

УДК 616.71-001.59:616.1:616-005.6:612.015.036

## Прогнозування порушення репаративного остеогенезу та формування хибних суглобів довгих кісток

Ю.О. Безсмертний

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

### РЕЗЮМЕ, ABSTRACT

На основі методів комп'ютерного статистичного аналізу та прогнозування досліджено вплив метаболічних, молекулярно-генетичних та імунозапальних чинників на перебіг репаративного остеогенезу та формування хибних суглобів довгих кісток. Встановлено, що гіпергомоцистеїнемія, дисліпідемія, та цитокіновий дисбаланс є негативними регресорами структурно-функціонального стану кісткової тканини, вони зумовлюють підвищення рівнів маркерів кісткової резорбції та розвитку системного й локального остеопорозу (Укр.ж.телемед.мед.телемат.-2012.-Т.10,№2.-С.31-38).

**Ключевые слова:** прогнозування, предиктори, репаративний остеогенез, хибний суглоб, гіпергомоцистеїнемія, поліморфізм генів, цитокіни, дисліпідемія

*Ю.А. Бессмертный*

### ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НАРУШЕНИЯ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА И ФОРМИРОВАНИЯ ЛОЖНЫХ СУСТАВОВ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ

*НИИ реабилитации инвалидов Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Винница, Украина*

На основании методов компьютерного статистического анализа и прогнозирования исследовано влияние метаболических, молекулярно-генетических и иммуновоспалительных факторов на течение репаративного остеогенеза и формирование ложных суставов длинных костей. Установлено, что гипергомоцистеинемия, дислипидемия и цитокиновый дисбаланс являются негативными регрессорами структурно-функционального состояния костной ткани, они обуславливают повышение уровней маркеров костной резорбции и развитие системного и локального остеопороза (Укр.ж.телемед.мед.телемат.-2012.-Т.10,№2.-С.31-38).

**Ключові слова:** прогнозування, предиктори, репаративний остеогенез, ложний суглоб, гіпергомоцистеїнемія, поліморфізм генів, цитокіни, дисліпідемія

*Y.A. Bessmertniy*

### PREDICTION OF REPARATIVE OSTEOGENESIS DISORDERS AND DEVELOPMENT OF LONG BONES PSEUDARTHROSIS

*R&D Institute of Disability Rehabilitation of Vinnitsa National Medical University named after N.I. Pirogov, Vinnitsa, Ukraine*

The influence of metabolic, molecular, genetic and immunoinflammatory factors on the reparative bone formation and the formation of pseudarthrosis of long bones studied on the basis of computer statistical analysis and prediction. Hyperhomocysteinemia, dyslipilemia and cytokine imbalance are negative regressors structural-functional state of bone tissue, increased markers of bone resorption and the development of system and local osteoporosis. Presentation of the metabolic pattern, which to some extent determined by the methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism and nitric oxide synthase T786S determined direct disorders of reparative bone formation and the formation of pseudarthrosis (Ukr.z.telemed.med.telemat.-2012.-Vol.10,№2.-P.31-38).

**Key words:** prediction, reparative osteogenesis, pseudarthrosis, hyperhomocysteinemia, gene polymorphism, cytokines, dyslipidemia

Остеоіндуктивний потенціал організму та активність процесів резорбції/біосинтезу кісткової тканини на мо-

мент травми детермінуються численними чинниками, серед яких найбільш вагомими є вік, стать, наявність метаболіч-

них розладів, імунологічний статус, облітеруючі захворювання судин та ін. [5, 6]. В останні роки встановлено, що гіпергомоцистеїнемія – один з факторів ураження судин та тромбозів, асоціюється з ризиком розвитку остеопорозу, остеопротичних переломів та негативно впливає на репаративної остеогенез [1, 9, 11]. Токсичний вплив високих рівнів гомоцистеїну (ГЦ) на кісткову тканину в основному пов'язують з активацією процесів демінералізації кісток, деградацією колагену, розвитком оксидативного стресу, гіпометилуванням, дестабілізацією геному та хімічною модифікацією білків [3, 9, 10].

В експериментальних дослідженнях було показано [3, 10], що на фоні ГГЦ активізувались процеси деградації кісткової і хрящової тканини, посилювались процеси резорбції, сповільнювалось утворення кісткової мозолі, пригнічувалось колагенутворення. Відмічено [4, 8], що токсичний вплив високих рівнів ГЦ на кістково-м'язову систему в значній мірі реалізовувався через судинні механізми, шляхом проатерогенного ушкодження периферичних судин, порушення судинної продукції оксиду азоту та посилення

фібропластичної експресії трансформуючого фактору росту – бета 1 (ТФР-β1).

Клінічними дослідженнями також доведено [12], що порушення репаративного остеогенезу довгих кісток, які призводять до формування хибних суглобів, пов'язані з метаболічними порушеннями, а саме: ГГЦ, атерогенними дисліпідеміями, високими рівнями медіаторів запалення, дисбалансом в системі оксиду азоту. Встановлено, що поширеність значених метаболічних порушень як і мутацій генів ферменту обміну ГЦ – метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR C677T) та промотору гена синтази оксиду азоту (eNOS T786C) достовірно вище, ніж серед осіб з консолідованими переломами. При цьому, ГГЦ, атерогенні дисліпідемії, запальний синдром, патологічні генотипи MTHFR 677-TT та eNOS 786-CC, порушення ендотеліальної функції преважують серед хворих з авітальними типами хибних суглобів. Разом з цим, залишається нез'ясованим які з ідентифікованих метаболічних та генетичних факторів можуть використовуватись при прогнозуванні порушень репаративного остеогенезу та формуванні хибних суглобів довгих кісток.

### Мета дослідження

За допомогою методів статистичного аналізу та прогнозування визначити незалежні метаболічні та молекулярно-

генетичні предиктори порушення репаративного остеогенезу та формування хибних суглобів довгих кісток.

### Матеріал та методи

До групи спостереження увійшло 153 (26,11%) з 586 обстежених хворих з хибними суглобами довгих кісток на рівні діафізу, які не мали встановлених об'єктивних та ятрогенних чинників порушень репаративного остеогенезу. Середній вік становив  $40,3 \pm 0,93$  роки. Осіб чоловічої статі було – 118 (77,2%), жіночої – 35 (22,8%). Тривалість захворювання від 7,5 до 126 міс. За клініко-рентгенологічною характеристикою хибного суглобу нормопластичний тип діагностовано у 27 (17,65%), гіперпластичний – у 24 (15,69%), гіпопластичний – у 50 (32,68%), атрофічний – у 52 (33,98%) хворих. Метаболічні розлади у вигляді ГГЦ діагностовано у 125 (21,33%) хворих, у

тому числі її поєднання з дисліпідемією – у 61 (10,41%) та аберантними рівнями інтерлейкіну-6 – у 39 (6,65%) хворих. Ознаки дисліпідемії без зростання рівня ГЦ констатували у 28 (4,78%) осіб.

У хворих проводили оцінку мінеральної щільності кісткової тканини (Т-показник денситометрії п'яткової кістки ураженої та контралатеральної кінцівок), локального остеопорозу (показник ΔKI) [7], визначали товщину комплексу інтима-медіа (ТІМ) сонних, стегнових та плечових артерій. Рівні загального ГЦ, інтерлейкіну-6, загального холестерину, ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ), ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ), тригліцеридів (ТГЦ) трансформуючого фактору

росту – бета 1 (ТФР-β1), остеокальцину, хрящового олігомерного матричного протеїну (COMP), С-кінцевого пропептиду колагену I типу (CICP), піридинолінових зшивок досліджували імуноферментними методами у відповідності до інструкції фірми-виробника на аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Поліморфізм генів ферментів ГЦ – MTHFR C677T та ендотеліальної синтази нітроген монооксиду (eNOS T786C) вивчали методом полімеразної ланцюгової реакції.

Статистичний аналіз матеріалу проводився за допомогою стандартних методів із застосуванням пакету прикладних програм «MS Excel XP» та «Statistica SPSS 10.0 for Windows» (ліцензійний № 305147890). Оцінювали середнє значення, стандартні помилки, достовірність відмінностей. Для оцінки міжгрупової різ-

ниці застосовували параметричний t-критерій Ст'юдента, при визначенні зв'язків між показниками – кореляційний аналіз по Пірsonу, при порівнянні частоти змін – критерій Фішера. Достовірною вважали різницю при  $p < 0,05$ . Ризик формування хибних суглобів в залежності від генетичних детермінант та метаболічних чинників оцінювали за допомогою показника відносного ризику (odds ratio – OR) та вираховували 95% довірчий інтервал (CI – confidence interval) [2]. Для визначення метаболічних предикторів формування несприятливих структурно-функціональних змін кісткової тканини та порушень репаративного остеогенезу проводили однофакторний дисперсійний та множинний лінійний регресійний аналіз з визначенням стандартизованого коефіцієнту β.

### Результати та обговорення

На першому етапі ми провели кореляційний аналіз між показниками структурно-функціонального стану кісткової тканини та маркерами метаболічних порушень і ендотеліальної дисфункції (табл. 1). Найбільш вагомими незалежними детермінантами метаболічного стану кісткової тканини виявились вміст ТФР-β1 та ГЦ в сироватці крові, з якими реєструвались

найбільші по модулю коефіцієнти кореляції маркерів біосинтезу та резорбції кістки. Так, між вмістом ГЦ і вмістом остеокальцину та CICP в сироватці крові реєструвались середньої сили обернені кореляційні зв'язки ( $r = -0,35$  та  $-0,37$ ) і більш тісні прямі зв'язки з рівнем маркерів кістково-хрящової деструкції – вмістом піридиноліну, оксипроліну, COMP та ГАГ ( $r = 0,47, 0,43, 0,41$  та  $0,47$ ).

Таблиця 1. Коефіцієнти кореляції між маркерами метаболізму кісткової тканини та вмістом гомоцистеїну, ліпідів та медіаторів запалення, показниками ендотеліальної функції у хворих з хибними суглобами,  $n=153$  (r)

Показники	ГЦ	ЗХС	ХС ЛПВГ	СРБ	ІЛ-6	ТІМ стегн. артерії	ТФР-β1
ГЦ	-	0,34*	0,38*	0,42***	0,51***	0,51***	-0,24*
ТФР-β1	-0,24*	-0,15	-0,13	-0,14	-0,15	-0,19	-
Остеокальцин	-0,35**	-0,18	0,16	-0,24*	-0,24*	-0,18	0,62***
CICP	-0,37**	-0,19	0,18	-0,26*	-0,24*	-0,18	0,60***
Оксипролін	0,43***	0,24*	-0,19	0,35**	0,37**	0,28*	-0,40***
Піридинолін	0,47***	0,28*	-0,21	0,27*	0,38**	0,29*	-0,57***
COMP	0,41***	0,16	0,17	0,29*	0,36**	0,20	-0,29*
ГАГ	0,47***	0,17	-0,18	0,38**	0,34**	0,19	-0,57***
Т-показник здорової кінцівки	0,42***	0,37**	-0,25*	0,18	0,30**	0,31**	-0,28*
Т-показник ураженої кінцівки	0,50***	0,41***	-0,31**	0,25*	0,35**	0,30**	-0,39**
ΔКІ ( $n_{KI}=96$ )	0,48**	0,41***	-0,32	0,33**	0,45***	0,31**	-0,31**

Примітки: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$

Результати кореляційного аналізу виявили додаткові підтвердження того, що негативний вплив ГЦ на стан кісткової тканини може опосередковуватись через судинні чинники. Свідченням цього є достовірні зв'язки рівнів ГЦ з рівнями загального холестерину, ЛПВГ, СРБ, інтерлейкіну-6 та ТІМ стегнової артерії з одного боку і наявність достовірних зв'язків між останніми та маркерами метаболічного стану кістки з іншого. В більшій мірі дія проатерогенних та прозапальних чинників реалізується через посилення процесів кісткової резорбції, оскільки саме з рівнем оксипроліну та піридиноліну виявлявся достовірний прямий зв'язок рівнів загального холестерину ( $r=0,24$  та  $0,28$ ), інтерлейкіну-6 ( $r=0,37$  та  $0,38$ ) та ТІМ стегнової артерії ( $r=0,28$  та  $0,29$ ). Медіатори запалення також слабко обернено корелювали з рівнем маркерів біосинтезу кістки – остеокальцином та СІСР ( $r=-0,24$  - $0,26$ ).

Протилежні за спрямованістю і більші за модулем асоціації виявлялись між вмістом ТФР- $\beta 1$  в сироватці крові та маркерами метаболічного стану кісткової тканини. Зокрема, вміст ТФР- $\beta 1$  прямо корелював з вмістом остеокальцину та СІСР ( $r=0,62$  та  $0,60$ ) і обернено – з вмістом піридиноліну, оксипроліну та ГАГ ( $r=-0,57$ ,  $-0,40$  та  $-0,57$ ). Про відносну незалежність ТФР- $\beta 1$  як чинника порушень репаративного остеогенезу, дія якого не опосередковується через судинні механізми, свідчить слабкий обернений кореляційний зв'язок з рівнем ГЦ ( $r=-0,24$ ) та відсутність достовірних зв'язків з рівнем загального холестерину, ЛПВГ, СРБ, інтерлейкіну-6 та ТІМ стегнової артерії ( $r=-0,13$ - $0,19$ ).

Встановлено, що з метаболічних чинників найбільші за модулем зв'язки з маркерами системного та локального остеопорозу реєструвались у рівня ГЦ в сироватці крові ( $r=0,42$ - $0,50$ ). В той же час, проатерогенні маркери, медіатори запалення та рівень ТФР- $\beta 1$  виявляли зв'язки середньої сили переважно з показниками локального остеопорозу. Наприклад, ко-

ефіцієнти кореляції вмісту загального холестерину, інтерлейкіну-6 та ТФР- $\beta 1$  з Т-показником здорової кінцівки становили  $0,37$ ,  $0,30$ ,  $-0,28$ , з Т-показником ураженої кінцівки  $0,41$ ,  $0,35$ ,  $-0,39$ , а з показником  $\Delta KI$   $0,41$ ,  $0,45$ ,  $-0,31$ , відповідно.

Кореляційний аналіз, як відомо, дозволяє встановити лише силу та напрямки зв'язку між двома змінними величинами, однак не дає можливості встановити причинно-наслідковий зв'язок. З метою виявлення незалежних предикторів порушень репаративного остеогенезу, які дозволяли б оцінити ризик формування хибних суглобів та прогнозувати їх формування по певному клініко-рентгенологічному типу на наступному етапі були визначені показники відносного ризику (OR) та застосований метод множинного лінійного регресійного аналізу.

Аналіз шансових відношень показав (табл. 2), що ГГЦ, гіперхолестеринемія та підвищення вмісту інтерлейкіну-6 виявились вагомими факторами ризику порушень репаративного остеогенезу. Так, при пошкодженнях довгих трубчастих кісток за наявності високого рівня ГЦ (вище  $15$  мкмоль/л) ризик формування хибних суглобів зростає майже в  $5$  разів (OR= $4,92$ , 95% CI:  $2,13$ - $11,4$ ), а при наявності високих рівнів загального холестерину (вище  $6,1$  ммоль/л) інтерлейкіну-6 (вище  $9$  нг/л) – більш ніж втричі.

Генетичні чинники також достовірно збільшували ризик формування хибних суглобів, однак менш суттєво, ніж асоційовані з ними метаболічні порушення. При цьому, факторами ризику порушень репаративного остеогенезу слід вважати лише гомозиготне носійство патологічних алелей  $677-T$  MTHFR і  $786-C$  eNOS, а також їх асоціації в гетеро- та гомозиготному варіантах. Так, за наявності гомозиготного варіанта мутації гена MTHFR (генотип  $677-TT$ ) ризик порушень репаративного остеогенезу зростає вдвічі, а за наявності гомозиготного варіанта мутації промотора гена eNOS (генотип  $786-CC$ ) – в  $2,5$  рази.

Таблиця 2. Відносний ризик формування хибних суглобів довгих кісток при метаболічних порушеннях і поліморфізмі генів MTHFR C677T і eNOS T786C

Фактор ризику	Ризик формування хибного суглоба (p<0,05)	
	OR	95% CI
Гіпергомоцистеїнемія (>15 ммоль/л)	4,92	2,13-11,4
Гіперхолестеринемія (>6,1 ммоль/л)	3,90	1,60-9,47
Високий рівень інтерлейкіну-6 (>9 нг/л)	3,29	1,36-8,01
Генотип MTHFR 677-CT	1,22	0,60-2,44
Генотип MTHFR 677-TT	2,05	0,70-5,98
Генотип eNOS 786-TC	1,21	0,60-2,44
Генотип eNOS 786-CC	2,55	0,77-8,38
677-T MTHFR + 786-C eNOS	2,10	0,85-5,13

Примітки: OR відносно консолідованих переломів

В той же час, гетерозиготні варіанти мутації практично не збільшували шанси формування хибних суглобів (OR= 1,22 та 1,21), однак при асоціації поліморфізмів «677-T MTHFR+786-C eNOS» в гомота гетерозиготному варіантах ризик порушень репарації кісток зростає вдвічі (OR=2,10, 95% CI: 0,85-5,13). Результати

аналізу шансових відношень, наведені в табл. 3, дозволяють стверджувати, що за наявності ГГЦ ризик формування гіпопластичного чи атрофічного типів хибних суглобів збільшується в 6 разів (OR=6,11, 95% CI: 1,94-19,3), за наявності гіперхолестеринемії та запального синдрому – в 3-5 разів (OR=3,37 та 4,72, відповідно).

Таблиця 3. Відносний ризик формування хибних суглобів довгих кісток гіпопластичного та атрофічного типів при метаболічних порушеннях і поліморфізмі генів MTHFR C677T та eNOS T786C

Фактор ризику	Ризик формування хибного суглобу (p<0,05)	
	OR	95% CI
Гіпергомоцистеїнемія (>15 ммоль/л)	6,11	1,94-19,3
Гіперхолестеринемія (>6,1 ммоль/л)	3,37	1,23-9,24
Високий рівень інтерлейкіну-6 (>9 нг/л)	4,72	1,44-15,9
Низький рівень ТФР-β1 (<14 нг/мл)	6,31	1,53-26,0
Генотип MTHFR 677-TT	2,47	0,61-10,1
Генотип eNOS 786-CC	2,38	0,58-9,88

Примітки: OR відносно нормопластичного типу

Ще одним вагомим фактором ризику формування авітальних типів хибних суглобів виявився рівень ТФР-β1 < 14,0 нг/мл (величина P<sub>5</sub> практично здорових осіб). За цієї умови шанси утворення гіпопластичного або атрофічного типів зростають більш, ніж в 6 разів (OR=6,31, 95% CI: 1,53-26,0). За наявності генотипів 677-TT MTHFR чи 786-CC eNOS ризик розвитку дисрепарації кісток по авітальному типу збільшується більш ніж вдвічі.

З метою виявлення незалежних предикторів порушень репаративного остеогенезу, які дозволяли б прогнозувати їх формування по певному клініко-рентгенологічному типу, передбачати превалювання системної чи локальної

втрати кісткової маси ми застосували метод множинного лінійного регресійного аналізу. В якості можливих предикторів (регресорів) обрано вміст ГЦ, ліпідів, СРБ, інтерлейкіну-6, ТФР-β1, остеокальцину, СІСР, піридиноліну, оксипроліну, СОМР та ГАГ в сироватці крові. Оскільки в біологічних моделях існує висока інтеркорілярність регресорів, ми використали модель їх покрокового включення (Forward) в регресійне рівняння, тобто на кожному кроці до рівняння включались найбільш інформативні показники, які мали високий по модулю парціальний коефіцієнт кореляції і збільшували коефіцієнт детермінації лінійного рівняння регресії. Для здійснення регресійного

аналізу ми присвоїли клініко-рентгенологічним типам умовні ранги: вітальний тип (нормо- або гіперпластичний) – 3 (найбільша кісткова маса ураженого сегменту), гіпопластичний – 2, атрофічний – 1 (найменша кісткова маса ураженого сегменту).

Встановлено, що найбільш значущими незалежними предикторами клініко-рентгенологічного типу хибного суглобу є вміст СІСР (характеризує процес синтезу колагену I типу в кістковій тканині), ТФР- $\beta$ 1 (регулятора ремоделювання кісток та хрящів) та піридиноліну (маркер резорбції кістки) в сироватці крові - коефіцієнти регресії  $\beta=0,366$ ,  $0,313$  та  $-0,310$ , відповідно. Статистична характеристика моделі,

що включає ці предиктори, наведена в табл. 4. Встановлено, що нестандартизовані коефіцієнти регресії (В) моделі є значимими та достовірними ( $t > 4,5$ ,  $p=0,000$ ), що дозволило створити регресійне рівняння  $Y(X_i)$ , яке описує математичний зв'язок між залежною змінною (клініко-рентгенологічний тип хибного суглобу) та незалежними, обраними в процесі аналізу, предикторами. Враховуючи величину критерію Фішера та його значимість ( $121,22$ ,  $p=0,000$ ), а також коефіцієнт множинної детермінації (df) можна вважати, що дана модель впливу цих предикторів є достатньо інформативною та статистично достовірною.

Таблиця 4. Характеристика незалежних предикторів авітальних типів хибних суглобів

Показники		$\beta$	B	Стандартна помилка B	t	p
Константа			0,748	0,310	2,414	0,017
$X_1$ (СІСР)		0,366	0,012	0,002	5,027	0,000
$X_2$ (ТФР- $\beta$ 1)		0,313	0,063	0,012	5,241	0,000
$X_3$ (Піридинолін)		-0,310	-0,065	0,014	-4,678	0,000
Регресійне рівняння: $Y = 0,748 + 0,012 \cdot X_1 + 0,063 \cdot X_2 - 0,065 \cdot X_3$ .						
Регресійна статистика		Дисперсійний аналіз (ANOVA)				
Множинний R	0,863	Показник	df	SS	MS	F
Множинний $R^2$	0,744	Регресія	3	55,186	18,395	121,22
Скоригований $R^2$	0,738	Залишок	125	18,969	0,152	
Стандартна похибка	0,398	Всього	128	74,155		

Примітки: залежна змінна Y: клініко-рентгенологічний тип хибного суглоба

Найбільш значущими незалежними предикторами системного зниження мінеральної щільності кісткової тканини виявився вміст ГЦ та ТФР- $\beta$ 1 в сироватці крові – коефіцієнти регресії  $\beta=0,428$  та  $-0,291$ , відповідно (табл. 7.5). Нестандартизовані коефіцієнти регресії (В) моделі є значимими та достовірними ( $t > 4,5$ ,  $p=0,000$ ), що дозволило створити регресійне рівняння  $Y(X_i)$ , яке описує математичний зв'язок між залежною змінною (Т-показник здорової кінцівки) та незалежними, обраними в процесі аналізу, предикторами. Враховуючи величину критерію Фішера та його значимість ( $36,65$ ,  $p=0,000$ ), а також коефіцієнт множинної детермінації (df) можна вважати, що дана модель впливу цих предикторів є достатньо інформативною та статистично достовірною.

Встановлено, що незалежними предикторами втрати кісткової маси пере-

важно в ураженому сегменті можна вважати рівень ГЦ, холестерину та інтерлейкіну-6 в сироватці крові. Статистична характеристика моделі наведена в табл. 6. Враховуючи значення стандартизованих коефіцієнтів регресії вмісту ГЦ, холестерину та інтерлейкіну-6 ( $\beta=0,242$ ,  $0,258$  та  $0,248$ ), вагомість вказаних предикторів в даній моделі можна вважати рівноцінною. Нестандартизовані коефіцієнти регресії (В) моделі є значимими та достовірними ( $t > 2,0$ ,  $p<0,05$ ), що дозволило створити регресійне рівняння  $Y(X_i)$  та описати математичний зв'язок між залежною змінною ( $\Delta KI$ ) та незалежними, обраними в процесі аналізу, предикторами. Враховуючи величину критерію Фішера та його значимість ( $15,22$ ,  $p=0,000$ ), а також коефіцієнт множинної детермінації (df) можна вважати, що дана модель є достатньо інформативною та статистично достовірною.

Таблиця 5. Характеристика незалежних предикторів системного зниження мінеральної щільності кісток у хворих з хибними суглобами

Показники	$\beta$	B	Стандартна помилка B	t	p	
Константа		1,067	0,265	4,033	0,000	
X <sub>1</sub> (Гомоцистеїн)	0,428	0,098	0,016	6,202	0,000	
X <sub>2</sub> (ТФР- $\beta$ 1)	-0,291	-0,022	0,005	-4,223	0,000	
Регресійне рівняння: $Y = 1,067 + 0,098 \cdot X_1 - 0,022 \cdot X_2$ .						
Регресійна статистика		Дисперсійний аналіз (ANOVA)				
Множинний R	0,573	Показник	df	SS	MS	F
Множинний R <sup>2</sup>	0,328	Регресія	2	22,975	11,488	36,65
Скоригований R <sup>2</sup>	0,319	Залишок	150	47,014	0,313	
Стандартна похибка	0,559	Всього	152	69,989		

Примітка. Залежна змінна Y: T-показник здорової кінцівки

Таблиця 6. Характеристика незалежних предикторів локального зниження мінеральної щільності кісток у хворих з хибними суглобами

Показники	$\beta$	B	Стандартна помилка B	t	p	
Константа		-5,802	3,004	-1,931	0,057	
X <sub>1</sub> (Гомоцистеїн)	0,242	0,401	0,177	2,270	0,026	
X <sub>2</sub> (Холестерин)	0,258	1,473	0,526	2,799	0,006	
X <sub>3</sub> (Інтерлейкін-6)	0,248	0,510	0,210	2,423	0,017	
Регресійне рівняння: $Y = -5,802 + 0,401 \cdot X_1 + 1,473 \cdot X_2 + 0,510 \cdot X_3$ .						
Регресійна статистика		Дисперсійний аналіз (ANOVA)				
Множинний R	0,576	Показник	df	SS	MS	F
Множинний R <sup>2</sup>	0,360	Регресія	3	824,62	274,87	15,22
Скоригований R <sup>2</sup>	0,310	Залишок	92	1662,03	18,06	
Стандартна похибка	4,183	Всього	95	2486,65		

Примітки: залежна змінна Y:  $\Delta KI$

## Висновки

Таким чином, за результатами комп'ютерного статистичного аналізу та прогнозування доведено, що порушення репаративного остеогенезу асоціюються з формуванням несприятливого метаболічного, прозапального та судинного патерну, що до певної міри детермінується поліморфізмом генів ферментів обміну ГЦ та оксиду азоту. Цей патогенетичний патерн ґрунтується на формуванні ГГЦ, дисліпідемії та цитокінового дисбалансу, які визначають напрямок порушень репаративного остеогенезу. Так, при асоціації високих рівнів ГЦ, холестерину та інтерлейкіну-6 і низьких рівнів ТФР- $\beta$ 1 та СІСР в сироватці крові з високою ймовірністю слід очікувати формування авітальних типів хибних суглобів, що характе-

ризуються пригніченням колагеноутворення, посиленням процесів резорбції та демінералізації кісток. В той же час, при асоціації аберантних рівнів ГЦ, ліпідів та медіаторів запалення з нормальними або високими рівнями ТФР- $\beta$ 1 та СІСР в сироватці крові будуть переважати вітальні типи розладів репаративного остеогенезу. Порушення ендотеліальної функції судин також є одним із чинників, що визначає високу вірогідність розвитку гіпопластичних та атрофічних типів хибних суглобів. Генетичними детермінантами перебігу репаративного остеогенезу по гіпопластичному та атрофічному типу є гомозиготне носійство мутацій MTHFR C677T або eNOS T786C, а також поєднання обох поліморфізмів.

## Література та вебліографія

1. Андрушко І.І. Гіпергомоцистеїнемія як фактор патогенезу атеросклерозу та ішемічної хвороби серця; механізми її проатерогенної дії [автореф. дис. ... докт. мед. наук]. Київ, ННЦ Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеско; 2012.
2. Бабич П.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация / П.Н. Бабич, А.В. Чубенко, С.Н. Лапач //

- Український медичний часопис. – 2005. – №2. – С.113-119.
3. *Безсмертний Ю.О.* Біохімічні показники крові щурів у різні терміни репаративного остеогенезу за умов гіпергомоцистеїнемії / Ю.О. Безсмертний // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2012. – №1. – С.66-71.
4. *Безсмертний Ю.О.* Ендотеліальна секреція вазоактивних молекул у різні періоди репаративного остеогенезу при гіпергомоцистеїнемії / Ю.О. Безсмертний // Буковинський медичний вісник. – 2012. – № 2. – С.3-6.
5. *Корж Н.А.* Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Системные факторы, влияющие на заживление перелома / Н.А. Корж, Н.В. Дедух, О.А. Никольченко // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – № 2. – С.93-99.
6. *Корж Н.А.* Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Локальные факторы, влияющие на заживление перелома / Н.А. Корж, Л.Д. Горидова, К.К. Романенко // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – №2. – С.99-105.
7. Пат.2371093 РФ, МПК А 61 В 6/00, А 61 В 5/107. Способ диагностики остеопороза при несращениях костей. Кузнецова О.А., Гюльназарова С.В. Заявитель и патентообладатель ФГУ «Уральский НИИТО им. В.Д. Чаклина Федерального агентства по высокотехнологической медицинской помощи». № 2008123710/14; заявл. 10.06.2008; опубл.27.10.2009. Бюл. № 30.
8. *Diwan A.D.* Nitric oxide modulates fracture healing / A.D. Diwan, M.X. Wang, D. Jang // J Bone Miner Res. – 2000. – № 2. – P.342-351.
9. Cysteine, homocysteine and bone mineral density: a role for body composition? / A.K. Elshorbagy, C.G. Gjesdal, E. Nurk et al. // Bone. – 2009. – № 5. – P.954-8.
10. Hyperhomocysteinemia induces a tissue specific accumulation of homocysteine in bone by collagen binding and adversely affects bone / M. Herrmann, A. Tami, B. Wildemann et al. // Bone. 2009. – №3. – P.467-475.
11. *Saito M.* Poor bone quality in diabetes and arteriosclerosis / M. Saito // Clin Calcium. – 2009. – № 9. – P.1257-1268.
12. *Shiraki M.* The synergistic effect of bone mineral density and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism (C677T) on fractures / M. Shiraki, T. Urano, T. Kuroda // J Bone Miner Metab. – 2008. – № 6. – P.595-602.

Надійшла до редакції: 25.01.2012.

© Ю.О. Безсмертний

---

Кореспонденція: Безсмертний Ю.О.,  
Хмельницьке шосе, 104, 21029, Вінниця, Україна  
E-mail: bess\_mert\_niy@mail.ru