

## ОГЛЯДИ

УДК 612.396-004.14+616.31

**О. Э. Рейзвих, к.мед.н.,  
А. П. Левицкий, д.биол.н.,  
С. А. Шнайдер, д. мед. н.**

Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Национальной академии медицинских наук Украины»

**ЛИПОПОЛИСАХАРИДЫ  
И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ  
В СТОМАТОЛОГИИ  
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

*Проведен анализ международного и отечественного опыта относительно применения препаратов на основе липополисахарида в медицинской практике и стоматологии, в частности. Используются научные публикации Украины и стран СНГ, зарубежные источники, ресурсы Internet, базы данных – «PubMed», «Джерело». Липополисахариды изучены с точки зрения участия эндотоксина в патогенезе тех или иных заболеваний (сердечно-сосудистые, гинекологические, заболевания верхних дыхательных путей и легких, неврологические заболевания, сахарного диабета и др.), в том числе и стоматологических, а также развития дисбиоза. Однако требуется дальнейшее изучение различных аспектов направленного действия препаратов на основе ЛПС в комплексной терапии воспалительных заболеваний в челюстно-лицевой области.*

**Ключевые слова:** липополисахарид, применение в стоматологии.

**О. Е. Рейзвих, А. П. Левицкий,  
С. А. Шнайдер**

Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України»

**ЛИПОПОЛИСАХАРИДИ  
ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ  
В СТОМАТОЛОГІЇ  
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

*Проведено аналіз міжнародного і вітчизняного досвіду щодо застосування препаратів на основі липополисахариду в медичній практиці і стоматології, зокрема. Використано наукові публікації України та країн СНД, зарубіжні джерела, ресурси Internet, бази даних – «PubMed», «Джерело». Липополисахариди вивчені з точки зору уча-*

*сті ендотоксину в патогенезі тих чи інших захворювань (серцево-судинні, гінекологічні, захворювання верхніх дихальних шляхів і легенів, неврологічні захворювання, цукрового діабету та ін.), в тому числі і стоматологічних, а також розвитку дисбіозу. Однак потрібно подальше вивчення різних аспектів спрямованої дії препаратів на основі ЛПС в комплексній терапії запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки.*

**Ключові слова:** липополисахарид, застосування в стоматології.

**O. E. Reyzvikh, A. P. Levitsky, S. A. Shnajder**

State Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery of the National Academy of Medical Science of Ukraine"

**LIPOPOLYSACCHARIDES AND THEIR  
USE IN STOMATOLOGY  
(LITERATURE REVIEW)**

**ABSTRACT**

*The analysis of international and domestic experience regarding the use of lipopolysaccharide-based drugs in medical practice and dentistry, in particular, is conducted. Scientific publications of Ukraine and foreign sources, Internet resources, databases - "PubMed", "Dzherelo" were used. Lipopolysaccharides have been studied from the point of view of the participation of endotoxin in the pathogenesis of certain diseases (cardiovascular, gynecological, upper respiratory tract and lung diseases, neurological diseases, diabetes, etc.), including dental, and dysbiosis. However, further study of various aspects of the targeted action of drugs based on LPS in the complex therapy of inflammatory diseases in the maxillofacial region is required.*

**Key words:** lipopolysaccharide, dental application.

В настоящее время в стоматологии все чаще стали применять препараты микробного происхождения, в частности, микробные липополисахариды, особенно в связи с появлением новых очищенных бактериальных лизатов. Бактериальные липополисахариды (ЛПС) представляют собой биомолекулы, состоящие из ковалентно соединенных липидной и полисахаридной частей. ЛПС являются основным компонентом наружной мембраны клеточной стенки грамотрицательных бактерий и обеспечивают структурную целостность микроорганизмов [1, 2]. Термин

"кишечный эндотоксин" (ЭТ) был введен в научный обиход 110 лет назад учеником Роберта Коха – Ричардом Пфайфером [3, 4, 5]. Природными источниками эндотоксина являются синезеленые водоросли, грамотрицательные кокки и бактерии [5, 6, 7], которые при своем разрушении (насильственном или в результате естественного процесса самообновления) высвобождают его в окружающую среду (вода, воздух, земля, кишечник). Липополисахарид, независимо от своего происхождения, имеет в своем составе сложную химическую структуру — липид А, определяющий общность биологических свойств эндотоксинов различных микроорганизмов. В медицинской практике эти бактериальные эндотоксины применяются, в первую очередь, для стимуляции иммунитета и неспецифической резистентности организма [8]. Наиболее известны такие препараты, как пирогенал, продигиозан, пиромен, пирексаль, сальмозан, зимозан и др. ЛПС имеют сложную структуру. Ее основными компонентами являются липид А и полисахарид, который включает О-специфическую цепь и олигосахаридный остов. Иммунизация ЛПС или грамотрицательными бактериями индуцирует образование антител только к О-специфической цепи ЛПС, обладающей антигенными свойствами. Активация защитных механизмов при действии ЛПС в основном связана с полисахаридом, в то время как токсические эффекты обусловлены липидом А. Очищенный липид А обладает иммуногенностью и может стимулировать защитные реакции, однако в целой молекуле ЛПС эта способность проявляется слабо [8, 9].

ЛПС повышает фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов, стимулирует неспецифическую реактивность организма к инфекции, вызванной грамположительными и грамотрицательными микробами; опосредованно влияет на иммунокомпетентные клетки, преимущественно В-лимфоциты, стимулирует их пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов в плазматические клетки, синтезирующие иммуноглобулины; стимулирует продукцию эндогенных интерферонов, активирует антителообразование, ускоряя процесс выздоровления. В стоматологической практике ЛПС используется при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области и при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите. При введении ЛПС отмечают пирогенный эффект [11-15].

Описаны случаи влияния препаратов ЛПС на слизистую десны в эксперименте и клинике для лечения гингивита [16-20].

Пиротерапия зародилась в конце XVIII века, когда лихорадка вызывалась введением живот-

ным различных гнилостных продуктов (Seybert, 1798). Burdon-Sanderson (1876) приготовил из гниющего мяса осаждением алкоголем вызывающий лихорадку препарат, названный им пирогеном. Главный врач Одесской психиатрической больницы А. С. Розенблюм (основатель метода лихорадочно-инфекционной терапии душевнобольных) в 1874 г., пользуясь свирепствовавшей в то время в Одессе эпидемией возвратного тифа, привил с успехом это инфекционно-лихорадочное начало 12-ти душевнобольным [21]. Позднее, в лечебной практике стали использоваться пирогенные препараты –ЛПС: пиромен, пирексаль и др. Препаратом, который не утратил своего значения и до настоящего времени, является пирогенал, приготовленный из микробных культур *Sal. Typhose* и *Ps. Aeruginosa* [22, 23]. По мнению Б. В. Крайцера, пирогенал можно рассматривать в качестве поддающегося дозировке неспецифического стрессора, вызывающего санационный стресс, мобилизующего и стимулирующего защитные силы организма [24]. ЛПС, во-первых, применяется для стимуляции иммунитета и неспецифической резистентности организма: при высокой температуре интенсивнее происходит синтез антител, интерферонов, интерлейкинов и других цитокинов, отмечается общее повышение интенсивности окислительного метаболизма и усиленное образование токсичных для микроорганизмов и паразитов свободных радикалов, усиление лейкопоза и развитие гиперлейкоцитоза, хемотаксиса и фагоцитарной активности лейкоцитов. Именно с иммуностимуляцией связывают эффективность пиротерапии при многих вялотекущих, хронических инфекционных заболеваниях. Также, эффективность пиротерапии при некоторых заболеваниях связана с повышением проницаемости сосудов и тканевых барьеров не только для иммунных клеток и факторов гуморального иммунитета, но и для антибиотиков и других лекарственных препаратов [21].

Всем известно, что температурная реакция – важный механизм самозащиты и самоизлечения организма. Исследуя возможности построения моделей здоровья человека путем укрепления иммунной системы, авторы [25] пришли к выводу, что, с одной стороны, повышение температуры тела уменьшает максимальное значение концентрации антигена в ходе заболевания и, следовательно, снижает степень поражения органа-мишени. С другой стороны, повышение температуры стимулирует синтез белковых и других компонентов иммунной системы, способствующих скорейшей нейтрализации и выведению антигена из организма. Применение жаропонижающих лекарственных препаратов приводит к

уменьшению резистентности организма, создавая благоприятные условия для развития популяции вирусов или бактерий. Следствием этого может быть хронизация болезни [25].

ЛПС является одним из наиболее мощных естественных индукторов воспаления [26]. В связи с тем, что основным показанием к назначению бактериальных полисахаридов является хроническое течение инфекционных заболеваний, большой интерес вызывает гипотеза Г. Н. Марчука, основанная на математическом моделировании использования ЛПС в условиях хронической инфекции. Согласно этой гипотезе, при хронической инфекции устанавливается устойчивое равновесие между интенсивностью синтеза антигена и его нейтрализацией системой иммунитета. Задача терапии состоит в активизации иммунной системы путем нарушения сложившегося равновесия, что и достигается введением ЛПС. Система иммунитета как бы принимает липополисахариды за новый антиген, угрожающий организму, и переключается на его обезвреживание. Тем самым ослабляется противодействие иммунной системы инфекционному агенту, который получает возможность интенсивнее размножаться и, следовательно, оказывать более сильное антигенное воздействие. В результате возрастает иммунный ответ, что вместе с рациональной терапией создает условия для полной ликвидации инфекции [27, 28]

В организме человека и теплокровных животных имеется постоянно присутствующий спутник — физиологическая микробная система (ФМС) [29-32], которая выполняет важную функцию защиты организма от самых различных вредоносных воздействий. В состав ФМС входит и небольшое количество (менее 2 %) условно-патогенных микробов (УПМ), в основном грамотрицательных, которые в силу ряда обстоятельств (нарушение питания, интоксикация, применение антибиотиков и т.д.) могут чрезмерно размножаться и продуцировать ряд токсических веществ, среди которых наиболее действенным оказывается эндотоксин — ЛПС [5].

Как известно, ЛПС обладает провоспалительным действием, стимулируя выработку лейкоцитами провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 и др.). Однако, в небольших дозах ЛПС оказывает стимулирующее действие на защитные системы организма, переводя их из состояния покоя в стадию активного действия. Такие свойства малых доз ЛПС послужили основанием для его клинического применения [33-36].

Авторы [37] изучали биоценоз кишечника больных с одонтогенными абсцессами и одонтогенными флегмонами. Оказалось, что у пациентов всех групп имеет место дисбактериоз. Обна-

ружение в одонтогенных очагах преимущественно грамм-негативной микрофлоры, рост в процессе лечения уровня антиэндотоксиновых антител, а также увеличение числа рецепторов на гранулоцитах, способных связывать ЛПС у больных с тяжелым течением, доказывает факт непосредственного участия ЛПС грамм-негативных бактерий в этиопатогенезе острых гнойно-воспалительных заболеваний. Следовательно, ЛПС бактерий, выявленных в ране, может играть существенную роль и в тяжести одонтогенных флегмон [38].

В ГУ «ИСЧЛХ НАМН» были проведены исследования о влиянии кверцетина, инулина и квертулина на показатели воспаления и дисбиоза в десне крыс после аппликаций геля с ЛПС. Был сделан вывод о том, что аппликации геля с ЛПС вызывают развитие в десне крыс воспаления и дисбиоза, уровень которых снижают аппликации гелей с кверцетином, инулином или квертулином, причем последний оказался наиболее эффективным [39].

Авторами с целью определения дисбиотического и провоспалительного эффекта сахарной нагрузки крысам в течение 6 дней вводили с питьевой водой сахарозу (5 %-ный раствор). Было установлено наличие состояния кишечного дисбиоза и воспаления в тонкой кишке и печени. Аналогичные изменения наблюдались и при моделировании дисбиоза с использованием антибиотиков и при введении в организм эндотоксина (липополисахарида) [32].

Нашими российскими коллегами запатентован способ стимуляции регенерации раневых дефектов кожи и слизистых оболочек и лекарственное средство для его реализации. Способ стимуляции регенерации раневых дефектов кожи и слизистых оболочек, осуществляется путем местного применения лекарственной формы, содержащей эффективное количество бактериальных липополисахаридов. Продуцентом указанных бактериальных липополисахаридов является *Salmonella typhi*, либо *Escherichia coli*. Концентрация бактериальных ЛПС находится в диапазоне 0,002-5,0 г на 100 г лекарственной форм [40].

Имеются данные об участии ЛПС в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и заболеваний пародонта за счет высвобождения медиаторов воспаления, неблагоприятных изменений профиля липопротеинов и дисбаланса в гомеостазе холестерина [41], а также о роли ЛПС в патогенезе атеросклероза [42].

Многочисленные клинико-экспериментальные исследования позволяют рассматривать бактериальные эндотоксины как основные факторы, индуцирующие развитие

синдрома интоксикации при инфекционных и неинфекционных заболеваниях. Активация иммунных клеток ЛПС ведет к выбросу воспалительных медиаторов: цитокинов, хемокинов, ферментов, эйкозаноидов, адгезивных молекул и свободных радикалов, ответственных за развитие воспалительных реакций и способных вызывать патофизиологические процессы, включая септический шок. В настоящее время разработаны и используются различные методы определения эндотоксина/ЛПС в биологических средах, которые основаны как на детекции его серологических маркеров, так и на регистрации вызываемых им биологических эффектов [43-45].

Рядом авторов доказано [46-48], что под влиянием иммуномодуляторов в разной степени изменяется функциональная активность всей иммунной системы. Любой иммуномодулятор может оказывать избирательное действие на соответствующее звено иммунитета, но конечный эффект его влияния на иммунную систему всегда будет многогранным. Иммуномодулятор, влияющий преимущественно на фагоцитоз, гуморальный или клеточный иммунитет, в той или иной степени будет оказывать действие и на все другие компоненты иммунной системы. Это связано с тем, что главными регуляторами специфических и неспецифических реакций иммунитета (в том числе противоопухолевых) являются цитокины. Любой антиген, селективно взаимодействуя со «своим» клоном клеток и вызывая развитие специфического иммунного ответа, всегда оказывает и сильное неспецифическое влияние на иммунную систему в целом.

Обработав большое количество литературных источников, мы пришли к выводу о том, что в большинстве своем, липополисахариды изучены с точки зрения участия эндотоксина в патогенезе тех или иных заболеваний (сердечно-сосудистые, гинекологические, заболевания верхних дыхательных путей и легких, неврологические заболевания, сахарного диабета и др.), в том числе и стоматологических, а также развития дисбиоза [49-56].

Таким образом, дальнейшее изучение различных аспектов направленного действия препаратов на основе ЛПС в комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний в челюстно-лицевой области является перспективным направлением современной стоматологии.

### Список литературы

1. Справочник химика 21. Химия и химическая технология. Липополисахариды клеточной стенки грамотрицательных бактерий. // Электронный ресурс. Режим доступа : <http://chem21.info/info/217094/> <http://chem21.info/info/217094/>.

2. **Чистюлин Д. К.** Выделение и характеристика порообразующих белков из *Yersinia ruckeri* / Чистюлин Дмитрий Константинович. Диссертация на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биоорганическая химия – Владивосток – 2014 г. – 110 с.

3. **Pfeiffer R.** Untersuchungen uber das Choleragift // *Z. Hygiene* 1892. Bd. 11. S. 393.

4. **Wolff M.** Beiträge zur Immunitätslehre (Contributions to the teaching of immunity) // *Zentralbl. Bakteriol. Parasit. Infekt. Hyg. I. Ong.* 1904. Bd. 37. S. 390. Caroff M., Karibian D., Cavaillon J.-M., Haeflner-Cavaillon N. Structural and functional analyses of bacterial lipopolysaccharides. *Microb. Infect.* 2002; 4: 915–26.

5. **Яковлев М. Ю.** Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека // *Физиология человека.* – 2003. – Т. 29, № 4. – С. 98-109.

6. *Handbook of Endotoxin.* Amsterdam-New York-Oxford, 1984.

7. The story of endotoxin / O. Westphal, O. Ludentz, C. Galanos [et al.] // *Proc. 2-rd Internat. Conf. Adv. Immunopharmacol.* 1975. - P. 13.

8. Полное строение липополисахарида *Pseudomonas Aeruginosa* иммунотипа 5 / Быстрова А. В. Линднер Б., Моль Х. [и др.] // *Биохимия.* – 2004. – № 2. – С. 211-217.

9. **Вавилова В. П.** Перспективы применения топических иммуномодуляторов в программе оздоровления часто и длительно болеющих детей образовательных учреждений / В. П. Вавилова, М. К. Перевощикова, Т. И. Гарашенко // *Журнал Вопросы современной педиатрии.* – № 4. – 2005. – С. 20-24.

10. **Яровая Л. М.,** Новые данные о химической структуре липополисахаридов и практические перспективы. / Л. М. Яровая, В. А. Алешкин // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии* — 1991. – № 3. – С. 73–78.

11. Микробные липополисахариды. Бактериальные лизаты. электронный ресурс, режим доступа : [http://medbe.ru/materials/lekarstva-v-stomatologii/mikrobnye-lipopolisakharidy-bakterialnye-lizaty/?pagen\\_2=2](http://medbe.ru/materials/lekarstva-v-stomatologii/mikrobnye-lipopolisakharidy-bakterialnye-lizaty/?pagen_2=2)

12. **Ярцев М. Н.** Иммунная недостаточность, часто болеющие дети и иммунорекорекция / М. Н. Ярцев, К. П. Яковлева // *Вопросы современной педиатрии.* – 2005. – № 6. – С. 33-38.

13. **Ермольева З. В.** Стимуляция неспецифической резистентности организма и бактериальные полисахариды. / З. В. Ермольева, Г. Е. Вайсберг – М.: Медицина, 1976. – 182 с.

14. **Funayama H.** Pharmacological characterization of anaphylaxis-like shock responses induced in mice by mannan and lipopolysaccharide / Funayama H., Huang L., Sato T. // *Int Immunopharmacol.* – 2009. – № 9(13-14). – P. 1518-24.

15. *Микробиология* / [Дикий И. Л., Холупяк И. Ю., Шевелева Н. Е. и др.]. – Харьков, 1999. – 410 с.

16. Rangarajan M. Hemin binding by *Porphyromonas gingivalis* strains is dependent on the presence of A-LPS / M. Rangarajan, J. Aduse-Opoku, N. A. Paramonov [et al.] // *Mol Oral Microbiol.* 2017 Jan 20. Электронный ресурс. Режим доступа :

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lipopolysaccharides in dentistry](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lipopolysaccharides+in+dentistry)

17. Porphyromonas gingivalis gingipains cause defective macrophage migration towards apoptotic cells and inhibit phagocytosis of primary apoptotic neutrophils / Castro S. A., Collighan R., Lambert P. A. [et al.] // Cell Death Dis. – 2017. – Mar. 2; - №8(3). –P. 2644.

18. Whole-blood cultures from patients with chronic periodontitis respond differently to Porphyromonas gingivalis but not Escherichia coli lipopolysaccharide / Nogueira-Filho G., Rosa B. T., Santos P. F. [et al.] // J Periodontol. – 2014. – Feb; №85(2). – P. 18-23.

19. Preshaw P. M. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide delays human polymorphonuclear leukocyte apoptosis in vitro / P. M. Preshaw, R. E. Schifferle, J. D. Walters // J Periodontal Res. – 1999. – May; - №34(4). – P. 197-202.

20. Effect of lipopolysaccharide and inflammatory cytokines on interleukin-6 production by healthy human gingival fibroblasts / L. W. Kent, Rahemtulla F., R. D. Hockett [et al.] // Infect Immun. – 1998. – Feb; №66(2). – P. 608-14.

21. Должко Д. В. Пиротерапия: патогенетическое обоснование использования липополисахаридов в медицине / Д. В. Должко // Международный студенческий научный вестник. – 2016. – № 4-3. – С. 411-411.

22. Авторское свидетельство N 169198, / Х. Х. Плanelьес, П. З. Будницкая. Бюллетень N 6, 11.03.1965 г.

23. Патент Способ получения пирогенала. Малофеева Т. П., Колесникова В. А., Будницкая П. З. А61К35/66 - микроорганизмы; А61К31/739 - липополисахариды: Режим доступа: <http://www.findpatent.ru/patent/216/2168334.html> FindPatent.ru - патентный поиск, 2012-2017.

24. Крайцеров Б. В. От терапии раздражением (reiztherapie) до шоковых (стрессовых) методов воздействия на реактивность организма (теоретический и клинический анализ действия пирогенных средств терапии) / Б. В. Крайцеров // Независимый психиатрический журнал : Вестник НПА. – 2005. – №3. – С. 34-37.

25. Ходаковский Н. И. Построение модели состояния здоровья человека на основе работы иммунной системы / Н. И. Ходаковский, Б. В. Кузьменко // Управляющие системы и машины. – 2014. – № 5. – С. 23-28.

26. Structural requirements for TLR4-mediated LPS signalling: a biological role for LPS modifications / F. Bäckhed, S. Normark, E.K.H. Schweda [et al.]. // Microb. Infect. – 2003. – № 5. – P. 1057–63.

27. Лахно В. Д. Математическая биология и биоинформатика. Доклады I международной конференции Пушино, 9-15 октября / Лахно В. Д. – Москва. – 2006. – 225 с.

28. Доклад о состоянии фундаментальных наук в российской федерации и о важнейших научных достижениях российских ученых в 2015 году. – Москва. – 2016. – 335 с.

29. Рябиченко Е. В. Роль кишечной бактериальной аутофлоры и ее эндотоксина в патологии челове-

ка / Е. В. Рябиченко, В. М. Бондаренко // ЖМЭИ. – 2007. – № 3. – С. 103-111.

30. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. / Шендеров Б. А. – М.: Грантъ, 1998. – Т. II. – 416 с.

31. Янковский Д. С. Микробная экология человека. Современные возможности ее поддержания и восстановления / Д. С. Янковский. – К.: Эксперт ЛТД, 2005. – 362 с.

32. Левицкий А. П. Дисбиотические и провоспалительные эффекты сахарной нагрузки (экспериментальное исследование) / А. П. Левицкий, Ю. В. Цисельский, И. В. Ходаков // Международный эндокринологический журнал. – 2009. – № 5 (23). – С. 137-140.

33. Яковлев М. Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных / М. Ю. Яковлев // Успехи современной биохимии. – 2003. – т. 123, № 1. – С. 31-40.

34. Авдеева М. Г. Патогенетические механизмы инициации синдрома системного воспалительного ответа (обзор литературы) / М. Г. Авдеева, М. Г. Шубич // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 6. – С. 3-10.

35. Антиглюкокортикоидное, адренонегативное и антигипертензивное действие пирогенала / И. А. Волчегорский, В. Е. Цейликман, Л. М. Рассохина [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2007. – № 2. – С. 19-20.

36. Рябиченко Е. В. Молекулярные аспекты повреждающего действия бактериальных липополисахаридов / Е. В. Рябиченко, Л. Г. Веткова, В. М. Бондаренко // Журнал микробиологии. – 2004. – № 3. – С. 98-105.

37. Морозова М. Н. Изучение биоценоза толстого кишечника у больных одонтогенными флегмонами / М. Н. Морозова, В.А. Белоглазов, Л.К.Знаменская // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – № 2. – С. 204-208.

38. Морозова М. Н. Концепция липополисахарид-зависимого этиопатогенеза одонтогенных гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / М. Н. Морозова // Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – том 13, № 3 (51). – С. 137-141.

39. Сравнительная оценка действия кверцетина, инулина и Квертулина на показатели воспаления и дисбиоза в десне крыс после аппликаций геля с липополисахаридом / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.] // Вестник морской медицины. – 2013. – № 1(58). – С. 75-78.

40. Способ стимуляции регенерации дефектов кожи и слизистых оболочек и лекарственное средство для его реализации. Патент Заявка: 2010153012/10, 19.01.2011 Опубликовано 10.04.12.Бюл. № 10. Авторы: Костарной Алексей Викторович (RU), Логунов Денис Юрьевич (RU), Малофеева Тамара Петровна (RU) и др.

41. Мисула І. Р. Перебіг пародонтиту при гіпоергічному та гіперергічному типах запальної реакції на фоні адреналінової міокардіопатії / І. Р. Мисула, І. О.

Суховолець // Медична хімія. – 2013. – т. 15, № 3(56). – С. 27-30.

42. **Конев Ю. В.** Эндотоксин (ЛПС) в патогенезе атеросклероза / Конев Ю. В., Лазебник Л. Б. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 11. – С. 15-26.

43. Липополисахариды/эндотоксины грамотрицательных бактерий: роль в развитии интоксикации / Н.М. Гюлазян, О.Ф. Белая, В.А. Малов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – № 2. – С. 11-16.

44. **Belaya O.F.** Approaches to improvement of laboratory diagnosis of infectious diseases. / O.F. Belaya, S.G. Pak Vestnik RAMN. – 2010. – №11. – С. 50–53.

45. **Gyulazyan N.M.** The frequency and level of detection of Shiga-toxin marker in different types of the course of acute intestinal infections. / N.M. Gyulazyan, O.F. Belaya, S.G. Pak Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 4. – С. 42–45.

46. Pro-atherogenic properties of lipopolysaccharide from the periodontal pathogen *Actinobacillus actinomycetemcomitans* / L. Lakio, M. Lehto, A. M. Tuomainen [et al.] // J Endotoxin Res. – 2006. – №12(1). – 57-64.

47. **Дранник Г.Н.** Клиническая иммунология и аллергология. – 3-е изд., доп. / Дранник Г.Н. – К.: ООО «Полиграф плюс», 2006. – 482 с.

48. **Хайтов Р. М.** Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение / Р. М. Хайтов, В. В. Пинегин // Иммунология. – 2003. – № 4. – С. 196-203.

49. **Алибек К.** Пятая революция в медицине: о роли инфекций в патогенезе старения и хронических болезней человека. / К. Алибек, Л. Гречаный, Т. Клименко, А. Пашкова // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2008. – № 1-2. – С. 3-30.

50. **Бондаренко В. М.** Роль дисфункции кишечного барьера в поддержании хронического воспалительного процесса различной локализации / В. М. Бондаренко, Е. В. Рябиченко // ЖЭМИ. – 2010. – № 1. – С. 92-100.

51. **Смирнов В. В.** Катамнестическая характеристика детей, заболевших инсулинозависимым сахарным диабетом в раннем возрасте / В. В. Смирнов, Л. Карраа, В. П. Кукса // Медицинский научный и учебно-методический журнал. – 2007. – № 38. – С. 126-141.

52. **Левицкий А. П.** Влияние липополисахарида *E. Coli* на степень кишечного дисбиоза и на состояние сетчатки глаза крыс. / А. П. Левицкий, В. В. Вит, Ю. В. Цисельский, И. А. Селиванская // Мікробіологія та біотехнологія. – 2010. – № 2. – С. 67-74.

53. *Porphyromonas gingivalis* Lipopolysaccharide Induces a Pro-inflammatory Human Gingival Fibroblast Phenotype / S. B. Bozkurt, S. S. Hakki, E. E. Hakki [et al.] // Inflammation. – 2017. – Feb; №40(1). – P. 144-153.

54. Involvement of interleukin-23 induced by *Porphyromonas endodontalis* lipopolysaccharide in osteoclastogenesis / N. Ma, D. Yang, H. Okamura [et al.] // Mol Med Rep. – 2017. – Feb; №15(2). – P. 559-566.

55. Salivary Concentrations of Interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-17A, and IL-23 Vary in Relation to Periodontal Status

/ J. Liukkonen, U. K. Gürsoy, P. J. Pussinen [et al.] // J. Periodontol. – 2016. – Dec; №87(12). – P. 1484-1491.

56. Association of Endodontic Lesions with Coronary Artery Disease. / J. M. Liljestrand, P. Mäntylä, S. Paju [et al.] // J Dent Res. – 2016. – Nov; №95(12). – 1358-1365.

## REFERENCES

1. *Spravochnik himika 21. Himija i himicheskaja tehnologija. Lipopolisaharidy kletchoj stenki gramotricatel'nyh bakterij. Jelektronnyj resurs. Rezhim dostupa* [Chemist's Handbook 21. Chemistry and Chemical technology. The lipopolysaccharides of the cell wall of gram-negative bacteria. Electronic resource. Access mode:] <http://chem21.info/info/217094/> <http://chem21.info/info/217094/>.

2. **Chistjulin D. K.** *Vydelenie i harakteristika poroobrazujushhih belkov iz Yersinia ruckeri* [Purification and characterization of the pore-forming protein from *Yersinia ruckeri*]. Dissertation of candidate of medical sciences. Vladivostok; 2014:110.

3. **Pfeiffer R.** Untersuchungen uber das Cholera gift. Z. Hygiene. 1892;11:393.

4. **Wolff M.** Beitrage zur Immunitatslehre (Contributions to the teaching of immunity). Zentralbl. Bakteriол. Parasit. Infekt. Hyg. I. Ong. 1904;37:390. Caroff M., Karibian D., Cavaillon J.-M., Haefner-Cavaillon N. Structural and functional analyses of bacterial lipopolysaccharides. Microb. Infect. 2002; 4: 915–26.

5. **Jakovlev M. Ju.** Elements of endotoxin theory of physiology and pathology of man *Fiziologija cheloveka*. 2003;4(29):98-109.

6. Handbook of Endotoxin. Amsterdam-New York-Oxford, 1984.

7. **Westphal O., Ludentz O., Galanos C. et al.** The story of endotoxin. Proc. 2-rd Internat. Conf. Adv. Immunophaimol; 1975:13.

8. **Bystrova A. V. Lindner B., Mol' H. [i dr.]** The full structure of the lipopolysaccharide of *Pseudomonas Aeruginosa* immunotype 5. *Biohimija*. 2004;2:211-217.

9. **Vavilova V. P., Perevoshnikova M. K., Garashhenko T. I.** Prospects for the use of topical immunomodulators in the rehabilitation program and often chronically ill children of educational institutions. *Zhurnal Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2005;4:20-24.

10. **Jarovaja L. M., Aleshkin V.** A New data on the chemical structure of lipopolysaccharides and practical perspectives. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*. 1991;3:73-78.

11. Microbial lipopolysaccharides. Bacterial lysates. electronic resource, access mode: [http://medbe.ru/materials/lekarstva-v-stomatologii/mikrobnye-lipopolisaharidy-bakterialnye-lizaty/?pagen\\_2=2](http://medbe.ru/materials/lekarstva-v-stomatologii/mikrobnye-lipopolisaharidy-bakterialnye-lizaty/?pagen_2=2)

12. **Jarcev M. N., Jakovleva K. P.** Immune deficiency, frequently ill children and immunotherapy. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2005;6:33-38.

13. **Ermol'eva Z. V., Vajsberg G. E.** *Stimuljacija nespecificheskoj rezistentnosti organizma i bakterial'nye polisaharidy* [Stimulation of nonspecific resistance of the organism and bacterial polysaccharides]. *Moskva: Medicina*; 1976:182.

14. **Funayama H., Huang L., Sato T.** Pharmacological characterization of anaphylaxis-like shock responses induced in mice by mannan and lipopolysaccharide. *Int Immunopharmacol.* 2009;9(13-14):1518-24.
15. **Dikij I. L., Holupjak I. Ju., Sheveleva N. E. i dr.** Mikrobiologija [Microbiology]. *Har'kov*;1999:410.
16. Rangarajan M., Aduse-Opoku J., Paramonov N. A. et al. Hemin binding by Porphyromonas gingivalis strains is dependent on the presence of A-LPS. *Mol Oral Microbiol.* 2017 Jan 20.: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lipopolysaccharides in dentistry](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lipopolysaccharides+in+dentistry).
17. **Castro S. A., Collighan R., Lambert P. A. et al.** Porphyromonas gingivalis gingipains cause defective macrophage migration towards apoptotic cells and inhibit phagocytosis of primary apoptotic neutrophils. *Cell Death Dis.* 2017; Mar. 2;8(3):2644.
18. **Nogueira-Filho G., Rosa B. T., Santos P. F. et al.** Whole-blood cultures from patients with chronic periodontitis respond differently to Porphyromonas gingivalis but not Escherichia coli lipopolysaccharide. *J Periodontol.* 2014; Feb;85(2):18-23.
19. **Preshaw P. M., Schifferle R. E., Walters J. D.** Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide delays human polymorphonuclear leukocyte apoptosis in vitro. *J Periodontal Res.* 1999; May; 34(4):197-202.
20. Kent L. W., Rahemtulla F., Hockett R. D., Gilleland R. C., Michalek S. M. Effect of lipopolysaccharide and inflammatory cytokines on interleukin-6 production by healthy human gingival fibroblasts. *Infect Immun.* 1998;Feb;66(2):608-14.
21. **Dolzhko D. V.** Pyrotherapy: pathogenetic substantiation of the use of lipopolysaccharides in medicine *Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik.* 2016;4-3:411-411.
22. **Planel'es H. H., Budnickaja P. Z.** The copyright certificate N 169198, Bulletin No. 6, G. 11.03.1965 Avtorskoe svidetel'stvo N 169198, Bjul'ten' N 6, 11.03.1965 г.
23. **Malofeeva T. P., Kolesnikova V. A., Budnickaja P. Z.** Patent Sposob poluchenija pirogenala. A61K35/66 - mikroorganizmy; A61K31/739 - lipopolisaharidy: Rezhim dostupa: <http://www.findpatent.ru/patent/216/2168334.html>  
FindPatent.ru - патентный поиск, [Patent Method of producing pirogenala. A61K35/66 - microorganisms; A61K31/739 - lipopolysaccharides: access Mode: <http://www.findpatent.ru/patent/216/2168334.html>  
FindPatent.ru patent search]2012-2017.
24. **Krajcerov B. V.** Of treatment irritation (reiztherapie) to shock (stress) methods of influence on reactivity (theoretical and clinical analysis of the effect of pyrogenic therapy tools). *Nezavisimyj psichiatricheskij zhurnal : Vestnik NPA.* 2005;3:34-37.
25. **Hodakovskij N. I., Kuz'menko B. V.** Building a model of human health conditions based on the work of the immune system. *Upravljajushhie sistemy i mashiny.* 2014;5:23-28.
26. **Bäckhed F., Normark S., Schweda E.K.H. et al.** Structural requirements for TLR4-mediated LPS signalling: a biological role for LPS modifications. *Microb. Infect.* 2003; 5: 1057-63.
27. **Lahno V. D.** Mathematical biology and bioinformatics. The reports of the I international conference, Pushchino, 9-15 October; 2006:225.
28. *Doklad o sostojanii fundamental'nyh nauk v rossijskoj federacii i o vazhnejshih nauchnyh dostizhenijah rossijskih uchenyh v 2015 godu.* [A report on the status of basic Sciences in the Russian Federation and on the most important scientific achievements of Russian scientists in 2015]. *Moskva*; 2016:335.
29. **Rjabichenko E. V., Bondarenko V. M.** The role of intestinal bacterial autoflora and its endotoxin in human pathology. *ZhMJeI.* 2007;3:103-111.
30. **Shenderov B. A.** Medicinskaja mikrobnaja jekologija i funkcional'noe pitanie [Medical microbial ecology and functional nutrition.]. *M. : Grant*; 1998:T. II.:416.
31. **Jankovskij D. S.** Mikrobnaja jekologija cheloveka. Sovremennye vozmozhnosti ee podderzhanija i vosstanovlenija [Microbial human ecology. Modern possibilities of its maintenance and restoration]. *K.: Jekspert LTD*; 2005:362.
32. **Levickij A. P., Cisel'skij Ju. V., Hodakov I. V.** Dysbiotic and proinflammatory effects of sugar loading (experimental study). *Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal.* 2009;5 (23):137-140.
33. **Jakovlev M. Ju.** "Endotoxin aggression" as predvoleny or a universal factor of pathogenesis of diseases of humans and animals. *Uspehi sovremennoj biohimii.* 2003;1(123):31-40.
34. **Avdeeva M. G., Shubich M. G.** The pathogenetic mechanisms of the initiation of the systemic inflammatory response syndrome (literature review). *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika.* 2003;6:3-10.
35. **Volchegorskij I. A., Cejlikman V. E., Rassohina L. M. [i dr.]** Antiglucocorticoids, adrenoreactive and antihypertensive effect pirogenal // *Patologicheskaja fiziologija i jekspertiment'naja terapija.* 2007;2:19-20.
36. **Rjabichenko E. V., Vetkova L. G., Bondarenko V. M.** Molecular aspects of the damaging action of bacterial lipopolysaccharides. *Zhurnal mikrobiologii.* 2004;3:98-105.
37. **Morozova M. N., Beloglazov V.A., Znamenskaja L.K.** The study of biocenosis of large intestine in patients with odontogenic phlegmons. *Visnyk problem biologii' i medycyny.* 2009;2:204-208.
38. **Morozova M. N.** The concept of the lipopolysaccharide-dependent pathogenesis of odontogenic purulent-inflammatory diseases of maxillofacial region. *Tavrycheskij medyko- byologicheskij vestnyk.* 2010;3 (51):137-141.
39. **Levickij A. P., Makarenko O. A., Selivanskaja I. A. [i dr.]** Comparative evaluation of the effects of quercetin, inulin and Cartolina on indicators of inflammation and dysbiosis in the gingiva of rats after the application of gel with lipopolysaccharide. *Vestnik morskoy medicyny.* 2013;1(58):75-78.
40. **Kostarnoj Aleksej Viktorovich (RU), Logunov Denis Jur'evich (RU), Malofeeva Tamara Petrovna (RU) i dr.** Sposob stimuljacii regeneracii defektov kozhi i slizistyh oboloček i lekarstvennoe sredstvo dlja ego realizacii. Patent Zajavka: 2010153012/10, 19.01.2011

*Opublikovano 10.04.12.Bjul. № 10.* [The method of stimulation of regeneration of defects of the skin and mucous membranes and medicine for its implementation. Patent Application: 2010153012/10, 19.01.2011 Published]

41. **Mysula I. R., Suhovolec' I. O.** For patients with goergia and gpeterson types of inflammatory reactions in the background adrenalinovye mokaroma. *Medychna himija.* 2013;3(56):27-30.

42. **Konev Ju. V., Lazebnik L. B.** Endotoxin (LPS) in the pathogenesis of atherosclerosis. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija.* 2011;11:15-26.

43. **Gjulazjan N.M., Belaja O.F., Malov V.A., Pak S.G., Volchkova E.V.** Lipopolysaccharides/endotoxins of gram-negative bacteria: role in the development of toxicity. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni.* 2014;2:11-16.

44. **Belaya O.F., Pak S.G.** Approaches to improvement of laboratory diagnosis of infectious diseases. *Vestnik RAMN.* 2010; 11: 50–3.

45. **Gyulazyan N.M., Belaya O.F., Pak S.G.** The frequency and level of detection of Shiga-toxin marker in different types of the course of acute intestinal infections. *Epidemiologija i infekcionnye bolezni.* 2008; 4: 42–5.

46. **Lakio L., Lehto M., Tuomainen A. M., Jauhiainen M. et al.** Pro-atherogenic properties of lipopolysaccharide from the periodontal pathogen *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Endotoxin Res.* 2006;12(1):57-64.

47. **Drannik G.N.** Клиническая иммунология и аллергология. [Clinical immunology and Allergology]. *К.: ООО «Poligrafpljus»;*2006:482.

48. **Haitov R. M., Pinegin B. V.** Immunomodulators: mechanisms of action and clinical application. *Immunologija.* 2003;4:196-203.

49. **Alibek K., Grechanyj L., Klimenko T., Pashkova A.** The fifth revolution in medicine: the role of infections in pathogenesis of aging and chronic diseases in humans. *Likars'ka sprava. Vrachebnoe delo.* 2008;1-2:3-30.

50. **Bondarenko V. M., Rjabichenko E. V.** The role of dysfunction of the intestinal barrier in maintaining a chronic inflammatory process of various localization. *ZhJeMI.* 2010;1:92-100.

51. **Smirnov V. V., Karraa L., Kuksa V. P.** Follow-up characteristics of children sick with insulin dependent diabetes mellitus at an early age. *Medicinskij nauchnyj i uchebno-metodicheskij zhurnal.* 2007;38:126-141.

52. **Levickij A. P., Vit V. V., Cisel'skij Ju. V., Selivanskaja I. A.** The effect of lipopolysaccharide *E. Coli* to the degree of intestinal dysbiosis and the condition of the retina of rats. *Mikrobiologija ta biotehnologija.* 2010;2:67-74.

53. **Bozkurt S. B., Hakki S. S., Hakki E. E., Durak Y., Kantarci A.** *Porphyromonas gingivalis* Lipopolysaccharide Induces a Pro-inflammatory Human Gingival Fibroblast Phenotype. *Inflammation.* 2017; Feb;40(1):144-153.

54. **Ma N., Yang D., Okamura H., Teramachi J., Hasegawa T., Qiu L., Haneji T.** Involvement of interleukin-23 induced by *Porphyromonas endodontalis* lipo-

polysaccharide in osteoclastogenesis. *Mol Med Rep.* 2017;Feb;15(2):559-566.

55. **Liukkonen J., Gürsoy U. K., Pussinen P. J., Suominen A. L., Könönen E.** Salivary Concentrations of Interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-17A, and IL-23 Vary in Relation to Periodontal Status. *J. Periodontol.* 2016;Dec;87(12):1484-1491.

56. **Liljestrand J. M., Mäntylä P., Paju S., Buhlin K. et al.** Association of Endodontic Lesions with Coronary Artery Disease. *J Dent Res.* 2016;Nov;95(12):1358-1365.

Поступила 25.05.17



УДК 616.314-089.843-085.46:(546.831+546.82)

*С.-Р.Р. Готь*

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

## ВИКОРИСТАННЯ ОКСИДУ ЦИРКОНІЮ ТА ТИТАНУ В ДЕНТАЛЬНІЙ ІМПЛАНТОЛОГІЇ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

*Титан та його сплави широко використовуються для виготовлення імплантатів. Цирконієві імплантати були введені в дентальну імплантологію як альтернатива титановим. Цирконій є підходящим матеріалом через його естетичні та механічні властивості, біосумісність і низьку схильність до бактеріальної адгезії. Метою дослідження було провести огляд наукових статей для порівняльного аналізу титану та оксиду цирконію, як матеріалів в імплантології. Пошук статей проводили у базі даних PubMed, де вводили ключові слова «титанові/оксид цирконієві абатменти», «імплантати», «оксид цирконію». Аналіз літератури показав статистично достовірну перевагу оксид цирконієвих абатментів над титановими для збереження природного кольору м'яких тканин. Однак, на сьогодні бракує досліджень прямого порівняння цих матеріалів у ротовій порожнині одного пацієнта, щоб надати повноцінне розуміння переваги якогось із них для виготовлення опорних структур імплантатів.*

**Ключові слова:** титан, оксид цирконієві абатменти, імплантати, оксид цирконію.

© Готь С.-Р., 2017.