

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

БЕЗСМЕРТНИЙ Ю.О.

Науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

## ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ РОЗЛАДІВ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ ПРИ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ ТА АСОЦІЙОВАНИХ СТАНАХ

**Резюме.** У статті подані результати дослідження ефективності комбінованої фармакотерапії остеопротектором (остеогенон), полівітамінним препаратом із гіпогомоцистеїномічною дією (декамевіт) та донором оксиду азоту (тівортін) у 55 хворих із розладами репаративного остеогенезу при гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) та асоційованих станах. Доведено, що комбінована фармакотерапія нівелює негативний вплив мутацій у генах МТНFR С677Т і eNOS T 86С, ГГЦ та асоційованих із ними порушень на процес остеогенезу, підвищує остеорепаративний потенціал та оптимізує перебіг репаративної регенерації в пацієнтів з авітальними типами несправжніх суглобів.

**Ключові слова:** репаративний остеогенез, несправжній суглоб, гіпергомоцистеїнемія, фармакотерапія.

Розробка методів регулюючого впливу на репаративну регенерацію кісткової тканини є актуальним завданням сучасної травматології. Процеси кістково-ремоделювання та репаративної регенерації залежать від метаболічних та генетичних чинників [6, 7]. В останні роки встановлено, що гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) — один із факторів ураження судин та тромбозів асоціюється з ризиком розвитку остеопорозу, остеопоротичних переломів та негативно впливає на репаративний остеогенез [1, 8, 10, 13]. На фоні ГГЦ активізуються процеси деградації кісткової тканини, посилюються процеси резорбції, сповільнюється утворення кісткової мозолі, пригнічується колагеноутворення [2, 4, 10]. Небажаний вплив високих рівнів гомоцистеїну на кісткову тканину значною мірою реалізується через судинні механізми, шляхом оксидативного та проатерогенного пошкодження периферичних судин, порушення судинної продукції оксиду азоту (NO), гідрогену сульфідів ( $H_2S$ ) та посилення фібробластичної експресії трансформуючого фактора росту бета-1 (ТФР- $\beta$ 1) [2, 9, 12, 14].

До найбільш поширених генетично детермінованих причин ГГЦ належить поліморфізм гена метилентетрагідрофолатредуктази С677Т (МТНFR С677Т), частота якого в Україні є високою і сягає в цілому 40–42 %, із них близько 10 % — гомозиготний варіант мутації [5]. Продемонстровано [3], що частота ГГЦ, як і асоційованих із нею метаболічних (атерогенні дисліпідемії, високі рівні медіаторів запалення) та генетичних (мутації

генів ферменту обміну гомоцистеїну (ГЦ) — МТНFR С677Т та промотора гена синтази оксиду азоту — eNOS T786С) порушень в українській популяції хворих із дисрегуляцією кісткової тканини вірогідно вища, ніж серед осіб із консолідованими переломами. При цьому ГГЦ, гомозиготне носійство мутацій генів МТНFR С677Т та eNOS T786С, низький сироватковий рівень ТФР- $\beta$ 1 та персистуючий запальний процес є вагомими детермінантами перебігу репаративного остеогенезу за гіпопластичним та атрофічним типом. У серії експериментальних досліджень доведено [2, 4], що нормалізація сироваткового рівня ГЦ та ТФР- $\beta$ 1, зменшення дефіциту оксиду азоту та інших вазоактивних медіаторів асоціюється зі зниженням остеодеструктивних процесів, активацією біосинтезу колагенових білків та відновленням репаративного остеогенезу. Можна припустити, що включення препаратів з гіпогомоцистеїномічною дією та донорів оксиду азоту у схему фармакотерапії пацієнтів з несправжніми суглобами дозволить підвищити ефективність їх лікування.

Метою дослідження є розробка показань та оцінка ефективності комбінованої фармакотерапії, що включає остеопротектор, полівітамінний препарат із гіпогомоцистеїномічною дією та донор оксиду азоту, у хворих з авітальними типами несправжніх суглобів

© Безсмертний Ю.О., 2013

© «Травма», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

залежно від ГЦ та генотипів MTHFR C677T і eNOS T786C.

## Матеріал та методи

До відкритого контрольованого дослідження залучено 55 хворих з авітальними типами несправжніх суглобів довгих кісток середнього віку ( $38,10 \pm 1,40$  року), які раніше не отримували гіпогемістемічних засобів, донорів оксиду азоту та остеопротекторів. Тривалість захворювання — від 7,5 до 126 міс. Несправжній суглоб на рівні стегна був у 18 (32,73 %), гомілки — у 37 (67,27 %) хворих. За клініко-рентгенологічною характеристикою гіпопластичний тип несправжнього суглоба діагностовано у 36 (65,46 %), атрофічний — у 19 (34,54 %) хворих. Пацієнти були розподілені на дві групи — контрольну та основну, порівнянні за віком, статтю, локалізацією ушкодження (табл. 1). Розподіл генотипів MTHFR C677T та eNOS T786C в обох групах був репрезентативним. Частки гомозигот MTHFR 677-TT та eNOS 786-CC становили близько 25 % в обох групах.

Пацієнтам контрольної групи з 5-го дня після оперативного лікування призначили остеопротектор — остеогенон по 2 таблетки двічі на добу протягом 6 місяців. Хворим основної групи призначалася комбінована медикаментозна терапія, що включала остеогенон, полівітамінний препарат із гіпогемістемічною дією декамевіт та прекурсор оксиду азоту тівортін. Перші 10 діб тівортін призначали внутрішньовенно у вигляді 4,2% розчину по 100 мл із наступним прийомом пероральної форми по 5 мл чотири рази на добу. Декамевіт — по 1 таблетці двічі на добу. Лікування тівортіном та декамевітом проводили протягом 6 місяців по 20 днів із наступною перервою щомісяця.

Перебіг репаративного остеогенезу оцінювали за біохімічними (рівень ГЦ, ТФР- $\beta$ 1, інтерлейкіну-6

**Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих в групах лікування ( $M \pm m$ , %)**

Показники	Контрольна група, n = 28	Основна група, n = 27
Вік хворих, роки	$38,30 \pm 2,14$	$38,00 \pm 1,85$
Чоловіки, n (%)	22 (78,6)	20 (74,0)
Ураження стегна, n (%)	9 (32,1)	9 (33,3)
Генотип MTHFR 677-TT, n (%)	7 (25,0)	7 (25,9)
Генотип MTHFR 677-CT, n (%)	11 (39,3)	10 (37,0)
Генотип eNOS 786-CC, n (%)	8 (28,5)	7 (25,9)
Генотип eNOS 786-TC, n (%)	13 (46,3)	13 (48,1)
Гомоцистеїн, мкмоль/л	$15,90 \pm 0,31$	$15,40 \pm 0,31$
ІЛ-6, нг/л	$9,90 \pm 0,43$	$9,19 \pm 0,40$
ТФР- $\beta$ 1, нг/мл	$12,70 \pm 0,40$	$13,40 \pm 0,48$
Остеокальцин, нг/мл	$12,40 \pm 0,35$	$12,80 \pm 0,51$

(ІЛ-6) та остеокальцину) показниками до та через 6 місяців після медикаментозної корекції. Рівень загально-го ГЦ досліджували за допомогою набору Homocysteine EIA (Axis-Shield, Англія), ІЛ-6 — за допомогою набору ІЛ-6 ELISA (Diacclone, Франція). Уміст маркерів метаболізму кісткової тканини трансформуючого фактора росту бета-1 визначали за допомогою набору TGF- $\beta$ 1 (Biosource, Europe S.A.), остеокальцину — за допомогою N-MID Osteocalcin ELISA (Immunodiagnostic Systems Ltd, Англія). Дослідження маркерів проводили імуноферментними методами відповідно до інструкції фірми-виробника на аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

Генотипування проводилося методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) з подальшим рестрикційним аналізом продуктів ПЛР та визначенням поліморфізмів генів MTHFR C677T та eNOS T786C.

Клінічні (інтенсивність больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою, баростезіометрія, насичення м'яких тканин киснем, індекс навантаження ушкодженої кінцівки) та рентгенологічні ознаки регенерації оцінювали в терміни 6 та 12 місяців після лікування.

Статистичний аналіз матеріалу проводився за допомогою стандартних методів із застосуванням пакета прикладних програм MS Excel XP та Statistica SPSS 10.0 for Windows (ліцензійний № 305147890).

## Результати і їх обговорення

Установлено, що в термін 6 місяців у хворих основної групи на фоні проведеної комбінованої метаболічної терапії клінічний перебіг репаративного остеогенезу супроводжувався значним (69 %) зниженням інтенсивності больового синдрому. Поряд зі збільшенням больової пресорної чутливості (на 40 %) та сатурації тканин (на 21 %) ушкодженого сегмента відмічали зростання індексу навантаження ушкодженої кінцівки (на 36 %). У хворих контрольної групи динаміка клінічних показників була менш вираженою (табл. 2). При її аналізі залежно від генотипу eNOS та MTHFR серед хворих як контрольної, так і основної групи вірогідних відмінностей не виявлено. При рентгенологічному обстеженні задовільну картину регенерації у вигляді перебудови кісткових фрагментів, зрілості формування кісткової мозолі, відновлення цілісності кістково-мозкового каналу спостерігали у 22 (81,48 %) осіб основної та в 15 (53,57 %) — контрольної груп.

При біохімічному обстеженні встановлено, що 6-місячне застосування комбінованої метаболічної терапії викликало суттєве зниження (на 20–23 %) рівня ГЦ у пацієнтів, оперованих із приводу авітальних типів несправжніх суглобів (табл. 3). У той же час у пацієнтів контрольної групи рівень ГЦ практично не змінився.

Аналіз динаміки рівня ГЦ у хворих обох груп залежно від генотипу MTHFR C677T засвідчив, що комбінована метаболічна терапія забезпечувала ефективне зниження цього показника (на 22 та 23 %) як у гомозигот «дикого» типу, так і у гетерозиготних носіїв Т-алелі. У гомозиготних носіїв Т-алелі зниження вмісту ГЦ було меншим (17 %), але виявлені відмінності не сягали межі вірогідності. У контрольній групі вірогідних змін

ГЦ у носіїв різних генотипів MTHFR не реєструвалося (рис. 1). Така ж динаміка рівня ГЦ спостерігалась у хворих залежно від генотипу eNOS T786C (рис. 1).

Шестимісячний прийом остеогенону викликав вірогідну позитивну динаміку рівня ТФР-β1 у сироватці крові хворих контрольної групи (табл. 3). Поєднання остеогенону з декамевітом та тівортіном значно посилювало приріст рівня ТФР-β1, що в пацієнтів основної групи перевищував 40 %, у той час як у контрольній групі становив лише 10 %.

Результати досліджень показали, що динаміка рівня ТФР-β1 як у контрольній, так і в основній групі

практично не залежала від генотипу MTHFR C677T (рис. 2). Комбінована метаболічна терапія підвищувала сироватковий рівень ТФР-β1 рівноцінно як у гомозигот 677-CC, так і в носіїв T-алелі на 35–40 %, у той час як ізольований прийом остеогенону — на 9–11 %.

При аналізі сироваткового рівня ТФР-β1 залежно від генотипу eNOS T786C виявилися вірогідні відмінності між носіями поліморфних генів (рис. 2). Поєднання остеогенону з декамевітом та тівортіном викликало більш суттєвий приріст рівня ТФР-β1 у гомозигот 786-ТТ та гетерозигот 786-ТС, ніж у гомозигот 786-CC. У контрольній групі також спостерігалася більша ди-

**Таблиця 2. Клінічні показники перебігу репаративного остеогенезу у хворих із несправжніми суглобами до початку лікування та наприкінці 6-го місяця (M ± m)**

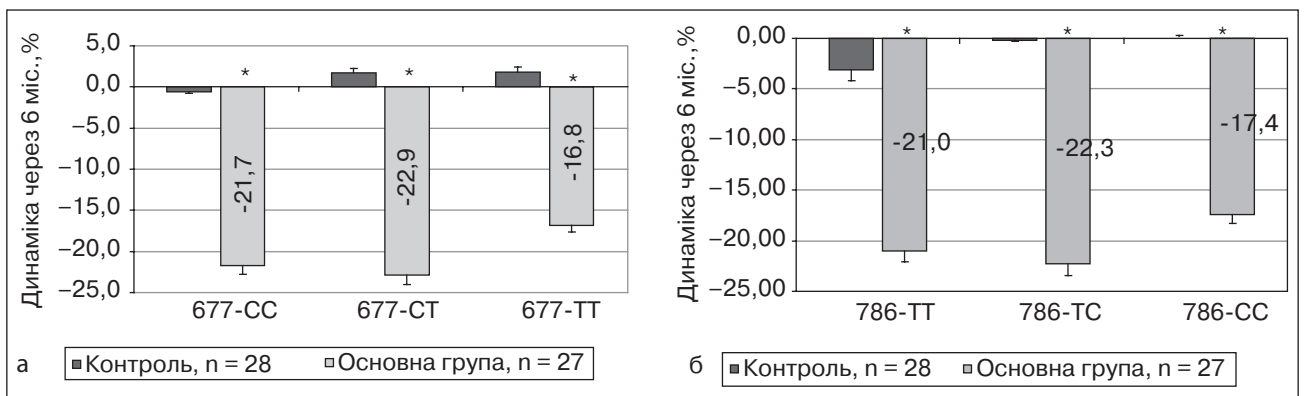
Група	Умови	ВАШ, бали	БОС, мм рт.ст.	SpO <sub>2</sub> , %	Індекс навантаження, кг
Контрольна, n = 28	До лікування	48,39 ± 2,01	81,86 ± 1,23	76,57 ± 0,71	21,15 ± 0,62
	Через 6 місяців	35,89 ± 0,89	92,29 ± 0,57	80,79 ± 0,52	24,19 ± 0,71
	Динаміка, %	24,06 ± 2,25	13,25 ± 1,37	5,60 ± 0,52	14,90 ± 2,15
Основна, n = 27	До лікування	51,11 ± 1,91	83,56 ± 1,49	76,33 ± 0,90	22,86 ± 0,55
	Через 6 місяців	14,91 ± 0,86*	116,11 ± 1,06*	91,96 ± 0,36*	30,99 ± 0,76*
	Динаміка, %	69,80 ± 2,25*	39,83 ± 2,23*	20,86 ± 1,36*	36,70 ± 3,72*

Примітка: \* —  $p < 0,05$  відносно контрольної групи.

**Таблиця 3. Уміст ГЦ у сироватці крові хворих із несправжніми суглобами до початку лікування та наприкінці 6-го місяця (M ± m)**

Групи	Умови	ГЦ, мкмоль/л	ТФР-β1, нг/мл	ІЛ-6, нг/л	Остеокальцин, нг/мл
Контрольна, n = 28	До лікування	15,90 ± 0,31	12,70 ± 0,40	9,90 ± 0,43	12,40 ± 0,35
	Через 6 місяців	15,80 ± 0,33	14,00 ± 0,47*	8,92 ± 0,44	13,70 ± 0,33*
	Динаміка, %	0,87 ± 0,52	10,1 ± 1,47	-9,64 ± 2,36	10,60 ± 1,69
Основна, n=27	До лікування	15,40 ± 0,31	13,40 ± 0,48	9,19 ± 0,40	12,80 ± 0,51
	Через 6 місяців	12,20 ± 0,35*	18,9 ± 0,59**	6,63 ± 0,31**	19,3 ± 0,92**
	Динаміка, %	20,90 ± 1,35*	40,70 ± 3,67**	26,00 ± 2,93**	50,40 ± 4,84**

Примітки: \* —  $p < 0,05$  відносно контрольної групи; \*\* —  $p < 0,05$  відносно стану через 6 місяців.



**Рисунок 1. Динаміка рівня ГЦ у сироватці крові хворих із несправжніми суглобами наприкінці 6-го місяця лікування: а) залежно від генотипу MTHFR C677T; б) залежно від генотипу eNOS T786C**

Примітка: \* —  $p < 0,01$  відносно контрольної групи.

наміка ТФР- $\beta$ 1 у гомозигот «дикого» типу, ніж у гомозигот 786-СС.

Зниження рівня ГЦ та зростання вмісту ТФР- $\beta$ 1 під впливом комбінованої метаболічної терапії асоціювалося зі зменшенням біохімічних ознак персистуючого запального процесу. Так, 6-місячний прийом остеогенону в комбінації з декамевітом та тівортіном спричиняв вірогідне зниження вмісту інтерлейкіну-6 у сироватці крові хворих основної групи (на 26–28 %). У той же час монотерапія остеогеноном викликала тільки тенденцію до зниження сироваткового рівня інтерлейкіну-6 у пацієнтів контрольної групи (табл. 3).

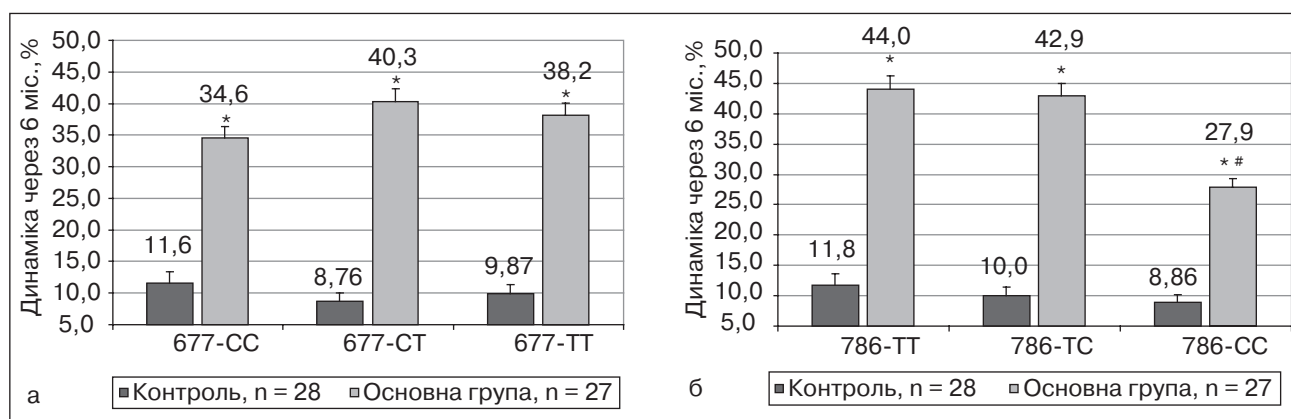
Комбінована терапія забезпечувала вірогідне зниження рівня інтерлейкіну-6 не лише в гомозигот 677-СС МТНFR, але і в носіїв Т-алеля (рис. 3). Слід відзначити, що в гомозигот «дикого» типу рееструвалася тенденція до підвищення динаміки рівня інтерлейкіну-6 відносно такої в гетерозигот 677-СТ та гомозигот 677-ТТ. Подібні, але менш виражені відмінності між носіями поліморфних алелей виявлялись і в контролі.

При аналізі динаміки рівня інтерлейкіну-6 залежно від генотипу eNOS T786C виявилось, що в контрольній

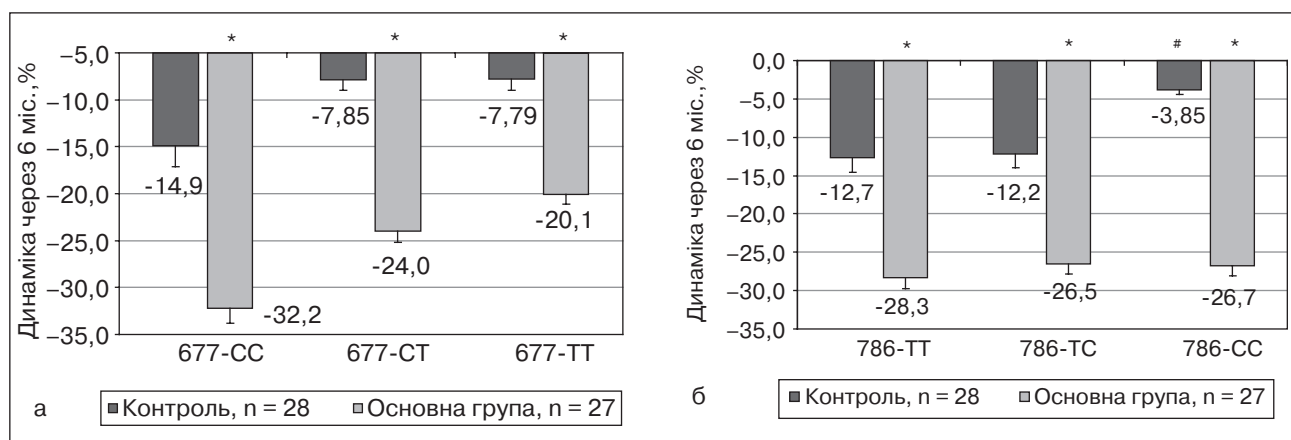
групі рееструвалася стійка тенденція до зменшення активності запального процесу в гомозигот «дикого» типу та гетерозигот 786-СТ. У той же час у гомозигот 786-СС позитивної динаміки практично не рееструвалось (рис. 3). На відміну від цього комбінована метаболічна терапія забезпечувала ефективне зниження вмісту інтерлейкіну-6 на 26–28 % незалежно від генотипу eNOS T786C.

Шестимісячний прийом остеогенону підвищував ефективність синтетичних процесів у кістковій тканині в пацієнтів зі знизеним остеорепаративним потенціалом. Про це свідчить вірогідне зростання рівня остеокальцину в сироватці крові (табл. 3). При поєднанні остеогенону з декамевітом та тівортіном остеопротекторний ефект значно посилювався. Так, у пацієнтів основної групи рівень остеокальцину наприкінці 6-го місяця лікування підвищився більше ніж на 50 %, у той час як у пацієнтів контрольної групи — на 10–12 %.

Комбінована терапія забезпечувала суттєве підвищення (більше ніж на 50 %) рівня остеокальцину у гомозигот 677-СС та гетерозигот 677-СТ МТНFR і забезпечувала достатній ефект (більше ніж 30 %) у гомозигот 677-ТТ (рис. 4).



**Рисунок 2. Динаміка рівня ТФР- $\beta$ 1 у сироватці крові хворих із несправжніми суглобами наприкінці 6-го місяця лікування: а) залежно від генотипу MTHFR C677T; б) залежно від генотипу eNOS T786C**  
Примітки: \* —  $p < 0,01$  відносно контрольної групи; # —  $p < 0,05$  відносно генотипу 786-ТТ у групі.



**Рисунок 3. Динаміка рівня інтерлейкіну-6 у сироватці крові хворих із несправжніми суглобами наприкінці 6-го місяця лікування: а) залежно від генотипу MTHFR C677T; б) залежно від генотипу eNOS T786C**  
Примітки: \* —  $p < 0,01$  відносно контрольної групи; # —  $p < 0,05$  відносно генотипу 786-ТТ у групі.

Аналіз динаміки рівня остеокальцину залежно від генотипу eNOS T786C показав, що в контрольній групі приріст рівня остеокальцину був вірогідно найменшим у гомозигот 786-CC — близько 7 % проти майже 17 % у гомозигот 786-ТТ (рис. 4). Водночас 6-місячний прийом комбінованої терапії забезпечував нормалізацію рівня остеокальцину не лише в гомозигот «дикого» типу, а й у гетеро- та гомозиготних носіїв С-алелі.

У термін 12 місяців у хворих основної групи перебіг репаративного остеогенезу супроводжувався більш вираженою динамікою клінічних показників. Поряд зі зниженням інтенсивності больового синдрому (79,6 %) відмічали вірогідне зростання больової пресорної чутливості (на 55,9 %) та сатурації тканин (на 23,1 %) оперованої кінцівки порівняно з групою контролю (табл. 4). Клінічні та рентгенологічні ознаки зрощення несправжнього суглоба досягнуто у 26 (96,29 %) хворих основної проти 22 (78,57 %) контрольної групи. Аналіз перебігу репаративного остеогенезу залежно від виявленого генотипу показав, що в контрольній групі зрощення несправжнього суглоба не досягнуто у 4 хворих із гомозиготним носійством 786-CC eNOS та в одного — із комбінованою мутацією 677-ТТ MTHFR + 786-CC eNOS. В основній групі випадок незрощення несправжнього суглоба спостерігали у хворого з генотипом

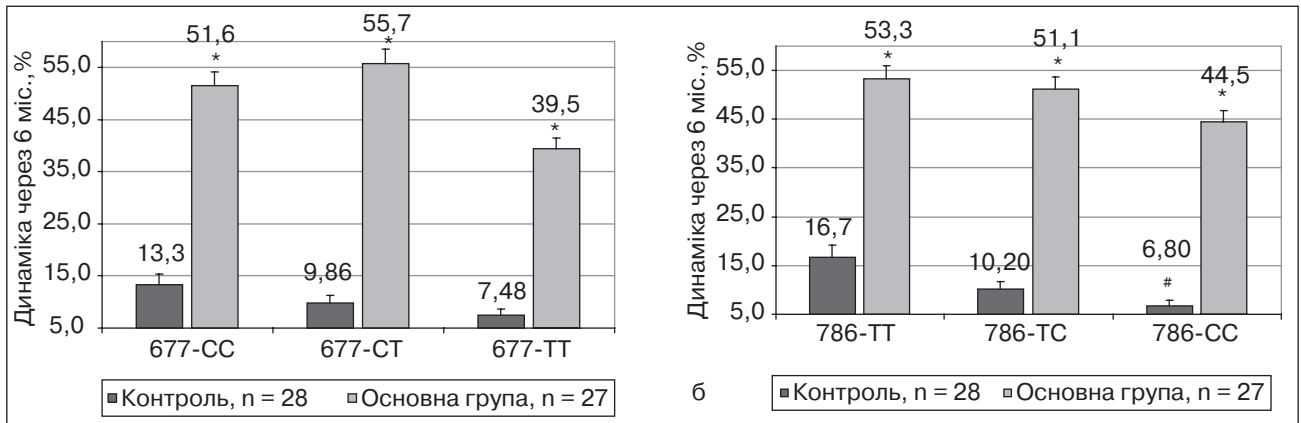
677-ТТ MTHFR. Повторне хірургічне лікування несправжнього суглоба, поєднане з комбінованою метаболічною терапією, забезпечило відновлення цілісності кістки та опороздатності кінцівки.

Таким чином, комбінована фармакотерапія, що включає остеопротектор остеогенон, полівітамінний препарат декамевіт із гіпогомоцистеїнемічною дією та донор оксиду азоту тівортін, сприяє відновленню остеорепаративного потенціалу у пацієнтів, оперованих із приводу авітальних типів несправжніх суглобів, і суттєво підвищує ефективність їх лікування.

## Висновки

1. Комбінована фармакотерапія нівелює негативний вплив мутацій у генах MTHFR C677T і eNOS T786C, ГЦ та асоційованих із ними порушень на процес репаративного остеогенезу в пацієнтів з авітальними типами несправжніх суглобів.

2. Застосування комбінованої фармакотерапії остеогенон, декамевітом та тівортіном забезпечує вірогідну позитивну динаміку підвищення в сироватці крові рівнів ТФР-β1 (на 40 %), остеокальцину (більше ніж на 50 %) та зниження рівня ГЦ (на 20–23 %), умісту інтерлейкіну-6 (на 26–28 %), підвищує остеорепаративний потенціал та оптимізує перебіг репаративної регенерації



**Рисунок 4. Динаміка рівня остеокальцину в сироватці крові хворих із несправжніми суглобами наприкінці 6-го місяця лікування: а) залежно від генотипу MTHFR C677T; б) залежно від генотипу eNOS T786C**

**Примітки:** \* —  $p < 0,01$  відносно контрольної групи; # —  $p < 0,05$  відносно генотипу 786-ТТ у групі.

**Таблиця 4. Клінічні показники перебігу репаративного остеогенезу у хворих із несправжніми суглобами до початку лікування та через 12 місяців ( $M \pm m$ )**

Група	Умови	ВАШ, бали	БОС, мм рт.ст.	SpO <sub>2</sub> , %	Індекс навантаження, кг
Контрольна, n = 28	До лікування	48,39 ± 2,01	81,86 ± 1,23	76,57 ± 0,71	21,15 ± 0,62
	Через 12 місяців	26,07 ± 0,74	109,93 ± 0,96	85,32 ± 0,53	85,53 ± 4,19
	Динаміка, %	44,10 ± 2,33	35,00 ± 2,09	11,60 ± 1,06	316,60 ± 24,67
Основна, n = 27	До лікування	51,11 ± 1,91	83,56 ± 1,49	76,33 ± 0,90	22,86 ± 0,55
	Через 12 місяців	10,19 ± 0,73*	129,63 ± 1,35*	93,67 ± 0,31*	96,26 ± 2,88*
	Динаміка, %	79,60 ± 1,62*	55,91 ± 2,09*	23,10 ± 1,43*	325,70 ± 16,32

**Примітка:** \* —  $p < 0,05$  відносно контрольної групи.

на фоні ГГЦ у пацієнтів, оперованих із приводу авітальних типів несправжніх суглобів.

## Список літератури

1. Андрушко І.І. Гіпергомоцистеїнемія як фактор патогенезу атеросклерозу та ішемічної хвороби серця; механізми її проатерогенної дії: Автореф. дис... д-ра мед. наук: спец. 14.01.11 «кардіологія» / І.І. Андрушко. — Київ, 2012. — 34 с.
2. Безсмертний Ю.О. Біохімічні показники крові щурів у різні терміни репаративного остеогенезу за умов гіпергомоцистеїнемії / Ю.О. Безсмертний // Ортопедія, травматологія і протезування. — 2012. — № 1(586). — С. 66-71.
3. Безсмертний Ю.О. Частота гіпергомоцистеїнемії у пацієнтів із хибними суглобами довгих трубчастих кісток / Ю.О. Безсмертний // Буковинський медичний вісник. — 2012. — Том 16, № 4 (64). — С. 7-10.
4. Безсмертний Ю.О. Вплив гіпергомоцистеїнемії, її комбінації з інгібуванням синтезу оксиду азоту та корекції декамевітом на кістково-м'язову систему щурів / Ю.О. Безсмертний, Н.В. Заїчко // Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. — 2011. — Т. 11, Вип. 4 (36), част. II. — С. 60-65.
5. Заїчко Н.В. Поширеність мутацій по фактору V Лейден, протромбіну G20210A та метилентетрагідрофолатредуктазі C677T у здорових осіб та у пацієнтів з венозними тромбозами Подільського регіону [Текст] / Н.В. Заїчко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. — Випуск 17, кн. 3. — Київ, 2008. — С. 169-177.
6. Корж Н.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации / Н.А. Корж, Н.В. Дедух // Ортопедія, травматологія і протезування. — 2006. — № 1. — С. 76-84.
7. Корж Н.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Системные факторы, влияющие на заживление перелома. (Сообщение 3) / Н.А. Корж, Н.В. Дедух, О.А. Никольченко // Ортопедія, травматологія і протезування. — 2006. — № 2. — С. 93-99.
8. Cysteine, homocysteine and bone mineral density: a role for body composition? / A.K. Elshorbagy, C.G. Gjesdal, E. Nurk [et al.] // Bone. — 2009. — Vol. 44, № 5. — P. 954-958.
9. Diwan A.D., Wang M.X., Jang D. Nitric oxide modulates fracture healing / A.D. Diwan, M.X. Wang, D. Jang // J. Bone Miner. Res. — 2000. — № 2. — P. 342-351.
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. — Vol. 44, № 3. — P. 467-475.
11. 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.
12. The effects of shockwave on bone healing and systemic concentrations of nitric oxide (NO), TGF-beta1, VEGF and BMP-2 in long bone non-unions / C.J. Wang, K.D. Yang, J.Y. Ko [et al.] // Nitric Oxide. — 2009. — Vol. 20, № 4. — P. 298-303.
13. Yilmaz N. Homocysteine oxidative stress and relation to bone mineral density in post-menopausal osteoporosis / N. Yilmaz, E. Eren // Aging Clin. Exp. Res. — 2009. — Vol. 21(4-5). — P. 353-7.
14. Zimmermann G., Henle P., Kusswetter M., Moghaddam A., Wentzensen A., Richte W., Weiss S. Трансформирующий фактор роста (ТФР)-β1 как маркер замедленного сращения переломов / G. Zimmermann, P. Henle, M. Kusswetter [et al.] // Ортопедія, травматологія і протезування. — 2009. — № 1. — С. 57-65.

Отримано 28.08.13 □

Бессмертный Ю.А.

Вуч но-исследовательский институт реабилитации инвалидов Винницкого национального медицинского университета им. Ш. П. рогова

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ РАССТРОЙСТВ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА ПРИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ И АССОЦИИРОВАННЫХ СОСТОЯНИЯХ

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования эффективности комбинированной фармакотерапии остеопротектором (остеогенон), поливитаминным препаратом с гипогомоцистеинемическим действием (декамевит) и донором оксида азота (тивортин) у 55 больных с расстройствами репаративного остеогенеза при гипергомоцистеинемии (ГГЦ) и ассоциированных состояниях. Доказано, что комбинированная фармакотерапия нивелирует негативное влияние мутаций в генах MTHFR C677T и eNOS T786S, ГГЦ и ассоциированных с ней нарушений на процесс остеогенеза, повышает остеорепаративный потенциал и оптимизирует течение репаративной регенерации у пациентов с авитальными типами ложных суставов.

**Ключевые слова:** репаративный остеогенез, ложный сустав, гипергомоцистеинемия, фармакотерапия.

Bæ smæŋ ny Yu.O.

Ŋæ æ ch Institute fo ŋæ ð ilitð ið ð Disð læŋ ŋæ ð s ð Vinnyŋ sya Nð ið ð Mææc ð ð ivæŋ ity nðn æ ð æ M.I. ŋæ æ ŋ , Vinnyŋ sya ŋæŋ e

### PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF REPARATIVE OSTEOGENESIS DISORDERS IN HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND ASSOCIATED STATES

**Summary.** The article deals with results of the study on the effectiveness of combination drug therapy with osteoprotector (osteogonon), multivitamin preparation with hypohomocysteinemic action (decamevitum) and nitric oxide donor (tivortin) in 55 patients with reparative osteogenesis disorders in hyperhomocysteinemia (HHC) and the associated states. It is proved that combination drug therapy eliminates the negative effect of mutations in the genes MTHFR C677T and eNOS T786S, HHC and associated disorders on the process of bone formation, improves osteoreparative potential and optimizes reparative regeneration in patients with avital types of false joints.

**Key words:** reparative osteogenesis, false joint, hyperhomocysteinemia, pharmacotherapy.