

УДК 616-06

<https://doi.org/10.52420/umj.24.6.103><https://elibrary.ru/FEROTO>

Роль генного полиморфизма коморбидной патологии в формировании осложнений при травмах костей нижних конечностей

Виталий Владимирович Савгачев[✉], Леонид Борисович Шубин

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

✉ hirurg2288@mail.ru

Аннотация

Причины и виды осложнений в травматологии и ортопедии после консервативного и хирургического лечения при наличии коморбидной патологии всегда привлекают к себе внимание специалистов. Таким образом, поставлена цель — проанализировать и систематизировать данные современной литературы о влиянии полиморфизма генов и сопутствующей патологии на развитие осложнений при лечении травм костей нижних конечностей. В ходе обзора определено, что осложнения в травматологии обусловлены как методами лечения, так и наличием у пациентов коморбидных состояний. Установлено, что полиморфизм определенных генов может оказывать влияние на процесс заживления переломов и общее течение посттравматического периода. В работе выделены гены, ассоциированные с нарушениями соединительной ткани, в т. ч. коллагенопатиями и ревматическими заболеваниями, такие как *HLA-DR4*, *HLA-DRB1*, *COL1A1* и *COL1A2*. Также рассмотрены генетические маркеры, связанные с риском развития сахарного диабета 1-го типа (*SOD2*, *GAD1*), артериальной гипертензии (*GRK*, *PLCG2*), нарушений метаболизма витамина D (*VDR*, *GC*, *CYP27B1*) и тромбоэмболических осложнений (*FGB*). Несмотря на выявление множества генов, потенциально влияющих на возникновение осложнений, мы пришли к выводу, что в настоящее время убедительные доказательства существования закономерной генетической предрасположенности отсутствуют, что требует дальнейших глубоких исследований в этом направлении.

Ключевые слова: травма костей нижних конечностей, осложнения, гены, полиморфизм, коморбидная патология

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Савгачев В. В., Шубин Л. Б. Роль генного полиморфизма коморбидной патологии в формировании осложнений при травмах костей нижних конечностей // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 6. С. 103–119. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.6.103>. EDN: <https://elibrary.ru/FEROTO>.

The Role of Gene Polymorphism of Comorbid Pathology in the Formation of Complications in Lower Limb Bone Injury

Vitaly V. Savgachev[✉], Leonid B. Shubin

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

✉ hirurg2288@mail.ru

Abstract

The causes and types of complications in traumatology and orthopedics following conservative and surgical treatment in patients with comorbid pathology consistently attract the attention of specialists in this field. Therefore, the objective was set — to analyze and systematize data from contemporary literature on the influence of gene polymorphism and comorbid pathology on the development of complications during the treatment of lower limb bone injuries. During the review, it was determined that complications in traumatology are determined by both treatment methods and the presence of comorbid conditions in patients. It has been established that the polymorphism of certain genes can have a significant impact on the fracture healing process and the overall course of the post-traumatic period. The study identifies genes associated with connective tissue disorders, including collagenopathies and rheumatic diseases, such as *HLA-DR4*, *HLA-DRB1*, *COL1A1*, and *COL1A2*. Also discussed are genetic markers linked to the risk of developing type 1 diabetes mellitus (*SOD2*, *GAD1*), arterial hypertension (*GRK*, *PLCG2*), disorders of vitamin D metabolism (*VDR*, *GC*, *CYP27B1*), and thromboembolic complications (*FGB*). Despite identifying numerous genes that could potentially influence the occurrence of complications, we concluded that to date, there is no convincing evidence of a consistent genetic predisposition, which necessitates further in-depth research in this area.

Keywords: lower limb bone injury, complications, genes, polymorphism, comorbid pathology

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

For citation: Savgachev VV, Shubin LB. The role of gene polymorphism of comorbid pathology in the formation of complications in lower limb bone injury. *Ural Medical Journal*. 2025;24(6):103–119. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.6.103>. EDN: <https://elibrary.ru/FEROTO>.

© Савгачев В. В., Шубин Л. Б., 2025

© Savgachev V. V., Shubin L. B., 2025

Список сокращений

1,25(OH)₂ D — 1,25-дигидроксивитамин D (англ. 1,25-dihydroxyvitamin D)

РА — ревматоидный артрит

СЖЭ — синдром жировой эмболии

ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии

А — аденин (англ. adenine)

АО-ASIF — рабочая группа по вопросам остеосинтеза (нем. Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen), Ассоциация по изучению внутренней фиксации (англ. Association for the Study of Internal Fixation)

APOA — семейство генов, кодирующих аполипопротеин А (англ. apolipoprotein A)

ARID4A — ген, кодирующий белок АТ-обогащенный с интерактивным доменом доменом 4А (англ. AT-rich interaction domain 4A)

BMAL1 — ген, кодирующий белок мозга и мышц 1 подобный арил-углеводородному ядерному транслокатору (англ. brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like 1)

BMP — группа генов, кодирующих костные морфогенетические белки (англ. bone morphogenetic proteins)

CDKN1B — ген, кодирующий ингибитор циклинзависимой киназы 1В (англ. cyclin-dependent kinase inhibitor 1B)

CLEC16A — ген из семейства, кодирующий белок с лектинами С-типа (англ. C-type lectin domain family 16)

COL — семейство генов, кодирующих коллагены (англ. collagen)

CTLA4 — ген, кодирующий гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (англ. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4)

CYP — семейство генов, кодирующих цитохром Р450 (англ. cytochrome P450)

DHCR7 — ген, кодирующий 7-дегидрохолестеринредуктазу (англ. 7-dehydrocholesterol reductase)

F5 — ген, кодирующий коагуляционный фактор V (англ. coagulation factor V)

FG — ген, кодирующий фибриноген (англ. fibrinogen)

G — азотистое основание гуанин (*англ.* guanine)

GAD — семейство генов, кодирующих глутаматдекарбоксилазу (*англ.* glutamate decarboxylase)

GC — ген, кодирующий белок, связывающий витамин D (*англ.* vitamin D-binding protein)

GDF — группа генов, кодирующих факторы роста и дифференцировки (*англ.* growth differentiation factors)

GRKs — семейство генов, кодирующих G-белки (*англ.* G protein-coupled receptor kinases)

HIF — семейство генов, кодирующих факторы, индуцируемые гипоксией (*англ.* hypoxia-inducible factors)

HLA — группа генов, кодирующих человеческие лейкоцитарные антигены (главный комплекс гистосовместимости, ГКГ) (*англ.* human leukocyte antigens (histocompatibility complex, MHC))

HNF — семейство генов, кодирующих ядерные факторы гепатоцитов (*англ.* hepatocyte nuclear factors)

HOX — гены семейства гомеобокс (*англ.* homeobox)

IFITM5 — ген, кодирующий интерферон-индуцируемый трансмембранный белок 5 (*англ.* interferon-induced transmembrane protein 5)

IL2RA — ген, кодирующий α -субъединицу рецептора интерлейкина 2 (*англ.* interleukin 2 receptor alpha chain)

IL6 — ген, кодирующий интерлейкин 6 (*англ.* interleukin 6)

ITG — семейство генов, кодирующих интегрины (*англ.* integrins)

ITPR3 — ген, кодирующий рецептор инозитол-1,4,5-трифосфата, тип 3 (*англ.* inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, type 3)

MAPK — семейство генов, кодирующих митоген-активируемые протеинкиназы (*англ.* mitogen-activated protein kinase)

MSR1 — ген, кодирующий метионин-синтаза-редуктазу 1 (*англ.* methionine synthase reductase 1)

NOS3 — ген, кодирующий синтазу оксида азота 3 (*англ.* nitric oxide synthase 3)

pH — водородный показатель (*лат.* pondus Hydrogenii)

PLCG2 — ген, кодирующий фосфолипазу C гамма 2 (*англ.* phospholipase C gamma 2)

PROC, PROS — гены, кодирующие белки C и S (*англ.* proteins C, S)

SIRT3 — ген, кодирующий сиртуин 3 (*англ.* sirtuin 3)

SOD2 — ген, кодирующий супероксиддисмутаза 2 (*англ.* superoxide dismutase 2)

TGFbeta — группа генов, кодирующих трансформирующий фактор роста бета (*англ.* transforming growth factor beta)

TNFA — ген, кодирующий фактор некроза опухоли альфа (*англ.* tumor necrosis factor alpha)

VDR — ген, кодирующий рецептор витамина D (*англ.* vitamin D receptor)

VEGFA — ген, кодирующий фактор роста эндотелия сосудов (*англ.* vascular endothelial growth factor)

Введение

Прогноз по восстановлению здоровья и трудоспособности человека после перелома голени зависит от его вида. Наиболее благоприятными являются экстраартикулярные переломы. Для их лечения могут применяться как консервативные методы (гипсовая повязка, ортез, закрытая репозиция), так и хирургические методы (открытая репозиция, различные способы остеосинтеза: накостный, внеочаговый с помощью аппаратов внешней фиксации, остеосинтез винтами, интрамедуллярный остеосинтез) [1]. В зависимости от определения переломов других типов лечение также может быть консервативным или хирургическим, за исключением 3-го типа переломов (типа C) по классификации АО-ASIF¹, при которых хирургическое лечение является обязательным, а консервативное дополнительным.

¹ АО-ASIF — рабочая группа по вопросам остеосинтеза (*нем.* Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen), Ассоциация по изучению внутренней фиксации (*англ.* Association for the Study of Internal Fixation).

Переломы костей голени являются сложными травмами, которые могут привести к различным последствиям для здоровья и качества жизни пациента. Факторы, влияющие на исход лечения, включают в себя степень повреждения кости и мягких тканей, тип перелома, наличие сопутствующих заболеваний, метод лечения (консервативный или оперативный), а также ход посттравматического периода и возможность развития осложнений [2]. Осложнения могут быть связаны с инфекцией в месте перелома (остеомиелитом), замедленным сращением костей, деформацией или нестабильностью конечности и другими проблемами. Существует гипотеза, что некоторые из этих осложнений могут иметь генетическую предрасположенность, т. е. зависеть от наследственных особенностей организма пациента [3]. Однако эта область медицины еще недостаточно изучена и требует большего количества научных исследований.

На основании вышесказанного поставлена цель — проанализировать и систематизировать данные современной литературы о влиянии полиморфизма генов и сопутствующей патологии на развитие осложнений при лечении травм костей нижних конечностей

Материалы и методы

Для анализа современных данных о влиянии генетических факторов на развитие осложнений у больных с переломами костей нижних конечностей выполнен поиск научной литературы в электронных базах PubMed и eLibrary.ru — без ограничений в отношении типа участников (возрастные и половые характеристики), дизайна и результатов исследований. В качестве ключевых слов использованы «осложнения», «ген», «полиморфизм», «факторы риска», «травма голени» (*англ.* complications, gene, polymorphism, risk factors, shin injury).

Сначала каждые заголовок и аннотация проверены на потенциальную релевантность цели проводимого обзора. Критерий включения — статьи, в которых описываются генетические полиморфизмы, влияющие на течение костнотравматической патологии, т. ч. формирование осложнений. Особое внимание уделялось работам, посвященным изучению генетического профиля пациентов с осложнениями после лечения переломов голени. В обзор включено 63 (18 отечественных и 45 зарубежных) источника, отвечающих критериям отбора. Далее работы проанализированы, извлечены следующие данные: авторы и год публикации исследования, нозологическая форма, состав групп, распространенность и встречаемость изучаемой патологии.

Результаты и обсуждение

На основании изучения различных источников выявлены разнообразные методы исследования генетической предрасположенности к осложнениям в послеоперационном периоде при переломах костей нижних конечностей. Рассмотрены и сопоставлены позиции и подходы травматологов-ортопедов из разных регионов России и других стран.

Для анализа литературных источников проведен поиск генов, которые могут иметь несколько функций или влиять на различные процессы и характеристики. Выделены основные факторы, которые способствуют правильному и своевременному заживлению перелома: возраст, активность пациента, уровень питания, гормональный фон (гормон роста, кортикостероиды (микрососудистый остеонекроз), другие гормоны (тиреотропный, трийодтиронин, тироксин, эстроген, андроген, кальцитонин, паратиреоидный гормон, простатгландины)), сопутствующие заболевания (диабет, анемия, тромбофилия, невропатии, *tabes dorsalis* (спинная сухотка)), применение лекарственных препаратов (нестероидных проти-

вовоспалительных средств, антикоагулянтов, фактора XIII, блокаторов кальциевых каналов, комбинированных оральных контрацептивов у женщин, верапамила, цитотоксинов, дифосфонатов, фенитоина, фторида натрия, тетрациклина), вредные привычки (курение, алкоголь), а также генетические заболевания (предрасположенность), нарушающие рост и развитие опорно-двигательного аппарата, аутоиммунные заболевания [4, 5].

Среди генетических факторов, определяющих успешность заживления переломов, особое место занимают полиморфизмы определенных генов, отвечающих как за формирование костной ткани, так и контроль иммунных и восстановительных процессов. Например, важную роль играют гены *HOX*¹, которые регулируют активность взрослых стволовых клеток в перисте — наружном слое кости. В исследованиях показано, что активация гена *HOXA10* может увеличить способность костной ткани к регенерации у стареющих особей животных на 32,5 % [6]. Снижение запасов и функциональности стволовых клеток с возрастом рассматривается одной из главных причин ухудшения регенераторного потенциала в пожилом возрасте.

Имеются и другие генетические регуляторы, влияющие на минеральную плотность ткани и предрасположенность к остеопорозу, — все это повышает риск переломов и затрудняет их заживление. Оценка индивидуального генетического риска ныне используется для прогнозирования осложнений и индивидуализации терапии.

В процессе репарации большое значение имеют сигнальные белки, такие как костные морфогенетические белки (*англ. bone morphogenetic proteins, BMP*), трансформирующий фактор роста бета (*англ. transforming growth factor beta, TGFbeta*), а также цитокины и факторы, индуцирующие ангиогенез и остеогенез [7]. На разных этапах заживления отмечается специфическая экспрессия различных сигналов: в первые часы после травмы активизируются *BMP2* и *GDF8*²; на стадии формирования хряща — *COL2A1*³ и *GDF5, TGFB2, TGFB3*; далее экспрессируются *BMP3, BMP4, BMP7* и *BMP8*, способствуя ремоделированию костного матрикса.

Генетическая основа играет свою роль в комплексе с физиологическими и внешними факторами, среди которых выделяют возраст, гормональный статус, уровень метаболизма и наличие различных болезней. Например, на эффективность остеогенеза влияет гормональный фон, включая уровень гормона роста, тиреоидных гормонов, эстрогенов и андрогенов, а также работу паратиреоидного гормона и простагландинов [8].

Коморбидная патология, к которой относятся сахарный диабет, анемия, тромбофилии и хронические заболевания нервной системы, также представляет собой риск нарушения регенерации. В современной литературе отмечается, что сахарный диабет приводит к ухудшению микроциркуляции и нарушению функций остеобластов, анемия снижает кислородоснабжение тканей, а коагулопатии, в т. ч. тромбофилии, могут вызывать локальные микроинфаркты и некрозы в зоне перелома [9].

Медикаментозное воздействие, безусловно, оказывает вес на течение травмы. Некоторые лекарственные препараты способны негативно влиять на консолидацию кости. В частности, нестероидные противовоспалительные средства, антикоагулянты, бисфосфонаты, цитотоксины и определенные противосудорожные лекарства могут тормозить процессы остеогенеза и вызывать замедление формирования костной мозоли [10].

Кроме этого, среди женщин репродуктивного возраста прием комбинированных оральных контрацептивов нередко ассоциируется со снижением плотности костной ткани,

¹ *HOX* — гены семейства гомеобокс (*англ. homeobox*).

² *GDF* — группа генов, кодирующих факторы роста и дифференцировки (*англ. growth differentiation factors*).

³ *COL* — семейство генов, кодирующих коллагены (*англ. collagen*).

особенно при длительном использовании. Применение гормональных препаратов (кортикостероидов) может индуцировать остеонекроз мелких сосудов, дополнительно усложняя процесс заживления [11].

Аутоиммунные болезни и другие болезни иммунной системы, такие как ревматоидный артрит (РА), могут ухудшить шансы на успешное сращение перелома. Воспалительные цитокины способны разрушить эрективные структуры костной мозоли, нарушить матрикс и замедлить дифференцировку остеобластов, что в конечном итоге увеличивает вероятность несостоятельности сращения [11].

Только углубленное понимание взаимодействия генетических, клеточных и внешних факторов, влияющих на остеогенез, открывает новые терапевтические перспективы. Инженерия тканей, стволовые клетки и биоматериалы становятся неотъемлемой частью регенеративной медицины. Появление новых маркеров и методов диагностики позволяет индивидуализировать подход, прогнозировать риск осложнений, корректировать лечение в зависимости от выявленных особенностей, комбинируя медикаментозное, хирургическое и регенеративное вмешательство для оптимизации процесса заживления.

Таким образом, заживление переломов представляет собой интегративный процесс, в котором участвует множество факторов — от генетических особенностей и молекулярных сигналов до образа жизни и специфики медикаментозной терапии. Прогресс современной ортопедии базируется на комплексном подходе и все большей персонализации лечения, позволяющей учитывать индивидуальный профиль пациента и совершенствовать результаты терапии.

В литературе описаны различные гены, которые могут оказывать влияние на процессы костного заживления и регенерации послеоперационных тканей. Среди них можно выделить несколько групп:

- 1) ассоциированные с риском развития остеонекроза: *CYP3A*, *VEGFA* [10], семейство генов *APOA*, *COL2A1*, *NOS3*, *CYP2C8*¹ [11, 13];
- 2) способствующие стимуляции остеогенеза: семейство генов *HIF*, *COL1A1*, *IFITM5*² [13];
- 3) связанные с тромбозом легочной артерии (ТЭЛА): *GRK5*, *ARID4A*, *PLCG2*³ [14];
- 4) ответственные за наследственные нарушения соединительной ткани: *COL1A1*, *COL1A2*, *COL2A1* [13, 16];
- 5) участвующие в патогенезе сахарного диабета 1-го типа: *GAD1*, *GAD2*, *CTLA4*, *IL2RA*, *CLEC16A*, *HLA-DQA1* [17, 18], *ITPR3*⁴;

¹ *CYP* — семейство генов, кодирующих цитохром Р450 (англ. cytochrome P450). *VEGFA* — ген, кодирующий фактор роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor). *APOA* — семейство генов, кодирующих аполипопротеин А (англ. apolipoprotein A). *NOS3* — ген, кодирующий синтазу оксида азота 3 (англ. nitric oxide synthase 3).

² *HIF* — семейство генов, кодирующих факторы, индуцируемые гипоксией (англ. hypoxia-inducible factors). *IFITM5* — ген, кодирующий интерферон-индуцируемый трансмембранный белок 5 (англ. interferon-induced transmembrane protein 5).

³ *GRK* — семейство генов, кодирующих G-белки (англ. G protein-coupled receptor kinases). *ARID4A* — ген, кодирующий белок АТ-обогащенный с интерактивным доменом 4А (англ. AT-rich interaction domain 4A). *PLCG2* — ген, кодирующий фосфолипазу С гамма 2 (англ. phospholipase C gamma 2).

⁴ *GAD* — семейство генов, кодирующих глутаматдекарбоксилазу (англ. glutamate decarboxylase). *CTLA4* — ген, кодирующий гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (англ. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4). *IL2RA* — ген, кодирующий α-субъединицу рецептора интерлейкина 2 (англ. interleukin 2 receptor alpha chain). *CLEC16A* — ген из семейства, кодирующий белок с лектинами С-типа (англ. C-type lectin domain family 16). *HLA* — группа генов, кодирующих человеческие лейкоцитарные антигены (главный комплекс гистосовместимости, ГКГ) (англ. human leukocyte antigens (histocompatibility complex, MHC)). *ITPR3* — ген, кодирующий рецептор инозитол-1,4,5-трифосфата, тип 3 (англ. inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, type 3).

- 6) ассоциированные с сахарным диабетом 2-го типа: *HNF4A*, *HNF1A*, *CDKN1B*¹ [18, 20];
- 7) имеющие отношение к жировой эмболии: *VEGFA*, *VEGFC*, *VEGFD*, *VEGFE*, *APOA1*, *APOA2* [11];
- 8) связанные с тромбофилией мутация генов: *F5*, *FGB*, *ITGA2* [21], *ITGB3*, *MSR1*, *NOS3*, *PROC*, *PROS*² [22];
- 9) РА (ревматологические заболевания): *HLA-DRB4* [23], *HLA-DRB1* [24], *TNFA* [25], *HLA-DQB1* [26].

Некоторые группы генов, которые связаны с различными заболеваниями, также могут влиять на риск возникновения осложнений после перелома. Среди таких осложнений можно назвать сахарный диабет 1-го и 2-го типов, ревматические заболевания, тромбофилии (венозные тромбозы, ТЭЛА в анамнезе), остеопороз, а также нарушения образования костной ткани из-за соматических заболеваний или врожденных дефектов ферментов, участвующих в этом процессе [27, 28].

В работе Г. В. Порядина и др. [29] показано, что гены *VEGFA* и *IFITM5*, а также их различные варианты участвуют в процессах регенерации разных типов тканей, в т. ч. костной при переломах, способствуя их заживлению. Аналогичные результаты получены японскими травматологами-ортопедами, которые провели ретроспективный анализ 130 пациентов с переломами голени и определили наличие у них указанных генов. Особое внимание было уделено гену *IFITM5*, который имеет множество функций, в т. ч. влияет на созревание костной ткани.

Помимо генов, ответственных за остеогенез, существуют генетические маркеры, которые связаны с предрасположенностью к различным соматическим заболеваниям. В настоящей работе рассмотрены соматические заболевания, которые могут оказывать влияние на развитие посттравматических осложнений: сахарный диабет 1-го и 2-го типов, разные коагулопатии (гемофилии, повышенное тромбообразование), РА, наследственные заболевания соединительной ткани [19].

Сахарный диабет 1-го и 2-го типов приводит к дистрофии и дегенерации микрососудов и нервных волокон, которые пронизывают все органы и ткани, включая кости. Из-за сужения и гибели этих структур нарушается питание и функционирование костной ткани. Кроме того, при сахарном диабете в костях скапливаются кислые метаболиты (лактат и пируват), вызывающие ацидоз. Снижение рН³ влияет на активность ферментов, которые начинают разрушать собственные клетки и матрицу костной ткани. Эти процессы особенно выражены у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов. У них затруднено заживление переломов и ран, часто возникают гнойные осложнения, такие как остеомиелит, особенно после имплантации металлических конструкций [30, 31].

Влияние сахарного диабета на посттравматический период и остеогенез изучалось разными исследователями. Оказалось, что наличие гена *SOD2*⁴ в геноме человека повышает риск развития сахарного диабета (в основном 1-го типа), но также способствует формиро-

¹ *HIF* — семейство генов, кодирующих факторы, индуцируемые гипоксией (англ. hypoxia-inducible factors). *IFITM5* — ген, кодирующий интерферон-индуцируемый трансмембранный белок 5 (англ. interferon-induced transmembrane protein 5).

² *F5* — ген, кодирующий коагуляционный фактор V (англ. coagulation factor V). *FG* — ген, кодирующий фибриноген (англ. fibrinogen). *ITG* — семейство генов, кодирующих интегрины (англ. integrins). *MSR1* — ген, кодирующий метионин-синтаза-редуктазу 1 (англ. methionine synthase reductase 1). *PROC*, *PROS* — гены, кодирующие белки C и S (англ. proteins C, S).

³ рН — водородный показатель (лат. pondus Hydrogenii).

⁴ *SOD2* — ген, кодирующий супероксиддисмутазу 2 (англ. superoxide dismutase 2).

ванию костной ткани. Эту гипотезу пытались подтвердить китайские ученые. В процессе дифференциации клеток происходят метаболические перестройки, в которых ключевую роль могут играть митохондрии — органеллы, ответственные за множество витальных метаболических процессов. В своей работе авторы изучали влияние *SIRT3*-зависимого¹ митохондриального стресса на дифференциацию остеобластов и образование костной ткани. Исследователи показали, что как в клеточной линии MC3T3-E1, так и первичных кальварных остеобластах во время дифференциации происходило интенсивное формирование митохондрий и суперкомплексов, что приводило к повышению синтеза аденозинтрифосфата и снижению уровня митохондриального стресса. Подавление митохондриальной функции или усиление генерации супероксида митохондриями сильно ингибировало дифференциацию остеобластов. Ученые также обнаружили, что во время дифференциации специфически индуцировалась *SOD2* для защиты от избыточного окисления митохондриальных белков и супероксида, а экспрессия *SIRT3* повышалась для активации *SOD2* путем деацетилирования K68 [32]. Кроме того, мыши с нокаутом *SOD2* имели выраженный остеопороз, связанный с нарушением функции остеобластов, в то время как переэкспрессия *SOD2* способствовала дифференциации первичных остеобластов. На основании этих данных высказано предположение, что *SOD2* является необходимым регулятором митохондриального стресса и имеет важное значение для дифференциации остеобластов и формирования костной ткани [33]. Эти выводы подтверждают гипотезу о прямой связи гена *SOD2* с образованием костной ткани и указывают на негативные последствия его дефицита или слабой экспрессии для правильного срастания и формирования костей голени.

Л. Лав-Грегори и М. А. Пермутт (англ. L. Love-Gregory et M. A. Permutt) обнаружили, что ген *HNF4A* ассоциирован с развитием сахарного диабета, в основном 2-го типа [20]. Для оценки влияния этого гена на течение переломов костей голени проведен анализ 52 пациентов, лечившихся в травматологическом отделении с января 2006 г. по январь 2007 г. Из них 38 человек страдали сахарным диабетом 2-го типа в разной степени. У 29/38 пациентов наблюдались осложнения после перелома, такие как замедленная консолидация, гнойный процесс в ране, миграция и гнойное воспаление пластины, деформация кости при консолидации. После проведения генетического анализа выяснилось, что у 23/29 пациентов с осложнениями присутствовал ген *HNF4A*, а у 6/29 человек он отсутствовал. На основании этих данных предположено, что ген *HNF4A* может способствовать развитию сахарного диабета под воздействием некоторых факторов окружающей среды и негативно влиять на посттравматический процесс.

По результатам анализа литературы, мы выяснили, что многие исследователи изучали гены *CYP27B1* и *CLEC16A*. Ген *CYP27B1* кодирует фермент, участвующий в метаболизме витамина D, который связан с развитием и формированием костной ткани, а также нарушен при сахарном диабете [35].

Генетические полиморфизмы влияют на индивидуальную эффективность витамина D и определяют биологический ответ организма на его поступление с пищей или в составе препаратов [36]. Ядром влияния служат вариации в генах, регулирующих метаболизм витамина D, его транспортировку, рецепторное взаимодействие и превращение в активные формы.

Ж. Ян и др. (англ. R. Yang et al.) исследовали влияние витамина D на костную ткань. Они изучали, может ли 1,25-дигидроксивитамин D (англ. 1,25-dihydroxyvitamin D, 1,25(OH)₂D)

¹ *SIRT3* — ген, кодирующий сиртуин 3 (англ. sirtuin 3).

оказывать антиостеопорозное действие через механизмы противодействия старению, анализируя костный фенотип при дефиците $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ из-за делеции фермента 25-гидрокси-витамин D 1-альфа-гидроксилазы. Ученые обнаружили, что дефицит $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ускорял потерю костной массы с возрастом, подавляя костеобразование остеобластами и стимулируя резорбцию кости остеокластами. Добавление экзогенного $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ исправляло остеопоротический фенотип, вызванный дефицитом $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ или естественным старением. Они также показали, что делеция *p16* улучшала остеопоротический фенотип, вызванный дефицитом $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Из этого исследования следует, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ предотвращает остеопороз, связанный со старением, стимулируя деление и остеогенез клеток и подавляя их старение, а также стимулируя формирование остеобластической кости и подавляя старение остецитов и резорбцию кости остеокластами [37].

Так, в литературе описаны гены, которые влияют на метаболизм витамина D: *VDR*, *GC*, *CYP27B1*, *CYP2R1*, *DHCR7*¹. Полиморфизмы в гене *VDR* определяют чувствительность клеточных рецепторов, т.е. насколько полноценно витамин D реализует свои биологические эффекты [38]. Например, распространенные полиморфизмы *BsmI* (rs1544410), *FokI* (rs2228570), *ApaI*, *TaqI* могут приводить к пониженной экспрессии или функциональности рецептора.

Полиморфизмы гена *GC*, такие как rs2282679, влияют на биодоступность витамина D: варианты гаплотипов могут снижать связывание 25-гидроксиголекальциферола, что приводит к дефициту витамина D. Аналогично вариации в *CYP2R1* и *DHCR7* могут менять скорость и эффективность превращения D_3 в активные метаболиты.

На практике у лиц с неблагоприятными полиморфизмами *VDR* витамин D может хуже усваиваться клетками и не запускать типичные гормональные эффекты даже при достаточном уровне в крови — в таких случаях стандартные профилактические дозы оказываются неэффективными. Это объясняет феномен так называемого функционального дефицита: биохимически уровень витамина D нормален, а клинические проявления его недостатка (мышечная слабость, остеопения, замедленное сращение костей, иммунные нарушения) сохраняются [39].

Возможность выполнения генотипирования полиморфизмов позволяет выделять группы риска людей, которым могут быть необходимы скорректированные (часто повышенные) дозы витамина D, а иногда и подбор активных форм (альфакальцидола, кальцитриола), минуя этапы активации в организме. Именно персонифицированный подход с учетом генетических особенностей полиморфизмов *VDR*, *GC*, *CYP27B1* и других генов метаболизма витаминов и гормонов, в т.ч. витамина D, может повысить эффективность и безопасность витаминной терапии [40].

Другим из наиболее опасных осложнений в посттравматическом периоде является тромбообразование, связанное с гиперкоагуляцией. Это осложнение обусловлено тем, что после операции или при консервативном лечении пациенты длительно находятся в положении лежа. В результате этого «мышечная помпа» нижних конечностей не работает должным образом [41, 42]. Кровоток из нижних конечностей замедляется, происходят застой крови и активация процесса тромбообразования. Переломы костей голени сопровождаются кровопотерей различной степени, которая влияет на свойства крови, увеличивая ее вязкость

¹ *VDR* — ген, кодирующий рецептор витамина D (англ. vitamin D receptor). *GC* — ген, кодирующий белок, связывающий витамин D (англ. vitamin D-binding protein). *DHCR7* — ген, кодирующий 7-дегидрохолестеринредуктазу (англ. 7-dehydrocholesterol reductase).

и склонность к свертыванию. Это способствует образованию тромбов в венах нижних конечностей, которые легко отделяются от сосудистой стенки и перемещаются по кровотоку до легочной артерии. Такое осложнение называется ТЭЛА и представляет угрозу жизни пациента, требуя срочного лечения. Тромбы могут образовываться в разных отделах венозной системы нижних конечностей: венах голени, голенно-подколенном, бедренном, бедренно-подвздошном и подвздошно-кавальном сегментах. Поверхностные вены нижних конечностей (*лат. vena saphena magna*) также подвержены тромбозу, особенно при наличии варикозного расширения вен.

Некоторые причины тромбообразования и ТЭЛА могут быть связаны с генетическими факторами. Этим вопросом занимаются многие исследователи, которые изучают роль генов *GRK5*, *PLCG2*, *ARID4A* в этих процессах. Ген *GRK5* имеет полиморфизмы, которые могут влиять на функцию сердечно-сосудистой и нервной систем. Этот ген кодирует ферменты, которые влияют на тромбообразование, активируя тромбоциты — клетки, ответственные за гемостаз. Когда ферменты стимулируют тромбоциты, они склеиваются между собой и образуют тромбоцитарную пробку, на которую накладываются фибриноген и другие факторы свертывания крови. Таким образом, внутри сосуда формируется устойчивый тромб. Часто эти тромбы не крепко прикреплены к стенке вены и могут оторваться при движении или воздействии на ногу. Это может привести к тому, что тромб попадет в легочную артерию и вызовет ее эмболию, которая может быть смертельной [35, 43].

Процесс коагуляции крови осуществляется через сложную каскадную реакцию плазменных белков, известных как факторы свертывания крови, на фосфолипидных мембранах. Всего существует 12 факторов свертывания крови (обозначаются римскими цифрами), которые необходимы для образования фибрина — конечного продукта свертывания крови. V фактор играет ключевую роль в свертывающей системе крови. Активированный V фактор образует комплекс с фактором Ха на фосфолипидной поверхности, который ускоряет превращение протромбина в тромбин. Тромбин — это фермент, который катализирует полимеризацию фибрина из FG. Протромбиназный комплекс отделяет пептидные фрагменты от молекулы протромбина, активируя его. Фактор Ха является активным компонентом протромбиназного комплекса, но без V фактора эта реакция идет очень медленно [43, 44]. Ген *F5* кодирует белок фактор Лейдена (F5). Ген *F5* расположен на длинном плече 1 хромосомы — 1q23. Полиморфизм 1691 G->A (R506Q) гена *F5* связан с заменой нуклеотида гуанина (*англ. guanine, G*) на аденин (*англ. adenine, A*) в позиции 1691 (экзон 10), что приводит к субституции аргинина на глутамин. Эта замена аминокислоты делает активную форму фактора Лейдена устойчивой к расщеплению активированным протеином С — естественным антикоагулянтом. Лейденская мутация — это генетическое изменение V фактора, которое делает его активированную форму менее чувствительной к инактивации активированным протеином С. Это нарушает баланс между коагуляцией и фибринолизом и способствует гиперкоагуляции (повышенной свертываемости) крови. У лиц с гетерозиготным носительством этой мутации риск тромбообразования увеличивается в 3–7 раз, а у гомозигот — 80–100 раз. Риск тромбообразования может дополнительно повышаться при воздействии различных факторов, таких как замедление кровотока, повреждение сосудистой стенки и активация свертывания, хирургические операции, длительное неподвижное состояние, травмы, тяжелые воспалительные процессы, опухолевые заболевания и др. Профессиональные спортсмены подвергаются постоянному физическому стрессу, который также может спровоцировать развитие венозных заболеваний. Беременность также является фактором риска для тромбозов [15, 45].

Синдром жировой эмболии (СЖЭ) — серьезное осложнение, которое может развиваться у пострадавших с переломами костей голени. Генетические полиморфизмы также играют роль в формировании индивидуальной предрасположенности к развитию СЖЭ после тяжелой травмы, однако эта тема изучена недостаточно глубоко [46]. В найденных исследованиях указывается, что не все пациенты с массивными переломами или политравмой сталкиваются с развитием клинически выраженного СЖЭ, несмотря на одинаковую степень механического повреждения тканей. Это свидетельствует о наличии индивидуальных, в т. ч. генетических, факторов риска [47]. Для понимания вспомним механизмы формирования СЖЭ, когда жировые глобулы, выделившиеся из костного мозга и жировой ткани, при попадании в кровоток в случае травмы длинных костей могут вызывать закупорку сосудов (в первую очередь легочных), провоцировать гипоксию, воспалительный процесс в нервной системе, расстройства микроциркуляции. Однако далеко не у всех пострадавших развивается классическая триада симптомов: дыхательные расстройства, неврологические проявления и петехиальная сыпь. Причиной этого может быть ген, кодирующий интерлейкин 6 (*англ.* interleukin 6, *IL6*). *IL6* — ключевой провоспалительный цитокин, играющий роль медиатора в начале и развитии системной воспалительной реакции, которая сопровождает поступление жировых глобул в кровоток [42]. Полиморфизмы в гене *IL6* связаны с измененной экспрессией интерлейкина и могут приводить к различной выраженности воспалительного ответа. У пациентов с определенными вариантами гена *IL6* наблюдается склонность к нарушениям жирового обмена, что повышает риск выраженных клинических проявлений СЖЭ. Эти полиморфизмы могут влиять и на интенсивность выработки цитокина *IL6* после травмы, модулируя тяжесть воспаления, степень повреждения легких и выраженность гипоксии. В результате наличие определенных аллелей (например, связанных с высокой продукцией цитокина) повышает вероятность развития синдрома в ответ на травматическую эмболизацию жировыми глобулами. Для СЖЭ нет специфических диагностических методов, поэтому его выявление затруднено. Кроме того, у больных часто имеются другие тяжелые травмы, требующие сложного лечения [47]. Безусловно, истинной причиной СЖЭ может быть нарушение жирового обмена в организме, связанное с повышенным энергетическим расходом после травмы, но также и с ее лечением (недостаточной иммобилизацией, обезболиванием, операцией, интенсивной терапией). Возможно, ранняя идентификация пациентов с генетической предрасположенностью к формированию тяжелого СЖЭ позволит разработать новые алгоритмы предикции риска, индивидуализировать подходы к профилактике и терапии [48]. Например, пациентам с наличием высокорисковых полиморфизмов гена *IL6* может потребоваться интенсивное наблюдение, своевременное профилактическое введение антицитокиновых препаратов или других противовоспалительных средств в ранние сроки после травмы [49].

Ревматические заболевания являются серьезной проблемой для здоровья населения в разных странах, включая Россию, и признаны медицинским сообществом как факторы риска развития тяжелых хронических сопутствующих состояний. Одним из наиболее распространенных коморбидных состояний при ревматических заболеваниях является остеопороз. Переломы, связанные с остеопорозом, могут стать одним из наиболее серьезных осложнений для этих пациентов, что, несомненно, сказывается на качестве жизни. В ряде работ указывается возраст от 50 до 79 лет мужчин и женщин, имеющих остеопороз как основное заболевание, которое привело к остеопорозным переломам. Время от начала заболевания до 1-го перелома было различным. В одном из исследований показан высокий

риск переломов по инструменту FRAX (Osteoporosis Research Ltd, Великобритания) для пациентов с воспалительными ревматическими заболеваниями [37, 50]. Остеопоротические переломы снижают качество жизни пациентов, приводят к инвалидности и увеличивают смертность. В еще одном исследовании обнаружено, что пациенты с воспалительными ревматическими заболеваниями часто страдают от переломов: у каждого второго был перелом в анамнезе, а у каждого третьего — повторные переломы. Эта работа демонстрирует высокую корреляцию между ревматическими заболеваниями и переломами скелета [51].

РА — это мультифакторное заболевание со сложным наследственным механизмом, в котором участвуют гены *HLA* (ГКГ II класса) и гены цитокинов. Одними из важных задач современной медицины являются раннее выявление и профилактика аутоиммунных заболеваний, в число которых входит РА. Среди генетических факторов, связанных с риском развития РА, наибольшее значение имеет семейство генов *HLA* [18]. Среди генов *HLA* (ГКГ II класса) наиболее значимыми для клинической практики являются 3 гена: *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1*. На сегодня установлена ассоциация РА с определенными генными семействами, в особенности с *HLA-DRB1*, кодирующими общий эпитоп. Известно также, что ген *TNFA*¹, определяющий структуру TNF-альфа, имеет полиморфизм, который влияет на уровень экспрессии и степень воспалительных реакций у пациентов. В работе Д. С. Сташкевича и др. представлено ретроспективное исследование иммуногенетического компонента РА в популяции [23]. Генотипирование *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1* выполнено методом полимеразной цепной реакции с сиквенс-специфическими праймерами с использованием наборов Protrans (Protrans GmbH, Германия). Результаты детектировались методом горизонтального электрофореза в геле с визуализацией данных в проходящем ультрафиолетовом свете. В группе больных выявлен повышенный уровень и достоверные показатели сцепления гаплотипа *TNFA* — *HLA-DQA1*. Носительство этого гаплотипа увеличивает вероятность наследственной предрасположенности к РА [52]. По результатам работы сделан вывод, что указанные выше гены имеют прямую связь с возникновением РА, а также их экспрессия усугубляет течение РА.

В обзоре, выполненном И. Цзэ и др. (англ. Y. Ze et al.), рассматриваются ключевые сигнальные пути, через которые циркадный ген *Bmal1*² влияет на метаболические процессы в костной и хрящевой тканях. Работа включает в себя анализ регуляторов, контролирующих экспрессию *Bmal1*, а также описание существующих нокаутных моделей мышей и их проявлений на фенотипическом уровне [53]. Авторы подчеркивают важность *Bmal1* в процессах формирования, восстановления и поддержания гомеостаза костей и хрящей, действуя на различных этапах развития клеток — от мезенхимальных стволовых до остецитов и хондроцитов. Нарушения в регуляции этого гена или его удаление могут приводить к снижению костной плотности, уменьшению числа остеобластов, дегенеративным изменениям хрящевой ткани и ускоренному старению [54]. В исследованиях также выявлено участие *Bmal1* в многочисленных сигнальных путях, таких как Wnt, TGF-beta/BMP, MAPK³, hedgehog и других, которые взаимосвязаны и формируют сложную регуляторную сеть [55]. Особенность работы *BMAL1* проявляется в его клеточно- и тканеспецифичной активности, а также координации локальных и системных циркадных ритмов.

¹ *TNFA* — ген, кодирующий фактор некроза опухоли альфа (англ. tumor necrosis factor alpha).

² *BMAL1* — ген, кодирующий белок мозга и мышц 1 подобный арил-углеводородному ядерному транслокатору (англ. brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like 1).

³ *MAPK* — семейство генов, кодирующих митоген-активируемые протеинкиназы (англ. mitogen-activated protein kinase).

Помимо рассмотрения основных механизмов действия ряд авторов выделяет возможность коррекции генетических особенностей, в т.ч. мутаций, для лечения и профилактики заболеваний костно-хрящевой системы, связанных с нарушениями циркадного ритма [56–58]. Также в литературе встречаются интересные обсуждения перспективных направлений будущих исследований, направленных на уточнение молекулярных мишеней и механизмов функционирования генов в рамках остеогенеза и ангиогенеза после различных травм [59–61].

По мнению многих исследователей, количество генов, чья экспрессия может способствовать развитию разных осложнений, связанных с переломом и его лечением, может достигать тысячи вариаций, соответственно, их одномоментный учет для предупреждения осложнений на современном уровне развития диагностики является неосуществимым [62, 63].

Заключение

После анализа источников по вопросу генетической предрасположенности к различным патологиям, включая соматические заболевания, можно выделить несколько общих закономерностей. Прежде всего стоит отметить, что информация по рассматриваемой проблеме ограничена, что свидетельствует о недостаточном внимании к этой теме со стороны научного сообщества по разным причинам. Существует множество генов, которые определяют те или иные характеристики организма и могут способствовать развитию заболеваний, но подтверждающих эти данные публикаций очень мало. Эту тему необходимо изучать более глубоко, т.к., зная, какие гены у пациента могут привести к тому или иному осложнению, мы можем заранее предсказать возможные риски и назначить такие методы лечения, которые будут предотвращать развитие того или иного осложнения.

При сравнении как зарубежной, так и отечественной литературы по указанной теме можно обнаружить общие выводы, к которым пришли ученые. Как российские, так и иностранные исследователи согласны, что основные осложнения, которые могут возникнуть у пациентов с травматологической патологией, связаны как с методом лечения (консервативным или хирургическим), так и самой травмой. К осложнениям, связанным с хирургическим лечением, относятся воспаление в области операционной раны, недостаточная фиксация или миграция пластин при остеосинтезе, замедленная консолидация, вторичное смещение отломков, неправильное сращение перелома, компартмент-синдром, тромбозы. Осложнения, которые могут возникнуть при консервативном лечении переломов: воспаление в области перелома, замедленная консолидация, недостаточная фиксация гипсовой повязкой, компартмент-синдром, тромбозы. Все эти осложнения серьезно нарушают процессы регенерации костной ткани и мешают правильному и полному заживлению перелома, могут быть вызваны различными факторами или сопутствующими заболеваниями. Сахарный диабет может привести к серьезным осложнениям, таким как гнойное воспаление послеоперационной раны или тромбоз вен нижних конечностей.

Существуют генетические факторы, которые влияют на риск развития различных заболеваний и осложнений в посттравматическом периоде. Некоторые гены имеют полиморфизм, который определяет их разностороннее действие на разные процессы, происходящие как в костной ткани при заживлении перелома, так и организме в целом. Например, гены *IFITM5* и *VEGFA* способствуют нормальному остеогенезу и консолидации перелома, но ген *VEGFA* также увеличивает вероятность СЖЭ у пациентов с травмой костей голени. Гены *SOD2*, *GAD1*, *GAD2* ассоциированы с повышенным риском сахарного диабета обоих типов, а гены *CYB27B1* и *CLEC16A* — с сахарным диабетом 1-го типа. Гены *GRK*,

PLCG2, *ARID4A* указывают на склонность к тромбообразованию, которая может привести к ТЭЛА. Гены *VDR*, *GC*, *CYP27B1*, *CYP2R1*, *DHCR7* и их полиморфизмы имеют мощное воздействие на метаболизм витамина D и, соответственно, оказывают практически прямое влияние на ход консолидации перелома. Известны гены, повышающие риск гиперкоагуляции и тромбоза, к ним относятся *FGB*, *ITGA2*. Есть также гены, которые влияют на развитие заболеваний соединительной ткани (в основном коллагенопатий) и ревматических заболеваний опорно-двигательного аппарата. Они сильно воздействуют на посттравматический период и определяют, будет ли заживление перелома осложненным. К этой группе относятся гены, ассоциированные с HLA (ГКГ): *HLA-DR4*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQB1*, *COL1A1*, *COL1A2*, *COL2A1*. Возможность комплексной оценки полиморфизмов описанных выше генов у пациентов с травмами позволила бы получить не только общую информацию о геноме, но и построить высоко объективные лечебные алгоритмы, позволяющие влиять на посттравматический период. Зная о возможных осложнениях, можно своевременно и правильно назначить лечение, которое поможет избежать их и облегчить восстановление.

Список источников | References

1. Fomin KN, Belenky IG, Sergeev GD, Majorov BA. Treatment strategy for patients with bone trauma and deep vein thrombosis of lower extremities (literature review). *Modern Problems of Science and Education*. 2022;(5):130. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.31976>.
2. Savgachev VV. The significance of the PPARG gene in the recurrence of purulent complications after lower limb bone injury treatment. *Patient-Oriented Medicine and Pharmacy*. 2025;3(2):36–41. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0088>.
3. Kishenya MS, Sobolev DV, Anchikova EV, Visyagin AV. Genetic predictors of the risk of developing complications in the immediate postoperative period following combat trauma. *Molecular Medicine*. 2024;22(2):48–53. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.29296/24999490-2024-02-08>.
4. De la Vega RE, Atasoy-Zeybek A, Panos JA, van Griensven M, Evans CH, Balmayor ER. Gene therapy for bone healing: Lessons learned and new approaches. *Translational Research*. 2021;236:1–16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.04.009>.
5. Kahlke V, Schafmayer C, Schniewind B, Seegert D, Schreiber S, Schröder J. Are postoperative complications genetically determined by TNF-beta NcoI gene polymorphism? *Surgery*. 2014;135(4):365–373. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2003.08.012>.
6. Wang Y, Chen W, Zhao L, Li Y, Liu Z, Gao H, et al. Obesity regulates miR-467/HoxA10 axis on osteogenic differentiation and fracture healing by BMSC-derived exosome LncRNA H19. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2021;25(3):1712–1724. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.16273>.
7. Ranjbarnejad F, Khazaei M, Shahryari A, Khazaei F, Rezakhani L. Recent advances in gene therapy for bone tissue engineering. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2022;16(12):1121–1137. DOI: <https://doi.org/10.1002/term.3363>.
8. Kuchina SN, Spivak IM, Shchegolev AV, Levshankov AI. The role of genetic and epigenetic factors on the development of cognitive deficits in patients with severe trauma after repeated anesthesia (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2024;21(4):124–131. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-4-124-131>.
9. Borshchevskaya VN, Kopylov A, Kolomoets IA, Sasko SS, Bachurin SS, Berezovsky DP. Morphological characteristics of the vascular-capillary bed of soft tissues in the fracture region of long tubular bones depending on the carriage of single-nucleotide polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene. *Medical News of the North Caucasus*. 2023;18(3):299–303. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18070>.
10. Leonov DV, Ustinov EM, Derevyannaya VO, Kislitsky VM, Samsonova SK, Alatortseva ME, et al. Genetic polymorphism: Significance and research methods. *Amur Medical Journal*. 2017;(2):62–67. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ZDWNFB>.
11. Theis V, Theiss C. VEGF — a stimulus for neuronal development and regeneration in the CNS and PNS. *Current Protein & Peptide Science*. 2018;19(6):589–597. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389203719666180104113937>.
12. Peters MJ. Association of gene polymorphisms with fracture healing in lower limb injuries. *Bone Reports*. 2022;16(Suppl):101359. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2022.101359>.

13. Guo FQ, Deng M. Correlation between steroid-induced osteonecrosis of the femoral head and hepatic CYP3A activity: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Investigative Surgery*. 2019;32(2):118–126. DOI: <https://doi.org/10.1080/08941939.2017.1385663>.
14. Samad-Zadeh RRO. An analysis of osteosynthesis complications of long bone diaphyseal fractures in patients with polytraumas. *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2022;(2):64–73. DOI: <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2022-2-7>.
15. Zamyatin MN, Stoyko YM, Vorobev AV. Prevention of venous thrombosis in inpatient patients. *Consilium Medicum*. 2006;8(11):95–100. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/WLGICP>.
16. Selvaraj V, Sekaran S, Dhanasekaran A, Warriar S. Type 1 collagen: Synthesis, structure and key functions in bone mineralization. *Differentiation*. 2024;136:100757. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diff.2024.100757>.
17. Hendrickx JO, van Gastel J, Leysen H, Santos-Otte P, Premont RT, Martin B, et al. GRK5 — a functional bridge between cardiovascular and neurodegenerative disorders. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:1484. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01484>.
18. Bizzari S, Nair P, Al Ali MT, Hamzeh AR. Meta-analyses of the association of *HLA-DRB1* alleles with rheumatoid arthritis among Arabs. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2017;20(7):832–838. DOI: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12922>.
19. Miyachi Y, Miyazawa T, Ogawa Y. HNF1A mutations and beta cell dysfunction in diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(6):3222. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23063222>.
20. Love-Gregory L, Permutt MA. HNF4A genetic variants: Role in diabetes. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2007;10(4):397–402. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3281e3888d>.
21. Samarin MA, Asi Habiballah ZA, Krivova AV, Rodionova SS, Solomynnik IA. Epidemiology of fractures of the proximal femur in people older than 50 years: What has changed in the last 30 years? *N. N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2022;29(2):181–191. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/vto109748>.
22. Jia Z, Liu J, Wang J. circRNA-MSR regulates the expression of FBXO21 to inhibit chondrocyte autophagy by targeting miR-761 in osteoarthritis. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2022;38(12):1168–1177. DOI: <https://doi.org/10.1002/kjm2.12604>.
23. Stashkevich DS, Khromova EB, Devald IV, Khodus EA, Filippova YY, Burmistrova AL. Class II TNFA-HLA haplotypes as predictive markers of rheumatoid arthritis. *South Ural Medical Journal*. 2022;(1):95–104. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/MQPODC>.
24. Tanaka Y. Rheumatoid arthritis. *Inflammation and Regeneration*. 2020;40:20. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41232-020-00133-8>.
25. Breidert M, Eftekhari P, Louis F, Rotoiu C, Rath T, Neurath MF, et al. Functional molecular network analysis enables prediction of response to vedolizumab therapy in anti-TNF refractory IBD patients. *Crohn's & Colitis* 360. 2020;2(2):otaa37. DOI: <https://doi.org/10.1093/crocol/otaa037>.
26. Marin Rubio LA, Rada R, Ontañón J. New HLA-DQB1 intronic variants detected by next-generation sequencing. *HLA*. 2022;99(6):669–670. DOI: <https://doi.org/10.1111/tan.14567>.
27. Chu CS, Chu CL, Liang CK, Lu T, Lin YT, Chou MY, et al. Association between polymorphisms in dopamine-related genes and orthopedic pain expression in a Chinese elderly population. *Pain Practice*. 2019;19(2):211–221. DOI: <https://doi.org/10.1111/papr.12737>.
28. Miromanov AM, Gusev KA, Staroselnikov AN, Mironova OB. Modern genetic and immunological aspects of fracture consolidation disorders pathogenesis (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2022;7(2):49–64. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.2.6>.
29. Poryadin GV, Eremin DA, Khelminskaya NM, Kravets VI, Zhitareva IV, Posadskaya AV, et al. Efficacy of the jawbone defect elimination. *Bulletin of RSMU*. 2023;(6):97–101. DOI: <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2023.044>.
30. Dong W, Jia C, Li J, Zhou Y, Luo Y, Liu J, et al. Fisetin attenuates diabetic nephropathy-induced podocyte injury by inhibiting NLRP3 inflammasome. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:783706. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.783706>.
31. Borysewicz-Sańczyk H, Sawicka B, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Głowińska-Olszewska B, Kadłubiska A, Gościak J, et al. Genetic association study of IL2RA, IFIH1, and CTLA-4 polymorphisms with autoimmune thyroid diseases and type 1 diabetes. *Frontiers in Pediatrics*. 2020;8:481. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00481>.
32. Khomynets VV, Shchukin AV, Mykhailov SV, Shakun DA, Endovitskay MV, Zacharov MV. Treatment of the low extremity severe mechanical injury with uncompensated ischemia (case report). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2020;26(1):153–163. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2020-26-1-153-163>.
33. Johnson GC, Payne F, Nutland S, Stevens H, Tuomilehto-Wolf E, Tuomilehto J, et al. A comprehensive, statistically powered analysis of GAD2 in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2002;51(9):2866–2870. DOI: <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.9.2866>.

34. Zurawek M, Dzikiewicz-Krawczyk A, Izykowska K, Ziolkowska-Suchanek I, Skowronska B, Czainska M, et al. miR-487a-3p upregulated in type 1 diabetes targets *CTLA4* and *FOXO3*. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018;142:146–153. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.05.044>.
35. Tsai AP, Dong C, Lin PB, Messenger EJ, Casali BT, Moutinho M, et al. PLCG2 is associated with the inflammatory response and is induced by amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Genome Medicine*. 2022; 14(1):17. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01022-0>.
36. Zelenskaya EM, Lifshits GI. Genetic markers of vitamin D metabolism and approaches to hypovitaminosis correction in adults. *Siberian Medical Review*. 2018;(6):5–11. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-6-5-11>.
37. Yang R, Chen J, Zhang J, Qin R, Wang R, Qiu Y, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D protects against age-related osteoporosis by a novel VDR-Ezh2-p16 signal axis. *Aging Cell*. 2020;19(2): e13095. DOI: <https://doi.org/10.1111/acer.13095>.
38. Volkov E, Goloshchapov A, Mustafin R, Nostaeva S. Factor analysis of clinical and biochemical parameters of bone remodeling changes associated with leading VDR polymorphisms in patients with aseptic necrosis of the femoral head. *Genij Ortopedii*. 2023;29(1):57–63. (In Russ., Eng.). DOI: <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-1-57-63>.
39. Cui J, Shibata Y, Zhu T, Zhou J, Zhang J. Osteocytes in bone aging: Advances, challenges, and future perspectives. *Ageing Research Reviews*. 2022;77:101608. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101608>.
40. Trajanoska K, Morris JA, Oei L, Zheng HF, Evans DM, Kiel DP, et al.; GEFOS/GENOMOS consortium and the 23andMe research team. Assessment of the genetic and clinical determinants of fracture risk: Genome wide association and mendelian randomisation study. *BMJ*. 2018;362:k3225. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.k3225>.
41. Komarova LN, Kiseleva MA, Nabieva KU, Brutskaya NV. Acute thrombosis of the femoral-popliteal segment, complicated by PE. Description of the clinical case. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2021; 22(4):89–93. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36361/1814-8999-2021-22-4-89-93>.
42. Peregud DI, Baronets VYu, Lobacheva AS, Ivanov AS, Garmash IV, Arisheva OS, et al. IL6 rs1800795 SNP may relate to cardiovascular pathology in alcohol abusers. *Medical Genetics*. 2021;20(4):30–42. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2021.04.30-42>.
43. Padda J, Khalid K, Mohan A, Pokhriyal S, Batra N, Hitawala G, et al. Factor V Leiden G1691A and prothrombin gene G20210A mutations on pregnancy outcome. *Cureus*. 2021;13(8):e17185. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.17185>.
44. Tkachuk EA, Seminsky IZh. Methods of modern genetics. *Baikal Medical Journal*. 2023;2(1):60–71. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2023-1-60-71>.
45. Zhang Z, Yang Z, Chen M, Li Y. Compound heterozygous protein C deficiency with pulmonary embolism caused by a novel PROC gene mutation: Case report and literature review. *Medicine*. 2022;101(42):e31221. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031221>.
46. Papachristou NI, Blair HC, Kypreos KE, Papachristou D. High-density lipoprotein (HDL) metabolism and bone mass. *Journal of Endocrinology*. 2017;233(2):95–107. DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0657>.
47. Dmitriev IV, Dorosevich AE. Fat embolism: History and terminological features. *Ural Medical Journal*. 2017;(4):88–92. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/YPZZCD>.
48. Gabdullin MM, Pankov IO, Sirazitdinov SD, Emelin AL. Study of interleukin-6 in patients with severe lower limb trauma complicated by fat embolism syndrome. In: Pankov IO (ed.). *Traumatology-Orthopedics-Reconstructive Surgery: Collection of articles and abstracts*. Kazan; 2024. P. 11–17. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/DZIPKR>.
49. Tikhilov RM, Fomin NF, Koryshkov NA, Emelyanov VG, Privalov AM. Current aspects of treating consequences of fractures of the hindfoot bones. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2009;(2):144–149. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/KYQZOZ>.
50. Olkova MV, Petrusenko VS, Ponomarev GY. Analysis of 13 *TP53* and *WRAP53* polymorphism frequencies in Russian populations. *Bulletin of RSMU*. 2021;(1):30–39. DOI: <https://doi.org/10.24075/brsmu.2021.001>.
51. Gladkova EN, Kozhemyakina EV, Evstigneeva LP, Tikhonova VA, Kamkina LN, Bannykh OV, et al. Osteoporosis and associated fractures in older patients with inflammatory rheumatic diseases. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2015;18(2):9–14. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.14341/osteo201529-14>.
52. Liu YQ, Chang LW, Yang HW, Li JR, Chen YM, Hung SC, et al. Polygenic risk score as a predictor of bone fracture or osteoporosis in prostate cancer patients receiving androgen deprivation therapy. *Cancer Medicine*. 2025;14(22):e71395. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.71395>.
53. Ze Y, Wu Y, Tan Z, Li R, Li R, Gao W, et al. Signaling pathway mechanisms of circadian clock gene *Bmal1* regulating bone and cartilage metabolism: A review. *Bone Research*. 2025;13(1):19. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41413-025-00403-6>.

54. Zhang H, Shao Y, Yao Z, Liu L, Zhang H, Yin J, et al. Mechanical overloading promotes chondrocyte senescence and osteoarthritis development through downregulating FBXW7. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022;81(5):676–686. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221513>.
55. Choi SW, Mak TS, O'Reilly PF. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nature Protocols*. 2020;15(9):2759–2772. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41596-020-0353-1>.
56. Liu K, Chen B, Zeng F, Wang G, Wu X, Liu Y, et al. *ApoE/NOS3* knockout mice as a novel cardiovascular disease model of hypertension and atherosclerosis. *Genes*. 2022;13(11):1998. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes13111998>.
57. Forgetta V, Keller-Baruch J, Forest M, Durand A, Bhatnagar S, Kemp JP, et al. Development of a polygenic risk score to improve screening for fracture risk: A genetic risk prediction study. *PLoS Medicine*. 2020;17(7):e1003152. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003152>.
58. Lu T, Forgetta V, Keller-Baruch J, Nethander M, Bennett D, Forest M, et al. Improved prediction of fracture risk leveraging a genome-wide polygenic risk score. *Genome Medicine*. 2021;13(1):16. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00838-6>.
59. Tao J, Miao R, Liu G, Qiu X, Yang B, Tan X, et al. Spatiotemporal correlation between HIF-1 α and bone regeneration. *The FASEB Journal*. 2022;36(10):e22520. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.202200329RR>.
60. Zhang L, Jiao G, Ren S, Zhang X, Li C, Wu W, et al. Exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells enhance fracture healing through the promotion of osteogenesis and angiogenesis. *Stem Cell Research & Therapy*. 2020;11(1):38. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-020-1562-9>.
61. Camal Ruggieri IN, Cícero AM, Issa JPM, Feldman S. Bone fracture healing: Perspectives according to molecular basis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2021;39(3):311–331. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01168-0>.
62. Mary L, Leclerc D, Gilot D, Belaud-Rotureau MA, Jaillard S. The TALE never ends: A comprehensive overview of the role of PBX1, a TALE transcription factor, in human developmental defects. *Human Mutation*. 2022;43(9):1125–1148. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.24388>.
63. Proietto J. Obesity and bone. *F1000Research*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-1111. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.20875.1>.

Информация об авторах

Виталий Владимирович Савгачев [✉] — кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия.

E-mail: hirurg2288@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7634-1280>

Леонид Борисович Шубин — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия.

E-mail: LBSH@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4562-7731>

Information about the authors

Vitaly V. Savgachev [✉] — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Yaroslavl State Medical University Yaroslavl, Russia.

E-mail: hirurg2288@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7634-1280>

Leonid B. Shubin — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Public Health and Healthcare, Yaroslavl State Medical University Yaroslavl, Russia.

E-mail: LBSH@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4562-7731>

Рукопись получена: 28 августа 2025. Одобрена после рецензирования: 16 октября 2025. Принята к публикации: 12 ноября 2025.

Received: 28 August 2025. Revised: 16 October 2025. Accepted: 12 November 2025.