



В.М.Бобирьєв, Т.П.Скрипникова,
Українська медична стоматологічна академія,
кафедре клінічної фармакології та кафедре
інтернації зі стоматології

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ТА КЛІНІЧНІ ОСНОВИ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИОКСИДАНТІВ, ЯК ЗАСОБІВ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ПАРОДОНТИТУ

Однією з найчастіших патологій, що супроводжують соматичні захворювання, є пародонтит, розповсюдженість якого досягає, за даними ряду авторів, від 50% до 85% [25].

Дослідження останніх років свідчать про можливу участь процесів неферментативного вільнорадикального окислення ВРО, ліпідів і біополімерів у патогенезі хронічних неспецифічних захворювань, супроводжуваних старінням [1,4,21]. Виділяють такі основні причини, що викликають активізацію неферментативного ВРО у тканинах:

- 1) зниження надходження в організм елементарних антиоксидантів (АО): токоферолу, аскорбату, біофлавоноїдів та ін.
- 2) стреси різного походження.
- 3) надходження в організм прооксидантів, до числа яких належать багато лестигінів, ліків-окислювачів, фотохімічних продуктів смогу тощо.
- 4) надлишкове споживання жирів і вуглеводів при недостатньому їх витрачачні.
- 5) гіпоксія з її низьким рівнем біологічного окислення.
- 6) фізичні фактори - підвищений радіоактивний фон, ультрафіолетове опромінення, електромагнітне поле.
- 7) вікове падіння активності антиоксидантних ферментів.
- 8) природжені ензимопатії антиоксидантних ферментів.

Згідно сучасних уявлень, тальмування самовільного аутоокислення в клітині здійснюється фізіологічною антиоксидантною системою (ФАС) [4]. Ця система включає АО, інгібуючи аутоокислення на піщальній стадії вільних радикалів ліпідів: токоферол, поліфенол або активних форм кисню - супероксиддисмутаза (СОД) у меморанах. При цьому радикали токоферолу або поліфенолів, які утворюються в ході відновлення часток з неспареним електроном, регенеруються аскорбіновою кислотою, що міститься у гідрофільному шарі мембрани. Окислені форми аскорбату в свою чергу відновлюються глутатіоном або ерготіонею, які отримувати атоми водню від НАДФН₂ або НАДН. Таким чином, антирадикальне інгібування здійснюється ланцюгом глутатіон (ерготіонен) — аскорбат — токоферол (поліфенол), транспортуючим електрони (у складі атомів водню від пірідінухлеотидів (НАДН₂ і НАДФН₂) до великих радикалів. Це гарантує стаціонарний дуже низький рівень вільнорадикальних станів ліпідів і біополімерів у клітині. Одночасно з ланцюгом АО у системі інгібування ВРО беруть участь ферменти: каталізує окислювально-відновні перетворення

глутатіону та аскорбат — глутатіонзалежні редуктази і дегідрогенази, а також розщеплюючі перекиси - каталаза і пероксидази.

Дослідження показників антиоксидантної забезпеченості тканини пародонту свідчать про наявність основних антирадикальних компонентів у ланцюгу АО, тим більше, що за кровопостачанням тканини пародонту стоїть на одному з перших місць серед інших органів і тканин [18], а також відрізняється високим рівнем фізіологічної інфільтрації нейтрофілами - можливими продуцентами радикалів кисню. Серед відмішностей антирадикального ланцюга ФАС пародонту слід відзначити більш низький рівень тіолових АО (глутатіон) і відносно високі рівні аскорбату, порівняно з іншими тканинами [5]. З антиперекисних ферментів висока активність каталази і СОД. Таким чином, у системі антиоксидантного захисту пародонту особлива роль належить каталазі, аскорбіновій кислоті та біофлавоноїдам, що підтверджується клінічними даними — при їх нестачі спостерігається розвиток деструктивних змін у пародонті, обумовлених процесами ВРО.

Останні дослідження доводять важливу роль ВРО ліпідів у патогенезі атеросклерозу [1,4], а також у реалізації пошкоджуючої дії стресу [14], що відіграють істотну роль у розвитку пародонтиту [18]. Продукти СРО були виявлені у крові і тканині пародонту як в експериментальних дослідженнях, так і в спостереженнях у клініці [5,8,18]. Слід відмітити, що хронічна токоферолова недостатність або опромінення, що індукують ВРО, викликають у зубощелепному апараті зміни, характерні для пародонтиту [7]. Експериментально і клінічно обґрунтовано тісний взаємозв'язок між змінами у судинах і пошкодженням павкоподібних тканин [11]. При утриманні щурів на дієті з надлишком жирів і вуглеводів, додаванням холестерину та дефіцитом аскорбінової кислоти, спостерігаються зміни епітелію ясенних кишень і початкові явища резорбції альвеолярного відростка [3]. Різні експериментальні дії, що індукують ВРО (утримання на безантиоксидантному раціоні, введення прооксидантів, емоційно больовий стрес), викликають розвиток морфологічних змін, характерних для пародонтиту [2,15,18]. Підтверджено, що ступінь деструктивних змін у тканині пародонту знаходиться у тісній кореляційній залежності з показниками ВРО [18].

У наших дослідженнях тривале введення дифенілу викликає розвиток синдрому перекисидції, що супроводжується накопиченням продуктів ВРО і зниженням антиоксидантної забезпеченості, виликаючих на фоні розвитку патологічних змін у тканині пародонту [3].

Аналогічні зміни спостерігаються при хронічному введенні делягілу в великих дозах у щурів і в менших — у морських свинок. Встановлено тісні кореляційні зв'язки між ступенем оголення коренів молярів і рівнем ТБК-реактивності у тканині пародонту /3/.

Представлені літературні та власні дані, вказують на можливу патогенетичну роль ВРО у розвитку пародонтиту, що привертає увагу до АО, як засобів лікування та профілактики захворювання. Відтак, дослідження останніх років дозволили виявити та узагальнити такі особливості АО:

1) препарати АО у терапевтичних дозах не дають фізіологічних або ж біохімічних ефектів у здоровому організмі;

2) захисні ефекти АО неспецифічні і виявляються при найрізноманітніших діях;

3) препарати АО виявляють захисні ефекти при діях протилежного напрямку (гіпотермія-гіпертермія, гіпоксія-гіпероксія, гіподинамія, фізична перенапруга і т.п.);

4) захисні ефекти АО потенціюються при використанні комбінацій водо- і жиророзчинних інгібіторів ВРО /4/.

Усі ці відмінності пов'язані з біологічною роллю біоантиоксидантів (гальмування абіотичного неферментативного аутоокислення, яке індукується неспецифічними агентами) і функціонуванням їх у складі ФАС.

Дослідження останнього десятиріччя підтвердили протекторну дію АО при пародонтиті як в експерименті /3,5,15,18/, так і в клініці /7,8,11/. У наших експериментальних дослідженнях щурів на фоні прооксидантів отримували комплекс АО /тофлацил/ і токоферол-ацетат. Введення АО виявило протекторну дію по відношенню до розвитку синдрому пероксидації і змін у зубощелепному апараті. Слід відзначити, що більш високий захисний ефект фізіологічно збалансованого комплексу АО /тофлацил/, напевно, обумовлений заміним поповненням компонентів ФАС. Введення тофлацилу тваринам, які попередньо утримувалися на безантиоксидантному раціоні та одержували хлорорганічний прооксидант, повністю попереджувало розвиток змін у тканині пародонту /3/.

Результати експериментальних досліджень підтверджені і в клініці. Л.П.Григор'єва та співавтори /6/ обстежили групу хворих пародонтитом, частина з яких отримала екстракт елеутерококу. Застосування екстракту, що містить елеутерозиди, для яких характерні антиоксидантні властивості, сприяло швидкій ліквідації кровоточивості ясен, підвищенню стійкості капілярів. У віддалені строки (від 1 до 3 років) у 80% хворих спостерігалась стабілізація процесу. При нестачі в організмі вітамінів антиоксидантної дії — аскорбінової кислоти та токоферолу, накопичення перекисів у тканинах пародонту посилює розвиток запального і дистрофічного процесів, спричиняючи розвиток пародонтиту, що, на думку Н.Т. Максименка /3/, є основою для застосування токоферолу та аскорбінової кислоти при захворюваннях пародонту. При обстеженні хворих у віддалені строки (більше 1 року) виявлені рецидиви пародонтиту лише в окремих хворих. Аналогічні дані одержані у дослідженнях Н.А.Кодоли та

співавторів /10/. Істотне клінічне покращення у хворих пародонтитом спостерігала С.А.Дедеян /8/, яка використовувала 5%-ий лінімент дибунуолу. Автор відмічала тут більш швидку нормалізацію клінічної картини захворювання порівняно з контрольною групою хворих. Протекторні ефекти сполучень антиоксидантної дії при запальних і дистрофічних захворюваннях тканин пародонту продемонстровані у роботах Л.В.Ларіонова і Г.І.Власова /12/, Л.Т.Фецич /19/, А.А.Подлин /16/.

Представлені результати участі ВРО ліпідів у патогенезі пародонтиту та оцінка захисних властивостей засобом різних препаратів антиоксидантної дії в експерименті і клініці, дозволяють сформулювати основні положення участі перекисних механізмів у патогенезі пародонтиту /мал.1/. Окремі механізми представлені схеми підтверджені як вітчизняними, так і закордонними авторами. ВРО може призвести до порушення синтезу білкової матриці альвеолярної кістки і деградації її біополімерів /24/. Багато хто з дослідників пов'язує пошкодження ендотелію судин з генерацією O_2^- /20,21/. Продукти ВРО ліпідів здатні ушкоджувати основні компоненти сполучної тканини і знижувати вміст розчинного колагену. Зміни, що при цьому відбуваються, дуже схожі з проявами старіння сполучної тканини /23/. За даними Monboisse та співавторів /22/ під впливом вільних радикалів знижується еластичність колагенових волокон, зменшується швидкість їх відновлення, збільшується вміст оксипроліну та оксалину, а також швидкість неензиматичного гідроксилювання колагену. ВРО бере участь у розвитку гіперкоагуляції, гальмуючи синтез природних антиагрегантів у судинній стінці /21/. Дослідження Ю.І.Силенка і співавторів /17/ вказують на розвиток гіперкоагуляції, підвищення агрегаційних властивостей тканини пародонту при експериментальному синдромі пероксидації, що у кінцевому результаті може призвести до порушення реологічних властивостей крові, тромбозу судин, які живлять тканини пародонту, і, як наслідок, до ішемії тканин пародонту та їх ушкодженню.

Поруч із загальними механізмами, у патогенезі пародонтиту беруть участь і місцеві фактори /5/. Зубний наліт, бляшки, асоціації мікроорганізмів сприяють еміграції лейкоцитів у слину та ясенну рідину, а також інфільтрації тканини ясен лейкоцитами. Внаслідок "дихального вибуху" нейтрофілів спостерігається спалах ферментативного ВРО з наступною продукцією супероксиданіонрадикалу та ейкозаноїдів, що сприяють розвитку фази дилатації, виділеної Н.А.Жижинною та А.А.Прокопчуковим /9/ і спазму судин пародонту, з розвитком імунологічних розладів. При пародонтиті виявлено прямий кореляційний зв'язок між збільшенням міграції лейкоцитів і ступенем тяжкості захворювання /4/.

Представлений матеріал можна розглядати як теоретичну основу використання АО у лікуванні та профілактиці захворювання. Використовувани у клініці препарати АО сьогодні застосовуються недиференційовано, без урахування системності біологічного інгібування ВРО у тканині пародонту та ролі сезонного фактору. Результати аналізу даних з наукової літератури і



власних спостережень дозволяють сформулювати основні принципи застосування АО у комплексному лікуванні пародоніту:

1) пріоритетне використання природних біоантиоксидантів, як повністю позбавлених побічних ефектів;

2) у зимово-весняний період доцільне використання АО прямої дії, влітку та восени — бажано застосовувати препарати непрямої дії;

3) комбіноване застосування АО, оскільки процеси ВРО можуть розвиватися як у ліпідній, так і водній фазах клітинних і неклітинних структур пародонту;

4) використання місцевої дії АО у вигляді паст та мазей, що дозволяє створити високу концентрацію їх у тканинах пародонту;

5) адекватний вибір дозування АО, який повинен базуватися на урахуванні не тільки маси тіла, віку, але і характеру харчування;

6) достатньо тривалий цикл фармакопрофілактики, який визначається тривалістю дії фактору або ситуації, і що сприяє пародонтогенезу;

7) необхідність використання лабораторного контролю ефективності вибору та застосування АО.

Викладене є основою для розробки схем фармакотерапії і профілактики пародоніту з застосуванням препаратів антиоксидантної дії. Ці схеми включають комплекс заходів,

спрямованих на ліквідацію місцевих подразнюючих факторів, вплив на мікрофлору зубоясенних кишень з допомогою остеотропних антибіотиків, аплікації антиоксидантної пасті і прийом препаратів АО: у зимово-весняний період — прямої, у літньо-осінній період — непрямої дії.

Представлені дані, на наш погляд, переконливо свідчать про важливу роль вільнорадикальних механізмів у розвитку пародоніту та перспективності застосування АО у його комплексній терапії і профілактиці. Наведене дозволило також сформулювати основні положення концепції фармакологічного пошуку стоматотропних засобів серед АО:

1) пріоритетне використання природних сполучень;

2) розробка препаратів антиоксидантного захисту колагену;

3) розробка інгібіторів "дыхального вибуху" нейтрофілів;

4) пошук ангіопротекторів, що впливають на судинні механізми пародонтогенезу;

5) розробка комбінованих препаратів АО з врахуванням того, що процеси ВРО розвиваються як у ліпідній, так і у водній фазах клітинних і неклітинних структур пародонту /37/.

Література:

1. Бобырев В.И. // Пат физиология и эксперим. терапия -1989 - N5.- С.90-91
2. Бобырев В.И., Воскресенский О.И. // Вопросы мед. химии - 1982 - Т.28, N2.- С.75-78.
3. Бобырев В.И. Биохимическая фармакодинамика и молекулярные механизмы действия антиоксидантов как средств профилактики и лечения свободнорадикальной патологии. Автореф. дис. ... докт. мед. наук - М., 1990. - 36 с.
4. Воскресенский О.И. // Общие проблемы биологии - М., 1986 - Т.5.- С. 163-201.
5. Воскресенский О.И., Ткаченко Е.К. // Стоматология.- 1991 - N1.- С. 5-10.
6. Григорьева Л.Л., Кишин С.В., Скрипникова Т.П. // Биофизические и физикохимические исследования в витаминологии. Материалы симпозиума по витаминам антиоксидантного действия - М., Наука, 1981.- С. 117-119
7. Данилевский И.Ф. // Комплексное лечение и профилактика стоматологических заболеваний. Материалы VII съезда стоматологов УССР - Львов, 3-5 октября 1989 - Киев, 1989 - С. 36-37.
8. Дедечин С.А. // Тезисы Всес. совещ. "Биоантиоксиданты", 16-18 мая 1983.- Черноголовка, 1983 - С. 74-75.
9. Жижина Н.А., Прохоничук Л.А. // Стоматология - 1981 - Т. 60, N4.- С. 81-86.
10. Колода Н.А., Максюткина Н.П., Козловский С.И., Прудникова А.П. // Комплексное лечение и профилактика стоматологических заболеваний. Материалы VII съезда стоматологов УССР - Львов, 3-5 октября 1989 - Киев, 1989 - С. 54-55
11. Козлянина Н.П., Левинкина А.П., Скляр В.Ф., Борисов Г.П. // Стоматология - 1986 - Т.65, N3.- С. 8-10
12. Дариопова Л.В., Власова Т.И. // Комплексное лечение и профилактика стоматологических заболеваний. Материалы VII съезда стоматологов УССР - Львов, 3-5 октября 1989 - Киев, 1989 - С. 63-64
13. Максименко П.Т. // Биофизические и физико-химические исследования в витаминологии. Материалы симпозиума по витаминам антиоксидантного действия - М.-Наука, 1981.- С. 119-121.
14. Мерсон Ф.З. // Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца - М. Медицина, 1984 - 269 с.
15. Индзельский М.Я. // В кн. Биоантиоксиданты и свободнорадикальная патология - Полтава, 1987.- С. 59-61.
16. Подлин А.А. // Комплексное лечение и профилактика стоматологических заболеваний. Материалы VII съезда стоматологов УССР - Львов, 3-5 октября 1989 - Киев, 1989 - С. 88-89.
17. Силенко Ю.П., Мищенко В.П., Токарь Л.Я. и др. // Стоматология - 1991 - N1 - С. 13-15.
18. Тарасенко Л.М. // Патогенез повреждения пародонта при стрессе. Автореф. дис. ... докт. мед. наук -М., 1985 - 32 с.
19. Фенчик Л.Т. // Комплексное лечение и профилактика стоматологических заболеваний. Материалы VII съезда стоматологов УССР - Львов, 3-5 октября 1989 - Киев, 1989 - С. 108-109.
20. Arfors K.E. // J Cell Biochem -1988 - Suppl. 12A - P. 32
21. Gryglewski R.J. // IX World Congress of Cardiology. Moscow June 20-26 - 1982 - Abst. - V 1 - p. 190.
22. Monboisse J.C., Bellon G., Dufer J. et al. // Biochem J - 1987 - V 216, No 3 - p. 599-603
23. Niedermuller M., Skalicky M., Hofecker G. // Z Rheumatol - 1984 - V 43, suppl. No 1. - S. 94-100.
24. Oliver C.N., Irvine R.L., Stadman E.R. // J Amer Geriatr Soc - 1987 - V 35, No 10 - p. 947-956
25. Trevoix M. // Rev geriatr - 1987 - V 12, No 1 - p. 29-36

Журнал «Стоматология» № 1, 1995 г. Экспериментальная стоматология