УДК 612.015:616.716.4-001.5

И.С. Пинелис., Е.А. Понуровская

СОВРЕМЕНЫЕ СВЕДЕНИЯ О РОЛИ ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ В РЕГЕНЕРАЦИИ ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Читинская государственная медицинская академия

(Ректор - заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В. Говорин)

В течение последних десятилетий исследователями внесен огромный вклад в области изучения факторов, оказывающих влияние на процесс регенерации челюстных костей. При этом, все чаще внимание уделяется состоянию системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в процессе остеорегенерации.

При механической травме происходит непосредственное разрушение тканей организма, формирующих зоны раневого дефекта и первичного некроза [6, 9]. В костно-мозговых пространствах гемопоэтическая, фиброзная и жировая ткани гибнут в результате прямого физического воздействия, а также из-за повреждения сосудов и нарушения кровообращения [7, 9]. На некотором расстоянии по обе стороны от линии перелома нарушенное кровообращение приводит к гибели остеоцитов в составе остеонов, о чем свидетельствуют пустые остеоцитарные лакуны, которые на границе с живой костью можно обнаружить уже через 2 суток [31, 32, 24]. После этого образовавшийся дефект заполняется кровью с формированием кровяного сгустка. В течение первых суток в этой зоне развивается острое воспаление, происходит экссудация тканевой жидкости, миграция лейкоцитов и макрофагов [9]. Эта фаза первичного тканевого ответа (фаза ранних посттравматических изменений) длится примерно 24-48 часов. В этот же период времени отмечается начало индукции остеогенеза за счет активации неспецифических факторов роста, дающих сигнал к пролиферации кровеносных со-

судов и остеогенных клеток [11, 34]. Уже к концу вторых суток, клетки, представляющие собой рассредоточенный камбий костной ткани – стволовые стромальные клетки в составе стромы костного мозга, остеогенные клетки периоста, остеонов и эндоста начинают пролиферировать. В результате активного размножения камбиальных клеток надкостницы значительно утолщается её внутренний слой, постепенно формируется периостальная часть костного регенерата. Образовавшиеся остеобласты синтезируют органический матрикс (остеоид) путем секреции и отложения коллагеновых волокон. Секретирующие остеоид остеобласты соединяются с помощью отростков между собой и жизнеспособными остеоцитами трабекул. Таким образом, создается основа для восстановления частично разрушенной костной балки.

Известно, что повреждение любой структуры является пусковым механизмом для интенсификации перекисного окисления липидов (ПОЛ). Первая фаза раневого процесса в зоне травмы характеризуется дистонией сосудистого русла с чередованием участков спазмирования и дилатации, а также полным прекращением кровообращения вблизи концов костных фрагментов [8, 10, 17] Вследствие нарушения микроциркуляции и образования участков ишемии источником генерации активных форм кислорода, в первую очередь является эндотелий сосудистой стенки, в которой усиливается катаболизм АТФ и повышается функция ксантиоксидазы [5, 30]. Образующиеся активные формы кислорода индуцируют свободнорадикальное окисление. При этом окислительный стресс, вызывает изменение конформации биомемебран ненасыщенных липидов. Как следствие этого мембраносвязанные ферменты, гемолиз липогидропероксидов приводят к накоплению карбонильных соединений, преимущественно альдегидов, вызывающих повреждение молекул белков и нуклеиновых кислот [15, 18].

Интенсификация процессов ПОЛ происходит очень быстро и реализуется, прежде всего, в митохондриях клеток в зоне повреждения. Развитие гипоксии и, соответственно, напряженного функционирования дыхательной цепи увеличивает продукцию АФК. В норме

лишь до 4% потребляемого митохондриями кислорода восстанавливается до радикальных форм, в условиях же усиленной работы электротранспортной цепи этот процент значительно повышается [12]. Кроме того, важное значение в условиях снижения парциального давления кислорода приобретает избыточный синтез индуцабельной NO-синтазой оксида азота и последующее образование его радикальной формы – пероксинитрила. Также известно, что гипоксия снижая внутрикостное давление, приводит к замедлению регенерации костной ткани

Вторичная альтерация затрагивает клетки, в основном относящиеся к зоне контузии и коммоции, и развивается из-за нарушения метаболизма частично поврежденной ткани, но не потерявшей окончательно жизнеспособности. В формировании зоны вторичных некротических изменений участвует целый ряд биологически активных веществ, оказывающих разнонаправленное действие: гистамин, серотонин, катехоламины, ацетилхолин, лизосомальные ферменты, компоненты калликреин-кининовой системы, протеазы и ряд друг химических медиаторов воспаления [8, 21, 27]. Из расширенных сосудов в окружающие ткани выходит богатый белками экссудат, а несколько позже начинается миграция лейкоцитов, преимущественно нейтрофилов. Некоторыми авторами обнаружено, что чем продолжительнее нейтрофильная стадия воспаления, тем хуже регенерация [32, 31]. Для повреждения микробной клетки они выделяют большое количество цитокинов, способных истребить все профилирующие клетки, тем самым, замедляя заживление раны и способствуя образованию грубого рубца [3, 23, 19]. При благоприятном течении раневого процесса примерно через сутки реакция нейтрофилов уменьшается, и на смену им приходят лимфоциты и макрофаги. При фагоцитозе в очаге некроза дополнительно образуются АФК за счет трансформации кислорода в супероксиданион-радикал при активации эозинофилов, моноцитов, полиморфноядерных лейкоцитов, имеющих на своей наружной мембране НАДФ – оксидазную электронно-транспортную цепь и миелопероксидазу, не функционирующую в состоянии покоя [39]. Это приводит к респираторному взрыву, чрезмерное усиление которого может вовлекать в процесс здоровые клетки [29]. Последние же, попадая в неблагоприятные условия, переходят на

более низкий энергетический уровень обмена – гликолиз, сопровождающийся разрушением тканей и выделением некрогормонов.

При переломе нижней челюсти в первые 10 суток после травмы усиливается хемилюминесценция в сыворотке крови и повышается концентрация гидропероксидов, ТБК-активных продуктов, диеновых коньюгатов [20, 16, 31] Кроме того, снижается активность ферментов антиоксидантной защиты

Во второй фазе репаративного процесса, по мере очищения раны и восстановления коллатерального кровотока в зоне повреждения, анаболические явления начинают преобладать над катаболическими. Основным моментом в этот период является дифференцировка клеток формирующегося регенерата [1]. В.С. Астахова, Л.М. Панченко (2002) считают, что тип регенерации костной ткани определяется в основном местными условиями в зоне повреждения и зависит от величины редокс-потенциала и степени напряжения кислорода. Для обеспечения первичного заживления кости требуется больший уровень окислительно-восстановительных процессов, чем для хрящевой и соединительной ткани [17, 30]. Итак, при значительно сниженном напряжении кислорода в тканях, повышении продукции АФК и активации анаэробного гликолиза, процессы ПОЛ могут значительно интенсифицироваться. Однако ещё более значительные расстройства возникают после восстановления кровотока в тканях. При нарушении кровотока свободнорадикальные реакции являются ведущими патогенетическими механизмами повреждения тканей. Парадоксально, но восстановление кровотока и последующая реперфузия после более или менее длительной ишемии вызывает дальнейшее ухудшение состояния тканей, механизм которого целиком и полностью опосредуется АФК, продуцируемыми ксантиноксидазой [30].

Фермент ксантиноксидаза (КСО) широко представлен в различных органах и тканях, особенно высоко его содержание в эндотелии кровеносных сосудов [25]. Известна определяющая роль ксантиноксидазы при радикалообразовании в ишемизированной ткани. Окси-

дазная форма КСО катализирует окисление гипоксантина до мочевой кислоты, в ходе реакции на один моль мочевой кислоты образуется четыре моля супероксиданион-радикала. Обычно КСО находится преимущественно в дегидрогеназной форме, но при развитии гипоксии обратимо либо необратимо переходит оксидазную форму. Ключевая роль при переходе фермента из одной формы в другую принадлежит изменению соотношения между восстановленными и окисленными тиоловыми группами в молекуле. В условиях гипоксии окисление тиогрупп НАД-зависимой дегидрогеназной формы фермента трансформирует его в оксидазу, процесс может активизироваться при накоплении АМФ и ГМФ. Переход фермента становится необратимым при активации протеаз серинового типа и отделении от молекулы полипептида массой 20000 дальтон.

Кроме того, некоторыми учеными выявлено, что при развитии гипоксии вплоть до полной аноксии не происходит синтез супероксиданион-радикала, его генерация стремительно запускается именно при реоксигенации ишемизированных тканей [2, 30]. Идеальной моделью для запуска этого процесса является восстановление кровотока в области отломков кости после некоторого периода циркуляторной гипоксии.

Контроль за физиологическим уровнем ПОЛ осуществляет мощная антиоксидантная система, включающая широкий класс неферментативных (α-токоферол, аскорбиновая кислота, В-каротин, мочевая кислота, убихинон) и ферментативных (супероксиддисмутаза, церулоплазмин, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза) соединений различной химической природы, способных тормозить свободнорадикальное окисление, антиоксиданты, а также антиоксидантные ферменты [15, 22].

При СРО образуются свободные радикалы органического происхождения и другие продукты метаболизма, обезвреживающиеся в норме системой антиоксидантной защиты. В клетках она представлена неферментативными и ферментативными антирадикальными и антиперекисными механизмами, обеспечивающими восстановление свободных радикалов и

элиминацию пероксидов с помощью а-токоферола, селена, аскорбата, β-каротина, фенолов, глутатиона-SH, супероксиддисмутазы, каталазы и других пероксидаз [25, 30, 42]. Антирадикальное ингибирование осуществляется цепью глутатион–аскорбат–токоферол–полифенол. Наряду с ней участвуют ферменты, катализирующие окислительно-восстанови-тельные превращения глутатиона и аскорбата–глутатионзави-симые редуктазы и дегидрогеназы, а также расщепляющие перекиси – каталаза и пероксидаза [6].

Для предотвращения развития повреждающего эффекта активных форм кислорода, пероксидов липидов в организме существует антиоксидантная защита, одним из ключевых компонентов которой служит Se-зависимая глутатионпероксидаза [18, 37, 38] Она является первой линией защиты клеток и представляет собой гомотетрамерный селенопротеид для синтеза, которого необходим селен [33, 35, 36]. В настоящее время выделена и охарактеризована целая серия глутатионпероксидаз плазмы, эритроцитов, желудочно-кишечного тракта и др [36]. В оксидантном стрессе большое значение имеет гидроперекись нитрита, выделяемая при функционировании эндотелиальных клеток, макрофагов и нейтрофилов. Сильные окислительные свойства этого иона определяет его место в воспалительных процессах как медиатора токсичности и защита от воздействия этого соединения осуществляется Se-зависимой глутатионпероксидазой, восстанавливающей перекись до нитрит-иона. Кроме того, система антиоксидантной защиты является важным звеном не только в обезвреживании свободных радикалов, но и принимает участие в реакциях многих метаболических процессов [25]. Помимо этого известно, что у пациентов с переломом челюстных костей, мощность антиоксидантной системы значительно снижается.

Таким образом, вышесказанное свидетельствует о важной роли системы ПОЛ-АОЗ в процессе регенерации костной ткани при ее повреждении и развитии воспалительных осложнений. Следовательно, коррекция данного звена патогенеза должно стать неотъемлемой частью комплексного лечения пациентов с переломами челюстных костей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аврунин А.С. Гипотеза о роли клеток остеоцитарного ряда в формировании стабильной морфологической структуры минерального костного матрикса / А.С. Аврунин, Н.В. Корнилов, Ю.Б. Маринин // Морфология. – 2002. – Т. 122. – вып. 6, С. 74-77.
2. Андреев А.А.Динамика компонентов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных с тяжелой сочетанной травмой / А.А. Андреев, В.И. Картавенко// Вопросы мед.химии. – 1998. – Т.44, - №5. – С. 458-493.
3. Артюшкевич А.С. Характер посттравматической регенерации нижней челюсти в зависимости от способа остеосинтеза. /А.С. Артюшкевич, И.А. Швед // Стоматология.- 1998.- Т.77, №1.- С. 12 - 15.
4. Астахова В.С. Оценка показателей репаративного остеогенеза нижней челюсти и крыла подвздошной кости у человека / В.С. Астахова, В.М. Панченко.// Український Медичный Часопис. – 2002.- №3(29). – V/VI. С.136 – 141.
5. Бабина О.А. Источники активных форм кислорода в тканях ротовой полости в норме и патологии./ О.А. Бабина, В.В. Бондаренко, М.А. Гранько, Л.М. Саяпина и др.// Стоматология. – 1999. - №5. С. 9-11.
6. Баскевич М.Я. Актуальные вопросы регенерации, остеорепарации и лечения переломов. / М.Я. Баскевич. М., - 1992. - 124с.
7. Бердюк И.В.. Профилактика и лечение воспалительных осложнений при переломах нижней челюсти / И.В. Бердюк , А.Н. Цыганюк // Вісник стоматології . - 2005. - №2. - С. 52-53.
8. Бобырев В.Н. Экспериментальные и клинические основы применения антиоксидантов как средств лечения и профилактики пародонтита / В.Н. Бобырев, Н.В. Розколупа, Т.П. Скрипникова // Стоматология. – 1994. - №3. – С. 11-18.
9. Гололобов В.Г. Регенерация костной ткани при заживлении огнестрельных переломов. / В.Г. Гололобов. – Спб.: Петербург – XXI век, 1997. – 160 с
10. Гришин П. О. Состояние микроциркуляции у больных с переломами нижней челюсти и легкой черепно-мозговой травмой (клинико-эксперим. исследование): Автореф.дис... канд.мед.наук : 14.00.21. Казань, 2002. - 20с.
11. Данилов Р.К. Гистогенез и регенерация тканей. /Р.К Данилов, Б.А. Григорян, И.А. Одинцова //Морфология.- 1996.- Т.109, №1.- С. 110 – 111.

12. Дубинина Е.Е. Активные формы кислорода и их роль в развитии оксидативного стресса / Е.Е. Дубинина // Фундаментальные и прикладные аспекты современной биохимии : Труды науч. конф., посвященной 100-летию кафедры биохимии СПбГМУ им. Акад. И.П. Павлова, 15-17 октября 1998., СПб. – 1998. – Т. 2. – С. 386-398.
13. Дынин И.И. Способ реабилитации больных при переломах нижней челюсти с нарушением регионарного кровообращения / И.И. Дынин. // Основные стоматологические заболевания, их лечение и профилактика на Европейском Севере (новые технологии). – Архангельск, 1996. – С.60-62.
14. Зборовская И.А. Антиоксидантная система организма и ее значение в метаболизме. Клинические аспекты / И.А. Зборовская, М.В. Банникова // Вест. РАМН. - 1995. - N.6. - С. 53-60.
15. Зенков Н.К. Фенольные биоантиоксиданты / Н.К Зенков, Н.В. Кандалинцева, В.З. Ланкин и соавт. // Новосибирск : СО РАМН, 2003. – 328 с
16. Козлова М.В. Оптимизация репаративной регенерации у больных с переломами нижней челюсти селеном. – автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.21 /М.В. Козлова. – Омск, 1992. – 24 с.
17. Лаврищева Г.И. Вопросы репаративной регенерации костной ткани / Г.И. Лаврищева, Г.П. Горохова // Стоматология. – 2003. - №3. С. 65 – 68.
18. Ланкин В.З. Регуляция антиоксидантной функции селенсодержащей глутатионпероксидазы и неселеновой глутатион-S-трансферазы свободными ненасыщенными жирными кислотами / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Т.Н. Бондарь // Второй съезд биохимического общества РАН. - М., 19 - 23 мая 1997. – Пущино. - 1997. - Ч.1. - С. 41-42.
19. Особенности заживления костных дефектов нижней челюсти и течения перифокальной воспалительной реакции в условиях применения антиоксиданта тиофана / А.С.Агеев и др. // Материалы II съезда Российского общества патологоанатомов - Москва, 2006. – Т. I. - С. 60 -63.
20. Петрович Ю.А. Резидуальный индекс слюны для оценки влияния антиоксидантов на баланс свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты при воспалении тканей ротовой полости/Ю.А. Петрович, Т.В. Сухова //Патфизиол. и экспер. терапия, 2001.- №3.- С.16-17.
21. Петрович Ю.А. Метаболизм меченного цитрата при переломе и нарушении иннервации кости/ Ю.А. Петрович, Р.П. Подорожная, С.М. Киченко //Бюлл экспер биол 2003, - № 136. – С.96-99.
22. Пустовалова Л.М. Практикум по биохимии / Л.М. Пустовалова. – Ростов н/Д : изд-во Феникс, 1999. - С. 199-201.

23. Регуляция остеогенеза и иммуногенеза репаративных процессов / К.Д. Жоголев [и др]. – Новосибирск. - 2003. - 136 с.
24. Сахаров А.В. Перспективы использования антиоксиданта тиофана в челюстно-лицевой хирургии./ А.В. Сахаров, А.Е. Просенко, А.С. Агеев // Сб. трудов 4-й национальной научно-практической конференции с международным участием «Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека». – Смоленск, 2005. – С. 306 – 307.
25. Терехина Н.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная система. (Теория, клиническое применение, методы)./ Н.А. Терехина, Ю.А. Петрович. - Пермь, – 1992.- 34с.
26. Тутельян В.А. Селен в организме человека: метаболизм, антиоксидантные свойства, роль в канцерогенезе / В.А. Тутельян, В.А. Княжев. - М.: Издательство РАМН, 2002. - 224 с
27. Федотов С.Н. Проявления травматической болезни при переломах челюстей/ С.Н. Федотов, В.А. Лызганов, Т.Е. Райхер, И.О. Авдышоев // Экология человека. – Архангельск, 2006.- 4/2.-С 250.
28. Шехтер А.Б. Воспаление, адаптивная регенерация и дисрегенерация (анализ межклеточных взаимодействий) /А.Б. Шехтер // Арх. пат.-1991.-№7.-С.7-10.
29. Хасанов А.И. Значение уровня продуктов перекисного окисления липидов для прогнозирования травматического остеомиелита нижней челюсти./ А.И. Хасанов, Ш.Ю. Абдулавев// Стоматология. – 2002. - №2. – С. 27-29.
30. Швырков М.Б. Неогнестрельные переломы челюстей/ М.Б. Швырков. – Москва, М., - 1999. – 294 с.
31. Федотов С.Н. Клинико-рентгенологические и функциональные показатели при переломах нижней челюсти с коррекцией питания / С.Н. Федотов, Т.Е. Райхер // Актуальные проблемы стоматологии и профилактики стоматологических заболеваний. – Архангельск, 2000. – С. 75-77.
32. Шанин Ю.Н. Антиоксидантная терапия в клинической практике/ Ю.Н. Шанин, В.Ю. Шанин, Е.В. Зиновьев.- Спб.: Элби-СПб –XXI век, - 2003. –122 с.
33. Якобсон Г.С. Содержание селена и антиоксидантная активность крови у крыс с наследственной артериальной гипертензией в динамике экспериментального инфаркта миокарда / Г.С. Якобсон, А.Р. Антонов, А.В. Головатюк // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2001. - Т. 132, №1. - С. 38-41.
34. Cillo J.E Jr. Treatment of patients with double unilateral fractures of the mandible./ J.E. Cillo Jr, E. Ellis // J Oral Maxillofac Surg. Aug 2007. - 65(8):1461-9.

35. Effects of organic selenium compound on the of glutathione peroxidase and superoxide dismutase in selected mouse tissues / I. Musik, E. Starostawska, K. Pasternak // Bull. Vet. Inst. Pulawy. – 2003. - Vol. 47, N. 2. – P. 567-573.
36. Gladyshev V.N. Selenocysteine-containing proteins in mammals / V.N. Gladyshev, D.L. Hatfield // J. Biomed. Sc. – 1999. – Vol. 6 (3), P.151-160.
37. Flohe L. Selenium in peroxide metabolism / L. Flohe // Med. Klin.- 1997. – V.92, № 3. - P. 5-7.
38. Rayman M.P. The importance of selenium in human health./ M.P. Rayman// Lancet. – 2000. – Vol. 356:233 – P.41.
39. Study of free radical peroxidation processes in urine by enhanced chemiluminescence / Pavlova L., Lilova M., Savov V. // Dep. Atomic Phys., Med. Univ., Sofia. – 2002. – N. 95. – P. 57-69.
40. Tariq M. Protective effect of selenium and vitamin E on experimentally induced gastric mucosal injury in rats / M. Tariq, A.A. Moutaery // Selenium in Biologi and Medicine : 6th Int. Symp. - August, 18-22, 1996. - Chinese Hall of Sc. and Technolog. Beijing (China). - 1996. - P. 94.
41. The observation of clinic effect of a trace element balance salt / B. Zhong, H. Wang, H. Zou, X. Zhong // Trace Elem. and Food Chain.2th Int. Symp. - Nov., 12-15, 1998. - Wuhan (China). - P. 157.
42. Tsentilo T.D. State of nucleic acids in periodontal tissue in periodontosis and periodontitis / T.D. Tsentilo // Lik Sprava - 2003. - Jan-Feb (1). - P. 93-95.