

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ НА УРОВЕНЬ КОДИРУЕМЫХ БЕЛКОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕЛОМАМИ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ

**Мироманов А.М.,
Гусев К.А.,
Старосельников А.Н.,
Миронова О.Б.,
Мироманова Н.А.**

Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Читинская государственная
медицинская академия» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации (672000, г. Чита,
ул. Горького, 39а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Мироманов
Александр Михайлович,**
e-mail: miromanov_a@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Полиморфизм генов метаболизма костной ткани вносит важный вклад в течение репаративных процессов при переломах и может способствовать нарушению консолидации.

Цель исследования. Выявить уровень кодируемых белков OPG, IL6, TGFβ1, EGF у пациентов с переломами костей конечностей в зависимости от носительства полиморфизма генов метаболизма костной ткани (TNFRSF11B-1181G>C, IL6-174C>G, TGFβ1-25Arg>Pro, EGFR-2073A>T).

Материалы и методы. Исследование «случай-контроль» выполнено у 108 пациентов: 1 группа (n = 62) с неосложнённым течением; 2 группа (n = 46) – замедленная консолидация. Анализируемые группы больных сопоставимы по клинико-эпидемиологическим параметрам и лечению. Контрольная группа представлена 92 практически здоровыми лицами аналогичного пола и возраста. Через 2 месяца после травмы определяли уровень OPG, IL-6, TGFβ1, EGF методом ИФА, и полиморфизм генов (TNFRSF11B-1181G>C, IL6-174C>G, TGFβ1-25Arg>Pro, EGFR-2073A>T) с помощью стандартных наборов праймеров «Литех» (Москва). Статистическая обработка проводилась программой IBM SPSS Statistics Version 25.0.

Результаты. Высокий уровень OPG был зафиксирован у носителей альтернативного генотипа CC гена TNFRSF11BG1181C во всех исследуемых группах, включая контрольную. В группе пациентов с нарушениями репаративных процессов костной ткани у носителей генотипа CC содержание OPG возросло в 1,1 раза относительно носителей генотипа GC и в 1,7 раза по сравнению с носителями генотипа GG. Анализ воздействия SNP гена IL6C174G, гена TGFβ1Arg25Pro и гена EGFR2073T показал противоположные результаты: у носителей генотипов GG, ProPro и TT, соответственно, наблюдалась значительно более низкая концентрация кодируемых белков (IL-6, TGFβ1 и EGF).

Заключение. Содержание OPG, IL-6, TGFβ1, EGF снижается при носительстве генотипов: -1181G/G гена TNFRSF11B, -174G/G гена IL6, -25Pro/Pro гена TGFβ1, -2073T/T гена EGFR, соответственно. Рассматриваемые SNP могут использоваться в прогнозировании замедленной консолидации у пациентов с переломами костей конечностей.

Ключевые слова: перелом, нарушение консолидации, полиморфизм генов, маркеры метаболизма, цитокины

Статья поступила: 23.01.2025
Статья принята: 08.08.2025
Статья опубликована: 24.09.2025

Для цитирования: Мироманов А.М., Гусев К.А., Старосельников А.Н., Миронова О.Б., Мироманова Н.А. Влияние полиморфизма генов метаболизма костной ткани на уровень кодируемых белков у пациентов с переломами длинных костей конечностей. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 60-67. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.6

THE INFLUENCE OF BONE METABOLISM GENE POLYMORPHISM ON THE LEVEL OF ENCODED PROTEINS IN PATIENTS WITH LONG BONE FRACTURES

**Miromanov A.M.,
Gusev K.A.,
Staroselnikov A.N.,
Mironova O.B.,
Miromanova N.A.**

Chita State Medical Academy
(Gorky str., 39 a, Chita 672000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Alexander M. Miromanov,
e-mail: miromanov_a@mail.ru

RESUME

Introduction. Polymorphism of bone metabolism genes makes an important contribution to the course of reparative processes in fractures and can contribute to the disruption of consolidation.

The aim of the study. To identify the level of encoded proteins (OPG, IL6, TGFβ1, EGF) in patients with limb bone fractures depending on the carriage of bone metabolism gene polymorphisms (TNFRSF11B-1181G>C, IL6-174C>G, TGFβ1-25Arg>Pro, EGFR-2073A>T).

Materials and methods. The case-control study was performed in 108 patients: Group 1 (n = 64) with uncomplicated course; Group 2 (n = 46) – delayed consolidation. The analyzed groups of patients are comparable in clinical and epidemiological parameters and treatment. The control group was represented by 92 practically healthy individuals of the same sex and age. Two months after the injury, the levels of OPG, IL-6, TGFβ1, EGF were determined by ELISA, and gene polymorphism (TNFRSF11B-1181G>C, IL6-174C>G, TGFβ1-25Arg>Pro, EGFR-2073A>T) was determined using standard primer sets "Litech" (Moscow). Statistical processing was performed by the IBM SPSS Statistics Version 25.0 program.

Results. The highest level of OPG was recorded in carriers of the CC genotype of the TNFRSF11BG1181C gene in all studied groups, including the control group. In the group of patients with bone tissue repair disorders, the OPG content increased 1.1-fold relative to carriers of the GC genotype and 1.7-fold compared to carriers of the GG genotype. Analysis of the effects of SNP of the IL6C174G gene, the TGFβ1Arg25Pro gene, and the EGFR2073T gene showed opposite results: carriers of the GG, ProPro, and TT genotypes, respectively, had significantly lower concentrations of encoded proteins (IL-6, TGFβ1, and EGF).

Conclusion. The content of OPG, IL-6, TGFβ1, EGF decreases in the carriage of the genotypes: -1181G/G of the TNFRSF11B gene, -174G/G of the IL6 gene, -25Pro/Pro of the TGFβ1 gene, -2073T/T of the EGFR gene, respectively. The SNPs in question can be used to predict delayed consolidation in patients with limb bone fractures.

Keywords: fracture, consolidation disorder, gene polymorphism, metabolic markers, cytokines

Received: 23.01.2025
Accepted: 08.08.2025
Published: 24.09.2025

For citation: Miromanov A.M., Gusev K.A., Staroselnikov A.N., Mironova O.B., Miromanova N.A. The influence of bone metabolism gene polymorphism on the level of encoded proteins in patients with long bone fractures. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 60-67. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.6

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение репаративной регенерации у пациентов с переломами длинных костей конечностей в зависимости от локализации и характера повреждения, а также, несмотря на проведенные хирургические вмешательства, составляет около 10–15 % [1, 2, 3].

Успех в репарации перелома зависит от механических факторов, таких как репозиция и фиксация перелома. Вместе с механическими факторами также большое значение имеют и биологические факторы, такие как васкуляризация, степень повреждения мягких тканей, наличие клеток-предшественников остеоцитов, а также концентрация гормонов и факторов роста в области повреждения [4]. В настоящее время имеются исследования, указывающие на ведущую роль нарушения клеточного взаимодействия в области перелома, основанные на иммуногенетике. Иммунное микроокружение имеет решающее значение для заживления, восстановления и регенерации костной ткани, что определяет способность костной ткани к регенерации. Тогда как варианты носительства полиморфных генов, их аномальная экспрессия нарушают сложный процесс регуляции и межклеточного взаимодействия и могут являться решающими в механизме нарушения консолидации [5, 6]. Показано, что носительство SNP генов *TNFRSF11BG1181C*, *IL6C174G*, *TGFβ1Arg25Pro*, *EGFRA2073T* у пациентов с переломами длинных костей конечностей указывают на высокий риск развития нарушения консолидации [7], однако данные литературы по рассматриваемому вопросу носят противоречивый характер и требуют дальнейшего изучения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить уровень кодируемых белков (OPG, IL6, TGFβ1, EGF) у пациентов с переломами костей конечностей в зависимости от носительства полиморфизма генов метаболизма костной ткани (*TNFRSF11B-1181G>C*, *IL6-174C>G*, *TGFβ1-25Arg>Pro*, *EGFR-2073A>T*).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данная работа выполнена в рамках комплексной научно-исследовательской работы РК 034(02, 03) № AAAA-A16-116063010015-6 и одобрена локальным этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол № 104 от 11 ноября 2020 г.).

Исследование «случай-контроль» выполнено у 108 пациентов европеоидного типа (русской национальности), проживающих на территории Забайкальского края, с переломами длинных костей нижних конечностей. Первая группа (клинического сравнения, $n = 62$) – пациенты в возрасте $34,5 \pm 8,3$ [18;44] лет, без каких-либо осложнений. Вторая группа (основная, $n = 46$) – пациенты (36 ± 7 [18;44] лет) с развитием

замедленной консолидации. В группу контроля включено 92 практически здоровых лица, сопоставимых по возрасту ($35,0 \pm 7,7$ [18;44]) и полу.

Критериями исключения из исследования являлись любые сопутствующие заболевания, другая локализация и характер травм, алкоголизм, а также нарушение технологии консервативного и оперативного лечения.

Анализируемые группы больных были сопоставимы по клинико-эпидемиологическим параметрам и лечению. Диагноз замедленной консолидации выставляли на основании шкалы оценки признаков консолидации RUST [8] и стандартных рентгенологических критериев. Лечение пациентов осуществлялось в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России и национальным руководством по травматологии.

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов периферической крови исследуемых. Для исследования SNP (Single Nucleotide Polymorphism – однонуклеотидный полиморфизм) выбраны точковые мутации рецептора тумор некротического фактора (*TNFRSF11B*) в позиции 1181 ($G>C$), интерлейкина-6 (*IL6*) в позиции 174 ($C>G$), трансформирующего фактора роста β_1 (*TGFβ₁*) в позиции 25 ($Arg>Pro$), рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*) в позиции 2073 ($A>T$). Амплификацию фрагментов генов выполняли в термоцикле (модель «Бис» – M111 (ООО «Бис-Н», Новосибирск). В работе использовались наборы праймеров «Литех»-«SNP» (Россия). Визуализация продуктов амплификации выполнена с помощью электрофореза в 3 % агарозном геле с добавлением бромистого этидия в проходящем в ультрафиолетовом свете. Полученные результаты трактовали согласно инструкциям фирмы производителя.

Определение концентрации IL-6 производили с помощью стандартных наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск), содержание ростовых факторов (TGFβ1, EGF) определяли при помощи тест-систем R&D Systems, Inc. (США). Определение уровня остеопротегерина (OPG) проводили с помощью набора реактивов ELISA Kit for Osteoprotegerin, Cloud-Clone Corp. (КНР, г. Ухань). Измерение данных показателей проводили методом твёрдофазного ИФА.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (США). При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [9, 10]. Учитывая численность исследуемых групп, оценка нормальности распределения признаков проводилась с помощью W-критерия Шапиро – Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального, интервальные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me [Q1;Q3]). Статистическая значимость

различий показателей между группами оценивалась путем определения U-критерия Манна – Уитни и уровня значимости p . Качественные данные описывали посредством абсолютных (n) и относительных (%) значений. Номинальные данные двух групп сравнивали с использованием критерия χ^2 Пирсона. Если количество ожидаемых наблюдений было менее 10, применяли критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, а при количестве менее 5 – точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [9, 10].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первым этапом исследования нами определена частота носительства генотипов исследуемых генов (табл. 1).

Выявлена положительная ассоциация носительства генотипа -1181G/G гена *TNFRSF11B*, генотипа -174G/G гена *IL6*, генотипа -25Pro/Pro гена *TGFβ1* и генотипа -455A/A гена *EGFR* с развитием замедленной консолидации при переломах длинных костей нижних конечностей (табл. 1).

Следующим этапом нами установлена концентрация кодируемых белков в сыворотке крови (OPG, IL-6, TGFβ1, EGF), (табл. 2).

У пациентов с неосложненным течением переломов содержание OPG, IL-6, TGF-β₁ и EGF в данной группе превышало не только контрольные значения (в 2,3, 1,7, 1,6 и 1,6 раза, соответственно), но и аналогичные параметры группы с развитием замедленной консолидации (в 1,3, 1,3, 1,6 и 1,5 раза, соответственно), (табл. 2).

В заключении мы определили уровень кодируемых белков OPG, IL6, TGFβ1, EGF у пациентов с переломами костей конечностей в зависимости от носительства SNP генов метаболизма костной ткани (*TNFRSF11B-1181G>C*, *IL6-174C>G*, *TGFβ1-25Arg>Pro*, *EGFR-2073A>T*, соответственно) у пациентов с фрактурами длинных трубчатых костей (табл. 3).

Высокие концентрации OPG зафиксированы у носителей альтернативной гомозиготы CC гена *TNFRSF11B G1181C* во всех исследуемых группах, включая контрольную (табл. 3). Так, в группе пациентов с нарушениями репаративных процессов костной ткани уровень OPG у носителей альтернативной гомозиготы регистрировался в 1,1 раза выше, чем у носителей генотипа GC и в 1,7 раза выше у носителей генотипа GG (табл. 3). При изучении влияния SNV генов *IL6 C174G*, *TGFβ1 Arg25Pro* и *EGFR A2073T* получены обратные результаты: значимо низкие уровни кодируемых белков (IL-6, TGFβ1 и EGF) наблюдались у носителей генотипов GG, ProPro и TT, соответственно (табл. 3).

ТАБЛИЦА 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ ГЕНОВ *TNFRSF11B-1181G>C*, *IL6-174C>G*, *TGFβ1-25ARG>PRO*, *EGFR-2073A>T* СРЕДИ РЕЗИДЕНТОВ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ, МЕ [P25-P75]

TABLE 1

DISTRIBUTION OF GENOTYPES OF GENES *TNFRSF11B-1181G>C*, *IL6-174C>G*, *TGFβ1-25ARG>PRO*, *EGFR-2073A>T* AMONG RESIDENTS OF THE TRANS-BAIKAL TERRITORY, ME [P25-P75]

Генотип	Группа контроля ($n = 92$)	Группа клинического сравнения ($n = 62$)	Основная группа ($n = 46$)	OR (odds ratio) [95% CI] #
-1181G/G гена <i>TNFRSF11B</i>	0,511	0,161*	0,696**	11,9 [4,72-29,9]
-1181G/C гена <i>TNFRSF11B</i>	0,326	0,452*	0,195**	0,30 [0,12-0,71]
-1181C/C гена <i>TNFRSF11B</i>	0,163	0,387*	0,109**	0,19 [0,07-0,56]
-174C/C гена <i>IL6</i>	0,326	0,323	0,174*/**	0,44 [0,17-1,12]
-174C/G гена <i>IL6</i>	0,467	0,468	0,391*/**	0,73 [0,34-1,59]
-174G/G гена <i>IL6</i>	0,207	0,209	0,435*/**	2,9 [0,89-6,75]
-25Arg/Arg гена <i>TGFβ1</i>	0,630	0,581	0,282*/**	0,05 [0,01-0,17]
-25Arg/Pro гена <i>TGFβ1</i>	0,240	0,371	0,196*/**	2,42 [0,99-5,92]
-25Pro/Pro гена <i>TGFβ1</i>	0,130	0,048	0,522*/**	3,51 [1,55-7,95]
-455G/G гена <i>EGFR</i>	0,315	0,306	0,130*/**	0,34 [0,12-0,94]
-455G/A гена <i>EGFR</i>	0,598	0,597	0,370*/**	0,40 [0,18-0,87]
-455A/A гена <i>EGFR</i>	0,087	0,097	0,500*/**	9,33 [3,36-25,92]

Примечания: * – статистическая значимость различий с группой контроля при $p < 0,05$; ** – статистическая значимость различий с группой клинического сравнения при $p < 0,05$; # – отношение шансов между группой клинического сравнения и основной группой.

ТАБЛИЦА 2

СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ
С ПЕРЕЛОМАМИ ЧЕРЕЗ ДВА МЕСЯЦА ПОСЛЕ
ТРАВМЫ (ПГ/МЛ), (МЕ [P25-P75])

TABLE 2

CYTOKINE LEVELS IN FRACTURE PATIENTS TWO
MONTHS AFTER INJURY (PG/ML), (ME [P25-P75])

Группа Показатель	Группа контроля (n = 92)	Группа клинического сравнения (n = 62)	p	Основная группа (n = 46)	p	p ₁
OPG	2,18 (0,79; 5,72)	5,02 (2,66; 9,37)	<0,001	3,78 (2,1; 7,42)	<0,001	<0,001
IL-6	5,07 (0,23; 10,07)	8,58 (0,39; 13,74)	<0,001	6,89 (0,39; 12,9)	0,008	0,008
TGFβ ₁	15,20 (0,70; 30,22)	24,92 (12,98; 35,58)	<0,001	15,16 (7,79; 29,8)	0,050	<0,001
EGF	14,39 (4,13; 23,84)	23,05 (13,68; 32,96)	<0,001	15,83 (10,64; 23,9)	0,006	<0,001

Примечания: p – статистическая значимость различий с контролем при p < 0,05; p₁ – статистическая значимость различий с группой клинического сравнения при p < 0,05.

ТАБЛИЦА 3

УРОВЕНЬ OPG, IL-6, TGFβ1, EGF В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ГЕНОТИПА SNP *TNFRSF11B-1181G>C*, *IL6-174C>G*,
TGFβ1-25ARG>PRO, *EGFR-2073A>T* У ПАЦИЕНТОВ
С ПЕРЕЛОМАМИ, МЕ [P25-P75]

TABLE 3

THE LEVEL OF OPG, IL-6, TGFβ1, EGF DEPENDING
ON THE GENOTYPE OF SNP *TNFRSF11B-1181G>C*,
IL6-174C>G, *TGFβ1-25ARG>PRO*, *EGFR-2073A>T*
IN PATIENTS WITH FRACTURES, ME [P25-P75]

Группа Генотип	Группа контроля	Группа клинического сравнения (n = 62)	Основная группа (n = 46)
<i>TNFRSF11B-1181G>C</i> (OPG, пг/мл)			
Генотип GG Genotype GG	1,9 [1,5;2,1] (n = 47)	3,5 [3,1;3,7] (n = 9)	3,3 [2,9;4,0] (n = 32)
Генотип GC Genotype GC	2,7 [2,5;3,1] (n = 30) p < 0,001	4,4 [4,0;5,0] (n = 28) p < 0,001	5,1 [4,8;5,3] (n = 9) p < 0,001
Генотип CC Genotype CC	4,2 [4,1;4,8] (n = 15) p < 0,001 p ₁ < 0,001	6,3 [5,7;6,74] (n = 25) p < 0,001 p ₁ < 0,001	5,5 [5,2;6,8] (n = 5) p < 0,001 p ₁ = 0,039
<i>IL6-174C>G</i> (IL-6, пг/мл)			
Генотип CC Genotype CC	7,0 [6,2;7,7] (n = 30)	11,1 [10,4;12,3] (n = 20)	10,9 [9,9;12,0] (n = 8)
Генотип CG Genotype CG	4,8 [4,3;5,2] (n = 43) p < 0,001	8,3 [7,1;8,8] (n = 29) p < 0,001	7,9 [7,1;8,5] (n = 18) p < 0,001
Генотип GG Genotype GG	2,1 [1,8;2,6] (n = 19) p < 0,001 p ₁ < 0,001	3,6 [3,0;4,49] (n = 13) p < 0,001 p ₁ < 0,001	3,7 [3,3;4,5] (n = 20) p < 0,001 p ₁ < 0,001
<i>TGFβ₁-25Arg>Pro</i> (TGFβ ₁ , пг/мл)			
Генотип ArgArg Genotype ArgArg	17,5 [15,3;21,4] (n = 58)	28,8 [26,3;31,6] (n = 36)	27,1 [26,5;28,3] (n = 13)

ТАБЛИЦА 3 (продолжение)

TABLE 3 (continued)

Группа Генотип	Группа контроля	Группа клинического сравнения (n = 62)	Основная группа (n = 46)
Генотип ArgPro Genotype ArgPro	11,7 [4,3;5,2] (n = 22) $p < 0,001$	18,3 [16,8;22,9] (n = 23) $p < 0,001$	19,7 [17,0;21,6] (n = 9) $p < 0,001$
Генотип ProPro Genotype ProPro	6,1 [1,8;2,6] (n = 12) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	13,6 [13,0;14,0] (n = 3) $p = 0,004$ $p_1 = 0,006$	14,1 [12,5;14,9] (n = 24) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
EGFR-2073A>T (EGF, пг/мл)			
Генотип AA Genotype AA	19,1 [18,0;21,3] (n = 29)	28,8 [27,3;30,5] (n = 19)	22,2 [22,0;22,9] (n = 6)
Генотип AT Genotype AT	12,2 [9,5;14,9] (n = 55) $p < 0,001$	20,1 [18,2;23,8] (n = 37) $p < 0,001$	18,9 [16,1;20,0] (n = 17) $p = 0,001$
Генотип TT Genotype TT	5,4 [4,9;5,8] (n = 8) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	13,9 [13,7;14,3] (n = 6) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	13,8 [11,8;15,0] (n = 23) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$

ОБСУЖДЕНИЕ

Повреждение тканей вызывает немедленную иммунную реакцию, которая обычно длится несколько недель. Первым этапом происходит активация врождённого иммунитета, состоящего из таких компонентов, как нейтрофилы, тучные клетки, моноциты и макрофаги. Следующим этапом запускаются процессы адаптивного иммунитета (Т-, В-клетки), которые инициируют репаративную регенерацию двумя механизмами. Первый — это анаболическая функция острого воспаления, способствующая восстановлению костной ткани. Острое воспаление ускоряет формирование костной массы на ранних стадиях заживления переломов, стимулируя пролиферацию и дифференцировку мезенхимальных клеток-предшественников в остеобласты, а также выработку хемокинов [11, 12].

Второй механизм — катаболическая функция хронического воспаления, препятствующая сращению костей. Хроническое воспаление подавляет выработку факторов, стимулирующих остеобласты, что мешает восстановлению костной ткани [12, 13].

Таким образом, определение уровня иммунологических маркеров в ту или иную фазу процесса репаративной регенерации могло бы помочь ранней диагностике процессов нарушения консолидации. Однако генетически детерминированный ответ на травму кости может отличаться в популяции в зависимости от генотипа того или иного эффектора иммунных клеток. В предыдущей работе нами показано, что носительство нормальной гомозиготы гена *TNFRSF11BG1181C* и альтернативных генотипов исследуемых SNP генов

(*TGFβ1Arg25Pro*, *IL6C174G*, *EGFR A2073T*) и/или их сочетаний у пациентов с переломами длинных костей конечностей указывают на высокий риск развития нарушения консолидации [7].

Эти результаты подтверждают полученные данные о концентрации маркеров метаболизма костной ткани в зависимости от генотипа, а также соответствуют физиологии процесса восстановления кости. Отмечено, что в группе пациентов с неосложненным течением переломов зафиксировано преобладание частоты носительства генотипа CC и генотипа GC гена *TNFRSF11B(G1181C)* и одновременно зарегистрировано повышенное содержание белка остеопротегерина (OPG) в крови. Данный факт может свидетельствовать о протективной роли генотипов в развитии замедленной консолидации. В то же время установлено, что у пациентов группы с осложнённым течением (замедленная консолидация) выявлен низкий уровень OPG в крови и преобладало носительство генотипа GG. С другой стороны, в современной литературе имеются данные о негативном влиянии повышенного содержания остеопротегерина на костную репарацию [14].

Также стоит отметить, что *TNFRSF11B* секретируется в основном В-клетками и представляет собой гликопротеин семейства TNF, который является антагонистом *TGFβ1* по отношению к активации синтеза коллагена 1 типа, который так же мог быть причиной нарушения остеорепаративных процессов [15, 16, 17].

Согласно данным различных авторов, считается, что полиморфизмы генов *IL6* и *TGF-β* в значительной степени связаны с особенностями метаболизма костной ткани при различных патологических состояниях

опорно-двигательного аппарата, в том числе переломах костей [18].

Исследования продемонстрировали, что IL6 регулирует дифференциацию остеобластов и остеокластов, а также способствует высвобождению эпидермального фактора роста, что важно для репаративных процессов. В условиях *in vitro* было установлено, что IL6 стимулирует экспрессию остеогенных белков, таких как RUNX2 и остеокальцин, а также способствует дифференцировке остеобластов. Напротив, снижение уровня IL6 приводит к уменьшению количества костных трабекул, ухудшает способность к ремоделированию и вызывает задержку в минерализации и созревании костной мозоли [5].

Так же следует подчеркнуть, что зафиксированные значимые различия в содержании исследуемых белков носили «относительный» характер, так как регистрировались в сравнении с исследуемыми группами контроля и нормальной консолидации и не выходили за пределы референтных значений, что можно объяснить периодом исследования с момента получения травмы (60 сутки), когда сила репаративных процессов замедляется.

Таким образом, важным критерием риска нарушения консолидации будет являться носительство того или иного SNP или их сочетания, которые в свою очередь влияют на экспрессию кодируемых белков, отвечающих за репаративные процессы в костной ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Содержание OPG, IL-6, TGFβ1, EGF снижается при носительстве генотипов: -1181G/G гена *TNFRSF11B*, -174G/G гена *IL6*, -25Pro/Pro гена *TGFβ1*, -2073T/T гена *EGFR*, соответственно. Рассматриваемые SNP генов могут использоваться в персонифицированном прогнозировании замедленной консолидации у пациентов с переломами костей конечностей.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Castillo IA, Heiner JA, Meremikwu RI, Kellam J, Warner SJ. Where are we in 2022? A summary of 11,000 open tibia fractures over four decades. *Journal of orthopaedic trauma*. 2023; 37(8): e326-e334. doi: 10.1097/BOT.0000000000002602
2. Ekegren CL, Edwards ER, de Steiger R, Gabbe BJ. Incidence, costs and predictors of non-union, delayed union and mal-union following long bone fracture. *International journal of environmental research and public health*. 2018; 15(12): 2845. doi: 10.3390/ijerph15122845
3. Rupp M, Biehl C, Budak M, Thormann U, Heiss C, Alt V. Diaphyseal long bone nonunions – types, aetiology, economics, and treatment recommendations. *International*

orthopaedics. 2018; 42(2): 247-258. doi: 10.1007/s00264-017-3734-5

4. Bowers KM, Anderson DE. Delayed Union and Non-union: Current Concepts, Prevention, and Correction: A Review. *Bioengineering (Basel, Switzerland)*. 2024; 11(6): 525. doi: 10.3390/bioengineering11060525

5. Yang N, Liu Y. The role of the immune microenvironment in bone regeneration. *International journal of medical sciences*. 2021; 18(16): 3697-3707. doi: 10.7150/ijms.61080

6. Katsimbri P. The biology of normal bone remodelling. *European journal of cancer care*. 2017; 26(6). doi: 10.1111/ecc.12740

7. Старосельников А.Н. Некоторые патогенетические механизмы замедленной консолидации переломов длинных костей нижних конечностей / диссертация ... канд. мед. наук: 3.3.3 / Старосельников Артем Николаевич. Чита, 2024; 145. [Staroselnikov AN. Some pathogenetic mechanisms of delayed consolidation of fractures of long bones of the lower extremities / dissertation ... candidate of medical sciences: 3.3.3 / Staroselnikov Artem Nikolaevich. Chita, 2024; 145. (In Russ.)].

8. Azevedo Filho FA, Cotias RB, Azi ML, Teixeira AA. Reliability of the radiographic union scale in tibial fractures (RUST). *Revista brasileira de ortopedia*. 2016; 52(1): 35-39. doi: 10.1016/j.rboe.2016.05.006

9. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. Забайкальский медицинский вестник. 2020; 1: 140-150. [Mudrov VA. Statistical analysis algorithms of quantitative features in biomedical research using the SPSS software package. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2020; 1: 140-150. (In Russ.)]. doi: 10.52485/19986173_2020_1_140

10. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. Забайкальский медицинский вестник. 2020; 1: 151-163. [Mudrov VA. Statistical analysis algorithms of qualitative features in biomedical research using the SPSS software package. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2020; 1: 151-163. (In Russ.)]. doi: 10.52485/19986173_2020_1_151

11. Ono T, Takayanagi H. Osteoimmunology in bone fracture healing. *Current osteoporosis report*. 2017; 15(4): 367-375. doi: 10.1007/s11914-017-0381-0

12. Huang Z, Pei X, Graves DT. The interrelationship between diabetes, IL-17 and bone loss. *Current osteoporosis reports*. 2020; 18(1): 23-31. doi: 10.1007/s11914-020-00559-6

13. Graves DT, Ding Z, Yang Y. The impact of diabetes on periodontal diseases. *Periodontology 2000*. 2020; 82(1): 214-224. doi: 10.1111/prd.12318

14. Naot D, Wilson LC, Allgrove J, Adviento E, Piec I, Musson DS, et al. Juvenile Paget's disease with compound heterozygous mutations in *TNFRSF11B* presenting with recurrent clavicular fractures and a mild skeletal phenotype. *Bone*. 2020; 130: 115098. doi: 10.1016/j.bone.2019.115098

15. Graves DT, Alshabab A, Albiero ML, Mattos M, Corrêa JD, Chen S, et al. Osteocytes play an important role in experimental periodontitis in healthy and diabetic mice

through expression of RANKL. *Journal of clinical periodontology*. 2018; 45(3): 285-292. doi: 10.1111/jcpe.12851

16. Könnecke I, Serra A, El Khassawna T, Schlundt C, Schell H, Hauser A, et al. T and B cells participate in bone repair by infiltrating the fracture callus in a two-wave fashion. *Bone*. 2014; 64: 155-65. doi: 10.1016/j.bone.2014.03.052

17. Liu ZW, Zhang YM, Zhang LY, Zhou T, Li YY, Zhou GC, et al. Duality of Interactions Between TGF- β

and TNF- α During Tumor Formation. *Frontiers in immunology*. 2022; 12: 810286. doi: 10.3389/fimmu.2021.810286

18. Zuo T, Liu Y, Li C, Tang J, Guo K. Correlations of IL-6 and TGF- β Gene Polymorphisms and Expressions With Osteoporotic, Thoracolumbar, Vertebral Compression Fracture. *Alternative therapies in health and medicine*. 2023; 29(3): 120-126.

Сведения об авторах

Миromanов Александр Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, первый проректор, проректор по лечебной работе, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: miromanov_a@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1432-1844>

Гусев Кирилл Аркадьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: kirill.gusev.86@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3375-9956>

Старосельников Артем Николаевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: a.staroselnikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4400-0750>

Миронова Ольга Борисовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: omironova4@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1684-6249>

Миронова Наталья Анатольевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой детских инфекций, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: detinf-chita@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2109-4643>

Information about the authors

Alexander M. Miromanov – Dr. Sci. (Med.), Professor, First Vice-Rector, Vice-Rector for Medical Work, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Chita State Medical Academy; e-mail: miromanov_a@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1432-1844>

Kirill A. Gusev – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Chita State Medical Academy; e-mail: miromanov_a@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1432-1844>

Artem N. Staroselnikov – Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Traumatology and Orthopedics, Chita State Medical Academy; e-mail: a.staroselnikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4400-0750>

Olga B. Mironova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Chita State Medical Academy; e-mail: omironova4@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1684-6249>

Natalya A. Miromanova – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Children's Infections, Chita State Medical Academy; e-mail: detinf-chita@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2109-4643>