

УДК 612.398.192:612.49: 616.71.001.59

Ю. О. Безсмертний

НДІ реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, м. Вінниця

ВМІСТ ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРУ РОСТУ $\beta 1$ У ХВОРИХ ІЗ ХИБНИМИ СУГЛОБАМИ ДОВГИХ КІСТОК НА ФОНІ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ**Ключові слова:** трансформуючий фактор росту $\beta 1$, гіпергомоцистеїнемія, хибний суглоб, рефрактура.**Резюме.** У статті представлені результати дослідження вмісту трансформуючого фактору росту $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$) у здорових, в осіб із консолидованими переломами та хибними суглобами довгих кісток. Встановлено, що у хворих із розладами репаративної регенерації довгих кісток на фоні гіпергомоцистеїнемії рівень ТФР- $\beta 1$ слід розглядати як один із вірогідних чинників, що детермінують формування вітальних або авітальних типів хибних суглобів та їх ускладнень у вигляді рефрактур.**Вступ**

Вагому роль у регуляції репаративних процесів, проліферації та диференціації клітин хрящової і кісткової тканин, біосинтезу та деградації макромолекул екстрацелюлярного матриксу відіграє трансформуючий фактор росту $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$) [1, 3]. Він впливає на структурно-функціональний стан кісткової тканини, стимулює колагенотворення та протеоглікановий синтез. ТФР- $\beta 1$ традиційно вважають активатором клітин остеобластичного диферону, але він також може стимулювати остеокластогенез і посилювати процеси резорбції кістки [4, 6, 7]. В останні роки з'ясовано, що ТФР- $\beta 1$ залучений в патогенетичні механізми негативного впливу гомоцистеїну та кісткову тканину. В експериментальних умовах було показано [1, 2, 5], що сповільнення загоєння перелому стегнової кістки на фоні ГГЦ реалізується через порушення регуляції формування остеоїду внаслідок зниженої продукції ТФР- $\beta 1$ у перші тижні після травми і гіперпродукції цього чинника у більш пізні терміни. Отже, недостатнє підвищення ТФР- $\beta 1$ в сироватці крові на ранніх етапах після перелому та надмірне зростання його рівня на пізніх етапах може виявитись одним із вагомих об'єктивних факторів дисрепарації довгих кісток і в клінічних умовах.

Мета дослідження

Дослідити вміст ТФР- $\beta 1$ у хворих із хибними суглобами довгих кісток на фоні гіпергомоцистеїнемії і порівняти його з таким в осіб із консолидованими переломами та практично здоровими особами; оцінити його рівень залежно від наявності рефрактур та нейроцистострофічного синдрому.

Матеріал і методи

Обстежено 153 хворих із хибними суглобами довгих кісток на фоні ГГЦ, які не мали встановлені

них об'єктивних та ятрогенних чинників порушень репаративного остеогенезу. Середній вік хворих становив $40,3 \pm 0,93$ роки, причому 77,2% склали особи чоловічої статі. Залежно від клініко-рентгенологічного типу хибного суглобу хворі були розподілені на 4 групи: 1-а група - нормопластичний тип ($n=27$), 2-а група – гіперпластичний тип ($n=24$), 3-я група - гіпопластичний тип ($n=50$), 4 група – атрофічний тип ($n=52$). Рефрактури та нейроцистострофічний синдром відмічались у 24 (15,7%) та 43 (28,1%) осіб, відповідно. До групи контролю увійшли 48 хворих з консолидованими діафізарними переломами на рівні стегна і гомілки та 35 практично здорових осіб, репрезентативних за віком, статтю, локалізацією ушкодження, частотою супутньої патології.

Вміст ТФР- $\beta 1$ визначали імуноферментним методом за набором «TGF- $\beta 1$ » (Biosource, Europe S.A.) на аналізаторі STAT FAX 303/PLUS відповідно до інструкції фірми-виробника. Для імуноферментного аналізу аліквоти сироватки крові відбирали в мікропробірки Eppendorf і до проведення аналізу зберігали при -20°C .

Статистичний аналіз матеріалу проводився за допомогою стандартних методів із застосуванням пакету прикладних програм «MS Excel XP» та «Statistica SPSS 10.0 for Windows» (ліцензійний № 305147890). Для встановлення нормативів біохімічних показників, застосований метод перцентилів (визначали перцентилі $P_5, P_{10}, P_{25}, P_{50}, P_{75}, P_{90}, P_{95}$).

Обговорення результатів дослідження

Проведений перцентильний аналіз рівня ТФР- $\beta 1$ у практично здорових, осіб з консолидованими переломами та хворих із хибними суглобами виявив певні відмінності (табл. 1). Середній вміст ТФР- $\beta 1$ у сироватці практично здорових осіб ста-

Таблиця 1

Персентильний аналіз рівня ТФР-β1 (нг/мл) в сироватці крові практично здорових, у осіб з консолюдованими переломами та хибними суглобами

Група	M±m, нг/мл	σ	Медіана	Персентилі					
				P ₅	P ₁₀	P ₂₅	P ₇₅	P ₉₀	P ₉₅
1 Практично здорові, n=35	17,3 ± 0,51	2,99	17,3	13,9	14,7	15,6	18,3	20,1	23,6
2 Консолюдовані переломи, n=48	17,8 ± 0,52 p _{2,1} > 0,05	3,57	17,3	13,6	14,7	16,1	18,6	20,2	26,4
3 Хибні суглоби, n=153	17,2 ± 0,72 p _{3,1} > 0,05	8,90	14,5	8,7	9,6	12,1	18,4	33,4	37,1

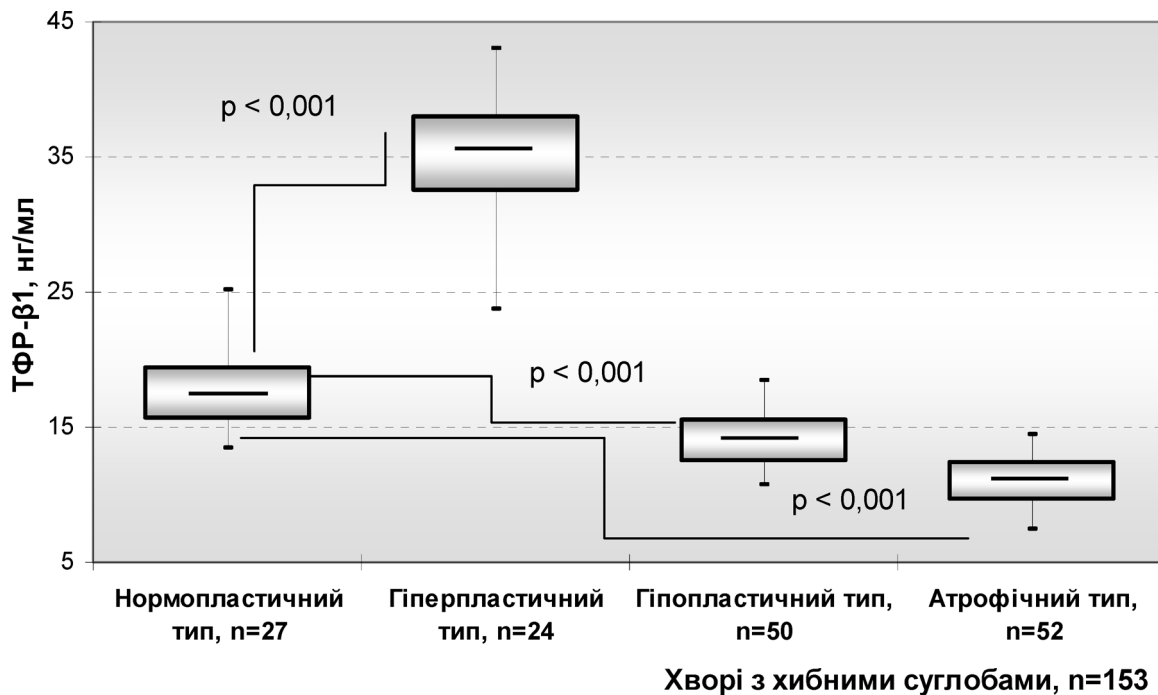


Рис. 1. Вміст ТФР-β1 в сироватці крові хворих з хибними суглобами довгих кісток різних клініко-рентгенологічних типів. Верхня і нижня межі боксів відповідають P₂₅ та P₇₅, лінії за межами боксів – P₅ та P₉₅, лінія в середині боксу – середній величині

новив $17,3 \pm 0,51$ нг, діапазон значень P₅ - P₉₅ лежав у досить вузьких межах – 13,9 – 23,6 нг/мл, медіана становила 17,3 нг/мл і відповідала середнім значенням показника. Група осіб з консолюдованими переломами за середнім вмістом ТФР-β-1 в сироватці крові та його персентильним розподілом відповідала практично здоровим особам. У хворих з хибними суглобами середній вміст цього цитокіну не відрізнявся від такого в контрольних групах, на відміну від результатів персентильного розподілу. Виявилось, що в групі хворих з хибними суглобами медіана істотно відхиляється від середнього значення і становить 14,5 нг/мл, а інтерквартильний інтервал P₅-P₉₅ – 8,7-37,1 нг/мл, що вказує на неоднорідність даної вибірки.

Типологічний аналіз вмісту ТФР-β1 у сироватці крові дозволив пояснити вище наведені результати персентильного аналізу. Виявилось, що

групи хворих із різними клініко-рентгенологічними типами хибних суглобів істотно відрізнялися між собою (рис. 1). Так, у хворих із нормопластичним типом середній вміст ТФР-β1 становив $18,1 \pm 0,74$ нг/мл, інтерквартильний інтервал P₅ - P₉₅ охоплював значення 13,5-25,1 нг/мл, медіана дорівнювала 18,1 нг/мл, що за всіма характеристиками узгоджувалось із метрологічними параметрами контрольних груп. При гіперпластичному типі реєструвалися достовірно більш високі рівні ТФР-β1 – середній вміст становив $35,2 \pm 1,30$ нг/мл, інтерквартильний інтервал P₅ - P₉₅ – 23,7-45,0 нг/мл, медіана – 35,6 нг/мл. Метрологічні параметри ТФР-β1 при гіпопластичному та атрофічному типах були іншими: середній вміст становив $14,5 \pm 0,34$ та $11,0 \pm 0,30$ нг/мл, діапазони значень P₅ - P₉₅ – 10,7-18,4 та 8,4-14,4 нг/мл, медіана – 14,5 та 10,6 нг/мл. За середніми величинами вміст ТФР-β1 при гіперпластичному типі був на 93,4% вищим, а

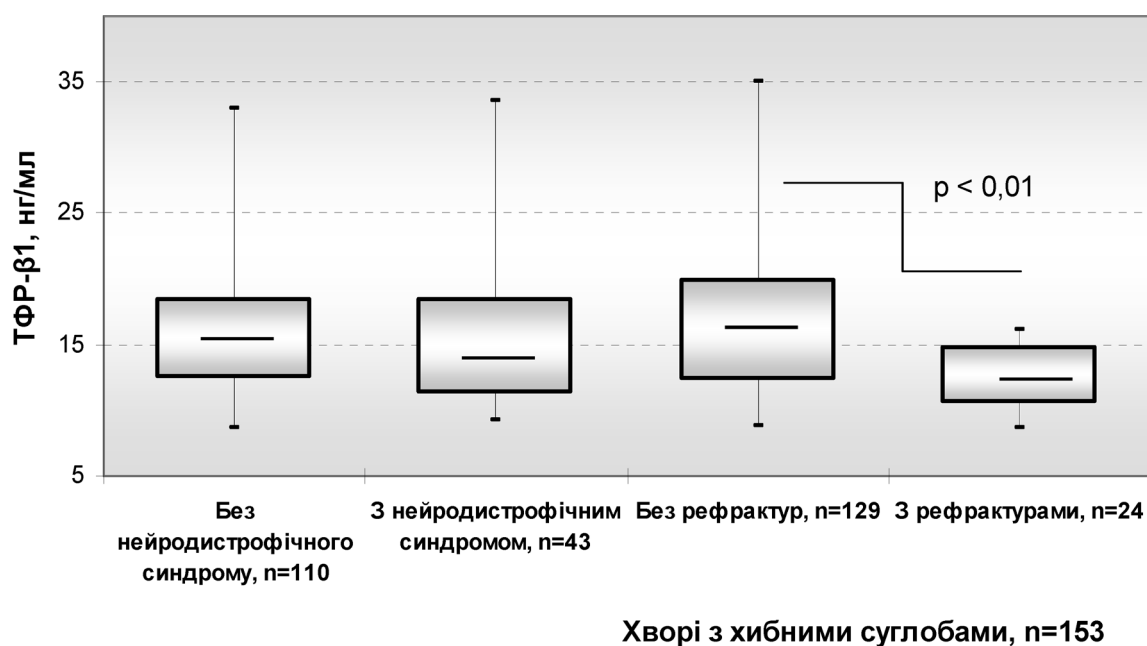


Рис. 2. Вміст ТФР-β1 в сироватці крові хворих із хибними суглобами залежно від наявності рефрактур та нейродистрофічного синдрому. Верхня і нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінія за межами боксів – P_3 та P_{95} , лінія в середині боксу – середній величині

при гіпопластичному та атрофічному типах, навпаки, нижчим на 24,8 та 64,5%, ніж при нормопластичному типі.

Встановлено, що за рівнем ТФР-β1 у сироватці крові хворі з нейродистрофічними синдромом вірогідно не відрізнялися від хворих без цього ускладнення (рис. 2). Однак суттєві відмінності виявилися в групах хворих без рефрактур та з рефрактурами. Так, у хворих без рефрактур середній вміст ТФР-β1 був достовірно вищим на 32,3%, ніж у хворих з рефрактурами і становив $17,6 \pm 0,81$ нг/мл проти $13,3 \pm 0,76$ нг/мл.

Таким чином, рівень ТФР-β1 слід розглядати як один із вірогідних чинників, що детермінують формування вітальних або авітальних типів хибних суглобів на фоні ГГЦ, а також їх ускладнень у вигляді рефрактур.

Висновки

1. Середні значення вмісту ТФР-β1 у хворих із різними клініко-рентгенологічними типами хибних суглобів на фоні ГГЦ достовірно відрізнялися між собою і при гіперпластичному типі були на 93,4% вищими, а при гіпопластичному та атрофічному типах, навпаки, на 24,8 та 64,5% нижчими, ніж при нормопластичному.

2. Розвиток рефрактур у хворих із хибними суглобами на фоні ГГЦ асоціювався з підвищенням вмісту в сироватці крові ТФР-β1.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень направленні на з'ясування ролі гіпергомоцистеїнемії в

розвитку порушень репаративної регенерації кісткової тканини та розробку патогенетично обґрунтованих підходів до профілактики та лікування кісткової дисрегенерації, асоційованої з синдромом ГГЦ.

Література. 1. Безсмертний Ю. О. Біохімічні показники крові щурів у різні терміни репаративного остеогенезу за умов гіпергомоцистеїнемії / Ю. О. Безсмертний // Ортопедія, травматол. и протезир, 2012. – № 1 (586). – С. 66–71. 2. Безсмертний Ю. О. Ендотеліальна секреція вазоактивних молекул у різні періоди репаративного остеогенезу при гіпергомоцистеїнемії / Ю. О. Безсмертний // Бук. мед. вісник, 2012. – Том 16, № 2 (62). – С. 3–6. 3. Корж Н. А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Нарушение регенерации кости (Сообщение 2) / Н. А. Корж, К. К. Романенко, Л. Д. Горидова // Ортопедия, травматол. и протезир. – 2006. – № 1. – С. 84–90. 4. Трансформуючий фактор росту (ТФР)-β1 как маркер замедленного сращения переломов / G. Zimmermann, P. Henle, M. Kusswetter [et al.] // Ортопедия, травматол. и протезир. – 2009. – №1. – С. 57–65. 5. Hyperhomocysteinemia induces a tissue specific accumulation of homocysteine in bone by collagen binding and adversely affects bone / M. Herrmann, A. Tami, B. Wildemann [et al.] // Bone. – 2009. – Vol. 44, №3. – P.467–475. 6. The effects of shockwave on bone healing and systemic concentrations of nitric oxide (NO), TGF-beta1, VEGF and BMP-2 in long bone non-unions / C. J. Wang, K. D. Yang, J. Y. Ko [et al.] // Nitric Oxide. – 2009. – Vol. 20, №4. – P.298–303. 7. Transforming growth factor-beta1 to the bone / K. Janssens, P. ten Dijke, S. Janssens, W. Van Hul // Endocr Rev. – 2005. – Vol. 26, №6. – P.743–774.

СОДЕРЖАНИЕ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА β1 У БОЛЬНЫХ С ЛОЖНЫМИ СУСТАВАМИ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ НА ФОНЕ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

Ю. А. Бессмертний

Резюме. В статье представлены результаты исследования содержания трансформирующего фактора роста β1 (ТФР-β1) у здоровых, у лиц с консолидированными переломами и ложными суставами длинных костей. Установлено, что у больных с нарушением репаративной регенерации длин-

ных костей на фоне гипергомоцистеинемии уровень ТФР-β1 следует рассматривать как один из вероятных факторов, детерминирующих формирование витальных и авитальных типов ложных суставов и их осложнений в виде рефрактур.

Ключевые слова: трансформирующий фактор роста β1, гипергомоцистеинемия, ложный сустав, рефрактура.

UDC 612.398.192:612.49: 616.71.001.59

**CONTENT OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR
β1 IN PATIENTS WITH PSEUDOARTHROSIS OF
LONG BONES AGAINST A BACKGROUND
HYPERHOMOCYSTEINEMIA**

Yu. A. Bessmertny

Objective. The objective of this study was to examine the content of transforming growth factor β1 (TGF-β1) in patients with pseudoarthrosis of long bones at hyperhomocysteinemia (HHcy) and compare it with that of people with consolidated fractures and practically healthy persons. Assessment of cytokines depending on the availability of refracture and neurotrophic syndrome.

Methods. The comparative study of the content of TGF-β1 was conducted in healthy persons, patients with consolidated fractures and 153 patients with nonunion of long bones at HHcy. The control group included 48 patients with diaphyseal fractures consolidated at the femur and tibia, and 35 healthy in-

dividuals, representatives of age, gender, localization of damage. Refracture and neurotrophic syndrome diagnosed in 24 (15.7%) and in 43 (28.1%) individuals, respectively. The content of TGF-β1 was determined by ELISA set «TGF-β1» (Biosource, Europe SA) analyzer STAT FAX 303/PLUS.

Results. The mean values of TGF-β1 in patients with different clinical and radiographic pseudoarthrosis types at HHcy significantly differed among themselves. The level of cytokine in hyperplastic type was 93.4% higher, while hypoplastic and atrophic types of contrast by 24.8 and 64.5% lower than normoplastic. The development of refracture in patients with pseudoarthrosis at HHcy associated with increased content of serum TGF-β1.

Field of application. Traumatology and Orthopedics.

Conclusion. The level of TGF-β1 is regarded as one of the possible factors that determine the formation of vital and avital types of pseudoarthrosis and complications of refracture in patients with violation of reparative osteogenesis at HHcy.

Keywords: transforming growth factor β1, hyperhomocysteinemia, pseudoarthrosis, refracture.

**Scientific research institute of invalid rehabilitation of
National Vinnitsa Pirogov Memorial Medical University
Clin. and experim. pathol.- 2013.- Vol.12, №1 (43).-P.30-33.**

Надійшла до редакції 07.02.2013

Рецензент – проф. В.Л. Васюк

© Ю. О. Безсмертний, 2013