

**А.В.Шумский, зав. кафедрой стоматологии, профессор, д.м.н.**

Самарский медицинский институт «РЕАВИЗ»

Кафедра стоматологии

**В.А. Железняк, старший преподаватель**

Самарский военно-медицинский институт

Кафедра челюстно-лицевой хирургии и стоматологии

## **АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ МЕКСИДОЛОМ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ КАНДИДОЗА ПОЛОСТИ РТА**

Важным инициальным фактором развития кандидоза является адгезия грибов рода *Candida* к эпителиальной клетке [1, 2, 4, 10].

В настоящее время известно большое количество веществ со свойствами свободных радикалов (СР), играющих определенные роли в обменных процессах [11, 12]. Свободные радикалы – разнообразные по природе вещества, характеризующиеся одним общим признаком – наличием в одном из атомов неспаренного электрона. Такое состояние вещества является неустойчивым, и свободные радикалы стремятся превратиться в стабильные продукты путем спаривания свободного электрона [6]. Наиболее известные и значимые – это активные формы кислорода (АФК): супероксиданион-радикал ( $O_2^-$ ); гидроксильный радикал ( $HO\cdot$ ); перекись водорода ( $H_2O_2$ ), синглетный кислород ( $^1O_2$ ) [12].

Регулируемая интенсивность АФК является физиологическим метаболическим процессом. Под их влиянием происходят процессы обновления фосфолипидов, регулируется проницаемость клеточных мембран. Они активируют мембранные белки, иммуноглобулины, ферменты. Деятельность СР оказывает влияние на процессы клеточного деления и окислительного фосфолирирования. Продукты свободно-радикальных реакций и перекисного окисления липидов участвуют в биосинтезе прогестерона, стероидных и тиреоидных гормонов, лейкотриенов, протромбина. Кроме того, метаболиты кислорода важные компоненты реакций клеточного и гуморального иммунитета [5, 12].

Чрезмерная активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) провоцирует образование избыточного количества свободных радикалов. Стабильность и устойчивость мембран эпителиальной клетки зависит от сбалансированности процессов свободно-радикального окисления (СРО) [3, 12]. Перекисный взрыв приводит к деструкции мембраны эпителиальных клеток, тем самым, оптимизируя адгезию микроорганизмов на клетку. В тоже время при наличии грибковой флоры в полости рта отмечаются выраженные сдвиги перекисного окисления липидов. Активно взаимодействуя с фосфолипидами клеточных мембран, они меняют конформацию биомолекул и снижают текучесть мембран, а, следовательно, устойчивость клетки к натиску повреждающих факторов, в том числе и к воздействию грибов *Candida*. Кроме того, необходимо отметить, что сбой сбалансированной системы ПОЛ может запустить цепную реакцию образования активных форм кислорода, что существенно усугубляет течение возникшей патологии.

Но, благоприятным является тот факт, что в организме существуют механизмы, контролирующие образование свободных радикалов и регулирующие процессы ПОЛ, в комплексе они составляют его антиоксидантную защиту (АОЗ). Антиоксиданты выступают в качестве протекторов и ингибиторов патологических реакций, способствуют торможению деструктивных процессов, замедляют старение и гибель клетки. Физиологическая антиоксидантная система представляет собой совокупную иерархию защитных механизмов клеток [9, 12].

Антиоксиданты разрывают цепи молекул при реакциях свободнорадикального окисления и разрушают молекулы перекисей. К числу ферментных антиоксидантов относятся супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза, находящиеся в клеточных структурах. Неферментные антиоксиданты – витамины Е, К, С, убихинон, триптофан, фенилаланин, церулоплазмин, трансферрин, гаптоглобин, глюкоза, каротиноиды, флавоноиды, блокирующие активность свободных радикалов в крови. Изменения структуры и функции субстратов, на которые действуют

свободные радикалы, зависят, в конечном счете, от соотношения активности свободных радикалов и антиоксидантов [3, 7, 12]. Увеличение коэффициента СРО/АОЗ специфично для окислительного стресса – важного фактора патогенеза многих заболеваний [3, 7, 8].

В современной фармакологии антиоксиданты подразделяются на жирорастворимые и водорастворимые [11]. К жирорастворимым относится один из наиболее мощных антиоксидантов – альфа-токоферол, который играет одну из важнейших ролей в защите основных структурных компонентов биологических мембран – фосфолипидов. Структура молекулы позволяет ему эффективно разрушать большинство активных метаболитов кислорода и обеспечивать антиоксидантную защиту липопротеидов сыворотки крови. Токоферол – единственный липидрастворимый антиоксидант, обрывающий цепи окисления в плазме крови и мембранах эритроцитов человека.

Трудно переоценить значение водорастворимого антиоксиданта – аскорбиновой кислоты, которая снижает уровень супероксиданион-радикала, синглетного кислорода, гидроксильного радикала, перекисного радикала, восстанавливает окисленную форму витамина Е и глутатиона, тем самым возвращая им антиоксидантные свойства [12]

Кроме того, существуют вещества обеспечивающие синтез и активность антиоксидантов. На сегодняшний день наиболее важное значение отводится микроэлементу селену, который обеспечивает биологическую активность всех селен-содержащих антиоксидантных ферментов.

Широко известные препараты со свойствами антигипоксантов в настоящее время применяются в клинической практике. В настоящее время на фармакологическом рынке появился уникальный препарат Мексидол, который разработан российскими учеными НИИ фармакологии РАМН и Институтом биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН. Промышленный выпуск Мексидола начат в 1999 году и за этот короткий период времени препарат доказал свою состоятельность.

Мексидол обладает антиоксидантной, мембранопротекторной, антигипоксической и антистрессорной активностью, а также вазо- и реопротекторным действием. Важно, что Мексидол воздействует практически на все ключевые звенья окислительного стресса. Он не имеет сродства к известным рецепторам, следовательно, диапазон его действия максимален. По химической структуре Мексидол является солью янтарной кислоты и пиридоксина. Такая структура облегчает проникновение сукцината в клетку, реализуя срочный адаптационный механизм. Восстанавливается функционирование цикла Кребса и энергосинтезирующая функция митохондрий, активируется синтез белка и нуклеиновых кислот. Кроме того, антигипоксическое действие препарата обусловлено его собственными свойствами: Мексидол окисляется по энергетически выгодному сукцинооксидазному пути, благодаря этому поддерживается высокий уровень макроэргов. Высокая липофильность Мексидола обеспечивает его селективное защитное действие именно в области биологических мембран [3]. Препарат оказывает влияние на ее физико-химические свойства, увеличивает пластичность мембран, восстанавливает деятельность ионных каналов, способствует процессам регенерации.

Мексидол хорошо зарекомендовал себя и в стоматологии [8]. Кроме лекарственных форм в настоящее время разработана лечебно-профилактическая зубная паста «Mexidol dent», которая в своем составе содержит препарат Мексидол. Она обладает хорошим очищающим эффектом, снижает кровоточивость при чистке зубов, уменьшает отечность десны и обладает выраженными противовоспалительными свойствами, не вызывает аллергических проявлений на слизистой оболочке полости рта. Это обеспечивается антибактериальным эффектом препарата, а также его способностью регулировать обмен веществ и стимулировать процессы регенерации. «Mexidol dent» выпускается в виде нескольких вариантов зубных паст, дополненных различными добавками. Наибольший интерес из имеющихся вариантов при патологии слизистой оболочки полости рта, представляет зубная

паста «Mexidol dent Fito», содержащая фитонциды хвои пихты и экстракт подорожника. Хвоя пихты усиливает антибактериальное действие зубной пасты, а экстракт подорожника способствует заживлению ран слизистой оболочки и уменьшает кровоточивость десен. Кроме того, предлагается удобный в применении ополаскиватель «Mexidol dent», обеспечивающий антисептическое и противовоспалительное действие, улучшающий кровоснабжение тканей, нормализующий обмен веществ в тканях, стимулирующий регенерацию эпителия полости рта и повышающий местный иммунитет [14].

Нами было обследовано и проведено лечение 52 пациентов (мужчины и женщины в возрасте от 26 до 68 лет) страдающих кандидозом полости рта, в основном хронической гиперпластической формой. Всем больным проводилась общая и местная фунгицидная терапия (дифлюкан – 50 мг 1 раз в день № 5; полоскания полости рта раствором Гексорала).

С целью иммунокоррекции и мембранопротекции нами апробирован Мексидол у 27 пациентов. Больные основной группы помимо общей и местной фунгицидной терапии получали Мексидол по 0,125 2 раза в день и пользовались зубной пастой Мексидол. Курс лечения составил 15 дней.

Контрольная группа составила соответственно 25 пациентов.

До и после лечения, через 15–18 дней оценивался иммунный статус полости рта по содержанию лизоцима, Ig G, sIg A ротовой жидкости. Кроме того, определялся уровень токсинов в ротовой жидкости по концентрации средних молекул [13]. Для оценки нормальных показателей ротовой жидкости нами было проведено обследование 24 здоровых волонтеров.

В основной группе уже на 6–8 день от начала лечения была положительная клиническая динамика: исчезал налет, нормализовалась саливация, а в группе сравнения положительная динамика отмечалась лишь на 10–12 день от начала лечения.

При комплексном лечении кандидоза с применением Мексидола значительно снижалась обсемененность слизистой оболочки полости рта грибами рода *Candida* с  $2694,8 \pm 284,1$  КОЕ до  $496,9 \pm 94,4$  КОЕ ( $p < 0,001$ ). В

группе контроля этот показатель снижается лишь до  $868,3 \pm 101,4$  КОЕ ( $p < 0,001$ ).

Интоксикация при многих воспалительных процессах, в том числе и при кандидозе, связана с накоплением в биологических жидкостях полипептидов, обладающих свойствами эндотоксинов.

У всех пациентов до лечения было повышено содержание средних молекул в слюне до  $0,048 \pm 0,004$  у.е. (при норме  $0,013 \pm 0,003$  у.е.). Уже на 5 день в основной группе этот показатель снижался практически до нормы ( $0,019 \pm 0,006$  у.е.), а в группе контроля до  $0,032 \pm 0,004$  у.е. (рис. 1).

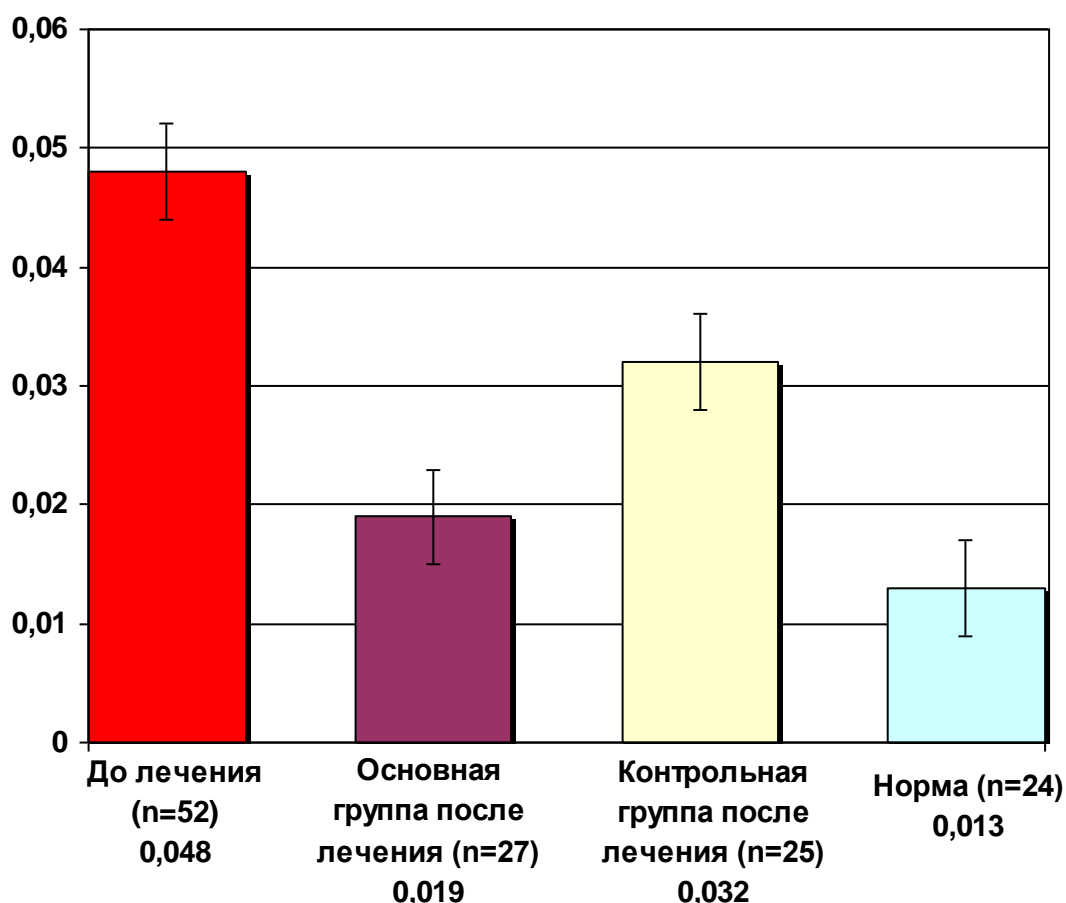


Рис. 1 Уровень содержания средних молекул в ротовой жидкости у больных кандидозом полости рта.

Под влиянием общего и местного влияния Мексидола нормализовались показатели местного иммунитета уже к 15–17 дню. Повышенный уровень лизоцимной активности слюны, увеличение количественного содержания sIg A, Ig G является компенсаторной реакцией, предотвращающей нарушение

иммунореактивности (табл.1). В группе сравнения нормализация показателей местного иммунитета отмечалась на 5-7 дней позже, к 20–24 дню.

**Таблица 1**

Показатели местного иммунитета полости рта у больных кандидозом ( $p < 0,05$ )

	Иммунологические показатели		
	sIg A	Ig G	Лизоцим
До лечения (n=52)	0,41±0,10	0,72±0,04	21,81±3,04
Основная группа после лечения (n=27)	0,64±0,11	0,30±0,12	11,2±2,4
Контрольная группа (n=25)	0,54±0,12	0,36±0,11	51,2±2,2
Норма (n=24)	0,70±0,18	0,24±0,10	10,9±3,68

На основании данного исследования можно утверждать, что Мексидол нормализует бактерицидный и фунгицидный потенциал полости рта и ротовой жидкости.

Кроме того, применение Мексидола в комплексном лечении кандидоза полости рта способствует нормализации показателей местного иммунитета, повышает дезинтоксикационную, элиминирующую функции ротовой жидкости, тем самым, оптимизируя гомеостаз полости рта.

Мексидол является перспективным препаратом в лечении воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта, т.к. обладает не только антиоксидантным, но и иммуномодулирующим действиями. За счет мембранопротектирующего действия, антиоксидант позволяет снизить адгезию эпителиоцитов к грибам рода *Candida* ( $p < 0,001$ ). Мексидол влияет на энергетический метаболизм в клетках, тем самым вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, активацию энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизацию клеточных мембран. Уменьшает вязкость

клеточных мембран, повышая соотношение липид/белок; снижает токсический уровень свободных радикалов, связывает эндо- и экзотоксины и выводит их из организма.

Восстанавливая рецепторную активность иммунокомпетентных клеток, Мексидол оптимизирует иммунный ответ, адекватный синтезу иммуноглобулинов и лизоцима.

Данный препарат может быть рекомендован в комплексном лечении кандидоза полости рта.

### Литература

1. Аравийский Р.А., Горшкова Г.И. Практикум по медицинской микологии. – СПб.: «Интерпресс», 1995. – 40 с.
2. Вишняк Г.Н., Харламова К.Е. Кандидозные поражения полости рта. Лекция. – М.: ЦОЛИУВ, 1989. – 16 с.
3. Кирсанова С. Применение лечебно-профилактических средств «MEXIDOL dent» в стоматологической практике / Dental Tribune. 2007. № 6. С. 9–10.
4. Кунельская В.Я. Микозы в оториноларингологии. – М.: Медицина, 1989. – 320 с.
5. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике. М.: Наука, 1990. – 224 с.
6. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антиоксидантов. Фарминдекс-практик. 2003. С. 85–111.
7. Петрович Ю.А., Сухова Т.В., Лемецкая Т.И. Результаты и перспективы применения мексидола в стоматологии // Стоматология. – 2004. – Т.83.– № 6. С. 17–22.
8. Петрович Ю.А., Сухова Т.В., Лемецкая Т.И., Кузьмина Э.М., Терехина Н.А., Рабинович С.А. Применение препарата Мексидол в стоматологической практике. Учебно-методическое пособие для врачей. – Москва. – 2004. – 65 с.



9. Руководство по иммунофармакологии / Под ред. М.М. Дейла, Дж.К. Формена. – М.: Мир, 1998. – 301 с.
10. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Факторы резистентности и иммунитета при грибковых инфекциях кожи и слизистых оболочек. Иммунология, аллергология, инфектология. 2004. № 1. С. 6–14.
11. Федин А.И., Румянцева С.А., Кузнецов О.Р., Евсеев В.Н. Антиоксидантная и энергопротекторная терапия ишемического инсульта: Методическое пособие. – М., 2004. – 48 с.
12. Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., Зиновьев Е.В. Антиоксидантная терапия в клинической практике. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2003. – 128 с.
13. Шумский А.В. Лимфотропная медикаментозная и иммунокорректирующая терапия в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта. Дис...д.м.н., 1998. – 264 с.
14. Шумский А.В., Железняк В.А. Кандидоз полости рта: Монография.– Самара, 2008. – 199 с., ил.