

13. Stal'naya I. D., Garishvilli T. G. Metod opredeleniya malonovogo dial'degida s pomoshchyu tiobarbiturovoy kisloty v kn. Sovremennyye metody v biokhimi [The method of the revelation of malonic dialdehyde with thiobarbituric acid. In a book: the modern methods in biochemistry]. Moskva, Meditsina; 1977: 66–68.

14. Levitskiy A. P., Makarenko O. A., Den'ga O. V. i dr. Eksperimental'nye metody issledovaniya stimulyatorov osteogeneza. Metodicheskie rekomendatsii [The experimental methods of investigation of the stimulators of osteogenesis. Methodical recommendations]. Kiev, GFTS MZ Ukrainy «Avitsenna»; 2005: 31–38.

Поступила 29.04.13



УДК 616.314:615.462

**В. О. Маланчук¹, д. мед. н., О. О. Астапенко¹,
Н. А. Галатенко², Р. А. Рожнова²**

¹Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця

²Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України

ДИНАМІКА ВИВІЛЬНЕННЯ ЛЕВАМІЗОЛУ ІЗ ЗРАЗКІВ ЕПОКСИПОЛІУРЕТАНОВОЇ КОМПОЗИЦІЇ IN VITRO

В статті відображені результати дослідження динаміки вивільнення левамизолу із зразків епоксиполіуретанової композиції, яка за своїми фізико-механічними властивостями може використовуватись для виготовлення накісних пластин та гвинтів для остеосинтезу в щелепно-лицевій ділянці. Отримані дані, які свідчать про вивільнення терапевтичної концентрації левамизолу в модельне середовище протягом часу, потрібного для консолідації фрагментів кістки.

Ключові слова: левамизол, полімер, щелепно-лицева хірургія, остеосинтез.

**В. А. Маланчук, Е. А. Астапенко, Н. А. Галатенко,
Р. А. Рожнова**

Национальный медицинский университет
им. А.А. Богомольца

Институт химии высокомолекулярных соединений
НАН Украины

ДИНАМІКА ВИСВОБОЖДЕННЯ ЛЕВАМІЗОЛА ІЗ ОБРАЗЦОВ ЕПОКСИПОЛІУРЕТАНОВОЇ КОМПОЗИЦІЇ IN VITRO

В статье отобразены результаты исследования динамики высвобождения левамизола из образцов эпоксиполіуретановой композиции, которая по своим физико-механическим свойствам может использоваться для изготовления накісных пластин и винтов для остеосинтеза в челюстно-лицевой области. Полученные данные свидетельствуют о высвобождении терапевтической концентрации левамизола в модельную среду в течение времени, необходимого для консолидации фрагментов кости.

Ключевые слова. левамизол, полимер, челюстно-лицевая хирургия, остеосинтез.

**V. O. Malanchuk, O. O. Astapenko, R. A. Rojnova,
N. A. Galatenko**

National medical University O. O. Bohomolets
The Chemistry university of high molecular compounds
NAS Ukraine

THE DYNAMIC OF LEVAMISOLE RELEASE FROM SPECIES OF EPOXY-POLYURETHANE COMPOSITION IN VITRO

ABSTRACT

The results of the research of the dynamic of levamisole release from epoxy-polyurethane composition (EPU-20HAP-6LEV) which can be used for manufacture of osseous plates and screws for osteosynthesis in maxillofacial area.

The aim of this work is the research of dynamic of release of levamisole in vitro from the epoxy-polyurethane composition into the model environment for their further use in medical practice, especially in reconstructive surgery of the bones of the maxillofacial area.

Methods of research. Release of levamisole from polymer patterns into the model environment (physical solution) was researched by extractive-photometric method, that was founded on the formation of colored products of interaction (ion associations) of researched compound with organic colorant bromphenol with their further extraction by chloroform and photometric. For definition of levamisole was used subtechometric method, which needs any excess of reagent, but only invariability of its concentration. Extragent in this case is taken in the volume, that is not enough for total getting of products of reaction. For modal environment, that imitated the internal environment of a body, was used physiological solution (0,9 % р-н NaCl, T = 37°C).

For analysis was prepared two groups of patterns, that had a form of implants, which were used for hypodermic implantation of experimental animals: investigative – EPU-20HAP-6LEV, EPU-6LEV; control – EPU. Investigative and control patterns (were located in different test-tube with 20ml of physical solution and were kept in thermostat T= 37°C). With the aim of approach the model conditions of experiment to conditions of function of biodegradable bone fixators in contact with alive organism, definition of amount of released levamisole from patterns was carried out through the reusable changing of physical solution. The gotten results were static calculated upon the method of the smallest squares. From the gotten solutions were taken 1ml and were calculated amount of levamisole by the extractive-photometric method.

Results and conclusions. According to the obtained results was founded that around 16,8 % from entered amount of levamisole wash out during 72 hours from species from epoxy-polyurethane composition (EPU-6LEV), while from species that contain hydroxyapatite (EPU-20HAP-6LEV) - 22,4 %. Thus, the addition of hydroxyapatite to the structure of epoxy-polyurethane matrix promotes more active release of levamisole in model environment and doesn't decline percentage of its release in vitro conditions. So, possible, it will not decline its pharmacological effect. That means, if to extrapolate results of levamisole release from polymeric composition obtained in vitro into specific clinical situation it is possible to affirm that therapeutic concentration of levamisole is supported in tissues for the time of consolidation.

So, the use of biologically degradable fixing constructions with bioactive action for osteosynthesis in maxillofacial that are made from EPU50/50-20HAP-6LEV will permit to support therapeutic concentration of levamisole in the area of fracture and,

as a result, to fasten processes of fracture consolidation, to increase the efficiency of patients treatment with fractures of facial skull that need surgery treatment, to decline the risk of inflammatory complications and to cut the terms of treatment.

Key words: levamisole, polymer, maxillofacial surgery, osteosynthesis.

Створення імплантатів з пролонгованим вивільненням лікарських речовин, здатних стимулювати процеси репаративної регенерації тканин є важливим і актуальним завданням [1, 2].

Особливе місце в цій проблемі займає питання оптимізації регенерації кісткових тканин при переломах кісток обличчя, травматичних остеомиєлітах тощо.

Створення депо лікарських препаратів, що сприяють скорішому загоєнню кістки та протидіють патологічним процесам в осередку ураження кістки, підвищує ефективність лікування хворих з кістковою патологією

Фаворською В. А. та співавт.(1980) [3] доведено, що дія левамизолу на культуру макрофагів *in vitro* призводить до значного стимулювання фагоцитарних функцій цих імунокомпетентних клітин.

Численними експериментальними та клініко-імунологічними дослідженнями виявлено надзвичайно широкий спектр дії цього препарату. Левамизол ефективно впливає на функціональний стан різних субпопуляцій тимусзалежних лімфоцитів, метаболізм і функції моноцитів, нейтрофільних гранулоцитів. Найбільш виражену дію препарат здійснює на клітини зі зниженою функцією. Він стимулює диференціювання попередників і незрілих Т-клітин, підвищує активність цитотоксичних клітин [4, 5].

Розмаїття ефектів левамизолу пояснюється з одного боку, тим, що він діє через центральні регуляторні механізми, підвищуючи рівень цГМФ, а з іншого – вираженою дозозалежністю його впливу [6]. Вказані особливості дії цього препарату визначають широкі можливості та перспективи його використання при лікуванні захворювань, зумовлених імунною недостатністю. Змінюючи співвідношення внутрішньоклітинних циклічних нуклеотидів, що є біохімічним тригером активації лімфоцитів, левамизол за допомогою власних контролюючих механізмів відновлює, а в деяких ситуаціях, навіть викликає гіперстимуляцію функцій клітин. Окрім прямого впливу на лейкоцити, левамизол *in vivo* здійснює на них непряму дію, що опосередковується гормоноподібним сироватковим фактором, який утворюється в організмі при його прийманні і потенціює функцію цих клітин [7].

У клініці левамизол, зазвичай, застосовують всередину в порівняно невеликих дозах (від 0,5 до 4 мг/кг), при яких його концентрація в тканинах не перевищує 1мкг/мл. Однак дані експериментальних досліджень свідчать про те, що нерідко ефективна імуномодуляція може бути здійснена тільки при застосуванні значно вищих концентрацій цієї речовини. Зокрема, фагоцитарну активність мононуклеарних фагоцитів людини *in vitro* левамизол максимально стимулює в концентрації 15 мкг/мл. У концентраціях 0,025-25мкг/мл левамизол не змінює відповідь тимоцитів на конканавалін, у той час як у концентраціях

25-150 мкг/мл посилює його в 6-7 разів. Левамизол у дозі 1 мкг/мл суттєво не впливає на утворення інтерферону спленоцитами мишей, а у дозі 100мкг/мл сприяє підвищенню його синтезу більш ніж у 20 разів. Лише в дуже великих концентраціях (500 мкг/мл) він пригнічує індуковану туберкуліном проліферацію лімфоцитів, отриманих від людей з позитивною реакцією на туберкулін. Для приборкання алергічних реакцій уповільненого типу *in vivo* необхідно перорально ввести 20-50 мг/кг левамизолу [8-10].

Значно ефективнішої імуномодельючої дії високих концентрацій левамизолу в клініці може бути досягнуто тільки в умовах його локального застосування, так як для досягнення потрібних концентрацій цієї речовини в організмі при прийманні всередину необхідне застосування його в токсичних дозах. Крім істотного підвищення результативності імуномодуляції при місцевому введенні левамизолу, можлива зміна функціональної активності клітин, що забезпечують місцевий імунітет і багаторазове зменшення сумарної дози цього препарату, яка вводиться в організм, що дозволяє усунути його побічну дію. Так, у дослідах на тваринах було встановлено, що введення в дихальні шляхи розчинів левамизолу аж до 0,1 % концентрації, не здійснює місцевої подразнюючої дії і не викликає патологічних змін їх слизової оболонки. Це відповідає даним літератури про відсутність патологічних змін у слизовій оболонці травного каналу при прийманні таблетованого препарату, коли в процесі його розчинення створюються значно вищі концентрації, а також результатам числених досліджень *in vitro*, як показали, що левамизол в концентраціях до 1000 мкг/мл, навіть в умовах тривалої експозиції не впливає негативно на життєздатність різних клітин [11].

Для клінічної алергології суттєвий інтерес представляють результати експериментів з введенням в органи дихання більш високих концентрацій левамизолу (500-1000 мкг/мл). Виявилось, що вони різко пригнічують утворення Іg Е-антитіл, відповідальних за формування алергії негайного типу, а також розвиток алергії уповільненого типу, що індуктується чужорідними лімфоцитами та 2,4-дінітрохлорбензолом [12, 13]. Таким чином, при локальному застосуванні розчинів левамизолу можна досягти такого самого ефекту, як при насиченні організму великими дозами цього препарату.

Задовільні результати були отримані при введенні левамизолу до патологічного осередку при лікуванні дітей з остеомиєлітом щелеп. Критерієм оцінки лікування був ступінь і швидкість лізису патологічного процесу, показники клітинного і гуморального імунітету. Клінічно на 5-6 день після 1-2 ін'єкцій левамизолу відзначалось зменшення щільності інфільтрату, на 8-10 день зменшувалась кількість гною, що виходив із норицевих ходів. До кінця другого тижня лікування нориці закривались. На повторних рентгенограмах через 4-5 тижнів після лікування осередку розрідження і секвестрів відзначались процеси регенерації кісткової тканини. Завдяки консервативному лікуванню хронічного остеомиєліту в жодному випадку не проводилась секвестрэктомія, хоча для цього на початку лікування були клініко-рентгенологічні показання [14].

Таким чином, роблячи висновки про механізм дії

можна встановити, що левамізол діє як тимометичний засіб, специфічно впливаючи на клітинну частину імунної системи, регулюючи функцію останньої як при системному, так і при місцевому застосуванні.

Можна припустити, що фіксований на полімерному носії левамізол в умовах раневого дефекту, буде регулювати ключові ланки запально-репаративної реакції, посилюючи її гомеостатичний характер і нормалізуючи патологічні відхилення від стереотипної динаміки.

Завдяки біосумісності, фізико-хімічним і фізико-механічним властивостям, поліуретани є потенційним матеріалом для медичного використання, в тому числі, як носії лікарських речовин.

Для вирішення питання оптимізації регенерації кісткової тканини нами було створено поліуретанову композицію, яка містить левамізол. Ця композиція за фізико-хімічними властивостями може бути основою для виготовлення кісткових фіксаторів для остеосинтезу, а саме, накісних пластин і гвинтів. Кількість левамізола в композиції становила 6 % по масі, що не перевищує його терапевтичної дози.

Мета даної роботи. Вивчення динаміки виходу левамізола *in vitro* з епоксиполіуретанового композиційного матеріалу у модельне середовище для їх подальшого використання в медичній практиці, а саме реконструктивно-відновній хірургії кісток щелепно-лицевої ділянки.

Методи дослідження. Вихід левамізола з полімерних зразків у модельне середовище (фізіологічний розчин) вивчали екстракційно-фотометричним методом [15], заснованим на утворенні забарвлених продуктів взаємодії (йонні асоціації) досліджуваної сполуки з органічним барвником - бромфеноловим синім, з наступною їх екстракцією хлороформом та фотометруванням. Для визначення левамізола був використаний субстехіометричний метод [16], який потребує не надлишок реагенту, а тільки незмінність його концентрацій. Екстрагент, в даному випадку, береться в об'ємі, недостатнім для повного добування продукту реакції. Як модельне середовище, яке імітує внутрішнє середовище організму використовували фізіологічний розчин (0,9 % р-н NaCl, T = 37°C).

Для аналізу було приготовлено дві партії зразків, які мали форму імплантатів, що використовували для підшкірної імплантації експериментальним тваринам: дослідні - ЕПУ-20ГАП-6ЛЕВ, ЕПУ-6ЛЕВ; контрольні - ЕПУ. Дослідні і контрольні зразки (поміщали в окремі пробірки з 20 мл фізіологічного розчину та витримували в термостаті за T = 37°C). З метою наближення модельних умов експерименту до умов функціонування біодеградуючих накісних фіксаторів в контакті з живим організмом, визначення кількості вивільненого левамізола з зразків проводили при багаторазовій (через визначені проміжки часу) зміні фізіологічного розчину. Отримані результати статистично обробляли методом найменших квадратів. З отриманих розчинів відбирали 1 мл і проводили кількісне визначення левамізола екстракційно-фотометричним методом.

Реактиви, які застосовували в дослідженні :

1. 0,9 % розчин NaCl;
2. 0,001 М розчин бромфенолового синього;

3. 0,1 М ацетатний буфер - рН = 3,6;

4. хлороформ.

В пробірку з притертою пробкою приливали 1 мл досліджуваного розчину левамізола, 3 мл буферного розчину, 2 мл бромфенолового-синього, 6мл хлороформа. Суміш стряхували 3 хв. Після відстоювання суміші протягом 5 хвилин відбирали органічний шар і відфільтровували через паперовий фільтр. Потім визначали оптичну густину з використанням спектрофотометра “Specord M40” при $\lambda = 430$ нм в кюветі з товщиною шара 1 см відносно розчину порівняння, який не містить левамізол.

Кількість левамізола, що вийшла в розчин (табл. 1, 2) з досліджуваних зразків, розраховували за формулою:

$$L(z) = C \times V ;$$

$$L(\%) = \frac{L(z)}{m} \times 100$$

де L – кількість левамізола, яка вийшла зі зразка за певний період, г;

C - концентрація левамізола в досліджуваному розчині, знайдена по калібрувальному графіку, моль/л;

V – об'єм фізіологічного розчину, в якому проводили вимивання з одного зразка, мл;

L (%) – кількість левамізола, що вийшов з полімеру за даний проміжок часу, % від загальної кількості введеного в полімер левамізола;

M – маса введеного в полімер левамізола.

Таблиця 1

Динаміка вивільнення левамізола з поліуретанової композиції ЕПУ-20ГАП-6ЛЕВ в умовах, що моделюють внутрішнє середовище організму

Час вивільнення, t,	Оптична густина, D	Кількість левамізола, що вийшла з полімеру в розчин	
		гх10 ²	% від загальної кількості
доба	-		
1	0,68±0,01	0,072±0,001	1,2
2	0,64±0,00	0,080±0,001	1,32
3	0,72±0,01	0,090±0,0	1,45
4-6	0,85±0,00	0,133±0,0	2,2
7	0,61±0,01	0,127±0,002	2,10
8	0,42±0,00	0,083±0,002	1,38
9	0,23±0,02	0,039±0,0	0,64
10	0,18±0,00	0,030±0,0	0,49
11-14	0,21±0,00	0,040±0,0	0,66
15	0,17±0,01	0,033±0,003	0,54
16-17	0,11±0,00	0,031±0,00	0,38
18-21	0,13±0,00	0,027±0,001	0,44
22-28	0,60±0,01	0,126±0,001	2,10
29-35	0,50±0,01	0,094±0,00	1,56
36-43	0,43±0,03	0,066±0,002	1,10
44-54	0,70±0,02	0,153±0,003	2,54
55-72	0,60±0,01	0,140±0,00	2,30
Загальна кількість	-	1,35±0,003	22,4

Таблиця 2

Динаміка вивільнення левамізолу з поліуретанової композиції ЕПУ-6ЛЕВ в умовах, моделюючих внутрішнє середовище організму

Час вивільнення, t, доба	Оптична густина, D	Кількість левамізола, що вийшла з полімеру в розчин	
		гх10 ²	% від загальної кількості
1	0,65±0,04	0,074±0,003	1,23
2	0,67±0,04	0,076±0,003	1,27
3	0,80±0,04	0,091±0,003	1,52
4-6	1,46±0,00	0,164±0,00	2,7
7	0,90±0,07	0,103±0,00	1,715
8	0,58±0,04	0,067±0,00	1,12
9	0,46±0,04	0,054±0,00	0,9
10	0,30±0,00	0,035±0,002	0,58
11-13	0,32±0,00	0,036±0,004	0,6
14-15	0,26±0,02	0,030±0,00	0,50
16-17	0,20±0,04	0,023±0,004	0,38
18-21	0,17±0,04	0,019±0,004	0,32
22-28	0,50±0,04	0,057±0,004	0,94
29-35	0,58±0,00	0,066±0,003	1,10
36-43	0,21±0,03	0,024±0,00	0,40
44-55	0,48±0,00	0,054±0,004	0,89
56-70	0,34±0,02	0,039±0,005	0,65
Загальна кількість	-	1,01±0,001	16,8

Результати дослідження. Згідно отриманих результатів за 72 доби вимивання зі зразків епоксиполіуретанових композицій ЕПУ-6ЛЕВ поступово виходить біля 16,8 % від введеної кількості левамізолу (табл. 2), а зі зразків, що містять в своєму складі гідроксиапатит (ЕПУ-20ГАП-6ЛЕВ) – 22,4 % (табл. 1). Тобто, введення гідроксиапатиту до складу епоксиполіуретанової матриці сприяє більш активному вивільненню левамізолу в модельне середовище, не зменшує процент його вивільнення в умовах *in vitro*, і, таким чином, вірогідно, не буде зменшувати його фармакологічну дію. Тобто, якщо екстраполювати результати дослідження вивільнення левамізолу з полімерної композиції, отримані *in vitro*, на певну клінічну ситуацію, можна стверджувати, що в тканинах на час консолідації кісткових фрагментів підтримується терапевтична концентрація левамізолу.

Висновки. Таким чином, використання біодеградуючих фіксуючих конструкцій біоактивної дії для остеосинтезу в щелепно-лицевій ділянці, виготовлених з ЕПУ50/50–20ГАП–6ЛЕВ, дозволить мати терапевтичну концентрацію левамізолу в ділянці перелому, а відтак, вірогідно, прискорити процеси консолідації перелому, підвищити ефективність лікування хворих з переломами кісток лицевого черепа, які потребують хірургічного лікування, знизити ризики ускладнень запального характеру в післяопераційному періоді, скоротити терміни лікування.

Список літератури

1. Платэ Н. А. Биологически активные полимеры медицин-

ского назначения / Н. А. Платэ, А. Е. Васильев // Хим. фарм. журн.– 1980.– № 7.– С. 16–19.

2. Яковсон Г. С. Некоторые клеточные механизмы формирования восстановления органов и способы их стимуляции / Г. С. Яковсон, Г. М. Вакули // Бюл. Сиб. отд-я АМН СССР.– 1986.– № 3.– С.72–74.

3. Фаворская В. А. О механизме действия левамизола на клетки монокулярной фагоцитирующей системы / В. А. Фаворская, Л. Г. Зайцева, Э. Н. Шляхов // Бюл. эксперим. биол. и медицины. – 1980. – Т. 90, №10. – С.456–458.

4. Гюллинг Э. В. Влияние левамизола на клетки лимфоидного ряда *in vitro* / Э. В. Гюллинг, М. Б. Самбур // Цитол. и генетика. – 1980. – Т.14, №6. – С. 9–13.

5. Kovach J. S. Levamisole potentiation of fluorouracil antiproliferative activity mimicked by orthovanadate an inhibitor of tyrosine phosphatase / Kovach J. S., Svingen P. A., Schaid D. J. // J. NCI. – 1992. – V. 84. – P. 515–519.

6. Renou X G. The general immunopharmacology of levamisole. Evaluations on new drugs / Renoux G. // Drugs. – 1980.– №19. – P. 89–99.

7. Tarayre J.P. Action of sodium aurotiopropanol, chloroquine, D–penicillamine and levamisole on acryl chlorid–delayed hypersensitivity in mice / Tarayre J.P., Laressesergues H. // J. Pharm. and Pharmacol. – 1980. – V. 32, № 8. – P. 584–586.

8. Чумакова М. М.. Влияние левамизола на цитотоксическую активность нормальных лимфоцитов в культуре ткани / М. М. Чумакова, З. Г. Кидагидзе // Бюл. эксперим. биол. и медицины. – 1979. – № 11. – С.581–582.

9. Ottemes J.D. Interaction of levamisole ansmercaptans duringthymocyte proliferation induced by concanavalin A / Ottemes J.D., Torchia A.S., Bilven M.L. // Cell. Immunol. – 1979. – V. 43, №1. – P. 62–69.

10. Tying S. K. Induction of interferon by levamisole and concanavalin A in HA/ICR mouse spleen cells / Tying S. K., Lefkowitz S. // Experimentia. – 1980. – V. 36. – P. 1323–1324.

11. Gariner E.M.S. Levamisole augmentation of PPD–induced lymphocyte proliferation / Gariner E.M.S. // S. Aft. Med. J. – 1981. – V. 59, №4. – P. 109–110.

12. Гюллинг Э. В. Угнетение синтеза реагинов в органах дыхания при местном применении некоторых лимфоцитотропных веществ / Э. В. Гюллинг, Л. А. Дюговская // Доклады АН УССР. – 1980. – №10. – С.72–73.

13. Гюллинг Э. В. Влияние левамизола на развитие гиперчувствительности замедленного типа / Э. В. Гюллинг, В. Н. Писанко // Врачебное дело. – 1981. – №1. – С. 101–103.

14. Юсубов Ю. А. Патогенез, диагностика и лечение остеомиелитов челюстей у детей (клин.-эксперим. исслед.) : автореф. дис. на здобуття наук, ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматологія» / Ю. А. Юсубов; К., 1988. – 45 с.

15. Коренман И. М. Экстракция в анализе органических веществ / Коренман И. М. – М.: Химия, 1977. – 150 с.

16. Нечаева Л. Ю. Экстракционно-фотометрическое определение выхода левамизола из препарата с пролонгированным иммуномодулирующим эффектом / Л. Ю. Нечаева, Н. А. Галатенко, Н. Н. Буфиус // Фармация. – 1989. – № 2. – С. 24–27.

REFERENCES

1. Plate N.A., Vasiliyev A.Y. Biologically active medicapolymers. Chem. farm. Zhurn. 1980; 7: 16-19.

2. Yakobson G.S., Vakuly G.M. Some cellular mechanisms of recovery of organs and ways of their stimulate. Biul. Sib. Otd. AMN SSSR. 1986; 3:72-74.

3. Favorskaya V.A., Zaytseva L.G., Shliahov E.N. The mechanism of action of levamisole on cells of monuklear phagocytosis system. Biul. Experim. biol. i meditsiny. 1980; 10(90):456–458.

4. Gulling Y. V., Sambur M. B. Vliyaniye levamizola na kletky limfoidnogo riada *in vitro*. Tsitoljiya i genetika. 1980; 6(14):9–13.

5. Kovach J. S., Svingen P. A., Schaid D. J. Levamisole potentiation of fluorouracil antiproliferative activity mimicked by orthovanadate an inhibitor of tyrosine phosphatase. J. NCI. 1992;84:515–519.

6. Renoux G. The general immunopharmacology of levamisole. Evaluations on new drugs. Drugs. 1980;19: 89–99.

7. Tarayre J.P., Laressesergues H. Action of sodium aurotiopropanol, chloroquine, D–penicillamine and levamisole on acryl chlorid–delayed hypersensitivity in mice. J. Pharm. and Pharmacol. 1980.; 8(32):584–586.

8. **Chumakova M.M., Kidagidze Z.G.** Influence of levamisole on cytotoxic activity of normal lymphocytes in tissue culture. *Bull.experim. biol. i meditsiny.* 1979; 11: 581–582.
9. **Ottemes J.D., Torchia A.S., Bilven M.L.** Interaction of levamisole ansercaptans duringthymocyte proliferation induced by concanavalin A. *Cell. Immunol.* 1979; 1(43):62–69.
10. **Tyring S.K., Lefkowitz S.** Induction of interferon by levamisole and concanavalin A in HA/ICR mouse spleen cells. *Experimentia.* 1980;36:1323–1324.
11. **Gariner E.M.S.** Levamisole augmentation of PPD–induced lymphocyte proliferation/S. *Aft.Med. J.* 1981;4(59):109–110.
12. **Gulling E.V., Dyugovskaya L.A.** Inhibition of reagin synthesis in the respiratory tract in the local application of certain limfocitotropic substances. *Doklady AN USSR.* 1980;10:72–73.
13. **Gulling E. V., Pisanko V. N.** Influence of of levamisole on the development of delayed-type hypersensitivity. *Vrachebnoye delo.* 1981;1:101–103.
14. **Yusubov Y.A.** Patogenez, diagnostika i lecheniye osteomyelitov chelustey u detey: kiln.-experimen. issled. [The pathogenesis, diagnosis, and treatment of osteomyelitis of jaws in children: klin.-experimen. investig.]. Abstract of dissertation for doctor medical sciences. Kiev 1988: 45.
15. **Korenman I. M.** Extraktsiya v analize organicheskikh veschestv [Extraction in the analysis of the organic substances]. Moscow, Khimiya; 1977: 150.
16. **Nechayeva L. Y., Galatenko N. A., Bifius N. N.** Extraction-photometric determination of levamisole out of the drug with prolonged immunomodulating effect. *Farmatsiya.* 1989; 2:24–27.

Надійшла 22.04.13



УДК 615.31:546.172.6:616.716.85/.87-001-003.93-092.9

А. Г. Гулюк, д. мед. н., Е. В. Желнин, к. мед. н.

Государственное учреждение «Институт стоматологии
Национальной академии медицинских наук Украины»
Харьковский национальный медицинский университет

**МЕТАБОЛИТЫ ОКСИДА АЗОТА
ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ
РЕГЕНЕРАЦИИ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ КОСТИ
У КРЫС В УСЛОВИЯХ ВВЕДЕНИЯ
ДЕКСАМЕТАЗОНА**

После травмы альвеолярной кости у крыс наблюдается кратковременное повышение содержания общих метаболитов оксида азота (NO) – на 7-ые сутки и длительное повышение содержания нитрит-аниона (в течение 45-и суток) в крови. При остеопорозе отмечается медленное, значительное и длительное нарастание содержания общих метаболитов NO. Во все исследуемые после травмы сроки обнаруживаются достоверные различия в содержании нитрит-аниона между группами крыс без патологии костной ткани и с остеопорозом.

Ключевые слова: альвеолярная кость, посттравматическая регенерация, метаболиты NO.

А.Г. Гулюк, Е. В. Желнин

Державна установа «Інститут стоматології Національної академії медичних наук України»
Харківський національний медичний університет

**МЕТАБОЛІТИ АКСИДУ АЗОТУ
ПРИ ПІСЛЯТРАВМАТИЧНІЙ РЕГЕНЕРАЦІЇ
АЛЬВЕОЛЯРНОЇ КІСТКИ У ЩУРІВ В УМОВАХ
ВВЕДЕННЯ ДЕКСАМЕТАЗОНУ**

Після травми альвеолярної кістки у щурів спостерігається короткочасне збільшення вмісту загальних метаболітів NO (на 7-му добу) і довготривале збільшення вмісту нітрит-аніону (на протязі 45 діб). При остеопорозі відмічається повільне, виражене і тривале наростання вмісту загальних метаболітів NO. В усі терміни дослідження знайдено вірогідні відмінності вмісту нітрит-аніону між групами щурів без патології кісткової тканини і з остеопорозом.

Ключові слова: альвеолярна кістка, післятравматична регенерація, метаболіти NO.

A. G. Guliuk, Ye. V. Zhelnin

State Establishment “The Institute of Stomatology
of the National academy of medical science of Ukraine”
Kharkiv national Medical University

**NITRIC OXIDE METABOLITES
IN POSTTRAUMATIC REGENERATION
OF ALVEOLAR BONE IN RATS
ON THE BACKGROUND OF DEXAMETHASONE
ADMINISTRATION**

ABSTRACT

We hypothesized about NO metabolism disturbance in post-traumatic regeneration of alveolar bone in the prior administration of dexamethasone.

The purpose of research: *The study of NO metabolites content in the blood after an injury of the alveolar bone in rats on the background of dexamethasone administration.*

Methods: *70 male rats (WAG) were divided into 4 groups: group 1 - intact (n=8), group 2 - osteoporosis (n=12), group 3 - mandible injury (n=24) group 4 - osteoporosis+ mandible injury (n=26). Groups 2 and 4 were injected dexamethasone (1.675 mg/kg), 3 – saline in a volume equivalent to a solution of dexamethasone i.m. once a day for 2 weeks. After 2 weeks rats of groups 3 and 4 of were exposed to injury of mandible. Rats of 3rd and 4th groups were killed at 7, 14, 28, 45 days after injury. The content of total NO metabolites and nitrite anion in the blood was determined in all groups.*

Results: *In rats of 3rd group an increase in the content of common NO metabolites on the 7th day and of nitrite anion (during the 45 days) in the blood as compared with intact rats were revealed. Regeneration in rats of 4th group was characterized by more pronounced and prolonged rise in the level of common NO metabolites and nitrite anion. In all study periods after the injury significant differences in the content of nitrite anion between animals of 3rd and 4th groups were revealed.*

Conclusion: *In posttraumatic regeneration of alveolar bone in osteoporosis NO metabolism is disturbed. Metabolites of NO (especially nitrite anion) are sensitive criteria of disturbances in posttraumatic regeneration of alveolar bone.*

Keywords: *alveolar bone, posttraumatic regeneration, nitric oxide metabolites.*