

УДК: 616.314.17 - 008.1:616.379 - 008.64: 577.121.7

Роль окислительного стресса в патогенезе заболеваний пародонта у больных сахарным диабетом 2 ТИПА (обзор литературы)

С.И. Жадько, Е.Н. Овчаренко, А.Н. Овчаренко, О.Л. Ирза, О.М. Лавровская, Е.В. Шишова, Е.А. Крылова

The role of oxidative stress in pathogenesis of parodontal diseases in patients with type 2 diabetes mellitus (literature review)

S.I. Zhadko, E.N. Ovcharenko, A.N. Ovcharenko, O.L. Irza, O.M. Lavrovskaya, E.V. Shishova, E.A. Krylova

ГУ "Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского", г. Симферополь.

Ключевые слова: сахарный диабет, свободнорадикальное окисление

Сахарный диабет остается одной из важных медико-социальных проблем здравоохранения практически всех стран мира. Распространенность данной патологии в промышленно-развитых странах имеет тенденцию к увеличению в основном за счет прироста больных, страдающих сахарным диабетом (СД) 2 типа [1]. Большая социальная значимость СД состоит в том, что он приводит к ранней инвалидизации и летальности, что обусловлено наличием сосудистых осложнений: микроангиопатий и макроангиопатий.

Еще в 1987 г S. Wolf и соавт. одними из первых показали, что главная роль в развитии сосудистых осложнений диабета принадлежит неферментативному аутоокислительному гликозилированию и окислительному стрессу, вызванному нарушением углеводного обмена. Указанные нарушения способствуют усилению процессов перекисидации липидов и изменению качественных характеристик липопротеидов [2]. Модифицированные липопротеиды также участвуют в процессах повреждения эндоте-

лиальных клеток, способствуя развитию микроангиопатий.

Установлено, что в процессе усиления окислительного стресса при СД участвует не только гипергликемия, но и гиперинсулинемия. Доказано, что хроническая гипергликемия посредством повышения интенсивности аутоокисления глюкозы увеличивает образование свободных радикалов, усиливая процессы гликозилирования, приводит к избыточному образованию окисленных белков [2]. Свободнорадикальное окисление (СРО) липидов является неотъемлемой частью многих жизненно важных процессов и представляет собой цепную реакцию. Основная роль в иницировании перекисных реакций принадлежит активным формам кислорода [3]. Избыточное образование продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оказывает повреждающее действие на уровне клеток, и их ци-
^{195006, Украина, Симферополь, Крым, бульв. Ленина 5/7, e-mail office@csmu.strace.net}

тотоксичность связана с повреждением клеточных мембран [3]. Таким образом, при СД окислительный стресс сопровождается повышенным образованием свободных радикалов, которые, взаимодействуя с липидами, углеводами и аминокислотами образуют продукты первичного окисления и реактивные карбонильные интермедиаты (карбонильный стресс).

Гипергликемия является причиной гликозилирования белков и накопления продуктов конечного гликозилирования, которые являются первичным инициирующим моментом, приводящим к каскаду последовательных процессов в стенке сосуда и влекут за собой морфологические и структурные изменения [4]. Сосудистая стенка представляет наиболее уязвимый объект индуцирования СРО липидов, что обусловлено высоким уровнем кислорода в крови и низкой его утилизацией. Возможный механизм воздействия интермедиантов СРО на структуры сосудистой стенки при диабетических ангиопатиях можно представить следующим образом: активные формы кислорода и перекиси воздействуют на эндотелий сосудов, вызывая его десквамацию. В образующиеся дефекты проникают компоненты плазмы, в том числе и атерогенные фракции липопротеидов [4]. Одновременно свободные радикалы атакуют эластические и коллагеновые волокна сосудистой стенки, вызывая образование поперечных "сшивок", деструкцию и фрагментацию. Вследствие воздействия протеаз и лизосомальных ферментов возникают отек (преимущественно в мелких сосудах) и утолщения базальной мембраны в магистральных сосудах [4]. Клинические наблюдения подтвердили усиление СРО липидов у больных СД 2 типа [5]. Показано резкое увеличение уровня продуктов аутоокисления у больных с данной патологией, коррелирующее с тяжестью сосудистых осложнений [6]. Индукция аутоокисления при СД 2 типа с сосудистыми осложнениями может быть обусловлена несколькими причинами. По данным [7], одной из причин увеличения продуктов аутоокисления у больных СД может быть нарушение функционирования антиоксидантной ферментативной защиты. Дефицит инсулина, имеющийся у такой категории больных, приводит к снижению активности пентозного цикла, являющегося основным источником восстановительных компонентов, и тем самым к снижению антирадикального звена системы антиоксидантной защиты. М.Ф. Тымочко и соавт. [8] считают, что повышение уровня триглицеридов у больных СД 2 типа и изменение липидного состава мембран способствует нарушению метаболизма, снижению антиоксидантной функции, усилению СРО, что в конечном итоге и приводит к повреждению мембранных структур при СД 2 типа.

Таким образом, компенсаторная гиперинсулинемия и гипергликемия вовлечены в процесс ремоделирования сосудов и ответственны за комплекс патологических реакций: развитие эндотелиальной дисфункции, дислипидемии, запуск неферментативного гликозилирования и окислительной

модификации липопротеидов низкой плотности, повышающей их атерогенность, а также нарушение реологических свойств крови [9].

Микроциркуляторное русло пародонта, являясь активной зоной гемодинамики организма, при СД подвергается патологическим изменениям раньше и чаще, чем сосуды в других органах. У больных СД 2 типа имеются значительные нарушения микроциркуляции в тканях пародонта [5,10]. Даже при клиническом благополучии пародонта (т. е. при отсутствии выраженных признаков воспаления) морфологическое и гистохимическое исследования выявляют васкулярные изменения (микроангиопатии, редукция микроциркуляторного русла) [11]. Некоторые авторы [12] отмечают, что у 60-70% больных СД наблюдаются заболевания пародонта, а у 8-12% больных пародонтитом – СД.

Микроангиопатии, поражающие сосуды пародонта при СД 2 типа, обуславливают усиление резорбтивных процессов в кости, а утолщение базальной мембраны микрососудов затрудняет поступление микроэлементов и диффузию кислорода в ткани пародонта, что на фоне имеющихся метаболических нарушений еще больше угнетает репаративные процессы в кости и слизистой оболочке полости рта [5]. Морфологические исследования биоптата десны у лиц со скрытой формой СД дали основание Т.И. Лемецкой (1988) утверждать, что имеет место особая самостоятельная форма заболевания, названная ею «пародонтолиз диабетический», так как патологические изменения в тканях пародонта носят первичный дистрофический характер вследствие специфической диабетической ангиопатии, плазморрагии стенок сосудов с развитием в них склероза и гиалиноза. В таких условиях вторично развивающееся воспаление протекает очень тяжело и быстро приводит к деструкции пародонтального комплекса [13]. В костной ткани также происходят первично-дистрофические изменения (замедление обновления костных структур, нарушение структуры остеонов, резко выраженное остеокластическое рассасывание) [11]. По-видимому, нарушение углеводного обмена, связанное с дефицитом гликозаминогликанов, способствует быстрой дезорганизации соединительной ткани. Сохранение биомеханических и физиологических особенностей соединительной ткани во многом определяется поддержанием баланса между процессами биосинтеза и деградацией коллагенов и протеогликанов. При СД 2 типа вследствие неспособности клеток захватывать глюкозу из плазмы крови нарушается процесс внутриклеточного гликозилирования проколлагеновых а-цепей. При попадании проколлагена во внутриклеточное пространство углеводы присоединяются неферментативным путем, что также нарушает структуру коллагеновых фибрилл и неколлагеновых белков [14]. По данным [15], у больных СД 2 типа в тканях пародонта определяется патологическое увеличение активности коллагеназ, матриксных металлопротеиназ, снижение синтеза

коллагена и гликозамингликанов, а также метаболические нарушения в фибробластах. Выявлено, что именно нарушения углеводного обмена вызвали увеличение уровня коллагена в десне. Данное исследование подтвердило и теорию о том, что при взаимодействии окислителей с потенциально пародонтопатогенными бактериальными протеазами происходит активация тканеразрушающих нейтрофилов и матриксных протеиназ. А у пациентов с СД 2 типа и плохим метаболическим контролем определяется повышенная активность матриксных металлопротеиназ как в самой десне, так и в десневой жидкости [15].

На фоне уже имеющихся нарушений транскпиллярного обмена, повышенной проницаемости соединительнотканых структур микрофлора десневой борозды (ее эндотоксины, ферменты) вызывает воспалительно-деструктивные изменения пародонта, а вторично возникающая перегрузка пародонтальных тканей еще в большей степени усугубляет вышеуказанный патологический процесс [15]. Исследования, посвященные этой проблеме, должны быть направлены на повышение эффективности профилактических и лечебных мероприятий по стоматологической реабилитации такой категории больных.

Следует отметить, что на данный момент не существует единых подходов к терапевтической тактике, направленной на предотвращение или замедление развития диабетических сосудистых осложнений и инсулиновой недостаточности у больных СД 2 типа. Как показали многочисленные исследования, для уменьшения риска сосудистых осложнений при СД 2 типа, необходимым условием является достижение и поддержание компенсации углеводного обмена. В условиях компенсации углеводного обмена может уменьшаться воздействие «глюкозотоксичности» на инсулярный аппарат и снижаться выраженность окислительного стресса, за счет уменьшения продукции свободных радикалов, образующихся в процессе аутоокисления глюкозы. Однако есть данные, подтверждающие эффективность применения антиоксидантных препаратов, способных ингибировать процессы свободнорадикального окисления при СД [16,17,18].

Тиотриазолин является отечественным препаратом, проявляющим антиоксидантные, мембраностабилизирующие, противоишемические, противовоспалительные, иммуномодулирующие и анаболические свойства [19]. Тиотриазолин содержит в своей структуре тиоловую группу. Благодаря ее высоким восстановительным свойствам препарат переводит свободные радикалы в неактивное состояние и предупреждает иницирование активных форм кислорода путем реактивации антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы [20,21].

Это способствует более эффективному расходованию неферментативного антиоксиданта токоферола (витамина Е). В результате структура и функ-

ции клеток остаются сохранными [19].

Тиотриазолин повышает компенсаторную активность анаэробного гликолиза, стимулирует процессы окисления в цикле Кребса с сохранением резервов АТФ, оказывает фибринолитическое действие, нормализует скорость оседания эритроцитов, увеличивает содержание гемоглобина [19]. В условиях ишемии тиотриазолин существенно увеличивает уровень РНК, стимулирует процессы синтеза протеина, что указывает на иницирование реакций адаптации в клетках, которые обеспечивают перестройку метаболизма в тканях при гипоксии [21]. Таким образом, механизм антиоксидантного действия тиотриазолина состоит в следующем: уменьшая концентрацию активных форм кислорода как за счет прямого взаимодействия, так и за счет торможения путей их образования, тиотриазолин снижает степень окислительной модификации белковых структур (антиоксидантных ферментов, рецепторов, ферментов энергетических реакций), способствует усилению синтеза белков транспортной системы, антиоксидантных ферментов, что повышает резистентность клетки к влиянию экстремальных факторов.

Подводя итоги, следует отметить, что использование антиоксидантной терапии в комплексном лечении пациентов с СД 2 типа является патогенетически оправданным и обоснованным, а объективная оценка характера и степени СРО и его коррекция может открыть новые перспективы лечения и профилактики заболеваний пародонта у больных СД 2 типа.

Литература

1. Балаболкин М.И. Состояние и перспективы борьбы с сахарным диабетом / Проблемы эндокринологии. — 1997. — Т.43, №6. — С.3-9.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета. / Проблемы эндокринологии. — 2000. — Т.46, №6. — С.29-34.
3. Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б. Активированные кислородные метаболиты в биологических системах. / Успехи современной биологии. — 1993. — Т.113, №3 — С. 286-296.
4. Бобьрева Л.Е. Свободнорадикальное окисление, антиоксиданты и диабетические ангиопатии / Проблемы эндокринологии. — 1996. — Т.42, № 6. — С. 14-20.
5. Григорян К.Р., Барф Г.М. и соавт. Современные аспекты патогенеза пародонтита у больных сахарным диабетом / Сахарный диабет. — 2006 г. — №2 — С.64-68.
6. Панкратов М.А., Пирожков С.В. и соавт. Окислительный стресс у больных сахарным диабетом типа 2 с различной длительностью заболевания и разной степенью компенсации углеводного обмена / Сахарный диабет. — 2006 г. — №2. — С.12-15.
7. Oci H., Stroh W., Burton S. / Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol. — 1982. — Vol.38. — P.453-459.
8. Павловский М. П., Бойко Н. П., Тымочко М. Ф. и др. Особенности перекисного окисления липидов у больных сахарным диабетом до и после лечения методом трансплантации культур островковых клеток поджелудочных желез плодов человека / Проблемы эндокринологии — 1989. — № 3. — С. 26 — 29.
9. Ерохина. Е.Н. Роль инсулинорезистентности в развитии макрососудистых осложнений сахарного диабета 2 типа и пути ее коррекции / Автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.03 "Эндокринология". — Москва, 2008 г. — 116с.
10. Есаян А.Е. Роль местного лечения пародонтита в регуляции кислотно-основного равновесия в полости рта при сопутствующем сахарном диабете 2 типа / Вісник стоматології — 2009. — №3. — С.33-39.
11. Цепов А.М. Особенности патогенеза воспалительных заболеваний пародонтита и врачебной тактики при сахарном диабете / Пародонтоло-

гия.- 2002. – № 3 (24). – С. 15-22.

12. Суковач О. Г. Патологическое обоснование применения комплексной антиоксидантной терапии при воспалении слизистой оболочки полости рта у больных сахарным диабетом II типа и атеросклерозом / Дис.канд.мед.наук: спец. 14.00.16 «Патологическая физиология» - Ростов-на-Дону, 2008.- 157 с.

13. Александров Е.П. Течение кариеза и заболеваний пародонта при сахарном диабете / Медико-соціальні проблеми сім'ї.- 2011-Т.16, №1 -С.129-132.

14. Вавилова Т.П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта / Москва, 2008 г.- С. 9-40

15. Барер Г.М. Пародонтит у больных сахарным диабетом 1 типа (обзор литературы) / Пародонтология. – 2006- №2(39).-С.6-10.

16. Антонова К. В. Влияние антиоксидантной терапии на показатели окислительного стресса, чувствительность к инсулину и секреторную активность инсулярного аппарата при сахарном диабете типа 2 / Автореф.дис... канд. мед. наук: спец. 14.00.03” Эндокринология “- М., 2008. –133с.

17. Елисеева О.П., Тымочко М.Ф. и соавт. Стратегія і тактика антиоксидантного захисту в клініці внутрішніх хвороб / Український медичний часопис -2003.- №3 (35) –С. 92-98.

18. Герелюк В.П. Роль ліпідних медіаторів у перебігу генералізованого пародонтиту та ефективність їх корекції в комплексному лікуванні / Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Івано-Франківськ, 2001. – 36 с.

19. Борисенко А.В., Черкасова О.В. Механизм действия и фармакологические свойства тиотриазолина и его комбинированных лекарственных форм / Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т.12, №5.- С.155-158.

20. Дунаев В.В., Беленичев П.Ф., Мазур П.А., Стец В.Р. Фармако-биохимические аспекты противовоспалительного действия препарата «Тиотриазолин» в условиях эксперимента / Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2002. – Вип. 8. – С. 73–81.

21. Мазур П.А., Волошин Н.А., Чекман П.С. Тиотриазолин / Львов: Наутилус, 2005. — 156 с.

Роль окислительного стресса в патогенезе заболеваний пародонта у больных сахарным диабетом 2 типа (обзор литературы)

С.И. Жадько, Е.Н. Овчаренко, А.Н. Овчаренко, О.Л. Ирза, О.М. Лавровская, Е.В. Шишова, Е.А. Крылова

В статье анализируются данные литературы, подтверждающие единство системных механизмов патогенеза при сочетании сахарного диабета 2 типа с генерализованным пародонтитом. Представлены доказательства патогенетической роли процессов свободнорадикального окисления в развитии микроангиопатий и воспалительно-деструктивных поражений пародонта у больных сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, свободнорадикальное окисление.

Роль окисляющего стрессу в патогенезі захворювань пародонту у хворих на цукровий діабет 2 типу (огляд літератури)

С.І. Жадько, О.М. Овчаренко, А.М. Овчаренко, О.Л. Ирза, О.М. Лавровська, О.В. Шишова, О.О. Крылова.

У статті аналізуються дані літератури, що підтверджують єдність системних механізмів

патогенезу при поєднанні цукрового діабету 2 типу з генералізованим пародонтитом. Представлені докази патогенетичної ролі процесів вільнорадикального окислення у розвитку мікроангіопатій і запально-деструктивних уражень пародонту у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Ключові слова: цукровий діабет, вільнорадикальне окислення.

The role of oxidative stress in pathogenesis of parodontal diseases in patients with type 2 diabetes mellitus (literature review)

S.I. Zhadko, E.N. Ovcharenko, A.N. Ovcharenko, O.L. Irza, O.M. Lavrovskaya, E.V. Shishova, E.A. Krylova.

In the article the literature data is analysed confirming the unity of system mechanisms of pathogenesis in combination of type 2 diabetes mellitus with generalized parodontitis. Evidence of pathogenetic role of processes of free-radical oxidation in the development of microangiopathies and inflammatory-destructive damage of parodontium in patients with type 2 diabetes is presented.

Diabetes mellitus is one of most serious health care problems in many countries of the world. Prevalence of this pathology has a tendency to increase mainly due to the increase of patients sufferings from type 2 diabetes mellitus (DM). Social significance of DM consists in the fact that it results in early disability and lethality which is due to presence of vascular complications: micro- and macroangiopathies. The major role in development of vascular complications of diabetes belongs to nonfermentative autoxidative glycosylation and oxidative stress that contribute to intensification of processes of lipid peroxidation and change of qualitative characteristics of lipoproteins [2]. It was proved that at chronic hyperglycemia the increase of intensity of glucose autoxidation occurs, the formation of free radicals increases [2,3]. Thus, at DM the oxidative stress is accompanied by the increased formation of free radicals, which interacting with lipids, carbohydrates and amino acids form the products of primary oxidation. A vascular wall presents the most vulnerable object of induction of FRO (free-radical oxidation) of lipids. The active forms of oxygen and peroxide affect the endothelium of vessels, causing its desquamation. The components of plasma get into the appearing defects [4]. Free radicals attack the elastic and collagen fibres of the vascular wall causing the formation of cross-links, destruction and fragmentation. Clinical observations confirmed the intensification of FRO of lipids in patients with type 2 DM. [5,6]. The microcirculatory bloodstream of parodontium at MD is exposed to the pathological changes earlier and more frequently than vessels in other organs [5,10]. It is marked that 60-70% of patients with DM have the diseases of parodontium.

Microangiopathies affecting the vessels of parodontium at type 2 DM cause intensification of resorptive processes in a bone [5]. The disturbance of carbohydrate exchange contributes to rapid disorganization of connective tissue. At type 2 DM the process of intracellular glycosylation of procollagen α -chains is disturbed, the structure of collagen fibrils and noncollagen albumins [14] changes, the pathological increase of collagenase and matrix metalloproteinase activity and decrease of collagen and glycosaminoglycan synthesis are determined. [15]. For the second time occurring overload of parodontal tissues aggravates the above-mentioned pathological process to a great extent [15].

At present there is no uniform approach to therapeutic tactics for prevention of development of diabetic vascular complications in patients with type 2 DM. However, there is data confirming the efficacy of application of antioxidative preparations which are able to inhibit the processes of free-radical oxidation at DM [16,17,18].

Tiotriazolin is a native preparation having antioxidative, membrane-stabilizing, anti-ischemic, antiinflammatory, immunomodulatory and anabolic properties [19], instrumental in reactivation of antioxidative enzymes — superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase [20,21]. Diminishing the concentration of active forms of oxygen, Tiotriazolin reduces the degree of oxidizing modification of albuminous structures, providing intensification of synthesis of albumins of transport system, antioxidative enzymes, that increases cell resistance to the effect of extreme factors.

To make the conclusion, it should be noted that the use of antioxidative therapy in complex treatment of patients with type 2 DM is pathogenetically justified and grounded, and the objective estimation of character and degree of FRO and its correction can open the new perspectives of treatment and prophylaxis of parodontal diseases in patients with type 2 DM.

Keywords: diabetes mellitus, free-radical oxidation.