronary artery disease

Summary. In recent years, it has increased the number of scientific evidence indicates the improvement of clinical and roentgenological indicators of the periodontal tissue in patients with coronary artery disease (CAD) who took statins. Except hypolipidemic action and cardioprotective properties, statins have several pleiotropic effects, including anti-inflammatory, immunostimulatory, antibacterial and osteotropic etc. Given the above, it is expected that statins in topical medications may beneficially impact the state of periodontal tissues in the complex treatment of generalized periodontitis (GP).

The aim of the study – to evaluate the clinical effectiveness of the use of extemporaneous gel composition containing the active substance atorvastatin calcium in the complex treatment of GP in patients with CAD.

Materials and Methods. It had been conducted the periodontal treatment of 60 patients (mean age – 56.6 ± 0.9) years) with diagnosed CAD and chronic generalized periodontitis (CGP) of initial-I and II degrees. The study participants had been divided into two groups: the main group and the comparison group (30 people in each group). In addition, for topical therapy, patients in the main group received gel composition in the form of periodontal dressings containing the active substance atorvastatin calcium. The effectiveness of treatment of CGP in the comparison groups had been evaluated after 7 days using clinical examination and periodontal indices.

Results and Discussion. According to the data of objective periodontal examination and index assessment after treatment, patients in the main group had a higher rate of reduction of the inflammatory process in the periodontal tissues. The improvement in the state of periodontal tissues in the main group was 1.5 times faster than in the comparison group and was characterized by significantly lower depth of periodontal pockets – (2.36 ± 0.12) mm vs. (2.82 ± 0.13) mm, $p < 0.05$; the degree of inflammation of the gums according to PMA index – (22.78 ± 1.80) % vs. (34.29 ± 2.25) %, $p < 0.001$; bleeding gums according to PBI index – (0.67 ± 0.05) points vs. (1.02 ± 0.07) points, $p < 0.001$.

Conclusions. Based on the dynamics of changes in clinical and index indicators of periodontal tissues, a pronounced therapeutic efficacy of the gel composition containing the active substance atorvastatin calcium has been revealed. This gel composition can be recommended as a topical medication in the complex treatment of CGP in patients with CAD.

Key words: periodontitis; coronary artery disease; gel composition; statins; treatment.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авдеев О. В. Лікування дистрофічно-запальних захворювань пародонта при різній реактивності організму / О. В. Авдеев // Вісник стоматології. – 2012. – № 3. – С. 33–37.
2. Бойченко О. М. Оцінка ефективності лікування генералізованого пародонтиту антигіпоксантами метаболічної дії у хворих на ішемічну хворобу серця І-ІІ ступенів / О. М. Бойченко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2015. – Т. 15, вип. 1 (49). – С. 4–7.
3. Гоенко О. М. Ефективність статинів у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту на фоні постінфарктного кардіосклерозу / О. М. Гоенко, Є. М. Рябокони, Ю. А. Черепінська, Д. О. Донцов // Експериментальна і клінічна медицина. – 2015. – № 3 (68). – С. 144–147.
4. Hajishengallis G. Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy / G. Hajishengallis, T. Chavakis, J. D. Lambris // *Periodontol* 2000. – 2020. – No. 84 (1). – P. 14–34.
5. Годована О. І. Сучасні основи етіології та патогенезу генералізованих дистрофічно-запальних захворювань пародонту з супутньою системною остеопенією / О. І. Годована // Вісник проблем біології і медицини. – 2017. – Вип. 3, т. 1 (137). – С. 35–40.
6. Островская С. С. Биологические аспекты связи сердечно-сосудистых заболеваний и тканей парадонта / С. С. Островская, П. Г. Герасимчук // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Вип. 4, т. 2 (147). – С. 58–60.
7. Nitric oxide production, systemic inflammation and lipid metabolism in periodontitis patients: possible gender aspect / O. Andrukhov, H. Haririan, K. Bertl [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2013. – Vol. 40, No. 10. – P. 916–923.
8. Periodontitis and mechanisms of cardiometabolic risk: Novel insights and future perspectives / F. Mesa, A. Magan-Fernandez, G. Castellino [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* – 2019. – Vol. 1865 (2). – P. 476–484.
9. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / M. F. Piepoli, A. W. Hoes, S. Agewall [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37 (29). – P. 2315–2381.
10. Periodontal Disease, Regular Dental Care Use, and Incident Ischemic Stroke / S. Sen, L. D. Giamberardino, K. Moss [et al.] // *Stroke.* – 2018. – No. 49 (2). – P. 355–362.
11. Ультроструктурні зміни слизової оболонки ясен пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом та ішемічною хворобою серця / О. В. Скибчик, В. І. Ковалишин, Т. М. Соломенчук, О. І. Мартовлос // Сучасна стоматологія. – 2021. – № 5. – С. 46–51.
12. The adjunctive use of host modulators in non-surgical periodontal therapy. A systematic review of randomized, placebo-controlled clinical studies / N. Donos, E. Calciolari, N. Brusselaers [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2020. – Vol. 47 (S22). – P. 199–238.
13. Tooth Loss, Periodontitis, and Statins in a Population-Based Follow-Up Study / P. Meisel, H. K. Kroemer, M. Nauck [et al.] // *J. Periodontol.* – 2014. – Vol. 85, No. 6. – P. 160–168.
14. 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 / A. R. Pradeep, S. Karvekar, K. Nagpal [et al.] // *J. Periodontol.* – 2016. – Vol. 87, No 1. – P. 5–13.
15. Effect of hyperlipidemia on response to nonsurgical periodontal therapy: Statin users versus nonusers / A. Sangwan, S. Tewari, H. Singh [et al.] // *Eur. J. Dent.* – 2016. – Vol. 10, No 1. – P. 69–76.
16. Євтушенко О. М. Статини: фармакоеконімічні аспекти застосування препаратів групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази / О. М. Євтушенко, В. Д. Немцова, В. В. Чайковська В // Клінічна фармація. – 2019. – № 1 (23). – С. 46–55.
17. Соломенчук Т. М. Місце статинотерапії в загальній лікарській практиці / Т. М. Соломенчук // Ліки України. – 2016. – № 3 (199). – С.16–24.
18. Intermolecular differences of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors contribute to distinct pharmacologic and pleiotropic actions / R. P. Mason, M. F. Walter, C. A. Day, R. F. Jacob // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 96, No. 5. – P. 11–23.
19. Statin use is associated with fewer periodontal lesions: A retrospective study / O. Lindy, K. Suomalainen, M. Mäkelä, S. Lindy // *BMC Oral Health.* – 2008. – Vol. 8, No. 1. – P. 16–23.
20. Evaluation of statins (simvastatin and lovastatin) in reducing periodontal parameters in patients with chronic periodontitis / A. B. Rad, M. R. Mokhtari, E. Aghasizadeh [et al.] // *Int. J. Multidiscip. Curr. Res.* – 2018. – Vol. 6. – P. 1097–1103.
21. High-dose atorvastatin reduces periodontal inflammation: A novel pleiotropic effect of statins / S. Subramanian, H. Emami, E. Vucic [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62, No. 25. – P. 2382–2391.
22. Simvastatin decreases IL-6 and IL-8 production in epithelial cells / K. Sakoda, M. Yamamoto, Y. Negishi [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2006. – Vol. 85, No. 6. – P. 520–523.
23. Rosuvastatin Inhibits Interleukin (IL)-8 and IL-6 Production in Human Coronary Artery Endothelial Cells Stimulated With *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* Serotype b / D. F. Gualtero, S. M. Viafara-Garcia, S. J. Morantes [et al.] // *J. Periodontol.* – 2017. – Vol. 88, No. 2. – P. 225–235.
24. Short-Term Effects of 2 % Atorvastatin Dentifrice as an Adjunct to Periodontal Therapy: A Randomized Double-Masked Clinical Trial / D. R. Rosenberg, C. X. Andrade, A. P. Chaparro [et al.] // *J. Periodontol.* – 2015. – Vol. 86, No 5. – P. 623–630.
25. Antibacterial activity of statins: A comparative study of Atorvastatin, Simvastatin, and Rosuvastatin / M. Masadeh, N. Mhaidat, K. Alzoubi [et al.] // *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* – 2012. – No. 11. – P. 1–5.
26. In vitro interactions between primycin and different statins in their effects against some clinically important fungi / I. Nyilasi, S. Kocsuó, M. Pesti [et al.] // *J. Med. Microbiol.* – 2010. – Vol. 59, No. 2. – P. 200–205.
27. Dean I. N. Osteoinductive and Osteoprotective Characteristics of Statins / I. N. Dean, S. H. Stein // *J. Int. Acad. Periodontol.* – 2010. – Vol. 12, No. 3. – P. 70–75.
28. Kheirallah M. Simvastatin, dosage and delivery system for supporting bone regeneration, an update review / M. Kheirallah, H. Almshaly // *J. Oral Maxillofac. Surgery, Med. Pathol.* – 2016. – Vol. 28 (3). – P. 205–209.

29. Novel applications of statins for bone regeneration / S.R. Shah, C. A. Werlang, F. K. Kasper, A. G. Mikos // *Natl. Sci. Rev.* – 2015. – Vol. 2 (1). – P. 85–99.
30. Головач І. Ю. Патогенетичні основи плейотропних ефектів статинів і бісфосфонатів щодо впливу на кісткову тканину / І. Ю. Головач // *Раціональна фармакотерапія.* – 2012. – № 2 (23). – С. 33–37.
31. Statins and IL-1 β , IL-10, and MPO Levels in Gingival Crevicular Fluid: Preliminary Results / Ari V. Cicek, Y. D. Ilarslan, B. Erman [et al.] // *Inflammation.* – 2016. – Vol. 39 (4). – P. 1547–1557.
32. Protective mechanisms of simvastatin in experimental periodontal disease / R. Dalcico, A. M. de Menezes, O. B. Deocleciano [et al.] // *J. Periodontol.* – 2013. – Vol. 84, No. 8. – P. 1145–1157.
33. Fluvastatin Inhibits Osteoclast Differentiation and Porphyromonas gingivalis Lipopolysaccharide-Induced Alveolar Bone Erosion in Mice / N. K. Pokhrel, Y. - G. Kim, J. - Y. Kim [et al.] // *J. Periodontol.* – 2017. – Vol. 88.4. – P. 390–398.
34. 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 / S. S. Martande, M. Kumari, A. R. Pradeep [et al.] // *J. Dent. Res. Dent. Clin. Dent. Prospects.* – 2017. – Vol. 11, No 1. – P. 18–25.
35. 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 / D. Pankaj, I. Sahu, I. G. Kurian, A. R. Pradeep // *J. Periodontol.* – 2018. – Vol. 89 (11). – P. 1318–1325.
36. Norata G. D. Statins and periodontal inflammation: A pleiotropic effect of statins or a pleiotropic effect of LDL-cholesterol lowering? / G. D. Norata, A. L. Catapano // *Atherosclerosis.* – 2014. – Vol. 234 (2). – P. 381–382.

REFERENCES

1. Avdeev, A.V. (2012). Likuvannya dystrofichno-zapalnykh zakhvoriuvan parodonta pry riznii reaktyvnosti orhanizmu [Treatment of dystrophic-inflammatory diseases of periodont at different reactivity of organism]. *Visnyk stomatolohii – Bulletin of Dentistry.* 3, 33-37 [in Ukrainian].
2. Boychenko, O. (2015). Otsinka efektyvnosti likuvannya heneralizovanoho parodontytu antyhipoksantamy metabolichnoi dii u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia I-II stupeniv [Evaluation of effectiveness of generalized periodontitis treatment modality with antihypoxants of metabolic action in patients with coronary artery disease of I – II degree]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii – Current Issues of Modern Medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy.* 1 (49), 4-7 [in Ukrainian].
3. Goyenko, E.N., Ryabokon, E.M., Cherepinska, Y.A., Volkova, O.S., Bozhko, N.P., & Dontsova, D.A. (2015). Efektyvnist statyniv u kompleksnomu likuvanni heneralizovanoho parodontytu na foni postinfarktneho kardioskleroza [Efficacy of statins in complex treatment of chronic generalized periodontitis on the background of post-infarction atherosclerosis]. *Ekspyrymentalna i klinichna medytsyna – Experimental and Clinical medicine,* 3(68), 144-147 [in Ukrainian].
4. Hajishengallis, G., Chavakis, T., & Lambris, J.D. (2020). Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. *Periodontol 2000,* 84(1), 14-34.
5. Hodovana, O.I. (2017). Suchasni osnovy etiologii ta patohenezu heneralizovanykh dystrofichno-zapalnykh zakhvoriuvan parodontu z suputnoiu systemnoiu osteopeniieiu [Modern principles of etiology and pathogenesis of generalized dystrophic-inflammatory periodontal diseases with concomitant systemic osteopenia]. *Visnyk problem biologiyi i medytsyny – Bulletin of Problems of Biology and Medicine,* 1(137), 35-40 [in Ukrainian].
6. Ostrovska, S.S., & Gerasimchuk, P.G. (2018). Byolohycheskye aspekty svyazy serdechno-sosudystykh zabolevanyi i tkanei parodonta [Biological aspects of association between cardiovascular diseases and periodontitis]. *Visnyk problem biologiyi i medytsyny – Bulletin of Problems of Biology and Medicine,* 4(147), 58-60 [in Russian].
7. Andrukhov, O., Haririan, H., Bertl, K., Rausch, W.-D., Bantleon, H.-P., Moritz, A., & Rausch-Fan, X. (2013). Nitric oxide production, systemic inflammation and lipid metabolism in periodontitis patients: possible gender aspect. *J. Clin. Periodontol.,* 40(10), 916-923. DOI: 10.1111/jcpe.12145.
8. Mesa, F., Magan-Fernandez, A., Castellino, G., Chianetta, R., Nibali, L., & Rizzo, M. (2019). Periodontitis and mechanisms of cardiometabolic risk: Novel insights and future perspectives. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.,* 1865(2), 476-484.
9. Piepoli, M.F., Hoes, A.W., Agewall S., Albus, C., Brotons, C., & Catapano, A.L. (2016). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.,* 37(29), 2315-2381.
10. Sen, S., Giamberardino, L.D., Moss, K., Morelli, T., Rosamond, W.D., Gottesman, R.F., Beck, J., & Offenbacher, S. (2018). Periodontal Disease, Regular Dental Care Use, and Incident Ischemic Stroke. *Stroke,* 49(2), 355-362.
11. Skybchyk, O., Kovalyshyn, V., Solomenchuk, T., & Martovlos (Hodovana), O. (2021). Ultrastrukturni zminy slyzovoi obolonky yasen patsiientiv iz khronichnym heneralizovanyym parodontytom ta ishemichnoiu khvoroboiu sertsia [Ultrastructural changes of the gingival mucous membrane of patients with chronic generalized periodontitis and coronary artery disease]. *Suchasna*

- stomatologia – *Modern Dentistry*, 5, 46-51 [in Ukrainian].
12. Donos, N., Calciolari, E., Brusselaers, N., Goldoni, M., Bostanci, N., & Belibasakis, G.N. (2020). The adjunctive use of host modulators in non-surgical periodontal therapy. A systematic review of randomized, placebo-controlled clinical studies. *J. Clin. Periodontol.*, 47(S22), 199-238.
13. Meisel, P., Kroemer, H.K., Nauck, M., Holtfreter, B., & Kocher, T. (2014). Tooth Loss, Periodontitis, and Statins in a Population-Based Follow-Up Study. *J. Periodontol.*, 85(6), e160-168.
14. Pradeep, A.R., Karvekar, S., Nagpal, K., Patnaik, K., Raju, A., & Singh, P. (2016). 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.*, 87(1), 5-13.
15. Sangwan, A., Tewari, S., Singh, H., Sharma, R.K., & Narula, S.C. (2016). Effect of hyperlipidemia on response to nonsurgical periodontal therapy: Statin users versus nonusers. *Eur. J. Dent.*, 10(1), 69-76.
16. Ievtushenko, O.M., Nemtsova, V.D., & Tchaikovska, V.V. (2019). Statyny: farmakoekonomichni aspekty zas-tosuvannya preparativ hrupy inhibitoriv HMG-KoA-reduktazy [Statins: pharmacoeconomic aspects of the use of HMG-CoA reductase inhibitors]. *Klinichna farmatsiya – Clinical Pharmacy*, 1(23), 46-55 [in Ukrainian].
17. Solomenchuk, T.M. (2016). Mistse statynoterapii v zahalnoi likarskii praktytsi [The role of statin therapy in general medical practice]. *Liky Ukrainy – Medicines of Ukraine*, 3(199), 16-24 [in Ukrainian].
18. Mason, R.P., Walter, M.F., Day, C.A., & Jacob, R.F. (2005). Intermolecular differences of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors contribute to distinct pharmacologic and pleiotropic actions. *Am. J. Cardiol.*, 96(5), 11-23.
19. Lindy, O., Suomalainen, K., Mäkelä, M., & Lindy, S. (2008). Statin use is associated with fewer periodontal lesions: A retrospective study. *BMC Oral Health.*, 8(1), 16-23.
20. Rad, A.B., Mokhtari, M.R., Aghasizadeh, E., Far, M.B., Banihashem, A., & Rajaei, S. (2018). Evaluation of statins (Simvastatin and lovastatin) in reducing periodontal parameters in patients with chronic periodontitis. *Int. J. Multidiscip. Curr. Res.*, 6, 1097-1103.
21. Subramanian, S., Emami, H., Vucic, E., Singh, P., Vijayakumar, J., & Fifer, K.M. (2013). High-dose atorvastatin reduces periodontal inflammation: A novel pleiotropic effect of statins. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 62(25), 2382-2391.
22. Sakoda, K., Yamamoto, M., Negishi, Y., Liao, J.K., Node, K., & Izumi, Y. (2006). Simvastatin decreases IL-6 and IL-8 production in epithelial cells. *J. Dent. Res.*, 85(6), 520-523.
23. Gualtero, D.F., Viafara-Garcia, S.M., Morantes, S.J., Buitrago, D.M., Gonzalez, O.A., & Lafaurie, G.I. (2017). Rosuvastatin Inhibits Interleukin (IL)-8 and IL-6 Production in Human Coronary Artery Endothelial Cells Stimulated With *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* Serotype b. *J. Periodontol.*, 88(2), 225-235.
24. Rosenberg, D.R., Andrade, C.X., & Chaparro, A.P. (2015). 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.*, 86(5), 623-630.
25. Masadeh, M., Mhaidat, N., Alzoubi, K., Al-azzam, S., & Alnasser, Z. (2012). Antibacterial activity of statins: A comparative study of Atorvastatin, Simvastatin, and Rosuvastatin. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, 11, 1-5.
26. Nyilasi, I., Kocsubé, S., Pesti, M., Lukács, G., Papp, T., & Vágvölgyi, C. (2010). In vitro interactions between prymycin and different statins in their effects against some clinically important fungi. *J. Med. Microbiol.*, 59(2), 200-205.
27. Dean, I.N., & Stein, S.H. (2010). Osteoinductive and Osteoprotective Characteristics of Statins. *J. Int. Acad. Periodontol.*, 12(3), 70-75.
28. Kheirallah, M., & Almeshaly, H. (2016). Simvastatin, dosage and delivery system for supporting bone regeneration, an update review. *J. Oral Maxillofac. Surgery, Med. Pathol.*, 28(3), 205-209.
29. Shah, S.R., Werlang, C.A., Kasper, F.K., & Mikos, A.G. (2015). Novel applications of statins for bone regeneration. *Natl. Sci.Rev.*, 2(1), 85-99.
30. Golovach, I.Yu. (2012). Patohenetychni osnovy pleiotropnykh effektiv statyniv i bisfosfonativ shchodo vplyvu na kistkovu tkanynu [Pathogenetic basis of pleiotropic effects of statins and bisphosphonates on effect on bone tissue]. *Ratsionalna farmakoterapiya – Rational Pharmacotherapy*, 2(23), 33-37 [in Ukrainian].
31. Cicek, Ari V., Ilarslan, Y.D., Erman, B., Sarkarati, B., Tezcan, I., & Karabulut, E. (2016). Statins and IL-1 β , IL-10, and MPO Levels in Gingival Crevicular Fluid: Preliminary Results. *Inflammation*, 39(4), 1547-1557.
32. Dalcico, R., de Menezes, AMA, Deocleciano, O.B., Oriá, R.B., Vale, M.L., & Ribeiro, R.A. (2013). Protective Mechanisms of Simvastatin in Experimental Periodontal Disease. *J. Periodontol.*, 84(8), 1145-1157.
33. Pokhrel, N.K., Kim, Y-G., Kim, J-Y., Kim, H-H., & Lee Y. (2017). Fluvastatin Inhibits Osteoclast Differentiation and Porphyromonas gingivalis Lipopolysaccharide-Induced Alveolar Bone Erosion in Mice. *J. Periodontol.*, 88(4), 390-398.
34. Martande, S.S., Kumari, M., Pradeep, A.R., Singh, S.P., & Suke, D.K. (2017). 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. *Dent. Res. Dent. Clin. Dent. Prospects.*, 11(1), 18-25.
35. Pankaj, D., Sahu, I., Kurian, I.G., & Pradeep, A.R. (2018). 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.*, 89(11), 1318-1325.
36. Norata, G.D., & Catapano, A.L. (2014). Statins and periodontal inflammation: A pleiotropic effect of statins or a pleiotropic effect of LDL-cholesterol lowering? *Atherosclerosis.*, 234(2), 381-382.