

DOI: 10.37988/1811-153X_2021_1_66

С.Г. Ивашкевич¹,

к.м.н., доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии медицинского института

Т.Ф. Асфаров¹,

аспирант кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии медицинского института

А.П. Бонарцев²,

к.б.н., доцент кафедры биоинженерии биологического факультета

Н.А. Гусейнов¹,

аспирант кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии медицинского института

Ш.Д. Хоссаин¹,

ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии медицинского института

¹ РУДН² МГУ им. М.В. Ломоносова

Противовоспалительное и остеоиндуктивное действие симвастатина, возможности его использования для лечения заболеваний пародонта

Реферат. Успешное применение хирургических и медикаментозных методов лечения восстановления костной ткани челюстей убедительно подтверждено в клинической практике. Вместе с тем продолжают развиваться технологии по потенцированию остеоиндуктивных свойств остеопластических материалов для восстановления костного объема. Включение в состав остеопластических материалов статинов самостоятельно или в комбинации с МСК — одно из новых и многообещающих направлений регенераторного воздействия. **Цель** обзора — сбор и анализ научных данных о влиянии симвастатина на дифференцировку МСК, участие симвастатина при воспалительных процессах в тканях пародонта, поиск перспектив применения симвастатина как составляющей комплексной терапии заболеваний пародонта. **Материалы и методы.** Поиск данных проводили на основе баз данных pubmed.com, sciencedirect.com, elibrary.ru по ключевым словам: «simvastatin» AND «periodontitis», «simvastatin» AND «stromal mesenchymal cells» с 2014 г. до 2020 г. Были отобраны статьи на основе экспериментальных работ. **Результаты.** Подчеркнуты основные клеточно-генетические пути реализации работы симвастатина по отношению к МСК и заболеваниям пародонта, выявлена корреляционная связь дозозависимого применения симвастатина с дифференцировкой МСК и выраженностью воспалительного ответа при заболеваниях пародонта. **Заключение.** Симвастатин является перспективным средством при заболеваниях пародонта как на воспалительном, так и на реабилитационном этапах.

Ключевые слова: симвастатин, пародонтит, мезенхимальные стволовые клетки, воспаление, регенерация

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Ивашкевич С.Г., Асфаров Т.Ф., Бонарцев А.П., Гусейнов Н.А., Хоссаин Ш.Д. Противовоспалительное и остеоиндуктивное действие симвастатина, возможности его использования для лечения заболеваний пародонта. — *Клиническая стоматология*. — 2021; 1 (97): 66—74. DOI: 10.37988/1811-153X_2021_1_66

S.G. Ivashkevich¹,

PhD in Medical Sciences, associate professor of the Oral and maxillofacial surgery Department

T.F. Asfarov¹,

postgraduate of the Oral and maxillofacial surgery Department

A.P. Bonartsev²,

PhD in Biology, associate professor of the Bioengineering Department

N.A. Guseynov¹,

postgraduate of the Oral and maxillofacial surgery Department

Sh.J. Hossain¹,

assistant lecturer of Oral and maxillofacial surgery Department

The anti-inflammatory and osteoinductive effect of Simvastatin, possibilities of its use for treatment of periodontal diseases

Abstract. The successful use of surgical and medical methods for the treatment of jawbone restoration has been convincingly confirmed in clinical practice. At the same time, technologies for potentiating the osteoinductive properties of osteoplastic materials to restore bone volume continue to develop. The inclusion of statins in the composition of osteoplastic materials alone or in combination with MSCs is one of the new and promising areas of regenerative action. **Objectives** — collection and analysis of scientific data on the influence of SMV on the differentiation of MSCs, the participation of SMV in inflammatory processes in periodontal tissues, the search for prospects for the use of SMV as a component of complex therapy of periodontal diseases. **Materials and methods.** The research of data has been carried out on the databases: PubMed.com, ScienceDirect.com, eLibrary.ru, by the following key words: “simvastatin” AND “periodontitis”, “simvastatin” AND “stromal mesenchymal cells” over the time period from 2014 to 2020; the articles have been selected on the basis of a number of experimental works. **Results.** The main cellular and genetic

¹ RUDN University, Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

ways of implementing the work of SMV in relation to MSCs and periodontal diseases were emphasized, the correlation between the dose-dependent use of SMV with the differentiation of MSCs and the severity of the inflammatory response in periodontal diseases was revealed. **Conclusion.** SMV is a promising tool for periodontal diseases both at the inflammatory and rehabilitation stages.

Key words: simvastatin, periodontitis, mesenchymal stem cells, inflammation, regeneration

FOR CITATION:

Ivashkevich S.G., Asfarov T.F., Bonartsev A.P., Guseynov N.A., Hossain Sh.J. The anti-inflammatory and osteoinductive effect of Simvastatin, possibilities of its use for treatment of periodontal diseases. — *Clinical Dentistry (Russia)*. — 2021; 1 (97): 66—74. DOI:10.37988/1811-153X_2021_1_66

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день количество пациентов с диагнозами «гингивит и болезни пародонта (K05)», «частичная потеря зубов (K08.1)», «атрофия альвеолярного гребня (K08.2)» продолжает увеличиваться. В силу этого становится актуальным анализ и поиск различных методов, нацеленных на повышение эффективности терапии пациентов с указанными диагнозами. Успешное применение хирургических и медикаментозных методов лечения восстановления костной ткани челюстей убедительно подтверждено в клинической практике. Вместе с тем продолжают развиваться технологии по потенцированию остеоиндуктивных свойств остеопластических материалов для восстановления костного объема [1, 2].

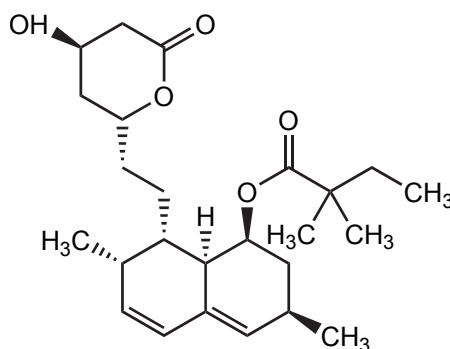
С этой целью в данном обзоре литературы проведен сбор и анализ данных, основанных на экспериментальных работах в направлении противовоспалительной терапии и остеогенной дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток (МСК).

Существует множество экспериментальных и клинических работ, направленных на индукцию процесса регенерации костной ткани, а также противовоспалительного ответа при лечении заболеваний пародонта. Включение в состав остеопластических материалов статинов самостоятельно или в комбинации с МСК — одно из таких новых и многообещающих направлений регенераторного воздействия.

Традиционно препараты статинового ряда применяют для снижения системного уровня холестерина при лечении и профилактике атеросклероза. Их действие основано на ингибировании гидроксиметилглутарилкофермента А-редуктазы в печени, который участвует в синтезе холестерина через цикл мевалоновой кислоты. По структуре статины — аналоги гидроксиметилглутарилкофермента А-редуктазы. Данная функция препаратов статинового ряда используется для снижения рисков образования атеросклеротической бляшки и активно применяется при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Ученые выявили другие функции и области применения статинов. В ретроспективных когортных, а также метааналитических исследованиях показано снижение количества переломов конечностей и состоятельная минеральная плотность кости на фоне приема статинов. Из базы данных исследований медицинского страхования Тайваня были отобраны данные 45 342 человека в возрасте от 50 до 90 лет, лечившихся статинами с 1 января 2001 г. до 31 декабря 2013 г. В качестве контрольной группы выступили данные 115 594 пациентов, не получавших терапию статинами. В течение 13 лет у 16 146 (10,03%) из всех включенных в исследование субъектов развился остеопороз: у 3097 (6,83%) пользователей статинов и у 13 049 (11,29%) лиц, не принимавших статины. В целом, статиновая терапия снизила риск развития остеопороза на 48% [3]. Корреляцию между остеопорозом и гиперхолестеринемией W. Wei и соавт. (2015) связывают с индукцией гипофизарного эндогенного рецептора эстрогена альфа. Холестерол является агонистом данного ядерного рецептора. Отсюда следует, что гиперхолестеринемия может приводить к остеопорозу через индукцию эндогенного α-рецептора эстрогена [4]. Гиперхолестеринемия является фактором риска у пациентов с патологией костной ткани [5]. Однако, несмотря на положительные эффекты симвастина на костную ткань, следует учитывать длительность лечения и индивидуальную дозировку [6], биодоступность препарата по отношению к костной ткани [7].

Не остались в стороне результаты исследования генетической связи между симвастином и аномалиями развития челюстно-лицевой области. А. Suzuki и соавт. (2020) экспериментальным путем выявили, что метаболические нарушения холестерина, вызваны нарушением гена DHCR7, участвующего в синтезе холестерина, а также белков INSIG1 и INSIG2, обеспечивающих механизм отрицательной обратной связи для биосинтеза холестерина. Данные ферменты приводят к нарушениям дифференцировки остеобластов. Поразительно, что нормализация метаболизма холестерина с помощью симвастина



приводила к нормализации данных процессов [8]. Также есть данные об ингибировании белка KLF4 симвастатином с последующим снижением метастазирования [9], апоптоза неопластических клеток [10], а также о повышении эффективности комбинированного лечения полицитемии [11]. А. Нореcka и соавт. (2016) считают, что применение симвастина в терапии остеоартроза у женщин с менопаузой имеет положительный эффект. Авторы выявили положительную корреляцию при изучении концентрации кальция и кремния в крови у пациенток, принимавших симвастин более 1 года [12].

Доказана противовоспалительная роль симвастина в работе С.Р. Lin (2016). Симвастин ослабляет повышение сывороточного TNF- α , растворимого TNFR1, 3-нитротирозина. Провоспалительные цитокины, окислительный стресс и TNFR1 играют роль в индукции кальцификации аорты. В работе С.Р. Lin и соавт. (2015) использовали гладкомышечные клетки аорты человека для исследования роли TNF- α , окислительного стресса и TNFR1 в индукции кальцификации аорты и для выяснения механизма, который способствует защитному эффекту симвастина от кальцификации аорты. Было показано, что обработка гладкомышечных клеток аорты человека TNF- α приводит к накоплению Ca²⁺ в клетках, увеличению активности щелочной фосфатазы, НАДФ-оксидазы, NF- κ B субъединицы p65, BMP2, MSX2 и экспрессии RUNX2. Симвастин подавлял TNF- α -индуцированную активацию НАДФ-оксидазной субъединицы p47, вышеупомянутые костные маркеры и экспрессию TNFR1. Кроме того, мРНК p65, p47 и TNFR1 ингибировали опосредованную TNF- α стимуляцию экспрессии BMP2, MSH2, RUNX2. Симвастин, апоцинин и ацетилцистеин частично ингибируют либо полностью блокируют индуцируемое TNF- α образование H₂O₂ или супероксида. Эти результаты позволяют предположить, что симвастин независимо от своего эффекта снижения уровня холестерина подавляет прогрессирование сосудистых заболеваний посредством ингибирования медиаторов воспаления TNF- α и TNFR1 [13].

Отмечены и негативные влияния при системном использовании симвастина. Он может нарушать тромбоз и лейкоцитоз костного мозга [14, 15]. Основным побочными эффектами препаратов статинового ряда является рабдомиолиз [16], однако есть данные, отрицающие побочный эффект на мышечную ткань со стороны симвастина [17].

Препараты статинового ряда по причине короткого периода полураспада, а также из-за рисков побочных эффектов неэффективны и не рациональны для системного применения по отношению к костной ткани. Поэтому была выдвинута идея их локального применения для оптимизации репаративной регенерации челюстных костей. Еще в 1999 г. G. Mundy и соавт. продемонстрировали влияние статинов на формирование новой кости при подкожном введении симвастина в область костного дефекта мышей [18].

Существует множество направлений по изучению влияния симвастина на стоматологические проблемы.

Например, в обзоре S. Gupta и соавт. (2019) показано, что введение симвастина демонстрирует положительные результаты при лечении пародонтальной инфекции, регенерации альвеолярной кости, трансплантации мягких тканей, купировании воспалительных процессов в ВНЧС и регенерации хряща [19]. Лечение обратимого пульпита консервативным путем прямого наложения на рог пульпы симвастина также показало положительный результат [20].

СИМВАСТИН, КЛЕТочНАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА

Любая клетка в организме человека проходит определенные стадии для полноценного созревания — другими словами, дифференцируется. Для дифференцировки клетки необходимы как определенные условия, так и факторы роста. В настоящее время существует множество работ по индуцированию дифференцировки МСК на различных носителях и в комбинации с факторами роста [21, 22].

В работе S. Nantavisai и соавт. (2019) продемонстрирована способность симвастина в малых дозировках (0,1 и 1 нмоль/л) индуцировать дифференцировку МСК. В то же время при больших дозировках (10 и 100 нмоль/л) наблюдалось ингибирование дифференцировки МСК с параллельным воспалительным ответом. Авторы подчеркнули работу симвастин-индуцированной дифференцировки при помощи маркеров: регуляторов клеточного цикла Cyclin D1 и Cyclin D2, маркера пролиферации Ki-67, антиапоптотический гена Bcl-2. Интересно, что плюрипотентные маркеры ZFP42 и Oct-4 тоже имели тенденцию к повышению при использовании малых доз [23]. Отсюда следует, что существует определенный критерий в виде дозозависимого эффекта влияния симвастина на дифференцировку МСК. Однако есть и другие данные симвастин-индуцированной дифференцировки клеток. А. Babakhani и соавт. (2019) в эксперименте *in vitro* показали положительное влияние симвастина на дифференцировку стволовых клеток волосяных фолликулов в эпителиоциты. Симвастин-индуцирующими дозами для дифференцировки и сравнения были 1, 2 и 5 мкмоль/л. Для оценки активности клеток применялся колориметрический МТТ-тест, который отражает метаболическую активность клеток. Наиболее продуктивными результаты были при дозировке симвастина 5 мкмоль/л [24].

P.L. Shao и соавт. связывают остеогенную дифференцировку МСК под влиянием симвастина с генной экспрессией интегрин- α 5. Для оценки остеогенной дифференцировки использовали окрашивание ализариновым красным, а также ПЦР-исследование. Было выявлено повышение концентрации щелочной фосфатазы, осаждения кальция, а также количественно уровнем экспрессии мРНК интегрин- α 5 и остеогенных генных маркеров (BMP2, RUNX2, коллаген I типа, щелочной фосфатазы и остеокальцин) [25]. D.L. Zanette и соавт. (2015) выделили МСК из околоплодных вод и костного мозга, а также охарактеризовали их на основе критериев

Международного общества клеточной терапии (ISCT). Клетки, обработанные симвастатином, и контрольные клетки окрашивали для оценки пролиферации, а их РНК использовали для анализа результатов полимеразной цепной реакции (ПЦР). В результате МСК, обработанные симвастатином, показали большее количество клеток в одной популяции, что говорит о медленном старении, а также об индуцированной дифференцировке МСК под влиянием симвастатина [26].

В другой экспериментальной работе R. Wu и соавт. (2015) учитывалась непрямая ревазулиризация костных дефектов, а также дифференцировка МСК под влиянием симвастатина. В контрольной группе из 39 человек операцию проводили только с мобилизацией МСК, а 39 пациентам экспериментальной группы выполняли инъекции симвастатина через неделю после оперативного вмешательства. Продемонстрировано положительное влияние симвастатина на дифференцировку МСК по количеству гемопоэтических клеток-предшественников в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов [27].

Исследование I.C. Tai и соавт. (2015) показало, что статины вызывают остеогенную дифференцировку как *in vitro*, так и *in vivo*. Активация передачи сигналов RhoA увеличивает напряжение цитоскелета, которое играет решающую роль в остеогенной дифференцировке МСК. Авторы предположили, что передача сигналов RhoA участвует в симвастатин-индуцированном остеогенезе в МСК костного мозга. Было обнаружено: хотя лечение симвастатином смещает локализацию белка RhoA с мембраны на цитозоль, дозозависимое применение симвастатина активирует RhoA. Симвастатин также увеличивал экспрессию остеогенных белков, плотность нити актина, количество очаговых спаек и клеточное напряжение. Исследование *in vivo* также подтверждает, что плотность актинового филамента увеличивается при индуцированном симвастатином эктопическом образовании кости. Авторы впервые продемонстрировали, что поддержание интактных актиновых цитоскелетов и повышение жесткости клеток имеют решающее значение в симвастатин-индуцированном остеогенезе. Результаты показывают, что симвастатин, который является остеоиндуктивным фактором, действует путем увеличения организации актиновых филаментов и жесткости клеток в сочетании с остеоиндуктивными биоматериалами, а также он может способствовать регенерации кости на основе стволовых клеток [28].

Еще одно положительное свойство симвастатина по отношению к дифференцировке МСК показано в работе G.P. Jahromi и соавт. (2018). Ингибиторы ГАМК-Коа-редуктазы увеличивают выживаемость нейронов и способствуют движению МСК к участкам воспаления. Однако точные механизмы, обеспечивающие улучшение неврологического функционального восстановления в моделях Стокса после комбинированного лечения симвастатином и МСК, все еще остаются недостаточно изученными. В эксперименте была использована модель эмболического инсульта для индуцирования очаговой

ишемической травмы головного мозга путем введения предварительно сформированного сгустка в среднюю мозговую артерию. После инсульта животных лечили внутривенной инъекцией симвастатина, внутримышечной инъекцией МСК или их комбинацией. Через 7 дней после ишемии комбинация симвастатина и МСК приводила к значительному увеличению перемещения МСК, эндогенного нейрогенеза, ангиогенеза и активации астроцитов при одновременном снижении повреждения нейронов по сравнению с лечением только МСК. Эти результаты дополнительно демонстрируют синергетические преимущества применения МСК и симвастатина [29].

В исследовании M. Zhang и соавт. (2018) был рассмотрен следующий вопрос: может ли симвастатин способствовать остеогенной дифференцировке МСК путем модулирования пути Wnt/ β -катенина, способствуя заживлению переломов. МСК III поколения культивировали в средах для остеоиндукции, содержащих симвастатин с градиентной концентрацией или наибольшую дозу симвастатина, которая не вызывала пролиферацию клеток. Влияние симвастатина на остеогенную дифференцировку МСК оценивали по активности щелочной фосфатазы, окрашиванию ализариновым красным и экспрессии генов, специфичных для остеобластов. Антагонист пути Wnt DKK1 и β -катенин-нарушающий агент были добавлены к МСК для определения активности щелочной фосфатазы при помощи окрашивания ализариновым красным остеобласт-специфических генов МСК. Было обнаружено, что концентрация 0,3 нмоль/л является самой высокой дозой, которая не вызывает пролиферацию МСК. После обработки 0,3 нмоль/л симвастатина в течение 7 дней активность щелочной фосфатазы и число кальцифицированных клеток значительно увеличились. Между тем экспрессия генов, связанных с остеобластами, включая щелочную фосфатазу, RUNX2, остеокальцин и OPN, была явно повышена. Однако когда МСК обрабатывали DKK1 в течение 7 дней, активность щелочной фосфатазы и экспрессия генов, связанных с остеобластами, включая щелочную фосфатазу, RUNX2, остеокальцин и OPN, были снижены. Симвастатин заметно усиливал экспрессию белка β -катенина. Отсюда следует, что симвастатин может стимулировать дифференцировку МСК крыс в остеобластоподобные клетки, и его механизм может быть связан с путем Wnt/ β -катенина [30].

В работе T. Voth и соавт. (2018) изучено прямое влияние гидроксихлорина на активность остеобластов, полученных из МСК человека. Культуры обрабатывали различными дозами гидроксихлорина (0, 1 и 5 мкг/мл). Были оценены активности щелочной фосфатазы и кальция, дифференцировка и активность остеобластов. Детальный анализ выполняли при помощи микроматричного анализа и ПЦР. Дополнительно сравнивали влияние симвастатина на дифференцировку МСК. Оказалось, что гидроксихлорин ингибирует дифференцировку и минерализацию остеобластов, полученных из МСК *in vitro*. Микроматричный анализ

и дополнительное ПЦР-исследование выявили весьма значительную активацию биосинтеза холестерина, лизосомального и внеклеточного матрикса в клетках, обработанных 5 мкг/мл гидроксихлорина, по сравнению с контролем (без обработки). Кроме того продемонстрировано, что 1 мкмоль/л симвастатина также снижает дифференцировку и минерализацию остеобластов, полученных из МСК, по сравнению с контролем. По-видимому, положительное влияние гидроксихлорина на минеральную плотность кости нельзя объяснить стимуляцией дифференцировки остеобластов. Несоответствие между высоким МПК и снижением функции остеобластов полученных из МСК вследствие лечения гидроксихлорином может быть вызвано системными факторами, которые стимулируют образование кости, и/или местными факторами, которые уменьшают резорбцию кости, которая отсутствует в клеточных культурах. Работа подчеркнула дозозависимую ингибирование дифференцировки МСК со стороны симвастатина [31].

МСК, полученные из костного мозга, имеют большой терапевтический потенциал для многих заболеваний. Тем не менее локальное применение МСК остается сложной проблемой. Последние данные указывают на то, что симвастатин стимулирует фосфорилирование протеинкиназы В (АКТ), а р-АКТ влияет на экспрессию рецептора-4 хемокина. Следовательно, симвастатин может улучшать экспрессию CXCR4 в МСК, и микроРНК. В своем исследовании W. Bing и соавт. (2016) продемонстрировали, что симвастатин увеличивает как общую, так и поверхностную экспрессию CXCR4 в МСК. Он также стимулировал вызванную SDF-1 α миграцию стромальных клеток, и это действие было ингибировано AMD 3100 (антагонистом рецептора хемокинов для CXCR4). Симвастатин активировал путь PI3K/АКТ. Также стоит отметить избыточную экспрессию LY294002, вызванную симвастатином. MiR-9 прицельно ингибирует CXCR4 в МСК у крыс, а симвастатин снижал экспрессию MiR-9. р-АКТ влиял на экспрессию MiR-9: по мере увеличения фосфорилирования АКТ экспрессия MiR-9 снижалась. Кроме того, LY294002 увеличивал экспрессию miR-9. В итоге симвастатин улучшал миграцию МСК через путь PI3K/АКТ. MiR-9 также участвовал в этом процессе и фосфорилирование АКТ влияло на экспрессию MiR-9. Авторы пришли к выводу, что симвастатин может оказывать благоприятное воздействие при терапии стволовыми клетками [32].

СИМВАСТАТИН И ПАРОДОНТИТ

Воспалительный ответ в организме человека проявляется благодаря клеточно-молекулярным, а также генетическим факторам. Альтерация пародонтального комплекса в различной степени приводит к последующим иммуновоспалительным реакциям. Миграция клеток неспецифической иммунной защиты, провоспалительных цитокинов — это проявления экссудативного этапа воспаления. Резорбция костной ткани является результатом компенсаторных и длительных проявлений

воспалительного процесса в тканях пародонта. Появляется все больше доказательств того, что пародонтит связан с рядом хронических заболеваний, включая остеопороз. Пародонтит и остеопороз являются заболеваниями, сопровождающиеся снижением минеральной плотности кости, а также ее резорбцией. Остеопороз может усиливать некоторые воспалительные факторы, которые также участвуют в прогрессировании пародонтита, способствуя рассасыванию альвеолярной кости. Симвастатин обладает плейотропным действием, в том числе антикатаболическим и анаболическим действием на метаболизм кости. X. Xu и соавт. (2014) изучали местное и системное влияние симвастатина на верхнечелюстную костную ткань у крыс как при остеопорозе, так и при пародонтите. Были отобраны 36 4-месячных крыс Sprague Dawley, которых случайным образом поделили на 6 групп: I — контроль, II — лигатурная, III — овариэктомизированный + лигатурная, IV — овариэктомизированный + лигатурная с местным введением симвастатина, V — овариэктомизированный + лигатурная с симвастатином пероральное, VI — местное и пероральное введение симвастатина крысам с лигатурой овариэктомизированный. Через 1 месяц после овариэктомизированной лигатуры были помещены на верхнечелюстную первую и вторую моляры на 4 недели у всех крыс, кроме тех, что были в контрольной группе, с последующей обработкой симвастатином в течение 2 месяцев. Для дальнейшего исследования были отобраны биоптаты верхней челюсти, сыворотка крови, а также бедренной кости. Основные методы исследования — микрокомпьютерная томография (микро-КТ), гистологическое исследование с окрашиванием гематоксилином и эозином, окрашивание тартрат-устойчивой кислотой фосфатазой, ферментно-связанный иммуносорбентный анализ и трехточечный тест на изгиб. В результате местное введение симвастатина увеличивало высоту альвеолярного гребня и предотвращало локальную потерю альвеолярного отростка без изменения системной потери костной ткани. Пероральное введение предотвращало местную и системную потерю костной ткани без влияния на высоту альвеолярного гребня. Авторы показывают, что симвастатин обладает потенциалом, способствующим формированию кости и уменьшению потери альвеолярного отростка в верхней челюсти после овариэктомии (овариэктомизированный) и размещения лигатуры у крыс [33].

Сахарный диабет является фактором риска развития пародонтальной патологии различной степени тяжести вследствие метаболических нарушений в тканях пародонтального комплекса. Симвастатин оказывает анаболическое действие на кости. A.R. Kim и соавт. (2018) исследовали влияние симвастатина на потерю минеральной плотности большеберцовой и альвеолярной кости у крыс с диабетом I типа и пародонтитом. Пародонтит вызвали лигатурой первых моляров нижней челюсти. Крысам перорально вводили носитель или симвастатин (30 мг/кг) в первые 3 дня, на 10-й и на 20-й день. Потерю минеральной плотности

альвеолярной и большеберцовой кости фиксировали с использованием гистологического анализа и анализа микро-КТ. Количество остеокластов и склеростин-положительные остеоциты в большеберцовой кости оценивали с помощью устойчивой к тартрату кислой фосфатазы и иммуногистохимического окрашивания. Анализ потери костной массы показал, что у животных контрольной I группы по сравнению с крысами, получавшими симвастатин (II группа), во все моменты времени была более низкая объемная фракция кости, минеральная плотность костной ткани, поверхностная плотность кости и количество трабекул в большеберцовой кости. Интересно, что животные II группы продемонстрировали повышение этих показателей на ранних стадиях по сравнению с животными I группы. На 3-й день у животных II группы количество остеокластов и склеростин-положительных остеоцитов на 3-й и 20-й день было достоверно меньше, чем у животных I группы. Эти результаты предполагают, что симвастатин уменьшает потерю минеральной плотности большеберцовой, но не альвеолярной кости у крыс с диабетом 1-го типа с пародонтитом. Более того, ослабление потери минеральной плотности кости большеберцовой кости за счет симвастатина может быть связано с ингибированием образования остеокластов и снижением экспрессии склеростина [34].

В экспериментальной работе М.А. Bahammam и соавт. (2018) изучили взаимосвязь между концентрацией IL-6, TNF- α в жидкости десневой борозды, а также между применением висфатина и симвастатина у пациентов с диабетом и хроническим пародонтитом. На основании рентгенологической картины потери костного объема, уровней клинических симптомов, исследования глубины пародонтальных карманов и показателей критериев десны 80 амбулаторных больных поделили на 4 равные группы: I — здоровый пародонт, II — хронический пародонтит и диабет 2-го типа, III — хронический пародонтит, IV — хронический пародонтит и диабет 2-го типа с терапией симвастатином. Во II группе отмечено значительное повышение уровня IL-6, TNF- α и висфатина по сравнению с I и III группой. Пониженные уровни были замечены в IV группе. Положительная связь наблюдалась между пародонтальными показателями и концентрацией IL-6, TNF- α и висфатина. Альтерация тканей пародонта и диабет оказывают синергетическое влияние на повышение уровня воспалительных цитокинов. Симвастатин может быть полезен для улучшения состояния пародонта у пациентов с диабетом [35].

Лазерная терапия как вспомогательное средство при удалении зубного камня и выравнивании поверхности корней зуба (англ. — SRP, Scaling and Root Planing) в комбинации с симвастатином оценивалось в работе А.А. Swerts (2017). 180 крыс с пародонтитом в области первого моляра нижней челюсти разделили на 2 группы: I — пероральный прием полиэтиленгликоля; II — симвастатин перорально. Через 7 дней лигатура была удалена, а животных разделили на подгруппы в соответствии с методами дальнейших экспериментов: NT — без

лечения; SRP и орошение физиологическим раствором; SRP и лазерная терапия. 10 животных в каждой подгруппе были умерщвлены на 7-й, 15-й и 30-й день. Уровни окислительного стресса анализировали по выраженности трипептидглутатиона, малонового альдегида и карбонилированных белков. У животных II группы уровень трипептидглутатиона был выше, а малонового альдегида и карбонилированных белков ниже по сравнению с животными I группы. Рентгенологически во внутригрупповом анализе лазерная терапия показала меньшую потерю костной массы по сравнению с NT и SRP. Кроме того, более низкий уровень костной массы наблюдался у животных I группы, получавших лазеротерапию, по сравнению с SRP во II. В рамках этого исследования можно сделать вывод, что лазерная терапия была эффективна в качестве адъювантного лечения в группе SRP, защищающего от возникновения окислительной альтерации тканей, а также в комбинации с симвастатином для уменьшения потери альвеолярного отростка у экспериментально индуцированных крыс с пародонтитом [36].

В исследовании S.S. Martande и соавт. (2017) было проведено сравнение эффективности 1,2% аторвастатина и 1,2% симвастатина, в дополнение к SRP при лечении внутрикостных дефектов у пациентов с хроническим пародонтитом. 96 пациентов разделили на 3 группы в зависимости от методики лечения: SRP + аторвастатин, SRP + симвастатин и SRP + плацебо. Сравнивали пародонтальный индекс, индекс кровоточивости зубодесневой борозды, глубину пародонтальных карманов и относительный уровень прикрепления до SRP и через 3, 6 и 9 месяцев. Костные дефекты оценивали рентгенографически. Как аторвастатин, так и симвастатин показали значительное снижение глубины пародонтальных карманов и относительного уровня прикрепления, чем группа плацебо. Группа аторвастатина показала большее среднее снижение глубины пародонтальных карманов и среднего относительного уровня прикрепления по сравнению с группой симвастатина через 3, 6 и 9 месяцев. Кроме того, через 6 и 9 месяцев в группе аторвастатина наблюдали более значительное уменьшение глубины рентгенографического дефекта по сравнению с группой симвастатина (на 33,23 и 34,84% и на 30,39 и 32,15% соответственно). Аторвастатин привел к более заметному улучшению клинических параметров с более высокой долей уменьшения глубины рентгенографического дефекта по сравнению с симвастатином при лечении внутрикостных дефектов у пациентов с хроническим пародонтитом [37].

V.F. Santos и соавт. (2017) также провели оценку местных эффектов статинов в качестве адъювантов для лечения путем SRP заболеваний пародонта, индуцированных у крыс. У 90 крыс был индуцирован пародонтит с использованием хлопковой нити, помещенной в левый первый нижнечелюстной коренной зуб. После 7 дней индукции раздражитель был удален, и животных разделили на 3 группы: I — без обработки; II — SRP и орошение контрольным гелем; III — SRP и орошение

симвастатином. Из каждой группы через 7, 15 и 30 дней после обработки были умерщвлены 10 животных. Образцы биопсии десны обрабатывали для анализа экспрессии матричной металлопротеиназы 8 (ММР-8). Нижние челюсти крыс были удалены и подвергнуты рентгенографическим и лабораторным исследованиям. III группа показала значительно более низкую экспрессию ММР-8 и значительно меньшую потерю костной массы по сравнению с I и II группами на всех экспериментальных периодах. В рамках данного исследования можно сделать вывод, что местно применяемый статин был эффективен в качестве вспомогательного средства в комбинации с SRP у крыс с индуцированным заболеванием пародонта [38].

В исследовании S. Agarwal и соавт. (2016) изучена эффективность 1,2 мг симвастина на биоразлагаемом геле-носителе с контролируемым высвобождением в качестве дополнения к SRP. В общей сложности 60 участков с глубиной кармана ≥ 5 мм, по 2 от каждого из 30 пациентов после SRP, были разделены на 2 группы по методике лечения: I — плацебо субгингивально; II — симвастин. Клинические параметры были зафиксированы в начале исследования, а также через 1, 3 и 6 месяцев, включая пародонтальные индексы. Объем внутрикостных дефектов оценивали рентгенологически путем измерения вертикального размера (INFRA 1) и угла дефекта (INFRA 2) от исходного уровня до 6 месяцев. Все субъекты переносили препарат без осложнений. Лечение улучшило состояние пародонта в обеих группах, но наблюдалось значительное снижение PPD и INFRA 1 наряду с увеличением уровня клинического прикрепления и INFRA 2 во II группе. На одном участке было обнаружено неожиданное 5-миллиметровое уменьшение INFRA 1. Локальная доставка симвастина усиливает благоприятный эффект SRP, в плане уменьшения пародонтального кармана, увеличения уровня клинического прикрепления и восстановления

внутрикостного дефекта при заболеваниях пародонта [39].

H.S. Grover и соавт. (2016) также подчеркнули влияние симвастина, лекарственного средства снижающего уровень холестерина, на метаболизм кости и предположил сложное взаимодействие симвастина с метаболитами холестерина, гормонами, медиаторами воспаления и факторами роста, что оказывает непосредственное влияние на степень и тяжесть пародонтита. В исследовании проводилась оценка *in vivo* эффекта субгингивально доставленного геля симвастина (1,2 мг) в качестве местного средства на клинические параметры и на содержание IL-6, IL-8 и IL-10 в жидкости десневой борозды у пациентов с хроническим пародонтитом. Для этого 50 пациентов распределили по двум группам лечения: контрольную (скейлинг и полирование корней) и экспериментальную (скейлинг и полирование корней с нанесением геля симвастина). Биохимические и клинические параметры оценивали через 1 и 3 месяца. Симвастин оказал ингибирующее действие на провоспалительные цитокины IL-6, IL-8, и стимулирующее действие на противовоспалительные цитокины (IL-10) в жидкости десневой борозды пациентов с пародонтитом. Применение симвастина значительно улучшило все клинические параметры, кроме относительного уровня прикрепления. Таким образом, добавление симвастина дополнительно изменяет концентрацию цитокинов [40].

По итогам анализа литературы можно считать доказанным положительный пролиферативный эффект симвастина на МСК. В большинстве *in vitro* и *in vivo* исследований влияния симвастина на дифференцировку МСК, наблюдались различные сигнальные пути индукции дифференцировки МСК (табл. 1). Хотелось бы подчеркнуть дозависимый эффект применения симвастина (табл. 2). В большинстве исследований, описанных в данном обзоре, использованы различные дозы симвастина. Некоторые авторы считают дозировку больше 1 мкмоль/л токсичной, а также приводящей к ингибированию дифференцировки МСК, с другой стороны, некоторые считают 5 мкмоль/л наиболее приемлемой дозировкой. Авторы, рассматривающие предположительные пути дифференцировки МСК и влияния симвастина на них, пользовались критерием генетической экспрессии основных костно-морфогенетических генов и белков: RUNX2, BMP2, остеокальцина, щелочной фосфатазы, остеопротегерина.

Таблица 1. Пути дифференцировки МСК при воздействии симвастина

[Table 1. Differentiation pathways of MSCs under the influence of simvastatin]

Источник	Путь дифференцировки
Tai I.C. и соавт., 2015 [25]	RhoA
Bing W. и соавт., 2016 [32]	PI3K/АКТ
Zhang M. и соавт., 2018 [30]	Wnt/ β -катенин
Shao P.L. и соавт., 2019 [25]	Интегрин- $\alpha 5$

Таблица 2. Перспективные дозировки симвастина для дифференцировки МСК

[Table 2. Promising dosages of simvastatin for MSC differentiation]

Источник	Концентрация, мкмоль/л
Both T. и соавт., 2017 [31]	<1,0
Zhang M. и соавт., 2018 [30]	0,0003
Nantavisai S. и соавт., 2019 [23]	0,001
Babakhani A. и соавт., 2019 [24]	5,0

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре литературы также рассматривались экспериментальные работы влияния симвастина на заболевания пародонта. Удаление бактериального налета и субгингивальная доставка симвастина значительно модулируют хемокины, присутствующие в жидкости десневой борозды. Симвастин независимо от своего эффекта снижения уровня холестерина подавляет прогрессирование местных воспалительных

проявлений посредством ингибирования медиаторов воспаления TNF- α и TNFR1, IL-6. Убыль костной ткани при пародонтите — сложный и нерешенный до конца вопрос современной хирургической стоматологии. В данном обзоре литературы описаны несколько работ по стабилизации убыли костной ткани при пародонтите при применении комбинированных методов лечения (SRP, лазерная терапия) совместно с симвастатином. Авторы работ связывают данный эффект стабилизацией остеокластической резорбции. Клинически критериями оценки большинства исследований являлись концентрации трипептидглутатиона, малонового альдегида и карбонилированных белков, уровень костной массы,

пародонтальный индекс, индекс кровоточивости зубодесневой борозды, а также результаты компьютерной томографии. Симвастатин показывает многообещающую роль в лечении пародонтита, а также регенерации костной ткани при использовании совместно МСК и другими методами терапии.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Поступила/Accepted on: 18.01.2021

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

.....

- 1. Мураев А.А., Иванов С.Ю., Ивашкевич С.Г., Горшенев В.Н., Телешев А.Т., Кибардин А.В., Кобец К.К., Дубровин В.К.** Органотипичные костные имплантаты — перспектива развития современных остеопластических материалов. — *Стоматология*. — 2017; 3: 36—9
[Murav A.A., Ivanov S.Y., Ivashkevich S.G., Gorshenev V.N., Teleshov A.T., Kibardin A.V., Kobets K.K., Dubrovin V.K. Orthotopic bone implants for bone regeneration. — *Stomatology*. — 2017; 3: 36—9 (In Russ.)]. **eLIBRARY ID: 29439300**
- 2. Мураев А.А., Гажва Ю.В., Ивашкевич С.Г., Рябова В.М., Короткова Ю.А., Семенова Ю.А., Меуку И.Н., Файзуллин Р.Л., Иванов С.Ю.** Новый подход к объемной реконструкции сложных дефектов альвеолярной кости. — *Современные технологии в медицине*. — 2017; 2: 37—45
[Murav A.A., Gajhva Y.V., Ivashkevich S.G., Riabova V.M., Korotkova N.L., Semyonova Y.A., Metsuku I.N., Faizullin R.L., Ivanov S.Y. A novel approach to alveolar bone complex defects 3D reconstruction. — *Modern Technologies in Medicine*. — 2017; 2: 37—45 (In Russ.)]. **eLIBRARY ID: 29863595**
- 3. Lin T.-K., Chou P., Lin C.-H., Hung Y.-J., Jong G.-P.** Long-term effect of statins on the risk of new-onset osteoporosis: A nationwide population-based cohort study. — *PLoS One*. — 2018; 13 (5): e0196713. **PMID: 29723231**
- 4. Wei W., Schwaid A.G., Wang X., Wang X., Chen S., Chu Q., Saghatelian A., Wan Y.** Ligand Activation of ER α by Cholesterol Mediates Statin and Bisphosphonate Effects. — *Cell Metab*. — 2016; 23 (3): 479—91. **PMID: 26777690**
- 5. Soares E.A., Novaes R.D., Nakagaki W.R., Fernandes G.J.M., Garcia J.A.D., Camilli J.A.** Metabolic and structural bone disturbances induced by hyperlipidic diet in mice treated with simvastatin. — *Int J Exp Pathol*. — 2015; 96 (4): 261—8. **PMID: 26175225**
- 6. Şipoş R.S., Fehete R., Chelcea R.I., Moldovan D., Pap Z., Pávai Z., Demco D.E.** Ovariectomized rats: femur treated with fibrates and statins. Assessment of pore-size distribution by $^1\text{H-NMR}$ relaxometry. — *Rom J Morphol Embryol*. — 2015; 56 (2 Suppl): 743—52. **PMID: 26429167**
- 7. Tan J., Yang N., Fu X., Cui Y., Guo Q., Ma T., Yin X., Leng H., Song C.** Single-dose local simvastatin injection improves implant fixation via increased angiogenesis and bone formation in an ovariectomized rat model. — *Med Sci Monit*. — 2015; 21: 1428—39. **PMID: 25982481**
- 8. Suzuki A., Ogata K., Yoshioka H., Shim J., Wassif C.A., Porter F.D., Iwata J.** Disruption of Dhcr7 and Insig1/2 in cholesterol metabolism causes defects in bone formation and homeostasis through primary cilium formation. — *Bone Res*. — 2020; 8 (1): 1. **PMID: 33384405**
- 9. Li Y., Xian M., Yang B., Ying M., He Q.** Inhibition of KLF4 by Statins reverses adriamycin-induced metastasis and cancer stemness in osteosarcoma cells. — *Stem Cell Reports*. — 2017; 8 (6): 1617—1629. **PMID: 28552603**
- 10. Kamel W.A., Sugihara E., Nobusue H., Yamaguchi-Iwai S., Onishi N., Maki K., Fukuchi Y., Matsuo K., Muto A., Saya H., Shimizu T.** Simvastatin-Induced Apoptosis in Osteosarcoma Cells: A Key Role of RhoA-AMPK/p38 MAPK Signaling in Antitumor Activity. — *Mol Cancer Ther*. — 2017; 16 (1): 182—92. **PMID: 27799356**
- 11. Sørensen A.L., Kallenbach K., Hasselbalch H.C.** A remarkable hematological and molecular response pattern in a patient with polycythemia vera during combination therapy with simvastatin and alendronate. — *Leuk Res Rep*. — 2016; 6: 20—3. **PMID: 27489765**
- 12. Horecka A., Hordyjewska A., Blicharski T., Kocot J., Żelazowska R., Lewandowska A., Kurzepa J.** Simvastatin Effect on Calcium and Silicon Plasma Levels in Postmenopausal Women with Osteoarthritis. — *Biol Trace Elem Res*. — 2016; 171 (1): 1—5. **PMID: 26858096**
- 13. Lin C.-P., Huang P.-H., Lai C.F., Chen J.-W., Lin S.-J., Chen J.-S.** Simvastatin attenuates oxidative stress, NF- κ B activation, and artery calcification in LDLR $^{-/-}$ mice fed with high fat diet via down-regulation of tumor necrosis factor- α and TNF receptor 1. — *PLoS One*. — 2015; 10 (12): e0143686. **PMID: 26625143**
- 14. Snarska A., Wysocka D., Rytel L.** Effect of Simvastatin on Thrombopoiesis in Porcine Bone Marrow. — *J Vet Res*. — 2019; 63 (1): 117—121. **PMID: 30989143**
- 15. Snarska A., Wysocka D., Rytel L., Gonkowski S., Pawelec H., Sobiech P.** Simvastatin-induced Changes in the Leukocytic System of Porcine Bone Marrow. — *J Vet Res*. — 2018; 62 (3): 329—33. **PMID: 30584612**
- 16. Mirza Z.B., Hu S., Amorosa L.F.** Bone scintigraphy of severe hypercalcemia following simvastatin induced rhabdomyolysis. — *Clin Cases Miner Bone Metab*. — 2016; 13 (3): 257—61. **PMID: 28228795**
- 17. Yamanaka J.S., Ribeiro K.E.C., Yanagihara G.R., Shimanaka A.C., de Oliveira Penoni Á.C.** Effects of simvastatin associated with exercise on the mechanical resistance of muscle and bone in rats. — *Rev Bras Ortop*. — 2018; 53 (3): 287—92. **PMID: 29892578**
- 18. Mundy G., Garrett R., Harris S., Chan J., Chen D., Rossini G., Boyce B., Zhao M., Gutierrez G.** Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. — *Science*. — 1999; 286 (5446): 1946—9. **PMID: 10583956**

19. Gupta S., Fabbro M.D., Chang J. The impact of simvastatin intervention on the healing of bone, soft tissue, and TMJ cartilage in dentistry: a systematic review and meta-analysis. — *Int J Implant Dent.* — 2019; 5 (1): 17. PMID: 30963362
20. Dianat O., Mashhadiabbas F., Ahangari Z., Saedi S., Motamedian S.R. Histologic comparison of direct pulp capping of rat molars with MTA and different concentrations of simvastatin gel. — *J Oral Sci.* — 2018; 60 (1): 57–63. PMID: 29479026
21. Volkov A.V., Muraev A.A., Zharkova I.I., Voinova V.V., Akoulina E.A., Zhuikov V.A., Khaydapova D.D., Chesnokova D.V., Menshikh K.A., Dudun A.A., Makhina T.K., Bonartseva G.A., Asfarov T.F., Stamboliev I.A., Gazhva Y.V., Ryabova V.M., Zlatev L.H., Ivanov S.Y., Shaitan K.V., Bonartsev A.P. Poly(3-hydroxybutyrate)/hydroxyapatite/alginate scaffolds seeded with mesenchymal stem cells enhance the regeneration of critical-sized bone defect. — *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* — 2020; 114: 110991. PMID: 32994018
22. Мураев А.А., Бонарцев А.П., Гажва Ю.В., Рябова В.М., Волков А.В., Жаркова И.И., Стамболиев И.А., Кузнецова Е.С., Жуйков В.А., Мышкина В.Л., Махина Т.К., Бонарцева Г.А., Яковлев С.Г., Кудряшова К.С., Воинова В.В., Миронов А.А., Шайтан К.В., Гажва С.И., Иванов С.Ю. Разработка и доклинические исследования ортотопических костных имплантатов на основе гибридной конструкции из поли-3-оксибутирата и альгината натрия. — *Современные технологии в медицине.* — 2016; 4: 42–50 [Muraev A.A., Bonartsev A.P., Gazhva Y.V., Riabova V.M., Volkov A.V., Zharkova I.I., Stamboliev I.A., Kuznetsova E.S., Zhuikov V.A., Myshkina V.L., Mahina T.K., Bonartseva G.A., Yakovlev S.G., Kudryashova K.S., Voinova V.V., Mironov A.A., Shaitan K.V., Gazhva S.I., Ivanov S.Y. Development and pre-clinical studies of orthotopic bone implants based on a hybrid construction from poly(3-hydroxybutyrate) and sodium alginate. — *Modern Technologies in Medicine.* — 2016; 4: 42–50 (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 28290632
23. Nantavisai S., Rodprasert W., Pathanachai K., Wikanran P., Kitcharoenthaworn P., Smithiwong S., Archasappawat S., Sawangmake C. Corrigendum to «Simvastatin enhances proliferation and pluripotent gene expression by canine bone marrow-derived mesenchymal stem cells (cBM-MSCs) in vitro» [*Heliyon* 5, (10), (October 2019), e02663]. — *Heliyon.* — 2019; 5 (11): e02805. PMID: 31844731
24. Babakhani A., Hashemi P., Ansari J.M., Ramhormozi P., Nobakht M. In vitro Differentiation of Hair Follicle Stem Cell into Keratinocyte by Simvastatin. — *Iran Biomed J.* — 2019; 23 (6): 404–11. PMID: 31104417
25. Shao P.-L., Wu S.-C., Lin Z.-Y., Ho M.-L., Chen C.-H., Wang C.-Z. Alpha-5 integrin mediates simvastatin-induced osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells. — *Int J Mol Sci.* — 2019; 20 (3): 506. PMID: 30682874
26. Zanette D.L., Lorenzi J.C.C., Panepucci R.A., Palma P.V.B., Dos Santos D.F., Prata K.L., Silva W.A. jr. Simvastatin modulates mesenchymal stromal cell proliferation and gene expression. — *PLoS One.* — 2015; 10 (4): e0120137. PMID: 25874574
27. Wu R., Su N., Zhang Z., Jia F. Treatment of Moyamoya disease by multipoint skull drilling for indirect revascularization combined with mobilization of autologous bone marrow stem cells. — *Genet Mol Res.* — 2015; 14 (3): 7519–28. PMID: 26214430
28. Tai I.-C., Wang Y.-H., Chen C.-H., Chuang S.-C., Chang J.-K., Ho M.-L. Simvastatin enhances Rho/actin/cell rigidity pathway contributing to mesenchymal stem cells' osteogenic differentiation. — *Int J Nanomedicine.* — 2015; 10: 5881–94. PMID: 26451103
29. Jahromi G.P., Shabanzadeh A.P., Hashtjini M.M., Sadr S.S., Vani J.R., Sarshoori J.R., Charish J. Bone marrow-derived mesenchymal stem cell and simvastatin treatment leads to improved functional recovery and modified c-Fos expression levels in the brain following ischemic stroke. — *Iran J Basic Med Sci.* — 2018; 21 (10): 1004–12. PMID: 30524673
30. Zhang M., Bian Y.-Q., Tao H.-M., Yang X.-F., Mu W.-D. Simvastatin induces osteogenic differentiation of MSCs via Wnt/ β -catenin pathway to promote fracture healing. — *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* — 2018; 22 (9): 2896–905. PMID: 29771446
31. Both T., de Peppel H.J., Zillikens M.C., Koedam M., Leeuwen J.P.T.M., Hagen P.M., Daele P.L.A., Eerden B.C.J. Hydroxychloroquine decreases human MSC-derived osteoblast differentiation and mineralization in vitro. — *J Cell Mol Med.* — 2018; 22 (2): 873–82. PMID: 28975700
32. Bing W., Pang X., Qu Q., Bai X., Yang W., Bi Y., Bi X. Simvastatin improves the homing of BMSCs via the PI3K/AKT/miR-9 pathway. — *J Cell Mol Med.* — 2016; 20 (5): 949–61. PMID: 26871266
33. Xu X., Chen H., Zhang X., Zhai Z., Liu X., Qin A., Lu E. Simvastatin prevents alveolar bone loss in an experimental rat model of periodontitis after ovariectomy. — *J Transl Med.* — 2014; 12: 284. PMID: 25269614
34. Kim A.R., Kim J.-H., Kim A., Sohn Y., Cha J.-H., Bak E.-J., Yoo Y.-J. Simvastatin attenuates tibial bone loss in rats with type 1 diabetes and periodontitis. — *J Transl Med.* — 2018; 16 (1): 306. PMID: 30413166
35. Bahammam M.A., Attia M.S. Effects of systemic Simvastatin on the concentrations of Visfatin, Tumor Necrosis Factor- α , and Interleukin-6 in gingival crevicular fluid in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. — *J Immunol Res.* — 2018; 2018: 8481735. PMID: 30186882
36. Swerts A.A., Santos B.F.E., Bruzadelli S.R., Brigagão M.R.P.L., de Lima D.C., Fernandes L.A. Treatment of experimental periodontal disease by laser therapy in simvastatin-modified rats. — *J Appl Oral Sci.* — 2017; 25 (4): 387–395. PMID: 28877277
37. Martande S.S., Kumari M., Pradeep A.R., Singh S.P., Suke D.K. 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 Prospect.* — 2017; 11 (1): 18–25. PMID: 28413591
38. Santos B.F.E., Souza E.Q.M., Brigagão M.R.P.L., de Lima D.C., Fernandes L.A. Local application of statins in the treatment of experimental periodontal disease in rats. — *J Appl Oral Sci.* — 2017; 25 (2): 168–76. PMID: 28403357
39. Agarwal S., Chaubey K.K., Chaubey A., Agarwal V., Madan E., Agarwal M.C. Clinical efficacy of subgingivally delivered simvastatin gel in chronic periodontitis patients. — *J Indian Soc Periodontol.* — 2016; 20 (4): 409–16. PMID: 28298823
40. Grover H.S., Kapoor S., Singh A. Effect of topical simvastatin (1.2 mg) on gingival crevicular fluid interleukin-6, interleukin-8 and interleukin-10 levels in chronic periodontitis — A clinicobiochemical study. — *J Oral Biol Craniofac Res.* — 2016; 6 (2): 85–92. PMID: 27195204