

DOI: 10.37988/1811-153X_2024_1_32

[О.А. Непрелюк,](#)

к.м.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии

[С.И. Жадько,](#)

д.м.н., профессор, зав. кафедрой ортопедической стоматологии

[О.Л. Ирза,](#)

к.м.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии

[М.А. Кривенцов,](#)

д.м.н., доцент, зав. кафедрой патологической анатомии с секционным курсом

КФУ им. В.И. Вернадского,
295007, Симферополь, Россия

Разрешающая фаза воспаления, резолвины и пародонтит: обзор литературы

Аннотация. Представлены данные, касающиеся современных представлений о разрешающей фазе воспаления и роли резолвинов в качестве нового класса эндогенных веществ — производных омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой), применительно к хроническому воспалению тканей пародонта. Основываясь на первоначальных исследованиях резолвинов, а также на данных исследований *in vitro* и *in vivo* в экспериментальных моделях пародонтита, в систематизированном виде представлены данные в отношении ключевых биологических эффектов резолвинов, а также их влияния на течение воспалительного ответа и резорбцию костной ткани альвеолярного отростка челюсти. С учетом выявленных эффектов и основных патогенетических механизмов, вовлеченных в развитие пародонтита, систематизированы данные в отношении потенциальных ключевых точек приложения резолвинов на течение пародонтита, а также обозначены перспективные направления дальнейших исследований.

Ключевые слова: воспаление, фаза разрешения, резолвины, пародонтит, экспериментальные исследования

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Непрелюк О.А., Жадько С.И., Ирза О.Л., Кривенцов М.А. Разрешающая фаза воспаления, резолвины и пародонтит: обзор литературы. — *Клиническая стоматология*. — 2024; 27 (1): 32—39. DOI: 10.37988/1811-153X_2024_1_32

[O.A. Neprelyuk,](#)

PhD in Medical Sciences, associate professor of the Prosthodontics Department

[S.I. Zhad'ko,](#)

PhD in Medical Sciences, full professor of the Prosthodontics Department

[O.L. Irza,](#)

PhD in Medical Sciences, associate professor of the Prosthodontics Department

[M.A. Kriventsov,](#)

PhD in Medical Sciences, associate professor and head of the Pathological anatomy Department

Crimean Federal University,
295006, Simferopol, Russia

Resolution phase of inflammation, resolvins and periodontitis: review

Annotation. The literature review presents data on modern ideas about the resolving phase of inflammation and the role of resolvins as a new class of endogenous substances — derivatives of omega-3 polyunsaturated fatty acids (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid), in relation to chronic inflammation of periodontal tissues. Based on initial studies of resolvins, as well as data from *in vitro* and *in vivo* studies in experimental models of periodontitis, data are presented in a systematic way regarding the key biological effects of resolvins, as well as their impact on the course of the inflammatory response and bone resorption of the alveolar process of the jaw. Taking into account the identified effects and the main pathogenetic mechanisms involved in the development of periodontitis, data on potential key points of application of resolvins on the course of periodontitis are systematized, as well as promising areas for further research are identified.

Key words: inflammation, resolution, resolvins, periodontitis, experimental studies

FOR CITATION:

Neprelyuk O.A., Zhad'ko S.I., Irza O.L., Kriventsov M.A. Resolution phase of inflammation, resolvins and periodontitis: review. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2024; 27 (1): 32—39 (In Russian). DOI: 10.37988/1811-153X_2024_1_32

ВВЕДЕНИЕ

Представления о пародонтите, который является одним из самых распространенных стоматологических заболеваний, особенно у лиц старшего возраста, как о прогрессирующем воспалительном заболевании окружающих зуб тканей за несколько последних десятилетий

претерпели значительные изменения. По мере расширения знаний от первоначальной линейной модели инфекционного воспаления, в которой в качестве основного и единственного этиологического фактора пародонтита рассматривалась бактериальная инфекция, произошел переход к комплексной модели полимикробного и дисбиоз-опосредованного воспаления [1]. На смену

более ранним интерпретациям патогенеза пародонтита пришли убедительные доказательства того, что в основе прогрессирующего поражения тканей пародонта лежит гиперреактивный воспалительный ответ с ключевой ролью нейтрофилов, а на поздних этапах — клеточно-го и гуморального звена адаптивного иммунитета [2]. Таким образом, современная концепция развития пародонтита предполагает, что воспаление и иммунная дисрегуляция создают предпосылки и особенности местной тканевой реакции, способствующие развитию дисбиоза, который, в свою очередь, представляет собой продолжающийся и устойчивый флогогенный фактор, замыкающий порочный круг патогенеза хронического прогрессирующего воспаления.

В частности, все больше экспериментальных и клинических данных указывает на то, что пародонтит представляет собой одно из заболеваний, которые характеризуются сбоем естественной программы разрешающей фазы воспаления — каскада реакций, отвечающих за восстановление целостности и гомеостаза ткани [3], что, по всей видимости, и лежит в основе трансформации идеи о хронической персистирующей инфекции в идею хронического персистирующего воспаления.

Хотя классические представления о разрешающей фазе воспаления были сформированы еще в начале XX в., в середине 2000-х гг. интерес исследователей к этой проблеме возобновился с новых позиций. Одним из ключевых факторов стало осознание того, что разрешающая фаза воспаления представляет собой не пассивный, как считалось ранее, а активный процесс, опосредованный сложными механизмами внегеномной и геномной регуляции как стромально-сосудистых компонентов, так и иммунокомпетентных клеток [4]. При этом также пришло понимание, что противовоспалительная терапия, направленная на подавление провоспалительных сигналов, не позволяет в полной мере достичь разрешения воспалительного процесса, обязательными компонентами которого являются снижение уровня активности сигнальных путей клеточного выживания, нормализация градиентов хемокинов и апоптоз клеток воспалительного инфильтрата [5]. В этом плане также наметился переход от парадигмы истощающей или блокирующей терапии к заместительной терапии с замещением недостающих сигналов активной разрешающей фазы. Революционным открытием в этой области с использованием методов липидного анализа, геномной инженерии, исследований *in vitro* и *in vivo* выступила идентификация нового класса специализированных медиаторов — цитокинов разрешающей фазы воспаления: резолвинов, протектинов и марезинов, а также их аспирин-индуцируемых форм [6].

РЕЗОЛВИНЫ: ЭНДОГЕННЫЙ СИНТЕЗ И СПЕКТР БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ

Первоначально резолвины как новый класс биологически активных веществ были открыты С. N. Serhan и соавт. в 2000 г. с последующим дополнением ранее полученных данных в 2002 г. [7, 8]. С использованием метода жидкостной хроматографии с тандемной

масс-спектрометрией в различных клеточных культурах и воспалительных экссудатах *in vitro* были выявлены новые производные омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой) с выраженными противовоспалительными свойствами. Было показано, что биосинтез резолвинов в очаге воспаления связан с активностью ряда ферментных систем: циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)/ацетиловой ЦОГ-2 (аспирин-индуцированной) или цитохрома P450 с образованием производных эйкозапентаеновой кислоты — резолвинов семейства E (RvE1, RvE2, RvE3, RvE4) [7]; 15-липоксигеназы с образованием производных докозагексаеновой кислоты — резолвинов семейства D (RvD1, RvD2, RvD3, RvD4, RvD5, RvD6) [8]. К тому же недавно были идентифицированы резолвины семейства T (RvT1, RvT2, RvT3, RvT4), производные докозапентаеновой кислоты [9]. В качестве основных клеточных популяций, отвечающих за биосинтез эндогенных резолвинов в очаге воспаления, могут выступать все клетки, экспрессирующие соответствующие ферментные системы, в частности эндотелиальные клетки (резолвины семейства E), нейтрофилы (резолвины семейства D) и тромбоциты (резолвины семейства T) [10].

Весь спектр биологических эффектов резолвинов, реализующийся даже в наномолярных концентрациях, опосредуется лиганд-ассоциированной активацией ряда специфических рецепторов:

- G-протеин-связанного рецептора (GPR32/DRV1), экспрессирующегося на клетках моноцитарно-макрофагального и лимфоидного ряда, на эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов — в отношении RvD1, RvD3, RvD5 и RvE1 [9, 11];
- рецептора GPR18/DRV2, экспрессирующегося на клетках моноцитарно-макрофагального ряда и нейтрофилах — в отношении RvD2 [12];
- G-протеин-связанного формилпептидного рецептора 2 (ALX/FPR2) — в отношении RvD1 и RvD3 [13, 14];
- хемокин-подобного рецептора 1 (ChemR23);
- лейкотриенового рецептора B4 (BLT1), экспрессирующихся на нейтрофилах, NK-клетках, макрофагах, эпителиальных и дендритных клетках — в отношении RvE1 и RvE2 [15].

При этом в отношении ряда резолвинов, несмотря на их доказанные биологические эффекты, специфические рецепторы не выявлены.

Оказывая влияние по принципам ауто- и паракринной регуляции, клетки — эффекторы биологических действий резолвинов характеризуются уникальным набором специфических рецепторов. При этом различные семейства и типы резолвинов могут иметь общие клетки-мишени, реализуя при этом различные эффекты, которые, тем не менее, характеризуются общей проразрешающей/противовоспалительной направленностью. В качестве подобных ключевых клеток-мишеней выступают нейтрофилы, клетки моноцитарно-макрофагального и лимфоидного ряда, а также клетки стромально-микроокружения, включая эндотелиальные клетки и фибробласты (табл. 1).

В отношении большинства резолвинов на экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo* был

продемонстрирован дозозависимый ингибирующий эффект в отношении провоспалительных цитокинов. В частности, в исследовании M. Spite и соавт. на модели

Таблица 1. Краткая характеристика основных биологических эффектов резолвинов на целевые клеточные популяции

Table 1. Summary of the main biological effects of resolvins on target cell populations

Типы резолвинов и их эффекты
Нейтрофилы
<ul style="list-style-type: none"> • RvE1 — регуляция экспрессии интегрина CD18, подавление сигнальных путей АКТ и MAPK, ингибирование образования радикалов и трансэпителиальной/трансэндотелиальной миграции [16, 17] • RvD1 — подавление хемотаксиса, миграции, агрегации и адгезии нейтрофилов [18] • RvD2 — регуляция экспрессии CD62, подавление хемотаксиса, миграции и агрегации нейтрофилов [19] • RvT — дозозависимое подавление образования внеклеточных нейтрофильных ловушек (NET) и миграции нейтрофилов [12]
Клетки моноцитарно-макрофагального ряда
<ul style="list-style-type: none"> • RvE1 — подавление экспрессии субъединицы NO-1 и NADPH-оксидазы P47PHOX регуляция экспрессии L-селектина и интегрина CD18 [20] • RvD1 — индукция поляризации популяции макрофагальных клеток от провоспалительных M1-макрофагов к противовоспалительным M2-макрофагам, подавление экспрессии CD11B, CD68 и GR-1 [21] • RvD2 — регуляция фактора транскрипции IRF4 [22] • RvD3 и RvD5 — стимуляция фагоцитарной активности субпопуляции макрофагов M2 [23] • RvT2 — стимулирование фагоцитоза NET посредством сигнального пути цАМФ и АМФ-активируемой протеинкиназы (АМПК) [12]
Клетки лимфоидного ряда
<ul style="list-style-type: none"> • RvD1 — подавление продукции IgE плазматическими клетками, подавление дифференцировки Th17 с восстановлением противовоспалительного паттерна соотношения Th17/Treg, ингибированием секреции IL-17, усиление миграции NK-клеток, снижение секреции TNF-α и IL-6 [24, 25] • RvD2 — снижение количества CD4⁺-Т-лимфоцитов, подавление секреции провоспалительных цитокинов [26] • RvD5 — подавление дифференцировки и пролиферации Th17 [27]
Эндотелиальные клетки
<ul style="list-style-type: none"> • RvD1 — активация сигнальных путей ENAC и Na⁺/K⁺-АТФазы с блокированием взаимодействия между эндотелиальными клетками и клетками моноцитарно-макрофагального ряда [28] • RvD2 — регуляция выработки NO и экспрессии рецепторов адгезии на эндотелиальных клетках [29] • RvE1 — подавление экспрессии белков pro-IL-1β и генерации комплексов воспаления NLRP3 [30]
Клетки фибробластического ряда
<ul style="list-style-type: none"> • RvE1 — подавление пролиферации клеток фибробластического ряда <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> [31], подавление активации клеток фибробластического ряда за счет снижения ядерной транслокации NF-κB [32] • RvD1 — активация пролиферации фибробластов, подавление активности тканевых ингибиторов металлопротеиназы-1 и 2 (TIMP-1, TIMP-2) [33]

микробного сепсиса на фоне внутрибрюшинного введения RvD2 продемонстрировано значительное статистически значимое снижение уровней IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-17, IL-23, TNF- α и TGF- β со снижением общего уровня лейкоцитарной и, в частности, нейтрофильной воспалительной инфильтрации в очаге [19].

В целом, эффекты резолвинов, хотя для большинства представителей данного нового семейства биологически активных веществ они еще не установлены до конца, характеризуются общим вектором, направленным на разрешение воспалительного процесса, с точками приложения на основных клетках — эффекторах воспаления.

ЭФФЕКТЫ РЕЗОЛВИНОВ НА КЛЕТОЧНЫЕ ПОПУЛЯЦИИ ПРИ ПАРОДОНТИТЕ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ IN VITRO

Значительная роль клеток стромально-сосудистого микроокружения в морфогенезе прогрессирующего поражения тканей пародонта и репаративной регенерации поставила перед исследователями задачу выяснить потенциальное влияние проразрешающих медиаторов на них, включая резолвины различных семейств. Одним из ключевых таких исследований *in vitro* стало комплексное изучение резолвина RvE1 на мезенхимальные стволовые клетки периодонтальной связки человека в условиях провоспалительной стимуляции IL-1 β /TNF- α , проведенное E. Albuquerque-Souza и соавт. [34]. Полученные в исследовании результаты свидетельствуют о том, что применение RvE1 в значительной степени восстанавливало регенеративные способности специализированных стволовых клеток с повышением экспрессии маркеров дифференцировки Sox2 и Oct4, ускоряя процессы миграции и цементаподобной остеогенной дифференцировки.

Помимо этого, также было проведено изучение влияния RvD1 на фибробласты периодонтальной связки *in vitro*. В условиях воздействия провоспалительного IL-1 β инкубация фибробластов с RvD1 в концентрации 100 нмоль сопровождалась восстановлением экспрессии генов тканевых ингибиторов металлопротеиназы-1 и 2, а также остеопротегерина [33]. Аналогичные по вектору направленности изменений результаты были получены и в работе H. Xu и соавт. с увеличением экспрессии специфического рецептора ChemR32 и значительным снижением экспрессии провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α в культуре фибробластов в присутствии RvE1 [32]. Подобные экспериментальные результаты также были отмечены в отношении эффектов RvD1. В частности, резолвин D1 в концентрациях от 1 до 1000 нмоль дозозависимо и статистически достоверно повышал уровень экспрессии провоспалительных маркеров (IL-6 и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1), несколько повышая уровень экспрессии трансформирующего фактора роста β (TGF- β) в культуре фибробластов десны человека [35].

Успешное разрешение воспалительного процесса неизменно связано с вовлечением механизмов, направленных на предотвращение нежелательного рекрутинга и трансэндотелиальной миграции нейтрофилов

с ключевой ролью в системе межклеточного взаимодействия эндотелиоцитов. С этой точки зрения, в экспериментальном исследовании на модели пародонтита было продемонстрировано, что и RvD1, и RvD2 в концентрации 100 нмоль предотвращают ингибирующий эффект провоспалительного IL-17 на экспрессию Del-1 (эндотелиального фактора, регулирующего миграцию нейтрофилов) в культуре эндотелиоцитов, восстанавливая способность эндотелиальных клеток в условиях хронического воспаления контролировать выход нейтрофилов в очаг поражения [36].

Помимо исследований, направленных на выявление эффектов резолвинов на клетки мезенхимального происхождения, был проведен ряд экспериментов *in vitro* с использованием клеток моноцитарно-макрофагального ряда. В частности, в работе G. Fredman и соавт. использовали макрофаги, полученные из цельной крови пациентов с локализованной формой агрессивного пародонтита. В результате экспозиции клеточной культуры с RvE1 в концентрации от 0,1 до 100 нмоль было отмечено дозозависимое восстановление нарушенной фагоцитарной активности макрофагов [37]. При этом в литературе имеются противоречивые данные в отношении эффектов RvE1 на популяцию изолированных нейтрофилов. С одной стороны, было продемонстрировано, что RvE1 способен непосредственно воздействовать с нейтрофилами пациентов с локализованной формой агрессивного пародонтита *in vitro*, подавляя приблизительно на 80% их способность продуцировать супероксид-анионы [38]. Вместе с тем в исследовании C. Damgaard и соавт. убедительных доказательств того, что воздействие RvE1 приводит к снижению продукции свободных радикалов и ряда провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, CXCL8 и CCL2) нейтрофилами не получено [39].

Принимая во внимание значительную патогенетическую роль воспалительной цитокин-опосредованной активации остеокластов в избыточной резорбции костной ткани альвеолярного отростка при пародонтите, немаловажными являются выявленные эффекты RvE1 на клеточную популяцию остеокластов *in vitro* в модели пародонтита с подавлением дифференцировки и ингибированием ядерной транслокации NF- $\kappa\beta$ [40]. Полученные данные были подтверждены в недавнем исследовании на модели *P. gingivalis*-индуцированного пародонтита у мышей с использованием изолированной популяции остеокластов [41].

Наконец, имеются данные и в отношении некоторых эффектов резолвинов на эпителий полости рта *in vitro*. В частности, было показано, что RvD1 подавляет экспрессию провоспалительных генов в эпителиальных клетках полости рта и ингибирует ядерную транслокацию компонента p65 комплекса NF- $\kappa\beta$ после стимуляции TNF- α , оказывая противовоспалительный эффект [42].

ЭФФЕКТЫ РЕЗОЛВИНОВ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ ПАРОДОНТИТА *IN VIVO*

Идентификация химической структуры большинства резолвинов и описание поэтапного химического синтеза данных соединений [43, 44] сделали возможным получение очищенных резолвинов в достаточном количестве для перехода с исследований *in vitro* на эксперименты на животных *in vivo*, в том числе с использованием хорошо изученных и апробированных моделей пародонтита (*P. gingivalis*- и/или лигатура-индуцированные модели). В частности, было проведено несколько исследований на кроликах, крысах и мышах с использованием в качестве коррекции резолвинов E1 и D2 (табл. 2).

Таблица 2. Краткая характеристика экспериментальных исследований с использованием резолвинов *in vivo* на модели пародонтита

Table 2. Summary of the experimental *in vivo* studies using resolvins on a periodontitis model

Исследование	Животные	Резолвин, доза, кратность, способ применения	Оцениваемые параметры
Hasturk и соавт. (2006) [38]	Кролики	RvE1; 4 мкг местно, через день на протяжении 6 недель	Описательная гистопатологическая картина, степень утраты костной ткани альвеолярного отростка нижней челюсти
Hasturk и соавт. (2007) [45]	Кролики	RvE1; 4 мкг местно, через день на протяжении 6 недель	Глубина десневого кармана, патологическая подвижность зубов, описательный гистопатологический анализ, степень утраты костной ткани альвеолярного отростка нижней челюсти, количество остеокластов, распределение микрофлоры, системный уровень цитокинов (С-реактивный белок, IL-1 β)
Hasturk и соавт. (2015) [46]	Кролики	RvE1; 4 мкг/0,4 мкг, местно, через день на протяжении 6 недель	Глубина десневого кармана, степень утраты костной ткани альвеолярного отростка нижней челюсти, уровень С-реактивного белка
Lee и соавт. (2016) [47]	Крысы	RvE1; 0,1 мкг/мл, 0,25 мкг/мл, 0,5 мкг/мл, местно, через день на протяжении 4–6 недель	Степень утраты костной ткани альвеолярного отростка верхней челюсти, гистоморфометрический анализ, распределение микрофлоры, уровень экспрессии провоспалительных генов и генов, ассоциированных с резорбцией костной ткани
Mizraji и соавт. (2018) [26]	Мыши	RvD2; 0,5 мкг/0,1 мкг, внутривенно, через день на протяжении 6 недель	Степень утраты костной ткани альвеолярного отростка верхней челюсти, соотношение RANKL/остеопротегерин (OPG), гистоморфометрический анализ, уровень экспрессии генов цитокинов (IFN- γ , IL-1 β , TNF- α , IL-10, IL-17, TGF- β) в десне/в шейных лимфатических узлах
Alvarez и соавт. (2021) [48]	Мыши	RvE1; 10 мкл/1 мкмоль, местно, ежедневно	Степень утраты костной ткани альвеолярного отростка верхней челюсти, уровень экспрессии генов цитокинов (IL-6, IL-10, IL-17, IL-23, RANKL, OPG), распределение иммунокомпетентных клеток

Первыми экспериментальными исследованиями стали работы, выполненные группой исследователей под руководством Hasturk в 2006—2015 гг. в соавторстве с первооткрывателем резолвинов С.Н. Serhan, с использованием смешанной модели пародонтита (наложение лигатуры + *P. gingivalis*) на кроликах с местным применением RvE1 [38, 45], в том числе в условиях сочетанной патологии (пародонтит + атеросклероз) [46]. Было продемонстрировано, что местное применение RvE1 сопровождалось значительным снижением дегенеративных изменений со стороны тканей пародонта, снижением уровня нейтрофильной инфильтрации, уменьшением степени утраты костной ткани альвеолярного отростка, в том числе за счет снижения количества активных TRAP⁺-остеокластов, с уменьшением степени патологической подвижности зубов, глубины десневого кармана и выраженности внутрикостных дефектов. Данные эффекты сопровождалась полной нормализацией системных уровней воспалительных маркеров (С-реактивного белка и IL-1 β) [45, 46]. Распределение микроорганизмов в микробной биопленке на фоне местного применения RvE1 также характеризовалось нормализацией показателей со статистически достоверным снижением количества ключевых патогенов: *P. gingivalis* и *A. actinomycetemcomitans* [45]. В этом отношении, несмотря на то что большинство исследователей не предполагает наличия у резолвинов прямой антибактериальной активности, в работе F.A. Abdullatif и соавт. продемонстрирована бактерицидная активность резолвина E1 в отношении *A. actinomycetemcomitans* с показателем минимальной ингибирующей концентрации 1,25 мкг/мл, хотя механизмы подобного прямого антибактериального действия по-прежнему остаются невыясненными [49].

Как и в предыдущих исследованиях, в экспериментальной работе на крысах с местным применением RvE1 в различных наномолярных концентрациях С.Т. Lee и соавт. также выявили значительный эффект, проявляющийся в уменьшении резорбции костной ткани, снижении выраженности воспалительной инфильтрации и нормализации бактериальной микрофлоры. Помимо этого, что имеет ключевое значение в понимании молекулярных механизмов эффектов резолвина, был проведен комплексный анализ уровня экспрессии более 20 различных провоспалительных генов методами количественной ПЦР в режиме реального времени. На фоне применения RvE1 в модели экспериментального пародонтита экспрессия большинства изученных провоспалительных генов, включая *Cxcl1*, *Cxcl2*, *Il1b*, *Il18bp*, *Mmp3*, *Mmp10*, *Mmp13* и *Nfkb1a*, а также генов, ассоциированных с резорбцией костной ткани (*Acp5*, *Ccl9*), статистически достоверно снижалась по сравнению с контрольной группой без применения резолвина [47]. Снижение уровня экспрессии генов лигандов различных хемокиновых рецепторов, матриксных металлопротеиназ, провоспалительных интерлейкинов, ядерного фактора $\kappa\beta$ и других указывает на вовлеченность RvE1 в регуляцию сразу нескольких ключевых сигнальных путей, включая хемокиновые сигнальные пути (опосредованные G-протеин-связанными рецепторами), сигнальные пути резорбции костной ткани,

метаболические сигнальные пути, а также сигнальные пути NOD-рецепторов и рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR) [47]. Представленные данные открывают перспективы дальнейшего изучения молекулярно-генетических механизмов, вовлеченных в реализацию эффектов резолвинов, в том числе на моделях с использованием генетически модифицированных, knocked-out, животных.

Положительные эффекты резолвинов при развитии экспериментального пародонтита также были продемонстрированы при применении резолвина D2, причем не с местным нанесением раствора на десну, а с использованием внутрибрюшинного введения [26]. Полученные данные убедительно свидетельствуют о значительном терапевтическом потенциале RvD2, проявляющемся в уменьшении степени резорбции костной ткани альвеолярного отростка, снижении соотношения RANKL/OPG, а также в снижении степени воспалительной инфильтрации и перераспределении субпопуляций иммунокомпетентных клеток в очаге поражения с уменьшением количества CD4⁺-Т-лимфоцитов, преимущественно за счет провоспалительных Т-хелперов 1-го (Th1) и 17-го типа (Th17), и увеличением противовоспалительных макрофагов фенотипа M2. Иммунологическая картина характеризовалась нормализацией цитокинового профиля со снижением уровня экспрессии мРНК IFN- γ , IL-1 β и TNF- α , с соответствующим повышением уровня противовоспалительного цитокина IL-10 [26]. Представленные результаты в значительной степени расширяют представления об иммунологических механизмах действия резолвинов на различные патогенетически обусловленные звенья дискоординированного воспалительного ответа в тканях пародонта, в том числе хорошо изученных, Th1- и Th17-опосредованного воспаления [50, 51].

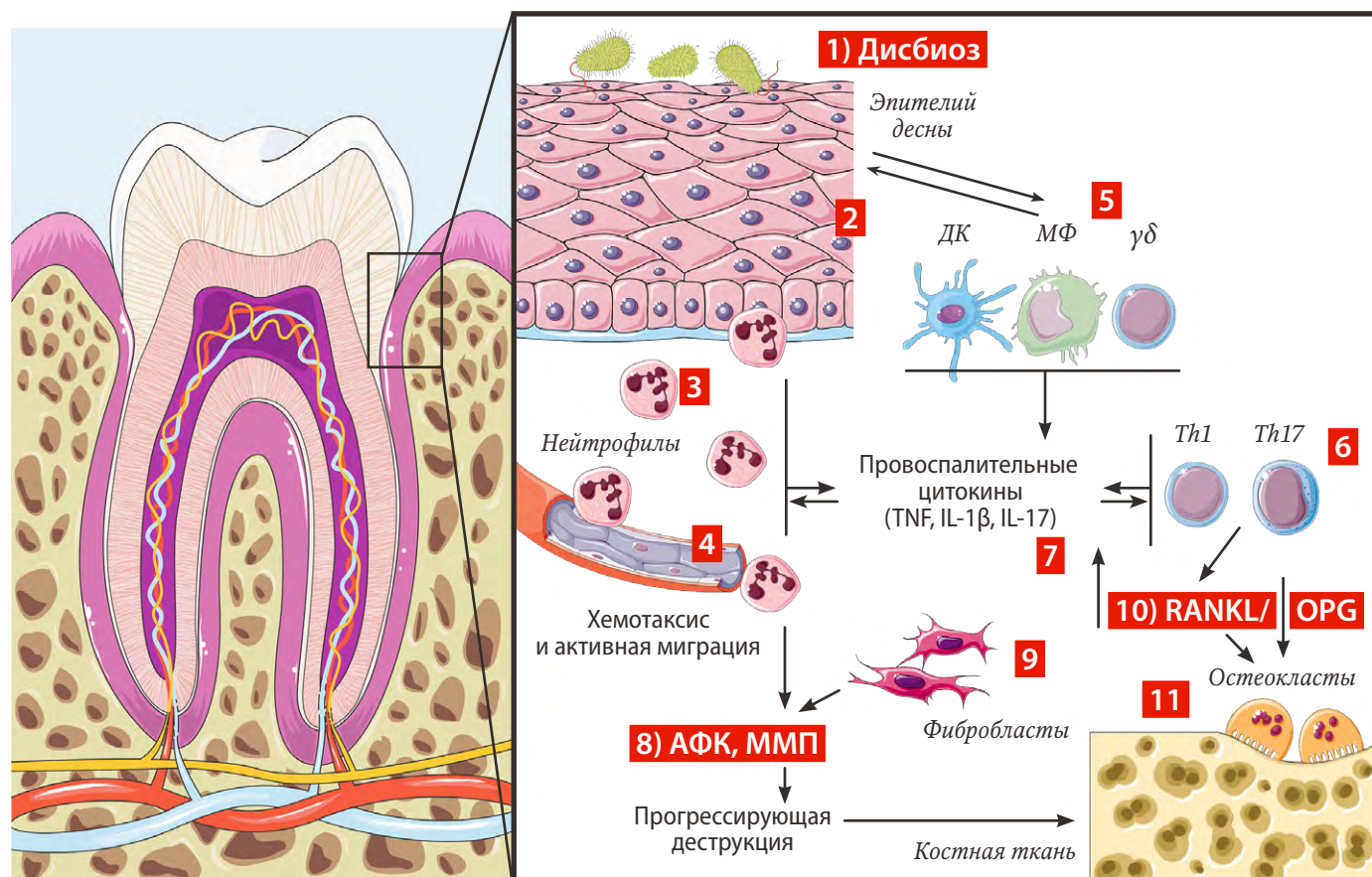
Подтверждением полученных данных в отношении иммунологических эффектов резолвинов, однако теперь касающихся резолвина E1, послужили результаты экспериментального исследования С. Alvarez и соавт. Как и в отношении RvD2, было продемонстрировано значительное снижение деструкции альвеолярного отростка челюсти у экспериментальных животных, подавление воспалительной инфильтрации, снижение уровня экспрессии провоспалительных цитокинов и перераспределение субпопуляций клеток в сторону снижения количества Th17 и увеличения количества Treg-клеток как в тканях пародонта, так и в региональных шейных лимфатических узлах [48]. Представленные результаты продемонстрировали, что RvE1 оказывает значительный эффект на адаптивный иммунный ответ в условиях экспериментального пародонтита. При этом какое влияние на дифференцировку Т-лимфоцитов оказывает RvE1: непосредственное, связываясь со специфическими рецепторами, или опосредованное, за счет модуляции других субпопуляций клеток, секретирующих необходимые для дифференцировки цитокины и хемокины, — пока не выяснено.

Обобщая имеющиеся в литературе данные, посвященные биологическим эффектам резолвинов, а также результаты исследований *in vitro* и *in vivo*

на экспериментальных моделях пародонтита, различные классы резолвинов представляются чрезвычайно эффективными эндогенными регуляторами воспалительного ответа, воздействуя посредством целого ряда специфических рецепторов на различные ключевые точки в патогенезе хронического воспалительного процесса в тканях пародонта (см. рисунок).

Данные изученные точки приложения резолвинов включают различные клеточные популяции: эпителий

десны, клетки мезенхимального происхождения, клетки моноцитарно-макрофагального ряда, иммунокомпетентные клетки адаптивного иммунного ответа и остеокласты. При этом широкий спектр биологических эффектов, опосредованный вовлечением сразу нескольких ключевых сигнальных путей, является сонаправленным, реализуясь в инициации разрешающей фазы воспалительного процесса.



Ключевые звенья патогенеза пародонтита и потенциальных точек приложения резолвинов: ДК — дендритные клетки; МФ — макрофаги; $\gamma\delta$ — внутриэпителиальные $\gamma\delta$ -Т-лимфоциты; RANKL — лиганд рецептора — активатора ядерного фактора $\kappa\beta$; OPG — остеопротегерин; АФК — активные формы кислорода; ММП — матриксные металлопротеиназы.

Потенциальные точки приложения резолвинов: 1) потенциальное прямое бактерицидное действие на *A. actinomycetemcomitans*; 2) подавление экспрессии фактора транскрипции NF- $\kappa\beta$ в эпителии десны в ответ на провоспалительную стимуляцию; 3) подавление адгезии и миграции нейтрофилов; 4) повышенная экспрессия Del-1 в эндотелиоцитах и регуляция трансэндотелиальной миграции; 5) поляризация субпопуляций макрофагов в сторону противовоспалительного фенотипа M2; 6) поляризация субпопуляций Т-лимфоцитов со смещением распределения в сторону Т-хелперов 2-го типа (Th2) и Т-регуляторных лимфоцитов (Treg); 7) снижение секреции/подавление экспрессии генов провоспалительных цитокинов и повышение уровня противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-10); 8) подавление образования активных форм кислорода и матриксных металлопротеиназ; 9) активация процесса дифференцировки фибробластов; 10) подавление экспрессии RANKL и соответствующая стимуляция синтеза остеопротегерина; 11) прямое ингибирующее действие на дифференцировку остеокластов.

Использованы изображения Servier Medical Art в соответствии с лицензией Creative Commons Attribution 3.0

Key pathogenetic factors of periodontitis and potential targets of application of resolvins: DC — dendritic cells; MF — macrophages; $\gamma\delta$ — intraepithelial $\gamma\delta$ -T-cells; RANKL — receptor activator of nuclear factor $\kappa\beta$ ligand; OPG — osteoprotegerin; ROS — reactive oxygen species; MMPs — matrix metalloproteinases.

Potential targets of resolvins: 1) potential direct bactericidal effect on *A. actinomycetemcomitans*; 2) suppression of the expression of the transcription factor NF- $\kappa\beta$ in the gingival epithelium in response to proinflammatory stimulation; 3) suppression of adhesion and migration of neutrophils; 4) increased expression of Del-1 in endothelial cells and regulation of transendothelial migration; 5) polarization of macrophage subpopulations towards the anti-inflammatory phenotype M2; 6) polarization of T-cell subpopulations with a shift towards T-helper type 2 (Th2) and T-regulatory cells (Treg); 7) decreased secretion/suppression of gene expression of pro-inflammatory cytokines and increased levels of anti-inflammatory cytokines (interleukin-10); 8) suppression of the formation of reactive oxygen species and matrix metalloproteinases; 9) activation of the fibroblast differentiation; 10) suppression of RANKL expression and corresponding stimulation of osteoprotegerin synthesis; 11) direct inhibitory effect on osteoclast differentiation.

Servier Medical Art images were used in accordance with the Creative Commons Attribution 3.0 license

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В отношении хронических воспалительных заболеваний, опосредованных в том числе инфекционными агентами, таких как пародонтит, существует потребность в улучшении подходов к лечению и профилактике, включая подходы, связанные с модуляцией хронического воспаления, при этом не вызывая иммуносупрессии. За последнее десятилетие новый класс веществ, названных резолвинами, стал одним из подобных перспективных альтернатив, обеспечивая противовоспалительный и разрешающий эффект, не подавляя при этом сам иммунный ответ. Действуя в наномолярных концентрациях, резолвины в исследованиях *in vitro* и *in vivo* на моделях пародонтита демонстрируют высокую эффективность не только в отношении снижения интенсивности воспалительного процесса, но и в отношении

уменьшения степени резорбции костной ткани. Вместе с тем в настоящее время остаются неизученными эффекты большинства идентифицированных представителей семейств резолвинов, как и ряд молекулярных механизмов, вовлеченных в регулируемую резолвинами систему межклеточных взаимодействий. Решение этих вопросов послужит дополнительным фактором дальнейшего развития представлений о регуляции воспалительного процесса как в целом, так и в отношении тканей пародонта и внедрения резолвинов в клиническую практику.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 06.07.2023 **Принята в печать:** 21.12.2023

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.
Received: 06.07.2023 **Accepted:** 21.12.2023

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Avula H., Chakravarthy Y. Models of periodontal disease pathogenesis: A journey through time. — *J Indian Soc Periodontol.* — 2022; 26 (3): 204—212. [PMID: 35602539](#)
- Cekici A., Kantarci A., Hasturk H., Van Dyke T.E. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. — *Periodontol 2000.* — 2014; 64 (1): 57—80. [PMID: 24320956](#)
- Van Dyke T.E., Sima C. Understanding resolution of inflammation in periodontal diseases: Is chronic inflammatory periodontitis a failure to resolve? — *Periodontol 2000.* — 2020; 82 (1): 205—213. [PMID: 31850636](#)
- Sugimoto M.A., Sousa L.P., Pinho V., Perretti M., Teixeira M.M. Resolution of inflammation: What controls its onset? — *Front Immunol.* — 2016; 7: 160. [PMID: 27199985](#)
- Serhan C.N., Brain S.D., Buckley C.D., Gilroy D.W., Haslett C., O'Neill L.A., Perretti M., Rossi A.G., Wallace J.L. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. — *FASEB J.* — 2007; 21 (2): 325—32. [PMID: 17267386](#)
- Serhan C.N. Discovery of specialized pro-resolving mediators marks the dawn of resolution physiology and pharmacology. — *Mol Aspects Med.* — 2017; 58: 1—11. [PMID: 28263773](#)
- Serhan C.N., Clish C.B., Brannon J., Colgan S.P., Chiang N., Gronert K. Novel functional sets of lipid-derived mediators with anti-inflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal anti-inflammatory drugs and transcellular processing. — *J Exp Med.* — 2000; 192 (8): 1197—204. [PMID: 11034610](#)
- Serhan C.N., Hong S., Gronert K., Colgan S.P., Devchand P.R., Mirick G., Moussignac R.L. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. — *J Exp Med.* — 2002; 196 (8): 1025—37. [PMID: 12391014](#)
- Dalli J., Colas R.A., Serhan C.N. Novel n-3 immunoresolvins: structures and actions. — *Sci Rep.* — 2013; 3: 1940. [PMID: 23736886](#)
- Serhan C.N., Libreros S., Nshimiyimana R. E-series resolvins: biosynthesis and critical role of stereochemistry of specialized pro-resolving mediators (SPMs) in inflammation-resolution: Preparing SPMs for long COVID-19, human clinical trials, and targeted precision nutrition. — *Semin Immunol.* — 2022; 59: 101597. [PMID: 35227568](#)
- Arnardottir H., Thul S., Pawelzik S.C., Karadimou G., Artiach G., Gallina A.L., Mysdotter V., Carracedo M., Tarnawski L., Caravaca A.S., Baumgartner R., Ketelhuth D.F., Olofsson P.S., Paulsson-Berne G., Hansson G.K., Bäck M. The resolvins D1 receptor GPR32 transduces inflammation resolution and atheroprotection. — *J Clin Invest.* — 2021; 131 (24): e142883. [PMID: 34699386](#)
- Chiang N., Sakuma M., Rodriguez A.R., Spur B.W., Irimia D., Serhan C.N. Resolvin T-series reduce neutrophil extracellular traps. — *Blood.* — 2022; 139 (8): 1222—1233. [PMID: 34814186](#)
- Krishnamoorthy S., Recchiuti A., Chiang N., Fredman G., Serhan C.N. Resolvin D1 receptor stereoselectivity and regulation of inflammation and proresolving microRNAs. — *Am J Pathol.* — 2012; 180 (5): 2018—27. [PMID: 22449948](#)
- Lee S.H., Tonello R., Im S.T., Jeon H., Park J., Ford Z., Davidson S., Kim Y.H., Park C.K., Berta T. Resolvin D3 controls mouse and human TRPV1-positive neurons and preclinical progression of psoriasis. — *Theranostics.* — 2020; 10 (26): 12111—12126. [PMID: 33204332](#)
- Oh S.F., Dona M., Fredman G., Krishnamoorthy S., Irimia D., Serhan C.N. Resolvin E2 formation and impact in inflammation resolution. — *J Immunol.* — 2012; 188 (9): 4527—34. [PMID: 22450811](#)
- Dona M., Fredman G., Schwab J.M., Chiang N., Arita M., Goodarzi A., Cheng G., von Andrian U.H., Serhan C.N. Resolvin E1, an EPA-derived mediator in whole blood, selectively counterregulates leukocytes and platelets. — *Blood.* — 2008; 112 (3): 848—55. [PMID: 18480426](#)
- Ohira T., Arita M., Omori K., Recchiuti A., Van Dyke T.E., Serhan C.N. Resolvin E1 receptor activation signals phosphorylation and phagocytosis. — *J Biol Chem.* — 2010; 285 (5): 3451—61. [PMID: 19906641](#)
- Codagnone M., Cianci E., Lamolinara A., Mari V.C., Nespoli A., Isopi E., Mattoscio D., Arita M., Bragonzi A., Iezzi M., Romano M., Recchiuti A. Resolvin D1 enhances the resolution of lung inflammation caused by long-term *Pseudomonas aeruginosa* infection. — *Mucosal Immunol.* — 2018; 11 (1): 35—49. [PMID: 28422188](#)
- Spite M., Norling L.V., Summers L., Yang R., Cooper D., Petasis N.A., Flower R.J., Perretti M., Serhan C.N. Resolvin D2 is a potent regulator of leukocytes and controls microbial sepsis. — *Nature.* — 2009; 461 (7268): 1287—91. [PMID: 19865173](#)

20. Takamiya R., Fukunaga K., Arita M., Miyata J., Seki H., Minematsu N., Suematsu M., Asano K. Resolvin E1 maintains macrophage function under cigarette smoke-induced oxidative stress. — *FEBS Open Bio*. — 2012; 2: 328—33. [PMID: 23772366](#)
21. López-Vicario C., Rius B., Alcaraz-Quiles J., García-Alonso V., Lopategi A., Titos E., Clària J. Pro-resolving mediators produced from EPA and DHA: Overview of the pathways involved and their mechanisms in metabolic syndrome and related liver diseases. — *Eur J Pharmacol*. — 2016; 785: 133—143. [PMID: 25987424](#)
22. Werz O., Gerstmeier J., Libreros S., De la Rosa X., Werner M., Norris P.C., Chiang N., Serhan C.N. Human macrophages differentially produce specific resolvin or leukotriene signals that depend on bacterial pathogenicity. — *Nat Commun*. — 2018; 9 (1): 59. [PMID: 29302056](#)
23. Dalli J., Winkler J.W., Colas R.A., Arnardottir H., Cheng C.Y., Chiang N., Petasis N.A., Serhan C.N. Resolvin D3 and aspirin-triggered resolvin D3 are potent immunoresolvents. — *Chem Biol*. — 2013; 20 (2): 188—201. [PMID: 23438748](#)
24. Kim N., Ramon S., Thatcher T.H., Woeller C.F., Sime P.J., Phipps R.P. Specialized proresolving mediators (SPMs) inhibit human B-cell IgE production. — *Eur J Immunol*. — 2016; 46 (1): 81—91. [PMID: 26474728](#)
25. Cheng T., Ding S., Liu S., Li X., Tang X., Sun L. Resolvin D1 improves the Treg/Th17 imbalance in systemic lupus erythematosus through miR-30e-5p. — *Front Immunol*. — 2021; 12: 668760. [PMID: 34093566](#)
26. Mizraji G., Heyman O., Van Dyke T.E., Wilensky A. Resolvin D2 restrains Th1 immunity and prevents alveolar bone loss in murine periodontitis. — *Front Immunol*. — 2018; 9: 785. [PMID: 29922275](#)
27. Yamada H., Saegusa J., Sendo S., Ueda Y., Okano T., Shinohara M., Morinobu A. Effect of resolvin D5 on T cell differentiation and osteoclastogenesis analyzed by lipid mediator profiling in the experimental arthritis. — *Sci Rep*. — 2021; 11 (1): 17312. [PMID: 34453072](#)
28. Chattopadhyay R., Mani A.M., Singh N.K., Rao G.N. Resolvin D1 blocks H2O2-mediated inhibitory crosstalk between SHP2 and PP2A and suppresses endothelial-monocyte interactions. — *Free Radic Biol Med*. — 2018; 117: 119—131. [PMID: 29408202](#)
29. Díaz Del Campo L.S., García-Redondo A.B., et al. Resolvin D2 attenuates cardiovascular damage in angiotensin II-induced hypertension. — *Hypertension*. — 2023; 80 (1): 84—96. [PMID: 36337053](#)
30. Shamoony L., Espitia-Corredor J.A., Dongil P., Menéndez-Ribes M., Romero A., Valencia I., Díaz-Araya G., Sánchez-Ferrer C.F., Peiró C. Resolvin E1 attenuates doxorubicin-induced endothelial senescence by modulating NLRP3 inflammasome activation. — *Biochem Pharmacol*. — 2022; 201: 115078. [PMID: 35551917](#)
31. Qu X., Zhang X., Yao J., Song J., Nikolic-Paterson D.J., Li J. Resolvins E1 and D1 inhibit interstitial fibrosis in the obstructed kidney via inhibition of local fibroblast proliferation. — *J Pathol*. — 2012; 228 (4): 506—19. [PMID: 22610993](#)
32. Xu H., Chen J., Ge J., Xia K., Tao S., Su Y., Zhang Q. Resolvin E1 ameliorates pulpitis by suppressing dental pulp fibroblast activation in a chemerin receptor 23-dependent manner. — *J Endod*. — 2019; 45 (9): 1126—1134.e1. [PMID: 31353056](#)
33. Zarrough A.E., Hasturk H., Stephens D.N., Van Dyke T.E., Kantarci A. Resolvin D1 modulates periodontal ligament fibroblast function. — *J Periodontol*. — 2023; 94 (5): 683—693. [PMID: 36416879](#)
34. Albuquerque-Souza E., Schulte F., et al. Maresin-1 and resolvin E1 promote regenerative properties of periodontal ligament stem cells under inflammatory conditions. — *Front Immunol*. — 2020; 11: 585530. [PMID: 33101318](#)
35. Khaled M., Shibani N.A., et al. Effects of resolvin D1 on cell survival and cytokine expression of human gingival fibroblasts. — *J Periodontol*. — 2013; 84 (12): 1838—46. [PMID: 23398023](#)
36. Maekawa T., Hosur K., et al. Antagonistic effects of IL-17 and D-resolvins on endothelial Del-1 expression through a GSK-3 β -C/EBP β pathway. — *Nat Commun*. — 2015; 6: 8272. [PMID: 26374165](#)
37. Fredman G., Oh S.F., et al. Impaired phagocytosis in localized aggressive periodontitis: rescue by resolvin E1. — *PLoS One*. — 2011; 6 (9): e24422. [PMID: 21935407](#)
38. Hasturk H., Kantarci A., et al. RvE1 protects from local inflammation and osteoclast-mediated bone destruction in periodontitis. — *FASEB J*. — 2006; 20 (2): 401—3. [PMID: 16373400](#)
39. Damgaard C., Kantarci A., et al. Porphyromonas gingivalis-induced production of reactive oxygen species, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, CXCL8 and CCL2 by neutrophils from localized aggressive periodontitis and healthy donors: modulating actions of red blood cells and resolvin E1. — *J Periodontol Res*. — 2017; 52 (2): 246—254. [PMID: 27146665](#)
40. Herrera B.S., Ohira T., et al. An endogenous regulator of inflammation, resolvin E1, modulates osteoclast differentiation and bone resorption. — *Br J Pharmacol*. — 2008; 155 (8): 1214—23. [PMID: 18806821](#)
41. Ozaki Y., Morozumi T., et al. Inhibitory effect of omega-3 fatty acids on alveolar bone resorption and osteoclast differentiation. — *J Oral Sci*. — 2020; 62 (3): 298—302. [PMID: 32581177](#)
42. Balta M.G., Schreurs O., et al. RvD1 (n-3 DPA) downregulates the transcription of pro-inflammatory genes in oral epithelial cells and reverses nuclear translocation of transcription factor p65 after TNF- α stimulation. — *Int J Mol Sci*. — 2022; 23 (23): 14878. [PMID: 36499208](#)
43. Morita M., Wu S., Kobayashi Y. Stereocontrolled synthesis of resolvin D1. — *Org Biomol Chem*. — 2019; 17 (8): 2212—2222. [PMID: 30720822](#)
44. Urbitsch F., Elbert B.L., Llaveria J., Streatfeild P.E., Anderson E.A. A modular, enantioselective synthesis of resolvins D3, E1, and hybrids. — *Org Lett*. — 2020; 22 (4): 1510—1515. [PMID: 32031820](#)
45. Hasturk H., Kantarci A., et al. Resolvin E1 regulates inflammation at the cellular and tissue level and restores tissue homeostasis in vivo. — *J Immunol*. — 2007; 179 (10): 7021—9. [PMID: 17982093](#)
46. Hasturk H., Abdallah R., et al. Resolvin E1 (RvE1) attenuates atherosclerotic plaque formation in diet and inflammation-induced atherogenesis. — *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. — 2015; 35 (5): 1123—33. [PMID: 25792445](#)
47. Lee C.T., Teles R., et al. Resolvin E1 reverses experimental periodontitis and dysbiosis. — *J Immunol*. — 2016; 197 (7): 2796—806. [PMID: 27543615](#)
48. Alvarez C., Abdalla H., et al. RvE1 impacts the gingival inflammatory infiltrate by inhibiting the T cell response in experimental periodontitis. — *Front Immunol*. — 2021; 12: 664756. [PMID: 34012448](#)
49. Abdullatif F.A., Almaarik B., Al-Askar M. Resolvin E1's antimicrobial potential against *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. — *Front Oral Health*. — 2022; 3: 875047. [PMID: 35571980](#)
50. Souto G.R., Queiroz-Junior C.M., de Abreu M.H., Costa F.O., Mesquita R.A. Pro-inflammatory, Th1, Th2, Th17 cytokines and dendritic cells: a cross-sectional study in chronic periodontitis. — *PLoS One*. — 2014; 9 (3): e91636. [PMID: 24670840](#)
51. Chen X.T., Chen L.L., Tan J.Y., Shi D.H., Ke T., Lei L.H. Th17 and Th1 lymphocytes are correlated with chronic periodontitis. — *Immunol Invest*. — 2016; 45 (3): 243—54. [PMID: 27019379](#)