

© Коллектив авторов, 2026

УДК: 611.018.4:615.382:616.056.52]-092.9

Макарова М.В.¹, Цыган В.Н.², Ляшев Ю.Д.¹, Клевцов С.А.¹**Содержание ростовых факторов в плазме крови в процессе репаративного остеогенеза у крыс с метаболическим синдромом**¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, 305041, Курск, ул. Карла Маркса, 3²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж

Введение. Учитывая важную роль тромбоцитарного и сосудисто-эндотелиального факторов роста в регуляции сращения переломов, изучение динамики концентрации этих факторов в процессе репаративного остеогенеза представляет несомненный интерес для выяснения механизмов восстановления целостности кости у животных с метаболическим синдромом. **Цель работы** – определение концентрации тромбоцитарного фактора роста-В и сосудисто-эндотелиального фактора роста-А в плазме крови крыс с метаболическим синдромом в процессе репаративного остеогенеза.

Методика. Экспериментальные животные были разделены на следующие группы: 1) интактная; 2) контрольная – дефект нижней челюсти; 3) метаболический синдром; 4) опытная – метаболический синдром и дефект нижней челюсти. Метаболический синдром моделировали у крыс применением высокожировой и высокоуглеводной диеты и заменой питьевой воды 20% -ным раствором фруктозы в течение 12 недель *ad libitum*. Дефект нижней челюсти моделировали у крыс по методу Григорьяна А.С. и соавт., формируя перфорационное отверстие диаметром 3 мм. Животных контрольной и опытной групп выводили из эксперимента на 7, 14, 21 и 28 суток после операции по формированию дефекта нижней челюсти передозировкой наркоза. Определяли в плазме крови исследованных животных содержание сосудисто-эндотелиального и тромбоцитарного факторов роста методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Установлено повышение содержания исследуемых ростовых факторов при развитии метаболического синдрома. При сравнении крыс с дефектом нижней челюсти и метаболическим синдромом (опытная группа) и с дефектом нижней челюсти, но без метаболического синдрома (контрольная группа), показано достоверно более высокое содержание тромбоцитарного фактора роста на всех сроках наблюдения у контрольных животных. На 14-21 сутки концентрация сосудисто-эндотелиального фактора роста значительно ниже у крыс опытной группы. На 28 день эксперимента содержание этого фактора роста в опытной группе значительно выше, чем у контрольных животных.

Заключение. Особенности динамики изучаемых ростовых факторов в процессе репаративного остеогенеза обусловлены нарушением активности клеток-продуцентов: эндотелиоцитов, тромбоцитов, макрофагов, остеобластов, остеокластов при развитии метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром; репаративный остеогенез; сосудисто-эндотелиальный фактор роста; тромбоцитарный фактор роста; крысы

Для цитирования: Макарова М.В., Цыган В.Н., Ляшев Ю.Д., Клевцов С.А. Содержание ростовых факторов в плазме крови в процессе репаративного остеогенеза у крыс с метаболическим синдромом. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(2): 56-63.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.56-63

Для корреспонденции: Макарова Марина Валерьевна, e-mail: marina-golovina@inbox.ru

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Цыган В.Н., Ляшев Ю.Д., Макарова М.В.; сбор и обработка материала – Макарова М.В., Клевцов С.А.; подготовка иллюстративного материала – Макарова М.В., Клевцов С.А.; статистическая обработка материала – Макарова М.В., Клевцов С.А.; написание текста – Цыган В.Н., Ляшев Ю.Д., Макарова М.В., Клевцов С.А.; редактирование – Цыган В.Н., Ляшев Ю.Д., Макарова М.В. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Финансирование. Работа не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 22.07.2025

Принята к печати 03.03.2026

Опубликована 30.06.2026

Makarova M.V.¹, Tsygan V.N.², Lyashev Yu.D.¹, Klevtsov S.A.¹

Content of growth factors in blood plasma in reparative osteogenesis in rats with metabolic syndrome

¹Kursk State Medical University, 3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russian Federation;

²Military Medical Academy, 6 litera G, Academician Lebedev St., Saint-Petersburg, 194044, Russian Federation

Introduction. Considering the important role of platelet-derived growth factor and vascular-endothelial growth factor in the regulation of fracture healing, studying the dynamics of the concentration of these growth factors during reparative osteogenesis is of undoubted interest for elucidating the mechanisms of bone integrity restoration in animals with metabolic syndrome.

The aim of the study was to determine the concentration of platelet-derived growth factor-B and vascular-endothelial growth factor-A in the blood plasma of rats with metabolic syndrome during reparative osteogenesis.

Methods. The experimental animals were divided into the following groups: 1) naïve; 2) control – lower jaw defect; 3) metabolic syndrome; 4) experimental – metabolic syndrome and lower jaw defect. Metabolic syndrome was simulated in rats by using a high-fat and high-carbohydrate diet and replacing drinking water with 20% fructose solution for 12 weeks ad libitum. The lower jaw defect was simulated in rats according to Grigoryan A.S. et al. method and a perforation hole with a diameter of 3 mm was formed. Animals of the control and experimental groups were sacrificed from the experiment on the 7th, 14th, 21st and 28th days after the surgery to form the lower jaw defect using an anesthesia overdose. The content of vascular endothelial and platelet growth factors in the blood plasma of the studied animals was determined using the enzyme immunoassay.

Results. It was established that the content of the studied growth factors increased during the metabolic syndrome development. A significantly higher content of platelet-derived growth factor was shown at all observation periods in control animals compared to rats with the lower jaw defect and metabolic syndrome (experimental group) and ones with a lower jaw defect without metabolic syndrome (control group). The concentration of vascular endothelial growth factor was significantly lower in rats of the experimental group on the 14th – 21st days. The content of this growth factor in the experimental group was significantly higher than in the control animals on the 28th day of the experiment.

Conclusion. The peculiarities of the studied growth factors dynamics in the reparative osteogenesis are conditioned by impaired activity of cells-producers: endothelial cells, platelets, macrophages, osteoblasts, osteoclasts, during the metabolic syndrome development.

Keywords: metabolic syndrome; reparative osteogenesis; vascular endothelial growth factor; platelet-derived growth factor; rats

For citation: Makarova M.V., Tsygan V.N., Lyashev Yu.D., Klevtsov S.A. Content of growth factors in blood plasma in reparative osteogenesis in rats with metabolic syndrome. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal).* 2026; 70(2): 56-63. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.56-63

Author's contribution: concept and design of the study – Tsygan V.N., Lyashev Yu.D., Makarova M.V.; collection and processing of material – Makarova M.V., Klevtsov S.A.; statistical processing – Makarova M.V., Klevtsov S.A.; text writing – Tsygan V.N., Lyashev Yu.D., Makarova M.V., Klevtsov S.A.; editing – Tsygan V.N., Lyashev Yu.D.; Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – Tsygan V.N., Lyashev Yu.D., Makarova M.V., Klevtsov S.A.

For correspondence: Marina V. Makarova, e-mail: marina-golovina@inbox.ru

Information about the authors:

Makarova M.V., <http://orcid.org/0009-0005-5431-3760>

Tsygan V.N., <https://orcid.org/0000-0003-1199-0911>

Lyashev Yu.D., <http://orcid.org/0000-0003-0536-923X>

Klevtsov S.A., <http://orcid.org/0009-0003-0632-2764>

Financing. The work had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 22.07.2025

Accepted 03.03.2026

Published 30.06.2026

Введение

Метаболический синдром (МС) в настоящее время рассматривается как отдельная форма патологии, основными проявлениями которой являются инсулинорезистентность, гипергликемия, гипертензия, дислипидемия и абдоминальное ожирение [1, 2]. Развитие МС сопровождается нарушениями различных систем организма: сердечно-сосудистой, эндокринной, пищеварительной, репродуктивной [2, 3, 4, 5, 6]. Ранее нами были установлены особенности репаративного остеогенеза у крыс с экспериментальным МС, проявляющиеся замедлением формирования новообразованной костной ткани при моделировании дефекта нижней челюсти [7]. Однако механизмы выявленных нарушений требуют дальнейшего изучения.

Поиск эффективных методов коррекции и ускорения репаративного процесса в костной ткани является актуальной задачей [8]. Ростовые факторы и индукторы остеогенеза оказывают корректирующее влияние на все этапы восстановления целостности кости при повреждении [9], однако при обменных нарушениях их продукция изменяется. Показано повышение активности генов остеопонтина и остеопротегерина при экспериментальном сахарном диабете [10] и развитие резистентности к эритропоэтину, оказывающему стимулирующее влияние на остеогенез [11], у пациентов с МС на гемодиализе [12].

В настоящее время тромбоцитарный фактор роста (ТФР) и сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР) рассматриваются как ключевые регуляторы не только ангиогенеза, но и репаративных процессов в костной ткани при переломах [13]. В частности, установлено формирование сигнального регуляторного пути ТФР-В/СЭФР/RUNX2/OSX, стимуляция которого ускоряет репаративный остеогенез при distractionном остеосинтезе [14].

В то же время в литературе отсутствуют данные о влиянии сочетания МС и перелома кости на содержание ТФР и СЭФР, что, учитывая важную роль этих ростовых факторов, представляет несомненный интерес.

Цель работы – определение концентрации ТФР-В и СЭФР-А в плазме крови крыс с метаболическим синдромом в процессе репаративного остеогенеза.

Методика

Эксперименты выполнены в лаборатории доклинических исследований лекарственных средств НИИ экспериментальной медицины Курского государственного медицинского университета на 81 крысе-самце линии Вистар массой 200 – 230 г из филиала «Столбовая»

Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства». Исследование выполнено с соблюдением этических принципов обращения с лабораторными животными, регламентированных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (CETS N123 с поправками ETS N 170), ГОСТ 33647-2015 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Термины и определения (с Поправкой)» и ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами (Переиздание)» [15, 16]. Проведение экспериментов одобрено Региональным этическим комитетом Курского государственного медицинского университета (протокол заседания секции доклинических исследований РЭК КГМУ № 4 от 15.12.2022).

Экспериментальные животные были разделены на следующие группы: 1) интактная – без дефекта нижней челюсти и МС ($n = 6$); 2) контрольная – моделирование дефекта нижней челюсти ($n = 33$); 3) метаболический синдром – моделирование МС ($n = 5$); 4) опытная – моделирование МС и дефекта нижней челюсти ($n = 37$).

На 1-м этапе эксперимента (1-12 недели) моделировали МС животным 3-й и 4-й групп, которые получали высокожировую и высокоуглеводную диету (ВЖВУД), состоящую из смеси стандартного корма (65,75%) с добавлением животного жира (лярд 17%), фруктозы (17%), холестерина (0,25%) и заменой питьевой воды 20% раствором фруктозы (общая калорийность 4 400 ккал/кг, 54% энергии за счет жиров) в течение 12 недель *ad libitum* [17]. Крысы интактной и контрольной групп (1 и 2 группы) в течение 12 недель получали стандартный сухой гранулированный корм, соответствующий ГОСТу 34566-2019 «Комбикорма полнорационные для лабораторных животных» (производитель ООО «Трейдер», Курск), а также воду *ad libitum* на протяжении всего эксперимента. У животных, получавших ВЖВУД (3 и 4 группы), о развитии МС судили по изменениям массы тела, концентрации глюкозы и триацилглицеридов (ТАГ) в плазме крови натощак, которые измеряли стандартными наборами («Вектор-Бест», Россия) «Глюкоза GOD» (кат. № В-8056) и «Триглицериды» (кат. № В-8322) на биохимическом автоматическом анализаторе ВА-400 (BBioSystems, Испания), и сравнивали с крысами 1 и 2 групп.

На 2-м этапе эксперимента (13-16 недели) моделировали дефект нижней челюсти у 37 крыс опытной группы (после 12 недель применения ВЖВУД) и у 33 животных

контрольной группы по методу Григорьяна А.С. и соавт. [18]. Под хлоралгидратным наркозом (доза 400 мг/кг) крысам формировали перфорационное отверстие диаметром 3 мм (с охлаждением физиологическим раствором) портативной бормашиной в теле нижней челюсти справа в области моляров. Для профилактики осложнений крысам 2-й и 4-й групп вводили внутримышечно цефтриаксон в дозе 100 мг/кг массы тела 1 раз в день в течение 2 дней. Оперированные крысы 4-й группы получали ВЖВУД до момента выведения из эксперимента. 3 крысы из опытной группы и 1 животное из контрольной группы погибли после операции. Животных 2-й и 4-й групп с дефектом нижней челюсти выводили из эксперимента на 7, 14, 21 и 28-е сутки после операции передозировкой хлоралгидратного наркоза (по 8 особей из каждой группы). Двух крыс 4-й группы (опытной) с интерпозицией мышечной ткани в области дефекта нижней челюсти исключили из эксперимента. Животных 1-й и 3-й группы выводили из эксперимента передозировкой хлоралгидратного наркоза на 85-е сутки (12 недель + 1 сутки) после начала эксперимента.

У животных всех групп забирали 2 мл крови, в которую добавляли 10 МЕ гепарина и центрифугировали на центрифуге SL-16R (Thermo Fisher Scientific, Германия) в течение 15 минут при 3000 об/мин при комнатной температуре (ГОСТ Р 53079.4-2008). В полученной плазме крови определяли содержание ТФР-В (каталожный номер SEC921Ra) и СЭФР-А (каталожный номер SEA143Ra) методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов фирмы Cloud-Clone Corp. (КНР) на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит» (Dyupex Technologies, США) согласно прилагаемой инструкции.

При статистической обработке результатов нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро-Уилка, гомогенность дисперсий – по критерию Левена. Материал представлен как медиана (Me), нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили. Проверку статистических гипотез проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Различия показателей считали значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения Statistica версии 13.

Результаты

Установлено повышение массы тела, концентрации глюкозы и ТГ в плазме крови крыс, получавших ВЖВУД, по сравнению с животными, которых кормили комбинированным кормом ($p < 0,05$), что подтверждает развитие МС у крыс 3 и 4 групп (табл. 1).

Моделирование МС крысам сопровождалось повышением содержания ТФР-В на 63,0% ($p = 0,0081$) и СЭФР на 12,7% ($p = 0,0106$) (табл. 2).

У крыс контрольной группы на 7-е сутки эксперимента установлено значительное увеличение концентрации ТФР-В в 18,7 раза ($p = 0,0024$), а СЭФР – на 90,5% ($p = 0,0024$) в плазме крови по сравнению с интактными животными. На 14-е сутки после операции на нижней челюсти содержание ТФР-В и СЭФР-А снижается по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, но остаётся в 4,8 раза и на 61,9% соответственно выше, чем у интактных животных ($p = 0,0024$). На 21-е и 28-е сутки эксперимента концентрация ТФР-В одинаковая и выше в 7,6 раз ($p = 0,0024$) по сравнению с интактными животными. Содержание СЭФР-А значительно повышается на 21-е сутки эксперимента и в 20,3 раза выше по сравнению с интактной группой ($p = 0,0024$). На 28-е сутки после операции на нижней челюсти концентрация СЭФР-А в 6,0 раз выше ($p = 0,0024$) по сравнению с интактными животными.

У крыс опытной группы отмечается аналогичная динамика изменения концентрации ТФР-В на 7-21-е сутки эксперимента: на 7-й день его содержание увеличивается в 6,0 раз по сравнению с группой МС ($p = 0,0043$), на 14-е сутки снижается, но остаётся на 50,0% выше ($p = 0,0043$), чем в группе МС. На 21-й день отмечается повышение концентрации ТФР-В по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, и она на 93,2% выше, чем в группе МС ($p = 0,0043$). В отличие от контрольной группы, у крыс опытной группы показано значительное увеличение концентрации ТФР-В на 28-е сутки эксперимента, при этом она в 3,4 раза выше аналогичного показателя у крыс группы МС ($p = 0,0043$).

На 7-й день после операции на нижней челюсти отмечается повышение содержания СЭФР-А в плазме крови на 57,7% по сравнению с группой МС ($p = 0,0043$). Как и в контрольной группе, концентрация СЭФР-А снижается на 14-е сутки наблюдения, но остаётся на 18,3% выше, чем в группе МС ($p = 0,0104$). В отличие от контрольной группы, у крыс опытной группы пик повышения концентрации СЭФР отмечается на 28-е сутки (в 9,0 раз) ($p = 0,0043$), на 21-е сутки показатель выше в 2,3 раза по сравнению с группой МС ($p = 0,0043$).

При сравнении контрольной и опытной групп показано достоверно более высокое содержание ТФР-В на всех сроках наблюдения (на 26,8-241,2%) у контрольных животных ($p = 0,0009-0,0028$). Не установлено значимых различий содержания СЭФР-А у крыс контрольной и опытной групп на 7-е сутки после операции на нижней челюсти ($p > 0,05$). На 14-21-е сутки концентрация этого ростового фактора значимо выше у крыс контрольной

Таблица 1 / Table 1

Динамика массы тела, концентрации глюкозы и триацилглицеридов в плазме крови крыс с метаболическим синдромом и без него, (Me [Q1; Q3])
Dynamics of body mass, glucose and triacylglycerides concentration in the plasma of rats with metabolic syndrome and without it, (Me [Q1; Q3])

Группа Group	Масса тела, г Body mass, g		Концентрация глюкозы, ммоль/л Glucose concentration, mmol/l		Концентрация триацилглицеридов, ммоль/л, Triacylglycerides concentration, mmol/l	
	в начале опыта, at the beginning of the experiment	в конце опы- та (через 12 не- дель), at the end of the experiment (12 weeks after)	в начале опыта, at the beginning of the experiment	в конце опы- та (через 12 не- дель), at the end of the experiment (12 weeks after)	в начале опыта, at the beginning of the experiment	в конце опы- та (через 12 не- дель), at the end of the experiment (12 weeks after)
Интактная и контрольная группы Naïve and control groups, n = 39	220,0 [210,0; 225,0]	415,0 [390,0; 430,0]	3,8 [3,6; 3,9]	3,8 [3,7; 3,9]	1,7 [1,6; 1,8]	1,8 [1,7; 1,9]
Группы метаболический синдром и опытная Metabolic syndrome and experimental groups, n = 42	215,0 [210,0; 220,0]	482,5 [460,0; 510,0]*, p = 0,0001	3,8 [3,7; 3,9]	5,8 [5,6; 5,9]*, p = 0,0001	1,8 [1,7; 1,8]	3,8 [3,7; 3,9]*, p = 0,0001

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с интактной и контрольной группами.

Note. * – $p < 0.05$ compared to naïve and control groups.

группы (на 21,4-800,0%, $p = 0,0009$). На 28-й день эксперимента содержание СЭФР-А в опытной группе значительно увеличивается и становится выше, чем у контрольных животных, на 68,4% ($p = 0,0039$).

Обсуждение

В исследовании установлено, что формирование МС сопровождается повышением концентрации ТФР-В и СЭФР-А в плазме крови. При МС отмечается развитие метавоспаления – хронического слабовыраженного воспаления жировой ткани, проявляющегося повышением содержания провоспалительных интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО в плазме крови как пациентов, так и крыс с экспериментальным МС [19, 20, 21]. Установлено повышение содержания тромбоцитов у экспериментальных животных с МС [22]. Указанные ИЛ оказывают стимулирующее действие на тромбоциты и эндотелиоциты, выделяющие избыток ТФР и СЭФР. Показано, что СЭФР может секретироваться жировой, преимуще-

ственно абдоминальной [23] тканью, что также объясняет повышение концентрации СЭФР при МС.

Через 7 суток после моделирования МС в обеих группах: контрольной и опытной, установлено повышение концентрации ТФР-В и СЭФР-А, что связано, по-видимому, с развитием воспаления в области дефекта нижней челюсти. Установлены различия в динамике ТФР-В и СЭФР-А в плазме крови сравниваемых групп: второе повышение содержания ТФР-В и СЭФР-А отмечается на 21-е сутки эксперимента в контрольной группе, а у животных опытной группы – на 28-й день. Известно, что СЭФР секретируется различными клетками, в том числе остеобластами [24], а преостеокласты, остеобласты и остеокласты продуцируют ТФР-В [13, 25]. Как показано нами ранее, количество остеобластов в контрольной группе значительно увеличивается на 14 – 21-е сутки, а в опытной повышение содержания этой клеточной популяции установлено в более поздние сроки, а именно на 28 сутки эксперимента [7].

Таблица 2 / Table 2

Результаты определения концентрации тромбоцитарного фактора роста-В, сосудисто-эндотелиального фактора роста-А в плазме крови крыс интактной группы, группы метаболический синдром, контрольной группы (операция на нижней челюсти) и опытной группы (метаболический синдром+операция на нижней челюсти), (Ме [Q1; Q3])

Results of the measuring of platelet-derived growth factor and vascular-endothelial growth factor concentrations in the plasma of rats of naïve group, metabolic syndrome group, control group (surgery on the lower jaw) and experimental group (metabolic syndrome+surgery on the lower jaw), (Me [Q1; Q3])

Группа Group	Срок эксперимента Experiment period	Концентрация тромбоцитарного фактора роста-В в плазме крови (пг/мл), Platelet-derived growth factor-B concentration in blood plasma (pg/ml)	Концентрация сосудисто-эндотелиального фактора роста-А в плазме крови (пг/мл), Vascular-endothelial growth factor-A concentration in blood plasma (pg/ml)
Интактная Naïve (n = 6)		27,0 [21,0; 31,0]	6,3 [4,9; 6,8]
Группа метаболический синдром Metabolic syndrome group (n = 5)		44,0 [42,0; 44,0] ^x , p = 0,0081	7,1 [7,0; 7,2] ^x , p = 0,0106
Контрольная группа Control group (n = 33)	7 суток 7 days	506,0 [366,0; 850,0] ^x , p = 0,0024	12,0 [11,3; 12,3] ^x , p = 0,0024
	14 суток 14 days	129,0 [125,0; 135,0] ^x , p = 0,0024	10,2 [10,0; 10,9] ^x , p = 0,0024
	21 сутки 21 days	205,0 [196,0; 211,0] ^x , p = 0,0024	128,0 [107,0; 164,5] ^x , p = 0,0024
	28 суток 28 days	205,5 [195,0; 209,0] ^x , p = 0,0024	38,0 [31,0; 41,1] ^x , p = 0,0024
Опытная группа Experimental group (n = 37)	7 суток 7 days	265,5 [245,5; 303,5] ^{y*} , ^y p = 0,0043, [*] p = 0,0009	11,2 [10,6; 11,7] ^y , ^y p = 0,0043, [*] p = 0,0587
	14 суток 14 days	66,0 [62,5; 67,5] ^{y*} , ^y p = 0,0043, [*] p = 0,0009	8,4 [8,1; 8,8] ^{y*} , ^y p = 0,0104, [*] p = 0,0009
	21 сутки 21 days	85,0 [81,5; 94,0] ^{y*} , ^y p = 0,0043, [*] p = 0,0009	16,0 [14,5; 21,5] ^{y*} , ^y p = 0,0043, [*] p = 0,0009
	28 суток 28 days	150,5 [149,0; 173,5] ^{y*} , ^y p = 0,0043, [*] p = 0,0028	64,0 [47,0; 77,5] ^{y*} , ^y p = 0,0043, [*] p = 0,0039

Примечание. ^x – p < 0,05 по сравнению с интактной группой; ^y – p < 0,05 по сравнению с группой метаболический синдром; ^{*} – p < 0,05 по сравнению с контрольной группой.

Note. ^x – p < 0.05 compared to naïve group; ^y – p < 0.05 compared to group metabolic syndrome; ^{*} – p < 0.05 compared to control group.

На протяжении всего эксперимента отмечается более низкое содержание ТФР-В у крыс опытной группы по сравнению с контрольными животными. Концентрация СЭФР-А ниже у крыс опытной группы на 14 – 21-е сутки, но значительно выше на 28, чем у контрольных животных. По нашему мнению, это объясняется истощением депо и нарушением синтеза изучаемых ростовых факторов в клетках-продуцентах под влиянием МС и развивающегося при нем метавос-

паления. Более высокая концентрация СЭФР-А на 28-е сутки у крыс опытной группы по сравнению с контрольными животными связана, прежде всего, с низким содержанием этого ростового фактора в контрольной группе.

Ключевая роль ТФР и СЭФР при репаративном остеогенезе не вызывает сомнений. Показано, что ТФР является митогеном и стимулирует образование остеобластов, а также васкуляризацию формирующейся костной ткани,

а СЭФР, помимо активирующего влияния на ангиогенез, оказывает регулирующее действие на остеобласты через усиление продукции эндотелиальными клетками костных морфогенетических белков [26]. Установлен стимулирующий эффект активации специфических рецепторов к ТФР на сигнальные пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАПК): MEK1/2-ERK1/2 и Akt, регулирующих процессы транскрипции генов, метаболизма, пролиферации и подвижности остеопрогениторных клеток [27]. Помимо указанных эффектов ТФР и СЭФР в репаративном остеогенезе, они также влияют на течение воспаления и миграцию разнообразных клеток в зону повреждения кости [26]. Учитывая стимулирующую роль исследуемых ростовых факторов на репаративный остеогенез, установленные особенности динамики их концентрации объясняют замедление восстановления дефекта нижней челюсти у животных с МС.

Заключение

ТФР и СЭФР являются активными участниками репаративного остеогенеза, реализуя свой корригирующий эффект через различные механизмы. МС сопровождается развитием хронического слабовыраженного воспаления, что приводит к повышению в плазме крови содержания ТФР-В и СЭФР-А. У крыс с МС наблюдается иная динамика концентрации ТФР-В и СЭФР-А по сравнению с контрольными животными в процессе восстановления дефекта нижней челюсти: повышение содержания исследуемых ростовых факторов наблюдается на 28-е сутки, а у контрольных ранее – на 21-е сутки. Указанные изменения концентрации ТФР и СЭФР могут быть одним из механизмов, объясняющих замедление репаративного остеогенеза при дефекте нижней челюсти у крыс с МС.

Литература

(п.п. 1–5; 9–14; 17; 20–21; 23–27 см. References)

6. Митюкова Т.А., Кузнецова Т.Е., Басалай А.А. и др. Морфологические и функциональные характеристики щитовидной железы при диет-индуцированном ожирении и его коррекции у крыс-самцов линии Вистар. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2023; 67(4): 47–55. <https://doi.org/10.48612/pfiet/0031-2991.2023.04.47-55>
7. Макарова М.В., Ляшев Ю.Д., Солин А.В. и др. Особенности репаративного остеогенеза при дефектах нижней челюсти крыс с экспериментальным метаболическим синдромом. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2025; 179(6): 762–7. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2025-179-6-762-767>
8. Музыкин М.И., Иорданишвили А.К., Цыган В.Н., Гурская О.Е. Патфизиологические основы костной регенерации и развития атрофии после удаления зубов. *Российский вестник денальной имплантологии*. 2022; (3–4): 27–39.
15. Липатов В.А., Крюков А.А., Северинов Д.А., Саакян А.Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований in vivo. Часть I. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова*. 2019; 27(1): 80–92. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ201927180-92>
16. Липатов В.А., Крюков А.А., Северинов Д.А., Саакян А.Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований in vivo. Часть II. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова*. 2019; 27(2): 245–57. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ201927245-257>
18. Григорьян А.С., Орлов А.А., Сабурова И.Н. и др. Динамика остеогенетического процесса, вызванного инокуляцией аутологичных стромальных клеток, выделенных из жировой ткани крысы (экспериментально-морфологическое исследование). *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2015; 59(2): 4–11.
19. Воронкова О.В., Бирулина Ю.Г., Иванов В.В. и др. Особенности цитограммы и цитокинового профиля жидкости бронхоальвеолярного лаважа при экспериментальном метаболическом синдроме. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022; 21(4): 29–36. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-29-36>
22. Бирулина Ю.Г., Иванов В.В., Буйко Е.Е. и др. Влияние высокожировой и высокоуглеводной диеты на клетки крови крыс. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20(3): 6–12. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-6-12>

References

1. Madan K., Paliwal S., Sharma S. et al. Metabolic Syndrome: The Constellation of Co-morbidities, A Global Threat. *Endocrine, Metabolic and Immune Disorders – Drug Targets*. 2023; 23(12): 1491–504. <https://doi.org/10.2174/1871530323666230309144825>
2. Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M. et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *International Journal of Molecular Science*. 2022; 23(2): 786. <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>
3. Modica R., Liccardi A., Minotta R. et al. Parathyroid diseases and metabolic syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2023; 46(6): 1065–77. <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02018-2>
4. Silveira Rossi J.L., Barbalho S.M., Reverete de Araujo R. et al. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors. *Diabetes and Metabolism Research Review*. 2022; 38(3): e3502. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3502>
5. Charitos I.A., Aliani M., Tondo P. et al. Biomolecular Actions by Intestinal Endotoxemia in Metabolic Syndrome. *International Journal of Molecular Science*. 2024; 25(5): 2841. <https://doi.org/10.3390/ijms25052841>
6. Mityukova T.A., Kuznetsova T.E., Basalai A.A. et al. Morphological and functional characteristics of the thyroid gland in diet-induced obesity and its correction in male Wistar rats. *Patologicheskaya*

- Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya (Pathological Physiology and Experimental Therapy)*. 2023; 67(4): 47–55. <https://doi.org/10.48612/pfiet/0031-2991.2023.04.47-55> (in Russian).
7. Makarova M.V., Lyashev Yu.D., Solin A.V. et al. Peculiarities of the regeneration of lower jaw in rats with metabolic syndrome. *Bulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny (Bulletin of Experimental Biology and Medicine)*. 2025; 179(6): 762–7 <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2025-179-6-762-767> (In Russian).
 8. Muzykin M.I., Iordanishvili A.K., Tsygan V.N., Gurskaya O.E. Pathophysiological basis of bone regeneration and development of atrophy after teeth extraction. *Rossiyskiy vestnik dental'noi implantologii*. 2022; (3–4): 27–39. (in Russian).
 9. Takematsu E., Murphy M., Hou S. et al. Optimizing Delivery of Therapeutic Growth Factors for Bone and Cartilage Regeneration. *Gels*. 2023; 9(5): 377. <https://doi.org/10.3390/gels9050377>
 10. Janbozorgi M., Hosseinzadeh M., Taheri A., Ghafaripur S. Impact of Aerobic Exercise on Expression of OPN and OPG Genes and Bmal1 Protein in the Bone Tissue of Diabetic Rats During Two Phases of Light and Dark Circadian Rhythm. *Research Results in Biomedicine*. 2024; 10(4): 520–31. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2024-10-4-0-3>
 11. Nadezhkina N.A., Gudyrev O.S., Nadezhdin S.V. et al. Epoetin-alfa-induced osteogenesis in the bone organoid model. *Research Results in Pharmacology*. 2024; 10(4): 29–41. <https://doi.org/10.18413/rpharmacology.10.517>
 12. Kotb E., El Mancy I.M., Mohamed I.G.R. et al. Relation between erythropoietin resistance and metabolic syndrome in hemodialysis patients: A multicentric propensity score matched analysis. *Journal of Investigative Medicine*. 2023; 71(7): 753–9. <https://doi.org/10.1177/10815589231171405>
 13. Li D., Zhao D., Zeng Z. et al. Ternary regulation mechanism of *Rhizoma drynariae* total flavonoids on induced membrane formation and bone remodeling in Masquelet technique. *PLoS One*. 2022; 17(12): e0278688. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278688>
 14. Shen Z., Dong W., Chen Z. et al. Total flavonoids of *Rhizoma Drynariae* enhances CD31^{hi}Emcn^{hi} vessel formation and subsequent bone regeneration in rat models of distraction osteogenesis by activating PDGF-BB/VEGF/RUNX2/OSX signaling axis. *International Journal of Molecular Medicine*. 2022; 50(3): 112. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2022.5167>
 15. Lipatov V.A., Severinov D.A., Kryukov A.A., Saakyan A.R. Ethical and legal aspects of in vivo experimental biomedical research. Part I. *Rossiyskiy medico-biologicheskii vestnik imeni I.P. Pavlova*. 2019; 27(1): 80–92. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ201927180-92> (in Russian).
 16. Lipatov V.A., Severinov D.A., Kryukov A.A., Saakyan A.R. Ethical and legal aspects of in vivo experimental biomedical research of the conduct. Part II. *Rossiyskiy medico-biologicheskii vestnik imeni I.P. Pavlova*. 2019; 27(2): 245–57. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2019272245-257> (in Russian).
 17. Wong S.K., Chin K.Y., Suhaimi F.H. et al. The effects of a modified high-carbohydrate high-fat diet on metabolic syndrome parameters in male rats. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2018; 126(4): 205–12. <https://doi.org/10.1055/s-0043-119352>
 18. Grigoryan A.S., Orlov A.A., Saburina I.N. et al. Dynamics of osteogenesis associated with inoculation of autologous stromal cells from rat adipose tissue (experimental-morphological study). *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya (Pathological Physiology and Experimental Therapy)*. 2015; 59(2): 4–11. (in Russian)
 19. Voronkova O.V., Birulina J.G., Ivanov V.V. et al. Features of the cytogram and cytokine profile of bronchoalveolar lavage fluid in experimental metabolic syndrome. *Bulleten' Sibirskoi Meditsiny (Bulletin of Siberian Medicine)*. 2022; 21(4): 29–36. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-29-36> (in Russian).
 20. Rossi J.L.S., Barbalho S.M., de Araujo R.R. et al. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors. *Diabetes and Metabolism Research Review*. 2022; 38(3): e3502. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3502>
 21. Gong Y.M., Wang X., Liu S. et al. Simvastatin inhibits prostatic hyperplasia in rats with metabolic syndrome. *International Urology and Nephrology*. 2022; 54(9): 2125–31. <https://doi.org/10.1007/s11255-022-03227-z>
 22. Birulina J.G., Ivanov V.V., Buyko E.E. et al. Effects of a high-fat, high-carbohydrate diet on blood cells of rats. *Bulleten' Sibirskoi Meditsiny (Bulletin of Siberian Medicine)*. 2021; 20(3): 6–12. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-6-12> (in Russian).
 23. Mazidi M., Rezaie P., Kengne A.P. et al. VEGF, the underlying factor for metabolic syndrome; fact or fiction? *Diabetology and Metabolic Syndrome*. 2017; 11(Suppl.1): S61–4. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.12.004>
 24. Rui Z., Lim X., Fan J. et al. GIT1Y321 phosphorylation is required for ERK1/2- and PDGF-dependent VEGF secretion from osteoblasts to promote angiogenesis and bone healing. *International Journal of Molecular Medicine*. 2012; 30(4): 819–25. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.1058>
 25. Santhanam L., Liu G., Jandu S. et al. Skeleton-secreted PDGF-BB mediates arterial stiffening. *Journal of Clinical Investigation*. 2021; 131(20): e147116. <https://doi.org/10.1172/JCI147116>
 26. Hankenson K.D., Gagne K., Shaughnessy M. Extracellular Signaling Molecules to Promote Fracture Healing and Bone Regeneration. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2015; 94: 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.09.008>
 27. Liu M., Alharbi M., Graves D., Yang S. IFT80 Is Required for Fracture Healing Through Controlling the Regulation of TGF- β Signaling in Chondrocyte Differentiation and Function. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2020; 35(3): 571–82. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3902>

Сведения об авторах:

Макарова Марина Валерьевна, ассистент кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: marina-golovina@inbox.ru

Цыган Василий Николаевич, доктор мед. наук, проф., засл. деят. науки РФ, зав. кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, e-mail: vp-t@mail.ru

Ляшев Юрий Дмитриевич, доктор мед. наук, проф. кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: ulyashev@yandex.ru

Клевцов Святослав Анатольевич, студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: klevtsov_10@mail.ru