



7universum.com  
**UNIVERSUM:**

МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

---

**ВЛИЯНИЕ СЕЛЕКТИВНОГО И НЕСЕЛЕКТИВНОГО  
ИНГИБИТОРОВ INOS НА ПРОЦЕССЫ РЕПАРАТИВНОЙ  
РЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ПЕРЕЛОМА  
НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У КРЫС НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ  
ИНТОКСИКАЦИИ НИТРАТОМ НАТРИЯ**

***Аветиков Давид Соломонович***

*д-р мед. наук, профессор ВГУЗУ «УМСА»,  
Украина, г. Полтава*

***Локес Екатерина Петровна***

*канд. мед. наук, ассистент ВГУЗУ «УМСА»,  
Украина, г. Полтава  
E-mail: [dolzhkova@yandex.ua](mailto:dolzhkova@yandex.ua)*

***Ставицкий Станислав Александрович***

*канд. мед. наук, ассистент ВГУЗУ «УМСА»,  
Украина, г. Полтава  
E-mail: [stanislav\\_stavickii@mail.ru](mailto:stanislav_stavickii@mail.ru)*

***Яценко Игорь Владленович***

*канд. мед. наук, доцент ВГУЗУ «УМСА»,  
Украина, г. Полтава*

***Розколуна Александр Алексеевич***

*канд. мед. наук, доцент ВГУЗУ «УМСА»,  
Украина, г. Полтава*

***Данильченко Светлана Ивановна***

*канд. мед. наук, доцент ВГУЗУ «УМСА»,  
Украина, г. Полтава  
E-mail: [svetlana\\_danilch@mail.ru](mailto:svetlana_danilch@mail.ru)*

**THE INFLUENCE OF SELECTIVE AND NONSELECTIVE  
INHIBITORS OF INOS ON PROCESSES OF REPARATIVE  
REGENERATION OF MANDIBULAR FRACTURES AT RATS  
AGAINST THE CHRONIC NITRIC INTOXICATION**

***Avetikov David Solomonovich***

*DMSc, of Professor of HSEEU "UMSA", Ukraine, Poltava*

***Lokes Ekateryna***

*PhD, assistant of HSEEU "UMSA", Ukraine, Poltava*

***Stavitskiy Stanislav***

*PhD, assistant of HSEEU "UMSA", Ukraine, Poltava*

***Yatsenko Igor Vladlenovich***

*PhD, associate professor of HSEEU "UMSA", Ukraine, Poltava*

***Rozkolupa Alexander Alekseevich***

*PhD, associate professor of HSEEU "UMSA", Ukraine, Poltava*

***Danilchenko Svetlana***

*PhD, associate professor of HSEEU "UMSA", Ukraine, Poltava*

**АННОТАЦИЯ**

Представлены изменения биохимического состава костной ткани нижней челюсти на разных этапах репаративного остеогенеза в условиях хронической интоксикации нитратом натрия при введении селективного и неселективного ингибиторов iNOS (L-NAME и аминуганидина).

**ABSTRACT**

Article represents changes of biochemical composition of bone tissues of mandible at different stages of reparative osteogenesis at chronic nitric intoxication with using of selective and non-selective inhibitors of iNOS (L-NAME and aminoguanidine).

**Ключевые слова:** репаративный остеогенез, нижняя челюсть, селективный и неселективный ингибиторы iNOS.

**Keywords:** reparative osteogenesis, mandible, selective and non-selective inhibitors of iNOS.

Важной проблемой современного общества является травматизм, как производственный, так и бытовой. При этом повреждения челюстно-лицевой области составляют около 8 % от всех травм (из них 85—90 % — неогнестрельные переломы нижней челюсти) [1]. Из всех больных челюстно-лицевого отделения Полтавской областной клинической больницы им. Н.В. Склифосовского 27,0 % госпитализированы с переломами нижней челюсти [2]. Кроме сложности лечения и реабилитации таких больных, существуют факторы, которые ухудшают процессы репаративной регенерации. Так, нитраты, являющиеся очень распространенными веществами в природе, при чрезмерном содержании в продуктах питания и питьевой воде негативно воздействуют на организм человека и животных [5].

Оксид азота неоднозначно влияет на функционирование костной ткани. Причем эндотелиальная форма NO-синтазы постоянно представлена в костной ткани, тогда как индуцибельная NO-синтаза выявляется преимущественно после воздействия на организм флогогенных факторов [4]. При этом мало изучено влияние индукции и угнетения NO-синтаз на течение репаративного остеогенеза.

Актуальность данного исследования обусловлена значительным использованием нитратных удобрений в аграрных регионах Украины, что требует коррекции схем лечения различных заболеваний, в частности переломов нижней челюсти [3].

Исследование проведено на 30 белых крысах линии Вистар массой 140—190 г. Животные были распределены на 3 группы. 1-я группа — моделирование перелома нижней челюсти на фоне 60-дневной интоксикации нитратом натрия (в виде водного раствора в дозе 200 мг/кг интрагастрально с помощью специального зонда); 2-я группа — перед моделированием перелома вводили неселективный ингибитор NO-синтаз — метиловый эфир нитро-L-аргинин (L-NAME) (внутрибрюшинно в дозе 20 мг/кг за 48 и повторно за 24 часа до моделирования перелома); 3-я группа — перед моделированием

перелома вводили селективный ингибитор индуцибельной NO-синтазы — аминугуанидин (внутрибрюшинно в дозе 25 мг/кг за 48 и повторно за 24 часа до моделирования перелома) [6; 7]. Исследования проводились на 14-е и 28-е сутки репаративного остеогенеза.

При исследовании влияния селективного ингибитора iNOS (L-NAME) на процессы репаративного остеогенеза нижней челюсти на 14-е сутки репаративного остеогенеза наблюдали достоверное снижение содержания N-ацетилнейраминовой кислоты и фукозы, не связанной с белками, на 14,8 % и 14,6 % соответственно, увеличение уровня гексуроновых кислот — на 14,3 %, уровень хондроитинсульфатов достоверно не изменялся (табл. 1). На 28-е сутки после моделирования перелома нижней челюсти в данной экспериментальной группе не наблюдали достоверных изменений исследуемых показателей.

**Таблица 1.**

**Содержание протеогликанов и гликопротеидов костной ткани нижней челюсти**

	<b>Фукоза, не связанная с белками, мкмоль/г</b>	<b>N-ацетилнейраминовая кислота, мкмоль/г</b>	<b>Хондроитин-сульфаты, г/100 г сухой ткани</b>	<b>Гексуроновые кислоты, мкмоль/г</b>
I группа, 14-е сутки	1,98 ± 0,08	2,63 ± 0,10	0,213 ± 0,008	2,24 ± 0,11
28-е сутки	1,56 ± 0,15	1,89 ± 0,12	0,194 ± 0,012	1,99 ± 0,08
II группа, 14-е сутки	1,69 ± 0,10 *	2,24 ± 0,12 *	0,224 ± 0,017	2,56 ± 0,08 *
28-е сутки	1,46 ± 0,12	2,06 ± 0,14	0,202 ± 0,020	2,16 ± 0,15
III группа, 14-е сутки	1,67 ± 0,07 *	2,08 ± 0,07 *	0,189 ± 0,020	1,53 ± 0,08 *
28-е сутки	1,28 ± 0,14	1,79 ± 0,11	0,178 ± 0,019	1,22 ± 0,12 *

**Примечание :** \* —  $p < 0,05$  относительно I группы.

В опытной группе животных, которым применяли неселективный ингибитор iNOS (аминугуанидин), на 14-е сутки репаративного остеогенеза отмечали следующие изменения: достоверное снижение уровня фукозы, не связанной с белками, N-ацетилнейраминовой кислоты и гексуроновых кислот на 15,7 %, 20,9 % и 31,7 % соответственно.

На 28-е сутки наблюдали только достоверное снижение уровня гексурановых кислот на 38,7 % при отсутствии изменений других показателей. То есть уровень гексурановых кислот в костной ткани нижней челюсти при моделировании ее перелома на фоне хронической нитратной интоксикации зависит от функционального состояния NO-синтаз в разные термины репаративного остеогенеза, а именно: на 14-е сутки после операции при введении неселективного ингибитора наблюдали достоверное увеличение, а при введении селективного ингибитора iNO-синтазы — уменьшение данного показателя как на 14-е, так и на 28-е сутки. Такие данные могут свидетельствовать о некотором протективном влиянии оксида азота эндогенного происхождения на функциональное состояние протеогликанов костной ткани нижней челюсти в динамике репаративного остеогенеза на фоне чрезмерного поступления в организм нитрата натрия.

Таким образом, угнетение NO-синтаз достоверно уменьшает содержание фукозы, не связанной с белками, N-ацетилнейраминовой кислоты в ранние сроки репаративного процесса (14-е сутки). Введение неселективного ингибитора NOS увеличивает деполимеризацию гликозаминогликанов в ранние сроки, а селективного ингибитора iNOS ограничивает этот процесс как в ранние, так и в более поздние сроки репаративного (28-е сутки). Об определенном протективном значении оксида азота эндогенного происхождения на ранних сроках репаративной регенерации костной ткани нижней челюсти свидетельствует достоверное повышение содержания гексурановых кислот на 14-е сутки после моделирования перелома при введении неселективного ингибитора NO-синтаз.

### **Список литературы:**

1. Бернадский Ю.И. Травматология и восстановительная хирургия черепно-челюстно-лицевой области / Ю.И. Бернадский. — 3-е изд., испр. и доп. — М.: Мед. лит., 2006. — 456 с.

2. Рыбалов О.В. Частота, локализация, методы лечения и осложнения переломов нижней челюсти (по материалам челюстно-лицевого отделения Полтавской областной клинической больницы) / О.В. Рыбалов, Е.П. Локес. — Український стоматологічний альманах. — 2006. — № 6. — С. 40—43.
3. Сидоренко Б.А. Нитраты / Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский — М.: Информатик, 1998. — 133 с.
4. Arasapam G. Roles of COX-2 and iNOS in the bony repair of the injured growth plate cartilage / G. Arasapam, M. Scherer, J.C. Cool, B.K. Foster [et al.] // J. Cell. Biochem. — 2006. — V. 99, № 2. — P. 450—61.
5. Evans D.M. Nitric oxide and bone / D.M. Evans, S.H. Ralston // J. Bone Miner. Res. — 1996. — Vol. 11, № 3. — P. 300—305.
6. Laude K. NO produced by endothelial NO synthase is a mediator of delayed preconditioning-induced endothelial protection / K. Laude, J. Favre, C. Thuillez [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2003. — Vol. 284, № 6. — P. 2053—2060.
7. Takeuchi K. Role of endogenous nitric oxide (NO) and NO synthases in healing of indomethacin-induced intestinal ulcers in rats / K. Takeuchi, R. Hatazawa, M. Tanigami [et al.] // Life Sci. — 2007. — Vol. 80, № 4. — P. 329—336.

## References:

1. Bernadskii Iu.I. Traumatology and corrective surgery of craniomaxillofacial area. Moscow, Med. lit. Publ., 2006. 456 p. (In Russian).
2. Rybalov O.V. Frequency, localization, treatment methods and complications of mandibular based on materials of the mandibulofacial unit of Poltava regional clinical hospital. Ukrainian dental Almanac, 2006. no. 6, p. 40 — 43 (In Russian).
3. Sidorenko B.A. Nitrates. Moscow, Informatik Publ., 1998. 133 p. (In Russian).
4. Arasapam G. Roles of COX-2 and iNOS in the bony repair of the injured growth plate cartilage. J. Cell. Biochem, 2006. vol. 99, no. 2, pp. 450 — 61.
5. Evans D.M. Nitric oxide and bone. J. Bone Miner. Res., 1996. vol. 11, no. 3, pp. 300 — 305.

6. Laude K. NO produced by endothelial NO synthase is a mediator of delayed preconditioning-induced endothelial protection. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2003. vol. 284, no. 6, pp. 2053 — 2060.
7. Takeuchi K. Role of endogenous nitric oxide (NO) and NO synthases in healing of indomethacin-induced intestinal ulcers in rats. *Life Sci.*, 2007. vol. 80, no. 4, pp. 329 — 336.