

А. П. Левицкий¹, Т.В. Томилина², Е.П. Ступак³, С.А. Шнайдер⁴, О.И. Аншукова¹

ВЛИЯНИЕ АНТИБИОТИКА ЛИНКОМИЦИНА НА ПРОТЕОЛИЗ В ДЕСНЕ КРЫС

¹ГУ «Институт стоматологии НАМН»,

²Харьковский национальный медицинский университет,

³ВГУУ «Украинская медицинская стоматологическая академия» (г. Полтава),

⁴Одесский национальный медицинский университет

Реферат. А. П. Левицкий, Т. В. Томилина, Е. П. Ступак, С. А. Шнайдер, О. И. Аншукова. **ВЛИЯНИЕ АНТИБИОТИКА ЛИНКОМИЦИНА НА ПРОТЕОЛИЗ В ДЕСНЕ КРЫС.** Введение крысам с питьевой водой линкомицина в дозах 30, 50 или 70 мг/кг в течение 5, 10 или 15 дней вызывает дозозависимую и увеличивающуюся со временем активацию протеолиза. Параллельно в десне снижается содержание растворимых белков, особенно лизоцима (снижение в 3,5 раза). Делается вывод о том, что антибиотикотерапия может способствовать развитию пародонтита, снижать уровень тканевого иммунитета и вызывать процесс рецессии тканей пародонта.

Ключевые слова: антибиотик, десна, протеолиз, белок, лизоцим.

Реферат. А. П. Левицкий, Т. В. Томилина, О. П. Ступак, С. А. Шнайдер, О. И. Аншукова. **ВПЛИВ АНТИБІОТИКА ЛІНКОМІЦИНА НА ПРОТЕОЛІЗ В ЯСНАХ ЩУРІВ.** Уведення щурам з питною водою лінкоміцина в дозах 30, 50 або 70 мг/кг протягом 5, 10 або 15 днів викликає дозозалежну активацію протеоліза, яка збільшується з часом. Паралельно в яснах знижується вміст розчинних білків, особливо лізоцима (зниження у 3,5 раза). Робиться висновок про те, що антибіотикотерапія може сприяти розвитку пародонтиту, знижувати рівень тканинного імунітету і викликати процес рецесії тканин пародонта.

Ключові слова: антибіотик, ясна, протеоліз, білок, лізоцим.

Summary. A. P. Levitsky, T. V. Tomilina, E. P. Stupak, S. A. Shnyder, O. I. Anshukova. **THE INFLUENCE OF THE ANTIBIOTIC LINCOMYCIN ON THE PROTEOLYSIS IN THE GUM OF RATS.** Introduction of rats with the drinking water of lincomycin at the doses 30, 50 or 70 mg/kg during 5, 10 or 15 days causes the dose-dependent and being increased in the course of time activation of proteolysis. In parallel in the gum is reduced the content of the dissoluble proteins, especially lysozyme (decrease in 3,5). Is done the conclusion that the antibiotic therapy can contribute to the development of periodontitis, reduce the level of tissue immunity and cause the process of the recession of the tissues of periodontium.

Key words: antibiotic, gum, proteolysis, protein, lysozyme.

Введение. Побочные эффекты антибиотиков общеизвестны [1, 2]. Кроме гепатотоксического и аллергического действий, значительное место в негативных последствиях антибиотикотерапии занимает развитие дисбиоза (дисбактериоза) [3,4]. Причем в этом случае играет роль не только способность большинства антибиотиков (особенно наиболее сильных) подавлять рост хорошей, пробиотической микрофлоры, но и деструктивное действие ряда антибиотиков на ткани и биополимеры, приводящее к потере их физиологических функций [5].

Целью настоящего исследования стало изучение влияния антибиотика линкомицина на состояние протеолиза в тканях десны крыс. Выбор линкомицина обусловлен его способностью угнетать рост не только патогенных, но и пробиотических видов микробов (бифидо- и лактобактерии) [6], что лежит в основе развития дисбактериоза [7]. Кроме того, активация под влиянием антибиотиков деструктивных процессов в тканях может приводить к разрушению антибактериальных факторов белковой природы (например, иммуноглобулинов, лизоцима и др.).

Материалы и методы исследования. Исследования были проведены на 77 белых крысах линии Вистар (самцы, 1,5 месяца, средняя масса 100 ± 8 г). Из этого числа 63 крысы получали с питьевой водой линкомицин в дозах 30, 50 или 70 мг/кг живой массы в течение 5, 10 или 15 дней, учитывая суточное потребление питьевой воды и живую массу животных. Использовали препарат «Линкомицин-Здоровье» в ампулах, 300 мг/мл, производства ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье» (г. Харьков, Украина). В соответствии с международными требованиями [8], умерщвление животных осуществляли под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) на следующий день после последнего по сроку введения антибиотика путем тотального кровопускания из сердца. Иссекали десну и хранили до исследования при -30 °С. Биохимические исследования десны осуществляли, используя надосадочную жидкость, полученную после центрифугирования гомогената (20 мг/мл 0,05 М трис-НСI-буфера pH 7,5) в центрифуге РС-6 при 2500 об/мин в течение 30 минут при $+4$ °С. Протеолитическую активность определяли по скорости расщепления казеина при pH 7,6 [9] и выражали в нкат/кг, принимая за 1 катал один моль тирозина, образуемого из

казеина за 1 с инкубации при +37 °С. Активность лизоцима определяли бактериолитическим методом, используя ацетоновый порошок культуры *Micrococcus lysodeiaticus* (штамм 2665) в виде 2 %-ной суспензии в 0,1 М фосфатном буфере pH 6,2 [10]. Выражали активность лизоцима в единицах/л, принимая за 1 единицу изменение оптической плотности (степени мутности) на 1 единицу за 1 минуту. Концентрацию растворимого белка определяли по методу Лоури [11], используя в качестве стандарта альбумин сыворотки крови человека.

Результаты и их обсуждение. В таблице 1 представлены результаты определения протеолитической активности десны крыс, получавших линкомицин. Из этих данных видно, что активность протеолиза в десне растет как со временем воздействия антибиотика, так и в зависимости от дозы, причем достоверное увеличение активности наблюдается с дозы 50 мг/кг, начиная с 10 суток. Через 15 суток воздействия линкомицина даже минимальная доза (30 мг/кг) вызывает достоверное повышение активности на 45 %, а доза 70 мг/кг – на 78 %.

Таблица 1

Влияние линкомицина на активность протеолитических ферментов в десне крыс (норма = 29,9 ± 2,9 нкат/кг)

Сутки, сроки	Протеолитическая активность, нкат/кг		
	Доза линкомицина, мг/кг		
	30	50	70
5	29,9 ± 2,9 p=1,0	31,7 ± 3,0 p>0,5	37,3 ± 3,1 p>0,05
10	33,6 ± 3,2 p>0,3	42,9 ± 3,5 P<0,05	44,8 ± 4,0 p<0,01
15	43,4 ± 3,8 p<0,05	47,6 ± 3,6 P<0,01	53,2 ± 4,2 p<0,01

Примечание. p – показатель достоверности различий с группой «Норма»

В таблице 2 представлены результаты определения содержания в десне крыс растворимого белка. Как видно из этих данных, под влиянием протеолитических ферментов десны содержание растворимого белка в этой ткани снижается, правда, достоверно лишь после 15 суток воздействия, причем доза антибиотика не влияет столь сильно, как она влияет на активность протеолиза. Тем не менее, эти данные показывают, что антибиотик линкомицин оказывает деструктивное действие на ткань десны.

В таблице 3 представлены результаты определения в десне активности специфического белка фермента лизоцима, являющегося одним из факторов неспецифического иммунитета [10]. Из этих данных видно, что даже малые дозы линкомицина за короткое время вызывают дозозависимое, усиливающееся со временем, снижение содержания лизоцима в тканях десны. Доза антибиотика 70 мг/кг через 5 суток снижает активность лизоцима на 40 %, а через 15 суток – на 72 %.

Таблица 2

Влияние линкомицина на содержание растворимого белка в десне крыс (норма = 32,2 ± 1,8 г/кг)

Сутки, сроки	Белок, г/кг		
	Доза линкомицина, мг/кг		
	30	50	70
5	31,2 ± 1,5 p>0,5	29,7 ± 1,1 P>0,05	27,5 ± 1,4 p>0,05
10	28,5 ± 1,5 p>0,05	29,8 ± 1,2 p>0,1	28,3 ± 1,3 p>0,05
15	26,5 ± 1,7 p<0,05	26,3 ± 1,6 P<0,05	25,2 ± 2,1 p<0,05

Примечание. p – показатель достоверности различий с группой «Норма»

Таблица 3

Влияние линкомицина на активность лизоцима в десне крыс (норма = 363 ± 40 ед/кг)

Сутки, сроки	Лизоцим, ед/кг		
	Доза линкомицина, мг/кг		
	30	50	70
5	244 ± 14 p<0,01	208 ± 19 P<0,01	217 ± 17 P<0,001
10	173 ± 20 p<0,001	151 ± 16 P<0,001	111 ± 16 P<0,001
15	186 ± 10 p<0,001	155 ± 15 P<0,001	102 ± 13 P<0,001

Примечание. p – показатель достоверности различий с группой «Норма».

Мы полагаем, что снижение активности лизоцима, коррелирующее отрицательно с увеличением протеолитической активности, является следствием тканевого протеолиза, в развитии которого повинен антибиотик.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о негативных последствиях для пародонта антибиотикотерапии, которая приводит через активацию протеолиза к снижению неспецифического иммунитета, что в конечном итоге предопределяет развитие пародонтопатогенных бактерий и рецессию тканей пародонта.

Выводы

1. Антибиотик линкомицин вызывает дозо- и времязависимое увеличение протеолитической активности десны.

2. Результатом активации протеолиза является снижение в десне содержания растворимых белков, в том числе и лизоцима.

3. Вероятно, что снижение активности лизоцима в десне предопределяет ее дальнейшее микробное поражение и развитие рецессии тканей пародонта.

Литература:

1. Иманова Н. И. Побочные реакции при антибактериальной терапии / Н.И. Иманова // Клин. антибиотикотерапия. – 2003. – № 5. – С. 12-16.

2. Богун Л. В. Аллергические реакции на антибиотики / Л.В. Богун, И.Г. Березняков // Кліні. імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2007. – № 2 (07). – С. 36-42.

3. Максименко П. Т. Побічна дія медикаментозних засобів у стоматологічній практиці / П.Т. Максименко – Полтава, 2004. – 184 с.

4. Бондаренко В.М. Дисбактериозы кишечника у взрослых / В.М. Бондаренко, Н.М. Грачева, Т.В. Мацулевич – М., 2003. – 250 с.

5. Флейшер Г. М. Нежелательные эффекты, возникающие в полости рта при приеме лекарственных препаратов / Г.М. Флейшер // Стоматолог. – 2005. – № 6. – С. 7-14.

6. Новик Г. И. Продукция гидролаз и антибиотикорезистентность молочнокислых и бифидобактерий / Г.И. Новик, Н.И. Астанович, Н.Е. Рябая // Прикладная биохимия и микробиология. – 2007. – т. 43, № 2. – С. 184-192.

7. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth / R. Khoshini, Sun-Chuan Dai, S. Lezcano [et al.] // Dig. Diseases and Sci. – 2008. – v. 53, № 6. – P. 1443-1454.

8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe – 18.03.1986. – Strasbourg, 1986. – 52 p.

9. Барабаш Р. Д. Казеиноподобная и БАЭЭ-эстеразная активность слюны и слюнных желез крыс в постнатальном онтогенезе / Р.Д. Барабаш, А.П. Левицкий // БЭБИМ. – 1973. – № 8. – С. 65-67.

10. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А.П. Левицкий – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.

11. Protein measurement with Folin phenol reagent / O.H. Lowry, N.J. Rosebrough, A.L. Farr [et al.] // J. Biol. Chem. – 1951. – v. 193. – P. 265-275.

Работа поступила в редакцию 21.05.2013 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования