

Использование препаратов статинового ряда в медицинской практике. Обзор литературы

К. М. Салех¹, А. А. Мураев¹, С. Ю. Иванов^{1, 2}, А. А. Долгалева³, А. П. Бонартцев⁴

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)», Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», Министерства здравоохранения РФ, Ставрополь, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Симvastатин – препарат из группы статинов, используемый для клинического контроля гиперхолестеринемии. За последние десятилетия неуклонно растет количество исследований о возможностях симvastатина, во многом превосходящих эффект снижения уровня холестерина в крови. Активно исследуется использование симvastатина в области регенерации костной ткани, а также его способность, связанная со снижением воспалительного ответа.

Цель обзора: рассмотреть современные представления о симvastатине и изучить его плеiotропные эффекты.

Материалы и методы. Произведен анализ научных публикаций в электронных базах данных eLIBRARY, PubMed и Google Scholar (статьи, метаанализы, систематические обзоры) за временной интервал с 2015 по 2022 г.г. Включены материалы, содержащие информацию о гипоcholesterинемической активности симvastатина и его механизма действия, использование симvastатина в пародонтологической практике, а также остеoиндуктивное действие симvastатина и его использование в костной инженерии.

Результаты. В ходе обзора было рассмотрено 83 статьи, из которых после анализа литературы было отобрано 53 статьи.

Заключение. Исходя из проанализированных данных, можно сделать вывод о многогранности эффектов симvastатина. Доказана его противовоспалительная активность путем ингибирования интерлейкинов и медиаторов воспаления, участие в регенерации костной ткани посредством экспрессии генов и стимуляции дифференцировки остеобластных клеток.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: симvastатин, пародонтит, костная регенерация, тканевая инженерия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of statin drugs in medical practice. Literature review

K. M. Salekh¹, A. A. Muraev¹, S. Y. Ivanov^{1, 2}, A. A. Dolgalev³, A. P. Bonartsev⁴

¹ «Peoples' Friendship University of Russia» (RUDN University), Moscow, Russian Federation

² «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ «Stavropol State Medical University», Stavropol, Russian Federation

⁴ «Lomonosov Moscow State University», Moscow, Russian Federation

SUMMARY

Relevance. Simvastatin is a statin drug used for the clinical control of hypercholesterolemia. Over the past decades, there has been a steady increase in the number of studies on the possibilities of simvastatin, in many respects superior to the effect of lowering blood cholesterol levels. The use of simvastatin in the field of bone tissue regeneration, as well as its ability to reduce the inflammatory response, is being actively investigated. The purpose of the review: to consider modern ideas about simvastatin and to study its pleiotropic effects.

Materials and methods. The analysis of scientific publications in the electronic databases eLIBRARY, PubMed and Google Scholar (articles, meta-analyses, systematic reviews) for the time interval from 2015 to 2022 was carried out. Materials containing information on the hypocholesterolemic activity of simvastatin and its mechanism of action, the use of simvastatin in periodontal practice, as well as the osteoinductive effect of simvastatin and its use in bone engineering are included.

Results. The review reviewed 83 articles, from which 53 articles were selected after reviewing the literature.

Conclusion. Based on the analyzed data, it can be concluded that the effects of simvastatin are multifaceted. Its anti-inflammatory activity has been proven by inhibiting interleukins and inflammatory mediators, participation in bone tissue regeneration by gene expression and stimulation of osteoblast cell differentiation.

KEYWORDS: simvastatin, periodontitis, bone regeneration, tissue engineering.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

Статины – класс низкомолекулярных препаратов, используемых для клинического контроля гиперхолестеринемии [1].

Уже более 30 лет традиционно применяются у больных с повышенным уровнем холестерина, а также сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности атеросклерозом [2].

Одним из широко используемых препаратов, обладающим гипохолестеринемическим свойством, является – симвастатин [3]. Симвастатин представляет собой пероральный ингибитор 3-гидрокси-3-метилглутарил-ко-фермента А редуктазы (ГМГ-КоА редуктаза) ключевого фермента в синтезе холестерина. Для того чтобы понять, каким образом происходит снижение холестерина, необходимо разобрать механизм действия, состоящего из многоступенчатого пути. Механизм основан на конкурентном ингибировании ГМГ-КоА редуктазы в печени. При этом ингибирование является обратимым и дозозависимым. Посредством биосинтеза ГМГ-КоА редуктазы происходит образование мевалоновой кислоты, а последующие реакции приводят к уменьшению внутриклеточного холестерина. Симвастатин действует на стадии ограничения скорости мевалонатного пути, снижает синтез эндогенного холестерина и увеличивает клиренс липопротеинов низкой плотности, способствуя экспрессии рецепторов липопротеинов низкой плотности, главным образом в гепатоцитах [4, 5].

Однако в последнее время ученые выявили все больше доказательств того, что статины оказывают действия, намного превосходящее эффект снижения уровня холестерина. Симвастатин обладает плеiotропными эффектами, не ограничиваясь антиатеросклеротическими и гиполипидемическими свойствами. Ему присущи противовоспалительные, антиоксидантные, иммуномодулирующие и остеиндуктивные действия, нашедшие свое применение в различных областях медицины [6, 7].

Во многих исследованиях доказано, что симвастатин снижает риск переломов костей за счет интенсификации костеобразования и торможения резорбции костной ткани [8]. Ввиду неуклонного роста потребности в создании костнопластических материалов для замещения врожденных/приобретенных дефектов челюстей, статины активно включают в материалы для воссоздания заменителей кости с улучшенными остеиндуктивными свойствами [9].

Также доказано противовоспалительное действие статинов, направленное как на заболевания хронического воспалительного типа, так и к тем, при которых нарушен костный метаболизм, путем ингибирования провоспалительных цитокинов [10, 11]. Все это подводит научные исследования к рассмотрению симвастатина – нечто большего, чем препарата, снижающего уровень холестерина.

Противовоспалительное действие симвастатина в лечении пародонтита

Пародонтит – хроническое многофакторное воспалительное заболевание, инициированное пародонтальными патогенами с последующим формированием биопленки, характеризующееся прогрессирующей деструкцией зубодесневой альвеолярного аппарата, включая периодонтальную связку и альвеолярную кость [12, 13]. Заболевания пародонта являются одним из наиболее распространенных заболеваний во всем мире, которым страдают 80% взрослого населения старше 65 лет [14]. Исходя из распространенности, а также высокой склонности к прогрессированию,

заболевания пародонта относятся к числу актуальных проблем современной медицины, что обуславливает научный поиск новых методов лечения [15, 16].

Одним из клинических методов лечения пародонтита по-прежнему остается удаление зубного налета с последующим местным или системным применением антибиотиков для снижения бактериальной нагрузки. Известно, что длительное применение антибиотиков вызывает лекарственную устойчивость и не способствует восстановлению поврежденной периодонтальной кости. Альтернативные фармакологические методы лечения, включающие антисептики, пробиотики и нестероидные противовоспалительные препараты, демонстрируют лишь скромную эффективность при лечении [17, 18]. Очевидно, что все эти факторы обуславливают всю большую потребность в разработке новых, более эффективных методов лечения пародонтита и связанных с ним патологиях.

Как уже подчеркивалось ранее, симвастатин обладает противовоспалительным свойством, что нашло свое применение в клинических исследованиях, заключающихся в поиске терапии при лечении заболеваний пародонта. Механизм противовоспалительного действия симвастатина заключается в способности подавлять миграцию и хемотаксис нейтрофилов, снижении межклеточной адгезии в моноцитах и макрофагах [19]. Статины проявляют противовоспалительные свойства и ингибируют действие провоспалительных цитокинов. Противовоспалительное действие статинов связывают с их способностью ингибировать ГМГ-КоА-редуктазу с активацией мевалонатного пути и последующим снижением изопренилированных и геранилгеранилированных белков и, в частности, Ras пренилирование [20]. Ингибирование Ras, индуцированное статинами, снижает активность ядерного фактора транскрипции κB (NF- κB с англ. Nuclear Factor κ B), который участвует в широком спектре воспалительных путей и в образовании активных форм кислорода. Также путем ингибирования NF- κB происходит снижение экспрессии цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-8 (IL-8) как *in vitro*, так и *in vivo* [21, 22].

Кроме того, сообщается, что симвастатин является мощным противомикробным агентом, воздействующим на *A. actinomycetemcomitans* и *P. gingivalis* – главными патогенами в развитии пародонтита [23, 24]. Механизмы антибактериального действия статинов малоизучены, однако полагают, что основой его является влияние на рост бактерий, ингибирование выхода бактерий из фagosом и препятствие процессу образования биопленки микроорганизмами в сочетании с активацией противовоспалительных механизмов [25, 26]. Это объясняется тем, что холестерин является неотъемлемым компонентом, необходимым бактериям для поддержания целостности их мембран. Статины могут противодействовать бактериям, ингибируя промежуточное звено в пути биосинтеза изопrenoидов, необходимое для стабильности мембран, которое замещается холестерином и защищает бактерии от токсического действия статинов. Следовательно, статины ингибируют рост бактерии напрямую и путем снижения содержания доступного холестерина, необходимого

для роста и защиты бактерий. Такие эффекты могут быть связаны с разрушением структур тейхоевой кислоты, снижающим образование биопленки [20].

Благодаря этим уникальным свойствам статины рассматриваются как потенциальные кандидаты для лечения воспалительных заболеваний в сочетании с восстановлением костной ткани [27].

Эффективность данных свойств подтверждается экспериментальными и клиническими испытаниями. Так, в исследовании М. Kaminska и соавт. (2019) оценивали влияние симвастатина на рост бактерий, проводя тестирование на планктонных монокультурах и мультибактериальных биопленках. Последние состояли из пяти микробных видов: *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinomyces naeslundii*, *Tannerella forsythia*, *Streptococcus gordonii*, ассоциированных с дисбактериозом микробиоты полости рта, лежащим в основе возникновения пародонтита. В ходе исследования симвастатин эффективно ингибировал рост *P. gingivalis* и значительно снижал кумулятивную бактериальную нагрузку в развивающихся и установившихся биопленках. Симвастатин эффективно снизил количество *P. gingivalis* более чем в 1300 раз в сравнении с контрольной группой. Эти данные свидетельствуют о том, что аналогичные эффекты на бактериальный состав зубного налета могут возникать *in vivo* у пациентов, принимающих статины, что приводит к сдвигу микробиома полости рта от дисбиотического к более гомеостатическому. Данные этого исследования подчеркивают высокоэффективное действие симвастатина в отношении *P. gingivalis*, что позволяет рассматривать его как потенциальное дополнительное средство лечения пародонтита [28].

В другой работе G. Gunjiganur и соавт. (2017) проводили исследование оценки влияния геля-носителя симвастатина на уровни IL-6 и IL-8 в жидкости десневой борозды у пациентов с хроническим пародонтитом в дополнение к скейлингу и полировке корней (TSRP с англ. Tooth Scaling and Root Planing). 46 пациентов с хроническим пародонтитом были разделены на две группы: I группе проводили лечение TSPR, II группе проводили лечение TSPR с последующим применением геля-носителя симвастатина. Клинические параметры (индекс зубного налета, индекс кровоточивости борозды, глубина кармана при зондировании и др.) были зафиксированы на исходном уровне (0 день) и на 45-й день в обеих группах. Собранные образцы анализировали на уровни IL-6 и IL-8 с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. В результате обе группы показали значительное снижение всех показателей клинических параметров по сравнению с исходными значениями. Однако большее снижение наблюдалось во II группе, включая значительное ингибирующее действие на IL-6 и IL-8. Данное исследование показало действие симвастатина как эффективного местного лекарственного средства для лечения хронического пародонтита [29].

Целью исследования А. Swerts и соавт. (2017) было оценить низкоинтенсивную лазерную терапию (LLLT с англ. Low-Intensity Laser Therapy) в качестве адъювантной терапии TSPR для лечения индуцированного

пародонтита у крыс, получавших симвастатин. 180 крыс были разделены на две группы: 1 группа – пероральный прием полиэтиленгликоль (носитель); 2 группа – пероральный прием симвастатина. Пародонтит был индуцирован в обеих группах в области первого моляра нижней челюсти. Животные были разделены на подгруппы в соответствии с методиками последующего воздействия: WT (с англ. Without Treatment) без лечения, TSPR скейлинг и шлифовка корней с последующим орошением солевым раствором и LILT + TSPR. Животных подвергли эвтаназии через 7, 15 и 30 дней. Образцы ткани десны обрабатывали для анализа окислительного повреждения ткани и рентгенологического анализа. В результате экспериментального исследования рентгенологически животные в подгруппе LILT + TSPR показали более низкую потерю костной массы по сравнению с подгруппой WT и TSPR во все сроки эксперимента. Наиболее низкий уровень костной массы наблюдался у животных 1-ой группы по сравнению с лечением TSPR во 2-ой группе во все сроки эксперимента. В рамках данного исследования можно сделать вывод, что LILT была эффективна в качестве адъювантной терапии TSPR, уменьшающей потерю альвеолярной кости экспериментально индуцированного пародонтита, у крыс получавших симвастатин [30].

Остеоиндуктивное действие симвастатина и его влияние на клеточную дифференцировку

Врожденные заболевания, инфекции, травмы и новообразования способствуют образованию костных дефектов, являющихся серьезной проблемой в медицине и, в частности, в стоматологии [31]. До сих пор именно аутотрансплантату присуждено звание «золотого стандарта» костной регенерации с точки зрения остеогенеза и присущих ему свойств остеокондукции и остеоиндукции [32, 33]. Однако даже у «золотого стандарта» есть свои недостатки, выражающиеся в болезненности донорского участка и необходимости двух оперативных вмешательств [34]. На сегодняшний день ни один из костнопластических материалов не способен по своим свойствам быть приравненным к аутотрансплантату, в связи с чем исследования в медицине не стоят на месте и научный поиск направлен на разработку альтернативных биоматериалов для восстановления кости [35].

Стратегии тканевой инженерии перспективно развиваются в направлении разработки новых биологических заменителей кости, а фармакологические подходы приобрели популярность благодаря своему удобству и выгодной экономической эффективности при применении с другими методами трансплантации [36]. Симвастатин – фармакологический препарат, являющийся основным изучаемым препаратом в инженерии костной ткани на предмет его остеопромоторных свойств [37, 38].

Еще в 1999 году эффекты симвастатина, способствующие стимуляции остеобластов, были отмечены революционной работой G. Mundy и соавторов. Они сообщили, что симвастатин способен стимулировать регенерацию кости и способствовать ее формированию в модели дефекта свода черепа у мышей [39].

Симвастатин – ингибитор ГМК-КоА редуктазы индуцирует экспрессию генов костного морфогенетического белка-2 (BMP-2 с англ. Bone Morphogenic Protein-2) путем активации промоторной области. Симвастатин способствует дифференцировке остеобластов из стволовых клеток за счет увеличения экспрессии гена остеональцина. Кроме того, он влияет на выработку активатора рецептора NF-κB и остеопротегрина фибробластами десен человека, способствуя катаболизму кости в невоспалительных условиях [40–42]. Симвастатин также ингибирует резорбцию костей за счет снижения экспрессии устойчивой к тарtrate кислой фосфатазы (TRAP с англ. Tartrate Resistant Acid Phosphatase) и катепсина К. Это ингибирует слияние клеток-предшественников остеокластов и снижает остеокластогенез [43]. Сообщается об его эффективности в регенерации тканей в целом благодаря его способности стимулировать нарушенный лимфогенез. Роль лимфатических сосудов заключается в дренировании богатой белком лимфы из внеклеточного матрикса для поддержания нормального давления в тканях, что позволяет нормально протекать иммунному ответу. Следовательно, это помогает уменьшить воспаление и вероятность любой микробной инфекции [44]. Симвастатин, помимо увеличения экспрессии BMP-2 способствует ангиогенезу за счет увеличения экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF с англ. Vascular Endothelial Growth Factors) дозозависимым образом, что представляет важный научный интерес в терапии регенерации кости. Таким образом, молекула, способствующая эндогенному производству BMP-2 и VEGF, может быть ценной для области тканевой инженерии [45].

Множество исследований указывают на плеiotропные эффекты симвастатина на костный метаболизм. С одной стороны, симвастатин может индуцировать экспрессию генов BMP-2 и VEGF, чтобы стимулировать дифференцировку остеобластных клеток. С другой стороны, симвастатин может снижать экспрессию TRAP и катепсина К, предотвращая слияние предшественников остеокластов, и уменьшать количество активных остеокластов для ингибирования резорбции кости [46, 47].

Симвастатин представляет собой анионный липофильный препарат с низкой биодоступностью при пероральном приеме. Следует учитывать то, что пероральное введение симвастатина приводит к повышенному накоплению в печени, где он превращается в активную форму дигидроксикислоты. Он подвергается значительному метаболизму, что приводит к очень низкой системной доступности [48]. Системная доставка симвастатина показала противоречивые результаты при обычных дозах с небольшим накоплением препарата в костях. Исследования на животных и клинические исследования показали, что высокие пероральные дозы симвастатина для преодоления высокого печеночного метаболизма и нацеливания на костную ткань могут быть полезными, но сопутствующие недостатки включают нежелательные побочные эффекты и индуцированную печеночную и почечную недостаточность [49].

Исходя из этого, при пероральном приеме симвастатина невозможно достичь желаемого эффекта костеобразования. Однако во многих исследованиях было обнаружено,

что местное введение симвастатина увеличивает как остеогенез, так и ангиогенез. Необходимо отметить, что для применения симвастатина местно требуется подходящий носитель – скаффолд, чтобы обеспечить его контролируемое высвобождение, тем самым предотвращая взрывное высвобождение, деградацию лекарственного средства и обострение воспалительных реакций [50]. Также нельзя оставить без внимания тот факт, что основной риск локального введения симвастатина – это рабдомиолиз, в связи с чем его количество должно быть контролируемо [51].

Благодаря этим новым результатам продолжают исследования по внесению симвастатина в костнопластические материалы и мембраны.

Так, в исследовании S. Swati и соавт. (2021) было направлено на проверку биосовместимости мембраны для направленной регенерации тканей на основе полимолочной и гликолевой кислот (ПМГК) пропитанной симвастатином, для обеспечения доставки лекарственного средства вблизи костных дефектов и гистологической оценки регенеративного потенциала мембраны. В исследовании участвовали 24 взрослые крысы линии Wistar. Крысы были разделены на три подгруппы: подгруппа А – плацебо-контроль; подгруппа Б – ПМГК без симвастатина; подгруппа С – ПМГК с симвастатином. Интервалы рентгенологического исследования составляли 10 дней, 1 и 3 месяца, а гистологическая оценка – 1, 3 и 6 месяцев. Содержание симвастатина было равномерно распределено во всех приготовленных мембранах и было эквивалентно 1 мг/см². Мембрана с содержанием симвастатина продемонстрировала равномерное высвобождение лекарственного средства, отличные механические свойства и биосовместимость. Модели крыс в группе С показали лучшее формирование костной ткани рентгенографически и гистологически [52].

В экспериментальном исследовании X. Rongyao и соавт. (2018) проводили оценку влияния симвастатина на ускорение остеоинтеграции имплантатов за счет увеличения количества и качества костной ткани. Трехмесячным самцам крыс линии Sprague-Dawley была проведена операция имплантации в полости рта в соответствии с протоколом исследования. После операции 30 крыс были случайным образом разделены на три группы. 1 – контрольная группа; 2 – группа перорального приема симвастатина, получавшая пероральное введение симвастатина в дозе 25 мг/кг; 3 – группа местного применения, которой ежедневно вводили симвастатин в дозе 0,8 мг/0,05 мл вокруг имплантата. Крысам провели эвтаназию через 2 и 4 недели после операции. В исследовании было обнаружено, что симвастатин значительно повышал уровень аутофагии стволовых клеток костного мозга (СККМ) челюстного происхождения и уменьшал выработку активных форм кислорода в неблагоприятных условиях. Симвастатин способствовал остеогенной дифференцировке СККМ посредством усиленной аутофагии. Кроме того, симвастатин ингибировал резорбционную активность остеокластов. На крысиной модели остеоинтеграции орального имплантата было обнаружено, что локальная инъекция симвастатина показала большее новообразование кости

на границе кость-имплантат по сравнению с таковым при пероральном введении. Гистоморфометрический анализ и микро-КТ также показали, что симваостатин способствует остеоинтеграции имплантатов. Примечательно, что меньшее количество активированных остеокластов наблюдалось в области остеоинтеграции имплантатов в группах лечения симваостатином, особенно при местном введении симваостатина. В совокупности результаты показали, что симваостатин может усиливать остеобластную дифференцировку СККМ за счет усиления аутофагии и снижения активности остеокластов. Таким образом, симваостатин может быть жизнеспособным и многообещающим препаратом для улучшения и даже ускорения остеоинтеграции дентального имплантата [53].

Заключение

Исходя из данных обзора литературы, можно сделать вывод о многообразии использования симваостатина в медицинской практике. Большое количество экспериментальных и клинических работ подтверждает многогранность эффектов симваостатина. Несмотря на основной эффект симваостатина в снижении уровня холестерина, доказана его противовоспалительная активность путем ингибирования интерлейкинов и медиаторов воспаления, участие в регенерации костной ткани путем экспрессии генов и стимуляции дифференцировки остеобластных клеток. Симваостатин является перспективным препаратом в лечении заболеваний пародонта и использовании в костной инженерии по созданию новых костнопластических материалов.

Список литературы / References

1. Yao X., Xie R., Cao Y., Tang J., Men Y., Peng H., Yang W. Simvastatin induced ferroptosis for triple-negative breast cancer therapy. *J Nanobiotechnology*. 2021; 19(1):311. doi: 10.1186/s12951-021-01058-1.
2. Strandberg T.E. Role of Statin Therapy in Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Elderly Patients. *Curr Atheroscler Rep*. 2019; 21(8):28. doi: 10.1007/s11883-019-0793-7.
3. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Simvastatin. 2021. PMID: 31644029.
4. Talreja O., Kerdnt C.C., Cassagnol M. Simvastatin. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 30422514.
5. Danilov A.I., Kozlov S.N., Evseev A.V. Statins as a component of lipid-lowering therapy. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019; (4):79–82. doi: 10.17816/RCF17479-82.
6. Vahedian-Azimi A., Mannarino M.R., Shojaei S., Rahimibashar F., Galeh H.E.G., Banach A., Bianconi V., Pirro M., Sahebkar A. The effect of statins on the prevalence and mortality of influenza virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2022; 18(6):1513–1524. doi: 10.5114/aoms/149633.
7. Mollazadeh H., Tavane E., Fanni G., Bo S., Banach M., Pirro M., von Haehling S., Jamialahmadi T., Sahebkar A. Effects of statins on mitochondrial pathways. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021; 12(2):237–251. doi: 10.1002/jcsm.12654.
8. Lin S.M., Wang J.H., Liang C.C., Huang H.K. Statin Use Is Associated with Decreased Osteoporosis and Fracture Risks in Stroke Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(9):3439–3448. doi: 10.1210/clinem.2018-00652.
9. Muraev A.A., Ivanov S.Y., Ivashkevich S.G., Gorshenev V.N., Teleshev A.T., Kibardin A.V., Kobets K.K., Dubrovin V.K. Orthotopic bone implants for bone regeneration. *Stomatologiya (Mosk)*. 2017; 96(3):36–39. Russian. doi: 10.17116/stomat201796336-39.
10. Nomani H., Mohammadpour A.H., Reiner Ž., Jamialahmadi T., Sahebkar A. Statin Therapy in Post-Operative Atrial Fibrillation: Focus on the Anti-Inflammatory Effects. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2021; 8(3):24. doi: 10.3390/jcdd803024.
11. Li G.M., Zhao J., Li B., Zhang X.F., Ma J.X., Ma X.L., Liu J. The anti-inflammatory effects of statins on patients with rheumatoid arthritis: A systemic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Autoimmun Rev*. 2018; 17(3):215–225. doi: 10.1016/j.autrev.2017.10.013.
12. Kwon T., Lamster I.B., Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *Int Dent J*. 2021; 71(6):462–476. doi: 10.1111/idi.12630.
13. Wang X., Jia Z., Almoshari Y., Lele S.M., Reinhardt R.A., Wang D. Local Application of Pyrophosphorylated Simvastatin Prevents Experimental Periodontitis. *Pharm Res*. 2018; 35(8):164. doi: 10.1007/s11095-018-2444-z.
14. de Carvalho R.D.P., Casarin R.C.V., de Lima P.O., Cogo-Müller K. Statins with potential to control periodontitis: From biological mechanisms to clinical studies. *J Oral Biosci*. 2021; 63(3):232–244. doi: 10.1016/j.job.2021.06.002.
15. Копецкий И. С., Побожьева Л.В., Шевелюк Ю.В. Агрессивный пародонтит: клинические и микробиологические аспекты развития. *Лечебное дело*. 2019; (11):7–13. DOI 10.24411/2071-5315-2019-12084.
16. Kopecky I.S., Pobozhieva L.V., Sheveluk Y.V. Aggressive periodontitis: clinical and microbiological aspects of development. *General medicine*. 2019; (1):7–13. doi: 10.24411/2071-5315-2019-12084.
17. Казарина Л. Н., Болсуновский С.М. Влияние статинов на микроциркуляцию тканей пародонта у больных метаболическим синдромом. *Медицина*. 2016; 2(14):43–50.
18. Kazarina L.N., Bolsunovsky S.M. Influence of statins on microcirculation of periodontal tissues in patients with metabolic syndrome. *Medicina*. 2016; 2(14):43–50.
19. Chen N., Ren R., Wei X., Mukundan R., Li G., Xu X., Zhao G., Zhao Z., Lele S.M., Reinhardt R.A., Wang D. Thermoresponsive Hydrogel-Based Local Delivery of Simvastatin for the Treatment of Periodontitis. *Mol Pharm*. 2021; 18(5):1992–2003. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c01196.
20. Killeen A.C., Kreil L.E., Bertels M. Effect of locally applied simvastatin on clinical attachment level and alveolar bone in periodontal maintenance patients: A randomized clinical trial. *J Periodontol*. 2022; 93:1682–1690. doi.org/10.1002/JPER.21-0708.
21. Yaghoobee S., Panjnoun M., Chokami Rafiei S., Amini Shakib P., Mahmoodi S., Rasouli-Gharehroudi A.A.R., Poursafar F. Effect of Simvastatin on Bone Regeneration: A Histologic and Histomorphometric Analysis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2020; 78(6):927–934. doi: 10.1016/j.joms.2020.01.016.
22. Petit C., Batool F., Bugueno IM, Schwinté P, Benkirane-Jessel N, Huck O. Contribution of Statins towards Periodontal Treatment: A Review. *Mediators Inflamm*. 2019; 2019:6367402. doi: 10.1155/2019/6367402.
23. Bahammam M.A., Attia M.S. Effects of Systemic Simvastatin on the Concentrations of Vistatin, 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. doi: 10.1155/2018/8481735.
24. Christiansen D.L., Killeen A.C., Ramer-Tait A. Local simvastatin and inflammation during periodontal mini-flap wound healing: Exploratory results. *J Periodontol*. 2022; 1-10. https://doi.org/10.1002/JPER.22-0297.
25. Казаков С.П., Иванов С.Ю., Мухомов В.П., Мурьев А.А. [и др.]. Клинико-иммунологическая диагностика и терапия хронического пародонтита. Учебное пособие для студентов, врачей-стоматологов, врачей клинической лабораторной диагностики, врачей иммунологов-аллергологов, ординаторов, аспирантов, а также для слушателей циклов повышения квалификации врачей по указанным специальностям. «Типография Эко-Пресс». 2022. 136 с. ISBN 978-5-6047081-5-6.
26. Kazakov S.P., Ivanov S.Y., Mudrov V.P., Muraev A.A., [et al.] Clinical and immunological diagnostics and therapy of chronic periodontitis. Training manual for dentists, doctors of clinical laboratory diagnostics, doctors of immunologists-allergologists, residents, postgraduate students, as well as for listeners of cycles of advanced training of doctors in the above specialties. «Eko-Press Typography». 2022. 136 pp. ISBN 978-5-6047081-5-6.
27. Marre A.T.O., Domingues R.M.C.P., Lobo L.A. Adhesion of anaerobic periodontal pathogens to extracellular matrix proteins. *Braz J Microbiol*. 2020; 51(4):1483–1491. doi: 10.1007/s42770-020-00312-2.
28. Guerra-De-Blas P.D.C., Torres-González P., Bobadilla-Del-Valle M., Sada-Ovalle I., Ponce-De-León-Garduño A., Sifuentes-Osorio J. Potential Effect of Statins on Mycobacterium tuberculosis Infection. *J Immunol Res*. 2018; 2018:7617023. doi: 10.1155/2018/7617023.
29. Hougaard Christensen M.M., Bruun Haastrop M., Ohlschlager T. Interaction potential between clarithromycin and individual statins-A systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020; 126:307–317. doi: 10.1111/bcpt.13343.
30. Di Spirito F., Schiavo L., Pilone V., Lanza A., Sbordone L., D'Ambrosio F. Periodontal and Peri-Implant Diseases and Systemically Administered Statins: A Systematic Review. *Dent J (Basel)*. 2021; 9(9):100. doi: 10.3390/dj9090100.
31. Kaminska M., Aliko A., Hellvard A., Bielecka E., Binder V., Marczyk A., Potempa J., Delaleu N., Kanyta T., Mydel P. Effects of statins on multispecies oral biofilm identify simvastatin as a drug candidate targeting Porphyromonas gingivalis. *J Periodontol*. 2019; 90(6):637–646. doi: 10.1002/JPER.18-0179.
32. Gunjiganur Vemanaradhya G., Emani S., Mehta D.S., Bhandari S. Effect of 1.2% of simvastatin gel as a local drug delivery system on Gingival Crevicular Fluid interleukin-6 & interleukin-8 levels in non-surgical treatment of chronic periodontitis patients. *Arch Oral Biol*. 2017; 82:55–61. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.05.022.
33. Swerts A.A., Santos B.F.E., Bruzadelli S.R., Brigagão M.R.P.L., 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. doi: 10.1590/1678-7757-2016-0467.
34. Titiadis S., Agogiannis G., Karatzas T. Bone grafting materials in dentoalveolar reconstruction: A comprehensive review. *Jpn Dent Sci Rev*. 2019; 55(1):26–32. doi: 10.1016/j.jdsr.2018.09.003.
35. Haugen H.J., Lyngstadaas S.P., Rossi F., Perale G. Bone grafts: which is the ideal biomaterial? *J Clin Periodontol*. 2019; 46(21):92–102. doi.org/10.1111/jcpe.13058.
36. Zhang S., Li X., Qi Y., Ma X., Qiao S., Cai H., Zhao B.C., Jiang H.B., Lee E.S. Comparison of Autogenous Tooth Materials and Other Bone Grafts. *Tissue Eng Regen Med*. 2021; 18(3):327–341. doi: 10.1007/s13770-021-00333-4.
37. Zhao R., Yang R., Cooper P.R., Khurshid Z., Shavandi A., Ratnayake J. Bone Grafts and Substitutes in Dentistry: A Review of Current Trends and Developments. *Molecules*. 2021; 26(10):3007. https://doi.org/10.3390/molecules26103007.

35. Chavda S., Levin L. Human Studies of Vertical and Horizontal Alveolar Ridge Augmentation Comparing Different Types of Bone Graft Materials: A Systematic Review. *J Oral Implantol*. 2018; 44(1):74-84. doi: 10.1563/aid-joi-D-17-00053.
36. Rezk A.I., Kim K.S., Kim C.S. Poly (ε-Caprolactone)/Poly (Glycerol Sebacate) Composite Nanofibers Incorporating Hydroxyapatite Nanoparticles and Simvastatin for Bone Tissue Regeneration and Drug Delivery Applications. *Polymers*. 2020; 12(11):2667. <https://doi.org/10.3390/polym12112667>.
37. Zhao S., Yu S., Zhu D., Dai L., Yang P., Xing X. Stimulatory effects of simvastatin on bone regeneration of the expanded suture in rats. *Am J Transl Res*. 2020; 12(5):1767-1778. PMID: 32509175.
38. Taşdemir U., Kirtay M., Keleş A., Çil N., Abban G., Dodurga Y. Autogenous Tooth Bone Graft and Simvastatin Combination Effect on Bone Healing. *J Craniofac Surg*. 2020; 31(8):2350-2354. doi: 10.1097/SCS.0000000000006707.
39. 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. doi: 10.1126/science.286.5446.1946.
40. Venkatesan N., Liyanage A.D.T., Castro-Núñez J., Asafo-Adjei T., Cunningham L.L., Dziubla T.D., Puleo D.A. Biodegradable polymerized simvastatin stimulates bone formation. *Acta Biomater*. 2019; 93:192-199. doi: 10.1016/j.actbio.2019.04.059.
41. Kheirallah M., Almeshaly H. Simvastatin, dosage and delivery system for supporting bone regeneration, an update review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*. 2016; 28(3):205-209. doi.org/10.1016/j.ajoms.2015.10.005.
42. Tu J., Li W., Zhang Y., Wu X., Song Y., Kang L., Liu W., Wang K., Li S., Hua W., Yang C. Simvastatin Inhibits IL-1β-Induced Apoptosis and Extracellular Matrix Degradation by Suppressing the NF-κB and MAPK Pathways in Nucleus Pulposus Cells. *Inflammation*. 2017; 40(3):725-734. doi: 10.1007/s10753-017-0516-6.
43. Jin H., Ji Y., Cui Y., Xu L., Liu H., Wang J. Simvastatin-Incorporated Drug Delivery Systems for Bone Regeneration. *ACS Biomater Sci Eng*. 2021; 7(6):2177-2191. doi: 10.1021/acsbomater.1c00462.
44. Delan W.K., Ali I.H., Zakaria M., Elsaadany B., Fares A.R., ElMeshad A.N., Mamdouh W. Investigating the bone regeneration activity of PVA nanofibers scaffolds loaded with simvastatin/chitosan nanoparticles in an induced bone defect rabbit model. *Int J Biol Macromol*. 2022; 222(Pt B):2399-2413. doi: 10.1016/j.jbiomac.2022.10.026.
45. Cruz R., Pesce G., Calasans-Maia J., Moraschini V., Calasans-Maia M.D., Granjeiro J.M. Calcium Phosphate Carrying Simvastatin Enhances Bone Regeneration: A Systematic Review. *Braz Dent J*. 2020; 31(2):93-102. doi: 10.1590/0103-6440202002971.
46. Gupta S., Del Fabbro M., 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. doi: 10.1186/s40729-019-0168-4.
47. Farzan A., Moshiri A., Andalib S., Shamsi M., Motamed N. Effect of Simvastatin and Low-Level Laser Therapy on Sutural Bone Formation After Expansion in Rats: Biomechanical, Computed Tomography and Immunohistochemical Assessment. *J Lasers Med Sci*. 2022; 13:e21. doi: 10.34172/jlms.2022.21.
48. Snarska A., Wysocka D., Rytel L. Effect of Simvastatin on Thrombopoiesis in Porcine Bone Marrow. *J Vet Res*. 2019; 63(1):117-121. doi: 10.2478/jvetres-2019-0007.
49. Delan W.K., Zakaria M., Elsaadany B., ElMeshad A.N., Mamdouh W., Fares A.R. Formulation of simvastatin chitosan nanoparticles for controlled delivery in bone regeneration: Optimization using Box-Behnken design, stability and in vivo study. *Int J Pharm*. 2020. 15:577:119038. doi: 10.1016/j.iipharm.2020.119038.
50. Magini E.B., Matos L.O., Curtarelli R.B., Sordi M.B., Magrin G.L., Flores-Mir C., Gruber R., Cruz A.C.C. Simvastatin Embedded into Poly (Lactic-Co-Glycolic Acid) Based Scaffolds in Promoting Preclinical Bone Regeneration: A Systematic Review. *Applied Sciences*. 2022; 12(22):11623. <https://doi.org/10.3390/app122211623>.
51. 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. doi: 10.12659/MSM.892247.
52. Swati S., Gopalakrishna P., Nayak U.Y., Gijupalli K., Hrisi T.S. Simvastatin in polymer bioscaffold for bone regeneration. An in vitro and in vivo analysis. *Stomatologia*. 2021; 23(4):114-120. PMID: 35635523.
53. Xu R., Shi G., Xu L., Gu Q., Fu Y., Zhang P., Cheng J., Jiang H. Simvastatin improves oral implant osseointegration via enhanced autophagy and osteogenesis of BMSCs and inhibited osteoclast activity. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018; 12(5):1209-1219. <https://doi.org/10.1002/term.2652>.

Статья поступила / Received 16.07.2023

Получена после рецензирования / Revised 20.07.2023

Принята в печать / Accepted 29.08.2023

Информация об авторах

Салех Карина Мустафаевна¹, аспирант кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии
E-mail: ms.s.karina@mail.ru. SPIN-код: 1798-1439. ORCID: 0000-0003-4415-766X

Мураев Александр Александрович¹, д.м.н., профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии
E-mail: muraev_aa@pfur.ru. SPIN-код: 1431-5936. ORCID: 0000-0003-3982-5512. AuthorID: 611838

Иванов Сергей Юрьевич^{1,2}, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии; заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии
E-mail: syivanov@yandex.ru. SPIN-код: 2607-2679. ORCID: 0000-0001-5458-0192. AuthorID: 615227

Долгалева Александра Александрович³, д.м.н., профессор кафедры стоматологии общей практики
E-mail: dolgalev@dolgalev.pro. SPIN-код: 5941-5771. ORCID: 0000-0002-6352-6750. AuthorID: 831419

Бонарцев Антон Павлович⁴, д.б.н., доцент кафедры биоинженерии биологического факультета
E-mail: ant_bonar@mail.ru. SPIN-код: 1688-2226. ORCID: 0000-0001-5894-9524. AuthorID: 96555

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)», Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», Министерства здравоохранения РФ, Ставрополь, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

Контактная информация:

Салех Карина Мустафаевна. E-mail: ms.s.karina@mail.ru

Для цитирования: К.М. Салех, А.А. Мураев, С.Ю. Иванов, А.А. Долгалева, А.П. Бонарцев Использование препаратов статинового ряда в медицинской практике. Обзор литературы. Медицинский алфавит. 2023-20-38-43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-20-38-43>

Author information

Salekh Karina. M.¹, PhD student of the department of oral and maxillofacial surgery. E-mail: ms.s.karina@mail.ru. SPIN-код: 1798-1439. ORCID: 0000-0003-4415-766X

Muraev Alexandr. A.¹, DDS, professor of the department of oral and maxillofacial surgery
E-mail: muraev_aa@pfur.ru. SPIN-код: 1431-5936. ORCID: 0000-0003-3982-5512. AuthorID: 611838

Ivanov Sergey Y.^{1,2}, DDS, professor, corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, the department of oral and maxillofacial surgery; the department of maxillofacial surgery
E-mail: syivanov@yandex.ru. SPIN-код: 2607-2679. ORCID: 0000-0001-5458-0192. AuthorID: 615227

Dolgalev Alexandr. A.³, MD, associate professor of the department of dentistry of general practice and pediatric dentistry
E-mail: dolgalev@dolgalev.pro. SPIN-код: 5941-5771. ORCID: 0000-0002-6352-6750. AuthorID: 831419

Bonartsev Anton. P.⁴, PhD, D.Sc., Assoc. Prof. Bioengineering department, Faculty of biology
E-mail: ant_bonar@mail.ru. SPIN-код: 1688-2226. ORCID: 0000-0001-5894-9524. AuthorID: 96555

¹ «Peoples' Friendship University of Russia» (RUDN University), Moscow, Russian Federation

² «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ «Stavropol State Medical University», Stavropol, Russian Federation

⁴ «Lomonosov Moscow State University», Moscow, Russian Federation

Contact information

Salekh Karina. M. E-mail: ms.s.karina@mail.ru

For citation: K.M. Salekh, A.A. Muraev, S.Y. Ivanov, A.A. Dolgalev, A.P. Bonartsev. The use of statin drugs in medical practice. Literature review. Medical alphabet. 2023-20-38-43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-20-38-43>

