

ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ЗАМЕДЛЕННОЙ КОНСОЛИДАЦИИ ПЕРЕЛОМОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ И ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ

ASSESSMENT OF THE RISK OF DELAYED FRACTURE CONSOLIDATION USING POLYMORPHISM OF BONE METABOLISM AND CYTOKINE GENES

Мироманов А.М. Миromanov A.M.
Гусев К.А. Gusev K.A.
Старосельников А.Н. Staroselnikov A.N.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
г. Чита, Россия Chita State Medical Academy,
Chita, Russia

Цель исследования — разработка способа оценки риска развития замедленной консолидации переломов костей конечностей на основе определения полиморфизма генов метаболизма костной ткани и генов цитокинов с использованием математического анализа и специализированного программного обеспечения.

Материалы и методы. Проведено клиническое обследование 108 пациентов с переломами длинных костей конечностей: 1-я группа (n = 62) — без осложнений; 2-я группа (n = 46) — с развитием осложнения (замедленная консолидация). Пациенты были сопоставимы по клинико-эпидемиологическим характеристикам и проводимому лечению. Группа контроля (n = 92) представлена практически здоровыми добровольцами. Генетическое исследование включало выявление носительства генотипов генов, влияющих на течение репаративных процессов костной ткани: TNFα-308(G>A), IL1β-3953(C>T), IL4-589(C>T), IL6-174(C>G), TGFβ1-25(Arg>Pro), EGFR-2073(A>T), TNFRSF11B-1181(G>C), PTH(rs6256), VDR(BsmI-283G>A). Амплификацию проводили с использованием стандартных наборов праймеров SNP производства НПФ «Литех» (Россия). Статистические методы исследования реализовывали с помощью программы SPSS Statistics Version 25.0.

Результаты. Установлено, что ключевым предиктором неблагоприятного исхода выступает комплекс межгенных взаимодействий трех конкретных полиморфизмов: гена *TNFRSF11B* в позиции 1181 (с заменой G на C), гена *TGFβ1* в позиции 25 (с заменой Arg на Pro) и гена *IL6* в позиции 174 (с заменой C на G). Разработанная прогностическая модель продемонстрировала высокие диагностические характеристики: чувствительность составила 0,83, а специфичность — 0,84. Площадь под ROC-кривой составила 0,88 (95% доверительный интервал: 0,81–0,95). Статистическая значимость полученных результатов подтверждается уровнем $p < 0,001$. На основе выявленных закономерностей в среде Borland Delphi (язык Object Pascal) разработана программа для оценки риска замедленной консолидации в режиме реального времени.

Заключение. Предложенный метод оценки риска замедленной консолидации, основанный на анализе генетических маркеров метаболизма костной ткани и полиморфизма генов цитокинов, является точным ин-

Objective — to develop a method for assessing the risk of delayed bone fracture consolidation based on the determination of polymorphism of bone metabolism genes and cytokine genes using mathematical analysis and software.

Materials and methods. A clinical examination of 108 patients with fractures of the long bones of the extremities was conducted: group 1 (n = 62) — without complications; group 2 (n = 46) — with complications (delayed consolidation). The patients were comparable in terms of clinical and epidemiological characteristics and treatment. The control group (n = 92) consisted of practically healthy volunteers. The genetic study included the identification of the carriage of genotypes of genes affecting the course of bone tissue repair processes: TNFα-308(G>A), IL1b-3953(C>T), IL4-589(C>T), IL6-174(C>G), TGFβ1-25(Arg>Pro), EGFR-2073(A>T), TNFRSF11B-1181(G>C), PTH(rs6256), VDR(BsmI-283G>A). Amplification was performed using standard SNP primer kits manufactured by SPF "Litekh" (Russia). Statistical research methods were implemented using the SPSS Statistics Version 25.0 program.

Results. The key predictor of an unfavorable outcome is a complex of intergenic interactions of three specific polymorphisms: *TNFRSF11B* gene at position 1181 (with G replaced by C), *TGFβ1* gene at position 25 (with Arg replaced by Pro) and *IL6* gene at position 174 (with C replaced by G). The developed prognostic model demonstrated high diagnostic characteristics: sensitivity — 0.83, and specificity — 0.84. The area under the ROC curve was 0.88 (95% confidence interval: 0.81–0.95). The statistical significance of the results was confirmed by an extremely low level of $p < 0.001$. Based on the identified patterns in the Borland Delphi environment (Object Pascal language), a program has been developed to assess the risk of delayed consolidation in real time.

Conclusion. The proposed method for assessing the risk of delayed consolidation, based on the analysis of genetic markers of bone metabolism and cytokine gene polymorphism, is an accurate tool for stratifi-

Для цитирования: Мироманов А.М., Гусев К.А., Старосельников А.Н. ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ЗАМЕДЛЕННОЙ КОНСОЛИДАЦИИ ПЕРЕЛОМОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ И ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ //ПОЛИТРАВМА / POLYTRAUMA. 2026. № 2. С. 74-81.

Режим доступа: <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/632>

DOI: 10.24412/1819-1495-2026-2-74-81

струментом стратификации пациентов на ранних стадиях. Использование математической модели и специализированного программного обеспечения делает данный подход доступным для клинического применения.

Ключевые слова: перелом; регенерация; нарушение консолидации; прогноз; генетические маркеры; полиморфизм генов; программа ЭВМ

cation of patients in the early stages. The use of a mathematical model and specialized software makes this approach available for clinical use.

Keywords: fracture; regeneration; healing failure; prognosis; genetic markers; gene polymorphism; computer program

Нарушение консолидации — распространенное осложнение, встречающееся в 5–10 % случаев всех переломов. Несмотря на прогресс в научных знаниях и методах лечения, частота несращения костей остается практически неизменной на протяжении многих лет [1, 2]. На сегодняшний день наиболее распространенными методами диагностики нарушений регенерации являются радиологические исследования — рентгенография и компьютерная томография, на основании результатов которых формируются классификации различных видов ложных суставов [3]. Однако лучевая диагностика не позволяет выявить нарушения консолидации на ранних стадиях формирования костной мозоли, из-за чего методы консервативного лечения и стимуляции оказываются малоэффективными.

В связи с этим все больше исследователей ведут поиск методик, позволяющих выявить группу риска уже на этапе первичного обследования. С этой точки зрения генетическая предрасположенность к несращению переломов все чаще становится предметом изучения. Тем не менее возможность широкого внедрения генетического тестирования в клиническую практику осложняется множеством вариаций и сочетаний полиморфизмов генов, а также трудностью интерпретации полученных данных.

Цель исследования — разработка способа оценки риска развития замедленной консолидации переломов длинных костей на основе определения полиморфизмов генов метаболизма костной ткани и цитокинов с использованием математического анализа и специализированного программного обеспечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование выполнено в соответствии с комплексной научно-исследовательской работой ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России «Персонализированные механизмы развития заболеваний и/или осложнений в травматологии и ортопедии» и одобрено

локальным этическим комитетом академии (протокол № 105 от 22.12.2025 г.). Работа соответствует этическим принципам, закрепленным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki, 1964 г., с поправками 2024 г.) [6].

Проведено комплексное клиническое обследование 108 пациентов с переломами длинных костей нижних конечностей. В первую группу ($n = 62$) вошли лица с неосложненным течением послеоперационного периода, средний возраст которых составил 34,5 (18–44) года; во вторую группу ($n = 46$) — пациенты с развитием замедленной консолидации в возрасте 36,0 (18–44) года. Группы были сопоставимы по клинико-эпидемиологическим характеристикам и методам проводимого лечения. Контрольную группу ($n = 92$) составили практически здоровые добровольцы, сопоставимые по полу и возрасту.

Развитие осложнения верифицировали на основании рентгенологических критериев и шкалы RUST (Radiological Union Scale for Tibia), позволяющей объективно оценить степень сращения перелома по данным рентгенограмм с присвоением баллов в зависимости от выраженности костной мозоли и линии перелома в четырех кортикальных слоях. Полное сращение фиксировали при достижении суммы 10 и более баллов. Слабо выраженная периостальная костная мозоль, лишь частично перекрывающая линию излома и не обеспечивающая стабильную фиксацию отломков, расценивалась как признак замедленной консолидации [7–9].

Лечение пациентов с переломами костей конечностей осуществляли согласно клиническим рекомендациям Минздрава России [8, 9].

Выявление однонуклеотидных полиморфизмов (SNV) в генах, потенциально влияющих на процессы костной регенерации (TNF α -308(G>A), IL1 β -3953(C>T), IL4-589(C>T), IL6-174(C>G), TGF β 1-25(Arg>Pro), EGFR-2073(A>T), TNFRSF11B-1181(G>C), PTH(rs6256), VDR(BsmI-283G>A)), проводили с

использованием стандартных тест-систем производства НПФ «Литех» (Россия).

Статистический анализ данных выполняли с помощью программы IBM SPSS Statistics (версия 25.0). Для оценки соответствия распределения признаков закону нормальности с учетом объема выборки использовали критерий Шапиро — Уилка. Для оценки значимости различий количественных показателей, не подчиняющихся нормальному распределению, применяли непараметрический U-критерий Манна — Уитни). При описании качественных данных указывали абсолютные значения (n) и относительные частоты (%). Для сопоставления номинальных данных использовали критерий χ^2 Пирсона. При числе ожидаемых наблюдений менее 10 применяли критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность, а менее 5 — точный критерий Фишера. Моделирование искусственной нейронной сети проводили с помощью специализированного модуля Neural Networks. Прогностическую эффективность полученной модели оценивали посредством ROC-анализа. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$ [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота носительства исследуемых SNV изучаемых генов в группах пациентов с переломами длинных костей была проанализирована на предмет силы взаимосвязи с развитием осложненного течения (замедленной консолидации) (табл. 1).

Результаты, отображенные в таблице 1, демонстрируют значимое влияние на процессы консолидации носительства определенных SNV генов. А именно, сильная связь установлена для однонуклеотидных замен в гене TGF β 1 (позиция 25, замена аминокислоты Arg>Pro), в экзоне гена EGFR (позиция 2073, нуклеотидная замена A>T), в последовательности гена TNFRSF11B (позиция 1181, замена G>C). Кроме того, взаимосвязи средней силы зарегистрированы при однонуклеотидной замене в промоторной области гена

IL6 (позиция 174, замена аминокислоты C>G), а также в интронной области гена VDR (локус BsmI, позиция 283, замена G>A) (табл. 1).

В ходе анализа диагностических параметров — чувствительности и специфичности — установлено, что вариант TNFRSF11B-1181(G>C) обладает наиболее значимым прогностическим потенциалом среди всех изученных генетических маркеров (табл. 2).

На втором этапе исследования, руководствуясь полученными данными, мы сосредоточились на анализе межлокусных взаимодействий между полиморфными вариантами генов-кандидатов. Основной целью этого этапа стало выявление комбинаторных эффектов генетических вариантов, которые в совокупности могут оказывать более выраженное влияние на процесс замедленной консолидации переломов по сравнению с изолированным действием отдельных полиморфизмов (табл. 3).

На основании проведенного анализа установлено, что сочетанное носительство SNV генов TNFRSF11B-1181(G>C) × TGFβ₁-25(Arg>Pro) × IL6-174(C>G) формирует наиболее информативную прогностическую модель, позволяющую оценивать вероятность нарушений регенерации костной ткани при переломах длинных костей (табл. 3).

На заключительном этапе исследования осуществлено сопоставление двух клинических групп — пациентов с неосложненным и осложненным течением консолидации переломов. Ключевым результатом стало выявление значимой прогностической роли комплекса межген-

Таблица 1
Сила взаимосвязи исследуемых полиморфизмов генов с развитием замедленной консолидации
Table 1
Strength of association of the studied gene polymorphisms with the development of delayed consolidation

Показатель Indicator	V-Крамера V-Kramer	p-критерий p-value	Сила взаимосвязи The power of connection
TNFr-308(G>A)	0.06	0.8	Несуществующая / Non-Existent
IL1β-3953(C>T)	0.03	0.99	Несуществующая / Non-Existent
IL4-589(C>T)	0.06	0.8	Несуществующая / Non-Existent
IL6-174(C>G)	0.2	0.036	Средняя / Average
TGFβ ₁ -25(Arg>Pro)	0.64	< 0.001	Сильная / Strong
EGFR-2073(A>T)	0.61	< 0.001	Сильная / Strong
TNFRSF11B-1181(G>C)	0.61	< 0.001	Сильная / Strong
PTH-rs62561(C>A)	0.03	0.98	Несуществующая / Non-Existent
VDR-BsmI283(G>A)	0.21	0.019	Средняя / Average

Примечание. Интерпретация значений V-Крамера (сила взаимосвязи): менее 0,1 – несуществующая; 0,1–0,2 – слабая; 0,2–0,4 – средняя; 0,4–0,6 – относительно сильная; 0,6–0,8 – сильная; 0,8–1,0 – очень сильная.

Note. Interpretation of Cramer's V values (strength of relationship): less than 0.1 – non-existent; 0.1–0.2 – weak; 0.2–0.4 – average; 0.4–0.6 – relatively strong; 0.6–0.8 – strong; 0.8–1.0 – very strong.

Таблица 2
Важность SNV генов в прогнозе замедленной консолидации
Table 2
The importance of SNV genes in predicting delayed consolidation

Показатель / Indicator	Sc	Sp	AUC	95% ДИ / 95% CI	p
IL6-174(C>G)	0.43	0.79	0.63	0.53–0.74	0.017
TGFβ ₁ -25(Arg>Pro)	0.74	0.58	0.75	0.65–0.85	< 0,001
EGFR-2073(A>T)	0.5	0.9	0.72	0.62–0.82	< 0.001
TNFRSF11B-1181(G>C)	0.7	0.85	0.79	0.7–0.88	< 0.001
VDR-BsmI283(G>A)	0.8	0.47	0.68	0.65–0.85	0.002

Примечание. Здесь и в таблице 3: Sc – чувствительность; Sp – специфичность; AUC – площадь под ROC-кривой; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; p – статистическая значимость при p < 0,05.

Note: here and in the table 3: Sc – sensitivity; Sp – specificity; AUC – area under the ROC curve; 95% CI – 95% confidence interval; p – statistical significance at p < 0.05.

Таблица 3
Важность моделей межлокусных взаимодействий SNV генов кандидатов в прогнозе замедленной консолидации
Table 3
The importance of interlocus interaction models of SNV candidate genes in predicting delayed consolidation

Показатель / Indicator	Sc	Sp	AUC	95% ДИ / 95% CI	p
TNFRSF11B-1181(G>C)×TGFβ ₁ -25(Arg>Pro)	0.83	0.84	0.87	0.8–0.94	< 0.001
TNFRSF11B-1181(G>C)×EGFR-2073(A>T)	0.7	0.89	0.84	0.76–0.91	< 0.001
TNFRSF11B-1181(G>C)×IL6-174(C>G)	0.65	0.84	0.78	0.69–0.87	< 0.001
TNFRSF11B-1181(G>C)×VDR-BsmI283(G>A)	0.63	0.87	0.79	0.71–0.88	< 0.001
TNFRSF11B-1181(G>C)×TGFβ ₁ -25(Arg>Pro)×EGFR-2073(A>T)	0.7	0.85	0.81	0.73–0.9	< 0.001
TNFRSF11B-1181(G>C)×TGFβ ₁ -25(Arg>Pro)×IL6-174(C>G)	0.83	0.84	0.88	0.81–0.95	< 0.001
TNFRSF11B-1181(G>C)×TGFβ ₁ -25(Arg>Pro)×VDR-BsmI283(G>A)	0.87	0.68	0.85	0.77–0.92	< 0.001
TNFRSF11B-1181(G>C)×TGFβ ₁ -25(Arg>Pro)×EGFR-2073(A>T)×VDR-BsmI283(G>A)	0.61	0.93	0.83	0.75–0.91	< 0.001
TNFRSF11B-1181(G>C)×TGFβ ₁ -25(Arg>Pro)×IL6-174(C>G)×VDR-BsmI283(G>A)	0.70	0.90	0.85	0.78–0.92	< 0.001
TNFRSF11B-1181(G>C)×TGFβ ₁ -25(Arg>Pro)×IL6-174(C>G)×VDR-BsmI283(G>A)×EGFR-2073(A>T)	0.54	0.95	0.83	0.75–0.91	< 0.001

ных взаимодействий трех полиморфных локусов: TNFRSF11B-1181(G>C), TGFβ1-25(Arg>Pro) и IL6-174(C>G). Установлено, что данная комбинация генетических маркеров служит наиболее весомым предиктором неблагоприятного течения репаративной регенерации (табл. 3).

С целью количественной верификации прогностической мощности выявленного комплекса была сконструирована статистическая модель с использованием метода бинарной логистической регрессии. В процессе анализа указанные генетические варианты поэтапно вводились в регрессионное уравнение, после чего выполнялась оценка их вклада в предсказательную способность итоговой модели (табл. 4).

Полученное уравнение представлено в виде:

$$K = \frac{1}{1 + e^{0,89 + 1,61 \times TNFRSF11B - 1,25 \times TGF\beta1 - 0,6 \times IL6}},$$

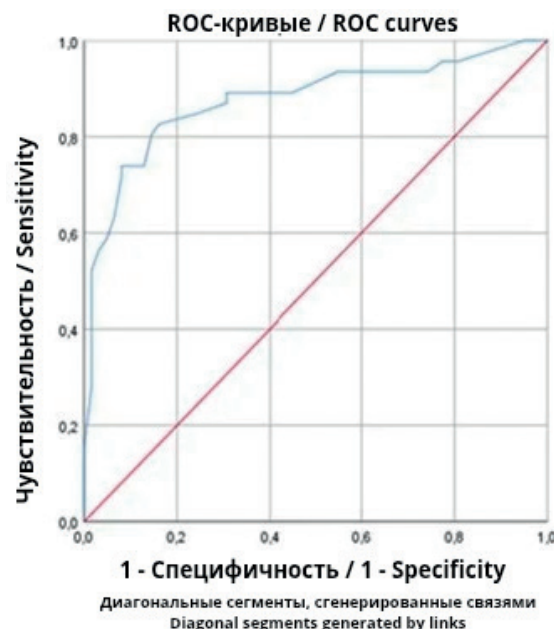
где K – вероятность замедленной консолидации; константа 1,61 соответствует регрессионному коэффициенту b_0 , а значения 1,25 и 0,6 представляют собой нестандартизованные регрессионные коэффициенты b . Переменные *TNFRSF11B*, *TGFβ1* и *IL6* отражают статус соответствующих генетических полиморфизмов: TNFRSF11B1181(G>C), TGFβ125(Arg>Pro) и IL6174(C>G). Для каждого полиморфизма генотипы кодируются числовыми значениями: нормальная гомозигота обозначается как «0», гетерозигота – как «1», мутантная гомозигота – как «2». Основание натурального логарифма e принимает стандартное значение, приблизительно равное 2,72. Интерпретация результата осуществляется следующим образом: если вычисленное значение K превышает порог 0,425, констатируется наличие высокого риска замедленной консолидации.

Диагностическая ценность модели подтверждена ее операционными характеристиками. Чувствительность модели составила 0,83, специфичность – 0,84. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,88 при 95% доверительном интервале 0,81–0,95. Статистическая значимость модели подтверждается уровнем $p < 0,001$ (рис. 1).

Анализ полиморфизмов генов TNFRSF11B1181(G>C), TGFβ125(Arg>Pro) и IL6174(C>G) у пациентов с переломами и их межлокусных взаимодействий дает возможность дифференцировать пациентов по степени риска неблаго-

Рисунок 1

ROC-анализ вероятности замедленной консолидации по коэффициенту K
Figure 1
ROC analysis of the probability of delayed consolidation based on the value of the developed coefficient K



приятного течения репаративных процессов [11].

Следует отметить, что практическое применение данного метода прогнозирования сопряжено с определенными организационными и квалификационными барьерами. В частности, его реализация в рутинной практике требует не только наличия специализированного программного обеспечения, но и соответствующей технической инфраструктуры медицинского учреждения, а также владения персоналом комплексом профессиональных компетенций – от навыков работы с аналитическими инструментами до способности корректно интерпретировать генетические данные. Указанные обстоятельства существенно ограничивают возможности широкого внедрения технологии в повседневное здравоохранение. Для преодоления этих ограничений разработана программа для ЭВМ «Программа для определения риска замедленной консолидации переломов длинных костей конечно-стей» [11].

Разработанное программное обеспечение реализовано на языке программирования Object Pascal в среде разработки Borland Delphi. Архитектура приложения обеспечивает кросс-платформенную совместимость: программа функционирует под управлением различных операционных систем без предъявления специализированных требований к аппаратной конфигурации вычислительного устройства.

Функциональный механизм программы базируется на интерактивном пользовательском интерфейсе, предусматривающем формирование последовательности операций в рамках рабочего окна. В процессе работы с приложением пользователь вводит данные о генотипических вариантах трех клинически значимых генов: TNFRSF11B-1181(G>C), TGFβ1-25(Arg>Pro) и IL6-174(C>G) (рис. 2) [11].

После ввода генетической информации программа выполняет расчет показателя риска развития замедленной консолидации переломов костей. Результаты вычислений отображаются в интерфейсе посредством цветовой индикации: высокое значение риска визуализируется красным цветом, низкое – зеленым (рис. 3).

Представленное программное обеспечение обладает существенной клинической ценностью, поскольку позволяет проводить стратификацию пациентов по степени риска развития указанного осложнения. Данная возможность создает предпосылки для дифференцированного подхода к ведению больных: формирования целевых групп наблюдения, оптимизации лечебной тактики и персонализации терапевтических мероприятий. Таким образом, программа выступает инструментом предиктивной диагностики, способствующим повышению эффективности лечебно-диагностического процесса за счет учета генетически обусловленных факторов риска.

Рисунок 2

Пользовательское окно для ввода данных полиморфизма генов

Figure 2

User window for entering gene polymorphism data

Рисунок 3

В пользовательском окне отображается соответствующий результат в зависимости от наличия того или иного полиморфизма генов

Figure 3

The user window displays the corresponding result depending on the presence of a particular gene polymorphism

ОБСУЖДЕНИЕ

В современной травматологии и ортопедии проблема своевременной диагностики нарушений консолидации переломов сохраняет высокую актуальность. Лучевые методы продолжают оставаться фундаментальным инструментом в оценке процессов репаративной регенерации костной ткани. Рентгенография, являясь наиболее доступным и распространенным методом, служит первичным скрининговым инструментом в выявлении нарушений консолидации. Компьютерная

Таблица 4

Важность полученных значений в архитектуре разработанной модели

Table 4

The importance of the obtained values in the architecture of the developed model

Показатель / Indicator	B	Exp (B) / (95 % CI)	p
Константа / Constant	-0.89	0,103	0,383
TNFRSF11B-1181(G>C)	-1.61	0.20 (0.10-0.41)	< 0.001
TGFb1-25(Arg>Pro)	1.25	3.48 (1.77-6.85)	< 0.001
IL6-174(C>G)	0.6	1.82 (0.93-3.57)	0.05

Примечание: p – статистическая значимость различий при $p \leq 0,05$.

Note: p – statistical significance of differences at $p \leq 0.05$.

томография выступает в роли уточняющей диагностики, позволяющей получить детальную информацию о состоянии костных структур. Значимым достижением стало внедрение стандартизированных систем оценки, среди которых особое место занимают шкалы RUSH (Radiographic Union Score for Hip) и RUST. Данные системы обеспечивают унификацию подходов к интерпретации рентгенологических данных, что способствует повышению объективности заключений и согласованности клинических решений [12]. Следует отметить, что наличие артефактов от металлоконструкций, интенсивно поглощающих рентгеновское излучение, зачастую ограничивает возможности компьютерной томографии [13].

Существенным ограничением современных методов лучевой диагностики является их неспособность выявлять нарушения консолидации на ранних этапах патологического процесса. Рентгенография и компьютерная томография, несмотря на высокую информативность в оценке состояния костной ткани, позволяют верифицировать несращение перелома лишь по истечении минимального срока, необходимого для формирования первичной костной мозоли.

Задержка в верификации нарушений регенерации, обусловленная ограничениями традиционных методов визуализации, неизбежно влечет снижение эффективности консервативных мероприятий. Терапевтическое окно, в котором возможно успешное применение стандартных методик, оказывается упущенным, что приводит к необходимости более инвазивных вмешательств.

В современных условиях наблюдается тенденция к расширению арсенала подходов, направленных на стимуляцию репаративных процессов. Инно-

вационные технологии включают применение бисфосфонатов, обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP-терапия), костных морфогенетических белков и клеточных продуктов на основе мезенхимальных стромальных клеток. Клеточные технологии демонстрируют обнадеживающие результаты при лечении замедленной консолидации, однако их успешность значительно повышается при своевременном начале лечения. PRP-терапия и бисфосфонаты показывают наибольшую результативность именно на ранних этапах формирования нарушений, когда процессы репарации еще поддаются коррекции. Морфогенетические белки и мезенхимальные стволовые клетки представляют собой перспективные направления, эффективные в рамках комплексной терапии, начатой на ранних стадиях [14].

Молекулярно-генетические маркеры, в частности, генотипы IL6-174C/G, TGFβ1-25Pro/Pro и TNFRSF11B-2073T/T, подробно рассмотренные в нашей предыдущей работе, представляют собой значимые индикаторы, ассоциированные с риском нарушения консолидации переломов [15]. С другой стороны, необходимо учитывать существенную гетерогенность генетического полиморфизма в различных популяционных группах, что накладывает определенные ограничения на обобщение полученных результатов [16].

Популяционная вариабельность генетических маркеров требует проведения масштабных исследований с привлечением репрезентативных выборок для валидации выявленных закономерностей. Это диктует необходимость более широкого вовлечения специалистов, включая врачей практического здравоохранения, а также обеспечения доступности инструментов экспресс-интерпретации данных в условиях дефицита времени на амбу-

латорном или стационарном приеме. Оценка риска развития нарушений консолидации на основе генетического профиля пациента с помощью разработанной нами программы для ЭВМ не требует от медицинского учреждения или клинициста специфических навыков и дорогостоящего программного обеспечения. В связи с этим данная технология может быть успешно интегрирована в любое звено травматологической помощи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка носительства полиморфных генотипов генов метаболизма костной ткани и цитокинов представляет собой высокоспецифичное исследование, позволяющее на ранних стадиях выявить риск нарушения репаративной регенерации костной ткани. Полученные данные обрабатываются в разработанной программе для ЭВМ, имеющей четкую прикладную направленность. С помощью данного программного обеспечения врач может объективно определить вероятность развития замедленной консолидации переломов длинных костей. Это дает возможность уже на начальном этапе лечения стратифицировать пациентов по группам риска и своевременно скорректировать тактику их ведения. Внедрение предложенного решения в практику травматолога-ортопеда — независимо от уровня медицинского учреждения — способствует более обоснованному выбору терапевтических мероприятий и в конечном счете повышает эффективность лечения.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтных интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bondarenko AV, Guseynov RG, Gerasimova OA, Plotnikov IA, Zavgolov NI. Frequency, risk factors, and features of diaphyseal non-unions of the long bones of the lower extremities. *Polytrauma*. 2023; (2):36-44. DOI: 10.24412/1819-1495-2023-2-36-44. Russian (Бондаренко А. В., Гусейнов Р. Г., Герасимова О. А., Плотников И. А., Завсеголов Н. И. Частота, факторы риска, особенности диафизарных несращений длинных костей нижних конечностей // Политравма. 2023. № 2. С. 36-44. DOI: 10.24412/1819-1495-2023-2-36-44.)
2. Panteli M, Vun JSH, Pountos I, J Howard A, Jones E, Giannoudis PV. Biological and molecular profile of fracture nonunion tissue: a systematic review and an update on current insights. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2022; 26(3):601–623. DOI: 10.1111/jcmm.17096.
3. Solomin LN, Semenisty AA, Komarov AV, Khominets VV, Sheridan GA, Rozbruch SR. Universal long bone nonunion classification. *Strategies in Trauma and Limb Reconstruction*. 2023;18(3):169–173. DOI: 10.5005/jp-journals-10080-1597.
4. Indianaminov SI, Shopulatov IB, Kushbakov AM. Possibilities of applying radiation diagnostic methods to determine criteria for establishing the age of fractures of short tubular bones of the hand. *Health, Demography, Ecology of Finno-Ugric Peoples*. 2023;(1):59–63. Russian (Индиаминов С. И., Шопулатов И. Б., Кушбаков А. М. Возможности применения методов лучевой диагностики для выяв-

ления критериев по установлению давности переломов коротких трубчатых костей кисти // *Здоровье, демография, экология финноугорских народов*. 2023. № 1. С.59–63.)

5. Yamshchikov ON, Emelyanova NV, Emelyanov SA, Chumakov RV, Dolgov DA. Efficiency of modern methods of visualizing fracture consolidation (literature review). *Proceedings of Higher Educational Institutions. Volga Region. Medical Sciences*. 2024;72(4):20–34. DOI: 10.21685/2072-3032-2024-4-2. Russian (Ямщиков О. Н., Емельянова Н. В., Емельянов С. А., Чумаков Р. В., Долгов Д. А. Эффективность современных методов визуализации консолидации переломов костей (обзор литературы) // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2024;72(4):20–34. DOI: 10.21685/20723032202442.)
6. Crawley FP. Declaration of Helsinki: full paragraph-by-paragraph comparison indicating changes in version 19 October 2024 compared with the most previous version of 19 October 2013. Zenodo, 2024. DOI: 10.5281/zenodo.13997192.
7. Plumarom Y, Wilkinson BG, Willey MC, An Q, Marsh L, Karam MD. Sensitivity and specificity of modified RUST score using clinical and radiographic findings as a gold standard. *Bone Jt Open*. 2021;2(10):796–805. DOI: 10.1302/2633-1462.210.BJO-2021-0071.R1.
8. Femur fractures (except for the proximal femur). Clinical guidelines / Ministry of Health of the Russian Federation; Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia. URL: cr.minzdrav.gov.ru/schema/658_1 (accessed: 18.09.2024). Russian (Переломы бедренной кости (кроме проксимального отдела бедренной кости). Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации; Ассоциация травматологов-ортопедов России. URL: cr.minzdrav.gov.ru/schema/658_1 (дата обращения: 18.09.2024).)
9. Fractures of the tibia. Clinical guidelines / Ministry of Health of the Russian Federation; Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/693_1 (date of access: 18.09.2024.) Russian (Переломы костей голени. Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации; Ассоциация травматологов-ортопедов России. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/693_1 (дата обращения: 18.09.2024).)
10. Mudrov VA. Algorithms for statistical analysis of biomedical research data using the SPSS software package (in accessible language). Moscow: Logosfera, 2022. 143 p. ISBN 9785986570884. Russian (Мудров В. А. Алгоритмы статистического анализа данных биомедицинских исследований с помощью пакета программ SPSS (доступным языком). Москва: Логосфера. 2022. 143 с. ISBN 9785986570884.)
11. Software for determining the risk of delayed consolidation of long bone fractures: certificate of state registration of the computer program No. 2023665756 Russian Federation / A. M. Miromanov, K. A. Gusev, A. N. Staroselnikov, N. A. Miromanova, V. A. Mudrov; Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. No. 2023663572; declared 28.06.2023; published 19.07.2023, Bulletin No. 7. Russian (Программа для определения риска замедленной консолидации переломов длинных костей конечностей : Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023665756 Российская Федерация / А. М. Мироманов, К. А. Гусев, А. Н. Старосельников, Мироманова Н. А., Мудров В. А.; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. № 2023663572; заявл. 28.06.2023; опубл. 19.07.2023, Бюл. № 7.)
12. Novichikhina OE, Popovich AL, Chaykina TA, Zavyalova SN, Kutuzova DV. Risks of applying medical imaging methods using the example of radiography, computed tomography, and contraindications to their implementation. *Multidisciplinary Hospital*. 2023;10(1):53–57. Russian (Новичихина О. Е., Попович А. Л., Чайкина Т. А., Завьялова С. Н., Кутузова Д. В. Риски применения методов медицинской визуализации на примере рентгенографии, компьютерной томографии и противопоказания к их проведению // *Многопрофильный стационар*. 2023. Т. 10, № 1. С. 53–57.)
13. Kutsenko VP, Menshikova SV, Postanogov RA, Lopareva DD. Role of X-ray laboratory assistants in overcoming the appearance of artifacts during magnetic resonance imaging. *Nurse*. 2025;27(2):21–32. DOI: 10.29296/25879979-2025-02-03. Russian (Куценко В. П., Меньшикова С. В., Постаногов Р. А., Лопарева Д. Д. Роль рентгенолаборантов в преодолении появления артефактов при проведении магнитнорезонансной томографии // *Медицинская сестра*. 2025. № 27(2). С. 21–32. DOI: 10.29296/2587997920250203.)
14. Impieri L, Pezzi A, Hadad H, Peretti GM, Mangiavini L, Rossi N. Orthobiologics in delayed union and nonunion of adult long bones fractures: a systematic review. *Bone Reports*. 2024;21:101760. DOI: 10.1016/j.bonr.2024.101760.
15. Miromanov AM, Gusev KA, Staroselnikov AN, Mironova OB, Miromanova NA. 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. Russian (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. Т.10, №4. С.60–67. DOI: 10.29413/ABS.2025-10.4.6.)
16. Sofronov AG, Dobrovolskaya AE, Morozova AYU. Gorina EA, Kolchev SA, Gvozdetsky AN. Association of genetic polymorphisms rs6280 of the DRD3 gene, rs4680 of the COMT gene, rs7322347 of the HTR2A gene with schizophrenia. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2022;122(7):115–120. DOI: 10.17116/jnevro2022122071115. Russian (Софронов А. Г., Добровольская А. Е., Морозова А. Ю., Горина Е. А., Колчев С. А., Гвоздецкий А. Н. Ассоциация генетических полиморфизмов rs6280 гена DRD3, rs4680 гена COMT, rs7322347 гена HTR2A с шизофренией // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2022. Т.122, № 7. С.115–120. DOI: 10.17116/jnevro2022122071115.)

Сведения об авторах:

Мироманов Александр Михайлович (автор для переписки) — д.м.н., профессор, первый проректор, проректор по лечебной работе, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО ЧГМА

Information about authors:

Miromanov Alexander Mikhailovich (author for correspondence) — MD, PhD, professor, first vice-rector, vice-rector for medical work, head of department of traumatology and orthopedics,

Минздрава России; ул. Горького, д. 39а, г. Чита, Россия, 672000.
E-mail: miromanov_a@mail.ru

Гусев Кирилл Аркадьевич — к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России; ул. Горького, д. 39а, г. Чита, Россия, 672000.

Старосельников Артем Николаевич — к.м.н., ассистент кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России; ул. Горького, д. 39а, г. Чита, Россия, 672000.

Статья поступила в редакцию 19.01.2026

Рецензирование пройдено 26.03.2026

Подписано в печать 30.05.2026

Chita State Medical Academy; Gorkogo Street., 39a, Chita, Russia, 672000. E-mail: miromanov_a@mail.ru

Gusev Kirill Arkadyevich — candidate of medical sciences, associate professor of department of traumatology and orthopedics, Chita State Medical Academy; Gorkogo St., 39a, Chita, Russia, 672000.

Staroselnikov Artem Nikolaevich — candidate of medical sciences, assistant of department of traumatology and orthopedics, Chita State Medical Academy; Gorkogo St., 39a, Chita, Russia, 672000.

Received 19.01.2026

Review completed 26.03.2026

Passed for printing 30.05.2026

