

Сучасне розуміння патогенезу захворювань пародонта та перспективи модуляційної терапії (огляд літератури)

В. М. Зубачик^{id} A,C,E,F, О. А. Петришин^{id} *C,D, О. В. Зубачик^{id} B,C

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

пародонтит,
патогенез,
модуляційна
терапія.

Запорізький
медичний журнал.
2021. Т. 23, № 5(128).
С. 730-738

*E-mail:
olga_petryshyn@yahoo.com

Мета роботи – опрацювати джерела наукової літератури, в яких висвітлено формування та перебіг основних хвороб навкол зубних тканин і методи можливої модуляції організму таких пацієнтів; проаналізувати відомості фахової літератури щодо патогенезу хвороб пародонта, визначити перспективні напрями терапевтичного впливу на організм хворого.

Висновки. У патогенезі гінгівіту та пародонтиту визначили чинники, з-поміж них провідними є місцеві, зокрема мікроорганізми, яким протидіє імунна система. Тканини пародонта тісно пов'язані з органами й системами організму, їхні патології суттєво впливають на перебіг, лікування та профілактику пародонтиту. Це потребує різнопланового підходу та вибору найефективніших лікарських засобів.

Первинно стратегічним напрямом профілактики запалення ясен є усунення прикріплення пародонтопатогенів до епітелію та поверхні зубів для запобігання проникненню мікроорганізмів та їхніх токсинів через природні захисні бар'єри. Для запобігання дисбіозу, тривалого лікування, підтримувальної терапії та профілактики важливими є біологічні підходи з застосуванням пробіотиків, а також інших природних агентів; розробляють концепцію вакцинації проти пародонтиту. Корекцію патологічного процесу в пародонті розглядають у контексті загальної біологічної відповіді організму. Тому оцінювання ролі його регуляторів розкриває не тільки особливості місцевих механізмів, шляхи модуляції, але й вибір ефективних лікарських засобів. Критично проаналізували перспективи нових підходів і впровадження високоєфективних препаратів.

Key words:

periodontitis,
pathology,
modulation therapy.

Zaporozhye
medical journal
2021; 23 (5), 730-738

Modern understanding of pathogenesis of periodontal diseases and prospects of modulation therapy (literature review)

V. M. Zubachyk, O. A. Petryshyn, O. V. Zubachyk

Aim. To study scientific literature which covers the onset and course of major periodontal diseases and possible methods of body modulation for such patients. To analyze the information provided by the modern scientific researches of periodontal diseases pathogenesis and treatment results to outline prospective directions of therapeutic influence on the patient's organism.

Conclusions. The pathogenesis of gingivitis and periodontitis is determined by some factors, the main of which are local, microorganisms in particular, that are counteracted by the immune system. Periodontal tissue is in close contact with the organs and systems of the body. Their diseases significantly affect the course, treatment and prevention of periodontitis. This requires a multifaceted approach and the choice of the most effective drugs.

The primary strategy of preventing gingivitis is to eliminate the attachment of periodontal pathogens to the epithelium and surface of the teeth to prevent the penetration of microorganisms and their toxins through natural protective barriers. It is more important to resort to biological approaches using probiotics, as well as other natural media in order to prevent dysbiosis, long-term treatment, and maintenance therapy. The concept of vaccination against periodontitis is now being elaborated. Correction of the pathological process in the periodontium is considered in the context of the overall biological response of the organism. Therefore, the assessment of the role of its regulators reveals not only the features of local mechanisms, modulation pathways, but also the choice of effective drugs. Prospects of new approaches and introduction of highly effective drugs are critically analyzed.

Ключевые слова:

пародонтит,
патогенез,
модуляционная
терапия.

Запорожский
медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 5(128).
С. 730-738

Современное понимание патогенеза заболеваний пародонта и перспективы модуляционной терапии (обзор литературы)

В. М. Зубачик, О. А. Петришин, О. В. Зубачик

Цель работы – изучить источники научной литературы, в которых представлено формирование и течение основных болезней околозубных тканей и методы возможной модуляции организма таких пациентов; проанализировать специализированную литературу о патогенезе заболеваний пародонта и представить перспективные направления терапевтического влияния на организм больного.

Выводы. В патогенезе гингивита и пародонтита выделены факторы, среди которых основными считают местные, в том числе микроорганизмы, которым противодействует иммунная система. Ткани пародонта тесно взаимосвязаны с органами и системами организма, их патологии существенно влияют на течение, лечение и профилактику пародонтита. Это требует разнопланового подхода и выбора наиболее эффективных лекарственных средств.

Первично стратегическим направлением предупреждения воспаления десен является устранение прикрплення пародонтопатогенов к эпителию и поверхности зубов для воспрепятствования проникновению микроорганизмов и их токсинов

сквозь естественные защитные барьеры. Для предупреждения дисбиоза, длительного лечения, поддерживающей терапии и профилактики более важны биологические подходы с использованием пробиотиков, а также иных натуральных средств; существует концепция вакцинации против пародонтита. Коррекцию патологического процесса в пародонте рассматривают в контексте общего биологического ответа организма. Поэтому оценка роли его регуляторов раскрывает не только особенности местных механизмов, пути модуляции, но и выбор эффективных лекарственных средств. Критически проанализировали перспективы новых подходов и внедрения высокоэффективных препаратов.

Серед актуальних проблем сучасної стоматології одне з провідних місць належить захворюванням тканин пародонта. Вони доволі різні за природою та рівнем ураження тканин [1].

Гінгівіт – запалення ясен, що клінічно виявляється порушенням цілісності зубо-ясенного з'єднання та відсутністю деструкційних змін в інших частинах пародонта. Його слід вважати самостійним захворюванням, що може тривати необмежено довго без наростання глибоких структурних змін у навкол зубних тканинах [2,3]. Хронічний генералізований пародонтит – дистрофічно-запальний процес, який охоплює всі тканини пародонта; для нього характерна деструкція періодонта й кісткової тканини, що прогресує, з утворенням пародонтальних кишень, рухомістю зубів і травматичною оклюзією. Симптоматичний гінгівіт, що супроводжує пародонтит, клінічно має всі ознаки запального процесу, перебігає на тлі виражених патологоморфологічних змін у всіх тканинах пародонта [1,4,5].

Хвороби пародонта просто виявити, вони не викликають труднощів у діагностиці, оскільки ці тканини легкодоступні для візуально-інструментального обстеження, а для диференційної діагностики найчастіше достатньо рентгенологічного дослідження. Зважаючи на це, проблеми з усуненням такого патологічного процесу не мали б виникати. Але істотна поширеність захворювань тканин пародонта серед населення, характер перебігу, недостатня ефективність методів терапії, що призводить до передчасної втрати зубів і зниження працездатності, зумовлює загальномедичне й соціальне значення проблеми [6,7]. Незважаючи на чималу кількість досліджень, що здійснюються в Україні, а також істотні досягнення в діагностиці та хірургічному лікуванні, деякі аспекти етіології, ґенезу, пускових механізмів і клінічного прогнозування та профілактики хвороб пародонта залишаються недостатньо вивченими. Відсутність пояснення цих механізмів спричиняє не завжди успішне консервативне лікування цих хворих [4,5].

Мета роботи

Опрацювати джерела наукової літератури, в яких висвітлено формування та перебіг основних хвороб навкол зубних тканин і методи можливої модуляції організму таких пацієнтів; проаналізувати відомості фахової літератури щодо патогенезу хвороб пародонта, визначити перспективні напрями терапевтичного впливу на організм хворого.

За сучасними уявленнями, генералізований пародонтит виникає у разі поєданого впливу місцевих і загальних чинників на тлі зміненої реактивності організму. На думку більшості закордонних авторів, етіопатогенетичний чинник пародонтиту – зубна бляшка, зокрема мікроорганізми та продукти їхньої життєдіяльності [8–11]. Інші дослідники вважають, що провідними

в розвитку генералізованого пародонтиту є судинні та мікроциркуляційні порушення [12,13], наголошують на пародонтопатогенній дії ліпідних медіаторів [14,15], оксидантному стресі [16,17], травматичній оклюзії [18]. З посиленням запально-дистрофічних змін у пародонті важливу роль відіграють загальносоматичні захворювання центральної та периферичної нервових систем [19,20], порушення обміну [21] та розлади ендокринної системи [22–24], недостатність вітамінів і мікроелементів [25]. Безперечним є залучення імунологічних механізмів у розвиток і перебіг патологічного процесу в пародонті [26–29] та генетичного детермінізму [30,31].

Провідний етіологічний чинник у хворих на гінгівіт і пародонтит – мікроорганізми. Мікробіота порожнини рота численна (понад 500 видів), виявили основні мікроорганізми з вираженою патогенністю, досліджують нові, а їхню взаємодію вважають важливішою, ніж ізольований вплив мікроорганізму [8,10,11].

Пародонтит не вважають інфекцією у класичному розумінні терміну, його асоціюють із дисбіозом [9,11,32]. Тому розбалансування кооперації шкідливих для організму мікроорганізмів, усунення селективного місця прикріплення їх до епітелію та поверхні зубів, а також усунення факторів, що впливають на еволюцію співіснування спільноти мікроорганізмів дадуть змогу змінити локальне середовище можливого проникнення мікроорганізмів та їхніх токсичних продуктів через природні захисні бар'єри слизової оболонки [8,10]. Це один із первинних стратегічних напрямів запобігання формуванню запального процесу в пародонті. Безсумнівно, механічне видалення біоплівки [33] та місцеве застосування антисептиків, як-от хлоргексидину [34], зменшують кількість і послаблюють дію пародонтопатогенів, суттєво знижують тяжкість перебігу гінгівіту та пародонтиту, залишаються основою лікування та профілактики захворювань пародонта. Але для тривалого лікування й, особливо, для первинної профілактики, підтримувальної терапії стратегічно важливішими є біологічні підходи. Так, усунення дисбактеріозу в певних локаціях порожнини рота за допомогою пробіотиків [35], а також застосування інших природних агентів [36] дадуть змогу усунути дисбаланс між фізіологічною та патологічною мікрофлорою, нормалізують середовище функціонування клітин і тканин, сприятимуть адаптивним і компенсаційним механізмам захисту.

Для ефективної пробіотикотерапії живі бактерії мають колонізуватися на місці та розмножуватися в доволі великій кількості, щоб антагонізувати патогени. Механізми дії пробіотиків до кінця не вивчені, але вони модулюють мікробіоту та відповідь організму, відновлюють епітеліальний бар'єр, запобігають приєднанню збудників, нормалізують мікробний пейзаж, сприяють імунній реакції [37,38]. Про- та пребіотики активно застосовують для профілактики [35] та лікування [37,39] хвороб пародонта. Перспективним є впровадження

генетично модифікованих пробіотичних мікроорганізмів для забезпечення цілеспрямованого транспорту позаклітинних білків чи цитокінів. Рекombінантні пробіотики можна вважати векторами для пероральних вакцин [35].

Концепцію вакцинації проти пародонтиту почали розробляти після виявлення специфічних мікроорганізмів, які отримали назву пародонтопатогени [35]. Так, при активній імунізації досліджували грамнегативний анаероб *Fusobacterium nucleatum*, що відіграє вирішальну роль у формуванні патогенних біологічних плівок і забезпечує коагрегацію між ранніми та пізніми патогенними збудниками хвороб пародонта, зокрема *Porphyromonas gingivalis* [5]. З'ясували, що цільова вакцинація пригнічувала утворення під'ясенної біоплівки і колонізацію патогенів [40]. При пасивній імунізації шляхом стимуляції імунної відповіді організму проти певних антигенів мікроорганізмів застосовували моноклональні антитіла до факторів колонізації *P. gingivalis*, потенційні мішені – також рекombінантні білки зовнішньої мембрани та гемаглютиніни [41,42]. Це знижувало рівень пародонтопатогенів, їхню здатність до колонізації, але ефективність вакцинації – нетривала [43].

Проблема розроблення вакцин для хвороб пародонта полягає в тому, що захворювання насамперед є наслідком побічного пошкодження тканини організму імунною відповіддю, а не прямою дією бактерій [28,44]. Отже, вкрай важливим для успіху у створенні вакцин від пародонтиту є розуміння механізмів, що викликають пошкодження тканин під час запалення, коли вони не можуть повністю контролювати під'ясенні мікробні асоціації. Іншими словами, антимікробна реакція, спричинена вакциною, не повинна активувати руйнівну дію запального процесу [11,45]. Ще одна проблема в розробленні вакцин – те, що пародонтит ініціюється синергетичними та дисбіотичними мікробними асоціаціями, а не кількома виділеними пародонтопатогенами [9,32]. Імунізація визначеними субодичними імуногенами потребує використання належних ад'ювантів більше, ніж імунізація цілими бактерійними клітинами, оскільки останні містять власні ад'ювантні речовини (наприклад, ліпополісахарид) [40]. Потрібні додаткові дослідження для встановлення стратегій вакцинації та механізмів імунної відповіді, що мають оптимальну ефективність у боротьбі з хворобами пародонта [5,35].

Біологічні підходи до профілактики та корекції патологічного процесу в пародонті включають використання натуральних речовин, що мають неагресивну дію, характеризуються антисептичним і протизапальним ефектами [36,46]. Фітопрепарати нагідок, чистотілу, ромашки, евкаліпту, шавлії, зеленого чаю, алое вера пригнічують накопичення зубних відкладень, поліпшують стан ясен, посилюють опірність слизових оболонок, поліпшують тонус і кровообіг у судинах [17,39,47–50]. Знеболювальну, ранозагоювальну, антиоксидантну дію мають екстракти прополісу [51], сприяють цьому ефірні олії троянди, лаванди, ментолу, лимонника [48,52]. Препарати з натуральних компонентів застосовують для апікацій, полоскань, у складі зубних паст і гелів [48,52,53]. Методи лікування за допомогою натуральних речовин поширені в різних країнах, інколи на рівні з традиційною терапією [54]. Надалі доцільно продовжувати дослідження для

напрацювання біологічних напрямів щодо профілактики і лікування захворювань пародонта.

Тривала агресія інфекційних агентів спричиняє запальну реакцію передусім місцевих навколозубних тканин, інтенсивність якої дуже залежить від локального імунітету, особливостей тканин і середовища, в якому знаходяться антагоністично налаштовані чинники дії та захисту організму [26,29,32,55–57]. Незважаючи на місцевий характер захворювань, інфекція з ясенної борозни чи кишені може призвести до запальних реакцій далеко за його межами пародонта, спричиняючи біохімічні, морфологічні зміни тканин та органів [1,6,12,24,27]. Тому вчасне усунення інфекційного агента з локалізацією запальної реакції – профілактика патологій інших органів і систем організму.

Якщо раніше звертали увагу на вплив різних віддалених органів на тканини пародонта [4,6,19,22,23,25], то сьогодні дослідники акцентують на наявності зворотного зв'язку [13,20,24,27]. Підґрунтям до цього є інформація про здатність пародонтопатогенів потрапляти у кров'яне русло. За результатами досліджень, вони, як правило, усунюються ретикулоендотеліальною системою впродовж декількох хвилин без будь-яких клінічних симптомів. Але при тривалому проникненні вони діють як розчинні антигени. Бактерії та їхні антигени, що систематично диспергують, викликають суттєву системну відповідь [9,11]. Лейкоцити, ендотеліальні клітини та гепатоцити реагують на бактерії/фактор вірулентності секрецією прозапальних медіаторів імунної системи (цитокіни, хемокіни, С-реактивний білок). Розчинні антигени реагують зі специфічними антитілами, що циркулюють, утворюючи імунні комплекси, які надалі підсилюють запалення в місцях відкладення. Крім того, прозапальні медіатори, як-от IL-1 β , IL-6, TNF- α і PGE $_2$, продуковані місцево запаленими тканинами ясен, можуть мати системний вплив, наприклад, спричиняти ендотеліальну дисфункцію. Прозапальні цитокіни можуть викликати лейкоцитоз, експресію білків гострої фази [2,13,14,30]. Крім гострої фази в сироватці крові виявляють такі реакенти, як амیلордний білок, фібриноген, інгібітор активатора плазміногену-1 тощо [1,2,13]. Усі системні захворювання організму залучені в цей процес і пов'язані з генералізованими дистрофічно-запальними процесами в пародонті.

Зважаючи на органотиповість запального процесу у тканинах пародонта, вчені звертають увагу на роль маркерів, активних речовин і молекул, які мають важливе значення у формуванні патологічного процесу, особливостях його перебігу, домінуванні запалення чи дистрофії [56]. Нині ще дискутують питання про первинність характеру змін у пародонті при генералізованому пародонтиті.

Запалення – важлива складова загальної біологічної відповіді, завдяки якій тканини пародонта намагаються впоратися з різними загрозами, як-от вплив патогенів і подразників, ремоделювання пошкоджених клітин. Через адаптаційні зміни місцевої судинної системи й вивільнення різних медіаторів, що взаємодіють із нейтрофілами та іншими типами клітин, основними функціями запалення є усунення первинної причини інфікування або травми клітин, очищення від апоптозних і некротизованих клітин та їхніх залишків, ініціювання відновлення тканин [58].

У відповідь на інфікування тканин, травму чи запалення нейтрофіли – перші клітини, що вивільняються з кровообігу й направляються до пошкоджених ділянок [13,59]. Процес виходу нейтрофілів – складний каскад низько- та високоафінних адгезивних взаємодій нейтрофілів з ендотелієм. Крім хемокінів, інші важливі медіатори запалення, що взаємодіють та активують нейтрофіли, включають арахідонову кислоту, її похідні, як-от простагландини, лейкотрієни, та продукти активації комплексу, зокрема анафілатоксини C3a і C5a [14,15,60].

Система комплексу містить майже 50 рідинно-фазових, клітинно-поверхневих або внутрішньоклітинних білків, які запускають і регулюють сигнальні шляхи, опосередковуючи імунний нагляд і гомеостаз [61]. Активація комплексу запускається різними шляхами (класичний, лектиновий або альтернативний), усі вони сходяться до комплексу, що зумовлює ферментативне утворення ефекторних молекул, що полегшують дію антитіл і фагоцитів на очищення мікробних збудників (через опсонізацію), зумовлюють активацію запальних клітин, а також лізують можливі патогени [56]. Але коли комплекс нерегульований або надмірно активований, він може керувати або посилювати патогенез низки запальних захворювань, включаючи хвороби пародонта [62]. Тому оцінювання ролі регуляторів формування та перебігу патологічного процесу у тканинах пародонта розкриває не тільки особливості місцевих механізмів, шляхи модуляції запального чи дистрофічного процесу, але й вибір ефективних лікарських засобів [63]. Це важливий напрям у лікуванні та профілактиці хвороб пародонта, який виглядає нескінченним, але з чітким прикладним значенням. Для цього потрібні численні тривалі рандомізовані контрольовані дослідження клінічного й експериментального напрямів. Потрібно розробити нове покоління препаратів із повільним вивільненням із лікарської форми малодозованих компонентів із цільовим призначенням для місцевого доставлення, що включатимуть нові засоби, наприклад інгібітори чи неантибактерійні агенти (протизапальні медикаменти, інгредієнти для регенерації кісток) [64].

Модуляційна терапія забезпечує концепцію лікування, котра спрямована на зміну стану або функції пацієнта для лікування захворювання. Умовно розрізняють її вплив на організм загалом і на м'які тканини пародонта та його кісткову частину [65,66]. У разі хвороб пародонта вплив на організм переважно спрямований на регулювання імунної реакції способами, що запобігають або покращують стан пошкоджених тканин. Мета деяких із цих підходів – розірвати замкнутий цикл, який пов'язує мікробний дисбіоз і деструкційне запалення та лежить в основі хронічності генералізованого пародонтиту [5,67]. Імовірно, контролюючи запальну реакцію хворого, можна обмежити надходження поживних речовин до мікробіоти, що підтримує дисбіоз, створюючи середовище, яке може відновити мікробну флору, сумісну зі здоров'ям пародонта. В ідеалі ефективна терапевтична модуляція самого організму може відновити баланс між прозапальними та протизапальними медіаторами [68], блокувати розвиток хвороби та сприяти створенню середовища для усунення запалення та відновлення тканин пародонта. Нестероїдні протизапальні препарати інгібують циклооксигеназний шлях метаболізму

арахідонової кислоти, це один із напрямів лікування хворих на гінгівіт і пародонтит, хоча нині ці препарати мають суттєві побічні явища [69].

Чималий інтерес викликає новий підхід – модуляція організму для регулювання запалення. Це нові речовини – резольвіни, які не пригнічують гостре запалення, що важливе для боротьби з інфекцією та сприяє оптимальному загоєнню ран, але запобігають його подовженню [58,68,69]. Ці сполуки включають похідні омега-3 жирних кислот, докозагексаєнову та ейкозапентаєнову кислоти, а також ліпоксини, отримані з арахідонової кислоти [66,69–71].

Інша група нових антикоагенолітичних сполук ще не затверджена для клінічного застосування у людей, але показала безпеку й ефективність на різних моделях захворювань пародонта у тварин. Це нові хімічні модифікації куркуміну, ключового інгредієнта натуральної спеції куркуми [72].

Ще один напрям – лікування антицитокінами, який передбачає місцеве застосування нейтралізуючих моноклональних препаратів: антитіл або антагоністів рецепторів для блокування дії прозапальних цитокінів [73]. Розроблені групи цих препаратів, що потенційно негативно впливають на імунітет, а також блокують одиничні цитокіни, а це може бути малоефективним щодо власне запалення. Експериментально доведена ефективність препаратів, які можуть гальмувати активацію комплексу в яснах, що інгібує запалення та втрату альвеолярної кісткової тканини, запобігає деградації сполучної тканини, пришвидшує загоєння ран [32,74]. Вивчають можливість використання гомологічних білків ендотелію (ендотеліальний локус-1), який може блокувати розвиток пародонтиту шляхом пригнічення активності клітин, долучених у запалення, а також наступні процеси, що стосуються остеокластогенезу. Перспективною вважають терапію, що спрямована на адаптивні імунні клітини, зокрема на В-клітини та плазматичні клітини для лікування хвороб пародонта. Обмежені дані свідчать про потенціал такої терапії [75]. У нещодавньому дослідженні вивчали також клітини Т-хелпери 17.

Один із напрямів терапії – запобігання руйнівним процесам у тканинах пародонта, їхнє блокування [15,56]. Так, встановили: запальна реакція у тканинах пародонта може мати шкідливий вплив через кілька механізмів: індукцію матричних металопротеїназ, що спричиняють деградацію сполучної тканини, фактор некрозу пухлини, що стимулює диференціацію та активацію остеокластів, призводячи до розсмоктування кістки, інтерлейкін-1β із руйнівною здатністю [14,29]. Руйнування сполучної та кісткової тканин можна заблокувати безпосередньо шляхом націлювання на ефекторні механізми [5]. Для цього застосовують антибіотики групи тетрацикліну, які можуть блокувати активність матриксних металопротеїназ. Бісфосфонати – антирезорбтивні препарати, що зв'язують мінеральні компоненти кістки (кристали гідроксиапатиту) та впливають на дію остеокластів. Один із можливих механізмів дії бісфосфонатів – сприяння апоптозу остеобластів. Інший підхід до прямого пригнічення втрати кісткової маси – запобігання диференціації остеокластів шляхом блокування взаємодії TNF-α з його рецептором на поверхні попередників остеобластів [76]. Остеокласти також можуть регулю-

ватися секреторним білком Wnt 5a, який продукується здоровими тканинами ясен [77].

Інші потенційні стратегії лікування передбачають використання антагоністів фактора некрозу пухлини α , зокрема стероїдів. Ці методи лікування мають істотні побічні ефекти, їх не можна призначати для тривалого застосування. Статини, що характеризуються протизапальними властивостями, також зупиняють розвиток хвороб пародонта [78]. Як і інгібітори синтезу простагландинів, вони ефективні тільки під час лікування і не відвернуть наслідки захворювання. Зважаючи на побічні ефекти, жоден із них не вважають оптимальним препаратом для лікування пародонтозу [15]. У перспективі слід змінювати парадигму терапевтичного підходу до лікування хворих на генералізований пародонтит від блокування запального процесу до використання медіаторів патологічного процесу для його регулювання [15]. Фармакологічні пошуки в цьому напрямі тривають.

Важливе питання пародонтології – особливості структурної організації тканин пародонта, виникнення та перебіг хвороб у людей старшого та похилого віку [79–81]. Саме такі пацієнти мають підвищену сприйнятливості до інфекційних і запальних захворювань, включаючи захворювання пародонта. Вважають, що вік впливає на імунезапальний статус та/або регенеративний потенціал тканин пародонта так, що збільшується сприйнятливості до пародонтиту внаслідок порушення функціонування імунних і стовбурових клітин, які потенційно можуть дисбалансовувати регуляцію імунної відповіді та погіршувати відновлення тканин пародонта [82,83]. Старіння гемопоетичних стовбурових клітин – головна причина імунного старіння, що впливає на вроджений та адаптаційний імунітет [83]. Отже, фізіологічне старіння ендотеліальних клітин як найважливіший клітинний компонент ніші гемопоетичних стовбурових клітин зумовлює функціональне старіння [84]. Трансплантовані молоді стовбурові ендотеліальні клітини омолоджують функціональну активність гемопоетичних стовбурових клітин у старих тварин, а отже, принаймні частково, процес старіння можна вважати оборотним процесом [85]. Нині посилюється інтерес до стовбурових клітин мезенхімальної строми. Ці нові терапевтичні варіанти можуть протидіяти несприятливим ефектам старіння з приводу низки захворювань і, можливо, пародонтиту.

Незважаючи на потенціал раціональних цільових підходів для запобігання та лікування хвороб пародонта, більшою проблемою є клінічне оцінювання препаратів в аспекті їхніх ризиків і переваг.

Висновки

1. Первинно стратегічним напрямом профілактики запалення ясен є усунення прикріплення пародонтопатогенів до епітелію та поверхні зубів для запобігання проникненню мікроорганізмів та їхніх токсинів через природні захисні бар'єри.

2. Для запобігання дисбіозу, тривалого лікування, підтримувальної терапії та профілактики важливіші біологічні підходи з застосуванням пробіотиків, а також інших природних агентів; розробляють концепцію вакцинації проти пародонтиту.

3. Корекцію патологічного процесу в пародонті розглядають у контексті загальної біологічної відповіді організму. Тому оцінювання ролі його регуляторів розкриває не тільки особливості місцевих механізмів, шляхи модуляції, але й вибір ефективних лікарських засобів.

Перспективи подальших досліджень. Процес модуляційної терапії у хворих на пародонтит передбачає не тільки блокування окремих ланок патогенезу, але і здатність регулювати їх молекулами чи активними сполуками з селективним доставленням і пролонгованою дією в організмі, що визначає біологічну стратегію лікування та профілактики цього захворювання. Це зумовлює необхідність глибокого вивчення процесів формування та перебігу патологічного процесу, розроблення нових підходів і впровадження високоєфективних препаратів не тільки місцевої дії, але і системного впливу на організм.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 03.01.2021

Після доопрацювання / Revised: 22.01.2021

Прийнято до друку / Accepted: 03.02.2021

Відомості про авторів:

Зубачик В. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. терапевтичної стоматології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3813-5114](https://orcid.org/0000-0003-3813-5114)

Петришин О. А., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0203-6341](https://orcid.org/0000-0003-0203-6341)

Зубачик О. В., канд. мед. наук, асистент каф. ортодонції, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9272-2307](https://orcid.org/0000-0001-9272-2307)

Information about authors:

Zubachyk V. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Petryshyn O. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Zubachyk O. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Orthodontics, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Зубачик В. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. терапевтической стоматологии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Петришин О. А., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтической стоматологии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Зубачик О. В., канд. мед. наук, ассистент каф. ортодонтии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Список литературы

- [1] Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions / P. N.Papapanou et al. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018. Vol. 45. Issue S20. P. S162-S170. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12946>

- [2] Gingivitis and lifestyle influences on high-sensitivity C-reactive protein and interleukin 6 in adolescents / V. PITCHIKA et al. *Journal of Clinical Periodontology*. 2017. Vol. 44. Issue 4. P. 372-381. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12690>
- [3] Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease / M. Sanz et al. *Journal of Clinical Periodontology*. 2017. Vol. 44. Issue S18. P. S5-S11. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12682>
- [4] Natural history of periodontitis: Disease progression and tooth loss over 40 years / C. A. Ramseier et al. *Journal of Clinical Periodontology*. 2017. Vol. 44. Issue 12. P. 1182-1191. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12782>
- [5] Hajishengallis G., Chavakis T., Lambris J. D. Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 84. Issue 1. P. 14-34. <https://doi.org/10.1111/prd.12331>
- [6] Impact of periodontal disease on quality of life: a systematic review / M. C. Ferreira et al. *Journal of Periodontal Research*. 2017. Vol. 52. Issue 4. P. 651-665. <https://doi.org/10.1111/jre.12436>
- [7] Graziani F., Tsakos G. Patient-based outcomes and quality of life. *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 83. Issue 1. P. 277-294. <https://doi.org/10.1111/prd.12305>
- [8] Curtis M. A., Diaz P. I., Van Dyke T. E. The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 83. Issue 1. P. 14-25. <https://doi.org/10.1111/prd.12296>
- [9] Rosier B. T., Marsh P. D., Mira A. Resilience of the Oral Microbiota in Health: Mechanisms That Prevent Dysbiosis. *Journal of Dental Research*. 2018. Vol. 97. Issue 4. P. 371-380. <https://doi.org/10.1177/0022034517742139>
- [10] Mira A., Simon-Soro A., Curtis M. A. Role of microbial communities in the pathogenesis of periodontal diseases and caries. *Journal of Clinical Periodontology*. 2017. Vol. 44. Issue S18. P. S23-S38. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12671>
- [11] Lamont R. J., Koo H., Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nature Reviews Microbiology*. 2018. Vol. 16. Issue S12. P. 745-759. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0089-x>
- [12] Periodontal diseases and association with atherosclerotic disease / D. Herrera, A. Molina, K. Buhlin, B. Klinge. *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 83. Issue 1. P. 66-89. <https://doi.org/10.1111/prd.12302>
- [13] Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease / H. A. Schenkein, P. N. Papananou, R. Genco, M. Sanz. *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 83. Issue 1. P. 90-106. <https://doi.org/10.1111/prd.12304>
- [14] Marchesan J. T. Inflammasomes as contributors to periodontal disease. *Journal of Periodontology*. 2020. Vol. 91. Issue S1. P. S6-S11. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0157>
- [15] Van Dyke T. E. Shifting the paradigm from inhibitors of inflammation to resolvers of inflammation in periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2020. Vol. 91. Issue S1. P. S19-S25. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0088>
- [16] Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way / F. Sczepanik et al. *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 84. Issue 1. P. 45-68. <https://doi.org/10.1111/prd.12342>
- [17] Antioxidant therapy (lycopene and green tea extract) in periodontal disease: A promising paradigm / P. Tripathi et al. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2019. Vol. 23. Issue 1. P. 25-30. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_277_18
- [18] Passanezi E., Sant'Ana A. Role of occlusion in periodontal disease. *Periodontology 2000*. 2019. Vol. 79. Issue 1. P. 129-150. <https://doi.org/10.1111/prd.12251>
- [19] Sabbah W., Gomaa N., Gireesh A. Stress, allostatic load, and periodontal diseases. *Periodontology 2000*. 2018. Vol. 78. Issue 1. P. 154-161. <https://doi.org/10.1111/prd.12238>
- [20] Periodontal disease role in Alzheimer disease and other cognitive disorders / A. R. Kamer et al. *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 83. Issue 1. P. 242-271. <https://doi.org/10.1111/prd.12327>
- [21] Jepsen S., Suvan J., Deschner J. The association of periodontal diseases with metabolic syndrome and obesity. *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 83. Issue 1. P. 125-153. <https://doi.org/10.1111/prd.12326>
- [22] Diabetes Enhances IL-17 Expression and Alters the Oral Microbiome to Increase Its Pathogenicity / E. Xiao et al. *Cell Host & Microbe*. 2017. Vol. 22. Issue 1. P. 120-128.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.06.014>
- [23] Genco R. J., Borgnakke W. S. Diabetes as a potential risk for periodontitis: association studies. *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 83. Issue 1. P. 40-45. <https://doi.org/10.1111/prd.12270>
- [24] Genco R. J., Graziani F., Hasturk H. Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus. *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 83. Issue 1. P. 59-65. <https://doi.org/10.1111/prd.12271>
- [25] Effect of micronutrient malnutrition on periodontal disease and periodontal therapy / H. Dommisch et al. *Periodontology 2000*. 2018. Vol. 78. Issue 1. P. 129-153. <https://doi.org/10.1111/prd.12233>
- [26] The periodontal war: microbes and immunity / J. L. Ebersole et al. *Periodontology 2000*. 2017. Vol. 75. Issue 1. P. 52-115. <https://doi.org/10.1111/prd.12222>
- [27] Systemic Immunologic Consequences of Chronic Periodontitis / D. K. Gaudilliere et al. *Journal of Dental Research*. Vol. 98. Issue 9. P. 985-993. <https://doi.org/10.1177/0022034519857714>
- [28] Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease / M. G. Netea et al. *Science*. 2016. Vol. 352. Issue 6284. P. aaf1098. <https://doi.org/10.1126/science.aaf1098>
- [29] Host defense against oral microbiota by bone-damaging T cells / M. Tsukasaki et al. *Nature Communications*. 2018. Vol. 9. Issue 1. P. 701. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03147-6>
- [30] Loos B., Van Dyke T. E. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 83. Issue 1. P. 26-39. <https://doi.org/10.1111/prd.12297>
- [31] Schaefer A. S. Genetics of periodontitis: Discovery, biology, and clinical impact. *Periodontology 2000*. 2018. Vol. 78. Issue 1. P. 162-173. <https://doi.org/10.1111/prd.12232>
- [32] A dysbiotic microbiome triggers T_H17 cells to mediate oral mucosal immunopathology in mice and humans / N. Dutzan et al. *Science Translational Medicine*. 2018. Vol. 10. Issue 463. P. eaat0797. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat0797>
- [33] Contemporary practices for mechanical oral hygiene to prevent periodontal disease / S. Sälzer et al. *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 84. Issue 1. P. 35-44. <https://doi.org/10.1111/prd.12332>
- [34] Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health / P. James et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. Vol. 3. Issue 3. P. CD008676. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008676.pub2>
- [35] Myneni S. R., Brocovich K., Wang H. H. Biological strategies for the prevention of periodontal disease: Probiotics and vaccines. *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 84. Issue 1. P. 161-175. <https://doi.org/10.1111/prd.12343>
- [36] Efficacy of local phytotherapy in the nonsurgical treatment of periodontal disease: A systematic review / M. G. Moro I et al. *Journal of Periodontal Research*. 2018. Vol. 53. Issue 3. P. 288-297. <https://doi.org/10.1111/jre.12525>
- [37] Probiotics and Periodontitis – A Literature Review / S. Gatej, N. Gully, R. Gibson, P. M. Bartold. *Journal of the International Academy of Periodontology*. 2017. Vol. 19. Issue 2. P. 42-50.
- [38] Allaker R. P., Stephen A. S. Use of Probiotics and Oral Health. *Current Oral Health Reports*. 2017. Vol. 4. Issue 4. P. 309-318. <https://doi.org/10.1007/s40496-017-0159-6>
- [39] Comparative Evaluation of the Efficacy of Probiotic, Herbal and Chlorhexidine Mouthwash on Gingival Health: A Randomized Clinical Trial / M. A. Deshmukh et al. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017. Vol. 11. Issue 3. P. ZC13-ZC16. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/23891.9462>
- [40] A built-in adjuvant-engineered mucosal vaccine against dysbiotic periodontal diseases / S. Puth et al. *Mucosal Immunology*. 2019. Vol. 12. Issue 2. P. 565-579. <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0104-6>
- [41] Harnessing the beneficial heterologous effects of vaccination / H. S. Goodridge et al. *Nature Reviews Immunology*. 2016. Vol. 16. Issue 6. P. 392-400. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.43>
- [42] Modulation of Myelopoiesis Progenitors Is an Integral Component of Trained Immunity / I. Mitroulis et al. *Cell*. 2018. Vol. 172. Issue 1-2. P. 147-161.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.034>
- [43] BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity / R. Arts et al. *Cell Host & Microbe*. 2018. Vol. 23. Issue 1. P. 89-100.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.12.010>
- [44] Immunometabolic Crosstalk: An Ancestral Principle of Trained Immunity? / S. Penkov, I. Mitroulis, G. Hajishengallis, T. Chavakis. *Trends in Immunology*. 2019. Vol. 40. Issue 1. P. 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.11.002>
- [45] *Porphyromonas gingivalis* Stimulates TLR2-PI3K Signaling to Escape Immune Clearance and Induce Bone Resorption Independently of MyD88 / H. Makkawi et al. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2017. Vol. 7. P. 359. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00359>
- [46] Laleman I., Teughels W. Novel natural product-based oral topical rinses and toothpastes to prevent periodontal diseases. *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 84. Issue 1. P. 102-113. <https://doi.org/10.1111/prd.12339>
- [47] Anti-inflammatory and antiresorptive effects of Calendula officinalis on inflammatory bone loss in rats / J. Alexandre et al. *Clinical Oral Investigations*. 2018. Vol. 22. Issue 6. P. 2175-2185. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2308-7>
- [48] *Eugenia uniflora* Dentifrice for Treating Gingivitis in Children: Antibacterial Assay and Randomized Clinical Trial / V. Jovito et al. *Brazilian Dental Journal*. 2016. Vol. 27. Issue 4. P. 387-392. <https://doi.org/10.1590/0103-6440201600769>
- [49] Effects of green tea (*Camellia sinensis*) mouthwash containing 1% tannin on dental plaque and chronic gingivitis: a double-blinded, randomized, controlled trial / G. Radafshar et al. *Journal of Investigative*

- and *Clinical Dentistry*. 2017. Vol. 8. Issue 1. P. e12184. <https://doi.org/10.1111/jicd.12184>
- [50] Effect of aloe vera as a preprocedural rinse in reducing aerosol contamination during ultrasonic scaling / B. Paul et al. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2020. Vol. 24. Issue 1. P. 37-41. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp.188_19
- [51] Propolis: A natural biomaterial for dental and oral health care / Z. Khurshid et al. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*. 2017. Vol. 11. Issue 4. P. 265-274. <https://doi.org/10.15171/joddd.2017.046>
- [52] Cytotoxic and antioxidative potentials of ethanolic extract of *Eugenia uniflora* L. (Myrtaceae) leaves on human blood cells / F. da Cunha et al. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016. Vol. 84. P. 614-621. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.09.089>
- [53] Anti-plaque and anti-gingivitis effect of Papain, Bromelain, Miswak and Neem containing dentifrice: A randomized controlled trial / A. Tadikonda, K. C. Pentapati, A. S. Urala, S. Acharya. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2017. Vol. 9. Issue 5. P. e649-e653. <https://doi.org/10.4317/jced.53593>
- [54] Welz A. N., Emberger-Klein A., Menrad K. Why people use herbal medicine: insights from a focus-group study in Germany. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2018. Vol. 18. Issue 1. P. 92. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2160-6>
- [55] Moutsopoulos N. M., Konkel J. E. Tissue-Specific Immunity at the Oral Mucosal Barrier. *Trends in Immunology*. 2018. Vol. 39. Issue 4. P. 276-287. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.08.005>
- [56] Preshaw P. M. Host modulation therapy with anti-inflammatory agents. *Periodontology 2000*. 2018. Vol. 76. Issue 1. P. 131-149. <https://doi.org/10.1111/prd.12148>
- [57] Clinical research activity in periodontal medicine: a systematic mapping of trial registers / P. Monsarrat et al. *Journal of Clinical Periodontology*. 2016. Vol. 43. Issue 5. P. 390-400. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12534>
- [58] From leukocyte recruitment to resolution of inflammation: the cardinal role of integrins / I. Kourtzelis et al. *Journal of Leukocyte Biology*. 2017. Vol. 102. Issue 3. P. 677-683. <https://doi.org/10.1189/jlb.3MR0117-024R>
- [59] Hajishengallis G., Korostoff J. M. Revisiting the Page & Schroeder model: the good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. *Periodontology 2000*. 2017. Vol. 75. Issue 1. P. 116-151. <https://doi.org/10.1111/prd.12181>
- [60] Complement therapeutics in inflammatory diseases: promising drug candidates for C3-targeted intervention / D. C. Mastellos et al. *Molecular Oral Microbiology*. 2016. Vol. 31. Issue 1. P. 3-17. <https://doi.org/10.1111/omi.12129>
- [61] Novel mechanisms and functions of complement / G. Hajishengallis et al. *Nature Immunology*. 2017. Vol. 18. Issue 12. P. 1288-1298. <https://doi.org/10.1038/ni.3858>
- [62] Ricklin D., Reis E. S., Lambris J. D. Complement in disease: a defence system turning offensive. *Nature Reviews Nephrology*. 2016. Vol. 12. Issue 7. P. 383-401. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.70>
- [63] The renaissance of complement therapeutics / D. Ricklin et al. *Nature Reviews Nephrology*. 2018. Vol. 14. Issue 1. P. 26-47. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.156>
- [64] Steinberg D., Friedman M. Sustained-release delivery of antimicrobial drugs for the treatment of periodontal diseases: Fantasy or already reality? *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 84. Issue 1. P. 176-187. <https://doi.org/10.1111/prd.12341>
- [65] A "Point-by-Point" Statement on Periodontal Host-Modulation Therapy: Safety First! / L. M. Golub et al. *Oral Health*. 3 July 2018. URL: <https://www.oralhealthgroup.com/features/point-point-statement-periodontal-host-modulation-therapy-safety-first/>
- [66] Van Dyke T. E. Pro-resolving mediators in the regulation of periodontal disease. *Molecular Aspects of Medicine*. 2017. Vol. 58. P. 21-36. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.04.006>
- [67] Golub L. M., Lee H. M. Periodontal therapeutics: Current host-modulation agents and future directions. *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 82. Issue 1. P. 186-204. <https://doi.org/10.1111/prd.12315>
- [68] DEL-1 promotes macrophage efferocytosis and clearance of inflammation / I. Kourtzelis et al. *Nature Immunology*. 2019. Vol. 20. Issue 1. P. 40-49. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0249-1>
- [69] Omega-3 fatty acids as an adjunct for periodontal therapy-a review / B. Chee et al. *Clinical Oral Investigations*. 2016. Vol. 20. Issue 5. P. 879-894. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1750-2>
- [70] Non-antibacterial tetracycline formulations: host-modulators in the treatment of periodontitis and relevant systemic diseases / L. M. Golub et al. *International Dental Journal*. 2016. Vol. 66. Issue 3. P. 127-135. <https://doi.org/10.1111/idj.12221>
- [71] Bartold M. P., Van Dyke T. E. Host modulation: controlling the inflammation to control the infection. *Periodontology 2000*. 2017. Vol. 75. Issue 1. P. 317-329. <https://doi.org/10.1111/prd.12169>
- [72] A Chemically Modified Curcumin (CMC 2.24) Inhibits Nuclear Factor κ B Activation and Inflammatory Bone Loss in Murine Models of LPS-Induced Experimental Periodontitis and Diabetes-Associated Natural Periodontitis / M. S. Elburki et al. *Inflammation*. 2017. Vol. 40. Issue 4. P. 1436-1449. <https://doi.org/10.1007/s10753-017-0587-4>
- [73] Rogler G., Biedermann L., Scharl M. Anti-Cytokine Strategies beyond Anti-Tumour Necrosis Factor- α Therapy: Pathophysiology and Clinical Implications. *Digestive Diseases*. 2017. Vol. 35. Issue 1-2. P. 5-12. <https://doi.org/10.1159/00049076>
- [74] Safety and Efficacy of the Complement Inhibitor AMY-101 in a Natural Model of Periodontitis in Non-human Primates / T. Kajikawa et al. *Molecular Therapy: Methods & Clinical Developmen*. 2017. Vol. 6. P. 207-215. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2017.08.001>
- [75] Interleukin-12 and Interleukin-23 Blockade in Leukocyte Adhesion Deficiency Type 1 / N. M. Moutsopoulos et al. *The New England Journal of Medicine*. 2017. Vol. 376. Issue 12. P. 1141-1146. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612197>
- [76] Denosumab-related osteonecrosis of the jaw: A retrospective study / C. Eglhoff-Juras et al. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2018. Vol. 47. Issue 1. P. 66-70. <https://doi.org/10.1111/jop.12646>
- [77] Differential Expression and Roles of Secreted Frizzled-Related Protein 5 and the Wingless Homolog Wnt5a in Periodontitis / T. Maekawa et al. *Journal of Dental Research*. 2017. Vol. 96. Issue 5. P. 571-577. <https://doi.org/10.1177/0022034516687248>
- [78] Contribution of Statins towards Periodontal Treatment: A Review / C. Petit et al. *Mediators of Inflammation*. 2019. Vol. 2019. P. 6367402. <https://doi.org/10.1155/2019/6367402>
- [79] From restoration to regeneration: periodontal aging and opportunities for therapeutic intervention / L. Huang et al. *Periodontology 2000*. 2016. Vol. 72. Issue 1. P. 19-29. <https://doi.org/10.1111/prd.12127>
- [80] Neves J., Sousa-Victor P., Jasper H. Rejuvenating Strategies for Stem Cell-Based Therapies in Aging. *Cell Stem Cell*. 2017. Vol. 20. Issue 2. P. 161-175. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.01.008>
- [81] Aging, inflammation, immunity and periodontal disease / J. L. Ebersole et al. *Periodontology 2000*. 2016. Vol. 72. Issue 1. P. 54-75. <https://doi.org/10.1111/prd.12135>
- [82] R Rapamycin treatment attenuates age-associated periodontitis in mice / J. Y. An et al. *GeroScience*. 2017. Vol. 39. Issue 4. P. 457-463. <https://doi.org/10.1007/s11357-017-9994-6>
- [83] Microenvironmental Views on Mesenchymal Stem Cell Differentiation in Age / B. D. Sui et al. *Journal of Dental Research*. 2016. Vol. 95. Issue 12. P. 1333-1340. <https://doi.org/10.1177/0022034516653589>
- [84] Secreted protein Del-1 regulates myelopoiesis in the hematopoietic stem cell niche / I. Mitroulis et al. *The Journal of Clinical Investigation*. 2017. Vol. 127. Issue 10. P. 3624-3639. <https://doi.org/10.1172/JCI92571>
- [85] Endothelial transplantation rejuvenates aged hematopoietic stem cell function / M. G. Poulos et al. *The Journal of Clinical Investigation*. 2017. Vol. 127. Issue 11. P. 4163-4178. <https://doi.org/10.1172/JCI93940>

References

- [1] Papananou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kekschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., Loos, B. G., ... Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workshop 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(S20), S162-S170. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12946>
- [2] Pitchika, V., Thiering, E., Metz, I., Rothmaier, K., Willenberg, A., Hickel, R., Standl, M., Kocher, T., Heinrich, J., & Kühnisch, J. (2017). Gingivitis and lifestyle influences on high-sensitivity C-reactive protein and interleukin 6 in adolescents. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(4), 372-381. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12690>
- [3] Sanz, M., Beighton, D., Curtis, M. A., Cury, J. A., Dige, I., Dommisch, H., Ellwood, R., Giacaman, R. A., Herrera, D., Herzberg, M. C., Kononen, E., Marsh, P. D., Meyle, J., Mira, A., Molina, A., Mombelli, A., Quirynen, M., Reynolds, E. C., Shapira, L., & Zaura, E. (2017). Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(S18), S5-S11. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12682>
- [4] Ramseier, C. A., Anerud, A., Dulac, M., Lulic, M., Cullinan, M. P., Seymour, G. J., Faddy, M. J., Bürgin, W., Schätzle, M., & Lang, N. P. (2017). Natural history of periodontitis: Disease progression and tooth loss over 40 years. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(12), 1182-1191. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12782>
- [5] Hajishengallis, G., Chavakis, T., & Lambris, J. D. (2020). Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. *Periodontology 2000*, 84(1), 14-34. <https://doi.org/10.1111/prd.12331>
- [6] Ferreira, M. C., Dias-Pereira, A. C., Branco-de-Almeida, L. S., Martins, C. C., & Paiva, S. M. (2017). Impact of periodontal disease on quality of life: a systematic review. *Journal of Periodontal Research*, 52(4), 651-665. <https://doi.org/10.1111/jre.12436>
- [7] Graziani, F., & Tsakos, G. (2020). Patient-based outcomes and quality of life. *Periodontology 2000*, 83(1), 277-294. <https://doi.org/10.1111/prd.12305>

- [8] Curtis, M. A., Diaz, P. I., & Van Dyke, T. E. (2020). The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 83(1), 14-25. <https://doi.org/10.1111/prd.12296>
- [9] Rosier, B. T., Marsh, P. D., & Mira, A. (2018). Resilience of the Oral Microbiota in Health: Mechanisms That Prevent Dysbiosis. *Journal of Dental Research*, 97(4), 371-380. <https://doi.org/10.1177/0022034517742139>
- [10] Mira, A., Simon-Soro, A., & Curtis, M. A. (2017). Role of microbial communities in the pathogenesis of periodontal diseases and caries. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(S18), S23-S38. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12671>
- [11] Lamont, R. J., Koo, H., & Hajishengallis, G. (2018). The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nature Reviews Microbiology*, 16(12), 745-759. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0089-x>
- [12] Herrera, D., Molina, A., Buhlin, K., & Klinge, B. (2020). Periodontal diseases and association with atherosclerotic disease. *Periodontology 2000*, 83(1), 66-89. <https://doi.org/10.1111/prd.12302>
- [13] Schenkein, H. A., Papananou, P. N., Genco, R., & Sanz, M. (2020). Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. *Periodontology 2000*, 83(1), 90-106. <https://doi.org/10.1111/prd.12304>
- [14] Marchesan, J. T. (2020). Inflammasomes as contributors to periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 91(S1), S6-S11. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0157>
- [15] Van Dyke, T. E. (2020). Shifting the paradigm from inhibitors of inflammation to resolvers of inflammation in periodontitis. *Journal of Periodontology*, 91(S1), S19-S25. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0088>
- [16] Sczepanik, F., Grossi, M. L., Casati, M., Goldberg, M., Glogauer, M., Fine, N., & Tenenbaum, H. C. (2020). Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. *Periodontology 2000*, 84(1), 45-68. <https://doi.org/10.1111/prd.12342>
- [17] Tripathi, P., Baggana, V., Upadhyay, P., Jindal, M., Gupta, S., & Nishat, S. (2019). Antioxidant therapy (lycopene and green tea extract) in periodontal disease: A promising paradigm. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 23(1), 25-30. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_277_18
- [18] Passanezi, E., & Sant'Ana, A. (2019). Role of occlusion in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 79(1), 129-150. <https://doi.org/10.1111/prd.12251>
- [19] Sabbah, W., Gomaa, N., & Gireesh, A. (2018). Stress, allostatic load, and periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 78(1), 154-161. <https://doi.org/10.1111/prd.12238>
- [20] Kamer, A. R., Craig, R. G., Niederman, R., Fortea, J., & de Leon, M. J. (2020). Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease. *Periodontology 2000*, 83(1), 242-271. <https://doi.org/10.1111/prd.12327>
- [21] Jepsen, S., Suvan, J., & Deschner, J. (2020). The association of periodontal diseases with metabolic syndrome and obesity. *Periodontology 2000*, 83(1), 125-153. <https://doi.org/10.1111/prd.12326>
- [22] Xiao, E., Mattos, M., Vieira, G., Chen, S., Corrêa, J. D., Wu, Y., Albiro, M. L., Bittinger, K., & Graves, D. T. (2017). Diabetes Enhances IL-17 Expression and Alters the Oral Microbiome to Increase Its Pathogenicity. *Cell Host & Microbe*, 22(1), 120-128.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.06.014>
- [23] Genco, R. J., & Borgnakke, W. S. (2020). Diabetes as a potential risk for periodontitis: association studies. *Periodontology 2000*, 83(1), 40-45. <https://doi.org/10.1111/prd.12270>
- [24] Genco, R. J., Graziani, F., & Hasturk, H. (2020). Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus. *Periodontology 2000*, 83(1), 59-65. <https://doi.org/10.1111/prd.12271>
- [25] Dommisch, H., Kuzmanova, D., Jönsson, D., Grant, M., & Chapple, I. (2018). Effect of micronutrient malnutrition on periodontal disease and periodontal therapy. *Periodontology 2000*, 78(1), 129-153. <https://doi.org/10.1111/prd.12233>
- [26] Ebersole, J. L., Dawson, D., 3rd, Emecen-Huja, P., Nagarajan, R., Howard, K., Grady, M. E., Thompson, K., Peyyala, R., Al-Attar, A., Lethbridge, K., Kirakodu, S., & Gonzalez, O. A. (2017). The periodontal war: microbes and immunity. *Periodontology 2000*, 75(1), 52-115. <https://doi.org/10.1111/prd.12222>
- [27] Gaudilliere, D. K., Culos, A., Djevali, K., Tsai, A. S., Ganio, E. A., Choi, W. M., Han, X., Maghairah, A., Choisy, B., Baca, Q., Einhaus, J. F., Hedou, J. J., Bertrand, B., Ando, K., Fallahzadeh, R., Ghaemi, M. S., Okada, R., Stanley, N., Tanada, A., Tingle, M., ... Gaudilliere, B. (2019). Systemic Immunologic Consequences of Chronic Periodontitis. *Journal of Dental Research*, 98(9), 985-993. <https://doi.org/10.1177/0022034519857714>
- [28] Netea, M. G., Joosten, L. A., Latz, E., Mills, K. H., Natoli, G., Stunnenberg, H. G., O'Neill, L. A., & Xavier, R. J. (2016). Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science*, 352(6284), Article aaf1098. <https://doi.org/10.1126/science.aaf1098>
- [29] Tsukasaki, M., Komatsu, N., Nagashima, K., Nitta, T., Pluemsakunthai, W., Shukunami, C., Iwakura, Y., Nakashima, T., Okamoto, K., & Takayanagi, H. (2018). Host defense against oral microbiota by bone-damaging T cells. *Nature Communications*, 9(1), Article 701. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03147-6>
- [30] Loos, B. G., & Van Dyke, T. E. (2020). The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 83(1), 26-39. <https://doi.org/10.1111/prd.12297>
- [31] Schaefer, A. S. (2018). Genetics of periodontitis: Discovery, biology, and clinical impact. *Periodontology 2000*, 78(1), 162-173. <https://doi.org/10.1111/prd.12232>
- [32] Dutzan, N., Kajikawa, T., Abusleme, L., Greenwell-Wild, T., Zuazo, C. E., Ikeuchi, T., Brechley, L., Abe, T., Hurabielle, C., Martin, D., Morell, R. J., Freeman, A. F., Lazarevic, V., Trinchieri, G., Diaz, P. I., Holland, S. M., Belkaid, Y., Hajishengallis, G., & Moutsopoulos, N. M. (2018). A dysbiotic microbiome triggers T_H17 cells to mediate oral mucosal immunopathology in mice and humans. *Science Translational Medicine*, 10(463), Article eaat0797. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat0797>
- [33] Sälzer, S., Graetz, C., Dörfer, C. E., Slot, D. E., & Van der Weijden, F. A. (2020). Contemporary practices for mechanical oral hygiene to prevent periodontal disease. *Periodontology 2000*, 84(1), 35-44. <https://doi.org/10.1111/prd.12332>
- [34] James, P., Worthington, H. V., Parnell, C., Harding, M., Lamont, T., Cheung, A., Whelton, H., & Riley, P. (2017). Chlorhexidine mouth-rinse as an adjunctive treatment for gingival health. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3(3), Article CD008676. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008676.pub2>
- [35] Myneni, S. R., Brocovich, K., & Wang, H. H. (2020). Biological strategies for the prevention of periodontal disease: Probiotics and vaccines. *Periodontology 2000*, 84(1), 161-175. <https://doi.org/10.1111/prd.12343>
- [36] Moro, M. G., Silveira Souto, M. L., Franco, G., Holzhausen, M., & Pannuti, C. M. (2018). Efficacy of local phytotherapy in the nonsurgical treatment of periodontal disease: A systematic review. *Journal of Periodontal Research*, 53(3), 288-297. <https://doi.org/10.1111/jire.12525>
- [37] Gatej, S., Gully, N., Gibson, R., & Bartold, P. M. (2017). Probiotics and Periodontitis – A Literature Review. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 19(2), 42-50.
- [38] Allaker, R. P., & Stephen, A. S. (2017). Use of Probiotics and Oral Health. *Current Oral Health Reports*, 4(4), 309-318. <https://doi.org/10.1007/s40496-017-0159-6>
- [39] Deshmukh, M. A., Dodamani, A. S., Karibasappa, G., Khairnar, M. R., Naik, R. G., & Jadhav, H. C. (2017). Comparative Evaluation of the Efficacy of Probiotic, Herbal and Chlorhexidine Mouthwash on Gingival Health: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11(3), ZC13-ZC16. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/23891.9462>
- [40] Puth, S., Hong, S. H., Na, H. S., Lee, H. H., Lee, Y. S., Kim, S. Y., Tan, W., Hwang, H. S., Sivasamy, S., Jeong, K., Kook, J. K., Ahn, S. J., Kang, I. C., Ryu, J. H., Koh, J. T., Rhee, J. H., & Lee, S. E. (2019). A built-in adjuvant-engineered mucosal vaccine against dysbiotic periodontal diseases. *Mucosal Immunology*, 12(2), 565-579. <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0104-6>
- [41] Goodridge, H. S., Ahmed, S. S., Curtis, N., Kollmann, T. R., Levy, O., Netea, M. G., Pollard, A. J., van Crevel, R., & Wilson, C. B. (2016). Harnessing the beneficial heterologous effects of vaccination. *Nature Reviews Immunology*, 16(6), 392-400. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.43>
- [42] Mitroulis, I., Ruppova, K., Wang, B., Chen, L. S., Grzybek, M., Grinenko, T., Eugster, A., Troullinaki, M., Palladini, A., Kourtzelis, I., Chatzigeorgiou, A., Schlitzer, A., Beyer, M., Joosten, L., Isermann, B., Lesche, M., Petzold, A., Simons, K., Henry, I., Dahl, A., ... Chavakis, T. (2018). Modulation of Myelopoiesis Progenitors Is an Integral Component of Trained Immunity. *Cell*, 172(1-2), 147-161.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.034>
- [43] Arts, R., Moorlag, S., Novakovic, B., Li, Y., Wang, S. Y., Oosting, M., Kumar, V., Xavier, R. J., Wijmenga, C., Joosten, L., Reusken, C., Benn, C. S., Aaby, P., Koopmans, M. P., Stunnenberg, H. G., van Crevel, R., & Netea, M. G. (2018). BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity. *Cell Host & Microbe*, 23(1), 89-100.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.12.010>
- [44] Penkov, S., Mitroulis, I., Hajishengallis, G., & Chavakis, T. (2019). Immunometabolic Crosstalk: An Ancestral Principle of Trained Immunity? *Trends in Immunology*, 40(1), 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.11.002>
- [45] Makkawi, H., Hoch, S., Burns, E., Hosur, K., Hajishengallis, G., Kirschning, C. J., & Nussbaum, G. (2017). Porphyromonas gingivalis Stimulates TLR2-PI3K Signaling to Escape Immune Clearance and Induce Bone Resorption Independently of MyD88. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7, Article 359. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00359>
- [46] Laleman, I., & Teughels, W. (2020). Novel natural product-based oral topical rinses and toothpastes to prevent periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 84(1), 102-123. <https://doi.org/10.1111/prd.12339>
- [47] Alexandre, J., Sousa, L., Lisboa, M., Furlaneto, F., do Val, D. R., Marques, M., Vasconcelos, H. C., de Melo, I. M., Leitão, R., Castro Brito, G. A., & Goes, P. (2018). Anti-inflammatory and anti-resorptive effects of Calendula officinalis on inflammatory bone loss in rats. *Clinical Oral Investigations*, 22(6), 2175-2185. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2308-7>

- [48] Jovito, V., Freires, I. A., Ferreira, D. A., Paulo, M., & Castro, R. D. (2016). Eugenia uniflora Dentifrice for Treating Gingivitis in Children: Antibacterial Assay and Randomized Clinical Trial. *Brazilian Dental Journal*, 27(4), 387-392. <https://doi.org/10.1590/0103-6440201600769>
- [49] Radafshar, G., Ghotbizadeh, M., Saadat, F., & Mirfarhadi, N. (2017). Effects of green tea (*Camellia sinensis*) mouthwash containing 1% tannin on dental plaque and chronic gingivitis: a double-blinded, randomized, controlled trial. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 8(1), Article e12184. <https://doi.org/10.1111/jicd.12184>
- [50] Paul, B., Baiju, R., Raseena, N. B., Godfrey, P. S., & Shanimole, P. I. (2020). Effect of aloe vera as a preprocedural rinse in reducing aerosol contamination during ultrasonic scaling. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 24(1), 37-41. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp.188_19
- [51] Khurshid, Z., Naseem, M., Zafar, M. S., Najeeb, S., & Zohaib, S. (2017). Propolis: A natural biomaterial for dental and oral health care. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, 11(4), 265-274. <https://doi.org/10.15171/joddd.2017.046>
- [52] da Cunha, F., Waczuk, E. P., Duarte, A. E., Barros, L. M., Elekofehinti, O. O., Matias, E., da Costa, J., Sanmi, A. A., Boligon, A. A., da Rocha, J., Souza, D. O., Posser, T., Coutinho, H., Franco, J. L., & Kamdem, J. P. (2016). Cytotoxic and antioxidative potentials of ethanolic extract of *Eugenia uniflora* L. (Myrtaceae) leaves on human blood cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 84, 614-621. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.09.089>
- [53] Tadiakonda, A., Pentapati, K. C., Urala, A. S., & Acharya, S. (2017). Anti-plaque and anti-gingivitis effect of Papain, Bromelain, Miswak and Neem containing dentifrice: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 9(5), e649-e653. <https://doi.org/10.4317/jced.53593>
- [54] Welz, A. N., Emberger-Klein, A., & Menrad, K. (2018). Why people use herbal medicine: insights from a focus-group study in Germany. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 18(1), Article 92. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2160-6>
- [55] Moutsopoulos, N. M., & Konkell, J. E. (2018). Tissue-Specific Immunity at the Oral Mucosal Barrier. *Trends in Immunology*, 39(4), 276-287. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.08.005>
- [56] Preshaw, P. M. (2018). Host modulation therapy with anti-inflammatory agents. *Periodontology 2000*, 76(1), 131-149. <https://doi.org/10.1111/prd.12148>
- [57] Monsarrat, P., Blaizot, A., Kémoun, P., Ravaud, P., Nabet, C., Sixou, M., & Vergnes, J. N. (2016). Clinical research activity in periodontal medicine: a systematic mapping of trial registers. *Journal of Clinical Periodontology*, 43(5), 390-400. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12534>
- [58] Kourtzelis, I., Mitroulis, I., von Renesse, J., Hajishengallis, G., & Chavakis, T. (2017). From leukocyte recruitment to resolution of inflammation: the cardinal role of integrins. *Journal of Leukocyte Biology*, 102(3), 677-683. <https://doi.org/10.1189/jlb.3MR0117-024R>
- [59] Hajishengallis, G., & Korostoff, J. M. (2017). Revisiting the Page & Schroeder model: the good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. *Periodontology 2000*, 75(1), 116-151. <https://doi.org/10.1111/prd.12181>
- [60] Mastellos, D. C., Ricklin, D., Hajishengallis, E., Hajishengallis, G., & Lambris, J. D. (2016). Complement therapeutics in inflammatory diseases: promising drug candidates for C3-targeted intervention. *Molecular Oral Microbiology*, 31(1), 3-17. <https://doi.org/10.1111/omi.12129>
- [61] Hajishengallis, G., Reis, E. S., Mastellos, D. C., Ricklin, D., & Lambris, J. D. (2017). Novel mechanisms and functions of complement. *Nature Immunology*, 18(12), 1288-1298. <https://doi.org/10.1038/ni.3858>
- [62] Ricklin, D., Reis, E. S., & Lambris, J. D. (2016). Complement in disease: a defence system turning offensive. *Nature Reviews Nephrology*, 12(7), 383-401. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.70>
- [63] Ricklin, D., Mastellos, D. C., Reis, E. S., & Lambris, J. D. (2018). The renaissance of complement therapeutics. *Nature Reviews Nephrology*, 14(1), 26-47. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.156>
- [64] Steinberg, D., & Friedman, M. (2020). Sustained-release delivery of antimicrobial drugs for the treatment of periodontal diseases: Fantasy or already reality? *Periodontology 2000*, 84(1), 176-187. <https://doi.org/10.1111/prd.12341>
- [65] Golub, L. M., Gu, Y., Tenenbaum, H., Goldberg, M., & Sorsa, T. (2018, July 3). A "Point-by-Point" Statement on Periodontal Host-Modulation Therapy: Safety First! Oral Health. <https://www.oralhealthgroup.com/features/point-point-statement-periodontal-host-modulation-therapy-safety-first/>
- [66] Van Dyke, T. E. (2017). Pro-resolving mediators in the regulation of periodontal disease. *Molecular Aspects of Medicine*, 58, 21-36. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.04.006>
- [67] Golub, L. M., & Lee, H. M. (2020). Periodontal therapeutics: Current host-modulation agents and future directions. *Periodontology 2000*, 82(1), 186-204. <https://doi.org/10.1111/prd.12315>
- [68] Kourtzelis, I., Li, X., Mitroulis, I., Grosser, D., Kajikawa, T., Wang, B., Grzybek, M., von Renesse, J., Czogalla, A., Troullinaki, M., Ferreira, A., Doreth, C., Ruppova, K., Chen, L. S., Hosur, K., Lim, J. H., Chung, K. J., Grossklaus, S., Tausche, A. K., Joosten, L., ... Chavakis, T. (2019). DEL-1 promotes macrophage efferocytosis and clearance of inflammation. *Nature Immunology*, 20(1), 40-49. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0249-1>
- [69] Chee, B., Park, B., Fitzsimmons, T., Coates, A. M., & Bartold, P. M. (2016). Omega-3 fatty acids as an adjunct for periodontal therapy—a review. *Clinical Oral Investigations*, 20(5), 879-894. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1750-2>
- [70] Golub, L. M., Elburki, M. S., Walker, C., Ryan, M., Sorsa, T., Tenenbaum, H., Goldberg, M., Wolff, M., & Gu, Y. (2016). Non-antibacterial tetracycline formulations: host-modulators in the treatment of periodontitis and relevant systemic diseases. *International Dental Journal*, 66(3), 127-135. <https://doi.org/10.1111/idj.12221>
- [71] Bartold, P. M., & Van Dyke, T. E. (2017). Host modulation: controlling the inflammation to control the infection. *Periodontology 2000*, 75(1), 317-329. <https://doi.org/10.1111/prd.12169>
- [72] Elburki, M. S., Rossa, C., Jr., Guimarães-Stabili, M. R., Lee, H. M., Curylofo-Zotti, F. A., Johnson, F., & Golub, L. M. (2017). A Chemically Modified Curcumin (CMC 2.24) Inhibits Nuclear Factor κB Activation and Inflammatory Bone Loss in Murine Models of LPS-Induced Experimental Periodontitis and Diabetes-Associated Natural Periodontitis. *Inflammation*, 40(4), 1436-1449. <https://doi.org/10.1007/s10753-017-0587-4>
- [73] Rogler, G., Biedermann, L., & Scharl, M. (2017). Anti-Cytokine Strategies beyond Anti-Tumour Necrosis Factor-α Therapy: Pathophysiology and Clinical Implications. *Digestive Diseases*, 35(1-2), 5-12. <https://doi.org/10.1159/000449076>
- [74] Kajikawa, T., Briones, R. A., Resuello, R., Tuplano, J. V., Reis, E. S., Hajishengallis, E., Garcia, C., Yancopoulos, D., Lambris, J. D., & Hajishengallis, G. (2017). Safety and Efficacy of the Complement Inhibitor AMY-101 in a Natural Model of Periodontitis in Non-human Primates. *Molecular Therapy: Methods & Clinical Developmen*, 6, 207-215. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2017.08.001>
- [75] Moutsopoulos, N. M., Zerbe, C. S., Wild, T., Dutzan, N., Brenchley, L., DiPasquale, G., Uzel, G., Axelrod, K. C., Lisco, A., Notarangelo, L. D., Hajishengallis, G., Notarangelo, L. D., & Holland, S. M. (2017). Interleukin-12 and Interleukin-23 Blockade in Leukocyte Adhesion Deficiency Type 1. *The New England Journal of Medicine*, 376(12), 1141-1146. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612197>
- [76] Egloff-Juras, C., Gallois, A., Salleron, J., Massard, V., Olivet, G., Guillet, J., & Phulpin, B. (2018). Denosumab-related osteonecrosis of the jaw: A retrospective study. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 47(1), 66-70. <https://doi.org/10.1111/jop.12646>
- [77] Maekawa, T., Kulwattanaporn, P., Hosur, K., Doman, H., Oda, M., Te-rao, Y., Maeda, T., & Hajishengallis, G. (2017). Differential Expression and Roles of Secreted Frizzled-Related Protein 5 and the Wingless Homolog Wnt5a in Periodontitis. *Journal of Dental Research*, 96(5), 571-577. <https://doi.org/10.1177/0022034516687248>
- [78] Petit, C., Batool, F., Bugueno, I. M., Schwinté, P., Benkirane-Jessel, N., & Huck, O. (2019). Contribution of Statins towards Periodontal Treatment: A Review. *Mediators of Inflammation*, 2019, Article 6367402. <https://doi.org/10.1155/2019/6367402>
- [79] Huang, L., Salmon, B., Yin, X., & Helms, J. A. (2016). From restoration to regeneration: periodontal aging and opportunities for therapeutic intervention. *Periodontology 2000*, 72(1), 19-29. <https://doi.org/10.1111/prd.12127>
- [80] Neves, J., Sousa-Victor, P., & Jasper, H. (2017). Rejuvenating Strategies for Stem Cell-Based Therapies in Aging. *Cell Stem Cell*, 20(2), 161-175. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.01.008>
- [81] Ebersole, J. L., Graves, C. L., Gonzalez, O. A., Dawson, D., 3rd, Morford, L. A., Huja, P. E., Hartsfield, J. K., Jr., Huja, S. S., Pandruvada, S., & Wallet, S. M. (2016). Aging, inflammation, immunity and periodontal disease. *Periodontology 2000*, 72(1), 54-75. <https://doi.org/10.1111/prd.12135>
- [82] An, J. Y., Quarles, E. K., Mekvanich, S., Kang, A., Liu, A., Santos, D., Miller, R. A., Rabinovitch, P. S., Cox, T. C., & Kaerberlein, M. (2017). Rapamycin treatment attenuates age-associated periodontitis in mice. *GeroScience*, 39(4), 457-463. <https://doi.org/10.1007/s11357-017-9994-6>
- [83] Sui, B. D., Hu, C. H., Zheng, C. X., & Jin, Y. (2016). Microenvironmental Views on Mesenchymal Stem Cell Differentiation in Aging. *Journal of Dental Research*, 95(12), 1333-1340. <https://doi.org/10.1177/0022034516653589>
- [84] Mitroulis, I., Chen, L. S., Singh, R. P., Kourtzelis, I., Economopoulou, M., Kajikawa, T., Troullinaki, M., Ziogas, A., Ruppova, K., Hosur, K., Maekawa, T., Wang, B., Subramanian, P., Tonn, T., Verginis, P., von Bonin, M., Wobus, M., Bornhäuser, M., Grinenko, T., Di Scala, M., ... Chavakis, T. (2017). Secreted protein Del-1 regulates myelopoiesis in the hematopoietic stem cell niche. *The Journal of Clinical Investigation*, 127(10), 3624-3639. <https://doi.org/10.1172/JCI92571>
- [85] Poulos, M. G., Ramalingam, P., Gutkin, M. C., Llanos, P., Gilleran, K., Rabbany, S. Y., & Butler, J. M. (2017). Endothelial transplantation rejuvenates aged hematopoietic stem cell function. *The Journal of Clinical Investigation*, 127(11), 4163-4178. <https://doi.org/10.1172/JCI93940>