



Перспективы патогенетического лечения пародонтита

©С.А. Занин, Д.А. Науменко, П.С. Ежелева, С.Д. Моренко, П.П. Поляков*,
О.В. Цымбалов

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

* П.П. Поляков, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина 4, palpal.p@yandex.ru

Поступила в редакцию 29 марта 2025 г. Исправлена 21 апреля 2025 г. Принята к печати 25 мая 2025 г.

Резюме

Актуальность: Пародонтит – одно из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний человека и является причиной тяжелых стоматологических осложнений, вплоть до вторичной адентии, тесно связан с патогенезом многих опасных для жизни заболеваний различных систем, таких как атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа и болезнь Альцгеймера. Перспективным направлением поиска новых методов лечения пародонтита является внедрение в стоматологическую практику подходов, успешно применяемых в других областях медицины.

Цель: Анализ и обобщение результатов некоторых преклинических работ, обсервационных исследований и рандомизированных контролируемых испытаний препаратов, плейотропные эффекты которых могут положительно влиять на механизмы развития заболевания. Среди возможных подходов такой терапии рассматриваются воздействие на воспаление (моноклональные антитела, киназные ингибиторы, протеасомные ингибиторы) и применение препаратов, заимствованных из практики интерниста, обладающих противовоспалительными, иммуномодулирующими, антибактериальными, антибиопленочными и остеопротективными эффектами (метформин, инкретиномиметики, пирфенидон, статины).

Ключевые слова: пародонтит, NF-κB, метформин, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, статины

Цитировать: Занин С.А., Науменко Д.А., Ежелева П.С., Моренко С.Д., Поляков П.П., Цымбалов О.В. Перспективы патогенетического лечения пародонтита. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(3):113–118. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-3-113-118>

Promising approaches for the pathogenetic treatment of periodontitis

©Sergey A. Zanin, Daria A. Naumenko, Polina S. Ezheleva, Sergei D. Morenko,
Pavel P. Polyakov*, Oleg V. Tsymbalov

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

* Pavel P. Polyakov, Kuban State Medical University, ulitsa Mitrofana Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, palpal.p@yandex.ru

Received: March 29, 2024. Received in revised form: April 21, 2025. Accepted: May 25, 2025.

Abstract

Background: Periodontitis, a prevalent chronic inflammatory disease, can lead to severe dental complications, including secondary adentia. It is closely associated with numerous life-threatening pathologies, including atherosclerosis, type 2 diabetes mellitus, and Alzheimer's disease. A promising direction for developing new treatments for periodontitis is the implementation of approaches successfully used in other fields of medicine in dental practice.

Objective: To analyze and summarize the results of preclinical studies, observational research, and randomized controlled trials of drugs with pleiotropic effects that may positively influence disease mechanisms. Among the potential therapeutic approaches considered are anti-inflammatory agents (monoclonal antibodies, kinase inhibitors, proteasome inhibitors), as well as drugs used in internal medicine that possess anti-inflammatory, immunomodulatory, antibacterial, antibiofilm, and osteoprotective properties (e.g., metformin, incretinmimetics, pirfenidone, and statins).

Keywords: periodontitis, NF-κB, metformin, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, statins

Cite this article as: Zanin SA, Naumenko DA, Ezheleva PS, Morenko SD, Polyakov PP, Tsymbalov OV. Promising approaches for the pathogenetic treatment of periodontitis. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(3):113–118. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-3-113-118>



Введение

Пародонтит представляет собой классический пример хронического воспалительного процесса, в котором взаимодействие патогенов с иммунной системой способствует устойчивому микробному дисбиозу и невозможности элиминации возбудителей. В результате эти изменения ведут к усугублению дисбаланса микробиоты, персистенции патогенной флоры, иммунной дисфункции и усилению нагрузки воспалительных медиаторов на ткани пародонта и весь организм. Эту последовательность порочных кругов описывает одна из современных моделей патогенеза заболевания – IMPEDE (Inflammation-Mediated Polymicrobial-Emergence and Dysbiotic-Exacerbation). Данная основная ось патогенеза индуцирует и дополняется констелляцией сопутствующих патологических процессов: свободнорадикальным окислением, нарушением метаболизма соединительной ткани, минерально-костным дисбалансом и иммунопорозом, эндотелиальной дисфункцией, истощением регенераторного пула, клеточным старением (сенесценс) вкупе с нарушенным удалением «старых» клеток (сенолиз) и пр. [1]. Повлиять на некоторые из этих звеньев способны препараты, используемые в других областях медицины.

Целью настоящего нарративного обзора является анализ и обобщение результатов доклинических, обсервационных и клинических исследований препаратов, плейотропные эффекты которых потенциально благоприятны для механизмов развития пародонтита.

Воздействие на систему провоспалительных цитокинов и NF-κB

Транскрипционный регулятор NF-κB (Nuclear factor-κB) и сопряженная с ним система передачи сигнала играют центральную роль в запуске и поддержании провоспалительного ответа. Посредством данного каскада трансдукции информацию внутрь клеток передают среди прочего RAMP-распознающие рецепторы, рецептор к интерлейкину-1β (ИЛ-1β), представители надсемейства рецепторов фактора некроза опухолей (ФНО). К числу последних относится и рецептор ключевого регулятора костного метаболизма – RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand). Центральным NF-κB сигналинга является убиквитинирование и протеасомная деградация «тормозного» белка IκB. Фармакологическое подавление протеасомного протеолиза, таким образом, ингибирует NF-κB [2]. Лекарственные препараты, воздействующие на ФНО (*e.g.* инфликсимаб), ИЛ-1β (*e.g.* канакинумаб), протеасомный протеолиз (бортезомиб) и нижележащие мишени NF-κB, например, каспазу-1 (белнакасан), изучаются, либо уже используются в разных областях медицины [2].

Некоторые из них изучались в контексте пародонтита. На доклиническом этапе в ходе эксперимента

на животных инфликсимаб и бортезомиб снижали интенсивность воспаления тканей пародонта и выраженность костной резорбции [2, 3]. Влияние инфликсимаба на пародонтальный статус, принимаемого по основным показаниям (ревматоидный артрит, серонегативная спондилоартропатия), остается недостаточно изученным: некоторые обсервационные исследования позволяют предполагать уменьшение деструктивного компонента заболевания (снижение концентрации матриксных металлопротеиназ в крови, CAL), однако данные выводы не воспроизводят другие работы; при этом выраженность воспалительного компонента может даже возрастать [4, 5].

J. Zhang и соавт. (2021 г.) в своем метаанализе обобщили результаты весьма гетерогенных работ, в которых оценивалось влияние фармакотерапии (разных ее видов: НПВП, глюкокортикоиды, болезнь-модифицирующие и антицитокиновые препараты) ревматоидного артрита на проявления пародонтита. По данным исследователей, подобная терапия сопряжена с улучшением показателей CAL (на 0,4 мм; 95% ДИ от 0,66 мм до 0,15 мм), PD (0,20 мм; 95% ДИ от 0,33 мм до 0,07 мм), гингивального индекса (GI)/ его модификации (0,61; 95% ДИ от 0,94 мм до 0,27 мм) [6].

Следует также упомянуть о том, что лечение инфликсимабом может осложняться остеонекрозом челюсти (особенно когда сочетается с другими факторами риска, в том числе хирургическими процедурами) [7]. Риски этого осложнения при приеме бортезомиба изучены хуже, в литературе описаны подобные случаи на фоне лечения миеломной болезни [8].

Плейотропное влияние на NF-κB характерно для многих препаратов (в частности, статинов и метформина, о которых речь пойдет ниже). Например, пирфенидон ингибирует NF-κB, ФНО, ИЛ-1β, ИЛ-6, а также костную резорбцию у животных с экспериментальным пародонтитом. По-видимому, благоприятное воздействие в обсуждаемом контексте могут оказать и прочие эффекты препарата: торможение фиброза (путем подавления трансформирующего фактора роста β), стимуляции контррегуляторной оси ренин-ангиотензиновой системы и др. [9].

Метформин и инкретиномиметики

Пероральный сахароснижающий препарат метформин обладает разнообразными плейотропными эффектами, связанными с модуляцией энергетического обмена клетки. Механизм действия препарата, неизвестный в настоящее время, вероятно, связан со слабым, обратимым ингибированием ферментов митохондрии. Клетка, испытывая «легкий голод», адаптируется к этому новому состоянию (например, прекращает затратное производство липидов, активнее захватывает глюкозу из крови и т. д.). Одним из главных «дирижеров», управляющих данными перестройками, является АМФ-зависимая киназа

(АМФК), реагирующая на истощение АТФ и, следовательно, увеличение внутриклеточной концентрации АМФ. Впрочем, метформин располагает и рядом АМФК-независимых эффектов. Метаболические перестройки, индуцируемые препаратом, вероятно, обуславливают торможение воспаления и иммунотороза, изученное в разнообразных контекстах [10].

Вовлеченные в патогенез пародонтита клетки иммунной системы, соединительных тканей, эпителиев, а также микробиота изменяют свои функции под влиянием метформина. На экспериментальных моделях пародонтита показана способность препарата угнетать воспалительный ответ (снижение экспрессии NF-κB, белка HMGB1 (high-mobility group box 1), ФНО, ИЛ-1β), оксидативный стресс (снижение малонового диальдегида), ремоделирование соединительной ткани (снижение экспрессии матриксной металлопротеиназы 9) и костную деструкцию (снижение экспрессии RANKL, повышение остеопротегерина, остеокальцина) [11].

Обсервационные исследования поддерживают гипотезу о благоприятном эффекте препарата, применяемого по основному показанию, на стоматологический статус, например, на риск возникновения болезней десен и/или пародонта (отношение риска 0,627 (95% ДИ от 0,600 до 0,655)) [10, 12]. Также предпринимаются попытки местного применения геля метформина в комплексном лечении пародонтита. Метаанализ нескольких рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) обнаруживает улучшение показателей PD (на 2,12 мм (95% ДИ от 1,83 до 2,42) и CAL (на 2,29 мм (95% ДИ от 1,72 до 2,86) в группе метформина по сравнению с плацебо [13].

Другая группа сахароснижающих препаратов с множественными системными эффектами – это лекарства, воздействующие на систему кишечных инкретинов: глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). Примерами являются агонисты рецепторов ГПП-1 (e.g. лираглутид), ГПП-1 и ГИП (e.g. тирзепатид), ГПП-1 и глюкагона (e.g. пемвидутид), ингибиторы фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), разрушающей инкретины (e.g. вилдаглиптин) [14]. Рецепторы инкретинов располагаются в разных тканях, включая пародонт, а многочисленные функции данных гормонов выходят далеко за рамки влияния на углеводный обмен и включают регуляцию воспаления и метаболизма кости. Так, например, ГПП-1 подавляет экспрессию ФНО, интерлейкинов (ИЛ-1β, ИЛ-6), RANKL, молекул адгезии (следовательно, ингибируя лейкоцитарную миграцию в ткани), стимулирует АМФК и т. д. [14]. Цитокины, в свою очередь, «оказывают сопротивление», стимулируя ДПП-4 и деградацию инкретинов. Более того, похожими ферментами располагает *P. gingivalis* и другие связанные

с пародонтитом бактерии. Не исключено, что гиперфункция этих ферментов является одним из связующих патогенетических звеньев между пародонтитом и сахарным диабетом (ассоциация которых хорошо известна) или болезнью Альцгеймера [15]. У животных с экспериментальным пародонтитом, получавших внутривнутривенные инъекции лираглутида, были воспроизведены обсуждавшиеся выше противовоспалительный и остеопротективный эффекты [14, 16].

Статины и некоторые другие возможности фармакотерапии

Потенциально благоприятными эффектами при пародонтите может обладать подавление 3-гидрокси-2-метилглутарил коэнзим-А редуктазы – главного фермента биосинтеза холестерина – при помощи статинов. Поскольку блокируется относительно ранний этап данного биосинтеза, снижается производство не только конечного продукта (холестерина), но и ряда промежуточных (мевалоната, фарнезилпирофосфата, геранилгеранилпирофосфата). Они необходимы для синтеза других молекул (коэнзима Q, гема) и посттрансляционных модификаций белков (например, пренилирования), включая регуляторные малые ГТФ-азы (e.g. Rac, Rho, Ras, Rap). Этим во многом объясняются как побочные, так и плейотропные эффекты статинов. Среди них противовоспалительный, иммуномодулирующий, антимикробный, противоопухолевый, антиоксидантный, антирезорбтивный эффекты [17–19].

Статины оказывают благоприятное воздействие на ткани пародонта в эксперименте, например, понижают экспрессию RANKL, остеокальцина, матриксных металлопротеиназ, цитокинов, индуцибельных циклооксигеназы и NO-синтазы, напротив, повышают экспрессию остеоанаболических эффекторов – остеопротегерина и костного морфогенетического протеина-2 [18, 19]. Препараты обладают прямой антимикробной и антибиопленочной активностью в отношении *P. gingivalis* (и прочих бактерий) и синергизмом с рядом антибиотиков (впрочем, здесь врачу-клиницисту следует помнить о сложной фармакокинетике статинов) [20]. В последнее время активно изучаются возможности фармакологического воздействия на систему липидных противовоспалительных медиаторов (резолвинов, марезинов, протектинов, липоксинов) для лечения пародонтита и других хронических воспалительных заболеваний, а также использования в качестве лабораторных маркеров (например, уровень марезинов и протектинов в слюне является независимым предиктором пародонтита). Статины плейотропно воздействуют и на эту мишень, хотя данное влияние недостаточно проанализировано при изучении пародонтита [21].

Клинические исследования, также изучавшие эффективность препаратов, обнаруживают скорее благоприятные эффекты: уменьшение риска возникновения пародонтита, улучшение клинических параметров (CAL, PD), снижение сывороточной концентрации цитокинов, нормализацию морфологии кости и др. [17].

Среди этих работ, во-первых, некоторые обсервационные исследования, которые отмечают положительную динамику стоматологического статуса (в том числе, на риск возникновения болезней пародонта, CAL, PD, потерю зубов) на фоне приема статинов по основному показанию [17]. Впрочем, эти работы гетерогенны, а вклад конфаундеров сложно оценить. Например, есть исследования (M.J. Kwon и соавт., 2022 г.), свидетельствующие об обратном: повышении риска пародонтита при приеме статинов, особенно длительном [22]. Напротив, A.Y. Wang и соавт. (2024 г.) приходят к другому выводу: кратковременный прием (<2 лет) низких доз повышает, а долгосрочный (>3 лет) прием высоких доз – снижает данный риск [23].

Во-вторых, статины, применяемые системно или местно, изучались в качестве дополнительного лечения пародонтита. В метаанализе 20 РКИ (Сесого G. и соавт., 2021 г.) обнаружены положительные изменения CAL (1,05 мм (95% ДИ от 0,393 до 1,707)) и PD (1,063 мм (95% ДИ от 0,513 до 1,613)) при местном применении статинов в дополнение к процедуре Scaling and Root Planing (SRP) [24]. При анализе подгрупп показано, что данный эффект был статистически значим для аторвастатина и розувастатина, но не симвастатина [24]. В аналогичных исследованиях (P.Y. Gegout и соавт., 2023 г.; A.R. Greethurst и соавт., 2024 г.) также показаны лучшие результаты в группе статинов, но не обнаружено меньшей эффективности в группе с применением симвастатина [25, 26]. Так, A.R. Greethurst и соавт. (2024) г., используя сетевой метаанализ (то есть не прямое сравнение сразу всех 4-х ситуаций: плацебо и 3-х статинов, вместо попарного сравнения плацебо с каждым статином), не обнаружили разницы между тремя препаратами, за исключением большего влияния симвастатина на PD по сравнению с аторвастатином на 6-й и 9-й мес. лечения [26]. Внутренняя валидность большинства работ, включенных в упоминаемые метаанализы, не была высока [25, 26].

Системное применение статинов по данному показанию изучено гораздо хуже и, возможно, имеет более скромные результаты. В двух РКИ, посвященных этому вопросу, группа статинов не превосходила контрольную по большинству клинических показателей, кроме подвижности зубов в одной из работ, и индекса кровоточивости сосочков при зондировании в другой (также в группе статинов сильнее снизилась концентрация ИЛ-6 в крови и зубодесневой жидкости) [27].

Одно из объяснений подобного результата – низкая доза статинов (10 или 20 мг аторвастатина) в данных работах [27]. Косвенно это подтверждается в рандомизированном исследовании S. Subramanian и соавт. (2013). В работе в качестве контрольной выступила группа пациентов, получающих 10 мг аторвастатина, которая сравнивалась с группой 80 мг. Во второй группе активность воспаления и утрата костной ткани значительно снизились по сравнению с первой. [28].

Как было указано выше, важнейшим преимуществом статинов, метформина, инкретиномиметиков является благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую и/или эндокринную системы. Патологии этих систем, включая дислипидемию, тесно связаны с пародонтитом различными патогенетическими механизмами. Поэтому необходимы терапевтические подходы, способные разорвать эти порочные круги [29]. Таким образом, в упомянутой выше работе S. Subramanian и соавт. (2013) подавление воспаления в пародонте (оцениваемое с помощью позитронно-эмиссионной томографии) высоко коррелировало с аналогичными изменениями в атеросклеротических бляшках [28].

Продолжая рассуждение о потенциальной пользе препаратов, применяемых врачом-кардиологом, можно предположить перспективность изучения ингибиторов натриево-глюкозных котранспортеров (подавляющих воспаление, модифицирующих энергетический и водно-электролитный обмен и т. д.) в обсуждаемом контексте. Одной из мишеней этих препаратов в патогенезе пародонтита может быть натриево-протонный обменник 11-го типа, полиморфизм гена которого сопряжен с развитием тяжелой формы заболевания [30]. Противовоспалительным, антиоксидантным, антифибротическим, остеопротективным потенциалом, как известно, обладают антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон, эплеренон, финеренон, этаксеренон, оцедуренон) [31]. В рамках исследований пародонтита данные препараты рассматривались недостаточно подробно; установлено, что применение спиронолактона не оказало значимого влияния на процессы костной резорбции при моделировании патологии [32]. По-видимому, требуется изучение других представителей группы в разных аспектах. Перспективность подобного подхода косвенно подтверждает исследование препарата алискирена, являющегося ингибитором ренина. Установлено, что данное средство способствует снижению выраженности воспалительного процесса и стимулирует регенеративные процессы в тканях челюстей у экспериментальных животных с индуцированным пародонтитом [31].

Таким образом, акцент сделан на важности открытия новых направлений терапии пародонтита посредством изучения препаратов, влияющих на систему ренин-ангиотензин-альдостерона.

Впрочем, определенную роль в последнем случае могло играть и подавление локальной ренин-ангиотензиновой системы – важного участника разнообразных хронических воспалительных процессов [31].

Заключение

Интенсивное развитие современных методов диагностики и терапии ведет к расширению арсенала патогенетических подходов к лечению пародонти-та, среди которых значительное внимание уделяется адаптации эффективных решений из различных областей клинической медицины.

Данный подход показывает свою эффективность, однако большая часть опубликованных работ имеет ограниченный объём и носит преимущественно прелиминарный характер. Большинство разработок находится на уровне доклинической проверки, а результаты клинических наблюдений часто страдают от низкой стандартизации методик и ограниченной статистической достоверности.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования: С.А. Занин, Д.А. Науменко, П.С. Ежелева, С.Д. Моренко, П.П. Поляков, О.В. Цымбалов

Подготовка и редактирование текста: С.А. Занин, С.Д. Моренко, П.П. Поляков

Утверждение готовой версии: С.А. Занин, Д.А. Науменко, П.С. Ежелева, С.Д. Моренко, П.П. Поляков, О.В. Цымбалов

Author contributions

Concept and design: Zanin, Naumenko, Ezheleva, Morenko, Polyakov, Tsymbalov

Manuscript drafting and revising: Zanin, Morenko, Polyakov

Final approval of the version to be published: Zanin, Naumenko, Ezheleva, Morenko, Polyakov, Tsymbalov

Литература/References

1. Aquino-Martinez R, Khosla S, Farr JN, Monroe DG. Periodontal Disease and Senescent Cells: New Players for an Old Oral Health Problem?. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7441. PMID: 33050175. PMCID: PMC7587987. <https://doi.org/10.3390/ijms21207441>
2. Cheng R, Wu Z, Li M, Shao M, Hu T. Interleukin-1 β is a potential therapeutic target for periodontitis: a narrative review. *Int J Oral Sci.* 2020;12(1):2. PMID: 31900383. PMCID: PMC6949296. <https://doi.org/10.1038/s41368-019-0068-8>
3. Kim JH, Kim AR, Choi YH, et al. Tumor necrosis factor- α antagonist diminishes osteocytic RANKL and sclerostin expression in diabetes rats with periodontitis. *PLoS One.* 2017;12(12):e0189702. PMID: 29240821. PMCID: PMC5730195. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189702>
4. Tar I, Végh E, Martos R, Soós B, Márton I, Szekanecz Z. Six-Month Follow-Up of Periodontal Condition in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis Arthritis Patients Undergoing Anti-Tumour Necrosis Factor- α Therapy. *J Clin Med.* 2024;13(2):448. PMID: 38256582. PMCID: PMC10816203. <https://doi.org/10.3390/jcm13020448>
5. Majdi Abunemer R, Saifuddin Shaheen R, Abudullah Alghamdi R. Correlation of anti-TNF- α biological therapy with periodontal conditions and osteonecrosis in autoimmune patients: A systematic review. *Saudi Dent J.* 2023;35(7):785-796. PMID: 38025596. PMCID: PMC10658390. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2023.07.006>
6. Zhang J, Xu C, Gao L, Zhang D, Li C, Liu J. Influence of anti-rheumatic agents on the periodontal condition of patients with rheumatoid arthritis and periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol Res.* 2021;56(6):1099-1115. PMID: 34514591. <https://doi.org/10.1111/jre.12925>
7. Brijs K, Miclotte I, Vermeire S, Darche V, Politis C. Osteonecrosis of the jaw in patients with inflammatory bowel disease treated with tumour necrosis factor alpha inhibitors. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2020;49(3):317-324. PMID: 31466830. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2019.08.007>
8. Olofsson R, Korytowska M, Almhöjd U, Almståhl A, Cevik-Aras H. Oral health, dental treatment, and medication related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma – a longitudinal cohort study. *BMC Oral Health.* 2024;24(1):184. PMID: 38317122. PMCID: PMC10840162. <https://doi.org/10.1186/s12903-024-03943-1>
9. Zhang Z, Song J, Kwon SH, et al. Pirfenidone Inhibits Alveolar Bone Loss in Ligature-Induced Periodontitis by Suppressing the NF- κ B Signaling Pathway in Mice. *Int J Mol Sci.* 2023;24(10):8682. PMID: 37240020. PMCID: PMC10218211. <https://doi.org/10.3390/ijms24108682>
10. Tseng CH. Metformin and risk of gingival/periodontal diseases in diabetes patients: A retrospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1036885. PMID: 36277720. PMCID: PMC9583654. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1036885>
11. Araújo AA, Pereira ASBF, Medeiros CACX, et al. Effects of metformin on inflammation, oxidative stress, and bone loss in a rat model of periodontitis. *PLoS One.* 2017;12(8):e0183506. PMID: 28847008. PMCID: PMC5573680. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183506>
12. Xiang M, Liu Y, Guo Q, et al. Metformin enhances the therapeutic effects of extracellular vesicles derived from human periodontal ligament stem cells on periodontitis. *Scientific Reports.* 2024;14(1):19940. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-70688-w>
13. Nicolini AC, Grisa TA, Muniz FWMG, Rösing CK, Cavagni J. Effect of adjuvant use of metformin on periodontal treatment: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2019;23(6):2659-2666. PMID: 30327951. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2666-9>
14. Zhang Y, Yuan X, Wu Y, et al. Liraglutide regulates bone destruction and exhibits anti-inflammatory effects in periodontitis in vitro and in vivo. *J Dent.* 2020;94:103310. PMID: 32119967. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2020.103310>
15. Gheonea TC, Şurlin P, Nicolae FM, Gheorghe DN, Popescu DM, Rogoveanu I. Dipeptidyl-Peptidase-4 and Glucagon-like-Peptide-1, a Link in the Connection between Periodontitis and Diabetes Mellitus-What Do We Know So Far?-A Scoping Review. *J Clin Med.* 2024;13(3):903. PMID: 38337597. PMCID: PMC10856081. <https://doi.org/10.3390/jcm13030903>
16. González-Quintanilla D, Abásolo N, Astudillo P. WNT signaling in periodontal disease. *Frontiers in Dental Medicine.* 2021;2. <https://doi.org/10.3389/fdmed.2021.763308>
17. de Carvalho RDP, Casarin RCV, de Lima PO, Cogo-Müller K. Statins with potential to control periodontitis: From biological mechanisms to clinical studies. *J Oral Biosci.* 2021;63(3):232-244. PMID: 34146687. <https://doi.org/10.1016/j.job.2021.06.002>
18. de Araújo Júnior RF, Souza TO, de Moura LM, et al. Atorvastatin decreases bone loss, inflammation and oxidative stress in experimental periodontitis. *PLoS One.* 2013;8(10):e75322. PMID: 24130702. PMCID: PMC3794930. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075322>

19. Dalcico R, de Menezes AM, Deocleciano OB, et al. Protective mechanisms of simvastatin in experimental periodontal disease. *J Periodontol.* 2013;84(8):1145–1157. PMID: 23181416. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120114>

20. Parolina de Carvalho RD, de Andrade Moreno J, Roque SM, et al. Statins and oral biofilm: Simvastatin as a promising drug to control periodontal dysbiosis. *Oral Dis.* 2024;30(2):669–680. PMID: 36416468. <https://doi.org/10.1111/odi.14446>

21. Radbakhsh S, Katsiki N, Santos RD, Mikhailidis DP, Mantzoros CS, Sahebkar A. Effects of statins on specialized pro-resolving mediators: An additional pathway leading to resolution of inflammation. *Metabolism.* 2022;132:155211. PMID: 35533891. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155211>

22. Kwon MJ, Byun SH, Kim JH, et al. Longitudinal follow-up study of the association between statin use and chronic periodontitis using national health screening cohort of Korean population. *Sci Rep.* 2022;12(1):5504. PMID: 35365732. PMCID: PMC8976040. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09540-y>

23. Wang AY, Lin GL, Keller JJ, Wang LH. Association between antihyperlipidemic agents and the risk of chronic periodontitis in patients with hyperlipidemia: A population-based retrospective cohort study in Taiwan. *J Periodontol.* 2024;95(5):483–493. PMID: 37793052. <https://doi.org/10.1002/jper.23-0166>

24. Cecoro G, Piccirillo A, Martuscelli G, Del Fabbro M, Annunziata M, Guida L. Efficacy of locally delivered statins as an adjunct to scaling and root planning in the treatment of periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(18):5737–5754. PMID: 34604965. https://doi.org/10.26355/eurrev_202109_26792

25. Gegout PY, Stutz C, Huck O. Gels as adjuvant to non-surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon.* 2023;9(7):e17789. PMID: 37455970. PMCID: PMC10345361. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17789>

26. Greethurst AR, Galletti C, Lo Giudice R, et al. The Use of Statins as an Adjunctive Periodontal Disease Treatment: Systematic Review and Meta-Analysis. *Dent J (Basel).* 2024;12(6):150. PMID: 38920851. PMCID: PMC11202911. <https://doi.org/10.3390/dj12060150>

27. Bertl K, Parllaku A, Pandis N, Buhlin K, Klinge B, Stavropoulos A. The effect of local and systemic statin use as an adjunct to non-surgical and surgical periodontal therapy-A systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 2017;67:18–28. PMID: 28855141. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2017.08.011>

28. Subramanian S, Emami H, Vucic E, et al. High-dose atorvastatin reduces periodontal inflammation: a novel pleiotropic effect of statins. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25):2382–2391. PMID: 24070911. PMCID: PMC6849694. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.08.1627>

29. Ma W, Zou Z, Yang L, et al. Exploring the bi-directional relationship between periodontitis and dyslipidemia: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health.* 2024;24(1):508. PMID: 38684998. PMCID: PMC11059608. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03668-7>

30. Pérez-Carrillo L, Aragón-Herrera A, Giménez-Escamilla I, et al. Cardiac Sodium/Hydrogen Exchanger (NHE1) as a Novel Potential Target for SGLT2i in Heart Failure: A Preliminary Study. *Pharmaceutics.* 2022;14(10):1996. PMID: 36297433. PMCID: PMC9608584. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14101996>

31. Mo C, Ke J, Zhao D, Zhang B. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in bone metabolism. *J Bone Miner Metab.* 2020;38(6):772–779. PMID: 32734523. <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01132-y>

32. Grauballe MC, Bentzen BH, Björnsson M, et al. The effect of spironolactone on experimental periodontitis in rats. *J Periodontol Res.* 2005;40(3):212–217. PMID: 15853966. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2005.00792.x>

Сведения об авторах

Занин Сергей Александрович, к. м. н., доцент, и.о. заведующего кафедрой общей и клинической патологической физиологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5667-0623>

Наumenko Дарья Антоновна, студент 3-го курса лечебного факультета, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0005-7731-4520>

Ежелева Полина Сергеевна, студент 3-го курса лечебного факультета, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0005-5556-6217>

Моренко Сергей Дмитриевич, студент 4-го курса стоматологического факультета, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9697-8457>

Поляков Павел Павлович, к. м. н., доцент кафедры общей и клинической патологической физиологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9532-0626>

Цымбалов Олег Владимирович, д. м. н., профессор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6203-9272>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Sergey A. Zanin, Cand. Sci (Med), Associate Professor, Acting Head of the Department of General and Clinical Pathologic Physiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5667-0623>

Daria A. Naumenko, 3rd year student, Faculty of General Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0005-7731-4520>

Polina S. Ezheleva, 3rd year student, Faculty of General Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0005-5556-6217>

Sergey D. Morenko, 4th year student, Faculty of Dentistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9697-8457>

Pavel P. Polyakov, Cand. Sci. (Med), Associate Professor, Department of General and Clinical Pathological Physiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9532-0626>

Oleg V. Tsybalov, Dr. Sci (Med), Professor, Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6203-9272>

Conflict of interest: none declared.