

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

УДК 616.711-001.35-001.5:616-073.7-053.2

Смирнов И.Е.¹, Карасева О.В.², Фисенко А.П.¹, Кучеренко А.Г.¹, Митиш В.А.², Порохина Е.А.², Саруханян О.О.²

Матриксные металлопротеиназы при неосложнённых компрессионных переломах позвоночника у детей

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

²ГБУ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения города Москвы», 119180, Москва, Россия

Цель — определение изменений содержания матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевого ингибитора (ТИМП-1) при неосложнённых компрессионных переломах позвоночника (НКПП) у детей.

Материалы и методы. Комплексно обследованы 85 детей, из них 69 больных с НКПП (средний возраст $12,3 \pm 2,6$ года), референтную группу составили 16 детей (средний возраст $11,8 \pm 2,7$ года) без патологии позвоночника. В течение диагностического периода 1–3 сут после травмы у всех детей иммуноферментным методом определяли изменения содержания матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевого ингибитора (ТИМП-1) в сыворотке крови.

Результаты. Установлено, что в острый период после травмы позвоночника существенно увеличивалось содержание в крови желатиназ (ММП-2 и ММП-9), стромелизина (ММП-3) и коллагеназ (ММП-8) по сравнению с их уровнями у детей референтной группы. При этом уровни ТИМП-1 и соотношения концентраций ММП/ТИМП-1 в крови больных с НКПП значительно уменьшались по сравнению с контролем, что указывает на преобладание протеолитического действия ММП. Анализ изменений содержания ММП в крови после НКПП у мальчиков и девочек не выявил значимых различий уровней изученных ММП и ТИМП-1 за исключением существенного повышения концентрации стромелизина (ММП-3) в сыворотке крови мальчиков по сравнению с его уровнем у девочек и в контроле. При различной тяжести течения НКПП у детей выявлено значимое увеличение концентраций ММП, связанное с нарастанием степени тяжести травмы, и существенное уменьшение содержания ТИМП-1 в крови больных по сравнению с его уровнями у детей с компрессионным переломом позвоночника 1–2 степени тяжести и в контроле.

Заключение. Определение содержания ММП и ТИМП-1 в крови после НКПП у детей позволяет мониторировать течение репаративного процесса после травмы тел позвонков.

Ключевые слова: дети; матриксные металлопротеиназы; неосложнённые компрессионные переломы позвоночника; биомаркеры

Для цитирования: Смирнов И.Е., Карасева О.В., Фисенко А.П., Кучеренко А.Г., Митиш В.А., Порохина Е.А., Саруханян О.О. Матриксные металлопротеиназы при неосложнённых компрессионных переломах позвоночника у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2021; 24(2): 96-101. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-2-96-101>

Для корреспонденции: Смирнов Иван Евгеньевич, доктор мед. наук, проф., начальник методического отдела ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, e-mail: smirnov@nczd.ru

Участие авторов: Смирнов И.Е., Карасева О.В., Кучеренко А.Г. — концепция и дизайн исследования; Карасева О.В., Порохина Е.А., Саруханян О.О. — сбор материала; Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е. — статистическая обработка; Смирнов И.Е. — написание текста; Фисенко А.П., Митиш В.А. — редактирование. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все соавторы.

Информированное согласие. От родителей пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Финансирование. Работа не имеет финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 21.04.2021
Принята к печати 22.04.2021
Опубликована 14.05.2021

Ivan E. Smirnov¹, Olga V. Karaseva², Andrey P. Fisenko¹, Alla G. Kucherenko¹, Valery A. Mitish², Ekaterina A. Porokhina², Oganess O. Sarukhanyan²

Matrix metalloproteinases in children with uncomplicated compression fractures of the spine

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

²Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow, 119180, Russian Federation

The aim of the study was to determine changes in the content of matrix metalloproteinases (MMP) and their tissue inhibitor in children with uncomplicated compression fractures of the spine (UCFS).

Materials and methods. Eighty-five children, including 69 patients with UCFS (average age 12.3 ± 2.6 years), were comprehensively examined. The reference group consisted of 16 children (average age 11.8 ± 2.7 years) without spinal pathology. During the diagnostic period for 1–3 days, changes in the MMP content and their tissue inhibitor (TIMP-1) in blood serum were determined by the enzyme immunoassay method in all children after trauma.

Results. It was found that in the acute period after spinal injury, the blood levels of gelatinases (MMP-2 and MMP-9), stromelysin (MMP-3), and collagenases (MMP-8) significantly increased compared to their levels in children of the reference group. At the same time, the levels of TIMP-1 and the ratio of MMP/TIMP-1 concentrations in the blood of patients with UCFS significantly decreased compared to the control, which indicates the predominance of the proteolytic effect of MMP. Analysis of changes in the content of MMP in the blood in UCFS boys and girls did not reveal significant differences in the levels of the studied MMP and TIMP-1, except for a significant increase in the concentrations of stromelysin (MMP-3) in the blood serum of boys compared with its level in girls and the control. With different severity of the course of UCFS in children, a significant increase in MMP concen-

trations associated with an increase in the severity of the injury was revealed, and a substantial decrease in the content of TIMP-1 in the blood of patients compared to its levels in children with 1–2 degrees of severity and control.

Conclusion. The established patterns indicate that the determination of the content of MMR and TIMP-1 in the blood in UCFS children allows monitoring the course of the reparative process after injury to the vertebral bodies in children.

Keywords: children; matrix metalloproteinases; uncomplicated compression fractures of the spine; biomarkers

For citation: Smirnov I.E., Karaseva O.V., Fisenko A.P., Kucherenko A.G., Mitish V.A., Porokhina E.A., Sarukhanyan O.O. Matrix metalloproteinases in children with uncomplicated compression fractures of the spine. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2021; 24(2): 96-101. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-2-96-101>

For correspondence: Ivan E. Smirnov, MD, PhD, DSci., Professor, Head of the Methodological department, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, e-mail: smirnov@nczd.ru

Contribution: Smirnov I.E., Karaseva O.V., Kucherenko A.G. — concept and design of the study; Karaseva O.V., Porokhina E.A., Sarukhanyan O.O. — collection of material; Kucherenko A.G., Smirnov I.E. — statistical processing; Smirnov I.E. — writing of the text; Fisenko A.P., Mitish V.A. — editing. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article — all co-authors.

Information about the authors:

Smirnov I.E., <https://orcid.org/0000-0002-4679-0533>
Karaseva O.V., <https://orcid.org/0000-0001-9418-4418>
Fisenko A.P., <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>
Kucherenko A.G., <https://orcid.org/0000-0001-6287-8204>
Mitish V.A., <https://orcid.org/0000-0001-6411-0709>
Porokhina E.A., <https://orcid.org/0000-0002-2396-8992>
Sarukhanyan O.O., <https://orcid.org/0000-0003-3399-2715>

Informed consent: written voluntary informed consent to participate in the study was obtained from the parents of the patients.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Received: April 21, 2021

Accepted: April 22, 2021

Published: May 14, 2021

Несложнённые компрессионные переломы позвоночника (НКПП) у детей и подростков являются распространённой формой повреждений в структуре детского травматизма [1, 2]. Травматические повреждения тел позвонков (компрессионные переломы, ушибы тел позвонков) у детей составляют 1,5–3,0% от общего числа повреждений опорно-двигательного аппарата [3, 4]. Это обусловлено биомеханическими свойствами позвоночника у детей. Размеры ребенка, характер двигательной активности и различия в механизмах повреждений определяют частоту и широкий спектр травм различных отделов позвоночника [2, 5, 6].

Позвоночник у детей представляет собой более гибкую структуру, чем у взрослых, из-за относительно большой высоты межпозвонковых дисков, значительного объёма хрящевой ткани в телах позвонков, эластичности дужек, остистых отростков и связочного аппарата. Особенностью позвоночника детей является зависимый от возраста процесс оссификации хрящевых элементов позвонков [7–9]. Костная ткань ребенка содержит меньше плотных веществ, вследствие чего детская кость менее ломка, чем у взрослых [10]. В телах верхних и средних грудных позвонков костные балки расположены вертикально и имеют короткие горизонтальные соединения, а в телах нижнегрудных и поясничных позвонков вертикальные и горизонтальные балки тесно переплетаются. Поэтому нижнегрудные и поясничные позвонки обладают большей плотностью [11, 12]. Учитывая эти данные, разрабатываются критерии оценки характера и тяжести нарушений метаболизма соединительной ткани межпозвонковых дисков и костной ткани при переломах позвоночника для создания диагностических тестов и выявления доминирующих повреждений [6, 13, 14].

Разработка критериев остеорепарации при переломах тел позвонков, прогнозирование её исходов, а также мо-

нитинг состояния детей в посттравматическом периоде является актуальной проблемой [15, 16]. При этом критерии и доступные маркёры прогноза течения и мониторинга остеогенеза после переломов позвоночника у детей разработаны недостаточно [17–19].

Рост и развитие межпозвонковых дисков и костной ткани тел позвонков определяются взаимодействием хондроцитов, образующих хрящ, остеобластов, синтезирующих и отлагающих костный матрикс, и остеокластов, ответственных за резорбцию костного вещества [20–22]. Функционально остеокласты и остеобласты тесно связаны: во время резорбции костной ткани, опосредуемой остеокластами, вырабатываемые белковые факторы действуют как сигнальные молекулы для инициации восстановления костей остеобластами [13, 14]. Остеобласты, в свою очередь, могут влиять на функцию остеокластов через экспрессию растворимых или мембранно-связанных регуляторов, которыми являются специфические белковые молекулы — матриксные металлопротеиназы (ММП), факторы роста, цитокины и хемокины [18–20]. Очевидно, что нормальное ремоделирование тел позвонков зависит от определённого баланса между функциями образования и резорбции костной ткани, осуществляемыми каждым из указанных типов клеток [21, 22].

Необходимым условием нормальной оссификации позвоночника детей является поддержание равновесия между ферментативной активностью ММП и их ингибиторов [23, 24]. Нарушения этого динамического баланса могут оказывать глубокое воздействие на состав внеклеточного матрикса (ВКМ), определять скорость деградации его макромолекул, изменения их количественного и качественного состава, а также влиять на такие функции клеток, как адгезия, миграция и дифференциация [25–27].

Система металлопротеиназ и их ингибиторов, участвующих в катаболизме макромолекул матрикса, включает в

себя в основном ММП-2 (желатиназу А) и ММП-9 (желатиназу В), тканевые ингибиторы металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) и ТИМП-2 [28–30]. При этом, по всей видимости, нарушается соотношение между экспрессией генов, кодирующих ММП, и генов, кодирующих их ингибиторы, и, следовательно, большое значение имеет регуляция активности ММП и ТИМП на транскрипционном уровне путём изменения скорости синтеза мРНК [31, 32].

Следует отметить, что все ММП обладают относительной субстратной специфичностью: представители подсемейства коллагеназ (ММП-1, -8, -13) ответственны за деградацию коллагена I, II и III типов, желатиназы (ММП-2, -9, -14) и стромелизины (ММП-3, -10, -15) расщепляют коллаген IV, V типов, эластин, фибронектин, ламинин и желатин. Субстратами для ММП-7 (матрилизина) также могут быть нематричные компоненты: плазминоген, фибрин, фибронектин, казеин, предшественники цитокинов. ММП-8, -12, -13, -14 инактивируют фактор свертывания XII, а ММП-1, -2, -3, -9 — интерлейкин (IL) -1 β [25]. ММП-9 (желатиназа В) имеет высокое сродство к денатурированному коллагену (желатину), но также способна расщеплять нативный коллаген VI, V и XI типов, эластин, IL-8, активирующий пептид соединительной ткани III, тромбоцитный фактор-4, субстанцию Р, амилоидный пептид- β . В зависимости от места расщепления этих молекул ММП-9 может понижать или повышать их биологическую активность [28, 29]. Факторы роста, особенно трансформирующий фактор роста- β , сохраняются в костном ВКМ и стимулируют локальное высвобождение костных клеток-предшественников. Затем костные морфогенные белки и паратиреоидный гормон влияют на остеообласть, конечные дифференцировка и функции которых регулируются взаимодействием клетки с белками костного матрикса и определяют их остеогенный потенциал [31–33].

Появление гибридных технологий анализа макромолекулярной организации ВКМ делают эффективным использование биомаркеров костного метаболизма для характеристики различных стадий травматической болезни, формирования регенерата и репарации переломов тел позвонков [34, 35]. Несмотря на теоретическую значимость межклеточных взаимодействий указанных выше соединений, их диагностическое значение при НКПП у детей изучено недостаточно. В связи с этим целью данной работы явилось определение изменений содержания ММП и ТИМП при НКПП у детей.

Материалы и методы

В условиях хирургического стационара комплексно обследованы 85 детей, из них 69 больных (40 мальчиков и 29 девочек) с НКПП (средний возраст $12,3 \pm 2,6$ года) и 16 детей (средний возраст $11,8 \pm 2,7$ года) без патологии

позвоночника, которые составили референтную группу. Определение степени тяжести НКПП и течения травматической болезни у всех больных проводили в соответствии с критериями, принятыми в отделении сочетанной травмы НИИ неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения города Москвы. Тип и подтип полученных вертеброгенных фрактур у детей определяли согласно классификации АО/ASIF [36]. Тяжесть полученных детьми переломов соответствовала преимущественно типу А. В соответствии с тяжестью полученных травм все наблюдавшиеся нами больные были пролечены консервативно [37]. Лечение больных заключалось в вытяжении по оси позвоночника за таз по наклонной плоскости на валике-реклинаторе, занятиях лечебной физкультурой, физиотерапевтических процедурах, иммобилизации позвоночника экстензионным гипсовым корсетом или усиленным корректором осанки [38].

Для анализа изменений регуляции состояния ВКМ при НКПП у детей иммуноферментным методом были определены концентрации ММП и ТИМП-1 в сыворотке крови при поступлении на 1–3-и сутки после травмы. Все исследования были проведены на анализаторе иммуноферментных реакций «АИФР-01» («Униплан», Россия) с использованием специализированных наборов реагентов. Дизайн работы был одобрен локальным этическим комитетом. На проведение исследований было получено добровольное информированное согласие больных и их родителей.

Статистическая обработка данных была проведена с использованием пакета программ «StatSoft» («Statistica v.6.0»). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Установлено, что в острый период (1–3-и сутки) после травмы позвоночника существенно увеличивалось содержание в крови желатиназ (ММП-2 и ММП-9), стромелизина (ММП-3) и коллагеназ (ММП-8) по сравнению с их уровнями у детей референтной группы. При этом уровни ТИМП-1 и соотношения концентраций ММП/ТИМП-1 в крови больных с НКПП были значительно меньше по сравнению с контролем, что указывает на преобладание протеолитического действия ММП (табл. 1).

Учитывая, что сниженные показатели минеральной плотности кости имеют 34–38% детей в возрасте 5–18 лет без сопутствующей соматической патологии, а остеопороз выявлен у 11% подростков 14–15 лет и у 5–6% подростков 17–18 лет [39, 40], нами проведён анализ изменений концентраций ММП и ТИМП-1 в сыворотке крови мальчиков и девочек в острый период после НКПП (табл. 2)

Таблица 1/ Table 1

Изменения содержания ММП в сыворотке крови детей с НКПП
 Changes in the content of MMP in the blood serum in children with UCFS

Группа Group	n	ММП-2 MMP-2	ММП-9 MMP-9	ММП-3 MMP-3	ММП-8 MMP-8	ТИМП-1 TIMP-1
Дети без патологии позвоночника Children without spinal pathology	16	298.6 \pm 19.63	127.3 \pm 12.14	5.1 \pm 0.71	13.43 \pm 2.23	300.7 \pm 17.65
Больные с НКПП UCFS patients	69	362.3 \pm 34.74*	317.2 \pm 75.12*	9.2 \pm 1.38*	22.5 \pm 3.72*	250.6 \pm 9.95*

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с детьми без патологии позвоночника.

Note. * $p < 0.05$ compared to the children without spinal pathology.

Анализ полученных данных выявил отсутствие значимых различий уровней изученных ММП и ТИМП-1 за исключением значимого повышения концентраций стромелизина (ММП-3) в сыворотке крови мальчиков по сравнению с его уровнем у девочек и в контроле.

В сыворотке крови детей при различной тяжести течения НКПП выявлено значимое увеличение концентраций ММП, связанное с нарастанием степени тяжести травмы, и существенное уменьшение содержания ТИМП-1 относительно 1–2 степени тяжести и уровней контроля (табл. 3).

Установленные закономерности изменений концентраций ММП и ТИМП-1 свидетельствуют о зависимом от тяжести течения перелома тел позвонков смещении баланса этих регуляторов в сторону активации протеолитической функции колагеназ, желатиназ и стромелизина в острый период после травмы. Характерные временные курсы системных уровней ММП и ТИМП-1 могут быть отражением местных механизмов регуляции ферментов во время заживления переломов тел позвонков [41, 42]. Изменённый баланс системы ММП/ТИМП-1 в пользу протеолитической активности, как показано в нашем исследовании, может быть вовлечен в патофизиологические процессы, приводящие к задержке заживления переломов тел позвонков у детей [43, 44]. Поэтому так важен анализ содержания этих соединений в крови больных на различных этапах репарации НКПП у детей.

Обсуждение

При первичной диагностике НКПП у детей часто возникают определённые трудности и высокий процент ошибок,

что связано с малой настроженностью врачей первичного звена, недостаточно выраженными клиническими и рентгеновскими признаками повреждений позвонков, а также сложностью интерпретации различных признаков. Показано, что данные анамнеза, клинической картины, рентгенографии не могут служить критериями диагностики НКПП у детей, т.к. носят преимущественно субъективный характер и обладают низкой диагностической значимостью [45]. В связи с этим диагностический алгоритм обследования детей с подозрением на компрессионные переломы тел позвонков должен включать рентгенографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ), остеоденситометрию [7, 37]. Необходимо выполнять МРТ одновременно всех отделов позвоночника госпитализированным больным с НКПП. Именно МРТ-исследование позволяет снизить процент гипердиагностики вертеброгенных фрактур [6–8].

У детей и подростков с компрессионными переломами тел позвонков в 34% случаев выявляется дефицит минеральной плотности кости [39, 40, 46]. Назначение медикаментозного лечения исходя только из результатов остеоденситометрии нецелесообразно, необходимо исследовать маркеры состояния ВКМ и костного обмена [45, 47]. Установленные нами высокие концентрации ММП в сыворотке крови больных с НКПП обуславливают функциональное состояние костной ткани позвонков и других систем. У обследованных нами больных повышенная продукция внеклеточных ММП в острый период может оказывать разнонаправленное влияние на течение травматической болезни после НКПП и определять тяжесть повреждений (симптоматической дегенерации) межпозвонковых дисков [48].

Таблица 2/ Table 2

Гендерные различия содержания ММП (нг/мл) в сыворотке крови детей с НКПП ($M \pm m$)
 Gender differences in the content of MMP (ng/ml) in the blood serum in children with UCFS ($M \pm m$)

Группа Group	<i>n</i>	ММП-2 MMP-2	ММП-9 MMP-9	ММП-3 MMP-3	ММП-8 MMP-8	ТИМП-1 TIMP-1
Дети без патологии позвоночника Children without spinal pathology	16	298.6 ± 19.63	127.3 ± 12.14	5.1 ± 0.71	13.43 ± 2.23	300.7 ± 17.65
Мальчики с НКПП Boys with UCFS	40	315.8 ± 32.92	293.3 ± 33.62*	11.8 ± 1.13*	21.8 ± 2.72*	269.3 ± 8.75
Девочки с НКПП Girls with UCFS	29	367.5 ± 39.11	318.9 ± 38.10*	6.6 ± 1.26 ⁺	21.6 ± 3.43*	250.6 ± 9.55*

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с детьми без патологии позвоночника; * $p < 0,05$ по сравнению с мальчиками с НКПП.

Note. * $p < 0.05$ compared with children without spinal pathology; * $p < 0.05$ compared to boys with UCFS.

Таблица 3/ Table 3

Изменения содержания ММП (нг/мл) в сыворотке крови детей с различной тяжестью компрессионного перелома позвоночника ($M \pm m$)
 Changes in the content of MMP (ng/ml) in the blood serum of children with different severity of compression fractures of the spine ($M \pm m$)

Группа Group	<i>n</i>	ММП-2 MMP-2	ММП-9 MMP-9	ММП-3 MMP-3	ММП-8 MMP-8	ТИМП-1 TIMP-1
Дети без патологии позвоночника Children without spinal pathology	16	298.6 ± 19.63	127.3 ± 12.14	5.1 ± 0.71	13.43 ± 2.23	300.7 ± 17.65
Степень тяжести компрессионного перелома позвоночника Degree of severity of compression fractures of the spine						
1	4	248.5 ± 57.63	188.8 ± 67.12	3.6 ± 1.38	10.3 ± 4.17	248.8 ± 3.78*
2	30	290.1 ± 38.41	229.9 ± 30.23*	8.8 ± 1.04*	24.9 ± 3.99*	254.6 ± 11.53*
3	29	384.2 ± 47.52	401.1 ± 39.73*	10.86 ± 1.43*	19.9 ± 2.42*	240.8 ± 9.18*
4	16	389.4 ± 69.13	422.7 ± 133.10*	6.6 ± 2.82*	27.2 ± 8.61*	238.7 ± 10.45*

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с детьми без патологии позвоночника.

Note. * $p < 0,05$ compared to the children without spinal pathology.

Регенерация костной ткани после НКПП у детей является непрерывным процессом, в котором принимают участие различные типы клеток, растворимые и нерастворимые компоненты ВКМ, которые изменяются количественно под влиянием повышенных концентраций ММП [49, 50]. Как указывалось выше, ММП непосредственно вовлечены в регуляцию различных стадий заживления НКПП, таких как остановка кровотечения с образованием сгустка, воспаление, пролиферация и миграция клеток, образование остеоида и стимуляция ангиогенеза [51, 52]. Эти стадии репарации НКПП у детей регулируются тремя основными группами медиаторов: ММП, факторами роста и хемокинами [47, 53]. Эти соединения действуют на нерастворимые (белки ВКМ позвонков) и растворимые (различные цитокины и ферменты, синтезируемые клетками после травмы) компоненты [31, 44, 48]. Поэтому определение изменений экспрессии этих белков и анализ их содержания в крови в динамике восстановительного периода после НКПП у детей могут иметь диагностическое значение. Нужно учитывать, что на продукцию этих биологически активных соединений после НКПП у детей прямое влияние оказывают кальцийрегулирующие гормоны: кальцитонин, паратиреоидный гормон и витамин D [47, 54].

При анализе влияния НКПП на динамику ММП и ТИМП-1 в крови необходимо учитывать также гетерогенность обследованных больных, исходное состояние костной ткани пациентов, наличие или отсутствие у них остеопении, в том числе остеопороза или других факторов, нарушающих репаративный остеогенез [55].

Увеличение концентраций ММП в крови после НКПП у детей стимулирует приток воспалительных клеток, отложение коллагена и экспрессию генов макрофагов, включая гены семейства хемокинов, что способствует активации ангиогенеза в области поврежденных позвонков [48, 51]. Следует отметить, что растущий организм в течение длительного времени реагирует на НКПП ускорением ремоделирования и минерализации области перелома, а также общим повышением темпов костного метаболизма, обусловленным эндокринной функцией костной ткани у детей [56, 57].

Таким образом, определение содержания ММП и ТИМП-1 в крови после НКПП у детей позволяет мониторировать течение репаративного остеогенеза после травмы у детей и при адекватном использовании обеспечивает своевременное определение индивидуальной тактики лечения.

Ограничения исследования. Ограничениями исследования являются одномоментный анализ содержания ММП и ТИМП-1 в сыворотке крови больных в острый период после травмы тел позвонков и отсутствие данных об изменениях концентраций этих соединений в различные сроки репарации НКПП у детей.

Литература

(п.п. 1; 2; 4; 5; 11-15; 17;-36; 38-44; 46-57 см. References)

3. Сороковиков В.А., Стельковский О.П., Бянкин В.Ф., Алексеева Н.В. Клиника, диагностика и лечение повреждений позвоночника у детей. *Acta biomedica scientifica*. 2018; 3(2): 68-74. <https://doi.org/10.29413/ABS.2018-3.2.12>
6. Хусаинов Н.О., Виссарионов С.В. Компрессионные переломы позвоночника у детей: не пора ли что-то менять? *Хирургия позвоночника*. 2019; 16(4): 6-12. doi.10.14531/ss2019.4.6-12
7. Меркулов В.Н., Бычкова В.С., Мининков Д.С. Современный подход к диагностике компрессионных переломов тел позвонков у детей и подростков. *Детская хирургия*. 2012; 4: 49-51.
8. Скрябин Е.Г., Смирных А.Г., Буксеев А.Н., Аксельров М.А., Наумов С.В., Сидоренко А.В. и др. Множественные переломы тел позвонков у детей и подростков. *Политравма*. 2020; 3: 45-53. <https://doi.org/10.24411/1819-1495-2020-10032>
10. Крохина К.Н., Смирнов И.Е., Беляева И.А. Особенности формирования костной ткани у новорожденных детей. *Российский педиатрический журнал*. 2010; 5: 36-41.
16. Смирнов И.Е., Рошаль Л.М., Кучеренко А.Г., Карасева О.В., Пониная И.В. Изменения содержания костных биомаркеров в сыворотке крови при сочетанной травме у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2017; 20(6): 371-8. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-6-371-378>
37. Баиндурашвили А.Г., Виссарионов С.В., Павлов И.В., Кокушин Д.Н., Леин Г.А. Консервативное лечение детей с компрессионными переломами позвонков грудной и поясничной локализации в Российской Федерации. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2016; 4(1): 48-56. <https://doi.org/10.17816/ptors4148-56>
45. Телешов Н.В., Саруханян О.О. Неосложненная травма тел позвонков у детей. *Медицинский алфавит*. 2014; 9: 42-7.
1. Mäyränpää M.K., Viljakainen H.T., Toiviainen-Salo S., Kallio P.E., Mäkitie O. Impaired bone health and asymptomatic vertebral compressions in fracture-prone children: a case-control study. *J Bone Miner Res*. 2012; 27(6): 1413-24. doi: 10.1002/jbmr.1579
2. Huisman T.A., Poretti A. Trauma. *Handb Clin Neurol*. 2016; 136:1199-220. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53486-6.00062-4>
3. Sorokovikov V.A., Stemplevskiy O.P., Byankin V.F., Alekseeva N.V. Clinical features, diagnosis and treatment of spinal injuries in children. *Acta biomedica scientifica*. 2018; 3(2): 68-74. (In Russian). <https://doi.org/10.29413/ABS.2018-3.2.12>
4. Mikrogianakis A., Grant V. The Kids Are Alright: Pediatric Trauma Pearls. *Emerg Med Clin North Am*. 2018; 36(1): 237-57. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2017.08.015>
5. Traylor K.S., Kralik S.F., Radhakrishnan R. Pediatric Spine Emergencies. *Semin Ultrasound CTMR*. 2018; 39(6): 605-17. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2018.09.002>
6. Khusainov N.O., Vissarionov S.V. Compression fractures of the spine in children: isn't it time to change something? *Khirurgiya pozvonochnika*. 2019; 16(4): 6-12. doi.10.14531/ss2019.4.6-12
7. Merkulov V.N., Bychkova V.S., Mininkov D.S. Modern approach to the diagnosis of compression fractures of the vertebral bodies in children and adolescents. *Detskaya khirurgiya*. 2012; 4: 49-51. (In Russian)
8. Skryabin E.G., Smirnykh A.G., Bukseev A.N., Akselrov M.A., Naumov S.V., Sidorenko A.V., et al. Multiple fractures of vertebral bodies in children and adolescents. *Polytrauma*. 2020; 3:45-53. (In Russian) <https://doi.org/10.24411/1819-1495-2020-10032>
9. Weiß T., Disch A.C., Kreinest M., Jarvers J.S., Herren C., Jung M.K., et al. Diagnostics and treatment of thoracic and lumbar spine trauma in pediatric patients: Recommendations from the Pediatric Spinal Trauma Group. *Unfallchirurg*. 2020; 123(4): 269-79. <https://doi.org/10.1007/s00113-020-00790-x>
10. Krokhina K.N., Smirnov I.E., Belyaeva I.A. Features of bone formation in newborns. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2010; 5: 36-41. (In Russian)
11. Vaněk P., Kaiser R., Saur K., Beneš V. History, development and use of classification of thoracolumbar spine fractures. *Rozhl Chir*. 2020; 99(1): 15-21. <https://doi.org/10.33699/PIS.2020.99.1.15-21>
12. Daniels A.H., Sobel A.D., Ebersson C.P. Pediatric thoracolumbar spine trauma. *J Am Acad Orthop Surg*. 2013; 21(12): 707-16. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-21-12-707>
13. Hardy E., Fernandez-Patron C. Destroy to Rebuild: The Connection Between Bone Tissue Remodeling and Matrix Metalloproteinases. *Front Physiol*. 2020; 11: 47. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00047>
14. Hussein A.I., Mancini C., Lybrand K.E., Cooke M.E., Matheny H.E., Hogue B.L., et al. Serum proteomic assessment of the progression of fracture healing. *J Orthop Res*. 2018; 36(4): 1153-63. doi: 10.1002/jor.23754
15. Azevedo A., Prado A.F., Feldman S., de Figueiredo F.A.T., Dos Santos M.C.G., Issa J.P.M. MMPs are Involved in Osteoporosis and are Correlated with Cardiovascular Diseases. *Curr Pharm Des*. 2018; 24(16): 1801-10. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180604112925>
16. Smirnov I.E., Roshal L.M., Kucherenko A.G., Karaseva O.V., Poniina I.V. Changes in the blood serum content of bone biomarkers and cytokines in children with combined trauma. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2017; 20(6): 371-8. (In Russian) <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-6-371-378>
17. Wigner N.A., Kulkarni N., Yakavonis M., Young M., Tinsley B., Meeks B. et al. Urine matrix metalloproteinases (MMPs) as bio-

- markers for the progression of fracture healing. *Injury*. 2012; 43(3): 274-8. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.05.038>
18. Vilaca T., Gossiel F., Eastell R. Bone Turnover Markers: Use in Fracture Prediction. *J Clin Densitom*. 2017; 20(3): 346-52. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2017.06.020>
19. Oh T., Naka T. Comparison of bone metabolism based on the different ages and competition levels of junior and high school female rhythmic gymnasts. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2017; 21(2): 9-15.
20. Liu C., Cui X., Ackermann T.M., Flaminio V., Chen W., Castillo A.B. Osteoblast-derived paracrine factors regulate angiogenesis in response to mechanical stimulation. *Integr Biol (Camb)*. 2016; 8(7): 785-94.
21. Franceschi R.T., Ge C. Control of the Osteoblast Lineage by Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling. *Curr Mol Biol Rep*. 2017; 3(2): 122-32.
22. Yang S.-Y., Strong N., Gong X., Heggenes M.H. Differentiation of nerve-derived adult pluripotent stem cells into osteoblastic and endothelial cells. *Spine J*. 2017; 17(2): 277-81.
23. Bode W., Maskos K. Structural basis of the matrix metalloproteinases and their physiological inhibitors, the tissue inhibitors of metalloproteinases. *Biol Chem*. 2003; 384(6): 863-72. doi: 10.1515/BC.2003.097
24. Nagase H., Visse R., Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res*. 2006; 69(3): 562-73. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.12.002>
25. Panwar P., Butler G.S., Jamroz A., Azizi P., Overall C.M., Brömme D. Aging-associated modifications of collagen affect its degradation by matrix metalloproteinases. *Matrix Biol*. 2017. pii: S0945-053X(17)30130-0. doi: 10.1016/j.matbio.2017.06.004
26. Movilla N., Borau C., Valero C., García-Aznar J.M. Degradation of extracellular matrix regulates osteoblast migration: A microfluidic-based study. *Bone*. 2017; 107(1): 10-7.
27. Paiva K.B.S., Granjeiro J.M. Matrix Metalloproteinases in Bone Resorption, Remodeling, and Repair. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017; 148: 203-303. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.05.001
28. Van den Steen P.E., Dubois B., Nelissen I., Rudd P.M., Dwek R.A., Opendakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2002; 37(6): 375-536. doi: 10.1080/10409230290771546
29. Vandooen J., Van den Steen P.E., Opendakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): the next decade. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2013; 48(3): 222-72. doi: 10.3109/10409238.2013.770819
30. Visse R., Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*. 2003; 92(8): 827-39. doi: 10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D
31. Crane J.L., Xian L., Cao X. Role of TGF- β Signaling in Coupling Bone Remodeling. *Methods Mol Biol*. 2016; 1344: 287-300. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2966-5_18
32. Crane J.L., Cao X. Bone marrow mesenchymal stem cells and TGF- β signaling in bone remodeling. *J Clin Invest*. 2014; 124(2): 466-72. <https://doi.org/10.1172/JCI70050>
33. Liao H.T., Chen C.T. Osteogenic potential: Comparison between bone marrow and adipose-derived mesenchymal stem cells. *World J Stem Cells*. 2014; 6(3): 288-95.
34. Hussein A.I., Mancini C., Lybrand K.E., Cooke M.E., Matheny H.E., Hogue B.L. et al. Serum proteomic assessment of the progression of fracture healing. *J Orthop Res*. 2018; 36(4): 1153-63. <https://doi.org/10.1002/jor.23754>
35. Wang T., Zhang X., Bikle D.D. Osteogenic Differentiation of Periosteal Cells During Fracture Healing. *J Cell Physiol*. 2017; 232(5): 913-21. <https://doi.org/10.1002/jcp.25641>
36. Schnake K.J., Schroeder G.D., Vaccaro A.R., Oner C. AOSpine Classification Systems (Subaxial, Thoracolumbar). *J Orthop Trauma*. 2017; 31(Suppl 4): 14-23. doi: 10.1097/BOT.0000000000000947
37. Baidurashvili A.G., Vissarionov S.V., Pavlov I.V., Kokushin D.N., Lein G.A. Conservative treatment of children with vertebral compression fractures of the thoracic and lumbar spine in the Russian Federation. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta*. 2016; 4(1): 48-56. (In Russian). doi: 10.17816/ptors4148-56
38. Spiegl U.J., Fischer K., Schmidt J., Schnoor J., Delank S., Josten C., et al. The Conservative Treatment of Traumatic Thoracolumbar Vertebral Fractures. *Dtsch Arztebl Int*. 2018; 115(42): 697-704. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0697>
39. Kyriakou A., Shepherd S., Mason A., S Faisal A. Prevalence of Vertebral Fractures in Children with Suspected Osteoporosis. *J Pediatr*. 2016; 179: 219-25. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.08.075>
40. Grover M., Bachrach L.K. Osteoporosis in Children with Chronic Illnesses: Diagnosis, Monitoring, and Treatment. *Curr Osteoporos Rep*. 2017; 15(4): 271-82. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0371-2>
41. Yuasa M., Saito M., Molina C., Moore-Lotridge S.N., Benvenuti M.A., Mignemi N.A., et al. Unexpected timely fracture union in matrix metalloproteinase 9 deficient mice. *PLoS One*. 2018; 13(5): e0198088. doi: 10.1371/journal.pone.0198088.
42. Tamminen I.S., Mäyränpää M.K., Turunen M.J., Isaksson H., Mäkitie O., Jurvelin J.S. et al. Altered bone composition in children with vertebral fracture. *J Bone Miner Res*. 2011; 26(9): 2226-34. <https://doi.org/10.1002/jbmr.409>
43. Garcia I., Chiodo V., Ma Y., Boskey A. Evidence of altered matrix composition in iliac crest biopsies from patients with idiopathic juvenile osteoporosis. *Connect Tissue Res*. 2016; 57(1): 28-37. <https://doi.org/10.3109/03008207.2015.1088531>
44. Adler D., Jarvers J.S., Tschoeke S.K., Siekmann H. Posttraumatic vertebral disc alterations after B and C type spinal injuries in childhood-Clinical and radiological 10-year results for two cases. *Unfallchirurg*. 2020; 123(4): 302-8. doi: 10.1007/s00113-020-00780-z
45. Teleshov N.V., Sarukhanyan O.O. Uncomplicated trauma of the vertebral bodies in children. *Meditinskiy alfavit*. 2014; 9: 42-7. (In Russian)
46. Alqahtani F.F., Offiah A.C. Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures in children. *Pediatr Radiol*. 2019; 49(3): 283-96. <https://doi.org/10.1007/s00247-018-4279-5>
47. Xu W.L., Zhao Y. Comprehensive analysis of lumbar disc degeneration and autophagy-related candidate genes, pathways, and targeting drugs. *J Orthop Surg Res*. 2021; 16(1): 252. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02417-2>
48. Hsu H.T., Yue C.T., Teng M.S., Tzeng I.S., Li T.C., Tai P.A., et al. Immunohistochemical score of matrix metalloproteinase-1 may indicate the severity of symptomatic cervical and lumbar disc degeneration. *Spine J*. 2020; 20(1): 124-37. doi: 10.1016/j.spinee.2019.08.004
49. Wang Y., Dai G., Jiang L., Liao S., Xia J. Microarray analysis reveals an inflammatory transcriptomic signature in peripheral blood for sciatica. *BMC Neurol*. 2021; 21(1): 50. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02078-y>
50. Arpino V., Brock M., Gill S.E. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis. *Matrix Biol*. 2015; 44-46: 247-54. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.03.005>
51. Ardi V.C., Kupriyanova T.A., Deryugina E.I., Quigley J.P. Human neutrophils uniquely release TIMP-free MMP-9 to provide a potent catalytic stimulator of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104(51): 20262-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706438104>
52. Zhang J.F., Wang G.L., Zhou Z.J., Fang X.Q., Chen S., Fan S.W. Expression of Matrix Metalloproteinases, Tissue Inhibitors of Metalloproteinases, and Interleukins in Vertebral Cartilage Endplate. *Orthop Surg*. 2018; 10(4): 306-11. doi: 10.1111/os.12409
53. Li H.R., Cui Q., Dong Z.Y., Zhang J.H., Li H.Q., Zhao L. Downregulation of miR-27b is Involved in Loss of Type II Collagen by Directly Targeting Matrix Metalloproteinase 13 (MMP13) in Human Intervertebral Disc Degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016; 41(3): 116-23. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001139>
54. Stevens D.A., Hasserjian R.P., Robson H., Siebler T., Shalet S.M., Williams G.R. Thyroid hormones regulate hypertrophic chondrocyte differentiation and expression of parathyroid hormone-related peptide and its receptor during endochondral bone formation. *J Bone Miner Res*. 2000; 15(12): 2431-42. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.12.2431>
55. Limmer A., Wirtz D.C. Osteoimmunology: Influence of the Immune System on Bone Regeneration and Consumption. *Z Orthop Unfall*. 2017; 155(3): 273-80.
56. Bigham-Sadegh A., Oryan A. Basic concepts regarding fracture healing and the current options and future directions in managing bone fractures. *Int Wound J*. 2015; 12(3): 238-47. <https://doi.org/10.1111/iwj.12231>
57. Wahl E.P., Lampley A.J., Chen A., Adams S.B., Nettles D.L., Richard M.J. Inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in the synovial fluid after intra-articular elbow fracture. *J Shoulder Elbow Surg*. 2020; 29(4): 736-42. doi: 10.1016/j.jse.2019.09.024

Сведения об авторах:

Карсева Ольга Витальевна, доктор мед. наук, проф., зам. директора по научной работе, руководитель отд-ния сочетанной травмы «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения города Москвы; **Фисенко Андрей Петрович**, доктор мед. наук, проф., директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; **Митши Валерий Афанасьевич**, доктор мед. наук, проф., директор «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения города Москвы; **Кучеренко Алла Георгиевна**, доктор мед. наук, проф. гл. специалист ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; **Порохина Екатерина Александровна**, науч. сотр. отдела детской хирургии «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения города Москвы; **Саруханян Оганес Осанович**, доктор мед. наук, руководитель отдела детской хирургии «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения города Москвы.