

© Коллектив авторов, 2018

УДК 577.2:612.398.12:616.71-007.157-089.227.84

Выхованец Е.П., Сакулин Н.В., Лунева С.Н., Накоскина Н.В., Климов О.В.

Факторы роста семейства TGF- β в крови больных ахондроплазией на этапах ортопедического лечения

ФГБУ Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. Акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, 640014, г. Курган, Россия, ул. М. Ульяновой, д. 6

Наиболее важной задачей при distractionном остеосинтезе является создание простых и эффективных способов контроля темпов distraction позволяющих производить удлинение конечности в оптимальном режиме у различных групп пациентов. **Цель** исследования — анализ содержания сывороточных концентраций TGF β -1 и TGF β -2, BMP-4 и BMP-6 у лиц при увеличении роста с косметической целью и у пациентов с ахондроплазией на этапах distractionного остеогенеза при удлинении голени методом Илизарова. **Методика.** Определение ростовых факторов проводили на комплексе оборудования фирмы Thermofisher (США): детектор Multiscan FC, встряхиватель iEMS, автоматический промыватель планшет WellWash. Для измерения концентрации факторов в сыворотке крови использовали наборы для иммуноферментного анализа (ИФА) eBioscience и RayBiotech Inc. (США). **Результаты.** Показано, что в сыворотке крови людей с ахондроплазией, еще до какого-либо ортопедического лечения концентрации TGF- β 2 и BMP-4, ниже, а TGF- β 1 и BMP-6, выше, чем концентрации этих факторов у людей при увеличении роста с косметической целью. У последних удлинение конечностей сопровождается возрастанием содержания в сыворотке крови факторов TGF- β 1 и TGF- β 2 на этапах начала и середины процесса distraction. У пациентов с ахондроплазией, наблюдается обратная динамика: концентрация данных факторов (BMP-4 и BMP-3) в крови ахондропатов к концу distraction увеличивается в 3,5 и 2 раза соответственно, снижаясь в периоде фиксации. **Заключение.** Таким образом, у пациентов с ахондроплазией происходит нарушение этапности процессов костного ремоделирования.

Ключевые слова: факторы роста; сыворотка крови; репаративный остеогенез; ахондроплазия; увеличение роста; чрескостный остеосинтез.

Для цитирования. Выхованец Е.П., Сакулин Н.В., Лунева С.Н., Накоскина Н.В., Климов О.В. Факторы роста семейства TGF- β в крови больных ахондроплазией на этапах ортопедического лечения. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2018; 62(2): 70—76.

DOI: 10.25557/0031-2991.2018.02.70-76

Для корреспонденции: Выхованец Евгения Петровна, e-mail: vykhovanets.eva@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 24.07.2017

Vykhovanets E.P., Sakulin N.V., Luneva S.N., Nakoskina N.V., Klimov O.V.

Growth factors of the TGF- β family in blood of achondroplasia patients at stages of orthopedic treatment

Federal State Budgetary Institution "Russian Ilizarov Scientific Center, Restorative Traumatology and Orthopaedics, M. Ulianovoy Str., 6, Kurgan 640014, Russia

Elaboration of simple and effective ways for managing the distraction rate to provide an optimum regimen of limb lengthening for different groups of patients is an important task in implementation of transosseous osteosynthesis. The **aim** of this study was to analyze blood serum concentrations of TGF β -1, TGF β -2, BMP-4, and BMP-6 in individuals undergoing cosmetic height increase and patients with achondroplasia at different stages of distraction osteogenesis in tibial lengthening using the Ilizarov method. **Methods.** Concentrations of growth factors were measured using a set of Thermofisher (USA) equipment, including a Multiscan FC detector, iEMS Shaker, and automatic WellWash Washer and ELISA kits (eBioscience and RayBiotech Inc., USA). **Results.** Serum concentrations of TGF β -2 and BMP-4 were lower and TGF β -1 and BMP-6 were higher in achondroplasia patients than in individuals with cosmetic height increase even before any orthopedic treatment. Long bone lengthening for cosmetic height increase was associated with increases in serum levels of TGF β -1 and TGF β -2 at the start and in the middle of distraction. In achondroplasia patients, opposite changes were observed; serum concentrations of BMP-4 and BMP-3 increased 3.5 and 2 times, respectively, by the end of distraction and decreased during fixation. **Conclusion.** Therefore, we observed a disorder of the stage-by-stage bone remodeling process in achondroplasia patients.

Keywords: growth factors, blood serum, reparative osteogenesis, achondroplasia, height increase, transosseous osteosynthesis.

For citation: Vykhovanets E.P., Sakulin N.V., Luneva S.N., Nakoskina N.V., Klimov O.V. Growth factors of TGF- β family in the blood of achondroplasia patients at the stages of orthopaedic treatment. *Patologicheskaya Fiziologiya I Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2018; 62(2): 70—76. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2018.02.70-76

For correspondence: *Vykhovanets Evgeniya Petrovna*, e-mail: vykhovanets.eva@mail.ru

Conflict of interests. The authors disclaim any conflict of interests.

Information about authors:

Vykhovanets Evgeniya Petrovna, Author ID: 26024323300, <https://orcid.org/0000-0002-0578-1964>

Acknowledgments. The study had no sponsor's support.

Received 24.07.2017

Введение

Проблема удлинения конечностей остается одной из самых сложных в ортопедии и травматологии. Внедрение метода Илизарова позволило производить коррекцию длины конечности при дефектах врожденного и посттравматического генеза, увеличивать рост за счет удлинения конечностей при системных заболеваниях скелета и в эстетических целях [1]. При этом сочетание механического и биологического факторов в условиях distractionного остеосинтеза по Илизарову обеспечивает оптимальное использование потенциальных возможностей репарации костной и других тканей [2, 3]. Наиболее важной задачей при distractionном остеосинтезе является создание наиболее простых и эффективных способов контроля за темпом distraction, позволяющей производить удлинение конечности в оптимальном режиме у различных групп пациентов [4]. При этом особую актуальность приобретают новые современные данные по механизмам остеорепаляции в нормальных и патологических условиях.

Понимание характера влияния факторов роста (ФР) и интенсивность их экспрессии на этапах distractionного остеосинтеза по Илизарову может помочь как при изучении механизмов репарации костной ткани [5], так и в клинической практике — при выяснении причин нарушения сращения фрагментов кости, а также при персонализированной прогностической оценке репаративных возможностей у конкретного пациента. Среди ФР, оказывающих наибольшее влияние на процесс репаративного остеогенеза, можно выделить семейство TGF- β , которое включает более 40 различных трансформирующих факторов, сгруппированных в несколько подсемейств, основной функцией которых является регуляция процессов пролиферации и дифференциации клеток [6]. Представителей данной группы можно назвать самыми универсальными участниками репаративных процессов

организма [7, 8]. С точки зрения влияния на репаративный остеогенез наиболее значимыми представителями данной суперсемьи являются костные морфогенетические белки (ВМР): TGF- β 1 и TGF- β 2. Основными источниками TGF- β являются тромбоциты, костный и хрящевой матрикс. Источниками костных ВМР — костные клетки предшественники, остеобласты и костный матрикс [9, 10].

В настоящее время установлено, что TGF- β 1 и TGF- β 2 — стимулируют продукцию коллагена II типа и протеогликанов мезенхимальными клетками, усиливают хемотаксис для костеобразующих клеток и макрофагов, способствуют дифференцировке остеобластов, хондроцитов, клеток предшественников, а также мезенхимальных клеток [11 — 13]. Присутствие рецепторов к TGF на поверхности остеобластов и хондроцитов дает возможность предположить участие этих факторов на всех этапах регенерации кости [14, 15].

Костные морфогенетические белки — ВМР, одна из основных групп морфогенетических сигнальных белков, которые организуют построение тканей в теле, прежде всего за счет регуляции пролиферации и дифференциации клеток. При этом ВМР-6 в основном выполняют регуляторную роль при оссификации, стимулируя созревание хондроцитов, тогда как ВМР-4 помогают в формировании соединительнотканной костной мозоли и стимулируют миграцию моноцитов из крови [16]. Вследствие этого происходит поступление факторов роста семейства TGF- β в кровь, что может быть использовано в диагностических целях [17].

Цель исследования — анализ содержания сывороточных факторов TGF- β 1 и TGF- β 2, ВМР-4 и ВМР-6 у людей с косметическим увеличением роста и у пациентов с ахондроплазией на этапах distractionного остеогенеза при удлинении голени методом Илизарова.

Методика

Работа основана на определении концентрации факторов роста семейства TGF в сыворотке крови 19 пациентов (5 мужчин и 14 женщин), находящихся на стационарном лечении в Центре Илизарова. Возраст пациентов от 18 до 35 лет.

В 1-ю группу вошло 9 пациенток в возрасте от 20 до 35 лет, перенесших косметическую операцию по увеличению роста, методом чрезкостного дистракционного остеосинтеза (ЧДОС) с установлением на голень циркулярного аппарата Илизарова. Все пациенты, вошедшие в 1-ю группу, были обследованы при помощи рентгенологических, морфометрических и клинических методов. Критерием включения в группу было отсутствие костно-суставной патологии, включая недифференцированную дисплазию соединительной ткани.

Группа 2-я включала 10 пациентов (5 мужчин и 5 женщин от 18 до 21 года) с верифицированным диагнозом *ахондроплазия*, находящихся на плановом лечении по увеличению роста методом ЧДОС. Больные ахондроплазией проходили первый этап лечения.

Всем больным проводили поэтапное удлинение голени методом билочального дистракционного остеосинтеза, использовали методики одновременного или последовательного удлинения сегмента. Дистракцию начинали на 5-е — 6-е сут. Удлинение в таком темпе продолжали в течении первых 10-е — 15-е сут. дистракции, затем меняли с учетом индивидуальных особенностей пациента. Средняя величина удлинения голени у больных АП составила $9,7 \pm 0,5$ см. Суммарный темп дистракции составил 1,25 мм/сут. Средняя величина удлинения голени пациентов перенесшие косметическую операцию по увеличению роста составила $6,5 \pm 0,7$ см. Колебания темпа тракций фрагментов происходило в пределах 0,5—1,25 мм/сут. Забор крови осуществлялся до операции на 10-е, 40-е и 70-е сут. после начала дистракции и на 10-е, 50-е и 90-е сут. после начала фиксации.

Определение ростовых факторов проводили на комплексе оборудования фирмы Thermofisher (США): детектор Multiscan FC, встряхиватель iEMS, автоматический промыватель планшет WellWash. Для измерения концентрации факторов в сыворотке крови использовали наборы для иммуноферментного анализа (ИФА): TGF- β 1, TGF- β 2; BMP-4, BMP-6. Анализ проводили в соответствии с методикой руководства к наборам eBioscience и RayBiotech Inc., производство США. Концентрацию факторов роста определяли на следующих этапах лечения: до операции; в начале, середине и конце дистракции; в начале, середине и конце периода фиксации.

При определении референтных значений концентрации факторов роста семейства TGF в сыворотке

крови не было обнаружено возрастных и половых различий, поэтому мы сочли возможным сравнение изучаемых показателей между группами.

Морфометрические исследования включали определение массы тела (кг), роста стоя и сидя (м), длину голени (м), обхват голени в верхней и нижней трети (м). На основании проведенных исследований был рассчитан индекс массы тела (ИМТ) по Кетле. Коэффициент пропорциональности (КП) вычисляли по формуле:

$$\text{КП} = \frac{(L1 - L2)}{L2} \times 100\%$$

где L1 — длина тела в положении стоя;
L2 — длина тела в положении сидя.

Соответствующим норме считали КП = 87—92% [18].

На проведение исследований было получено разрешение комитета по этике при ФГБУ РНЦ ВТО им. акад. Г.А. Илизарова. Исследования проводились в соответствии с этическими стандартами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденной Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Всеми пациентами подписано информированное согласие на забор крови для проведения данного исследования и публикацию результатов исследований без идентификации личности.

Результаты исследований обработаны методом вариационной статистики, применяемым для малых выборок с принятием уровня значимости (ρ), равным 0,05. Статистическую значимость различий между двумя несвязанными выборками определяли по W -критерию Вилкоксона для независимых выборок. При статистической обработке результатов исследования был использован интегральный модуль AtteStat 1.0 для программы Microsoft Excel. Результаты исследования представлены в виде медиан, нижних и верхних квартилей.

Результаты и обсуждение

В последние годы возрастает число соматически здоровых людей увеличивших рост при помощи методик дистракционного остеосинтеза по Илизарову. Средний рост пациентов 1-й группы составил 160,5 см, коэффициент пропорциональности — 90%, масса тела — 52,5 кг (табл. 1), что соответствовало анатомо-функциональной норме [19, 20], однако психологически воспринималось пациентами как не соответствующее современным эстетическим кри-

Таблица 1

Некоторые соматометрические показатели пациентов перед лечением

Группа пациентов	Пациенты с косметическим увеличением роста	Ахондроплазия
Рост стоя (см)	160,50 [154,75-166,85]	104,50* [101,70-118,38]
Рост сидя (см)	84,71 [80,20-90,08]	70,00 [66,00-78,75]
Коэффициент пропорциональности, %	90,1 [85,7-96,5]	49,4* [48,6-53,8]
Вес (кг)	52,500 [47,750-59,120]	21,600* [19,500-27,250]
ИМТ Кетле	20,22 [19,21-21,83]	19,28 [18,75-19,95]
Тип телосложения	Нормостеническое	Диспластическое

Примечание. Данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей; * — различия между группами статистически значимо при $p \leq 0,05$

Таблица 2

Концентрация TGF- β 1 и TGF- β 2 в сыворотке крови пациентов на этапах увеличения голени методом чрезкостного дистракционного остеосинтеза по Илизарову

Группа пациентов	Пациенты с косметическим увеличением роста		Ахондроплазия		
	ФР	TGF- β 1 (нг/мл)	TGF- β 2 (нг/мл)	TGF- β 1 (нг/мл)	TGF- β 2 (нг/мл)
Этап					
До операции		14,24 [13,59-15,85]	3,06 [2,76-3,20]	20,64* [18,59-21,39]	2,11* [1,82-2,41]
Начало дистракции, 10-е сут.		32,00# [30,25-33,58]	4,86# [3,91-5,12]	3,43*# [3,38-3,57]	1,53*# [1,20-1,66]
Середина дистракции, 40-е сут.		29,26# [27,96-30,16]	5,04# [4,27-5,61]	7,59*# [7,46-7,98]	0,44*# [0,39-0,47]
Конец дистракции, 70-е сут.		24,03# [23,57-24,95]	2,09# [2,06-2,25]	22,68 [20,54-25,11]	3,93*# [3,75-4,01]
Начало фиксации, 10-е сут.		7,39# [7,21-7,49]	4,67# [4,13-5,16]	17,53* [16,49-18,76]	0,73*# [0,58-0,84]
Середина фиксации, 50-е сут.		11,40# [11,05-11,97]	4,08# [3,84-4,59]	19,62* [18,35-20,47]	3,37# [2,81-4,12]
Конец фиксации, 90-е сут.		10,39# [9,86-11,82]	4,12 [3,14-4,80]	21,69* [21,03-22,59]	1,63* [1,48-1,95]

Примечание. Данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей; * — различия между группами статистически значимы при $p \leq 0,05$; # — различия статистически значимы при $p \leq 0,05$ по сравнению с дооперационным уровнем.

териям. Кроме того, необходимость увеличения роста они объясняли требованиями их профессии. Решение об увеличении роста оперативным методом принималось персонифицировано для каждого пациента, исходя из его психологического, ортопедического и соматического статуса¹.

Эстетический аспект в лечении пациентов с ахондроплазией не являлся преобладающим мотивом, но большая часть пациентов придавала ему значительную роль. В антропометрической практике для оценки фундаментальных пропорций тела используют коэффициент пропорциональности, в норме равный 87—92% [21]. Фактически данный коэффициент показывает процент длины нижних конечностей от длины туловища [18]. Как видно из табл. 1, среднее значение роста сидя и ИМТ Кетле у пациентов с ахондроплазией и аналогичные показатели у здоровых людей статистически значимо не отличались, в то время как коэффициент пропорциональности различался почти в 2 раза.

Поскольку известно, что секреция представителей семейства TGF-бета и их концентрация в циркулиру-

ющей крови напрямую связаны [22], и учитывая их важнейшую роль в физиологическом и репаративном костеобразовании, мы сочли возможным изучение сывороточной концентрации факторов роста семейства TGF- β на этапах дистракционного остеогенеза физически здоровых лиц, перенесших операцию по увеличению роста с косметической целью. В табл. 2 представлены значения концентрации TGF- β 1 и TGF- β 2 в сыворотке крови пациентов на этапах удлинения голени методом ЧДОС по Илизарову.

Концентрация TGF- β 1 в сыворотке крови людей с косметическим увеличением роста, достигала максимума в начале дистракции, увеличиваясь в 2 раза, и оставалась таковой вплоть до окончания периода тракций, статистически значимо снижаясь в начале фиксации. В середине и в конце периода фиксации содержание TGF- β 1 в сыворотке крови людей с косметическим увеличением роста приближалось к дооперационным значениям, оставаясь, однако, статистически значимо ниже дооперационного уровня. Ди-

¹ Новиков К.И. Удлинение бедра у детей и подростков при ахондроплазии: Дис. ... канд. мед. наук. Курган; 2001.

динамика содержания TGF-β2 в сыворотке крови людей с косметическим увеличением роста на этапе distraction в целом соответствовала динамике содержания TGF-β1. На этапе фиксации концентрация TGF-β2 в сыворотке крови пациентов повышалась и до конца этого периода превышала дооперационные значения. Таким образом, вплоть до снятия аппарата концентрация TGF-β1 в сыворотке крови оставалась более чем на 30% ниже, а TGF-β2 более чем на 30% выше нормальных значений для данной группы пациентов. Подобная динамика сывороточных концентраций TGF-β1 и TGF-β2 отмечена и другими авторами, полагающими, что TGF-β1 рано представлены в растущих и обновляющихся структурах в процессе морфогенеза, тогда как TGF-β2 проявляется позже в зрелых и дифференцирующихся клетках [9].

У больных с ахондроплазией концентрация TGF-β1 в сыворотке крови в 1,5 раза превышала содержание этого фактора в крови людей с косметическим увеличением роста, тогда как сывороточные концентрации TGF-β2 были в 1,5 раза ниже, чем у соматически здоровых лиц (табл. 2). В процессе удлинения голени, на начальных этапах distraction содержание TGF-β1 в крови больных ахондроплазией уменьшалось более чем в 6 раз, поднималось на более поздних этапах, к концу distraction достигало дооперационных значений и сохранялось на таком уровне на протяжении всего периода фиксации. Концентрация TGF-β2 в сыворотке крови больных ахондроплазией на этапах удлинения также имела обратную зависимость по сравнению с группой пациентов с косметическим увеличением роста. Минимальное содержание TGF-β2 в сыворотке крови больных наблюдалось в середине distraction. Примечательно, что, несмотря на противоположную динамику в процессе лечения, содержание TGF-β2 в сыворотке кро-

ви пациентов обеих групп в конце периода фиксации статистически значимо не отличалось от дооперационных значений.

Результаты исследования сывороточных концентраций некоторых представителей подсемейства BMP представлены в табл. 3. У людей с косметическим увеличением роста концентрация BMP-4 в сыворотке крови в течение всего периода тракций не отличалась от дооперационного уровня, повышалась в 1,5 раза в начальном периоде фиксации, затем снижалась и к моменту снятия аппарата была на 46% ниже дооперационных значений. Принципиально другая динамика содержания BMP-4 наблюдалась в крови больных ахондроплазией. При дооперационном исследовании было выявлено почти двукратное снижение концентрации данного фактора в крови ахондропатов, затем на начальных этапах удлинения происходило увеличение его концентрации, которая достигала максимума в конце периода distraction. В течение всего периода фиксации содержание BMP-4 в крови больных с ахондроплазией не отличалось от значений здоровых людей.

Содержание BMP-6 в сыворотке крови людей с косметическим увеличением роста последовательно увеличивалось в течение distraction, более чем в 3 раза превышая дооперационный уровень в конце данного периода, снижалось в периоде фиксации и к моменту снятия аппарата не отличалось от дооперационного значения. Изменения концентрации BMP-6 у пациентов с ахондроплазией носили подобный, но менее выраженный характер. Так, увеличение содержания BMP-6 в конце периода distraction составило 200%, в период фиксации оно снижалось, оставаясь, однако выше более чем в 3 раза дооперационных значений, наблюдаемых у лиц с косметическим увеличением роста.

Таблица 3

Концентрация BMP-4 и BMP-6 в сыворотке крови пациентов на этапах увеличения голени методом чрескостного distractionного остеосинтеза по Илизарову

Группа пациентов	Пациенты с косметическим увеличением роста		Пациенты с ахондроплазией		
	ФР	BMP-4 (нг/мл)	BMP-6 (нг/мл)	BMP-4 (нг/мл)	BMP-6 (нг/мл)
Этап					
До операции		99,2 [90,4–112,5]	42,7 [30,5–58,4]	44,8* [31,9–66,4]	163,1* [111,5–193,2]
Начало distraction, 10 день		107,5 [95,8–121,3]	55,5 [42,7–71,7]	100,6# [86,9–117,2]	239,8* [212,1–340,7]
Середина distraction, 40 день		88,5 [78,3–100,2]	93,3# [79,9–108,5]	145,1* [130,5–162,6]	298,1* [200,5–346,1]
Конец distraction, 70 день		97,1 [80,0–114,2]	135,7# [122,9–153,4]	161,8*# [145,1–179,7]	331,1* [275,8–375,3]
Начало фиксации, 10 день		149,5# [140,6–162,5]	117,2# [104,2–132,5]	63,8* [45,3–91,9]	169,3* [137,3–192,5]
Середина фиксации, 50 день		97,7 [95,2–115,8]	86,4# [73,5–100,8]	70,9* [60,5–94,6]	117,2# [72,3–153,8]
Конец фиксации, 90 день		54,1# [41,7–67,9]	44,1 [31,7–58,6]	106,1*# [93,5–123,5]	150,6*# [113,5–194,9]

Примечание. Данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей; * — различия между группами статистически значимы при $p \leq 0,05$; # — различия статистически значимы при $p \leq 0,05$ по сравнению с дооперационным уровнем.

Заключение

К настоящему времени известно, что ахондроплазия является следствием генной мутации в одной из хромосом 4-й пары в локусе, соответствующем кодированию аминокислотной последовательности полипептидной цепи тирозинкиназы, являющейся трансмембранным рецептором фактора роста фибробластов 3 (FGFR3) [23, 24]. Это точечная мутация в нуклеотиде 1138 сДНК, которая приводит к замене аргининового остатка глицином в трансмембранной зоне генного рецептора [25]. Этим как правило объясняют дефекты экспрессии у больных ахондроплазией коллагена типа II, протеогликанов и других компонентов органического происхождения, включающихся в структурный состав соединительной ткани [26, 27].

Предполагается, что в условиях остеотомии с последующим удлинением голени будут выявлены другие изменения в секреции остеотропных факторов роста. Известно, что рост сосудов детерминирован балансом между его стимуляторами и ингибиторами. Концентрация исследуемых факторов в сыворотке крови людей с ахондроплазией статистически значимо отличалась от значений пациентов с косметическим увеличением роста. При этом еще до ортопедического лечения сывороточные концентрации TGF- β 2 и BMP-4, были ниже, а TGF- β 1 и BMP-6 выше, чем их концентрации в сыворотке крови пациентов с косметическим увеличением роста [28].

Удлинение костей голени при косметическом увеличении роста приводило к росту содержания в сыворотке крови факторов TGF- β 1 и TGF- β 2 на этапах начала и середины distraction. При этом изменение сывороточной концентрации TGF- β 1 происходило быстрее и было более выраженным (более чем в 2 раза), чем изменение концентрации TGF- β 2. У пациентов с ахондроплазией, находящихся на этапах удлинения костей голени, наблюдалась обратная динамика изменений концентраций данных факторов. Так, значительное их снижение в сыворотке крови пациентов данной группы происходило на этапах начала и середины distraction. То есть на ранних этапах костеобразования, когда структура регенерата активно подвергается морфогенезу, у людей с ахондроплазией наблюдается дефицит TGF- β 1. Концентрация BMP-4 и BMP-3 у пациентов с ахондроплазией к концу distraction увеличивается в 3,5 и 2 раза соответственно, снижаясь в периоде фиксации.

Полученные данные позволяют сделать заключение, что у пациентов с ахондроплазией существуют значительные отличия в концентрации ростовых факторов в сыворотке крови относительно показателей здоровых людей. Расшифровка патофизиологических механизмов в данном случае достаточно сложна, так как факторы роста синтезируются многочисленными неспециализированными клетками, находящимися во

всех тканях, и эффекты, реализуемые данным фактором роста сходны. Применительно к костной ткани таким эффектом TGF- β является его способность оказывать разнонаправленное влияние на костную ткань. С одной стороны TGF- β 2 — мощный стимулятор выработки коллагена, с другой он значительно активизирует остеокласты, тем самым усиливая резорбцию кости [29, 30]. Следовательно, сохранение низких концентраций данного фактора в сыворотке крови пациентов с ахондроплазией в ходе оперативного лечения данной патологии может свидетельствовать о неблагоприятном течении репаративного остеогенеза.

References

- Gubin A.V., Borzunov D.Yu., Marchenkova L.O., Smirnova I.L. Scientific legacy of academician GA Ilizarov: a view from the past to the future (part I) (dedicated to the 95th anniversary of the birth of Academician G.A. Ilizarov). *Geniy ortopedii*. 2016; 2: 6-12. (in Russian)
- Shchukin A.A., Aranovich A.M., Popkov A.V., Popkov D.A. Evaluation of the results of lengthening of the lower limbs in patients with systemic skeletal diseases accompanied by pathologically low growth. *Geniy ortopedii*. 2014; 2: 44-51. (in Russian)
- Stogov M.V., Luneva S.N., Tkachuk Y.A. Biochemical parameters in the prediction of the course of osteoreparative processes in skeletal injury. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2010; (12): 5-7.
- Popkov A.V. *Intramedullary implants in the treatment of fractures of long tubular bones and their consequences*. Deutschland: Palmarium Academic Publishing; 2016. (in Russian)
- Reddi A.H. Role of morphogenetic proteins in skeletal tissue engineering and regeneration. *Nat. Biotechnol.* 1998; 16(3): 247-52.
- Poplavets E.V., Nemtsov L.M. The significance of the transforming growth factor β in diseases of the gastrointestinal tract. *Vestnik VGMU*. 2010; 9(1): 56-63. (in Russian)
- Novik A.A., Kamilov T.A., Tsygan V.N. Introduction to the molecular biology of carcinogenesis. *Geotar — Med*. 2004. (in Russian)
- Parekh T.V., Gama P., Xie W. et al. Transforming growth factor- β signaling is disabled early in human endometrial carcinogenesis concomitant with loss of growth inhibition. *Cancer Res*. 2002; 62: 27778 — 90.
- Blobe G.C. et al. Role of transforming growth factor β in human disease. *N. Engl. J. Med*. 2000; 342: 1350 — 8.
- Klass B.R., Grobbelaar A.O., Rolfe K.J. Transforming growth factor β 1 signalling, wound healing and repair: a multifunctional cytokine with clinical implications for wound repair, a delicate balance. *Postgraduate Medical Journal*. 2009; 85: 9 — 14.
- Harradine K.A. Mutations of TGF- β signaling molecules in human disease. *Annals of medicine*. 2006; 38(6): 403 — 14.
- Gorkun A.A., Kozhina K.V., Zurina I.M., Kosheleva N.V., Saburina I.N. Pathophysiological and molecular mechanisms of extracellular matrix protein resorption during skin aging, and the ways to their restoration. *Patologicheskaya Fizologiya i Eksperimental'naya terapiya*. 2016; 60 (4): 128-33. (in Russian)
- Piek E., Heldin C.H., Ten Dijke P. Specificity, diversity, and regulation in TGF- β superfamily signaling. *Faseb J*. 1999; 13: 2105 — 24.

14. Rudoy A.S. TGF — beta — dependent pathogenesis of Marfan syndrome and related hereditary connective tissue disorders. *Arterial'naya gipertenziya*. 2009; 15(2): 223 — 6. (in Russian)
15. Sanchez-Capelo A. Dual role for TGF-beta1 in apoptosis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005; 16(1): 15 — 34.
16. Hari Reddi A. Bone morphogenetic proteins (BMPs): From morphogens to metabologens. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2009; 20 (5-6): 341 — 2.
17. Sturm A., Sturm A. et al. Transforming growth factor-beta and hepatocyte growth factor plasma levels in patients with inflammatory bowel disease. *Eur. J.Gastroenterol. Hepatol*. 2000; 12(4): 445 — 50.
18. Il'inich V.I. *Physical culture of the student*. Moscow; Gardariki, 2000. (in Russian)
19. Khomutov A. B. *Anthropology*. Rostov n/D: Feniks, 5 izd. 2004. (in Russian)
20. Mikhel' D.V. *Social anthropology of medical systems: medical anthropology. Textbook for students*. Saratov: Novyy proekt; 2010. (in Russian)
21. Ovcharenko V.A., Luk'yanova N.E. *Anthropology. Tutorial*. INFRA; 2010. (in Russian)
22. Kishkun A.A. *Biological age and aging: the possibilities of determination and the path of correction: A guide for physicians*. Moscow; GEOTAR-Media; 2008. (in Russian)
23. Laederich, M.B. and Horton, W.A. Achondroplasia: pathogenesis and implications for future treatment. *Curr. Opin. Pediatr*. 2010; 22: 516-23.
24. Garcia S., Dirat B., Tognacci T., Rochet N., Mouska X., Bonnafous S., et.al. Postnatal soluble FGFR3 therapy rescues achondroplasia symptoms and restores bone growth in mice. *Sci. Transl. Med*. 2013; 5, 203-5.
25. Wendt D.J., Dvorak-Ewell M., Bullens S., Lorget F., Bell S.M., et al. Neutral endopeptidase-resistant C-type natriuretic peptide variant represents a new therapeutic approach for treatment of fibroblast growth factor receptor 3-related dwarfism. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2015; 353: 132-49.
26. Horton W.A. and Degenin, C.R. FGFs in endochondral skeletal development. *Trends Endocrinol. Metab*. 2009; 20: 341-8.
27. Hartmann J.T., Haap M., Kopp H.G., Lipp H.P. Tyrosine kinase inhibitors—a review on pharmacology, metabolism and side effects. *Curr. Drug. Metab*. 2009; 10: 470-81.
28. Cheng H., Jiang W., Phillips F., Haydon R., Peng Y., Zhou L. et al. Osteogenic activity of the fourteen types of human bone morphogenetic proteins (BMPs). *J Bone Joint Surg Am*. 2003; 85-A(8): 1544-52.
29. Klimov O.V. Calculation and control of the biomechanical axis of the lower limb in the frontal plane with its correction according to Ilizarov. *Rossiyskiy zhurnal biomekhaniki*. 2014; 18(2): 239 — 47. (in Russian)
30. Ibbotson K.J., Harrod J., Gowen M., D'Souza S., Smith D.D., Winkler M.E. et al. Human recombinant transforming growth factor alpha stimulates bone resorption and inhibits formation in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 1986; 83 (7): 2228-32.

Сведения об авторах:

Выхованец Евгения Петровна, аспирант лаб. биохимии, e-mail: vykhovanets.eva@mail.ru

Сакулин Никита Владимирович, аспирант лаб. биохимии

Лулева Светлана Николаевна, доктор биол. наук, проф., зав.лаб. биохимии

Накоскина Наталья Викторовна, мл. науч. сотр. лаб. биохимии

Климов Олег Владимирович, канд. мед. наук, врач высшей категории