

*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 стрессующих 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 Q<sub>10</sub> [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 (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) 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 супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и глутатионпероксидаза.

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 Q<sub>10</sub>. 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., Чухахин 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.**

---