

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 617.57/58-007.21-053.1-078.33

М. В. Стогов, С. Н. Лунева, К. И. Новиков

## КОНЦЕНТРАЦИЯ РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ И ПРИОБРЕТЕННЫМИ УКОРОЧЕНИЯМИ КОСТЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ

ФГБУ Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" им. акад. Г. А. Илизарова  
Минздравсоцразвития России, Курган

*В работе исследован уровень факторов роста в сыворотке крови пациентов с врожденными и посттравматическими укорочениями костей конечностей. Предложено для мониторинга репаративного костеобразования у данных пациентов определять в сыворотке крови уровень эпидермального фактора роста, инсулинподобного фактора роста 1, ангиопоэтинов.*

**Ключевые слова:** факторы роста, посттравматическое укорочение костей, врожденное укорочение костей

*M.V. Stogov, S.N. Lunyeva, K.I. Novikov*

THE CONCENTRATION OF GROWTH FACTORS IN PATIENTS WITH INHERENT AND ACQUIRED SHORTENINGS OF LIMBS BONES

*The article deals with the results of study of level of growth factors in blood serum of patients with inherent and post-traumatic shortenings of limbs' bones. The detection in blood serum the level of epidermal growth factor, insulin-like growth factor 1 and angiopoetins is proposed to monitor in given patients the reparative bone formation.*

**Key words:** growth factor, post-traumatic bone shortening, inherent shortening of bones

В настоящее время определение факторов роста для задач лабораторной диагностики, является достаточно перспективным направлением. Существует ряд работ, в которых в качестве маркеров оценки репаративного остеогенеза предложены некоторые факторы роста: васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), ангиопоэтины, фактор роста фибробластов [1–3, 7]. Анализируя имеющиеся данные, можно отметить, что исследований, посвященных сравнительному анализу концентрации ростовых факторов в зависимости от этиологии заболеваний опорно-двигательного аппарата, нет. Цель работы – определить концентрацию факторов роста в сыворотке крови пациентов с врожденными и приобретенными укорочениями костей конечностей.

**Материалы и методы.** Изучено содержание факторов роста в сыворотке крови у 12 пациентов с врожденными монолатеральными укорочениями костей нижней конечности (возраст от 18 до 36 лет) и у 7 – с посттравматическими укорочениями костей нижней конечности (возраст от 18 до 29 лет, давность травмы от 4 до 15 лет). На проведение клинического исследования получено разрешение комитета по этике при ФГБУ РНЦ "ВТО" им. акад. Г. А. Илизарова Минздравсоцразвития России.

В сыворотке крови определяли концентрацию следующих факторов роста: инсулиноподобных факторов роста 1 и 2 (IGF-1, IGF-2), васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF), ангиопоэтинов 1 и 2 (ANG-1, ANG-2), фактора стволовых клеток (SCF), тромбоцитарного фактора роста AA (PDGF-AA), эпидермального факторов роста (EGF), трансформирующих факторов роста (TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta_1$ , TGF- $\beta_2$ ). Концентрацию факторов роста определяли иммуноферментным методом на ана-

лизаторе BIO-ТЕК Inc, EL<sub>x</sub> 808 (США), используя набор реактивов фирмы "R&D Systems" (США).

Изучаемые показатели сыворотки крови сравнивали со значениями сыворотки крови 20 практически здоровых людей в возрасте от 18 до 38 лет. Достоверность различий показателей оценивали с помощью непараметрического *W*-критерия Вилкоксона для независимых выборок.

**Результаты и обсуждение.** Проведенное нами исследование обнаружило, что у пациентов с посттравматическими укорочениями костей нижней конечности в сыворотке крови был статистически значимо относительно нормы снижен уровень IGF-1 в 1,2 раза ( $p = 0,04$ ), повышено содержание EGF в 1,7 раза ( $p = 0,04$ ) и TGF- $\alpha$  в 2,5 раза ( $p = 0,02$ ) (см. таблицу).

У пациентов с врожденными укорочениями костей нижней конечности в сыворотке крови относительно нормы был значимо снижен уровень IGF-2 в 1,3 раза ( $p = 0,05$ ) и ANG-2 в 2 раза ( $p = 0,04$ ), при этом повышено содержание ANG-1 в 1,7 раза ( $p = 0,03$ ) и EGF в 1,6 раза ( $p = 0,04$ ).

Отмечены следующие достоверные межгрупповые различия: у пациентов с врожденными укорочениями в отличие от пациентов с посттравматическими укорочениями в сыворотке крови было повышено содержание ANG-1 и снижено – ANG-2 и TGF- $\alpha$ .

Полученные данные позволяют заключить, что у пациентов с приобретенными и врожденными укорочениями костей нижней конечности существуют значительные отличия в концентрации ростовых факторов в сыворотке крови относительно показателей здоровых людей. Глубокий анализ развивающихся патофизиологических механизмов в данном случае достаточно сложен, так как факторы роста синтезируются многочисленными неспециализированными клетками, находящимися во всех тканях, и по крайней мере на уровне эффектов реализуемых данным фактором роста. Применительно к костной ткани таким эффектом EGF является его способность стимулировать через взаимодействие с остеокластами увеличение высвобождения кальция из костной ткани,

Для корреспонденции:

Стогов Максим Валерьевич, д-р биол. наук, вед. науч. сотр.

Адрес: 640014, Курган, ул. М. Ульяновой, 6

Телефон: (3522)45-05-38

E-mail: stogo\_off@list.ru

**Концентрация факторов роста (в пг/мл) в сыворотке крови пациентов с укорочением костей нижней конечности различной этиологии (медиана, 25-й и 75-й перцентили)**

| Фактор роста   | Норма           | Посттравматическое укорочение | Врожденное укорочение |
|----------------|-----------------|-------------------------------|-----------------------|
| IGF-1          | 7564            | 6108*                         | 7004                  |
|                | 6808–8320       | 5497–6719                     | 6304–7704             |
| IGF-2          | 191 965         | 168 750                       | 154 000*              |
|                | 172 769–211 161 | 151 875–185 625               | 138 600–169 400       |
| VEGF           | 242,4           | 245,3                         | 234,2                 |
|                | 218,2–266,6     | 220,8–269,8                   | 210,8–257,6           |
| ANG-1          | 35 350          | 34 400                        | 61 250*#              |
|                | 31 815–38 885   | 30 960–37 840                 | 55 125–67 375         |
| ANG-2          | 1791            | 1714                          | 897*#                 |
|                | 1690–2305       | 1540–2217                     | 643–1321              |
| SCF            | 1332            | 1275                          | 1080                  |
|                | 874–1493        | 947–1564                      | 771–1292              |
| PDGF-AA        | 4059            | 3951                          | 3700                  |
|                | 3653–4465       | 3556–4346                     | 3330–4070             |
| EGF            | 13,13           | 21,94*                        | 20,48*                |
|                | 11,82–14,44     | 19,75–24,13                   | 18,43–22,53           |
| TGF- $\alpha$  | 7,352           | 18,536*                       | 6,002#                |
|                | 6,617–18,087    | 16,682–20,390                 | 5,402–6,602           |
| TGF- $\beta_1$ | 4960            | 3820                          | 4900                  |
|                | 4464–3456       | 3438–4202                     | 4410–5390             |
| TGF- $\beta_2$ | 1103            | 1257                          | 1361                  |
|                | 993–1213        | 1131–1383                     | 1225–1497             |

Примечание. \* – достоверные различия с нормой при уровне значимости  $p \leq 0,05$ ; # – достоверные различия от показателей у пациентов с посттравматическими укорочениями при уровне значимости  $p \leq 0,05$ .

способствуя ее резорбции [5]. Следовательно, сохранение высоких концентраций данного фактора в сыворотке крови пациентов с укорочениями конечности в ходе лечения данной патологии может свидетельствовать о неблагоприятном течении репаративного остеогенеза.

**Выводы.** 1. Перспективным тестом для оценки состояния костной ткани при мониторинге костеобразования в ходе лечения пациентов с укорочениями костей конечности вне зависимости от этиологии укорочения является определение содержания эпидермального фактора роста. Дополнительно у пациентов с посттравматическими укорочениями для решения клинических задач по определению сроков начала оперативного лечения, а также для мониторинга остеогенеза является определение инсулиноподобного фактора роста 1 (прогностически благоприятным является его рост). Для пациентов с

врожденными укорочениями таким критериям соответствует определение уровня ангиопоэтинов (прогностически благоприятным является рост их концентрации в сыворотке крови), которые обладают широким спектром биологического действия по отношению к разным органам.

2. Однако, в частности, нужно отметить, что снижение уровня IGF-1 в сыворотке крови пациентов с посттравматическими укорочениями является неблагоприятным признаком, так как показано, что репаративные возможности костной ткани при низком уровне данного фактора снижены [4, 6]. Высокие значения уровня TGF- $\alpha$  у пациентов данной группы, скорее всего, говорили о сохранении посттравматических изменений процессов регуляции, так как рост концентрации трансформирующих факторов был отмечен в сыворотке крови людей в разные сроки после скелетной травмы [8]. В свою очередь профиль факторов роста у пациентов с врожденными укорочениями костей конечности свидетельствовал о существовании определенных нарушений ангиогенеза, сохранение которых в динамике лечения данных пациентов является неблагоприятным для остеорепаративных процессов, так как высокая активность ангиогенеза является необходимым фактором для нормального протекания репаративного остеогенеза [3, 9].

3. Отмеченное значительное увеличение уровня эпидермального фактора роста в сыворотке крови пациентов обеих групп позволяет заключить, что у пациентов с укорочениями костей конечностей существует определенное сходство патофизиологических механизмов.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Пронин В. С., Колода Д. Е., Чаплыгина Е. В. Инсулиноподобные ростовые факторы в клинической практике: биологическая роль и перспективы использования. Клиницист. 2008; 1: 18–27.
2. Zimmermann G и др. Трансформирующий фактор роста (ТФР)- $\beta_1$  как маркер замедленного сращения переломов. Ортопедия, травматология и протезирование. 2009; 1: 57–65.
3. Hankenson K. D. et al. Angiogenesis in bone regeneration. Injury. 2011; 42 (6): 556–61.
4. Bernstein A., Mayr H. O., Hube R. Can bone healing in distraction osteogenesis be accelerated by local application of IGF-1 and TGF- $\beta_1$ ? J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater. 2010; 92 (1): 215–25.
5. Carpenter G., Cohen S. Epidermal growth factor. J. Biol. Chem. 1990; 265 (14): 7709–12.
6. Fowlkes J. L. et al. Effects of systemic and local administration of recombinant human IGF-I (rhIGF-I) on de novo bone formation in an aged mouse model. J. Bone Miner. Res. 2006; 21 (9): 1359–66.
7. Goebel S. et al. FGF is a putative marker for bone healing and regeneration. J. Orthop. Res. 2009; 7 (9): 1141–6.
8. Beloosesky Y. et al. Serum transforming growth factor  $\beta_1$  post hip fracture repair in elderly patients. Cytokine. 2011; 54 (1): 56–60.
9. Weiss S. et al. Systemic regulation of angiogenesis and matrix degradation in bone regeneration-distraction osteogenesis compared to rigid fracture healing. Bone. 2005; 37 (6): 781–90.

Поступила 28.11.12