

*На правах рукописи*

**ВЫХОВАНЕЦ ЕВГЕНИЯ ПЕТРОВНА**

**ОСТЕОТРОПНЫЕ ФАКТОРЫ РОСТА И МАРКЕРЫ  
ОСТЕОГЕНЕЗА В КРОВИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ  
НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОПОРНО-  
ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ**

14.03.03 – патологическая физиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Екатеринбург – 2018

**Работа выполнена** в лаборатории биохимии Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр «Восстановительная травматология и Ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

Доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией биохимии ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А.Илизарова» МЗ РФ

Лунева  
Светлана Николаевна

**Официальные оппоненты:**

Доктор биологических наук, профессор кафедры биологии ФГБОУ ВО «Курганский государственный университет» Минобрнауки РФ

Накошкин  
Александр Николаевич

Доктор медицинских наук, доцент, директор научно-образовательного центра «Биомедицинские технологии» ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)»

Цейликман  
Ольга Борисовна

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (г. Ижевск)

Защита состоится «28» марта 2019 года в \_\_\_\_\_ на заседании Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.02 на базе ИИФ УрО РАН (620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106)

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке УрО РАН и на сайте ИИФ УрО РАН – <http://iip.uran.ru>, с авторефератом – на сайте ВАК РФ <http://vak3.ed.gov.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года

Ученый секретарь Совета Д 004.027.02  
на базе ИИФ УрО РАН,  
д.м.н., проф., ЗДН РФ

И.А. Тузанкина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Наследственные формы патологий опорно-двигательного аппарата представляют серьезную социальную проблему (Диваков М.Г., 1999). Восстановление опорной функции является одной из актуальнейших задач врачей и ученых разных специальностей. В настоящее время особое внимание уделяют биохимическим и иммунологическим исследованиям, так как это сложный раздел знаний, который требует совместной работы биологов, травматологов, биохимиков и иммунологов. Без этого невозможно понять механизмы и течение многих заболеваний костей. Патогенез наследственных костных заболеваний – сложная проблема, в которой до сих пор много неясного. Для объяснения причин патофизиологических нарушений при врожденных заболеваниях опорно-двигательного аппарата все чаще обращают внимание на исследование роли факторов роста, а также маркеров остеогенеза (Кузнецова О.М., Березов Т.Т. 2004; Жуков Д.В. 2006; Казакова В.С. и соавт., 2011; Алейникова О.В. и соавт., 2017; Костив Р.Е., Калиниченко С.Г., Матвеева Н.Ю., 2017). Факторы роста – это полипептиды, секретируемые клетками органов и тканей, осуществляющие свой эффект внутри клеточного цикла (Kempen D.H. et. al., 2010; Казакова В.С. и соавт., 2011; Ching Y.H. et. al., 2011). Регуляция и действие факторов роста очень сложны, но имеют большое значение для понимания механизмов развития наследственных патологий опорно-двигательной системы.

**Цель диссертационного исследования** – оценить содержание остеотропных факторов роста и маркеров остеогенеза в крови здоровых лиц и пациентов с врожденными наследственными заболеваниями скелета, и выявить особенности течения репаративного остеогенеза у больных.

Для достижения поставленной цели были определены следующие **задачи**:

1. Выявить возрастные и половые особенности содержания в сыворотке крови здоровых лиц: фактора роста фибробластов (его основная форма), инсулиноподобного фактора роста-1,2, фактора стволовых клеток, трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ ,  $\beta 2$  и  $\alpha$ , васкулярноэндотелиального фактора роста, фактора роста эндотелия сосудов А, а также рецепторов к факторам роста: растворимая форма рецептора фактора роста sR SCF, васкулярноэндотелиальных рецепторов-R2 и R3.

2. Определить содержание остеотропных факторов роста и маркеров остеогенеза в сыворотке крови пациентов с врожденным ложным суставом.

3. Определить содержание остеотропных факторов роста и маркеров остеогенеза в сыворотке крови пациентов с несовершенным остеогенезом.

4. Определить содержание остеотропных факторов роста и маркеров остеогенеза в сыворотке крови пациентов с фосфат-диабетом.

5. На основании динамики остеотропных факторов роста и маркеров остеогенеза в крови выявить особенности течения репаративного остеогенеза после хирургического лечения врожденных наследственных заболеваний скелета.

**Методология и методы исследования.** Работа выполнена на базе лаборатории биохимии ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России. Лечение и обследование пациентов проводились квалифицированным персоналом при использовании сертифицированного оборудования в соответствии с принятыми на территории Российской Федерации стандартами. Все исследования проведены в соответствии с этическими стандартами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 года, «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденной Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 года № 266. На проведение исследований получено разрешение комитета по этике при ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России. Все пациенты и родители детей, участвующие в исследовании, подписали информированное согласие на публикацию результатов исследований без идентификации личности и на забор крови для проведения данного исследования. Объектом исследования послужили 180 условно здоровых лиц (УЗС) в возрасте от 1 года до 44 лет – контрольная группа. Объектом наблюдения были пациенты с врожденным ложным суставом (ВЛС) – 12 человек, несовершенным остеогенезом (НО) – 7 человек, фосфат-диабетом (ФД) – 27 человек.

Активность щелочной (ЩФ) и кислой фосфатаз (КФ), концентрацию кальция, неорганического фосфора, магния в сыворотке крови и суточной моче определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi/ВМ 902 (Япония), используя наборы реагентов фирмы «Vital Diagnostics Spb» (Россия). Определение ростовых факторов проводили на комплексе оборудования фирмы Thermofisher (США). Использовали наборы для иммуноферментного анализа (ИФА), фирм: QULDEL, R&D Systems (США), eBioscience Platinum, Mediagnost (Германия), Immunodiagnostic systems (США). Результаты исследований обработаны методом вариационной статистики, применяемым для малых выборок с принятием уровня значимости  $p \leq 0,05$ . Достоверность различий между двумя несвязанными выборками определяли по W-критерию Вилкоксона, Данна и Манна-Уитни для независимых выборок (Гланц С., 1998). При статистической обработке результатов исследования был использован интеграторный модуль Atte Stat 1.0 для программы Microsoft Exel (И.П. Гайдышев, 2004). Данные иммунохимического анализа представлены в процентном соотношении контрольной группы к группам с патологией. Результаты, полученные биохимическими методами, представлены в виде медиан, 25 и 75 квартилей.

**Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора.**

Достоверность полученных результатов исследования обеспечена обоснованностью исходных теоретических позиций, достаточным объемом выборки, использованием широкого спектра адекватных и апробированных методов и сертифицированных наборов реагентов, воспроизводимостью результатов исследований, применением современных методов и компьютерных программ статистического анализа полученных данных.

Основные материалы диссертационной работы были представлены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 120-летию со дня рождения Т.С. Мальцева «Развитие научной, творческой и инновационной деятельности молодежи», г. Курган, 2015; Региональном конкурсе на лучшую научную работу среди студентов, аспирантов (молодых ученых) высших учебных заведений и научных учреждений Курганской области, г. Шадринск, 2016; Международной конференции «XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии», г. Екатеринбург, 2016; Региональном конкурсе на лучшую научную работу среди студентов, аспирантов (молодых ученых) высших учебных заведений и научных учреждений Курганской области, г. Курган, 2017; Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы биохимии и лабораторной диагностики», г. Ижевск, 2017; X Юбилейной Российской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека XXI века», г. Казань, 2018; 16 Congrès de l'association des orthopédistes de langue française, la ville, 2018.

**Личный вклад соискателя** состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Основная идея, планирование научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования, формулировка цели и задач работы проводились совместно с научным руководителем, д.б.н., проф. Луновой Светланой Николаевной. Часть экспериментов проводилась совместно с сотрудниками лаборатории биохимии ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» (директор, д.м.н. Губин А.В., зав. лабораторией, д.б.н., проф. Лунова С.Н., н.с., к.б.н. Киреева Е.А., н.с., к.б.н., Тушина Н.В.). Анализ современной отечественной и зарубежной литературы по исследуемой проблеме цитокинов и маркеров остеогенеза, организация и проведение экспериментальных исследований, статистическая обработка, интерпретация и обобщение полученного фактического материала, написание и оформление рукописи диссертации, представление результатов работы в научных публикациях и докладах на конференциях осуществлялись лично автором.

**Научные положения, выносимые на защиту:**

1. В крови условно здоровых детей и взрослых в зависимости от возраста отличается содержание: CrossLaps, остеокальцин, VEGF-R3, VEGF-A, IGF-1, TGF-

$\beta 2$ , TGF- $\alpha$ , SCF, SCF Sr, VEGF; по половому признаку отличаются рецепторы VEGF-R2, SCF sR и факторы роста: TGF- $\beta 2$ , TGF- $\alpha$ , SCF, VEGF.

2. В крови всех пациентов с врожденными наследственными заболеваниями скелета, таких как: врожденный ложный сустав, несовершенный остеогенез, фосфат-диабет, наибольшим изменениям подвержены факторы роста семейства VEGF и их рецепторы, FGF basic, TGF- $\beta$  и TGF- $\alpha$ .

3. В процессе ортопедического лечения пациентов с врожденными наследственными заболеваниями скелета происходят нарушения репаративного остеогенеза, степень выраженности которых отражает динамика содержания факторов роста и маркеров остеогенеза в крови.

**Научная новизна работы.** Впервые установлено, что для факторов роста IGF-1 и IGF-2 нет отличий по половому признаку условно здоровых детей и взрослых. Концентрация IGF-1 изменяется в зависимости от возраста. Впервые показано, что концентрация фактора роста TGF- $\beta 2$  отличается по половым признакам только в раннем возрасте у здоровых детей. Фактор роста TGF- $\alpha$  в сыворотке крови условно здоровых лиц различается по половому признаку только в период старшего школьного возраста. Концентрация фактора роста SCF изменяется по половому признаку в двух периодах: переходный и дошкольный, как рецептор данного фактора sR SCF отличается только в раннем взрослом периоде.

Впервые установлено, что в сыворотке крови пациентов с врожденным ложным суставом концентрация факторов роста и их рецепторов, а также маркеров остеогенеза отличается от контрольной группы до ортопедического лечения. Наибольшие изменения обнаружены сосудистых факторах роста, таких как: VEGF-A и его рецептор VEGF-R2, FGF-basic. В дооперационном периоде наименьшую концентрацию имеют рецептор VEGF-R3 и фактор роста TGF- $\beta 2$ . В крови больных с врожденным ложным суставом маркер резорбции костной ткани CrossLaps и кислая фосфатаза имеют низкие значения, высокое содержание отмечается для неорганического фосфора.

Впервые установлено, что у пациентов с несовершенным остеогенезом в сыворотке крови высокие значения фактора роста: VEGF и его рецептора VEGF-R2, факторов FGF-basic, TGF- $\beta 1$ , TGF- $\alpha$  и рецептора sR SCF, а содержание фактора TGF- $\beta 2$  и рецептора VEGF-R3 ниже, чем в крови условно здоровых лиц.

Впервые показано, что в крови у пациентов с фосфат-диабетом высокая концентрация факторов VEGF, VEGF-A, VEGF-R2, TGF- $\beta 1$ , SCF и низкие значения фактора FGF-basic и рецептора VEGF-R3.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

Впервые обнаружено, что у пациентов с врожденным ложным суставом голени в процессе ортопедического лечения чередование стадий репаративного остеогенеза не нарушено, однако течение фаз репаративной регенерации замедлено, восстановление костной ткани происходит отсрочено более чем на 2 недели. Процесс резорбции костной ткани завершается лишь к 30-м суткам после

операции, начинается стадия формирования костного матрикса, что сопровождается увеличением высвобождения факторов роста TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 2 и маркеров перестройки костной ткани. Впервые обнаружено, что у пациентов с ВЛС весь процесс репаративной регенерации происходит на фоне многократного увеличения содержания ангиогенных факторов роста VEGF и VEGF-A и их рецептора VEGF-R2 в сыворотке крови, что не только способствует увеличению васкуляризации костного мозга, но и свидетельствует о патологической активности воспалительных процессов в соединительной ткани.

В сыворотке крови пациентов с несовершенным остеогенезом в ранние сроки после хирургического вмешательства наблюдаются значительные изменения показателей метаболизма костной ткани. Происходит активация остеобластов и активное формирование костного матрикса, о чем свидетельствует высокое содержание в сыворотке крови IGF-2, TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\alpha$ , а также маркера биосинтетической активности – ЩФ, при одновременном снижении концентрации КФ и РУД. К 60-м суткам после операции продолжается активный биосинтез матрикса, что сопровождается увеличением факторов IGF-2, SCF и TGF- $\alpha$ . Увеличение ангиогенного фактора VEGF и его рецептора VEGF-R2 достигает 2,5 раз, что свидетельствует о наличии хронического воспалительного процесса соединительной ткани.

У пациентов с фосфат-диабетом через 5–7 дней остеосинтеза аппаратом Илизарова происходит увеличение факторов роста VEGF, VEGF-A, а также уменьшение IGF-1, IGF-2, VEGF-R2, FGF-basis и TGF- $\beta$ 1, которое сопровождается уменьшением концентрации маркеров костеобразования: остеокальцина и активности щелочной фосфатазы. Активность маркеров резорбции костной ткани: кислой фосфатазы и CrossLaps увеличивается. Наибольшие изменения по сравнению с дооперационными значениями обнаружены на отдаленном этапе лечения. Увеличились концентрации IGF-1, IGF-2, VEGF, уменьшились VEGF-A, VEGF-R2, VEGF-R3, FGF-basis, TGF- $\beta$ 2 SCF и его рецептора sR SCF. Маркеры ремоделирования костной ткани к окончанию лечения возвращались к дооперационным значениям. Выявлена патологически высокая синтетической активности остеобластов. Увеличение содержания VEGF в сыворотке крови составило более 1500 %, VEGF-A и VEGF-R2 более чем в 2000 %, что вызывало дальнейшее нарушение формирования пула активных остеокластов и патологическое ремоделирование костной ткани.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Полученные данные легли в основу базы нормативных значений полипептидных факторов роста различных возрастных групп и используются в качестве референсных при клинико-лабораторных обследованиях пациентов в ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» МЗ РФ (с 02.02.2016 г.). Данные исследования опубликованы в справочном пособии «Содержание факторов роста и маркеров в крови детей и взрослых» (Выхованец Е.П., 2018 г.). Полученные данные используются в курсах

лекций по биохимии и молекулярной биологии и в спецкурсах «Вопросы медицинской экологии и патохимии», «Биомедицинская химия в экологии и экспертизе» для студентов направления «Биология» и «Фундаментальная и прикладная химия» факультета естественных наук Курганского государственного университета (2018г.).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 22 научные работы, в том числе в изданиях, рецензируемых ВАК и индексируемых в электронной базе Scopus, – 6, справочное пособие –1.

**Объем и структура диссертационного исследования.** Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», 4-х глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, а также списка литературы, включающего в себя 399 источников, из них 179 отечественных и 220 зарубежных. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 23 рисунками.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследований.** В связи с тем, что в научной литературе не существует нормативных данных о содержании факторов роста и их рецепторов в зависимости от возраста и пола, нами было проведено исследование контрольной группы, в которую вошли 180 условно здоровых лиц от 1 до 44 лет. Взрослых лиц разделили на возрастные группы согласно «Возрастной периодизации» (Всемирная Организация Здравоохранения). Детский возраст был нами разбит на периоды согласно возрастной периодизации Гундобина Н.П. (1906); Чтецова В.П., Никитюка Б.А. (1990); Березуких М.М., Сонькина В.Д., (2002). Распределение условно здоровых лиц представлено в *таблице 1*.

**Таблица 1 - Распределение условно здоровых лиц по группам**

Период	Пол	Возраст, года	Распределение условно здоровых лиц
Ранний возраст	Мальчики	1-3	12
	Девочки		11
Дошкольный	Мальчики	3-7	10
	Девочки		11
Младший школьный	Мальчики	8-12	19
	девочки	7-11	21
Старший школьный	Мальчики	13-17	23
	Девочки	12-16	19
Переходный	Юноши	18-24	8
	Девушки	17-24	13
Ранний взрослый	Мужчины	25-44	15
	Женщины		18

Объектом наблюдения были пациенты с системными, врожденными заболеваниями: *врожденный ложный сустав* (ВЛС) (12 человек), *несовершенный остеогенез* (НО) (7 человек) и *фосфат-диабет* (ФД) (27 человек), в возрасте от 1



года до 44 лет. Определение маркеров остеогенеза – ЩФ и КФ, а также электролитов крови и суточной мочи, производили на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi/ВМ 902 (Япония), используя наборы реагентов фирмы «Vital Diagnostics Spb» (Россия). Определение ростовых факторов проводили на комплексе оборудования фирмы Thermofisher (США), используя наборы реагентов Immunodiagnostic systems (США), Mediagnost (Германия), Invitrogen Corporation (США), eBioscience Platinum, R&D Systems (США), QULDEL.

**Статистические методы исследования.** Результаты исследований обработаны методом вариационной статистики, применяемым для малых выборок с принятием доверительной вероятности  $p \leq 0,05$ . Нормальность выборок полученных результатов оценивали по критерию Шапиро-Уилка, которые в дальнейшем обрабатывали методом непараметрической статистики. Для сравнения нескольких групп использовали критерий Манна-Уитни. Выявление различий между этапами вычисляли по критерию Данна. Достоверность различий между несвязанными выборками определяли W-критерием Вилкоксона для независимых выборок. Результаты исследования представлены медианами, 25 и 75 квартилями. Для исследования корреляционных связей был применен непараметрический критерий Пирсона. При статистической обработке результатов исследования был использован интеграторный модуль Atte Stat 13.1 для программы Microsoft Excel, разработанный И.П. Гайдышевым в РНЦ «ВТО» им. академика Г.А. Илизарова (Гланц С., 1998, Гайдышев И.П., 2004).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **1 - Исследование содержания остеотропных факторов роста и их рецепторов, а также маркеров остеогенеза в сыворотке крови условно здоровых детей и взрослых**

Выявлено, что с возрастом в крови УЗЛ происходят изменения концентраций факторов роста: VEGF-A, IGF-1 и рецептора VEGF-R3. У лиц мужского и женского пола в сыворотке крови различны концентрации рецептора VEGF-R2. Как по половому, так и по возрастному признаку отличалось содержание факторов роста: TGF- $\beta$ 2, TGF- $\alpha$ , и VEGF (*таблица 2*). Концентрация стволового фактора роста в сыворотке крови изменялась в переходный и дошкольный период, содержание рецептора данного фактора увеличивалось только в раннем взрослом возрасте у мужчин (*таблица 3*). Концентрация остеокальцина изменялась только у взрослых в периоды: переходный и ранний взрослый. У девочек в старшем школьном возрасте отмечена наибольшая концентрация CrossLaps - 1,52 пг/мл. Различий в значениях концентрации по половому и возрастному признаку не было найдено только для PYD (*таблица 3*).

### **2 - Исследование содержания остеотропных факторов роста и их рецепторов в сыворотке крови пациентов с врожденным ложным суставом**

Наибольшим изменениям в крови больных с ВЛС были подвержены сосудистые факторы роста (*рисунок 1*), такие как VEGF-A и его рецептор VEGF-R2 и FGF-basic (527 %, 287 % и 229 % от значений УЗЛ соответственно). Наименьшая

сывороточная концентрация выявлена рецептора VEGF-R3 и фактора роста TGF- $\beta$ 2 (45 % от значений УЗЛ). Содержание IGF-1, IGF-2, VEGF, TGF- $\alpha$ , SCF и его рецептора SCF sR не отличались от значений группы контроля (*рисунок 1*). На начальном этапе ортопедического лечения по методу Masquelet в сыворотке крови пациентов с ВЛС голени происходило увеличение концентрации факторов роста: VEGF (на 30 %), IGF-2 (на 73 %), TGF- $\alpha$  (на 122 %), TGF- $\beta$ 1 (на 8 %), TGF- $\beta$ 2 (на 2 %) и рецептора VEGF-R2 (на 80 %), уменьшение рецептора VEGF-R3 (на 18 %) и фактора FGF-basic (на 209 %). На поздних сроках ортопедического лечения на фоне уменьшения сывороточных концентраций факторов роста IGF-1 на 15 % и SCF на 32 %, мы обнаружили увеличение содержания в крови фактора роста TGF- $\beta$ 2 на 77 %. Отмечено, что концентрация VEGF и рецептора VEGF-R2 на протяжении всего лечения была повышена, а концентрация VEGF-R3 понижена (*рисунок 1*).

### **2.1 - Исследование содержания маркеров остеогенеза в сыворотке крови пациентов с врожденным ложным суставом**

У пациентов с ВЛС до лечения маркер резорбции костной ткани CrossLaps составил лишь 77 % от контрольных значений. Активность кислой фосфатазы была увеличена на 150 % (*рисунок 2*). Содержание остеокальцина, пиридинолина и щелочной фосфатазы не отличались от значений группы контроля (*рисунок 2,3*). На начальном этапе ортопедического лечения происходило увеличение маркеров резорбции CrossLaps на 9 %, пиридинолина на 6 % и кислой фосфатазы на 10 % и уменьшение уровня маркеров костеобразования – остеокальцина на 67 % и щелочной фосфатазы на 15 % (*рисунок 2,3*). На поздних сроках ортопедического лечения было обнаружено уменьшение сывороточных концентраций CrossLaps на 8 %, остеокальцина на 60 % (*рисунок 2,3*). Значение СИЕ у пациентов с ВЛС до оперативного вмешательства и на протяжении 2-х недель после него были достоверно ниже референсных значений. К моменту окончания лечения показатель СИЕ приходил в норму и указывал на баланс обмена минералов в костной ткани пациентов (*Таблица 4*).

### **3 - Исследование содержания остеотропных факторов роста и их рецепторов в сыворотке крови пациентов с несовершенным остеогенезом**

Нами были обнаружены высокие значения концентрации факторов роста: VEGF – 213 % и его рецептора VEGF-R2 – 307 %, FGF-basic – 537 %, TGF- $\beta$ 1 – 115 %, TGF- $\alpha$  – 218 % и рецептор sR SCF – 124 % у пациентов с НО до хирургического лечения. Кроме того, было обнаружено низкое содержание фактора TGF- $\beta$ 2 – 66 % и рецептора VEGF-R3 – 61%. У пациентов с НО после применения остеосинтеза аппаратом Илизарова с использованием интрамедуллярного армирования на 30-е сутки было обнаружено увеличение факторов роста IGF-2 на 30 %, VEGF на 60 %, VEGF-R2 на 22 %, VEGF-R3 на 4 %, TGF- $\beta$ 1 на 55 % и уменьшение факторов роста FGF-basic на 320 %, TGF- $\beta$ 2 на 21 %, TGF- $\alpha$  на 56 % по сравнению с дооперационными значениями (*рисунок 4*).

#### **3.1 – Исследование содержания маркеров остеогенеза в сыворотке крови пациентов с несовершенным остеогенезом**

У пациентов с НО до оперативного вмешательства было обнаружено уменьшение концентрации пиридинолина на 93 %, увеличение активности КФ – на 50 % и ЩФ на 70 % (*рисунок 5*).

**Таблица 2 - Значение концентрации факторов роста и их рецепторов в сыворотке крови условно здоровых лиц разных возрастных периодах**

Период	Пол	Возраст, годы	IGF-1, мг/л	IGF-2, нг/мл	VEGF, нг/мл	VEGF-A, нг/мл	VEGF-R2, нг/мл	VEGF-R3, нг/мл	FGF-basic, пг/мл	TGF-β1, нг/мл	TGF-β2, нг/мл	TGF-α, пг/мл
<i>Ранний возраст</i>	М	1-3	<b>3,28#</b> 2,62 – 3,31	0,63 0,51 – 0,75	0,07 0,06 – 0,61	<b>0,33#</b> \$ 0,23 – 0,66	<b>17,01*</b> <b>13,45 – 18,52</b>	<b>107,86#</b> 87,05 – 166,84	15,73 12,15 - 32,06	31,48 26,78 – 41,35	<b>7,06*#</b> <b>6,43 – 7,68</b>	<b>13,81#</b> <b>12,25 - 19,06</b>
	Ж	1-3	<b>2,16#</b> 1,59 – 2,69	0,77 0,67 – 0,85	1,20 0,65 – 1,75	<b>0,23#</b> \$ 0,24 – 0,25	3,15 24,27 – 28,65	<b>152,67#</b> 146,01 – 214,94	16,76 15,19 - 24,19	19,06 16,43 – 20,49	<b>4,44#</b> 4,30 – 4,58	<b>18,76#</b> 17,29 - 20,22
<i>Дошкольный</i>	М	<b>3-7</b>	2,68 2,40- 3,72	0,73 0,51 – 0,78	0,31 0,24 – 0,37	0,12\$ 0,12 – 0,13	13,78 10,58 – 14,91	56,54 34,99 - 131,22	15,86 12,83 - 18,88	21,42 17,56 – 25,27	<b>7,98#</b> <b>7,71 – 8,41</b>	<b>17,49#</b> <b>16,50 - 20,44</b>
	Ж	3-7	4,91 3,58 – 6,39	0,74 0,71 – 0,82	0,15 0,16 – 0,17	0,11 0,09 – 0,18	11,833 10,02 – 15,94	88,06 69,91 - 113,34	9,98 9,46 - 10,49	Ниже 4,639	<b>7,45#</b> 5,92 – 8,99	<b>25,84#</b> 25,48 - 26,21
<i>Младший школьный</i>	М	8-12	<b>6,22#</b> 5,53 – 1,19	0,73 0,67 – 0,77	0,21 0,20 – 0,23	0,22 0,14 – 0,24	10,82 9,27 – 13,72	122,79 110,72 - 135,95	7,35 3,02 - 17,55	29,05 24,48 – 31,24	<b>5,29#</b> <b>4,52 – 5,54</b>	14,69 12,15 - 15,98
	Ж	7-11	<b>6,78#</b> 5,29 – 9,29	1,01 0,63 – 1,17	0,18 0,12 – 0,24	0,06\$ 0,05 – 0,06	10,54 8,29 – 17,48	131,69 124,07 - 140,57	8,48 7,15 - 10,26	20,93 18,87 – 27,71	<b>6,93#</b> 4,89 – 7,64	15,91 12,58 - 20,83
<i>Старший школьный</i>	М	13-17	<b>9,02#</b> 8,33 – 9,66	0,73 0,65 – 0,89	0,14 0,09 – 0,25	0,12 0,08 – 0,22	13,47 10,34 – 17,94	95,91 86,77 - 122,29	8,94 4,61 - 11,19	31,86 23,75 – 36,95	6,84 6,44 – 7,89	<b>33,61*</b> <b>15,24 - 45,06</b>
	Ж	12-16	<b>9,36#</b> 5,35 – 1,34	0,65 0,63 – 0,70	0,15 0,08 – 0,25	0,25 0,09 – 0,46	8,96 6,35 – 15,15	108,11 93,49 - 174,39	9,01 4,59 - 20,46	25,91 20,48 – 29,69	6,85 5,21 – 7,43	9,11 8,43 - 18,92
<i>Переходный</i>	М	18-24	<b>5,09#</b> 4,66 – 6,31	0,66 0,64 – 0,70	<b>0,28#</b> 0,24 – 0,32	0,24 0,13 – 0,34	10,26 8,72 – 15,15	115,90 78,82 - 134,02	7,45 4,41 - 9,42	24,51 11,17 – 37,89	7,49 6,62 – 8,78	16,34 11,77 - 50,81
	Ж	17-24	<b>5,05#</b> 4,33 – 6,67	0,66 0,61 – 0,78	<b>0,29#</b> 0,27 – 0,32	0,21 0,10 – 0,31	13,61 11,16 – 15,23	99,11 94,69 - 102,44	4,67 4,67 - 4,67	23,82 16,26 – 26,58	6,55 5,41 – 8,32	24,96 17,79 - 39,42
<i>Ранний взрослый</i>	М	25-44	3,90 3,66 – 5,44	0,76 0,65 – 0,80	<b>0,13*</b> <b>0,13 – 0,13</b>	0,27\$ 0,25 – 0,40	10,39 6,69 – 18,85	78,16 69,09 - 87,98	4,31 1,42 - 7,37	32,93 16,29 – 44,96	5,16 3,81 – 7,06	18,27 17,78 - 18,70
	Ж	25-44	3,15 3,09 – 4,33	0,78 0,64 – 0,83	0,22 0,17 – 0,30	0,33 0,27 – 0,39	28,56 22,90 – 34,23	119,99 80,69 - 123,91	5,16 2,78 - 7,54	18,08 13,34 – 23,00	7,81 7,01 – 8,85	27,13 18,79 - 30,09

*Примечание:* \* различия достоверны, при  $p \leq 0,05$  между мужским и женским полом (по критерию Манна-Уитни, Вилкоксона и Данна)

# различия достоверны, при  $p \leq 0,05$  между возрастными периодами в порядке увеличения (по критерию Манна-Уитни, Вилкоксона и Данна);

\$ - различия достоверны при  $p \leq 0,05$  между фактором роста VEGF и VEGF-A

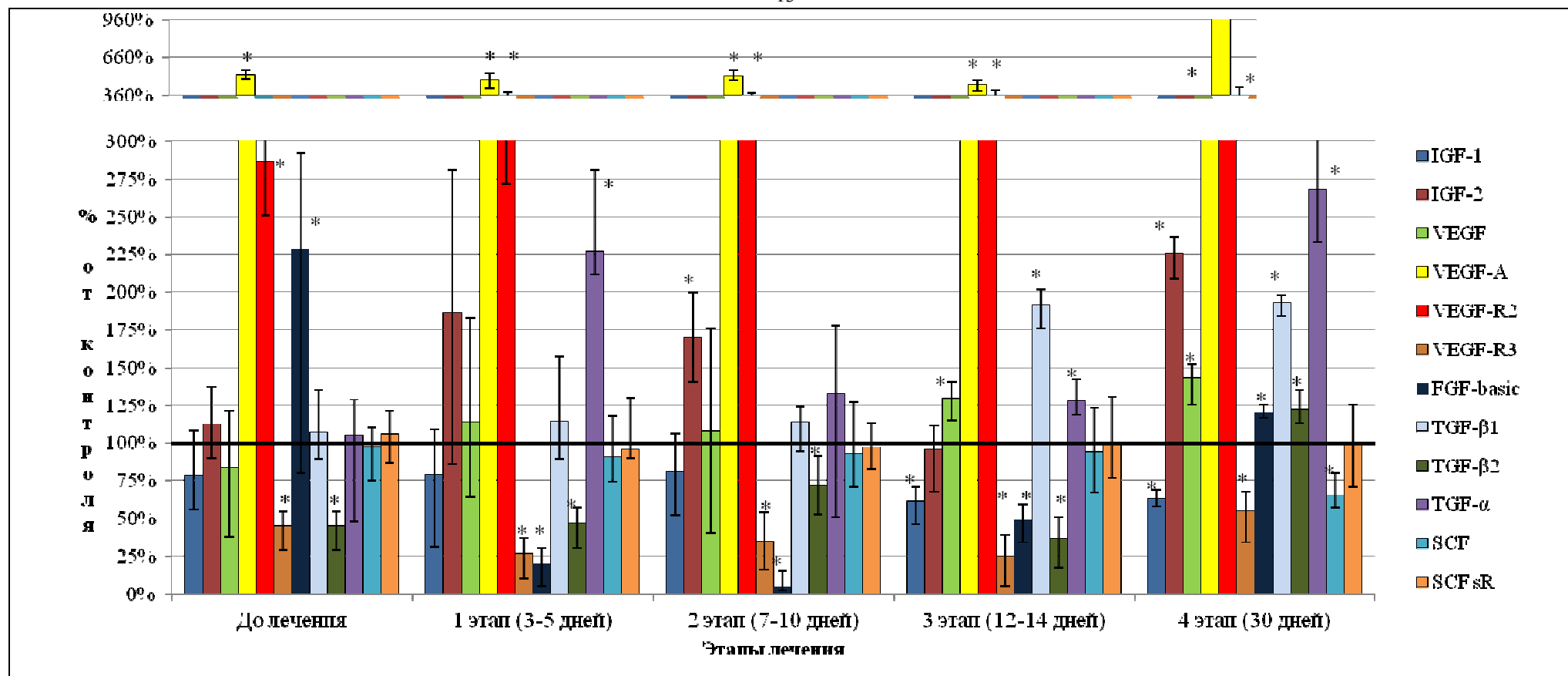
М – мужской пол, Ж – женский пол; жирным отмечены значения, достоверно отличающиеся по половому и возрастному признаку.

Данные в таблице представлены в виде медианы, 25 и 75квартелей

**Таблица 3 - Значение концентрации маркеров остеогенеза в сыворотке крови условно здоровых лиц разных возрастных периодах**

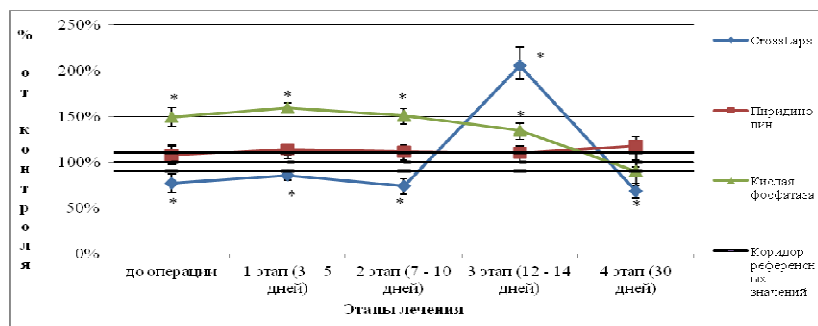
Период	Пол	Возраст, годы	SCF, пг/мл	SCF sR, ,пг/мл	Остеокальцин, нг/мл	CrossLaps, пг/мл	Пиридинолин, нмоль/л
<i>Ранний возраст</i>	М	1-3	596,88 541,76 - 632,96	<b>10,89#</b> 10,76 - 11,03	55,01 44,91 - 55,01	0,76 0,74 - 0,84	3,17 1,68 - 4,65
	Ж	1-3	708,81 582,489 - 835,14	<b>11,20#</b> 11,20 - 11,20	36,03 28,36 - 36,03	0,84 0,84 - 0,98	8,37 7,81 - 8,93
<i>Дошкольный</i>	М	3-7	<b>841,71*#</b> 816,54 - 899,73	10,18 9,92 - 11,03	Ниже 0,5	0,89 0,89 - 0,89	10,31 9,49 - 11,12
	Ж	3-7	<b>731,13#</b> 714,01 - 748,26	10,21 10,21 - 10,21		Ниже 0,460	6,96 5,07 - 9,23
<i>Младший школьный</i>	М	8-12	<b>571,59#</b> 571,59 - 571,59	13,50 13,34 - 13,67	Ниже 0,5	Ниже 0,460	8,56 7,70 - 8,92
	Ж	7-11	<b>485,74#</b> 428,33 - 643,96	11,97 11,08 - 12,71		1,19 0,54 - 1,57	10,47 9,29 - 11,29
<i>Старший школьный</i>	М	13-17	869,51 788,66 - 943,38	10,39 9,64 - 10,55	Ниже 0	Ниже 0,460	9,68 8,74 - 9,84
	Ж	12-16	753,71 709,96 - 808,80	9,91 9,46 - 11,35		<b>1,52#</b> 1,41 - 1,56	6,84 6,52 - 8,9
<i>Переходный</i>	М	18-24	<b>893,51*</b> 874,79 - 917,05	11,32 8,26 - 11,84	<b>29,95#</b> 27,76 - 29,95	0,92 0,91 - 0,93	7,36 6,18 - 8,54
	Ж	17-24	649,53 461,74 - 673,33	10,57 7,74 - 11,62	<b>27,73#</b> 24,96 - 30,59	0,53 0,47 - 0,58	9,11 8,41 - 9,92
<i>Ранний взрослый</i>	М	25-44	773,39 746,21 - 852,052	<b>11,56*</b> 11,00 - 12,12	17,53 11,19 - 17,53	0,62 0,52 - 0,78	6,74 6,53 - 7,33
	Ж	25-44	757,06 699,46 - 814,66	9,63 8,98 - 10,04	10,89 7,287 - 10,89	0,44 0,36 - 0,48	7,07 5,89 - 8,34

*Примечание:* \* различия достоверны, при  $p \leq 0,05$  между мужским и женским полом (по критерию Манна-Уитни, Вилкоксона и Данна); # различия достоверны, при  $p \leq 0,05$  между возрастными периодами в порядке увеличения (по критерию Манна-Уитни, Вилкоксона и Данна); М – мужской пол, Ж – женский пол; жирным отмечены значения, достоверно отличающиеся по половому и возрастному признаку. Данные в таблице представлены в виде медианы, 25 и 75 квартилей



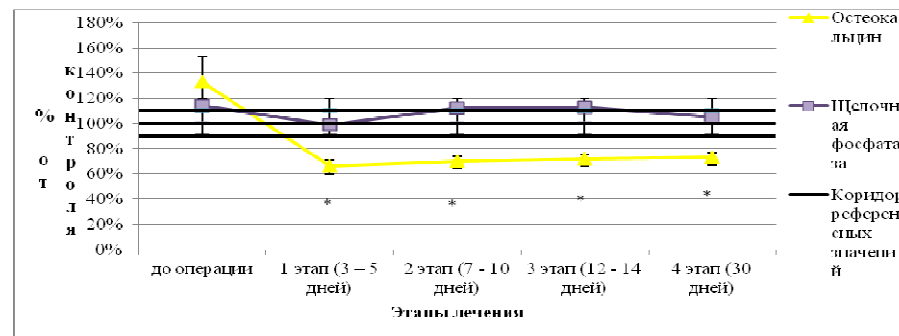
**Рисунок 1 - Значение концентрации факторов роста и их рецепторов в сыворотке крови пациентов с врожденным ложным суставом**

*Примечание:* \* различия достоверно отличимые при  $p \leq 0,05$ , от референсных значений по критериям Вилкоксона, Манна-Уитни и Данна. Значение референсной группы см. таблицы № 2 и №3.



**Рисунок 2 – Содержание маркеров резорбции костной ткани в сыворотке крови пациентов с врожденным ложным суставом голени**

*Примечание:* CrossLaps – белок Крослапс. Обозначение «\*» – различия достоверно отличимые при  $p \leq 0,05$ , от референсных значений по критериям Вилкоксона, Манна-Уитни и Данна; Значение референсной группы представлено в таблице № 3.



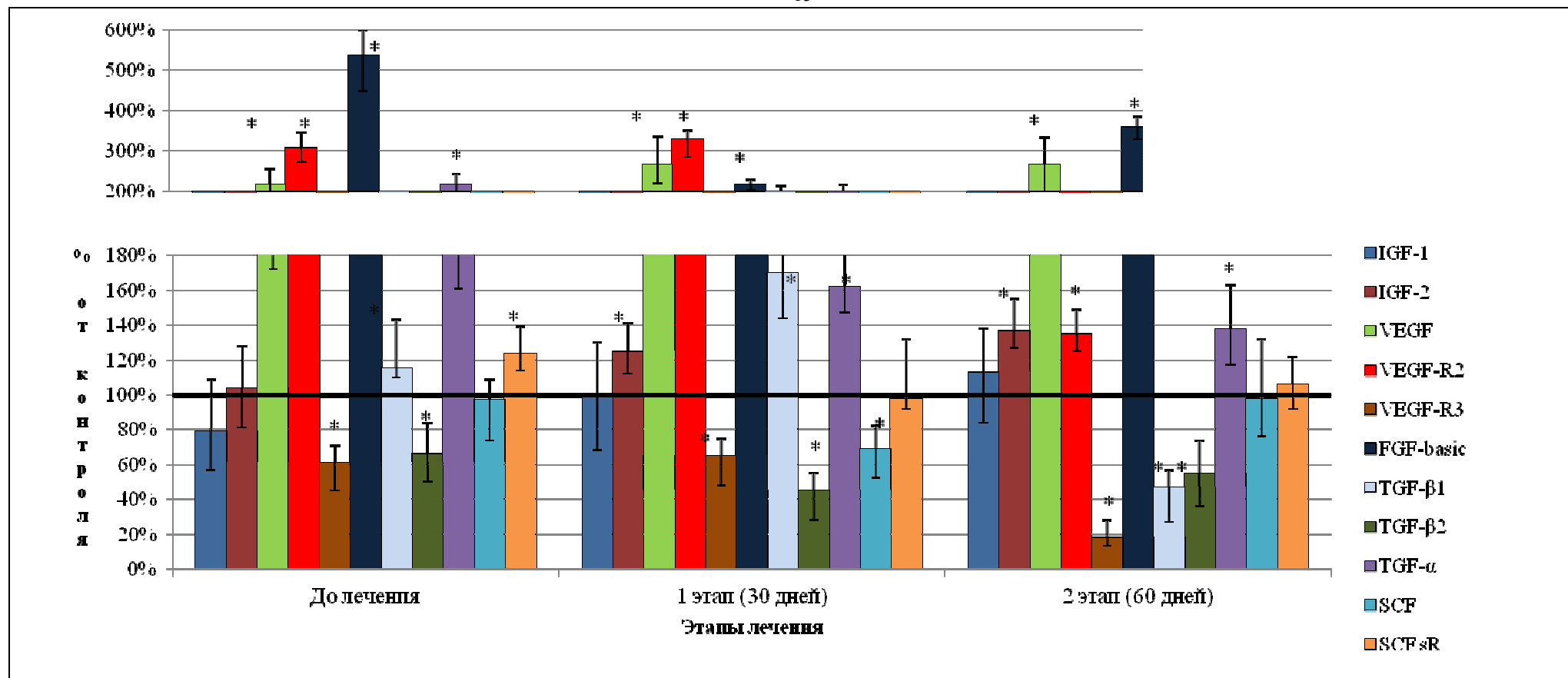
**Рисунок 3 – Содержание маркеров костеобразования костной ткани в сыворотке крови пациентов с врожденным ложным суставом голени**

*Примечание:* Обозначение «\*» – различия достоверно отличимые при  $p \leq 0,05$ , от референсных значений по критериям Вилкоксона, Манна-Уитни и Данна; Значение референсной группы представлено в таблице № 3.

**Таблица 4 - Биохимические показатели сыворотки крови пациентов с врожденным ложным суставом голени на этапах ортопедического лечения**

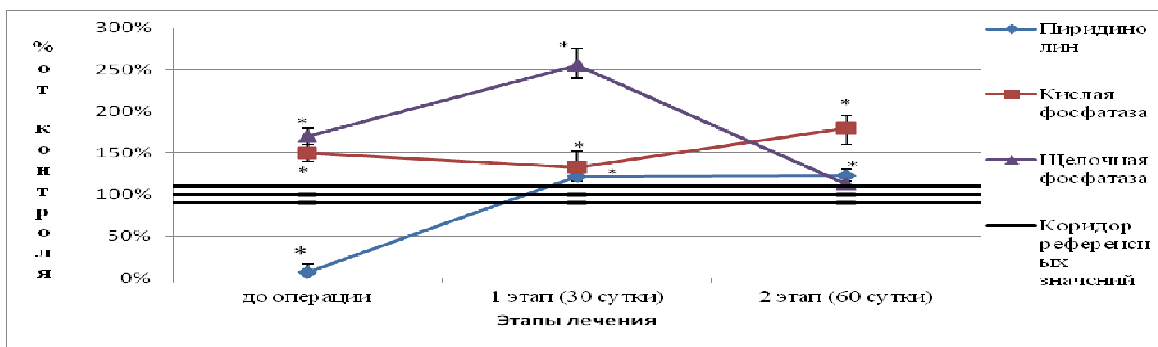
Биохимический показатель, единицы измерения	Нормативные значения	Референсные значения	До оперативного вмешательства	3-5 сутки после операции	7-10 сутки после операции	12-14 сутки после операции	30 сутки после операции
Кальций, ммоль/л	2,02 – 2,60	2,43 2,37 – 2,45	2,43 2,40 – 2,48	2,40 2,24 – 2,49	2,43 2,27 – 2,51	2,48 2,37 – 2,49	2,34# 2,31 – 2,37
Фосфор неорганический, ммоль/л	0,87 – 1,45	1,24 1,15 – 1,34	1,57* 1,38 – 1,63	1,41* 1,26 – 1,63	1,64* 1,36 – 1,74	1,79* 1,42 – 2,02	1,47* 1,44 – 1,68
Магний, ммоль/л	0,8 – 1,0	0,78 0,73 – 0,98	0,84 0,78 – 0,89	0,79* 0,73 – 0,82	0,88 0,81 – 0,89	0,80 0,72 – 0,85	0,71*# 0,69 – 0,73
Хлор, ммоль/л	97 – 108	104 100 - 105	106 104–108	104 102 - 107	108 106 - 109	103 102 – 104	107 106 - 108
Системный индекс электролитов (СИЕ)	Нет данных	156,98 146,9-188,8	130,69 115,9 – 140,7	117,93# 116,8-126,4	115,63# 106,5-123,1	103,60# 90,17-117,42	163,52 158,8-167,5

*Примечание:* \* - различия достоверны при  $p \leq 0,05$  между пациентами с патологией и нормативными значениями, по критериям Манна-Уитни, Вилкоксона и Данна. # - результаты достоверно отличимые при  $p \leq 0,05$  между дооперационными и этапами после операции, по критериям Манна-Уитни, Вилкоксона и Данна. Данные в таблице представлены в виде медиан (25 и 75 квартилей)



**Рисунок 4 – Значение концентрации факторов роста и их рецепторов в сыворотке крови пациентов с несовершенным остеогенезом на этапах лечения**

*Примечание:* \* различия достоверно отличимые при  $p \leq 0,05$ , от референсных значений по критериям Вилкоксона, Манна-Уитни и Данна. Значение референсной группы см. в таблице № 2 и № 3.



**Рисунок 5 – Содержание маркеров остеогенеза в сыворотке крови пациентов с несовершенным остеогенезом**

Примечание: CrossLaps – белок – Крослапс. Обозначение «\*» – различия достоверно отличимые при  $p \leq 0,05$  от референсных значений по критериям Вилкоксона, Манна-Уитни и Данна; - Значение референсной группы представлено в таблице № 3.

После хирургического лечения у пациентов с НО наблюдалось увеличение концентрации пиридинолина на 115 %, активности щелочной фосфатазы – на 85 %, при уменьшении кислой фосфатазы – на 16 % (рисунок 5). Концентрация кальция в сыворотке крови пациентов с НО на дооперационном этапе была достоверно ниже значений, полученных у референсной группы ( $p=0,00621$ ). К 30-м суткам после операции концентрация кальция увеличилась, отличаясь как от дооперационных ( $p=0,04396$ ), так и от референсных значений ( $p=0,03418$ ). К 60-м суткам после хирургического вмешательства концентрация не отличалась от значений контрольной группы (таблица 5).

**Таблица 5 – Биохимические показатели сыворотки крови пациентов с несовершенным остеогенезом на этапах ортопедического лечения**

Биохимический показатель, единицы измерения ммоль/л	Нормативные значения	Референсные значения	До оперативного вмешательства	30 сутки после операции	60 сутки после операции
Кальций	2,02 – 2,60	2,43 2,37 – 2,45	2,33* 2,32 – 2,34	2,47*# 2,43 – 2,51	2,33 2,20 – 2,46
Фосфор неорганический	0,87 – 1,45	1,24 1,15 – 1,34	1,69* 1,68 – 1,72	1,81* 1,63 – 1,55	1,40*# 1,32 – 1,47
Магний	0,8 – 1,0	0,78 0,73 – 0,98	0,77 0,74 – 0,81	0,84 0,77 – 0,90	0,87# 0,84 – 0,89
Натрий	136 – 145	140 138 – 143	135 132 - 138	141# 139 - 143	140# 139 – 142
Калий	3,6 – 5,5	4,52 4,27 – 4,73	7,00 4,30 – 9,70	4,26# 4,24 – 4,28	4,47 4,43 – 4,50
Хлор	97 – 108	104 100 - 105	72* 45 - 99	102# 100 - 105	103# 100 - 106
Системный индекс электролитов	Нет данных	156,98 146,9-188,8	86,20* 74,9-97,4	101,11* 97,3 – 107,8	161,24 153,3-169,4

Примечание: \* - различия достоверны при  $p \leq 0,05$  между пациентами с патологией и нормативными значениями, по критериям Манна-Уитни, Вилкоксона и Данна. # - результаты достоверно отличимые при  $p \leq 0,05$  между дооперационными и этапами после операции, по критериям Манна-Уитни, Вилкоксона и Данна. Данные в таблице представлены в виде медиан (25 и 75 квартилей)



Концентрация фосфора неорганического в сыворотке крови на дооперационном этапе была значительно выше значений, полученных у контрольной группы ( $p=0,00735$ ). Концентрация фосфора продолжала расти вплоть до 30-х суток, достоверно отличаясь от референсных значений ( $p=0,02734$ ). К 60-м суткам концентрация снижалась, оставаясь при этом достоверно отличимой от дооперационного этапа ( $p=0,01375$ ) и от значений УЗС ( $p=0,01532$ ) (таблица 5). Значения показателя индекса электролитов на дооперационном этапе были достоверно ниже, чем референсные значения, аналогичная картина наблюдалась и на 30-е сутки (таблица 5).

#### **4 – Исследование содержания остеотропных факторов роста и их рецепторов в сыворотке крови пациентов с фосфат-диабетом**

У пациентов с ФД до оперативного вмешательства достоверно выше оказались сывороточные концентрации факторов VEGF – 1990 %, VEGF-A – 450 %, VEGF-R2 – 392 %, TGF- $\beta$ 1 – 174 % и SCF – 137 %. Наименьшие значения в сыворотке крови наблюдались фактора FGF-basic – 55 % и рецептора VEGF-R3 – 32 %. В пределах референсных значений находились факторы роста: IGF-1 – 93 %, IGF-2 – 114 %, TGF- $\alpha$  – 116 %, TGF- $\beta$ 2 – 74 % и рецептор SCF sR – 82 %. На начальном этапе лечения происходило дальнейшее увеличение факторов роста VEGF на 850 %, VEGF-A на 35 %. Факторы роста IGF-1 на 15 %, IGF-2 на 8 %, VEGF-R2 на 292 %, FGF-basic на 28 % и TGF- $\beta$ 1 на 51 % были ниже значений УЗЛ (рисунок б). Наибольшие изменения по сравнению с дооперационными значениями мы обнаружили на отдаленном этапе (90 суток). Увеличились концентрации IGF-1 на 35 %, IGF-2 на 69 %, VEGF на 853 %, уменьшилась VEGF-A на 399 %, VEGF-R2 на 155 %, VEGF-R3 на 8 %, FGF-basic на 35 %, TGF- $\beta$ 2 на 24 %, SCF на 24 % и его рецептора sR SCF на 33 % (рисунок б).

##### **4.1 – Исследование содержания маркеров остеогенеза в сыворотке крови пациентов с фосфат-диабетом**

У пациентов с фосфат-диабетом на начальном этапе лечения происходило уменьшение маркеров костеобразования остеокальцина на 20 % и активности ЩФ на 128,85 %. Активность маркера резорбции КФ увеличивалось на 42,5 %, наряду с увеличением маркеров костной ткани CrossLaps на 65 % (таблица б). К окончанию периода лечения маркеры ремоделирования костной ткани возвращались к дооперационным значениям.

Концентрация кальция и фосфора неорганического в сыворотке крови пациентов с ФД на дооперационном этапе была ниже референсной группы ( $p<0,03$ ). Ортопедическое лечение приводило к нормализации концентрации кальция и фосфора неорганического в крови (таблица 7). Интегральный показатель СИЕ у пациентов с ФД на дооперационном этапе был почти в 2 раза выше значений от контрольной группы ( $p=0,006$ ). Ортопедическое лечение приводило к временной нормализации данного показателя вплоть до 90 суток после операции (таблица 7).

**Таблица 6 - Значение маркеров остеогенеза у пациентов с фосфат-диабетом на этапах ортопедического лечения**

Название маркера	Этапы лечения				
	До оперативного вмешательства	Дни после хирургического вмешательства			
		5-7	30	60	90
CrossLaps	120%	185%*	168%*	145%*	138%*
Остеокальцин	169%*	140%*	132%*	99%	100%
Пиридинолин	80%	72%	69%	102%	77%*
Щелочная фосфатаза	247%*	119%*	212%*	134%*	267%*
Кислая фосфатаза	152,5%*	110%*	165%*	131,3%*	150%*
Индекс фосфатаз	1,63%	1,08%	1,29%	1,03%	1,78%

*Примечание:* \* - различия достоверны при  $p \leq 0,05$  между пациентами с патологией и нормативными значениями, по критериям Манна-Уитни, Вилкоксона и Данна. Данные в таблице представлены в виде процентном отношении от референсной группы. Значение референсной группы см. в таблице № 3.

### ВЫВОДЫ

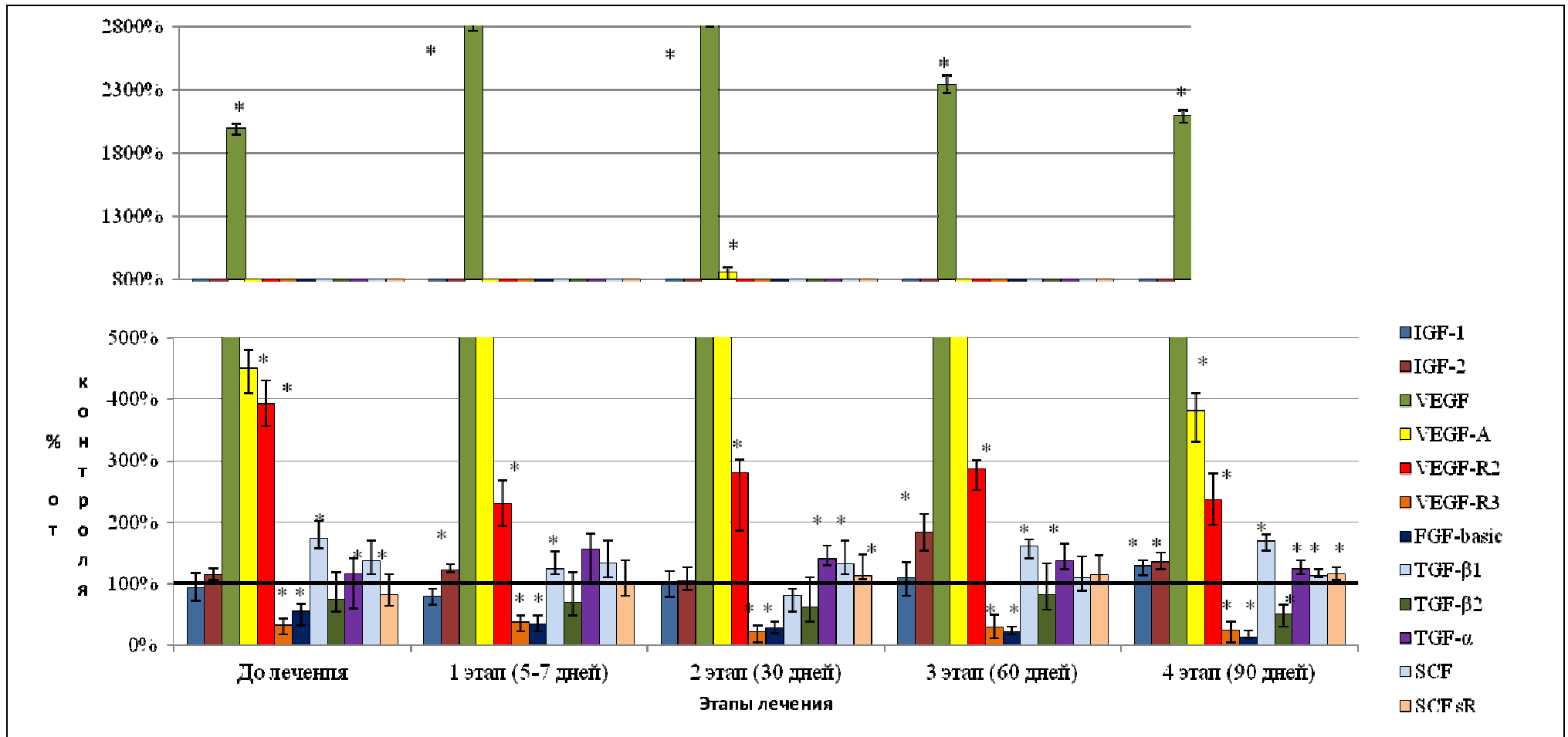
1. В условиях физиологического ремоделирования костной ткани в крови условно здоровых детей и взрослых отсутствуют выраженные количественные различия в содержании пиридинолина, TGF- $\beta$ 1, FGF-basic, IGF-2; наибольшие половые различия наблюдаются в содержании рецептора VEGF-R2 и факторов роста TGF- $\beta$ 2, TGF- $\alpha$ , SCF; достоверно были изменены в зависимости от возраста остеотропные факторы роста и рецепторы TGF- $\alpha$ , IGF-1, VEGF-A, VEGF-R3, SCF, sR SCF, а также маркеры остеогенеза CrossLaps и остеокальцин.

2. В крови больных с врожденным ложным суставом до оперативного вмешательства ангиогенные факторы роста (VEGF, FGF-basic) превышали референсные значения на 20 %, их рецептор VEGF-R2, а также трансформирующие факторы роста TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\alpha$  – в три раза превышали референсные значения; трансформирующие факторы роста- $\beta$ 2 и ангиогенные рецепторы VEGF-R3 были снижены более чем в 3 раза по сравнению с условно здоровыми.

3. В крови больных с несовершенным остеогенезом до оперативного вмешательства васкулярноэндотелиальные факторы роста (VEGF, FGF-basic) и их рецептор VEGF-R2 в 2 раза превышали значения условно здоровых лиц, трансформирующие факторы роста TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\alpha$  – превышали в 1,5 раза; трансформирующий фактор роста- $\beta$ 2 и ангиогенный рецептор VEGF-R3 был снижен в два раза по сравнению с референсными значениями.

4. В крови больных с фосфат-диабетом до оперативного вмешательства васкулярноэндотелиальные факторы роста (VEGF, VEGF-A), их рецептор VEGF-R2 и трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1 в 8 раз превышали показатели референсных значений; содержание FGF-basic и рецептора VEGF-R3 были в 5 раз ниже в сравнении с условно здоровыми лицами.

5. После проведенного оперативного вмешательства в костной ткани у пациентов с врожденным ложным суставом происходило замедление репаративного остеогенеза при сохранении его этапности; у пациентов с несовершенным остеогенезом наблюдались глубокие нарушения костного ремоделирования, вызванные сбоем остеокласт-остеобластного взаимоотношения; у пациентов с фосфат-диабетом происходило патологическое ремоделирование костной ткани с нарушением фаз репаративного остеогенеза.



**Рисунок 6 - Значение концентрации факторов роста и их рецепторов в сыворотке крови пациентов с фосфат-диабетом**

*Примечание:* \* различия достоверно отличимые при  $p \leq 0,05$ , от референсных значений по критериям Вилкоксона, Манна-Уитни и Данна. Значение референсной группы см. в таблице № 2 и

**Таблица 7 - Биохимические показатели сыворотки крови пациентов с фосфат-диабетом на этапах ортопедического лечения**

Биохимический показатель, единицы измерения (ммоль/л)	Нормативные значения	Референсные значения	До оперативного вмешательства	5 -7 сутки после операции	30 сутки после операции	60 сутки после операции	90 сутки после операции
Кальций	2,02 – 2,60	2,43 2,37 – 2,45	2,37* 2,31 – 2,46	2,45 2,31 – 2,85	2,37 2,33 – 2,41	2,41 2,37 – 2,49	2,37 2,33 – 2,39
Фосфор неорганический	0,87 – 1,45	1,24 1,15 – 1,34	0,76* 0,69 – 1,13	0,69 0,65 – 1,25	1,05 0,86 – 1,27	1,02 0,85 – 1,05	0,96* 0,54 – 1,15
Магний	0,8 – 1,0	0,78 0,73 – 0,98	0,77* 0,75 – 0,81	0,80 0,69 – 0,86	0,71* 0,66 – 0,81	0,66*# 0,63 – 0,69	0,71*# 0,70 – 0,71
Натрий	136 – 145	140 138 – 143	143 141 - 147	139# 138 - 142	142 140 - 144	142 141 - 143	140# 138 - 142
Калий	3,6 – 5,5	4,52 4,27 – 4,73	4,39 4,27 – 4,72	5,14 4,50 – 5,30	4,47 4,36 – 4,66	4,68 4,34 – 4,70	4,70 4,69 – 4,71
Хлор	97 – 108	104 100 - 105	106 103 - 109	105 104 - 105	104 101 - 107	104 102 - 106	102# 100 - 104
Системный индекс электролитов	Нет данных	156,98 146,9-188,8	268,32* 165,9-292,6	272,5* 192,4-317,6	167,01 139,9-238,5	153,2 150,6-171,5	239,6* 221,5-249,9

*Примечание:* \* - различия достоверны при  $p \leq 0,05$  между пациентами с патологией и нормативными значениями, по критериям Манна-Уитни, Вилкоксона и Данна # - результаты достоверно отличимые при  $p \leq 0,05$  между дооперационными и этапами после операции, по критериям Манна-Уитни, Вилкоксона и Данна.

Данные в таблице представлены в виде медиан (25 и 75 квартилей).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Исследование концентрации факторов роста и их рецепторов в сыворотке крови условно здоровых детей и взрослых позволяет выявить половые и возрастные отличия, которые могут быть использованы при обработке данных различного рода патологий.

2. У пациентов с врожденным ложным суставом голени, при коррекции в аппарате Илизарова, начиная с 3-х суток после операции, необходимо учитывать в сыворотке крови содержание трансформирующих факторов роста- $\beta$ , а также маркеров резорбции CrossLaps, пиридинолина и активность кислой фосфатазы. При уменьшении концентрации данных факторов и маркеров на 5-10 сутки необходима медикаментозная коррекция препаратами, стимулирующими репаративный остеогенез и подавляющими резорбцию костной ткани.

3. Пациентам с несовершенным остеогенезом и фосфат-диабетом после хирургического вмешательства необходимо применение препаратов, стимулирующих костеобразование.

4. Пациентам с нарушениями опорно-двигательного аппарата, начиная с 3-х суток после операции, рекомендуется контролировать уровень ангиогенных факторов роста, отвечающих за воспаление. При увеличении содержания в периферической крови васкулярноэндотелиальных факторов (VEGF, VEGF-A) и их рецепторов (VEGF-R2, VEGF-R3, sVEGF-R1) необходимо назначение препаратов, снижающих воспаление (ННВП, ГКС).

5. Оценка степени тяжести течения заболеваний, связанных с нарушениями опорно-двигательного аппарата, должна включать поэтапное исследование концентрации факторов роста, а также маркеров остеогенеза в сыворотке крови. Такая оценка направлена на выявление нарушения процессов костного ремоделирования, а также процессов ангио- и лимфогенеза.

6. Для мониторинга процессов костного ремоделирования у пациентов с врожденным ложным суставом голени необходимо отслеживать динамику изменения следующих показателей: А) на 7–10 сутки после операции: IGF-2, TGF- $\beta$ 1, TGF- $\alpha$ , VEGF, VEGF-R2, VEGF-R3, неорганический фосфор; Б) на 12–14 сутки после операции: IGF-1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\alpha$ , CrossLaps, остеокальцина, ЩФ; В) на 30 сутки после операции: TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\alpha$ , VEGF-A, FGF-basic, VEGF-R3, остеокальцина, ЩФ, фосфор неорганический.

7. Для мониторинга процессов костного ремоделирования у пациентов с несовершенным остеогенезом необходимо отслеживать динамику изменения следующих показателей: А) на 30 сутки после операции: IGF-2, SCF, TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\alpha$ , КФ, пиридинолин; Б) на 60 сутки после операции: TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, FGF-basic, ЩФ, пиридинолин.

8. Для мониторинга процессов костного ремоделирования у пациентов с фосфат-диабетом необходимо отслеживать динамику изменения следующих показателей: А) на 30 сутки после операции: TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\alpha$ , VEGF-A, VEGF, VEGF-R2, VEGF-R3, КФ, ОК; Б) на 60 сутки после операции: TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\alpha$ , VEGF-A, VEGF, VEGF-R2, VEGF-R3, пиридинолин, ОК и ЩФ.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

**Научные публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и индексируемых в электронной базе Scopus:**

1. Вазодилататорный эффект сосудистых факторов роста (VEGF) в условиях формирования костной ткани методом дискретной тракции при врожденной сегментарной патологии / *Е.П. Выхованец, Т.И. Долганова, С.Н. Лунева, Д.Ю. Борзунов* // *Гений ортопедии*. 2018. Т. 24, № 2. С. 209–215 (Scopus – N/A, РИНЦ - 0,311).

2. *Выхованец, Е.П.* Концентрация некоторых остеотропных факторов роста и маркеров остеогенеза в крови соматически здоровых детей и взрослых / *Е.П. Выхованец, С.Н. Лунева, Н.В. Накоскина* // *Физиология человека*. 2018. Т.44, № 6. С.1–7 (Scopus – N/A, РИНЦ - 1,113).

3. Содержание некоторых остеотропных факторов роста и маркеров остеогенеза в крови пациентов с несовершенным остеогенезом и фосфат-диабетом / *Е.П. Выхованец*, С.Н. Лунева, Н.В. Накоскина, Э.Р. Мингазов, А.В. Попков // Сибирский научно-медицинский журнал. 2018. Т. 38, № 3. С. 59–65 (РИНЦ – 0,343).

4. Факторы роста семейства TGF- $\beta$  в крови больных ахондроплазией на этапах ортопедического лечения / *Е.П. Выхованец*, Н.В. Сакулин, С.Н. Лунева, Н.В. Накоскина, О.В. Климов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2018. Т. 62, № 2. С. 70–76 (Scopus – N/A, РИНЦ – 0,433).

5. Оценка изменения концентрации ряда факторов роста семейства TGF в сыворотке крови на этапах дистракционного остеосинтеза аппаратом Илизарова / *Е.П. Выхованец*, Н.В. Сакулин, С.Н. Лунева, О.В. Климов // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 1. С. 187–190 (РИНЦ – 0,710).

6. *Выхованец, Е.П.* Показатели минерального обмена в сыворотке крови пациентов с врожденным ложным суставом голени на этапах лечения по методу индуцирующей мембраны / *Е.П. Выхованец*, С.Н. Лунева, А.И. Митрофанов // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 3. С. 17–18 (РИНЦ – 0,682).

#### **Справочное пособие**

7. *Выхованец, Е.П.* Содержание факторов роста и маркеров в крови детей и взрослых: справ. пособие / *Е.П. Выхованец*, С.Н. Лунева. – Beau Bassin (Mauritius): Lap Lambert Academic publishing, 2018. – 53 с.

#### **Научные публикации в других изданиях:**

8. *Выхованец, Е.П.* Содержание некоторых остеотропных факторов роста и маркеров остеогенеза в крови пациентов с врожденными заболеваниями скелета / *Е.П. Выхованец*, С.Н. Лунева // Пороки развития опорно-двигательной системы: материалы науч.-практ. конф. «Илизаровские чтения». Курган, 2018. С.34–35 с.

9. *Выхованец, Е.П.* Содержание некоторых маркеров остеогенеза в сыворотке крови людей с заболеваниями опорно-двигательного аппарата / *Е.П. Выхованец*, С.Н. Лунева // Здоровье человека в XXI веке: X Юбил. Рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием: сб. науч. ст. Казань, 2018. С. 389–395.

10. Concentration des facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire et effets du réseau microcirculatoire au cours de la substitution des effets congénitaux de la jambe par technique de Masquelet / *Е.П. Выхованец*, Т.И. Dolganova, S.N. Luneva, D.Y. Borzunov, A.A. Rakhmatulina, E.N. Shchurova // Livre des résumés. Paris, 2018. P. 71–72.

11. *Выхованец, Е.П.* Исследование содержания некоторых факторов роста в сыворотке крови субъективно здоровых людей и людей с врожденными заболеваниями скелета / *Е.П. Выхованец* // Материалы регионального конкурса на лучшую научную работу среди студентов и аспирантов (молодых ученых) образовательных организаций высшего образования и научных учреждений Курганской области. Курган, 2017. С. 32–33.

12. Изучение роли трансформирующих факторов роста при лечении пациентов с врожденными системными заболеваниями скелета / *Е.П. Выхованец*, С.Н. Лунева, Н.В. Накоскина, Э.Р. Мингазов, А.В. Попков // Новые горизонты травматологии и ортопедии: сб. науч. статей, посв. 150-летию со дня рождения Р.Р. Вредена. Санкт-Петербург, 2017. С. 58–61.

13. *Выхованец, Е.П.* Биохимические показатели сыворотки крови у пациентов с фосфат-диабетом / *Е.П. Выхованец*, С.Н. Лунева, А.А. Рахматулина // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: тез. докл. в 5 тт. Екатеринбург, 2016. Т. 4. С. 470.

14. *Выхованец, Е.П.* Значение некоторых биохимических показателей фосфорно-кальциевого обмена в сыворотке крови больных с врожденным псевдоартрозом голени / *Е.П. Выхованец*, А.И. Митрофанов, С.Н. Лунева // Перспективы развития фундаментальных наук: сб. науч. тр. XIII междунар. конф. студентов и молодых ученых. Томск, 2016. Т. 4. Биомедицина. С. 27–29.

15. *Выхованец, Е.П.* Исследование содержания некоторых факторов роста в сыворотке крови субъективно-здоровых людей в различные возрастные периоды / *Е.П. Выхованец* // Материалы регионального конкурса на лучшую научную работу среди студентов и аспирантов (молодых ученых) высших учебных заведений и научных учреждений Курганской области. Шадринск, 2016. С.40.

16. *Выхованец, Е.П.* Содержание некоторых паракринных факторов роста в сыворотке крови у пациентов с несовершенным остеогенезом / *Е.П. Выхованец, А.А. Рахматулина, С.Н. Лунева* // Современные технологии в науке и образовании: проблемы, достижения, перспективы: сб. науч. тр. по материалам I междунар. науч.-практ. конф. Стерлитамак, 2016. С. 64–69.

17. Изменение некоторых биохимических показателей у больных с высокоэнергетической травмой в процессе лечения методом чрескостного остеосинтеза / *А.А. Рахматулина, Н.В. Тушина, Е.А. Киреева, Е.П. Выхованец* // Костная патология: от теории к практике: материалы науч.-практ. конф. «Илизаровские чтения». Курган, 2016. С. 299.

18. Сравнительная характеристика биохимических показателей сыворотки крови больных с фосфат диабетом и врожденным ложным суставом / *Е.П. Выхованец, А.И. Митрофанов, А.В. Попков, Н.В. Тушина, Е.А. Киреева* // Костная патология от теории до практики: Илизаровские чтения: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием. Курган, 2016. С. 103–104.

19. *Выхованец, Е.П.* Динамика изменения некоторых биохимических показателей фосфорно-кальциевого обмена сыворотки крови больных с орфанными заболеваниями / *Е.П. Выхованец, Е.А. Киреева, Н.В. Тушина* // Развитие научной, творческой и инновационной деятельности молодежи: материалы VII Всерос. науч.-практ. конф. молодых ученых, посв. 120-летию со дня рождения Т.С. Мальцева. Курган, 2015. С. 133–135.

20. *Выхованец, Е.П.* Значение некоторых биохимических показателей фосфорно-кальциевого обмена в сыворотки крови больных с орфанными заболеваниями скелета / *Е.П. Выхованец, А.И. Митрофанов, Н.В. Сакулин* // Перспективы развития фундаментальных наук: сб. науч. тр. XII междунар. конф. студентов и молодых ученых. Томск, 2015. С. 775–777.

21. Рахматулина, А.А. Использование биохимических методов диагностики для выявления ранних и поздних осложнений при костной травме / *А.А. Рахматулина, Е.П. Выхованец, Л.И. Соловарова* // Современные проблемы развития фундаментальных и прикладных наук: материалы V междунар. науч.-практ. конф. Стерлитамак, 2016. С. 91–92.

22. *Выхованец, Е.П.* Применение регуляторных белков костной ткани в травматологии и ортопедии / *Е.П. Выхованец, С.А. Мельников, Н.В. Сакулин* // Вестник КГУ Серия «Физиология, психология, медицина». 2015. Т. 7, № 2 (36). С. 116–118.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЛС - врожденный ложный сустав

ИФА – иммуноферментный анализ

КФ – кислая фосфатаза

УЗЛ – условно здоровые лица

НО – несовершенный остеогенез

ФД – фосфат-диабет

ЩФ – щелочная фосфатаза

CrossLaps – кросслабс

FGF-basic – фактор роста фибробластов (основная форма)

IGF-1 – инсулинподобный фактор роста – 1

IGF-2 – инсулинподобный фактор роста – 2

PYD – пиридинолин

SCF – фактор роста стволовых клеток

sR SCF – растворимая форма рецептора фактора роста стволовых клеток

TGF- $\alpha$  – трансформирующий фактор роста альфа

TGF- $\beta$ 1 – трансформирующий фактор роста бета-1

TGF- $\beta$ 2 – трансформирующий фактор роста бета-2

VEGF – васкулярноэндотелиальный фактор роста

VEGF-A - васкулярноэндотелиальный фактор роста – А

VEGF-R2 - васкулярноэндотелиальный рецептор – 2

VEGF-R3 - васкулярноэндотелиальный рецептор – 3

**ВЫХОВАНЕЦ ЕВГЕНИЯ ПЕТРОВНА**

**ОСТЕОТРОПНЫЕ ФАКТОРЫ РОСТА И МАРКЕРЫ  
ОСТЕОГЕНЕЗА В КРОВИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ  
НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОПОРНО-  
ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ**

14.03.03 – патологическая физиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

---

Подписано в печать \_\_.\_\_.2019г. Формат 60x84 1/16. Усл. печ. Л. 2,0.

Тираж 100 экз. Заказ № \_\_\_\_. Отпечатано в типографии .....