Міністерство охорони здоров'я України
Харківський національний медичний університет

ДОЛЖКОВА Катерина Петрівна

УДК 616.716.4-003.93:615.916'175

NO-ЗАЛЕЖНІ МЕХАНІЗМИ РЕГЕНЕРАЦІЇ КІСТОК НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ЗА УМОВ НАДМІРНОГО НАДХОДЖЕННЯ В ОРГАНІЗМ НІТРАТУ НАТРІЮ

14.03.04 – патологічна фізіологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків – 2011

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України (м. Полтава)

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор Костенко Віталій Олександрович, Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України (м. Полтава), завідувач кафедри патофізіології.

Офіційні опоненти:
доктор медичних наук, професор Симонова Лариса Іванівна, ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григорьєва АМН України» (м. Харків), керівник лабораторії патофізіології і експериментальної терапії радіаційних уражень;

доктор медичних наук, доцент Тюпка Тетяна Іванівна, Національний фармацевтичний університет МОЗ України (м. Харків), професор кафедри патологічної фізіології.

Захист відбудеться 14 квітня 2011 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03 при Харківському національному медичному університеті (61022, м. Харків, пр. Леніна, 4).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківського національного медичного університету (61022, м. Харків, пр. Леніна, 4).

Автореферат розісланий «___» березня 2011 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук, доцент О.Ю. Степаненко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Травматизм, як виробничий, так і побутовий, є важливою і поширеною проблемою сучасного світу, причому на частку пошкоджень щелепно-лицевої ділянки припадає близько 8 % від усіх травм, із них 85–90 % складають невогнепальні переломи нижньої щелепи, що викликано її структурно-функціональними особливостями, більш висунутим положенням відносно інших кісток лицевого скелета. Переломи нижньої щелепи можуть виникати внаслідок надмірного її перегину, стискання, рідше обриву. Окрім складності лікування та реабілітації хворих із переломами нижньої щелепи, існують певні умови, які ускладнюють процеси репаративної регенерації (Бернадский Ю.И., 2006; Корнилов Н.В., 2006). З переломами нижньої щелепи було близько 27,0 % від усіх хворих, госпіталізованих у щелепно-лицеве відділення Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського, причому в 11,1 % хворих перелом нижньої щелепи поєднувався із черепно-мозковою травмою, а у 9,7 % виявляли пізні ускладнення, такі як флегмони різних клітковинних просторів та нагноєння гематом (Рыбалов О.В., 2006).

Відомим є той факт, що нітрати є дуже поширеними речовинами у природі. Надмірний вміст даних сполук у продуктах харчування та питній воді негативно впливає на організм людини та тварин (Кондратенко О.Є., 2007; Сидоренко Б.А., 1998). Оксид азоту, незважаючи на короткий час напіврозпаду, має широкий спектр впливу на організм, що зумовлено значною кількістю молекулярних мішеней (Ванин А.Ф., 2000; Гончарук Є.Г., 2004).

Оксид азоту справляє неоднозначну дію на функціонування кісток. Високий рівень NO інгібує кісткову резорбцію, а також може призвести до пригнічення обміну речовин у кістковій тканині при запаленні, в той час як низькі концентрації NO потенціюють цитокін-індуковану резорбцію та чинять важливий вплив на функціонування остеобластів. Ріст та диференціювання остеобластів пригнічуються високими концентраціями NO, який частково призупиняє дію прозапальних цитокінів на формування кісток. Також відомо, що фармакологічні донатори оксиду азоту збільшують кісткову масу в експериментальних тварин (Костровский В.Г., 2006; Toker S., 2008).

Ендотеліальна ізоформа NO-синтази постійно представлена у кістковій тканині (Sabanai K., 2008), тоді як індуцибельна NO-синтаза виявляється переважно після дії на організм флогогенних факторів (Fukada S.Y., 2008; Arasapam G., 2006). Але немає достатніх даних про наявність або відсутність у кістковій тканині нейрональної NO-синтази (Helfrich M.H., 1997).

Між тим, мало вивчений вплив індукції та пригнічення NO-синтаз, а також пероксинітриту, який утворюється при взаємодії NO з супероксидним аніон-радикалом, на перебіг репаративної регенерації кісткової тканини. Невідомими залишаються зміни репаративних процесів у кістковій тканині нижньої щелепи після її перелому за умов надмірного надходження нітрату натрію. Недостатньо з'ясованою залишається роль NO-синтаз та пероксинітриту в процесі репаративної регенерації кісткової тканини нижньої щелепи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження виконано як самостійний фрагмент планової наукової роботи Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України «Кисень- та NO-залежні механізми ушкодження внутрішніх органів та їх корекція фізіологічно активними речовинами» (номер держреєстрації 0108U010079). Здобувач є співвиконавцем даної теми.

Мета дослідження –з'ясувати роль NO-синтаз та пероксинітриту в репаративній регенерації кісткової тканини нижньої щелепи після моделювання її перелому на тлі надмірного надходження в організм нітрату натрію.

Для досягнення поставленої мети вирішуються такі завдання:

1. Дослідити склад органічного (сіало-, фукоглікопротеїни та глікозаміноглікани) і мінерального компонентів кісткової тканини нижньої щелепи та стан показників сполучної тканини у сироватці крові щурів за умов 60-денної інтоксикації нітратом натрію.

2. Дослідити склад органічного (сіало-, фукоглікопротеїни та глікозаміноглікани) і мінерального компонентів кісткової тканини нижньої щелепи та стан показників сполучної тканини у сироватці крові щурів за умов моделювання перелому на тлі хронічної нітратної інтоксикації та без неї.

3. Проаналізувати морфологічні та морфометричні зміни кісткового мозоля за умов репаративної регенерації кісткової тканини нижньої щелепи на тлі 60-денної інтоксикації нітратом натрію та без неї.

4. Дослідити склад органічного матриксу (сіало-, фукоглікопротеїни та глікозаміноглікани) кісткової тканини нижньої щелепи щурів при експериментальному переломі на тлі хронічної нітратної інтоксикації за умов уведення неселективного та селективних інгібіторів NO-синтаз, субстрату NO-синтазної реакції (L-аргініну) та скевенджеру пероксинітриту.

Об'єкт дослідження – механізми репаративної регенерації кісткової тканини нижньої щелепи.

Предмет дослідження – роль NO-синтазних систем і пероксинітриту в репаративному процесі кісткової тканини нижньої щелепи після моделювання її перелому на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію.

Методи дослідження: поставлена мета досягнута шляхом використання експериментальних, біохімічних, морфологічних та тензіометричних методів дослідження нижньої щелепи білих щурів.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше виявлено, що активність NO-синтаз істотно впливає на процес репаративної регенерації кісткової тканини нижньої щелепи при моделюванні її перелому в щурів. Уведення субстрату NO-синтазної реакції L-аргініну частково обмежує процес деполімеризації глікозаміногліканів (зменшує рівень гексуронових кислот) у кістковій тканині нижньої щелепи та істотно не впливає на катаболізм фуко- та сіалоглікопротеїнів.

Уперше встановлено, що утворення пероксинітриту впливає на перебіг репаративної регенерації кісткової тканини нижньої щелепи, оскільки використання L-селенометіоніну (скевенджеру пероксинітриту) вірогідно обмежує дез-

організацію біополімерів сполучної тканини кісток нижньої щелепи (зменшує рівень хондроїтинсульфатів, фукози, не зв'язаної з білками, N-ацетилнейрамінової кислоти та гексуронових кислот) на ранніх строках репаративного остеогенезу. Пероксинітрит-залежна дезорганізація сполучної тканини у більш пізні терміни після моделювання перелому пов'язана, головним чином, з деполімеризацією глікозаміногліканів.

Практичне значення одержаних результатів. Одержані результати можуть бути використані як експериментальна база для розробки патогенетично обґрунтованих методів корекції процесів репаративної регенерації кісткової тканини нижньої щелепи у пацієнтів із районів з надмірним вмістом нітратів у питній воді засобами, що впливають на активність ізоформ NO-синтази, L-аргініном та скевенджерами пероксинітриту.

Результати роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрах патофізіології, хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», кафедрі терапії та кафедрі патанатомії та патофізіології Полтавської державної аграрної академії.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно розроблено програму досліджень, визначено мету та завдання дослідження, методичні підходи, проведено експериментальні дослідження. Здобувачем особисто проведено формування комп'ютерної бази даних, аналіз та узагальнення матеріалу, статистичну обробку результатів експерименту, а також формулювання висновків.

Апробація результатів дослідження. Основні результати досліджень були представлені та обговорювалися на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Інноваційні технології у експериментальній медицині та біології» (Полтава, 2006), науковій конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 2008), V Національному конгресі патофізіологів України «Сучасні проблеми патофізіології: від молекулярно-генетичних до інтегративних аспектів» (Запоріжжя, 2008), VIII читаннях ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 2009), VIII Всеукраїнській науковій конференції «Фізичні процеси та поля технічних і біологічних об'єктів» (Кременчук, 2009), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Питання експериментального використання лабораторних тварин у медицині, біології, ветеринарії» (Полтава, 2009), міжміській конференції молодих учених «Актуальные проблемы патофизиологии» (Санкт-Петербург, 2010), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Інноваційні технології у експериментальній медицині та біології» (Полтава, 2010), V Пленумі товариства патофізіологів України з міжнародною участю «Сучасні аспекти типових патологічних процесів» (Луганськ, 2010), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука–2010» (Полтава, 2010).

Публікації. За результатами дослідження опубліковано 5 статтей (без співавторів – 3) у фахових журналах, затверджених ВАКом України, 8 робіт у матеріалах і тезах конгресів і конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 159 сторінках, ілюстрована 28 таблицями та 10 рисунками, які займають 1 повну сторінку.

Складається зі вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, трьох розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, списку використаних літературних джерел, який містить 310 найменувань (154 – кирилицею та 156 – латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Експерименти виконані на 90 щурах лінії Вістар масою 140–190 г. При роботі з тваринами дотримувалися вимог «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експерименті та інших наукових цілях» (Страсбург, 20.09.85). Комісією з питань біоетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (протокол № 68 від 20 січня 2009 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Проведено вісім серій дослідів: у першій серії необхідні показники вивчали у інтактних тварин (контрольна); у другій – тваринам вводили нітрат натрію у дозі 200 мг/кг інтрагастрально протягом 60 діб (контрольна); у третій – відтворювали перелом нижньої щелепи (контрольна), у четвертій – тваринам моделювали перелом нижньої щелепи на тлі 60-денного введення нітрату натрію, у п’ятій, шостій, сьомій та восьмій серіях – перед моделюванням перелому нижньої щелепи на тлі 60-денного введення нітрату натрію тваринам уводили відповідно неселективний інгібітор NO-синтаз (NOS) – метиловий ефір нітро-L-аргініну (L-NAME) виробництва «Sigma Chemical Co» (США) в дозі 20 мг/кг (Laude K. et al., 2003), селективний інгібітор iNOS – аміногуанідин виробництва «Sigma Chemical Co» (США) в дозі 25 мг/кг (Takeuchi K. et al., 2007), субстрат NOS – L-аргінін (L-Arg) виробництва «Kyowa Hakko Kogyo Co LTD» (Японія) в дозі 100 мг/кг (Дробінська О. та співавт., 2004) та скевенджер пероксинітриту – L-селенометіонін (L-Sem) виробництва «Sigma-Aldrich, Inc.» (США) в дозі 3 мг/кг (Laude K. et al., 2003).

Евтаназію тварин проводили методом декапітації під тіопенталовим наркозом (для серій № 3–4 – на 14-ту, 21-шу, 28-му та 35-ту добу, а для серій № 5–8 – на 14-ту та 28-му добу після моделювання перелому нижньої щелепи).

Перелом нижньої щелепи у щурів проводили у типовому місці для експериментальних досліджень. Для цього під тіопенталовим наркозом надсікали м’які тканини ясен з букального боку, дистальніше лівого різця нижньої щелепи. Потім заводили інструмент під м’які тканини, притискали до оголеного окістя та надламуванням, скусуванням з качаючими рухами (10–15°) у сагітальній площині викликали візуальний діастаз до 1 мм. М’які тканини не ушивали, вони спонтанно зрощувалися впродовж 1 доби (Бармин В.В., 2006).

Біохімічні методи дослідження. Стан біополімерів кісткової тканини нижньої щелепи визначали шляхом оцінювання вмісту фукоглікопротеїнів – за концентрацією фукози, не зв’язаної з білками (Шараев П.Н. и соавт., 1997), а

також продуктів деградації сіалоглікопротеїнів – за концентрацією N-ацетилнейрамінової кислоти – NANA (Кайдашев І.П. та співавт., 2003) та глікозаміногліканів – за концентрацією хондроїтинсульфатів (Слуцький Л.І., 1969) та гексуронових кислот (Шараев П.Н. и соавт., 1987). Мінеральний компонент кісткової тканини визначали шляхом оцінювання вмісту кальцію (Леонтьев В.К. и соавт., 1976), неорганічного фосфору (Камышников В.С., 2000) та щільності кісткової тканини (Ступаков Г.П. и соавт., 1989). У сироватці крові оцінювали вміст глікопротеїнів (Штейнберг О.П., Доценко Я.Н., 1962) хондроїтинсульфатів (Слуцький Л.І., 1969) та фракційний склад глікозаміногліканів (Штерн М.П. та співавт., 1982).

Морфологічні та морфометричні методи дослідження. Перед виготовленням мікропрепаратів проводили фіксацію фрагментів регенерату у 10%-вому розчині нейтрального формаліну протягом 48 годин. Декальцинацію проводили у 4%-вому розчині трилону Б (етилендіамінтетраацетату) протягом 10 діб та знову дофіксовували у 10%-вому розчині нейтрального формаліну. Для оглядової мікроскопії застосовували забарвлювання гематоксиліном і еозином і пікрофуксином за ван Гізон. Морфометричне дослідження було проведено у відповідності до принципів системного кількісного аналізу. На мікрофотографіях, виповнених при загальному збільшенні ×120, визначали щільність клітинних елементів за методом стандартних площин, відносну кількість остеобластів серед усіх клітинних елементів регенерату та сумарну площу кровоносних судин методом рівновіддалених точок на мікрофотографіях (Саркисов Д.С., 1996).

Дані експериментів обробляли методами варіаційної статистики за допомогою програми «StatisticSoft 6.0», яка дозволила провести розрахунки для груп середніх арифметичних з визначенням середнього квадратичного відхилення та похибок середніх арифметичних, а також за допомогою програмного забезпечення «Microsoft Excel 2007». Для порівняння та оцінки вірогідності одержаних результатів використовували розрахунок критерію вірогідності Стюдента t-тест (Зайцев В.М., 2003; Новиков Д.А., 2005).

Результати дослідження та їх обговорення.

1. Зміни мономерів біополімерів сполучної тканини та мінерального компонента нижньої щелепи щурів та сироватки крові за умов хронічної інтоксикації нітратом натрію.

За умов 60-денної інтоксикації нітратом натрію вміст таких вуглеводних похідних глікопротеїнів неколагенових груп білків кісткової тканини, як фукоза, не зв’язана з білками, та N-ацетилнейрамінова кислота у нижній щелепі щурів підвищився на 19,4 та 13,8 % ($p<0,05$) відповідно відносно такого в інтактній групі. При аналізі компонентів протеогліканів встановили, що 60-денна інтоксикація нітратом натрію не призводить до вірогідних змін вмісту хондроїтинсульфатів у кістковій тканині нижньої щелепи, але показник гексуронових кислот збільшився на 41,7 % ($p<0,05$). Це свідчить, що 60-денна нітратна інтоксикація призводить до дезорганізації органічного матриксу, а саме: глікопроте-

їнів та протеогліканів у кістковій тканині нижньої щелепи білих щурів. Мінеральний компонент не зазнавав вірогідних змін.

60-денна нітратна інтоксикація не призвела до вірогідних змін концентрації глікопротеїнів у сироватці крові щурів, але спостерігалось збільшення вмісту хондроїтинсульфатів на 15,0 % ($p<0,05$). Це свідчить про загальне ураження сполучної тканини організму тварин, тобто підвищений розпад даного компонента та вихід його у сироватку крові. Було характерно збільшення загальної кількості глікозаміногліканів (ГАГ) на 11,0 % ($p<0,05$), при цьому частка 1-ї фракції ГАГ (хондроїтин-6-сульфат) достовірно не змінилася, частка 2-ї фракції (хондроїтин-4-сульфат, наявний у кістковій тканині) зменшилася на 28,5 % ($p<0,05$), що, можливо, вказує на зменшення синтезу даної фракції глікозаміногліканів у сполучній тканині, а частка 3-ї фракції (гепарансульфат, що відсутній у кістковій тканині, і вважається специфічним для встановлення функції печінки) достовірно збільшилася на 96,2 % ($p<0,05$). Це вірогідно свідчить про ураження паренхіми печінки, що підтверджується також даними літератури (Кібкало Д.В., 2004).

2. Зміни мономерів біополімерів сполучної тканини та мінерального компонента нижньої щелепи щурів та сироватки крові за умов моделювання перелому нижньої щелепи на тлі 60-денної інтоксикації нітратом натрію.

На 14-ту добу після моделювання перелому нижньої щелепи відмічали вірогідне зменшення рівня N-ацетилнейрамінової кислоти відносно показника інтактної групи на 16,7 % ($p<0,05$). На той же термін репаративного остеогенезу на тлі хронічної нітратної інтоксикації спостерігали вірогідне збільшення вмісту фукози, не зв'язаної з білками, на 37,5 % ($p<0,01$), 15,1 та 26,9 % ($p<0,05$) відносно такого у щурів інтактної групи, тварин з 60-денною інтоксикацією нітратом натрію та в аналогічний термін репаративного процесу в контролі відповідно. Аналогічно відмічали збільшення вмісту N-ацетилнейрамінової кислоти на 29,6 % ($p<0,001$), 13,4 % ($p<0,05$) та 55,6 % ($p<0,001$), хондроїтинсульфатів – на 23,8 % ($p<0,01$), 16,4 % ($p<0,05$) та 38,3 % ($p<0,001$), гексуронових кислот – на 69,7 % ($p<0,001$), 19,8 % ($p<0,05$) та 47,4 % ($p<0,01$) відповідно.

На 21-шу добу репаративного остеогенезу спостерігали вірогідне зменшення рівня фукози, не зв'язаної з білками, N-ацетилнейрамінової та гексуронових кислот на 23,6 % ($p<0,05$), 25,1 % ($p<0,001$) та 23,5 % ($p<0,05$) відповідно. На ту ж добу репаративного остеогенезу за умов 60-денної інтоксикації нітратом натрію спостерігали вірогідне збільшення рівня фукози, не зв'язаної з білками, N-ацетилнейрамінової та гексуронових кислот на 52,7 %, 40,8 % ($p<0,01$) та 103,1 % ($p<0,001$) відносно показника у той же термін репаративного процесу в контролі. Рівень гексуронових кислот вірогідно збільшився на 56,1 % ($p<0,01$) і відносно такого у щурів інтактної групи.

На 28-му добу репаративного остеогенезу відмічалось вірогідне зменшення рівнів фукози, не зв'язаної з білками, N-ацетилнейрамінової та гексуронових кислот відносно показників інтактної групи на 22,2 % ($p<0,05$), 23,6 % ($p<0,001$) та 29,5 % ($p<0,01$) відповідно.

Для репаративного процесу на тлі 60-денної інтоксикації нітратом натрію на 28-му добу було характерне вірогідне зменшення рівнів фукози, не зв'язаної з білками, та N-ацетилнейрамінової кислоти відносно показників тварин з власне нітратною інтоксикацією на 9,3 та 18,5 % ($p<0,05$). Відносно того ж терміну репаративної регенерації спостерігалось вірогідне збільшення рівнів N-ацетилнейрамінової та гексуронових кислот на 21,9 % ($p<0,05$) та 114,0 % ($p<0,001$) відповідно. Відносно показника інтактних тварин вірогідного збільшення на 50,8 % ($p<0,001$) зазнав лише показник гексуронових кислот.

На 35-ту добу репаративного процесу досліджувані показники сягали нормальних значень, лише рівень N-ацетилнейрамінової кислоти був вірогідно менше такого у інтактній групі на 17,7 % ($p<0,01$).

Рівень хондроїтинсульфатів та N-ацетилнейрамінової кислоти сягав нормальних значень на 35-ту добу репаративного остеогенезу на тлі хронічної нітратної інтоксикації, а вміст фукози, не зв'язаної з білками, був вірогідно менше показника групи тварин з власне нітратною інтоксикацією на 19,2 % ($p<0,05$). Рівень гексуронових кислот характеризувався вірогідним збільшенням на 114,0 % ($p<0,001$) відносно показника інтактних тварин та на 68,8 % ($p<0,01$) відносно такого в аналогічний термін репаративної регенерації у контролі.

Даний факт свідчить про те, що за умов хронічної інтоксикації нітратом натрію відбувалося уповільнення репаративних процесів у кістковій тканині нижньої щелепи, що пов'язано з дезорганізацією сполучної тканини, що супроводжувалося збільшенням мономерів сполучнотканинних структур нижньощелепних кісток. Найбільш стійким до впливу хронічної інтоксикації нітратом натрію виявився хондроїтинсульфат, а більш виразні зміни спостерігалися з боку гексуронових кислот у кістковій тканині нижньої щелепи.

При дослідженні мінерального компонента кісткової тканини нижньої щелепи спостерігали лише вірогідне зменшення співвідношення Ca/P на 7,9 % ($p<0,05$) на 14-ту добу після моделювання перелому за умов хронічної інтоксикації нітратом натрію відносно показника інтактних тварин. Це свідчить про відносне зменшення вмісту кальцію у тварин даної групи, що може бути викликане впливом оксиду азоту на гормональне тло.

Отже, найбільш чутливим до дії хронічної інтоксикації нітратом натрію за умов експериментального перелому нижньої щелепи був органічний матрикс, а мінеральний склад майже не зазнавав вірогідних змін, що підтверджується даними літератури (Білець М.В., 2008).

У сироватці крові відмічалось збільшення рівня глікопротеїнів на 21-шу добу після перелому на 12,7 % ($p<0,05$), а за умов попередньої 60-денної інтоксикації нітратом натрію – вірогідне збільшення даного показника на 14-ту добу відносно такого в інтактній групі, тварин з власне нітратною інтоксикацією та в аналогічний термін репаративного остеогенезу в контролі на 22,5, 17,6 та 14,5 % ($p<0,05$), на 21-шу добу – відносно показника інтактних та тварин з хронічною інтоксикацією на 26,8 та 18,4 % ($p<0,05$) відповідно, на 28-му добу – відносно такого інтактної групи на 14,1 % ($p<0,05$). Це свідчить про те, що нітратна інтоксикація при моделюванні перелому нижньої щелепи призвела до збі-

льшення рівня глікопротеїнів у сироватці крові на ранніх строках репаративної регенерації, чого вже не відмічалося на 35-ту добу після репаративного остеогенезу.

Вміст сироваткових хондроїтинсульфатів зменшився на 28-му добу після моделювання перелому на 17,5 % ($p<0,05$). За умов хронічної нітратної інтоксикації спостерігали вірогідне збільшення даного показника на 14-ту добу після моделювання перелому відносно такого інтактної групи та в аналогічний термін репаративного процесу у контролі на 17,5 та 23,7 % ($p<0,05$), на 28-му добу – зменшення відносно показника щурів з власне інтоксикацією та у той самий термін репаративного остеогенезу в контролі на 17,4 та 15,2 % ($p<0,05$) відповідно. Даний факт свідчить про те, що зміни вмісту сироваткових хондроїтинсульфатів у динаміці репаративного остеогенезу корелюють із показниками глікопротеїнів.

Серед фракційного складу глікозаміногліканів сироватки крові найбільших змін зазнали показники 2-ї та 3-ї фракцій ГАГ, тобто переважно хондроїтин-4-сульфат та гепарансульфат. Зменшення 2-ї фракції ГАГ, яка наявна у кістковій тканині (збільшення вмісту якої у сироватці крові характерно для остеодистрофії) певною мірою може характеризувати посилення процесів кісткоутворення.

3. Патоморфологічні та морфометричні зміни ділянки перелому нижньої щелепи.

На 14-ту добу після відтворення експериментального перелому при мікроскопічному дослідженні ділянка перелому була заповнена сполучною тканиною, у складі якої були наявні клітинні елементи та фібрилярний компонент. Останній був представлений відносно тонкими колагеновими волокнами з неоднорідною орієнтацією. Так, у безпосередній близькості від кісткових уламків, противостоять один одному колагенові волокна мали переважно продольне розташування, в той час як у центральній частині регенерату разом з продольно орієнтованими волокнами були волокна із поперечним розташуванням. Характер та щільність розміщення описаних клітинних елементів у ділянці регенерату мали неоднорідний характер. Найбільшу їхню щільність спостерігали поблизу кісткових уламків, більшість клітин розташовувалась у відповідності з направленістю колагенових фібрил. Значну щільність розташування клітинних елементів спостерігали і навколо кісткових уламків, де вони брали участь у формуванні так званого зовнішнього кісткового мозоля. У цілому середня щільність розташування даних клітинних елементів у ділянці кісткового мозоля, що формується, сягала (48,750±1,463)/мкм^2, а кількість остеобластів складала 17,80±0,43 від усіх клітин кісткового мозоля. У сполучній тканині, яка заповнювала ділянку перелому, спостерігалась також значна кількість новоутворених тонкостінних мікросудин, у просвіті яких практично постійно були наявні формені елементи крові. У цілому, відносна сумарна щільність новоутворених судин, яку визначали методом рівновіддалених точок на мікрофотографіях, сягала в середньому 2–3 %.

У кісткових уламках по периферії від місця відтвореного перелому періодично відмічали явища остеокластичної резорбції кісткових балок, на певній відстані (0,5–1,0 мм) від ділянки травми кісткова тканина нижньої щелепи зберігала свою типову будову, в якій чітко диференціювалися кісткові балки, у проміжках між якими розташовувався червоний кістковий мозок.

На 21-шу добу після моделювання перелому мікроскопічно у складі регенерату, як і раніше, визначали фібрилярний та волокнистий компоненти. Колагенові волокна усюди мали переважно продольну орієнтацію та однакову товщину. Між волокнами розташовувалися клітинні елементи, які у більшості випадків також мали продольну орієнтацію. Середня питома щільність розташованих клітинних елементів вірогідно збільшилася на 22,1 % ($p<0,05$). Серед клітин регенерату спостерігали ознаки диференціювання клітинних елементів остеогенного ряду (остеобласти), в цілому їхня кількість була в 1,34 разу вірогідно($p<0,05$) більше за попередній термін репаративного остеогенезу. Кровоносні мікросудини кісткового мозоля мали переважно відносно широкий просвіт, у якому всюди були виявлені формені елементи крові у значній кількості. Суттєво збільшилася і загальна кількість мікросудин, їхня відносна сумарна площа складала 4,5–5,0 % ($p<0,05$).

На 28-му добу після відтворення експериментального перелому мікроскопічно у ділянці регенерату формувались первинні кісткові балки, даний процес мав вогнищевий характер. Уздовж кісткових балок розташовувалися колагенові волокна, які у більшості випадків були продольно орієнтовані відносно них. У ділянці регенерату виявлялась значна кількість кровоносних мікросудин. Порівняно з попереднім етапом репаративної регенерації, разом із тонкостінними мікросудинами з відносно широким просвітом зустрічалися і мікросудини з відносно товстою стінкою, що свідчить про процес диференціювання судин мікроциркуляторного русла, який відбувається на даному етапі. Переважна більшість кровоносних мікросудин мала продольне направлення. Порівняно з 21-ю добою репаративного остеогенезу не відбувалося вірогідного збільшення загальної кількості клітинних елементів, але спостерігались якісні зміни клітин регенерату (вірогідне збільшення кількості остеобластів на 20,4 %; $p<0,05$).

Через 35 діб після моделювання експериментального перелому нижньої щелепи у ділянці регенерату мікроскопічно спостерігалось збільшення кількості первинних кісткових балок. При цьому суттєвих змін у будові кровоносного мікросудинного русла регенерату не відмічалось. Спостерігалось незначне зменшення кількості колагенових волокон та подальше дозрівання клітинних елементів, при цьому кількість остеобластів вірогідно не збільшилася відносно такої у попередній термін репаративного процесу. Загальна щільність клітинних елементів у ділянці кісткового мозоля вірогідно збільшилася на 16,0 % ($p<0,05$) відносно такого у попередній термін.

Таким чином, у ділянці кісткового мозоля поступово вірогідно збільшувались щільність клітинних елементів та відносна кількість остеобластів, також мало місце формування мікроциркуляторного русла. Закономірності формування кісткової тканини на місці перелому нижньої щелепи у контрольній групі

тварин не відрізнялися від відомих у літературі механізмів загоєння переломів інших локалізацій.

На 14-ту добу після відтворення перелому нижньої щелепи на тлі 60-денної інтоксикації нітратом натрію мікроскопічно в ділянці експериментального перелому регенерат був представлений молодою сполучною тканиною з великою кількістю кровоносних мікросудин та помірною кількістю фібрилярних структур. Серед клітинних елементів регенерату переважали малодиференційовані фібробласти. Також спостерігались нечисленні лімфоцити, макрофаги, маловогнищеві крововиливи. У цілому середня щільність розташування даних клітинних елементів у ділянці кісткового мозоля, що формується, була вірогідно менше за таку в аналогічний термін репаративної регенерації у контрольній групі на 25,6 % ($p<0,05$), а кількість остеобластів – на 23,6 % ($p<0,05$).

Фібрилярний компонент регенерату був представлений нечисленними тонкими, хаотично розташованим колагеновими волокнами, забарвленими пікрофуксином у світло-рожевий колір. Новоутворені кровоносні мікросудини характеризувалися відносно тонкою стінкою та наявністю у їх просвіті формених елементів крові. У цілому відносна сумарна площа новоутворених мікросудин, яку визначали методом рівновіддалених точок на мікрофотографіях, складала в середньому 2,0–2,5 %. Як і в контрольній групі, у периваскулярних зонах періодично виявляли перицити з явищами проліферації.

Через 21 добу після відтворення експериментального перелому нижньої щелепи на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію порівняно з раніше описаним етапом у регенераті відбувалося збільшення кількості фібрилярних структур, які були представлені пучками різнокаліберних колагенових волокон. Щільність клітинних елементів суттєво не змінилася відносно такої у попередній термін регенераторного процесу, а відносно контролю вірогідно зменшилася на 36,1 % ($p<0,05$).

При проведенні морфометричних досліджень стало очевидним, що відносна кількість остеобластів на 19,2 % вірогідно ($p<0,05$) менша, ніж на відповідному етапі репаративної регенерації у контрольній групі тварин. У той же час даний показник вірогідно ($p<0,05$) збільшився у 1,48 разу порівняно з раніше описаним етапом, а також серед клітинних елементів практично не зустрічалися лімфоцити та макрофаги. Кількість кровоносних судин, порівняно з попереднім етапом репаративного процесу, зросла, відносна сумарна площа яких становила 5 %. Періодично на мікропрепаратах визначали явища ангіоматозу, які полягали у відносно компактному розташуванні мікросудин із виразним повнокров’ям.

Через 28 діб після відтворення експериментального перелому нижньої щелепи на тлі попередньої 60-денної нітратної інтоксикації мікроскопічно регенерат відрізнявся поліморфізмом та був представленим сполучною волокнистою та кістковою тканинами. Щільність клітинних елементів у ділянці кісткового мозоля вірогідно ($p<0,05$) зросла на 13,7 % відносно такої на 21-шу добу репаративного остеогенезу, але відносно контролю залишалася вірогідно меншою на 30,0 % ($p<0,05$). Серед клітинних елементів регенерату найбільша кіль-

кість припадала на остеобласти: на 15,6 % ($p<0,05$) вірогідно більше, ніж на попередньому етапі репаративного процесу, відносна кількість яких була все ж вірогідно менша на 22,4 % ($p<0,05$), ніж на відповідному етапі репаративної регенерації кісткової тканини нижньої щелепи у контрольній групі щурів. Порівняно з більш раннім етапом регенераторного процесу в даний період збільшилася кількість кровоносних мікросудин, сумарна площа яких складала в середньому 5,0–6,0 %. Більшість мікросудин мала відносно широкий просвіт та тонку стінку, в ряді випадків мала місце тенденція до формування продольно орієнтованих судинних петель.

На 35-ту добу після моделювання перелому нижньощелепної кістки у щурів на тлі попередньої хронічної нітратної інтоксикації у кістковому мозолі, що формується, продовжувала зростати кількість остеобластів – на 12,8 % ($p<0,05$), однак їхня кількість була вірогідно меншою, ніж у контрольній групі тварин – на 17,4 % ($p<0,05$). Щільність клітинних елементів аналогічно вірогідно збільшувалася на 29,2 % ($p<0,05$) відносно такої у попередній термін репаративного процесу, але була вірогідно меншою за контроль на 22,1 % ($p<0,05$). Порівняно з попередньо описаним етапом значно збільшувалася кількість колагенових волокон із правильною продольною орієнтацією. Дещо збільшувалася і кількість кісткових балок. Однак процес їх утворення у експериментальній групі тварин виражений значно слабше, ніж у контролі. Не спостерігалось суттєвих змін у кількісній та якісній характеристиці кровоносного мікроциркуляторного русла, сумарна площа мікросудин складала близько 6 %.

Це свідчить про те, що попередня 60-денна інтоксикація нітратом натрію при відтворенні експериментального перелому нижньої щелепи щурів уповільнює перебіг регенераторного процесу, що характеризується більш повільною динамікою диференціювання клітинних елементів у ділянці кісткового мозоля, що формується. Навіть на більш пізніх строках репаративної регенерації кісткової тканини нижньої щелепи спостерігались хаотично розташовані різнокаліберні колагенові волокна. Мали місце також певне уповільнення процесу диференціювання мікросудинного русла кісткового мозоля та затримка формування первинних кісткових балок.

4. Зміни мономерів біополімерів сполучної тканини нижньої щелепи щурів за умов хронічної інтоксикації нітратом натрію при змінах функціонування NO-синтаз, введення L-аргініну та L-селенометіоніну.

Введення неселективного інгібітору NOS L-NAME призвело до вірогідного зниження показника фукози, не зв’язаної з білками та N-ацетилнейрамінової кислоти на 14-ту добу після перелому на 14,6 та 14,8 % ($p<0,05$). Але вміст гексуронових кислот зазнав вірогідного збільшення – на 14,3 % ($p<0,05$), що може вказувати на деяку протективну дію оксиду азоту ендогенного походження на ранніх строках репаративного процесу. При відсутності вірогідних змін на 28-му добу репаративного остеогенезу.

При введенні селективного інгібітору iNOS аміногуанідину на ранніх строках репаративного остеогенезу відбувалось вірогідне зменшення вмісту фукози, не зв’язаної з білками, N-ацетилнейрамінової та гексуронових кислот

на 15,7 % ($p<0,05$), 20,9 та 31,7 % ($p<0,001$) відповідно, а на більш пізніх термінах репаративної регенерації – лише вірогідне зменшення рівня гексуронових кислот на 38,7 % ($p<0,001$) при сталих показниках хондроїтинсульфатів.

Уведення тваринам субстрату NO-синтазної реакції L-аргініну супроводжувалося вірогідним зменшенням вмісту гексуронових кислот на 14-ту та 28-му добу репаративного процесу на 25,0 % ($p<0,01$) та 18,6 % ($p<0,05$) відповідно при відносно незмінних інших біохімічних показниках.

Отже, пригнічення NO-синтаз призводило до зменшення вмісту фукози, не зв'язаної з білками, N-ацетилнейрамінової кислоти на 14-ту добу репаративного процесу при відносно сталих рівнях на 28-му добу. Щодо гексуронових кислот, то введення неселективного інгібітору NOS призвело до вірогідного збільшення їх рівня на 14-ту добу репаративного остеогенезу, а введення селективного інгібітору iNOS – до зменшення цього показника на обидва досліджувані терміни. Таким чином, оксид азоту ендогенного походження на ранніх етапах репаративного процесу чинив деяку протективну дію. А введення L-агрініну (субстрату NO-синтазної реакції) призвело лише до вірогідного зменшення рівня гексуронових кислот у кістковій тканині нижньої щелепи в усі досліджувані терміни репаративного процесу при сталих інших показниках білкового складу кісткової тканини нижньої щелепи.

При дослідженні впливу скевенджеру пероксинітриту L-селенометіоніну на біохімічні показники кісткової тканини нижньої щелепи щурів у динаміці репаративного остеогенезу встановлено вірогідне зменшення всіх досліджуваних показників на 14-ту добу після моделювання перелому: хондроїтинсульфатів – на 17,4 % ($p<0,05$), фукози, не зв'язаної з білками, – на 18,2 % ($p<0,01$), N-ацетилнейрамінової кислоти – на 28,5 % ($p<0,001$), гексуронових кислот – на 36,2 % ($p<0,001$) – та зменшення рівня гексуронових кислот на 28-му добу на 43,7 % ($p<0,001$). Це свідчить про їхню більшу дезорганізацію при наявності надлишкової кількості оксиду азоту в організмі та утворенні його похідного пероксинітриту.

Таким чином, на основі вказаного можна вважати, хронічна інтоксикація нітратом натрію уповільнює перебіг репаративного остеогенезу, викликаючи більшу деполімеризацію мономерів біополімерів сполучної тканини, особливо на ранніх строках після моделювання перелому нижньої щелепи.

Активність NO-синтаз істотно впливає на процес репаративної регенерації кісткової тканини нижньої щелепи при моделюванні її перелому в щурів. Уведення субстрату NO-синтазної реакції L-аргініну частково обмежує процес деполімеризації глікозаміногліканів (зменшує рівень гексуронових кислот) у кістковій тканині нижньої щелепи та істотно не впливає на катаболізм фуко- та сіалоглікопротеїнів.

Утворення пероксинітриту впливає на перебіг репаративної регенерації кісткової тканини нижньої щелепи, оскільки використання L-селенометіоніну (скевенджеру пероксинітриту) вірогідно обмежує дезорганізацію фуко- та сіалоглікопротеїнів і глікозаміногліканів сполучної тканини кісток нижньої щелепи (зменшує рівень усіх досліджуваних показників) на ранніх строках репара-

тивного остеогенезу. У більш пізні терміни після моделювання перелому пероксинітрит-залежна дезорганізація сполучної тканини пов'язана, головним чином, з деполімеризацією глікозаміногліканів.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і розв'язання наукової задачі, що полягає у визначенні структурно-метаболічних змін у кістковій тканині нижньої щелепи та біохімічних змін крові (в тому числі й у визначенні ролі ізоформ NO-синтаз, їх субстрату L-аргініну та пероксинітриту) при моделюванні надмірного утворення NO з екзогенного попередника (хронічна інтоксикація нітратом натрію) та відтворенні експериментального перелому нижньої щелепи.

1. Хронічна інтоксикація нітратом натрію призводить до вірогідного підвищення рівнів фукози, не зв'язаної з білками, N-ацетилнейрамінової кислоти та гексуронових кислот у кістковій тканині нижньої щелепи при сталих показниках мінерального компонента, що свідчить про більшу чутливість органічного матриксу та деполімеризацію фуко- та сіалоглікопротеїнів та глікозаміногліканів.

2. Хронічна нітратна інтоксикація супроводжується вивільненням продуктів дезорганізації глікозаміногліканів із кісткової тканини у кров (збільшення рівня сироваткових хондроїтинсульфатів при сталих показниках глікопротеїнів), викликає системні порушення сполучної тканини щурів (підвищується рівень загальних глікозаміногліканів, їхньої 3-ї фракції та зменшується рівень 2-ї фракції глікозаміногліканів у крові).

3. Відтворення перелому нижньої щелепи на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію потенціює дезорганізацію сполучної тканини відносно аналогічних термінів репаративного остеогенезу в контролі, що супроводжується збільшенням концентрації мономерів біополімерів сполучнотканинних структур нижньощелепних кісток, а саме: фуко- та сіалоглікопротеїнів та глікозаміногліканів. Мінеральний компонент майже не зазнає вірогідних змін (лише на 14-ту добу після перелому за умов хронічної інтоксикації нітратом натрію спостерігається вірогідне зменшення співвідношення Ca/P відносно такого у інтактних тварин).

4. Хронічна нітратна інтоксикація уповільнює процес репаративної регенерації нижньої щелепи щурів відносно аналогічного терміну в контролі, затримує динаміку диференціювання остеобластів і клітинних елементів мікроциркуляторного русла у ділянці кісткового мозоля, що формується, порушує формування первинних кісткових балок.

5. Пригнічення NO-синтаз вірогідно зменшує вміст фукози, не зв'язаної з білками, N-ацетилнейрамінової кислоти у ранні терміни репаративного процесу (14-та доба). Введення неселективного інгібітору NOS збільшує деполімеризацію глікозаміногліканів у ранні терміни репаративного остеогенезу, а введення селективного інгібітору iNOS – обмежує цей процес як у ранні, так і у більш пізні терміни репаративної регенерації (28-ма доба).

6. Введення L-аргініну обмежує процес деполімеризації глікозаміногліканів (зменшує рівень гексуронових кислот) у кістковій тканині нижньої щелепи та істотно не впливає на катаболізм фуко- та сіалоглікопротеїнів.

7. Утворення пероксинітриту негативно впливає на перебіг репаративної регенерації кісткової тканини нижньої щелепи. Використання скевенджеру пероксинітриту (L-селенометіоніну) вірогідно обмежує дезорганізацію сполучної тканини кісток нижньої щелепи (зменшує рівень хондроїтинсульфатів, фукози, не зв'язаної з білками, N-ацетилнейрамінової кислоти та гексуронових кислот) у ранні терміни репаративного остеогенезу. У більш пізні терміни після моделювання перелому пероксинітрит-залежна дезорганізація сполучної тканини пов'язана, головним чином, з деполімеризацією глікозаміногліканів.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. 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. 40–42. (Особиста участь – проведення статистичного аналізу історій хвороби щелепно-лицевого відділення Полтавської обласної клінічної лікарні).

2. Должкова К. П. Вплив хронічної інтоксикації нітратом натрію на репаративну регенерацію нижньої щелепи / К. П. Должкова // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Укр. мед. стомат. академії. – 2009. – Т. 9, вип. 2 (26). – С. 44–45.

3. Должкова К. П. Біохімічні показники сироватки крові щурів як ознаки репаративної регенерації кісток нижньої щелепи на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію / К. П. Должкова // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Укр. мед. стомат. академії. – 2009. – Т. 10, вип. 1 (29). – С. 32–35.

4. Должкова К. П. Вплив пригнічення та індукції NO-синтаз на біохімічний склад кісткової тканини нижньої щелепи при відтворенні її перелому на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію / К. П. Должкова, В. О. Костенко // Проблеми екології та медицини. – 2010. – Т. 14, № 1–2. – С. 35–38. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо впливу зміни продукції NO-синтаз на вміст сіало-, фукоглікопротеїнів та глікозаміногліканів кісткової тканини нижньої щелепи за умов відтворення експериментального перелому на тлі ХІНН).

5. Должкова К. П. Вплив хронічної інтоксикації нітратом натрію на процеси репаративної регенерації нижньощелепної кістки у щурів / К. П. Должкова // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 51–55.

6. Локес Е. П. Частота переломов нижней челюсти и методы их лечения / Е. П. Локес // Інноваційні технології у експериментальній медицині та біології : Всеукр. наук.-практ. конф. : тези доп. // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Укр. мед. стомат. академії. – 2006. – Т. 6, вип. 4 (16). – С. 116.

7. Не только концентрация, но и происхождение оксида азота определяет его патогенетическую или саногенетическую роль / В. А. Костенко, И. В. Батухина, А. А. Левков, Е. П. Локес, Б. А. Луценко, Е. П. Оренчук, Л. В. Скотникова, Н. А. Соболева, А. Н. Фартушина, А. В. Щиров // Сучасні проблеми патофізіології: від молекулярно-генетичних до інтегративних аспектів : V Національний конгрес патофізіологів України : мат. // Патологія. – 2008. – Т. 5, № 2. – С. 58. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо змін репаративних процесів у кістковій тканині нижньої щелепи при застосуванні інгібіторів NO-синтаз за умов відтворення експериментального перелому на тлі ХІНН).

8. Должкова К. П. Особливості регенерації нижньої щелепи за умов хронічної інтоксикації нітратом натрію / К. П. Должкова // Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм : наук. конф. : тези доп. // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2008. – № 2 (9) – С. 117.

9. Роль NO-синтаз та пероксинітриту у патогенезі порушень органів щелепно-лицевої ділянки за умов надлишкового утворення NO з екзогенного попередника // К. П. Должкова, А. М. Фартушна, О. В. Коваленко, В. О. Костенко // Бюлетень VIII читань ім. В. В. Підвисоцького. – Одеса, 2009. – С. 133–134. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо змін репаративних процесів у кістковій тканині нижньої щелепи при застосуванні інгібіторів NO-синтаз за умов відтворення експериментального перелому на тлі ХІНН).

10. Механізми пошкодження органів щелепно-лицевої ділянки за умов надлишкового утворення оксиду азоту з екологічно небезпечних попередників / К. П. Должкова, А. М. Фартушна, О. В. Коваленко, В. О. Костенко // Фізичні процеси та поля технічних і біологічних об’єктів : VIII Всеукр. наук.-тех. конф. : тези доп. – Кременчук, 2009. – С. 134–135. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо змін репаративних процесів у кістковій тканині нижньої щелепи при застосуванні інгібіторів NO-синтаз за умов відтворення експериментального перелому на тлі ХІНН).

11. Участие NO-синтаз и пероксинитрита в патогенезе нарушений органов челюстно-лицевой области при избыточном образовании NO из экзогенного предшественника / Л. Ю. Глебова, Е. П. Должковая, А. В. Коваленко, А. Н. Фартушная // Актуальные проблемы патофизиологии : XVI межгор. конф. мол. ученых : тез. докладов – СПб., 2010. – С. 46–47. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо змін репаративних процесів у кістковій тканині нижньої щелепи при застосуванні інгібіторів NO-синтаз за умов відтворення експериментального перелому на тлі ХІНН).

12. Роль NO-синтаз у патогенезі запальних захворювань органів щелепно-лицевої ділянки / В. О. Костенко, К. П. Должкова, О. В. Коваленко, А. М. Фартушна // Сучасні аспекти типових патологічних процесів : V Пленум тов. патофізіологів України з міжнар. участю : тези доп. // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 22–23. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо змін репаративних процесів у кістковій тканині нижньої

щелепи при застосуванні інгібіторів NO-синтаз за умов відтворення експериментального перелому на тлі ХІНН).

13. Должкова К. П. Вплив скевенджеру пероксинітриту на репаративну регенерацію кісткової тканини нижньої щелепи на тлі надмірного надходження в організм нітрату натрію / К. П. Должкова // Медична наука – 2010 : Всеукр. наук.-практ. конф. : тези доп. – Полтава, 2010. – С. 102.

АНОТАЦІЯ

Должкова К.П. NO-залежні механізми регенерації кісток нижньої щелепи за умов надмірного надходження в організм нітрату натрію. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Харківський національний медичний університет МОЗ України. – Харків, 2011.

Дисертація присвячена вирішенню наукової задачі, яка полягає у визначенні ролі ізоформ NO-синтаз, їхнього субстрату L-аргініну та пероксинітриту у механізмах репаративної регенерації кісткової тканини нижньої щелепи після моделювання її перелому на тлі надмірного надходження в організм нітрату натрію.

У роботі показано, що активність NO-синтаз істотно впливає на процес репаративної регенерації кісткової тканини нижньої щелепи при моделюванні її перелому в щурів. Уведення субстрату NO-синтазної реакції L-аргініну частково обмежує процес деполімеризації глікозаміногліканів (зменшує рівень гексуронових кислот) у кістковій тканині нижньої щелепи та істотно не впливає на катаболізм фуко- та сіалоглікопротеїнів. Встановлено, що утворення пероксинітриту негативно впливає на перебіг репаративної регенерації кісткової тканини нижньої щелепи, оскільки використання L-селенометіоніну (скевенджеру пероксинітриту) вірогідно обмежує дезорганізацію біополімерів сполучної тканини кісток нижньої щелепи (зменшує рівень хондроїтинсульфатів, фукози, не зв’язаної з білками, N-ацетилнейрамінової кислоти та гексуронових кислот) на ранніх термінах репаративного остеогенезу. А в більш пізніх термінах після моделювання перелому пероксинітрит-залежна дезорганізація сполучної тканини пов’язана, головним чином, з деполімеризацією глікозаміногліканів.

Ключові слова: перелом нижньої щелепи, хронічна інтоксикація нітратом натрію, NO-синтази, пероксинітрит, L-аргінін, репаративна регенерація.

АННОТАЦИЯ

Должковая Е.П. NO-зависимые механизмы регенерации костей нижней челюсти в условиях чрезмерного поступления в организм нитрата натрия. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины. – Харьков, 2011.

Диссертация посвящена решению научной задачи, которая состоит в определении роли изоформ NO-синтаз, их субстрата L-аргинина и пероксинит-

рита в механизмах репаративной регенерации костной ткани нижней челюсти после моделирования ее перелома на фоне чрезмерного поступления в организм нитрата натрия.

В работе показано, что хроническая интоксикация нитратом натрия (60 дней) потенцирует дезорганизацию биополимеров костной ткани нижней челюсти крыс в динамике репаративной регенерации относительно аналогичного термина в контроле, что характеризуется увеличением концентрации мономеров биополимеров соединительнотканных структур (а именно фуко-, сиалогликопротеинов и гликозаминогликанов). Установлено, что хроническая нитратная интоксикация задерживает процесс дифференцировки остеобластов и клеточных элементов микроциркуляторного русла в области формирующейся костной мозоли, а также нарушает формирование первичных костных балок, что обуславливает замедление процесса репаративного остеогенеза.

Выявлено, что активность NO-синтаз существенно влияет на процесс репаративной регенерации костной ткани нижней челюсти при моделировании ее перелома у крыс. Введение субстрата NO-синтазной реакции L-аргинина частично ограничивает процесс деполимеризации гликозаминогликанов (уменьшает уровень гексуроновых кислот) в костной ткани нижней челюсти, существенно не влияет на катаболизм фуко- и сиалогликопротеинов. Установлено, что образование пероксинитрита отрицательно влияет на течение репаративной регенерации костной ткани нижней челюсти, поскольку использование L-селенометионина (скевенджера пероксинитрита) достоверно ограничивает дезорганизацию биополимеров соединительной ткани костей нижней челюсти (уменьшает уровень фукозы, не связанной с белками, N-ацетилнейраминовой кислоты, хондроитинсульфатов и гексуроновых кислот) на ранних сроках репаративного остеогенеза. На более поздних сроках после моделирования перелома пероксинитрит-зависимая дезорганизация соединительной ткани связана, преимущественно, с деполимеризацией гликозаминогликанов.

Ключевые слова: перелом нижней челюсти, хроническая интоксикация нитратом натрия, NO-синтазы, пероксинитрит, L-аргинин, репаративная регенерация.

SUMMARY

Dolzhkova K. P. NO-dependent mechanism of bone of mandible regeneration in the conditions of surplus income of sodium nitrate in the organism. – A manuscript.

Thesis for a Candidate of Medical Sciences degree in Speciality 14.03.04 – Pathological Physiology. – Kharkiv National Medical University, Ministry of Public Health of Ukraine. – Kharkiv, 2011.

The thesis is devoted to the solving of the problem which consists in the determining the role of NO-synthase isoforms and their substrate L-arginine and peroxynitrite in the mechanisms of reparative regeneration of mandible bone tissue after fracture's modeling in the conditions of surplus income of sodium nitrate in the organism.

The research shows, that the activity of NO-synthase essentially influences to the reparative regeneration of a mandible osteogenesis at modeling of its fracture at rats. Introduction of substrate of NO-syntheses reaction — L-arginine partially limits depolymerization process of glycosaminoglycans (reduces level of gexuronic acids) in bone tissue of mandible, essentially doesn't influence the catabolism of fuko- and sialoglycoprotein. It is established that the formation of peroxynitrite negatively influences to a reparative osteogenesis of a mandible, because the use L-selenomethionine (peroxynitrite scavenger) authentically limits disorganization of biopolmers of a connecting tissue of bones of a mandible (reduces levels of chondroitin sulfates, untied with fibers fucosa, N-acetylneuraminic acids and gexuronic acids) on early terms of reparative regeneration of a bone formation. Whereas, on the later terms after fracture's modeling peroxynitrite-dependent disorganization of a connecting tissue is mainly connected with depolymerization of glycosaminoglycans.

Key words: fracture of the mandible, chronic intoxication of sodium nitrate, NO-synthases, peroxynitrite, L-arginine, reparative regeneration.

Формат 60х90/16. Ум. друк. арк. 0,9. Тир. 100 прим. Зам. № 87
Під

писано до друку 04.03.11. Папір офсетний.

Редакційно-видавничий відділ Полтавської державної аграрної академії,
Свідоцтво ДК № 2174 від 26.04.2005 р.
Адреса: 36003, м. Полтава, вул. Сковороди, 13.