

Абасканова П.Д.

**РОЛЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В РАЗВИТИИ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА**

P.D. Abaskanova

**ROLE OF LIPIDS PEROXIDATION IN DEVELOPMENT
OF PARODONTIUM DISEASES**

УДК: 616.314

В обзоре рассматривается роль свободных радикалов и продуктов ПОЛ в повреждении тканей и развитии воспалительного процесса в пародонте. А также назначение антиоксидантной терапии является неотъемлемой составляющей частью патогенетической терапии заболеваний пародонта.

The review highlights the role of free radicals and products lipids peroxidation in tissue damage and inflammatory processes development in parodontium; it also covers prescriptions of the anti-oxidant therapy which is an integral part of the pathogenetic therapy of parodontium diseases.

Важную роль в патогенезе пародонтита играют процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), которые носят общебиологический характер и, по мнению многих авторов, являются универсальным механизмом повреждения клеток на уровне мембран [23,27,29]. Процессы ПОЛ ускоряются при любых воспалительных заболеваниях, иммунологическом повреждении мембран клеток, воздействии на организм различных стрессирующих факторов, канцерогенезе, недостатке витаминов и некоторых микроэлементов, лучевой болезни, старении [7]. Имеются данные о возможности нарушения синтеза белка под воздействием продуктов свободно-радикальных процессов (СРП), что в итоге может привести к нарушению синтеза белковой матрицы альвеолярной кости. Продукты СРП способны повреждать эндотелий, вызывая расстройства микроциркуляции, а также основные компоненты соединительной ткани, в том числе различные типы коллагена [16].

Наиболее характерными проявлениями СРП в тканях являются повышение хрупкости капилляров, дистрофические процессы, нарушение процессов регенерации тканей, торможение роста и т.д.

По мнению Канканян А.П. и Леонтьева В.К. (1998) значение свободных радикалов, синтезируемых в ходе жизнедеятельности ПЯЛ и макрофагов, особенно велико на ранних этапах поражения тканей пародонта. Так, в работе Вознесенского О.Н. (1987) было показано, что под влиянием эмоционально-болевого стресса в мягких тканях пародонта у крыс уже в самом начале альтернативного процесса наблюдалась активация ПОЛ. При этом гистологически наблюдалось разрыхление эпителия, отек, расширение соединительнотканной основы десны, а в после-

дующем усиление резорбции альвеолярного отростка.

Патогенетическая роль активации процессов ПОЛ в развитии экспериментального пародонтита убедительно продемонстрирована в работах Дмитриевой Н.И. (1989) и Бабулова М.Ж. (1999).

Работами многих авторов доказано, что не только активация СРП, но и снижение антиоксидантной защиты играет важное значение в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта. В частности, Рагимовым Ч. (1992) было показано, что повреждение тканей в условиях гнойного воспаления, обусловленное интенсификацией процессов ПОЛ, в значительной степени связано со снижением фонда и активности антиоксидантной системы. Сабурова Л.Б. (1981) важное значение в развитии пародонтита придает дефициту токоферола и аскорбата.

В опытах Тарасенко Л.М. (1985) и Нидзельского М.Я. (1987) у кроликов и крыс, содержащихся на диете, обедненной токоферолом, аскорбатом и полифенолами, был воспроизведен синдром перекисидации. Это привело к развитию характерных изменений в тканях пародонта у экспериментальных животных: десквамации эпителия, отеку, лейкоцитарной инфильтрации и деструкции мембран соединительнотканых клеток десны.

Учитывая важнейшую роль свободных радикалов и продуктов ПОЛ в повреждении тканей и развитии воспалительного процесса в пародонте назначение антиоксидантной терапии является неотъемлемой составляющей патогенетической терапии заболеваний пародонта.

Антиоксиданты - понятие собирательное и не подразумевает принадлежности лекарственного препарата к какой-либо определенной группе химических веществ. Их спецификой является теснейшая связь со свободно-радикальной патологией вообще и с процессами ПОЛ в частности [29].

Важнейшими представителями этих систем в организме являются ферментативные антиоксиданты и низкомолекулярные соединения различной химической природы [3435,42].

Среди ферментативных антиоксидантов, представляющих собой в основном внутриклеточные системы, важнейшая роль принадлежит ферментам супероксиддисмутазе (СОД), каталазе, глутатионпероксидазе, глутатион-S-трансферазе, а также ферментным системам биорегенерации окисленного глутатиона.

К неферментным антиоксидантам относят антиоксидантные витамины (витамины Е, А и С) [4,38], р-каротин, убихинон Q₁₀ [43], а также полифенолы растительного происхождения, флавоноиды и гидроксипроизводные витамина К [5,40]. В клинической практике из антиоксидантов наиболее часто используются антиоксидантные витамины Е, С и А, взаимно дополняющие друг друга в неспецифической защите клеточных мембран от свободно-радикального повреждения.

По мнению Максименко П.Т. (1981) при недостатке в организме витаминов антиоксидантного действия накопление перекисей в тканях пародонта усугубляет развитие воспалительного процесса, что и является основанием для включения в комплексную терапию заболеваний пародонта токоферола и аскорбиновой кислоты.

К наиболее изученным неферментным антиоксидантам прежде всего относится витамин Е (токоферол). Установлено, что токоферол снижает повышенную интенсивность ПОЛ при стрессовых и воспалительных процессах, в том числе при пародонтитах [21,41].

По данным Сумановой А.М. (2005) применение препарата «Прадент», содержащего витамины Е и С в комплексной терапии заболеваний пародонта, способствовало более ранней нормализации клинических показателей (гигиенического индекса, пробы Шиллера-Писарева, кровоточивости десен), чем в группе контроля.

В настоящее время применяются синтетические аналоги витамина Е, одним из которых является препарат «Дибунол». Показано, что антирадикальная активность «Дибунола» ниже, чем у витамина Е, однако по антиокислительной активности этот препарат намного превосходит токоферол. «Дибунол», как и токоферол находит широкое применение в лечении нарушений, вызванных различными патологическими состояниями, протекающими на фоне повышенной активности перекисных процессов. Препарат эффективен при лечении лучевых и трофических поражений кожи и слизистых оболочек полости рта [20].

Еще одним антиоксидантным витамином является аскорбиновая кислота. Основным механизмом ее действия является восстановление гидроокисей липидов и радикалов токоферола [38,39]. В то же время аскорбаты не влияют на содержание наиболее активных окислителей – активных форм кислорода (анион-радикала (O₂⁻) и гидроксил-радикала (НО) [9].

В клинических условиях при изучении антиоксидантной активности плазмы крови было показано, что применение витамина С в течение месяца приводит к стойкому выраженному повышению антиоксидантной активности плазмы, которое снижается до первоначальных значений в течение 2 недель после отмены препарата [1]. Имеются данные о благоприятном воздействии на свободно-радикальные процессы и

механизмы ПОЛ ряда других сложных лекарственных средств, в состав которых входят антиоксидантные витамины (препарат «Кирславин», субстанция «Лимонидин», «Ионол» и др.) [14,19,31].

Бердимабетов Е.А. и Манаенкова Л.Л. (1999) для лечения пародонтита использовали пробукол в составе твердеющей лечебно-защитной повязки. Благоприятный эффект препарата авторы связывают с его способностью влиять на процессы ПОЛ: содержание диеновых конъюгатов достоверно уменьшилось в эритроцитах, плазме крови и ротовой жидкости. Наряду с этим отмечено индуцирование активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы), играющих важную роль в процессах утилизации активных форм кислорода.

Грудянов А.И. и Чупахин П.В. (2005) изучали влияние перфторана, представляющего собой эмульсию перфторуглеродов, на ПОЛ и антиоксидантную активность слюны у больных с пародонтитом. Авторами было показано, что применение перфторана у пациентов с пародонтитом приводило к значительному снижению ПОЛ и повышению антиоксидантной активности уже на 3-4 сутки местного введения препарата в пародонтальные карманы. Кроме того, было установлено, что местное использование перфторана вызывает ускорение отторжения некротических тканей с одновременным улучшением регенерации ран [18], повышает функциональную активность макрофагов [11], стимулирует миграцию фагоцитирующих клеток [10]. Продемонстрирована антиоксидантная активность некоторых препаратов, оказывающих влияние на кальциевый гомеостаз в организме. В частности показано, что комплексное соединение из группы биофосфонатов - ксидифон – регулирует активность большого числа метеллоферментов, в том числе оксидоредуктаз, блокирующих ПОЛ [24], что приводит к снижению содержания малонового диальдегида и липопероксидов в слюне и плазме крови больных хроническим пародонтитом [17].

При применении неферментных антиоксидантов, в первую очередь витаминов, могут наблюдаться не только их анти-, но и прооксидантные свойства, что, конечно же, является нежелательным свойством их лечебного действия и снижает их антирадикальную эффективность.

Вторым моментом снижающим антирадикальную активность неферментных антиоксидантов, является тот факт, что они способны восстанавливать лишь липогидропероксиды и липидные радикалы, но абсолютно не влияют на свободно-радикальные процессы, протекающие с участием активных форм кислорода, которые являются наиболее сильными эндогенными прооксидантами.

Из приведенных литературных данных следует, что применение лекарственных препаратов с неферментной антиоксидантной направленностью в стоматологии имеет достаточно ограниченное применение, а арсенал используемых средств весьма невелик. В связи с этим разработка и внедрение в практическую стоматологию лекарственных средств с высокой антиоксидантной активностью, при этом не обладающих прооксидантными свойствами имеет большие научно обоснованные перспективы.

К таким препаратам можно отнести вещества, относящиеся к группе ферментных антиоксидантов, а именно, ферменты супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатионпероксидазы.

Все указанные выше ферменты являются металлопротеазами, т.е. в их простетические центры входят микроэлементы: медь, цинк, кобальт и селен и, соответственно, адекватное функционирование данных ферментов возможно только при условии достаточного содержания микроэлементов в организме. Так, в ряде экспериментальных исследований было установлено, что дефицит указанных микроэлементов ассоциируется с резким снижением активности антиоксидантных ферментов, что приводит к тяжелым, а зачастую и к непоправимым, последствиям. В частности, снижение активности СОД на 50% и более приводит к неконтролируемому развитию свободно-радикальных реакций и гибели клетки [38]. Дефицит селена приводит к подавлению глутатионпероксидазной активности в клетках [37], вследствие чего их мембраны не могут противостоять губительному действию активных форм кислорода, продуцируемых лимфоцитами при воспалении [39]. Приведенные примеры наглядно доказывают важность нормального функционирования антиоксидантных ферментных систем для поддержания целостности биомембран и липопротеидов в условиях воспалительного процесса.

Данная задача может быть успешно решена путем назначения препаратов, в состав которых входят антоксидные микроэлементы, в первую очередь Zn, Си, Со и Se, являющиеся основой простетических центров антиоксидантных ферментов.

В качестве примера успешного использования ферментных антиоксидантов в лечении хронического пародонтита приведем исследование Куттубаевой К.Б. и соавт. (2004). Авторы в комплексном лечении пародонтита к основной терапии добавляли местные аппликации пищевой добавки «Green Magic», состав которой входят СОД, каталаза и кофермент Q₁₀. При этом было показано, что в основной группе, где была использована «Green Magic» положительная динамика клинических симптомов была отмечена уже на 2-3 день лечения, а на 6-7 день терапии воспалительный процесс в десне переходил в

фазу устойчивой ремиссии. Наблюдались позитивные сдвиги со стороны гингивального и пародонтального индексов, улучшалась микроциркуляция.

При изучении влияния «Green Magic» на состояние процессов ПОЛ оказалось, что данный препарат с высокой степенью достоверности снижал выработку диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в ротовой полости у больных в процессе лечения, что свидетельствовало о его высокой антиоксидантной активности.

Нами (Абасканова П.Д. и соавт., 2005) была разработана и запатентована лечебная стоматологическая зубная паста «Антоксид». В качестве прототипа выбрано изобретение по патенту US №4992259, Кл. А61К 007/16, 47/38, 7/16, 33/30; А61Q 11/00: А61Р 1/100, 1991, представляющее собой гелевую зубную пасту, содержащую хлорид цинка. Однако наличие в рецептуре только одного антоксидного микроэлемента - цинка, несколько сужает границы ее применения. В разработанной нами стоматологической зубной пасте помимо цинка дополнительно содержится кобальта нитрат, меди сульфат и сульфат селена, т.е. имеется полный набор структурных микроэлементов основных ферментных антиоксидантов.

Уже первые экспериментальные исследования «Антоксида» показали, что аппликация пасты в зубодесневые карманы в течение 1-2 недель не только предупреждает дальнейшее развитие пародонтальной патологии, но и излечивает развившиеся ее формы: уменьшается глубина десневых карманов, снижается активность воспаления, улучшается микроциркуляция.

Итак, назначение антиоксидантной терапии является неотъемлемой составляющей патогенетического лечения хронического пародонтита. При этом, несмотря на широкое и общепринятое включение неферментных антиоксидантных витаминов в комплексное лечение пародонтита, более рациональным и перспективным представляется разработка и использование препаратов, влияющих на активность ферментных антиоксидантных систем, утилизирующих наиболее агрессивные кислородные радикалы и не обладающие прооксидантной активностью.

Литература:

1. Асейчев А.В., Теселкин Ю.О., Ягмуров Б.Х. и др. Изучение антиоксидантной активности плазмы крови после однократного и длительного перорального приема антиоксиданта Магнум С. // Сб.: «Опыт применения системных продуктов здоровья корпорации ВИТАМАКС», Москва, - 1999, - с.49-52.
2. Абасканова П.Д., Алымкулов Р.Д., Куттубаева К.Б., Зурдинов А.З., Зотов Е.П. Лечебная стоматологическая зубная паста «Антоксид» Патент КР №960 от 31.05. 2007. Кыргызпатент.

3. Бабулова М.Ж., Жаугалиева Л.Ш., Адекенов С.М. и др. Влияние препарата «Тополин» на процессы ПОЛ и антиоксидантную защиту тканей пародонта у крыс. // Проблемы стоматологии.- 1999.-№1.
4. Бурлакова Е.Б., Крашаков С.А., Храпова Н.Г. Роль токоферола в ПОЛ биомембран. Биологические мембраны,- 1998, № 15,- с. 137-167.
5. Богуславская Л.В., Храпова Н.Г., Максимов О.Б. Полигидрооксинафтохиноны - новый класс природных производных антиоксидантов. // Известия АН СССР,- 1985, №488.-с.1471-1476.
6. Бердимамбетов Е.А., Манаенкова Л.Л. Применение антиоксиданта пробуккола для местного лечения болезней пародонта. //Проблемы стоматологии. - 1999.-№1.-с.51-55.
7. Воскресенский О.Н., Ткаченко Е.К. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе пародонтита. //Стоматология.- 1991.-№4.-с.5-10.
8. Вознесенский О.Н. Биоантиоксиданты. Свободно-радикальная патология. -Полтава.- 1987.-с.5-11.
9. Владимиров А.Ю., Аргаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.- М., Наука, 1972.-252 с.
10. Голубев А.М., Леонтьева Т.Д., Коркмасова М.А. Морфофункциональные особенности и фагоцитарная активность системы фагоцитарных клеток перитонеального экссудата крыс после внутрибрюшинного введения перфторана. //Пушино,- 1995.-е. 114-123.
11. Н. Голубев А.М., Леонтьева Т.Д., Коркмасова М.А. Реакция мононуклеаров-перфторофагов кроликов при заражении стафилококком в модели острой кровопотери. //Сб.: посвященный 10-летию ЦНИЛ ДГМА. -Махачкала,- 2000.-С.53-58.
12. Грудянов А.И., Чупахин П.В. Влияние перфторана на ПОЛ и антиоксидантную активность слюны у больных с пародонтитом. //Стоматология.- 2005,- №1.-с.16-19.
13. Дмитриева Н.И. Состояние обмена простагландинов, циклических нуклеотидов и процессов ПОЛ при пародонтите и его коррекция в эксперименте. Автореф дис...канд.мед наук. - Минск,- 1989.-16 с.
14. Жусупова Г.Е., Борзилов К.В. Новое антиоксидантное и противовоспалительное средство - субстанция «Лимонидин». //Проблемы стоматологии,- 2006.-№4.-с.38-40.
15. Канкаян А.П., Леонтьев В.К. Болезни пародонта. //Ереван.-1998.-360 с.
16. Козлянина Н.П., Левицкий А.П., Скляр В.Е. и др. Состояние тканей пародонта и ферментовыделительной функции слюнных желез при стимуляции ПОЛ. //Стоматология,- 1986.-№3.-с.8-10.
17. Колобкова Л.Н., Николаев И.В., Степанова Е.В. и др. Применение ксидифона в комплексе мер профилактики воспалительных заболеваний пародонта. // Стоматология.-2007.-№2.-с.24-29.
18. Клигуленко Е.Н., Кравец О.В., Гулега И.Е. Стресс-протекторные эффекты перфторана. Перфторорганические соединения в биологии и медицине. - Пушино,-1999.-С.70-79.
19. Кутгубаева К.Б., Сабурова Л.Б., Супатаева Т.У. Динамика клинических данных и биохимических показателей ротовой жидкости в процессе лечения хронического пародонтита природными антиоксидантами. //ЦАМЖ -2004,- том X(8).-с.270-273.
20. Кутгубаева К.Б., Сабурова Л.Б. Хронический генерализованный пародонтит-патогенетические аспекты терапии и профилактики.-Бишкек, 2001,- 138 с.
21. Кодола Н.А., Максютин Н.П., Козловский С.Н. и др. Комплексное лечение и профилактика стоматологических заболеваний.-Киев 1989.-с.54-55.
22. Ланкин В.З. Метаболизм липоперекисей в тканях млекопитающих. В кн: Биохимия липидов и их роль в обмене веществ.-М.-Наука, 1981.-С.75-95.
23. Ларионов Г.М. Фармакологическая активность системных продуктов здоровья корпорации ВИТАМАКС при типовых патологических процессах.//Сб.: «Опыт применения системных продуктов здоровья корпорации ВИТАМАКС».- М.- 1999.-С.33-38.
24. Матковская Т.А., Попов К.И., Юрьева Э.А. Биофосфонаты: свойства, строение и применение в медицине. -М: Химия 2001-224 с.
25. Максименко П.Т. Биофизические и физико-химические исследования в витаминологии. - Москва.- 1981,-с.119-121.
26. Нидзельский М.Я. Биооксиданты и свободно-радикальная патология. -Полтава.- 1987.-С.57-61.
27. Розанцев Э.Г., Шале В.Д. Органическая химия свободных радикалов. -М,-1979,-164 с.
28. Сабурова Л.Б. Клинико-функциональные особенности течения заболеваний пародонта в условиях высокогорья. Автореф дис...докт.мед наук, М,- 1981.-38 с.
29. Сейфулла Р.Ф., Борисова И.Г. Проблемы фармакологии антиоксидантов. Фармакология и токсикология,- 1990.-№6.-с.3-10.
30. Суманова А.М. Применение препарата «Прадент» в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. Астана, 2005.-С.52-53.
31. Спасов А. А., Островский О.В., Иващенко И.В. и др. Влияние соединений с антиоксидантными свойствами на функциональную активность тромбоцитов. //Экспериментальная и клиническая стоматология,- 1999, №1.-с.38-40.
32. Тарасенко Л.М. Патогенез повреждений пародонта при стрессе. Автореф дисс...докт.мед наук. М.- 1985.-45 с.
33. Фридович И. Радикалы кислорода, пероксид водорода и токсичность кислорода. //В кн: Свободные радикалы в биологии. Пер. с англ. -М.: Мир,- 1979.-№ 1.-с.272-314.
34. Эммануэль Н.М., Денисов Е.Т., Майзус З.К. Ценные реакции окисления углеводов в жидкой фазе.-М,- Наука, 1965.-375 с.
35. Awasthi S, Singhal SS, Srivastava SK, Zimniak P, Ansari NH, Awasthi YC. Novel human ocular glutathione S-transferases with high activity toward 4-hydroxynonenal. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1995 Jan; 36(1):142-50.
36. Lankin VZ. [Enzymatic lipid peroxidation] Ukr Biokhim Zh. 1984 May-Jun;56(3):317-31.
37. Lawrence RA, Burk RF. Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver. Biochem Biophys Res Commun. 1976 Aug 23;71(4):952.
38. Michelson AM. [Biological role of the superoxide anion radical and of superoxyde-dismutase in cellular metabolism] C R Seances Soc Biol Fil. 1976; 170(6): 1137-46.
39. Nathan CF, Murray HW, Cohn ZA. The macrophage as an effector cell. N Engl J Med. 1980 Sep 11;303(11):622-6.
40. Niki E, Saito T, Kawakami A, Kamiya Y. Inhibition of oxidation of methyl linoleate in solution by vitamin

- E and vitamin C. J Biol Chem. 1984 Apr 10;259(7):4177-82.
41. Packer JE, Slater TF, Willson RL. Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C. Nature. 1979 Apr 19;278(5706):737-8.
42. Packer L, Rimbach G, Virgili F. Antioxidant activity and biologic properties of a procyanidin-rich extract from pine (*Pinus maritima*) bark, pycnogenol. Free Radic Biol Med. 1999 Sep;27(5-6):704-24. Review.
43. Palluy O, Morliere L, Gris JC, Bonne C, Modat G. Hypoxia/reoxygenation stimulates endothelium to promote neutrophil adhesion. Free Radic Biol Med. 1992; 13(1):21-30.

Рецензент: к.мед.н., доцент Шаяхметов Д.Б.
