

УДК 616.366

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ ФТОРХИНОЛОНОВОГО РЯДА С ФЕРМЕНТАМИ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ ПАРОДОНТИТОМ

© 2007 г. О.Ю. Гусева, В.Б. Бородулин, Н.В. Булкина

It has been studied the interaction between monoflorchinolon compounds and enzymes of the oral liquid. It has been obtained that enzymes – lactatedegidrogenase and alkaline phosphatase decrease its activity. Enzyme amylase increase its activity slowly.

В современной стоматологии большое внимание уделяется вопросам заболевания пародонта.

В основе формирования и развития хронических воспалительных процессов в пародонте лежат процессы деструкции костной и соединительной ткани пародонта, обусловленные присутствием микроорганизмов в ротовой полости и ослаблением как местного, так и общего иммунитета организма.

Способность бактерий приобретать устойчивость к высокоактивным антибактериальным препаратам, тяжелое течение воспалительных процессов на фоне иммунодефицитных состояний, рост количества заболеваний с внутриклеточной локализацией возбудителя, плохая переносимость некоторых препаратов больными постоянно стимулируют поиск новых лекарственных средств и новых схем лечения основного заболевания или его осложнений [1].

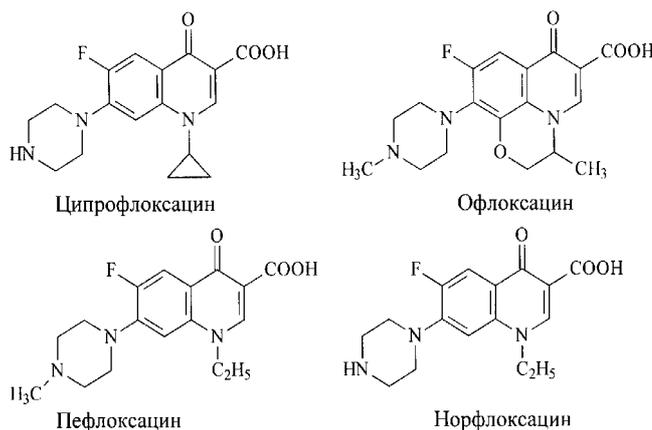
Следует отметить, что присутствие в ротовой полости конструкций из сплавов металлов небезразлично для тканей пародонта [2, 3], поскольку тяжелые металлы оказывают влияние на ферменты ротовой жидкости [4, 5] и способствуют возникновению явлений непереносимости протезов с последующим развитием пародонтитов, опосредованных иммунными нарушениями [6].

Цель работы – изучение действия фторхинолонов – офлоксацина, норфлоксацина, пефлоксацина и ципрофлоксацина на активность ферментов ротовой жидкости здоровых и больных пародонтитом тяжелой степени тяжести.

### Материалы и методы исследования

Использованы четыре препарата из группы монофторхинолонов: ципрофлоксацин (ципробай, «Bayer»), офлоксацин (таривид, «Hoechst»), пефлоксацин (абактал, «Lek»), норфлоксацин (нолицин, «KRKA»). На рисунке представлены химические формулы этих соединений.

Нами обследовано и проведено лечение 40 больных с хроническим пародонтитом тяжелой степени, контрольная группа – 10 чел. без признаков воспалительных явлений в пародонте. Больные пародонтитом разделены на 4 группы по 10 чел. в каждой в зависимости от проводимого лечения с применением четырех видов фторхинолонов. Еще одну группу контроля составили 10 чел., которые получали антибактериальный препарат линкомицин в виде 30% -го раствора



Химические формулы фторхинолоновых препаратов

в количестве 2 мл, которым промывали пародонтальные «карманы» ротовой полости пациентов, проходивших лечение в стоматологической поликлинике. Ципрофлоксацин и офлоксацин пациенты получали в таблетированной форме по 250 мг 2 раза в день в течение недели. Растворами Ципробай и офлоксацина промывали пародонтальные карманы больных пародонтитом один раз в день. Пефлоксацин и норфлоксацин пациенты получали в таблетированной форме по 400 мг 2 раза в день в течение недели. Пефлоксацин применяли для промывания пародонтальных карманов больных пародонтитом. Концентрации препаратов подбирались таким образом, чтобы количество лекарственного средства, поступающего в организм больного или используемого для промывания пародонтальных карманов, было одинаковым независимо от исходной концентрации и составляло 2 мг из расчета на одно промывание. В контрольной группе принимали внутрь препараты и промывали десну растворами фторхинолонов в течение 10 мин с последующей регистрацией ферментативной активности в ротовой жидкости.

### Биохимические методы исследования

Объектом исследования являлась нестимулированная ротовая жидкость, полученная путем сплевывания (2 мл). Она использовалась для определения активности и кинетических параметров ферментов – лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и амилазы. Данная часть исследования проводилась с помощью готового набора химических реа-

гентов и биохимического анализатора «Hospitex», Швейцария. Для получения разведений образцов ротовой жидкости использовали бидистиллированную воду.

ЩФ определяли по методу W. Kubler, 1973. Она катализирует реакцию гидролиза нитрофенилфосфата с образованием эквимольного количества нитрофенола и фосфата. Скорость образования нитрофенола прямо пропорциональна активности ЩФ и измеряется фотометрически при длине волны 405 нм.

Амилазу определяли по методу В.А. Ткачук и соавт., 2002. Использовали колориметрический ферментативный анализ. Субстратом является 4,6-этиленнитрофенил-мальтогептозид. Метод основан на полной переработке всех нитрофенилолигомальтозидов – продуктов амилазной активности. Анализ дает суммарную амилазную активность (все изоферменты).

Активность ЛДГ определяли по методу D. Weissar, 1975. Пируват превращается в лактат с одновременным окислением НАДН. Скорость уменьшения экстинкции при 340 нм, связанная с окислением НАДН, прямо пропорциональна активности ЛДГ в пробе.

Цифровые данные обработаны статистически по методу Стьюдента с определением достоверности различий между отдельными группами. Достоверными считались различия между группами при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследований

В результате проведенных исследований установлено, что при поражении пародонта отмечается увеличение активности ЛДГ и ЩФ ротовой жидкости на фоне резкого снижения активности амилазы (табл. 1). Вероятно, такая ситуация развивается, с одной стороны, в результате активизации бактериальной микрофлоры, содержащей большое количество ЛДГ и ЩФ, а с другой – обусловлена разрушением тканей пародонта и выходом в ротовую жидкость вышеназванных ферментов из клеток соединительной ткани и клеток, участвующих в поддержании структуры зуба – остеокластов и остеобластов.

Снижение активности амилазы обусловлено, по всей видимости, поражением секреторных клеток слюнных желез продуктами жизнедеятельности микроорганизмов. Анаэробные процессы, инициируемые бактериальными клетками, приводят к увеличению концентрации молочной кислоты в ротовой жидкости. В свою очередь, лактат является слабой кислотой, и следовательно, поставляет в раствор ионы водорода, которые закисляют ротовую жидкость, сдвигают рН в кислую сторону, что приводит к снижению активности амилазы, поскольку известно, что активность амилазы проявляется или при нейтральных значениях рН или при слабощелочных.

Фторхинолоновые соединения влияли на активность всех ферментов ротовой жидкости (табл. 2). При этом обнаруживалась закономерность, связанная со структурой фторхинолоновых препаратов. Так, ципрофлоксацин, содержащий циклопропил в хинолоновом цикле, оказывал более выраженное ингибирующее действие на активность ферментов ротовой жидкости. В то же время норфлоксацин, в составе которого имеется только одна этильная группа, проявлял наименее выраженное действие, направленное на подавление

Таблица 1

**Активность ферментов ротовой жидкости в норме и при хроническом генерализованном пародонтите тяжелой степени, Е/л**

| Показатель             | ЛДГ,<br>М±m | ЩФ,<br>М±m | Амилаза,<br>М±m |
|------------------------|-------------|------------|-----------------|
| Интактный пародонт     | 305 ± 7,8   | 22,6 ± 4,5 | 35 ± 5,3        |
| Хронический пародонтит | 376 ± 12,4  | 75 ± 8,3   | 13,4 ± 3,2      |
| p                      | < 0,001     | < 0,001    | < 0,001         |

Таблица 2

**Изменение активности ферментов ротовой жидкости у пациентов с интактным пародонтом при промывании ротовой полости фторхинолоновыми препаратами и линкомицином**

| Препарат       | ЛДГ<br>М±m            | ЩФ<br>М±m            | Амилаза<br>М±m       |
|----------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Ципрофлоксацин | 265 ± 7,5<br>p < 0,02 | 14 ± 1,1<br>p < 0,05 | 22 ± 1,6<br>p < 0,05 |
| Офлоксацин     | 274 ± 6,7<br>p < 0,02 | 16 ± 3,3<br>p < 0,05 | 24 ± 4,1<br>p < 0,05 |
| Пефлоксацин    | 281 ± 4,2<br>p > 0,05 | 18 ± 3,1<br>p > 0,05 | 28 ± 3,2<br>p > 0,05 |
| Норфлоксацин   | 290 ± 3,5<br>p > 0,05 | 21 ± 4,2<br>p > 0,05 | 31 ± 3,7<br>p > 0,05 |
| Линкомицин     | 280 ± 8,3<br>p > 0,05 | 19 ± 2,1<br>p > 0,05 | 29 ± 2,2<br>p > 0,05 |

активности ферментов ротовой жидкости. По своей ингибирующей способности препараты фторхинолонового ряда можно расположить следующим образом по мере уменьшения их ингибирующей способности в отношении ферментов ротовой жидкости: ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин и норфлоксацин. Обращает на себя внимание присутствие в молекулах фторхинолоновых соединений гидрофобных групп различного строения, причем степень гидрофобности данных групп будет напрямую определять способность фторхинолонового препарата подавлять активность ферментов (рис. 1) и формировать ряд, речь о котором шла выше. Снижение активности ферментов можно объяснить подавлением роста бактерий в присутствии препаратов фторхинолонового ряда из-за их липофильности, т. е. способности растворяться в мембранах бактериальных клеток, а следовательно, и лучше проникать в клетки микроорганизмов. Подавление активности амилазы фторхинолонами менее выражено по сравнению с линкомицином, поскольку известно, что фермент амилаза увеличивает свою активность в присутствии ионов хлора. Поскольку молекулы фторхинолоновых соединений содержат в своей структуре ионы фтора, то можно полагать, что фторид-ионы могут оказывать косвенное активирующее действие на фермент амилазу ротовой жидкости.

В результате проведенных исследований установлено также, что в условиях генерализованного пародонтита активность ферментов ЛДГ и ЩФ в ротовой

жидкости снижается в большей мере под действием фторхинолонов по сравнению с активностью ферментов, содержащихся в ротовой жидкости интактного пародонта (табл. 3).

Таблица 3

**Изменение активности ферментов ротовой жидкости у больных хроническим пародонтитом при промывании ротовой полости фторхинолоновыми препаратами и линкомицином**

| Препарат       | ЛДГ,<br>М±m            | ЩФ,<br>М±m            | Амилаза,<br>М±m       |
|----------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Ципрофлоксацин | 296 ± 4,9<br>p < 0,001 | 26 ± 3,1<br>p < 0,001 | 34 ± 3,4<br>p < 0,001 |
| Офлоксацин     | 301 ± 5,6<br>p < 0,001 | 31 ± 6,3<br>p < 0,001 | 31 ± 2,2<br>p < 0,001 |
| Пефлоксацин    | 311 ± 8,4<br>p < 0,05  | 39 ± 4,7<br>p < 0,001 | 29 ± 2,3<br>p < 0,001 |
| Норфлоксацин   | 340 ± 9,4<br>p < 0,05  | 54 ± 2,8<br>p < 0,05  | 24 ± 5,2<br>p < 0,001 |
| Линкомицин     | 314 ± 5,7<br>p < 0,02  | 31 ± 4,2<br>p < 0,02  | 24 ± 4,3<br>p < 0,02  |

В то же время наблюдается повышение активности амилазы, что обусловлено, с одной стороны, подавлением роста бактерий фторхинолонами, а с другой – возможной активизацией самого фермента препаратами этого ряда.

## Литература

1. Шильман А.И. Клинико-лабораторное обоснование оптимизации терапии препаратами фторхинолонового ряда: Дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2004.
2. Дойников А.И., Беляева Л.Г., Костишин И.Д. // Стоматология. 1990. № 1. С. 55–57.
3. Locci P. et al. // J. Biomed. Mater. Res. 2000. Vol. 15. P. 561–568.
4. Гожий А.Г., Сагателян Г.Р., Гожая Л.Д. // Стоматология. 1998. № 3. С. 46–50.
5. Крючина Ю.Г. Влияние металлов платиновой группы на уровень нуклеотидов и активность ферментов углеводного обмена ротовой жидкости у здоровых и больных пародонтитом: Дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2005.
6. Зозуля В.В., Сичкарь В.М., Родя В.Н. // Комплексное лечение и профилактика стоматологических заболеваний. Киев, 1989.