

DOI: 10.37988/1811-153X\_2020\_3\_36

К.Г. Унаньян<sup>1</sup>,  
врач-стоматолог

И.П. Балмасова<sup>2,5</sup>,  
д.м.н., профессор, зав. лабораторией патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний НИМСИ; профессор кафедры аллергологии и иммунологии Мединститута

В.Н. Царев<sup>2</sup>,  
д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии, директор НИМСИ

А.М. Мкртумян<sup>2</sup>,  
д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии

К.С. Эльбекьян<sup>3</sup>,  
д.б.н., доцент, зав. кафедрой общей и биологической химии

К.Г. Каракров<sup>3</sup>,  
д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии

М.С. Гонтаренко<sup>4</sup>,  
врач клинической лабораторной диагностики

С.Д. Арутюнов<sup>2</sup>,  
д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний

<sup>1</sup> Динская Центральная районная больница, ст. Динская, Краснодарский край

<sup>2</sup> МГМСУ им. А.И. Евдокимова

<sup>3</sup> СтГМУ

<sup>4</sup> Инфекционная клиническая больница № 2, Москва

<sup>5</sup> РУДН

## Липидный обмен как микроэкологический и системный фактор развития заболеваний пародонта (обзор)

### ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Унаньян К.Г., Балмасова И.П., Царев В.Н., Мкртумян А.М., Эльбекьян К.С., Каракров К.Г., Гонтаренко М.С., Арутюнов С.Д. Липидный обмен как микроэкологический и системный фактор развития заболеваний пародонта (обзор). — *Клиническая стоматология*. — 2020; 3 (95): 36—43. DOI: 10.37988/1811-153X\_2020\_3\_36

**Реферат. Цель** — анализ современных представлений о взаимосвязи между состоянием липидного обмена и заболеваниями пародонта. **Материалы и методы.** Исследование проведено путем аналитического обзора публикаций российских и зарубежных научных изданий, в которых представлены результаты независимых клинических и лабораторных исследований данного материала с 2005 по 2019 г. **Результаты.** Установлено, что роль липидов в составе ключевых бактерий-пародонтопатогенов в процессе взаимодействия пародонтопатогенных бактерий с клетками пародонтальных тканей в качестве компонентов биологических жидкостей организма человека при инфекционно-воспалительных заболеваниях пародонта не вызывает сомнений и характеризуется высокой патогенетической значимостью. **Заключение.** Можно заключить, что липидный метаболизм как пародонтопатогенных бактерий, так и макроорганизма на местном и системном уровне играет существенную роль в возникновении и прогрессировании заболеваний пародонта, а исследования в этом направлении открывают широкие перспективы для развития клинической пародонтологии и разработки новых средств для лечения и профилактики столь распространенной патологии, способной к индукции системных эффектов.

**Ключевые слова:** липидный обмен, заболевания пародонта, пародонтопатогенные бактерии, системные эффекты

K.G. Unanyan<sup>1</sup>,  
dentist

I.P. Balmasova<sup>2,5</sup>,  
Grand PhD in Medical Sciences, professor, head of the Infectious diseases pathogenesis and treatment laboratory in Medico-dental research Institute; professor of the Medical institute Allergology and immunology department

V.N. Tsarev<sup>2</sup>,  
Grand PhD in Medical sciences, professor, head of the Microbiology, virology, immunology department, director of the Medico-dental research Institute

## Lipid metabolism as microecological and systemic factor in the development of periodontal disease: a review

### FOR CITATION:

Unanyan K.G., Balmasova I.P., Tsarev V.N., Mkrtyunyan A.M., Elbekyan K.S., Karakov K.G., Gontarenko M.S., Arutyunov S.D. Lipid metabolism as microecological and systemic factor in the development of periodontal disease: a review. — *Clinical Dentistry (Russia)*. — 2020; 3 (95): 36—43. DOI: 10.37988/1811-153X\_2020\_3\_36

**Abstract. Aim** — analysis of modern ideas about the relationship between the state of lipid metabolism and periodontal diseases. **Materials and methods.** The study was carried out by means of an analytical review of publications of Russian and foreign scientific journals, in which the results

A.M. Mkrtumyan<sup>2</sup>,

Grand PhD in Medical Sciences, professor,  
head of the Endocrinology and diabetology  
Department

K.S. Elbekyan<sup>3</sup>,

Grand PhD in Biological Sciences, associate  
professor, head of the General and biological  
chemistry Department

K.G. Karakov<sup>3</sup>,

Grand PhD in Medical sciences, professor and  
head of the Therapeutic dentistry department

M.S. Gontarenko<sup>4</sup>,

Laboratory physician

S.D. Arutyunov<sup>2</sup>,

Grand PhD in Medical sciences, professor and  
head of the Dentistry diseases propaedeutics  
department

<sup>1</sup> Dinskaya Central Regional Hospital,  
Krasnodar Region, Russia

<sup>2</sup> Moscow State University of Medicine and  
Dentistry, Russia

<sup>3</sup> Stavropol State Medical University, Stavropol,  
Russia

<sup>4</sup> Infectious Disease Clinical Hospital no. 2,  
Moscow, Russia

<sup>5</sup> RUDN University, Moscow, Russia

## ВВЕДЕНИЕ

Болезни пародонта инфекционно-воспалительного характера имеют сложный этиопатогенез и возникают в результате сочетания целого ряда факторов, приводящих к разрушению пародонта, необратимой резорбции костной ткани и потере зубов [1]. Это часто встречающаяся патология: тяжелый пародонтит является шестым по распространенности заболеванием во всем мире [2]. Помимо того что заболевания пародонта оказывают большое влияние на здоровье населения в силу их распространенности, они связаны с рядом системных заболеваний, включая сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, в том числе атеросклероз, и другие [3, 4]. Учитывая столь глобальное бремя пародонтита, важнейшая задача — выявление новых терапевтических мишеней для лечения и профилактики пародонтопатогенных инфекций [5].

В настоящее время признается полимикробная природа пародонтита, при этом воспалительный ответ организма человека играет решающую роль в развитии и прогрессировании заболевания, что заставляет исследователей постоянно уделять внимание определению детерминант местного ответа на этиологически значимые бактерии и бактериальные продукты [6]. Большинство авторов признает, что ведущее значение в этиологии

of independent clinical and laboratory studies of this material from 2005 to 2019 were presented.

**Results.** It has been established that the role of lipids in the composition of key bacteria, which are periodontopathogens, in the process of interaction of periodontopathogenic bacteria with periodontal tissue cells, as components of human body fluids in infectious and inflammatory periodontal diseases is in no doubt and is characterized by high pathogenetic significance. **Conclusion.** In general, we can conclude that the lipid metabolism of both periodontopathogenic bacteria and the macroorganism at the local and systemic level plays a significant role in the occurrence and progression of periodontal diseases, and studies in this direction open up broad prospects for the development of clinical periodontology and the development of new drugs for treatment and prevention of so common pathology, which is capable of inducing systemic effects.

**Key words:** lipid metabolism, periodontal diseases, periodontopathogenic bacteria, systemic effects

поражения околозубных тканей выполняют грамотрицательные анаэробные бактерии, к числу которых, в частности, причисляют *Porphyromonasgingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum* и другие [7, 8]. Каждый из указанных микроорганизмов обладает уникальным набором факторов вирулентности, сочетание которых обеспечивает синергизм пародонтопатогенного эффекта формирующихся микробных ассоциаций [9].

В то же время не вызывает сомнения вовлеченность общих изменений в метаболизме тканей и связанного с ними повышения уровня провоспалительных медиаторов в качестве факторов, которые могут определять местную реакцию на патогены. В связи с этим все больший интерес вызывают системные состояния, связанные с возникновением и прогрессированием заболеваний пародонта [10, 11].

Среди системных процессов, сопутствующих развитию патологического состояния пародонта, особого внимания заслуживают нарушения липидного обмена [12, 13]. Метаанализ клинических данных показал, что развитие заболеваний пародонта в значительной степени связано с уменьшением в крови липопротеинов высокой плотности, ростом концентрации липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, т.е. состояние пародонтальных тканей находится в прямой

зависимости от системного липидного метаболического контроля [14].

Поскольку механизмы взаимосвязи между состоянием липидного обмена и заболеваниями пародонта, а также этиологической и метаболической ролью пародонтопатогенных бактерий в этом процессе активно изучаются в последние годы, данный обзор посвящен анализу накопившихся к настоящему времени сведений по обозначенной проблеме.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено путем аналитического обзора публикаций российских и зарубежных научных изданий, в которых представлены результаты независимых клинических и лабораторных исследований данного материала с 2005 по 2019 г. Использовались текстовая база данных медицинских и биологических публикаций PubMed, система цитирования объединения научных издательств CrossRef, сервис поиска научной литературы Google Scholar, научные поисковые системы Medline и Scirus, а также данные Cochrane Library.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### 1. Роль липидов в составе ключевых бактерий-пародонтопатогенов

*Porphyromonas gingivalis* является ключевым патогеном пародонта, входящим в состав биопленок зубодесневой борозды, который, по всеобщему признанию, может в значительной степени повлиять на общие свойства микробиома этого эпитопа и привести к инициации и развитию болезней пародонта [15]. Эти бактерии входят в число патогенных микроорганизмов, в наибольшей степени влияющих на микробиологическую ситуацию в пародонтальных тканях и нередко служащих моделью при изучении этиопатогенеза инфекционно-воспалительных процессов данной локализации [16].

Одним из основных факторов вирулентности этого бактериального возбудителя, определяющим участие *P. gingivalis* в патогенезе поражения пародонта и тесно связанным с механизмами устойчивости бактерий к лекарственным препаратам, являются липополисахариды (ЛПС) его клеточной стенки [8]. Этот фактор вирулентности является фундаментальным структурным элементом клеточной оболочки грамотрицательных бактерий и способен вызывать соответствующие врожденные иммунные реакции организма-хозяина. ЛПС состоит из трех элементов: О-антигена, сердцевинного компонента (кора) и липида А. О-антиген имеет специфическую структуру (видовую, групповую, типовую, вариантную) и состоит из последовательностей моносахаров, повторяющихся многократно. Сердцевинный компонент включает кетодезоксиоктоновую кислоту, гептозы и нейтральные сахара, например галактозу. Липид А является эндотоксином и содержит 2 ацилированных остатка глюкозо-N-ацетилфосфата [17].

Липид А — наиболее активный биологический компонент липополисахарида, который придает ЛПС свойства эндотоксина. Он состоит из диглюкозамина с двумя фосфатными фрагментами как в 1'-, так и в 4'-положениях дисахаридного остова, где прикреплены ацильные цепи [18]. Структура липида А широко варьирует у разных видов грамотрицательных бактерий, при этом *P. gingivalis* может обманчиво изменять свою липидную структуру вследствие дефосфорилирования и деацилирования, чтобы манипулировать иммунными реакциями хозяина и способствовать хроническому воспалению [19].

При рассмотрении гетерогенных паттернов ацилирования липида А было установлено, что *P. gingivalis* может экспрессировать две изоформы липополисахарида: пентаацилированный ЛПС 1690 и тетраацилированный ЛПС 1435/1449, — которые формируются путем изменения структуры липида А в различных условиях микроэкологии, таких как уровень гемина и температура культивирования [20]. Дело в том, что *P. gingivalis* не способен синтезировать гемин, который является важным фактором роста вирулентности этих бактерий, и поэтому должен получать его от хозяина. При этом *P. gingivalis* экспрессирует несколько белковых гемин-связывающих сайтов, которые играют важную роль в связывании и транспорте гемина от хозяина, оказывая влияние на формирование структуры липида А [21].

Было показано, что ЛПС1690 и ЛПС1435/1449 *P. gingivalis* дифференцированно модулируют врожденный ответ хозяина, например экспрессию человеческого β-дефензина-2 с его противомикробной активностью, провоспалительных цитокинов и Е-селектина, определяющего адгезию лейкоцитов к эндотелию сосудов [19, 21, 22]. В частности, было установлено, что *P. gingivalis* ЛПС1690 может стимулировать экспрессию в эпителиальных клетках десны особого липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ), в то время как *P. gingivalis* ЛПС1435/1449 такой способностью не обладает [23, 24].

Образующийся комплекс ЛПС/ЛСБ через CD14-связывающий участок затем взаимодействует с CD14-рецептором моноцитов, который, в свою очередь, активирует Toll-подобный рецептор 4 (TLR4). При этом пентаацилированные липидные структуры (ЛПС1690) являются агонистами TLR4, а тетраацилированные (ЛПС1435/1449) — антагонистами этого рецептора [19]. Благодаря этому комплекс ЛПС/ЛСБ может модулировать экспрессию моноцитами пародонтальных тканей провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8, индуцированную различными изоформами липополисахарида *P. gingivalis* [25]. Аналогичный процесс происходит и в фибробластах десны [21].

Описанный механизм характерен для ЛПС большинства грамотрицательных видов, хотя разные виды пародонтопатогенных бактерий характеризуются разным набором жирных кислот в составе липида А. Наличие структурных различий в составе бактериальных ЛПС пародонтопатогенов, в частности, помогают

объяснить, почему ЛПС *F. nucleatum* стимулирует секрецию IL-1 $\beta$  более сильно, чем ЛПС *P. gingivalis* [26], и т.д.

В то же время, в отличие от ЛПС других пародонтопатогенов, *P. gingivalis* является также мощным активатором еще и TLR2. Природа этого явления была расшифрована относительно недавно. Такой способностью обладает уникальный жирнокислотный компонент липида А *P. gingivalis* — фосфорилированные дигидроцерамиды (разновидность сфинголипидов) этих бактерий [27, 28].

*P. gingivalis* синтезирует по меньшей мере 4 основных церамида, 2 из них избирательно адсорбируются на пораженных поверхностях зубов и могут проникать в пораженную десневую ткань. Кроме того, эти бактерии образуют 2 сериновых липида (липиды 654 и 430), которые играют значительную роль в качестве посредников воспалительных реакций как в пародонтальных тканях, так и, возможно, в других тканях, где эти липиды могут накапливаться [29].

К настоящему времени известно, что фосфорилированные дигидроцерамиды *P. gingivalis* способствуют провоспалительным реакциям и морфологическим изменениям фибробластов и извлекаются из образцов десневой ткани с клиническими проявлениями пародонтита. Это наблюдение важно потому, что фосфорилированные дигидроцерамиды, как и сериновые дипептиды *P. gingivalis*, способны к взаимодействию с Toll-подобным рецептором 2 (TLR2) и стимулируют секрецию дендритными клетками интерлейкина-6 [30], ингибируют функции остеобластов и отложение минералов в костной ткани *in vivo* и *in vitro* [31, 32]. Благодаря этому *P. gingivalis* опосредует потерю костной массы у экспериментальных животных и модулирует остеокластогенез [33].

Показано также, что отсутствие синтеза сфинголипидов у *P. gingivalis* снижает экспрессию клеточно-ассоциированных аргининовых и лизиновых гингипаинов, трипсиноподобных протеаз, экспрессируемых этим микроорганизмом, а также такого фактора вирулентности, как капсула [34, 35].

Таким образом, липиды пародонтопатогенных бактерий, как и у других прокариот, входят в состав их факторов вирулентности. Липиды большинства пародонтопатогенов являются эндотоксинами (липид А), могут влиять на иммунную систему организма-хозяина, при этом их токсические эффекты и характер взаимодействия с иммунной системой зависят от микробиологических условий. Структура липида А у ключевых пародонтопатогенов может меняться в соответствии с присутствием в микросреде гемина и температурным фактором. В этих условиях в наибольшей степени проявляются провоспалительные свойства ключевых пародонтопатогенных бактерий и их способность индуцировать резорбцию альвеолярных отростков челюстей, приводящих к потере зубов, а сам факт изменчивости структуры липида А влияет на склонность заболеваний пародонта к хроническому течению. Менее изученной особенностью ключевых пародонтопатогенов является их способность к синтезу различных по структуре

молекул сфинголипидов. Как фактор вирулентности сфинголипиды влияют на течение воспалительных реакций, функции фибробластов, остеобластов и клеток иммунной системы, способность пародонтопатогенов к продукции других факторов вирулентности.

## 2. Роль липидов в процессе взаимодействия пародонтопатогенных бактерий с клетками пародонтальных тканей

Обсуждая роль липидов в патогенезе заболеваний пародонта, имеет смысл обратить внимание на механизмы взаимодействия пародонтопатогенных бактерий с клетками макроорганизма, которые приводят к внутриклеточному паразитированию этих бактерий в эпителиальных клетках, фибробластах пародонтальных тканей [8]. В соответствии с этим липиды *P. gingivalis* могут переноситься в клетки тканей десны либо при непосредственном их контакте с этими бактериями, либо при химической диффузии с загрязненными липидами поверхностей больных зубов. Любой из этих процессов может привести к отложению бактериальных липидов в мембранах эукариотических клеток, тем самым подвергая клетки, в том числе их липидные рафты, воздействию бактериальных сфинголипидов и сериновых дипептидных липидов [31].

Перекрестный контакт организма-хозяина и патогена включает микробные взаимодействия с сигнальным аппаратом клеток, подвергающихся инфицированию, основным интерфейсом для которого служат так называемые липидные рафты и ассоциированные с ними рецепторы. Липидные рафты представляют собой мембранные микродомены, богатые холестерином, сфинголипидами и гликозилфосфатидилинозитол-якорными белками, которые разделяют рецепторы для различных внутриклеточных сигнальных и транспортных процессов. Образование липидных рафтов связано со свойством сфинголипидов и холестерина преимущественно взаимодействовать друг с другом, что приводит к их самопроизвольному отделению от других фосфолипидов в клеточной мембране. Кроме того, считается, что холестерин стабилизирует липидные рафты, заполняя пустоты между относительно громоздкими гликозилфосфолипидами [36].

Обогащенные холестерином мембранные микродомены участвуют в индукции как врожденного, так и адаптивного иммунитета, участвуя в трансдукции сигналов, служат порталами входа некоторых внутриклеточных патогенов, играют дополнительную роль во взаимодействии хозяина и патогена, поскольку вовлечены в качестве мест действия токсинов ряда пародонтопатогенов [37, 38].

Способность проникать через липидные рафты в эпителиальные клетки пародонтальных тканей в настоящее время установлена для таких грамотрицательных пародонтопатогенов, как *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* [39]. Рассматриваются по меньшей мере два преимущества для проникновения бактерий через липидные рафты: избегание внутриклеточного пути

деградации, который привел бы к распаду бактерий, и запуск клеточной сигнализации, которая приводит к уменьшению плотности мембран и перестройке цитоскелета, которые необходимы для проникновения бактерий. В этой связи можно сослаться на данные, согласно которым интернализированные липидные рафты не могут легко сливаться с лизосомами, в то время как истощение холестерина приводит к повышенной локализации *P. gingivalis* в ассоциации с лизосомами с последующей деградацией патогена [40].

Проникновение пародонтопатогенов в эпителиальные клетки через липидные рафты влияет не только на процессы выживания пародонтопатогенов, но и модулирует функции самих эпителиальных клеток. Липидные рафты определяют регуляцию таких клеточных функций эпителиальных клеток, как обеспечение эпителиального барьера и противодействие бактериальной инвазии [41].

Со способностью пародонтопатогенных бактерий выживать в составе макрофагов во многом связывают их системные эффекты [40]. Вполне возможно, что присутствие жизнеспособного *P. gingivalis* внутри макрофагов может быть достаточным, для того чтобы позволить этому микроорганизму использовать миграционный потенциал макрофагов, способствуя перемещению в другие ткани и инфицированию других клеток, менее устойчивых к инвазии (например, эндотелиальных клеток). Представление о том, что макрофаги могут быть использованы в качестве «троянских коней» для системной диссеминации *P. gingivalis*, является ключевой гипотезой, заслуживающей дальнейшего изучения, тем более что была задокументирована способность *P. gingivalis* выходить из первоначально инфицированных клеток хозяина, а затем входить и размножаться в новых эпителиальных или эндотелиальных клетках [42].

Таким образом, ряд пародонтопатогенов обладает свойством внутриклеточного паразитирования, что помогает им преодолевать эпителиальный барьер, а также путем проникновения в макрофаги мигрировать в отдаленные органы и ткани, осуществляя системные эффекты. Процесс проникновения в клетки организма-хозяина пародонтопатогенов происходит через липидные рафты, чему в немалой степени способствуют молекулы сфинголипидов, образуемых этими бактериями. Указанный липидзависимый способ внутриклеточной инвазии во многом способствует процессу выживания пародонтопатогенов в макроорганизме, позволяет им оказывать влияние на функции инфицированных клеток, создает условия для проявления системных эффектов.

### 3. Роль липидов в качестве компонентов биологических жидкостей организма человека при инфекционно-воспалительных заболеваниях пародонта

Липиды служат важными молекулами врожденного иммунного ответа в барьерных тканях. Так, слюна содержит множество липидов, которые включают холестерин,

жирные кислоты, триглицериды, сложные эфиры воска, сложные эфиры холестерина и сквален. Эти липиды вносят свой вклад в различные клеточные и иммунные процессы, включая транспорт жирорастворимых антиоксидантов к поверхности слизистой оболочки и обратно, противовоспалительные свойства слизистых оболочек и их антимикробную активность [43, 44].

Сфинголипиды и короткоцепочечные жирные кислоты эпителиального происхождения находятся в слюне, роговом слое десны и твердом небе, а также в эпителии слизистой оболочки. Указанные вещества проявляют антимикробную активность в отношении различных грамположительных и грамотрицательных бактерий. Предполагается, что эти липиды являются обязательными участниками врожденной иммунной защиты против бактериальных инфекций барьерных тканей [45].

Отмечают 4 возможных механизма реализации антимикробной активности жирных кислот и сфинголипидов в отношении бактерий:

- 1) разрушение мембраны в связи с детергентной активностью;
- 2) включение липидов в бактериальную плазматическую мембрану;
- 3) транспорт липидов через бактериальную мембрану в цитозоль;
- 4) специфические взаимодействия между липидами и белковыми компонентами бактериальной мембраны.

Конечные результаты обработки бактерий жирными кислотами включают появление пор в оболочке бактериальной клетки, изменение структуры и функций клеточной мембраны, лизис клетки и нарушение различных клеточных процессов либо путем интерференции пространственного расположения молекул, либо путем прямого связывания с белками [46]. Было показано, что липидный профиль тканей пародонта в виде уровня свободных жирных кислот определяет уровень местных воспалительных реакций при инфекционно-воспалительных заболеваниях пародонта [47]. Экспериментально установлено, что насыщенные жирные кислоты, например пальмитиновая кислота, в отличие от ненасыщенных жирных кислот, индуцировали воспалительные реакции путем стимуляции секреции провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 фибробластами десны через рост экспрессии поверхностных CD36 молекул, а также резорбцию альвеолярной кости у тучных мышей, инфицированных *P. gingivalis* или подвергнутых воздействию ЛПС *A. actinomycetemcomitans* [47, 48].

Полиненасыщенные (омега-3- и -6) жирные кислоты являются основой для образования одного из важных классов молекул, регулирующих воспаление, — так называемых липидных медиаторов, или эйкозаноидов [49]. К группе наиболее важных с клинической точки зрения липидных медиаторов относятся лейкотриены, простагландины, липоксины, резольвины.

Повышенные уровни лейкотриена В4 в десневой жидкости отчетливо коррелируют с воспалением десен,

индексами заболеваний пародонта, клиническими признаками потери прикрепления зубов к альвеолярной кости [50].

Среди простагландинов связь с заболеваниями пародонта отмечена в первую очередь для типа E2, поскольку их высокий уровень ассоциируется с заболеваниями пародонта и потерей костной массы, в связи с чем их ингибиторы были рекомендованы для лечения пародонтита [51].

Липоксин A4 был предложен в качестве иммуномодулирующего препарата при заболеваниях пародонта в связи с его способностью подавлять вовлечение лейкоцитов в воспалительный процесс, вызванный *P. gingivalis*. Совсем недавно было показано, что липоксин A4 индуцирует пролиферацию и миграцию стволовых клеток пародонта человека [52].

Особое внимание исследователей привлекают резольвины — продукты метаболизма омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в рационе питания, которые вырабатываются при воспалительной реакции и доминируют среди липидных медиаторов при разрешении воспаления путем ограничения лейкоцитарной инфильтрации и вовлечения моноцитов в воспалительный процесс [53]. Эти естественные медиаторы разрешения воспаления активно способствуют восстановлению тканей и бактериальному клиренсу и при этом усиливают, а не подавляют защиту хозяина [54].

Анализ фагоцитирующих клеток при введении резольвина D2 показал увеличение количества циркулирующих нейтрофилов в связи с подавлением трансмиграции этих клеток вдоль эпителия. Моноциты, наоборот, показывают численное снижение в кровотоке и возрастание в ткани пародонта, но фенотип макрофагов был M2 (резидентный), что способствовало разрешению воспаления [55]. Быстрое прекращение локального врожденного иммунного ответа и способность резольвина D2 нарушать созревание дендритных клеток через негативную модуляцию экспрессии молекул гистосовместимости II класса объясняет падение эффективности презентации антигена CD4<sup>+</sup>-Т-клеткам под влиянием этих липидных медиаторов [56]. Резольвин данного типа снижает продукцию ФНО- $\alpha$ - и ИФН- $\gamma$ -стимулированными Т-хелперами (CD4<sup>+</sup>) и цитотоксическими Т-лимфоцитами (CD8<sup>+</sup>) человека. Было обнаружено также, что резольвины типа D играют ключевую роль в дифференцировке Т-клеток, предотвращая генерацию активированных Th1- и Th17-клеток, индуцирующих воспаление, и усиливая дифференцировку регуляторных Т-клеток, обладающих супрессорной активностью [57].

Экспериментальные модели на мелких животных показали, что контроль воспаления и адаптивного иммунного ответа с помощью резольвинов способствовал

предотвращению и лечению экспериментального пародонтита [58, 59].

Таким образом, липиды пародонтальных тканей обладают противомикробными свойствами, они участвуют в противодействии воспалительным реакциям и костной резорбции, влияют на иммунный статус, а протективные свойства некоторых липидных медиаторов делают реальными попытки их использования в качестве лечебных и профилактических средств при заболеваниях пародонта.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль липидов в составе ключевых бактерий-пародонтопатогенов в процессе взаимодействия пародонтопатогенных бактерий с клетками пародонтальных тканей в качестве компонентов биологических жидкостей организма человека при инфекционно-воспалительных заболеваниях пародонта не вызывает сомнений и характеризуется высокой патогенетической значимостью.

На выраженность провоспалительных эффектов пародонтопатогенов, их воздействие на резорбцию костной ткани, способность продуцировать другие факторы вирулентности и определять хронический характер инфекционного процесса в значительной степени влияют особенности структуры липида А (эндотоксина) и способность этих бактерий к синтезу сфинголипидов различной структуры.

Сфинголипиды пародонтопатогенных бактерий во многом определяют способ их проникновения в клетки макроорганизма (эпителиальные клетки, фибробласты, макрофаги) и способность мигрировать в отдаленные органы и ткани. Процесс внутриклеточной инвазии происходит путем встраивания сфинголипидов пародонтопатогенов в липидные рафты клеток с последующим выживанием патогенов в составе недеградирующих бактерии эндосом.

Состояние липидного метаболизма организма-хозяина также в значительной степени определяет его устойчивость микробной инвазии, выраженность воспалительных и характер иммунных реакций, а также способность тканей пародонта противостоять нарушению их функций.

В целом, можно заключить, что липидный метаболизм как пародонтопатогенных бактерий, так и макроорганизма на местном и системном уровне играет существенную роль в возникновении и прогрессировании заболеваний пародонта, а исследования в этом направлении открывают широкие перспективы для развития клинической пародонтологии и разработки новых средств для лечения и профилактики столь распространенной патологии, способной к индукции системных эффектов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. **Hajshengallis G., Darveau R.P., Curtis M.A.** The keystone-pathogen hypothesis. — *Nat Rev Microbiol.* — 2012; 10 (10): 717–25. PMID: 22941505
2. **Tonetti M.S., Jepsen S., Jin L., Otomo-Corgel J.** Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. — *J Clin Periodontol.* — 2017; 44 (5): 456–462. PMID: 28419559
3. **Bui F.Q., Almeida-da-Silva C.L.C., Huynh B., Trinh A., Liu J., Woodward J., Asadi H., Ojcius D.M.** Association between periodontal pathogens and systemic disease. — *Biomed J.* — 2019; 42 (1): 27–35. PMID: 30987702
4. **Nakao R., Hasegawa H., Dongying B., Ohnishi M., Senpuku H.** Assessment of outer membrane vesicles of periodontopathic bacterium *Porphyromonas gingivalis* as possible mucosal immunogen. — *Vaccine.* — 2016; 34 (38): 4626–34. PMID: 27461458
5. **de Andrade K.Q., Almeida-da-Silva C.L.C., Coutinho-Silva R.** Immunological pathways triggered by *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum*: Therapeutic possibilities?. — *Mediators Inflamm.* — 2019; 2019: 7241312. PMID: 31341421
6. **Cekici A., Kantarci A., Hasturk H., Dyke T.E.V.** Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. — *Periodontol 2000.* — 2014; 64 (1): 57–80. PMID: 24320956
7. **Николаева Е.Н., Царев В.Н., Ипполитов Е.В.** Пародонтопатогенные бактерии — индикаторы риска возникновения и развития пародонтита (часть 2). — *Стоматология для всех.* — 2011; 4: 4–7 [Nikolayeva E.N., Tsarev V.N., Ippolitov E.V. Periodontopathogenic bacterias as indicators of risk of occurrence and development of periodontitis (part 2). — *International Dental Review.* — 2011; 4: 4–7 (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 17279850
8. **Царев В.Н.** Микробиология, вирусология, иммунология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — С. 34–45. [Tsarev V.N. Microbiology, virology, immunology. — Moscow: GEOTAR-Media, 2013. — P. 34–45 (In Russ.)].
9. **Wolcott R., Costerton J.W., Raoult D., Cutler S.J.** The polymicrobial nature of biofilm infection. — *Clin Microbiol Infect.* — 2013; 19 (2): 107–12. PMID: 22925473
10. **Ценов Л.М., Николаев А.И., Ценова Е.Л., Ценов А.Л.** Патология пародонта при системных заболеваниях. — *Маэстро стоматологии.* — 2009; (1): 64–7 [Tsepov L.M., Nikolaev A.I., Tsepova E.L., Tsepov A.L. Periodontal pathology in systemic diseases. — *Maestro dentistry.* — 2009; (1): 64–7 (In Russ.)].
11. **Hasturk H., Kantarci A., Dyke T.E.V.** Oral inflammatory diseases and systemic inflammation: role of the macrophage. — *Front Immunol.* — 2012; 3: 118. PMID: 22623923
12. **Muluke M., Gold T., Kieffhaber K., Al-Sahli A., Celenti R., Jiang H., Creemers S., Dyke T.V., Schulze-Späte U.** Diet-Induced obesity and its differential impact on periodontal bone loss. — *J Dent Res.* — 2016; 95 (2): 223–9. PMID: 26450512
13. **Chaffee B.W., Weston S.J.** Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis. — *J Periodontol.* — 2010; 81 (12): 1708–24. PMID: 20722533
14. **Nepomuceno R., Pigossi S.C., Finoti L.S., Orrico S.R.P., Cirelli J.A., Barros S.P., Offenbacher S., Scarel-Caminaga R.M.** Serum lipid levels in patients with periodontal disease: A meta-analysis and meta-regression. — *J Clin Periodontol.* — 2017; 44 (12): 1192–1207. PMID: 28782128
15. **Hajshengallis G., Liang S., Payne M.A., Hashim A., Jotwani R., Eskin M.A., McIntosh M.L., Alsam A., Kirkwood K.L., Lambris J.D., Darveau R.P., Curtis M.A.** Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. — *Cell Host Microbe.* — 2011; 10 (5): 497–506. PMID: 22036469
16. **Янушевич О.О., Ахмедов Г.Д., Панин А.М., Арутюнов С.Д., Царев В.Н.** Микробиология полости рта и инфекционно-воспалительные осложнения в хирургической стоматологии. — М.: Практическая медицина, 2019. — С. 71–146. [Yanushevich O.O., Akhmedov G.D., Panin A.M., Arutyunov S.D., Tsarev V.N. Oral microecology and infectious-inflammatory complications in surgical dentistry. — Moscow, 2019. — P. 71–146 (In Russ.)].
17. **Xiao X., Sankaranarayanan K., Khosla C.** Biosynthesis and structure-activity relationships of the lipid A family of glycolipids. — *Curr Opin Chem Biol.* — 2017; 40: 127–137. DOI: 10.1016/j.cbpa.2017.07.008.
18. **Raetz C.R.H., Guan Z., Ingram B.O., Six D.A., Song F., Wang X., Zhao J.** Discovery of new biosynthetic pathways: the lipid A story. — *J Lipid Res.* — 2009; 50 Suppl (Suppl): S103–8. PMID: 18974037
19. **Curtis M.A., Percival R.S., Devine D., Darveau R.P., Coats S.R., Rangarajan M., Tarelli E., Marsh P.D.** Temperature-dependent modulation of *Porphyromonas gingivalis* lipid A structure and interaction with the innate host defenses. — *Infect Immun.* — 2011; 79 (3): 1187–93. PMID: 21220483
20. **Rangarajan M., Aduse-Opoku J., Paramonov N.A., Hashim A., Curtis M.A.** Hemin binding by *Porphyromonas gingivalis* strains is dependent on the presence of A-LPS. — *Mol Oral Microbiol.* — 2017; 32 (5): 365–374. PMID: 28107612
21. **Herath T.D.K., Wang Y., Seneviratne C.J., Lu Q., Darveau R.P., Wang C.-Y., Jin L.** *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide lipid A heterogeneity differentially modulates the expression of IL-6 and IL-8 in human gingival fibroblasts. — *J Clin Periodontol.* — 2011; 38 (8): 694–701. PMID: 21752043
22. **Lu Q., Darveau R.P., Samaranyake L.P., Wang C.-Y., Jin L.** Differential modulation of human {beta}-defensin expression in human gingival epithelia by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide with tetra- and penta-acylated lipid A structures. — *Innate Immun.* — 2009; 15 (6): 325–35. PMID: 19675119
23. **Ding P.-H., Wang C.-Y., Darveau R.P., Jin L.** *Porphyromonas gingivalis* LPS stimulates the expression of LPS-binding protein in human oral keratinocytes in vitro. — *Innate Immun.* — 2013; 19 (1): 66–75. PMID: 22736337
24. **Ding P.-H., Wang C.-Y., Darveau R.P., Jin L.J.** Nuclear factor- $\kappa$ B and p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways are critically involved in *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide induction of lipopolysaccharide-binding protein expression in human oral keratinocytes. — *Mol Oral Microbiol.* — 2013; 28 (2): 129–41. PMID: 23194012
25. **Ding P.-H., Darveau R.P., Wang C.-Y., Jin L.** 3LPS-binding protein and its interactions with *P. gingivalis* LPS modulate pro-inflammatory response and Toll-like receptor signaling in human oral keratinocytes. — *PLoS One.* — 2017; 12 (4): e0173223. PMID: 28384159
26. **Taxman D.J., Swanson K.V., Broglie P.M., Wen H., Holley-Guthrie E., Huang M.T.-H., Callaway J.B., Eitas T.K., Duncan J.A., Ting J.P.Y.** *Porphyromonas gingivalis* mediates inflammasome repression in polymicrobial cultures through a novel mechanism involving reduced endocytosis. — *J Biol Chem.* — 2012; 287 (39): 32791–9. PMID: 22843689
27. **Nichols F.C., Bajrami B., Clark R.B., Housley W., Yao X.** Free lipid A isolated from *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide is contaminated with phosphorylated dihydroceramide lipids: recovery in diseased dental samples. — *Infect Immun.* — 2012; 80 (2): 860–74. PMID: 22144487
28. **Nichols F.C., Yao X., Bajrami B., Downes J., Finegold S.M., Knee E., Gallagher J.J., Housley W.J., Clark R.B.** Phosphorylated dihydroceramides from common human bacteria are recovered in human tissues. — *PLoS One.* — 2011; 6 (2): e16771. PMID: 21347306

29. Clark R.B., Cervantes J.L., Maciejewski M.W., Farrokhi V., Nemati R., Yao X., Anstadt E., Fujiwara M., Wright K.T., Riddle C., Vake C.J.L., Salazar J.C., Finegold S., Nichols F.C. Serine lipids of Porphyromonas gingivalis are human and mouse Toll-like receptor 2 ligands. — *Infect Immun.* — 2013; 81 (9): 3479–89. PMID: 23836823
30. Nichols F.C., Housley W.J., O'Connor C.A., Manning T., Wu S., Clark R.B. Unique lipids from a common human bacterium represent a new class of Toll-like receptor 2 ligands capable of enhancing autoimmunity. — *Am J Pathol.* — 2009; 175 (6): 2430–8. PMID: 19850890
31. Olsen I., Nichols F.C. Are sphingolipids and serine dipeptide lipids underestimated virulence factors of Porphyromonas gingivalis?. — *Infect Immun.* — 2018; 86 (7): e00035–18. PMID: 29632248
32. Wang Y.-H., Jiang J., Zhu Q., AlAnezi A.Z., Clark R.B., Jiang X., Rowe D.W., Nichols F.C. Porphyromonas gingivalis lipids inhibit osteoblastic differentiation and function. — *Infect Immun.* — 2010; 78 (9): 3726–35. PMID: 20584977
33. Zhang P., Liu J., Xu Q., Harber G., Feng X., Michalek S.M., Katz J. TLR2-dependent modulation of osteoclastogenesis by Porphyromonas gingivalis through differential induction of NFATc1 and NF-kappaB. — *J Biol Chem.* — 2011; 286 (27): 24159–69. PMID: 21566133
34. Bainbridge B.W., Hirano T., Grieshaber N., Davey M.E. Deletion of a 77-base-pair inverted repeat element alters the synthesis of surface polysaccharides in Porphyromonas gingivalis. — *J Bacteriol.* — 2015; 197 (7): 1208–20. PMID: 25622614
35. Moye Z.D., Valiuskyte K., Dewhirst F.E., Nichols F.C., Davey M.E. Synthesis of sphingolipids impacts survival of Porphyromonas gingivalis and the presentation of surface polysaccharides. — *Front Microbiol.* — 2016; 7: 1919. PMID: 27965646
36. Riethmüller J., Riehle A., Grassmé H., Gulbins E. Membrane rafts in host-pathogen interactions. — *Biochim Biophys Acta.* — 2006; 1758 (12): 2139–47. PMID: 17094939
37. Boesze-Battaglia K., Besack D., McKay T., Zekavat A., Otis L., Jordan-Sciutto K., Shenker B.J. Cholesterol-rich membrane microdomains mediate cell cycle arrest induced by Actinobacillus actinomycetemcomitans cytolethal-distending toxin. — *Cell Microbiol.* — 2006; 8 (5): 823–36. PMID: 16611231
38. Fong K.P., Pacheco C.M.F., Otis L.L., Baranwal S., Kieba I.R., Harrison G., Hersh E.V., Boesze-Battaglia K., Lally E.T. Actinobacillus actinomycetemcomitans leukotoxin requires lipid microdomains for target cell cytotoxicity. — *Cell Microbiol.* — 2006; 8 (11): 1753–67. PMID: 16827908
39. Imai H., Fujita T., Kajiya M., Ouhara K., Yoshimoto T., Matsuda S., Takeda K., Kurihara H. Mobilization of TLR4 into lipid rafts by Aggregatibacter Actinomycetemcomitans in gingival epithelial cells. — *Cell Physiol Biochem.* — 2016; 39 (5): 1777–1786. PMID: 27744428
40. Wang M., Hajishengallis G. Lipid raft-dependent uptake, signalling and intracellular fate of Porphyromonas gingivalis in mouse macrophages. — *Cell Microbiol.* — 2008; 10 (10): 2029–42. PMID: 18547335
41. Saito A., Kokubu E., Inagaki S., Imamura K., Kita D., Lamont R.J., Ishihara K. Porphyromonas gingivalis entry into gingival epithelial cells modulated by Fusobacterium nucleatum is dependent on lipid rafts. — *Microb Pathog.* — 2012; 53 (5–6): 234–42. PMID: 23034475
42. Li L., Michel R., Cohen J., Decarlo A., Kozarov E. Intracellular survival and vascular cell-to-cell transmission of Porphyromonas gingivalis. — *BMC Microbiol.* — 2008; 8: 26. PMID: 18254977
43. Brasser A., Barwacz C., Bratt C.L., Dawson D., Brogden K.A., Drake D., Wertz P. Free sphingosine in human saliva. — *J Dent Res.* — 2011; 90 (Spec A): 3465.
44. Brasser A.J., Barwacz C.A., Dawson D.V., Brogden K.A., Drake D.R., Wertz P.W. Presence of wax esters and squalene in human saliva. — *Arch Oral Biol.* — 2011; 56 (6): 588–91. PMID: 21247555
45. Gorr S.-U. Antimicrobial peptides in periodontal innate defense. — *Front Oral Biol.* — 2012; 15: 84–98. PMID: 22142958
46. Desbois A.P., Smith V.J. Antibacterial free fatty acids: activities, mechanisms of action and biotechnological potential. — *Appl Microbiol Biotechnol.* — 2010; 85 (6): 1629–42. PMID: 19956944
47. Shikama Y., Kudo Y., Ishimaru N., Funaki M. Potential role of free fatty acids in the pathogenesis of periodontitis and primary Sjögren's syndrome. — *Int J Mol Sci.* — 2017; 18 (4): 836. PMID: 28420093
48. Lu Z., Li Y., Brinson C.W., Kirkwood K.L., Lopes-Virella M.F., Huang Y. CD36 is upregulated in mice with periodontitis and metabolic syndrome and involved in macrophage gene upregulation by palmitate. — *Oral Dis.* — 2017; 23 (2): 210–218. PMID: 27753178
49. Sommakia S., Baker O.J. Regulation of inflammation by lipid mediators in oral diseases. — *Oral Dis.* — 2017; 23 (5): 576–597. PMID: 27426637
50. Pradeep A.R., Manjunath S.G., Swati P.P., Shikha C., Sujatha P.B. Gingival crevicular fluid levels of leukotriene B4 in periodontal health and disease. — *J Periodontol.* — 2007; 78 (12): 2325–30. PMID: 18052705
51. Noguchi K., Miyauchi M., Oka H., Komaki M., Somerman M.J., Takata T. Cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin E (2) upregulates interleukin (IL)-1alpha-induced IL-6 generation in mouse cementoblasts. — *J Periodontol.* — 2007; 78 (1): 135–40. PMID: 17199550
52. Cianci E., Recchiuti A., Trubiani O., Diomedea F., Marchisio M., Miscia S., Colas R.A., Dall'i J., Serhan C.N., Romano M. Human periodontal stem cells release specialized proresolving mediators and carry immunomodulatory and prohealing properties regulated by lipoxins. — *Stem Cells Transl Med.* — 2016; 5 (1): 20–32. PMID: 26607175
53. Chiurchiù V., Leuti A., Maccarrone M. Bioactive Lipids and Chronic Inflammation: Managing the Fire Within. — *Front Immunol.* — 2018; 9: 38. PMID: 29434586
54. Serhan C.N. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. — *Nature.* — 2014; 510 (7503): 92–101. PMID: 24899309
55. Serhan C.N., Chiang N., Dyke T.E.V. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. — *Nat Rev Immunol.* — 2008; 8 (5): 349–61. PMID: 18437155
56. Mizraji G., Heyman O., Dyke T.E.V., Wilensky A. Resolvin D2 restrains Th1 immunity and prevents alveolar bone loss in murine periodontitis. — *Front Immunol.* — 2018; 9: 785. PMID: 29922275
57. Chiurchiù V., Leuti A., Dall'i J., Jacobsson A., Battistini L., Maccarrone M., Serhan C.N. Proresolving lipid mediators resolvin D1, resolvin D2, and maresin 1 are critical in modulating T cell responses. — *Sci Transl Med.* — 2016; 8 (353): 353ra111. PMID: 27559094
58. Gao L., Faibish D., Fredman G., Herrera B.S., Chiang N., Serhan C.N., Dyke T.E.V., Gyurko R. Resolvin E1 and chemokine-like receptor 1 mediate bone preservation. — *J Immunol.* — 2013; 190 (2): 689–94. PMID: 23241890
59. Lee C.-T., Teles R., Kantarci A., Chen T., McCafferty J., Starr J.R., Brito L.C.N., Paster B.J., Dyke T.E.V. Resolvin E1 reverses experimental periodontitis and dysbiosis. — *J Immunol.* — 2016; 197 (7): 2796–806. PMID: 27543615