

## АКТИВНІ ФОРМИ КИСНЮ В МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ І ПЕРЕБІГУ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ ОДОНТОГЕННОГО ПОХОДЖЕННЯ

©А. Є. Демкович

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»

**РЕЗЮМЕ.** У статті наведено аналіз літературних даних щодо участі активних форм кисню в запальних процесах одонтогенного походження. Показано, що активні форми кисню є ініціаторами розвитку запальних процесів щелепно-лицевої ділянки. При цьому звертається увага на джерела утворення активних форм кисню (АФК), їх роль в мембраних процесах, як посередників утворення простагландинів, цитокінів, які визначають характер запальної реакції.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** активні форми кисню, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантна система, запальний процес, альвеоліт.

**Вступ.** Проблема сучасної діагностики та лікування запальних процесів щелепно-лицевої ділянки є однією із актуальних у стоматології та щелепно-лицевій хірургії. Хворі із гострими запальними процесами щелепно-лицевої ділянки складають вагому частку (54,3 %) від загальної кількості хворих, які поступають на лікування у відділення хірургічної стоматології. Але незважаючи на значні успіхи в дослідженнях, спрямованих на покращення лікування та профілактики даної патології, залишаються не вивченими механізми розвитку та перебігу гострих запальних процесів щелепно-лицевої ділянки, таких як абсцеси, флегмони, пародонтити, стоматити та постекстракційні альвеоліти.

Постекстракційні альвеоліти, або запалення стінок альвеоли зуба, є ускладненням, пов'язаним з видаленням зубів. Як свідчать дані літератури, операція видалення зуба є найрозповсюдженішою на амбулаторному хірургічному прийомі і складає 82,2–91,0 % від усіх маніпуляцій. За даними різних авторів, екстракція зуба проводиться в середньому у 40,0–45,0 % пацієнтів від кількості усіх первинних стоматологічних хворих [2]. Частота постекстракційних альвеолітів складає 20,0 % від пацієнтів, яким була проведена екстракція зуба, і може досягати 50,0 % при видаленні кутніх зубів. Відомо кілька факторів ризику виникнення даного ускладнення: паління, стрес, супутні захворювання тощо.

Незважаючи на те, що патогенез альвеоліту ще до кінця не вивчений, відомо, що його виникнення пов'язане з ситуацією, коли згусток крові, який повинен був забезпечити початок процесу загоєння ранки на місці видаленого зуба, не сформувався або був зрушений з місця. В результаті процес загоєння лунки затягається, зростає ризик інфікування рани. Поодинокі дані літератури [8] свідчать про те, що при цьому міняється сам характер формування запального процесу, залежно від характеру порушень імунних і регуляторних впливів. Тому є актуальним з'ясування механізмів розвитку даного патологічного процесу.

**Метою роботи** був аналіз літературних даних щодо з'ясування ролі активних форм кисню в механізмах розвитку запальних процесів щелепно-лицевої ділянки, зокрема постекстракційних альвеолітів.

**Матеріали і методи дослідження.** Клініко-експериментальні дослідження вказують на те, що в розвитку запального процесу відіграють роль окиснювальні процеси і, як наслідок, вільні радикали та інші високоактивні окисники. Посилення вільнопардикального окиснення призводить до виснаження механізмів антиоксидантного захисту (АОЗ). Виникає дисбаланс окисно-антиоксидантних процесів і виникає оксидаційний стрес [10, 11, 14].

Вільнопардикальне окиснення як процес проявляється в клітинному метаболізмі як в нормі, так і при патологічних процесах. Воно є невід'ємною частиною таких важливих біологічних процесів, як транспорт електронів у дихальному ланцюзі, проліферація і диференціація клітин, метаболізм і синтез катехоламінів, фагоцитоз, синтез простагландинів і лейкотріенів, метаболізм деяких ксенобіотиків [4].

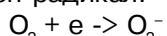
Вільнопардикальні реакції, які призводять до утворення активних форм кисню, можуть бути ферментативною та неферментативною природи. До перших належать реакції дихального ланцюга, фагоцитозу, синтезу простагландинів. До неферментативних – каталізовані іонами цинку і міді процеси окиснення органічних сполук, реакції, індуковані різними токсичними факторами, випромінюючою радіацією тощо [4, 27].

У здоровому організмі співвідношення між вільнопардикальним окисненням і антиоксидантним захистом оптимальне. Зміна ж цього балансу характерна для окиснювального стресу – важливого елемента патогенезу багатьох захворювань [4, 24]. Посилення генерація активних форм кисню при окиснювальному стресі веде за собою порушення функції і структури мембрани клітин [15, 32].

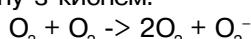
Кисень – необхідний елемент для життя людини, проте його надлишок пошкоджує мембрани

## **Огляди літератури, оригінальні дослідження, короткі повідомлення**

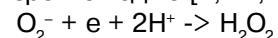
структурі, знижує активність багатьох ферментів. Молекулярний кисень не токсичний для клітин, проте небезпеку викликають продукти його неповного окиснення: перекисні сполуки, супероксидні радикали, синглетний кисень та інші. В зв'язку з біологічною активністю ці сполуки отримали називу активні форми кисню (АФК). Поява АФК пов'язана з тим, що молекулярний кисень ( $O_2$ ) може перехоплювати електрони у деяких переносчиків ланцюга електронного транспорту [9, 20]. В результаті одноелектронного відновлення молекули кисню утворюється супероксидний радикал або аніон-радикал:



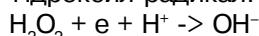
Утворення АФК відбувається і при взаємодії озону з киснем:



Супероксид-радикал володіє стабільністю, високою активністю і може реагувати з ДНК, білками, мембраними і пошкоджувати їх. Супероксид-радикал – заряджена частинка, оточена молекулами води [17]. Тому  $O_2^-$  не може подолати мембрну, опиняється «закритим» в клітині і стає основою для утворення інших форм АФК, таких як синглетний кисень, гідроксил-радикал, діоксид азоту, перекис водню [1, 17, 21]:



Перекис водню, у свою чергу, відновлюється і дає гідроксил-радикал:



Реакційні здатності останнього дуже великі, тому гідроксил-радикал здатний окиснювати практично будь-яку речовину клітини, включаючи ДНК. Концентрації АФК в тканинах невеликі і складають  $10^{-8}$ - $10^{-11} M$ . АФК викликають утворення органічних гідропероксидів (ROOH) ДНК, білків, ліпідів. Цей процес називають перекисним окисненням. Так, при перекисному окисненні ліпідів (ПОЛ) знижується вміст ненасичених жирних кислот, утворюються різні похідні жирних кислот, а потім такі метаболіти як малоновий діальдегід, етан та інші.

ПОЛ – фізіологічний метаболічний процес, який перебігає в ліпідній фазі всіх мембрани і має важливе значення для регулювання функції і структури мембрани, їх акцепторної можливості, активності вміщених в неї ферментів, швидкості оновлення ліпідної фази [1]. На даний час відомо, що ПОЛ – багатоланковий процес, який може відбуватися ферментативним шляхом і неферментативним – аскорбатзалежним [17].

Клітини можуть виробляти АФК за допомогою різних біологічних механізмів – мітохондріального дихального ланцюга або активації поліморфно-ядерних лейкоцитів при зовнішній дії патогенних мікроорганізмів, токсичних речовин [17].

Мітохондрії – унікальні органелі, які є джерелом АФК, основною ланкою кисневого метаболіз-

му. Вони переробляють 85–90 % кисню, спожитого клітиною. Але 1–2 % кисню відновлюється з утворенням супероксидного радикала  $O_2^-$  і, як результат, дії супероксиддисмутази – пероксиду водню ( $H_2O_2$ ) [17].

Інтенсивність вільнорадикальних процесів і ПОЛ в клітині регулюється захисними антиоксидантними системами [30], головну роль в якій відіграють антиоксиданти і ферменти антирадикального захисту [17].

Антиоксиданти – речовини, які пригнічують процеси вільнорадикального окиснення органічних речовин у клітині. Від злагодженості всіх ланок цієї системи залежить можливість інгібування окиснюваних реакцій, зниження надлишкового рівня первинних і кінцевих продуктів ПОЛ, які є показником активації вільнорадикального окиснення і визначають дезорганізацію метаболізму на всіх рівнях макроорганізму. Саме взаємодія складових даного процесу і визначає перебіг ранового процесу, можливість і розвиток ускладнень або сприятливе завершення [6].

Інактивація вільних радикалів кисню відбувається під дією ферменту супероксиддисмутази, інактивація перекису водню – під впливом каталази та пероксидази. Біологічними антиоксидантами є також амінокислоти (цистеїн, метіонін, глутатіон), білки, які містять сульфідрильні групи, фосфоліпіди (лецитин, кефалин) [17].

Інше важливе джерело АФК – запальні, токсичні реакції. Клітини, які беруть участь в цьому процесі, такі як макрофаги і нейтрофіли, виділяють різноманітні АФК ( $H_2O_2$ ,  $NO$ ,  $O_2^-$ ,  $OH^-$ ) і гіпохлоританіон [22].

Поліморфноядерні лейкоцити (ПМЛ), моноцити, макрофаги є первинними медіаторами відповіді організму на проліферацію патогенних мікроорганізмів та їх токсинів. ПМЛ продукують ряд захисних факторів, включаючи активні форми кисню. Хоча утворення АФК при запальних реакціях є захисним механізмом, але при цьому спостерігається деструкція компонентів зовнішньоклітинного матриксу і пошкодження сполучної тканини [17].

У хворих із запальними захворюваннями щелепно-лицевої ділянки спостерігається посилене колонізація тканин патогенними мікроорганізмами. Зміни бактеріальної флори і взаємодія між патогенними бактеріями та імунною системою організму супроводжуються синтезом цитокінів та імунологічною реакцією в прилеглих тканинах. В результаті підвищеної цитокінової активності бактеріальними антигенами ПМЛ посилено продукуються АФК. Підвищення рівня АФК в тканинах центру запалення і викликає їх масове пошкодження [17, 41]. Відбувається активація перекисного окиснення ліпідів мембрани клітин, утворення ендопероксидів [15, 32–34]. Встановлено участь оксиду азо-

**Огляди літератури, оригінальні дослідження, короткі повідомлення**

ту в патологічних змінах вільнорадикального окиснення в тканинах і рідинах ротової порожнини. При взаємодії оксиду азоту із супероксиданіоном утворюється високоактивний пероксинітрит [15, 32, 34, 26], який викликає запалення, судинні порушення, агрегацію, адгезію тромбоцитів, тобто комплекс порушень, характерних для запальних реакцій. Пріоритетними серед усіх цих патологічних процесів є порушення мікроциркуляції та підвищення проникності мембрани [12, 15, 33]. Оксид азоту і пероксинітрит є одними із вільних радикалів, які відіграють ключову роль у запальних реакціях щелепно-лицевої ділянки.

Встановлено також залежність змін показників ПОЛ і АОЗ від тяжкості запального процесу. При цьому найбільша кількість випадків порушень вільнорадикальних процесів спостерігається при більш тяжких формах перебігу захворювань [3, 5, 7, 13, 16, 18, 36].

Проведені дослідження дозволили встановити, що у всіх хворих із запальними процесами щелепно-лицевої ділянки відбувалося значне підвищення реакції вільнорадикального окиснення на фоні зниження антиоксидантної активності крові. Це зумовлено резорбцією в кров токсичних компонентів із одонтогенного вогнища і посиленням реакції клітинного імунітету, пов'язаних з активацією НАДФ-оксидазних реакцій і генерацією різних АФК [10]. Спостерігається підвищення рівня дієнового кон'югата та дієнового кетону, малонового

діальдегіду, зниження вмісту каталази та супероксиддисмутази.

Таким чином, визначення активних форм кисню при запальних захворюваннях щелепно-лицевої ділянки, зокрема постекстракційного альвеоліту, є актуальним, а встановлення особливостей змін співвідношень АФК і АОЗ має наукову новизну в патогенезі їх розвитку.

**Висновки:**

1. В патогенезі розвитку і перебігу запальних процесів щелепно-лицевої ділянки важливу роль відіграють активні форми кисню: супероксидний аніон-радикал ( $O_2^-$ ), синглетний кисень ( $^1O_2$ ), гідроксильний радикал ( $OH^-$ ), перекис водню ( $H_2O_2$ ), оксид азоту (NO).

2. Дисбаланс у системі антиоксидантного захисту відіграє суттєву роль в характері перебігу і наслідків запальних процесів щелепно-лицевої ділянки.

3. Порушення вільнорадикального статусу прямо залежать від ступеня тяжкості запального процесу.

4. Підвищена продукція АФК супроводжується зниженням рівня антиоксидантів у сироватці крові хворих із запальними процесами одонтогенного походження.

**Перспективи подальших досліджень.**

Перспективним напрямом подальших досліджень є комплексне вивчення ролі цитокінів крові та активних форм кисню при запальних захворюваннях щелепно-лицевої ділянки, зокрема при постекстракційних альвеолітах.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Айвазян Н. М. Интенсивность процессов свободнорадикального окисления и активность супероксиддисмутазы в нервной ткани позвоночных / Н. М. Айвазян, А. Е. Закарян, К. Г. Карагэзян // Нейрохимия. – 2002. – № 4. – С. 284–287.
2. Безруков С. Г. Оценка эффективности лечебно-профилактической пов'язки, используемой при удалении зуба / С. Г. Безруков // Другий український міжнародний конгрес. – 2006. – С. 184–187.
3. Волчегорский И. А. Сравнительный анализ состояния системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в слюне больных хроническим пародонтитом легкой и средней тяжести / И. А. Волчегорский, Н. В. Корнилова, И. А. Бутюгин // Стоматология. – 2010. – № 6. – С. 24–27.
4. Губський Ю. І. Основні шляхи утворення активних форм кисню в нормі та при ішемічних патологіях / Ю. І. Губський, І. Ф. Беленічев, С. І. Коваленко [i ін.] // Совр. проблеми токсикології. – 2004. – № 2. – С. 8–16.
5. Грудянов А. И. Влияние перфторана на перекисное окисление липидов и антиоксидантную активность слюны у больных с пародонтитом / А. И. Грудянов, П. В. Чупахин // Стоматология. – 2005. – Т. 84, №1. – С. 16–19.
6. Влияние радиоволнового воздействия на интенсивность местных процессов свободнорадикального окисления в тканях операционного поля полости рта в
7. Клиничко-иммунологические особенности осложненного течения одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области / Е. А. Дурново, Ю. В. Высельцева, Н. В. Мишина [i др.] // Стоматология. – 2010. – № 2. – С. 29–31.
8. Карімов І. З. Окисна модифікація білків і перекисне окиснення ліпідів у розвитку метаболічної інтоксикації при патології / І. З. Карімов // Лаб. діагностика. – 2005. – № 1. – С. 7–13.
9. Колісник М. І. Активні форми кисню та їх роль у метаболізмі клітин / М. І. Колісник, Г. В. Колісник, В. В. Влізло // Біологія. – 2009. – Т. 11, №1. – С. 58–69.
10. Кулаков А. А. Коррекция свободнорадикальных процессов при комплексном лечении больных с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области / А. А. Кулаков, Т. В. Гайворонская, Н. Э. Петросян [i др.] // Клиническая стоматология. – 2008. – № 2. – С. 48–51.
11. Лебедев В. В. Супероксидная теория патогенеза и терапии иммунных расстройств / В. В. Лебедев // Вестник РАМН. – 2004. – № 1. – С. 34–40.
12. Лемецкая Т. И. Клинико-экспериментальное обоснование классификации болезней пародонта и патогенетические принципы лечебно-профилактической

**Огляди літератури, оригінальні дослідження, короткі повідомлення**

помощи больным с патологией пародонта. /Дис.... докт. мед. наук. – М. – 1998. – 62 с.

13. Нагоев Б. С. Состояние показателей свободнорадикального окисления липидов у больных бактериальной ангиной / Б. С. Нагоев, М. Х. Нагоева // Вестник отоларингологии. – 2008. – № 5. – С. 36–40.

14. Пасечник И. Н. Оксидительный стресс и критическое состояние у хирургических больных / И. Н. Пасечник // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – № 3. – С. 27–31.

15. Петрович Ю. Л. Результаты и перспективы применения мексидола в стоматологии / Ю. Л. Петрович, Т. В. Сухова, Т. Н. Немецкая // Стоматология. – 2004. – Т. 83, № 6. – С. 17–22.

16. Плотникова В. Г. Влияние лизоцимсодержащих препаратов на пероксидантно-антиоксидантный статус крыс при экспериментальном пародонтите / В. Г. Плотникова, О. А. Макаренко // Вісник стоматології. – 2006. – № 2. – С. 20–23.

17. Роль свободнорадикальных реакций в изменениях состояния тканей пародонта и протезного ложа / Г. А. Погосян, М. Ю. Тунян, Б. К. Лалаян [и др.] // Стоматология. – 2008. – Т. 87, № 6. – С. 72–74.

18. Тюпка Т. І. Гематологічні показники на стан перекисайдії ліпідів при експериментальному стоматиті та їх корекція / Т. І. Тюпка, А. І. Лабунець // Фармакологія і лікарська токсикологія. – 2010. – № 1–2. – С. 79–81.

19. Хасанов А. И. Значение уровня продуктов перекисного окисления липидов для прогнозирования травматического остеомиелита нижней челюсти / А. И. Хасанов, Ш. Ю. Абдулаев // Стоматология. – 2002. – Т. 81, № 2. – С. 27–29.

20. Шаповал Г. С. Механизмы антиоксидантной защиты организма при действии активных форм кислорода / Г. С. Шаповал, В. Ф. Громовая // Укр. біохім. журнал. – 2003. – Т. 75, № 2. – С. 5–13.

21. Compotti M. Lipid peroxidation. Biopathological significance / M. Compotti // Mol. Aspects Med. – 1993. – Vol. 14, № 3. – P. 95–105.

22. Edwards S. W. Biochemistry and physiology of neutrophil / S. W. Edwards / Cambridge University Press (USA), 1994. – 17 p.

23. Farvier R. S. Salicylate is a transcriptional inhibitor of inducible NO-synthase / R. S. Farvier, P. Brecher // J. Biol. Chem. – 1996. – Vol. 271. – P. 31585–31592.

24. Fridovich I. Handbook of Methods for Oxygen Radical Research / I. Fridovich // R. A. Greenwald. – Boca Raton, FL: CRC, 1987. – P. 367.

25. Gaspars B. Immunolocalization of inducible nitric oxide synthase in localized juvenile periodontitis patients / B. Gaspars, A. Masera, U. Skaleric // J. Connect Tissue Res. – 2002. – Vol. 43(2-3). – P. 413–418.

26. Grisham M. B. Modulation of superoxide-dependent oxidation and hydroxylation reactions by nitric oxide / M. B. Grisham, A. M. Miles // Intern. Congress on Free Radicals in Health and Disease. Abstract. Istanbul. – 1995. – L 8.

27. / B. Halliwell, M. C. Gutteridge Free radicals in biology and Medicine / Oxford: Clarendon Press, 1989. – 320p.

28. Nitric oxide synthase type II is synthesized by human gingival tissue and cultured human gingival fibroblasts / H. K. Kendall, H. R. Haase, H. Li [et al.] // J. Periodontal Res. – 2000. – Vol. 35. – № 4. – P. 194–200.

29. Inducible nitric oxide synthase expression in periodontitis / D. F. Lappin, M. Kjeldsen, L. Sander [et al.] // J. Periodontal Res. – 2000. – Vol. 35. – № 6. – P. 369–373.

30. Nagler R. M. Antioxidant profile of human saliva and its biological significance / R. M. Nagler, A. Z. Reznick // Harefuah. – 2001. – Vol. 140, (1). – P. 12–15; 87.

31. Shackelford R. E. Free radicals / R. E. Shackelford, W. K. Kaufmann, R. S. Paules // Biology and Medicine. – 2000. – № 28. – P. 1387–1404.

32. Nitric oxide synthase activity in neutrophils from patients with localized aggressive periodontitis. / K. Shibata, M. L. Warbington, B. J. Gordon [et al.] // J. Periodontol. – 2001. – Vol. 72. – № 8. – P. 1052–1058.

33. Slomiani B. L. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide interferes with salivary mucin synthesis through inducible nitric oxide synthase activation by ERK and p38 kinase / B. L. Slomiani, A. Slomiani // Biochem Biophys. Res. Commun. – 2002. – Vol. 297. № 5. – P. 1149–1153.

34. Salivary contribution to exhaled nitric oxide / W. Zetterquist, C. Pedroletti, J. O. Lundberg [et al.] // Eur. Respir. J. – 1999. – Vol. 13. – № 2. – P. 327–333.

## **OXYGEN ACTIVE FORMS IN THE MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND COURSE OF INFLAMMATORY PROCESS ODONTOGENIC GENESIS**

**©A. Ye. Demkovych**

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»*

**SUMMARY.** The article presents an analysis of available literature data on the participation of active oxygen forms in the mechanisms of development of inflammatory process odontogenic genesis. It is shown that active oxygen forms are initiators of inflammatory processes of maxillofacial area. It addresses the sources of reactive oxygen forms and their role in membrane processes as mediators formation of prostaglandins, cytokines that determine the character of inflammatory reaction.

**KEY WORDS:** active oxygen forms, lipid peroxidation, antioxidative system, inflammatory process, alveolitis.