

УДК 616.716.4-08:611.018.4:615.382]-092.9
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-65-72>

Содержание костных морфогенетических белков в плазме крови крыс с метаболическим синдромом при восстановлении дефекта нижней челюсти

Макарова М.В.¹, Цыган В.Н.², Ляшев Ю.Д.¹, Брусенцова А.Е.¹

¹ Курский государственный медицинский университет (КГМУ)
Россия, 305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3

² Военно-медицинская академия (ВМА) им. С.М. Кирова
Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6ж

РЕЗЮМЕ

Цель – изучение концентрации костных морфогенетических белков (КМБ) 2 и 7 в плазме крови крыс с метаболическим синдромом в процессе репаративного остеогенеза при дефекте нижней челюсти.

Материалы и методы. Работа выполнена на самцах крыс линии Вистар, из которых сформировали четыре группы: 1) интактная; 2) контрольная – дефект нижней челюсти; 3) метаболический синдром; 4) опытная – метаболический синдром и дефект нижней челюсти. Метаболический синдром моделировали заменой стандартного корма высокожировой и высокоуглеводной диетой. О наличии метаболического синдрома судили по изменениям массы тела, концентрации глюкозы и триацилглицеридов в плазме крови. Дефект нижней челюсти формировали по методу А.С. Григорьяна и соавт. На 7, 14, 21 и 28-е сут после операции в плазме крови определяли содержание КМБ-2 и -7 методом иммуноферментного анализа. Рассчитывали медиану и интерквартильный размах $Me [Q_1; Q_3]$, использовали U -критерий Манна – Уитни и поправку Бонферрони. Различия показателей считали значимыми при $p < 0,025$.

Результаты. В группе «метаболический синдром» установлено увеличение в плазме содержания исследуемых белков по сравнению с интактной группой. Концентрация КМБ-2 и КМБ-7 у крыс контрольной группы был выше на всем протяжении эксперимента по сравнению с интактной группой ($p < 0,025$). В опытной группе установлено снижение концентрации КМБ-2 (на 7, 14 и 28-е сут) и КМБ-7 (на 7–28-е сут) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,025$). Показано увеличение содержания КМБ-2 на 7-е сут, а КМБ-7 на 7–14-е сут в опытной группе по сравнению с группой «метаболический синдром» ($p < 0,025$).

Заключение. У крыс с метаболическим синдромом установлено значимое снижение концентрации в плазме крови КМБ-2 и КМБ-7 при заживлении дефекта нижней челюсти по сравнению с животными без метаболических нарушений.

Ключевые слова: метаболический синдром, дефект нижней челюсти, репаративный остеогенез, костные морфогенетические белки

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено региональным этическим комитетом КГМУ (протокол № 4 от 15.12.2022).

✉ Макарова Марина Валерьевна, marina-golovina@inbox.ru

Для цитирования: Макарова М.В., Цыган В.Н., Ляшев Ю.Д., Брусенцова А.Е. Содержание костных морфогенетических белков в плазме крови крыс с метаболическим синдромом при восстановлении дефекта нижней челюсти. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;25(2):65–72. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-65-72>.

Content of bone morphogenetic proteins in blood plasma of rats with metabolic syndrome during mandibular defect restoration

Makarova M.V.¹, Tsygan V.N.², Lyashev Yu.D.¹, Brusentsova A.Ye.¹

¹Kursk State Medical University (KSMU)

3 Karl Marx St., 305041 Kursk, Russian Federation

²Kirov Military Medical Academy

6g Academician Lebedev St., 194044 Saint-Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

The aim was to study the concentration of bone morphogenetic proteins-2 (BMP) and -7 in the blood plasma of rats with metabolic syndrome during reparative osteogenesis in mandibular defect.

Materials and methods. The experiments were carried out on male Wistar rats, which were divided into 4 groups: 1) naïve; 2) control (with mandibular defect); 3) metabolic syndrome; 4) experimental (with metabolic syndrome and mandibular defect). Metabolic syndrome was simulated by replacing standard feed with a high-fat and high-carbohydrate diet. The development of metabolic syndrome was confirmed by changes in body weight, glucose and triacylglycerides concentrations in blood plasma. The mandibular defect was formed in rats according to the method proposed by Grigoryan et al. The content of BMP-2 and BMP-7 in blood plasma was determined by the enzyme-linked immunoassay on days 7, 14, 21, and 28 after the surgery. We calculated the median and the interquartile range $Me [Q_1; Q_3]$ and applied the Mann – Whitney U -test and the Bonferroni correction. Differences in indicators were considered significant at $p < 0.025$.

Results. A significant increase in the content of the studied proteins in the blood plasma was determined in the group metabolic syndrome compared to the naïve group. BMP-2 and BMP-7 concentration in rats of the control group was higher throughout the experiment compared to the naïve group ($p < 0.025$). In the experimental group, a decrease in the concentration of BMP-2 (on days 7, 14, and 28) and BMP-7 (on days 7–28) was found compared to the control group ($p < 0.025$). An increase in the concentration of BMP-2 and BMP-7 was detected in the experimental group compared to the metabolic syndrome group ($p < 0.025$) on day 7 and on days 7–14, respectively.

Conclusion. A significant decrease in BMP-2 and BMP-7 concentration in the blood plasma was found in rats with metabolic syndrome during mandibular reparative osteogenesis compared to animals without metabolic disorders.

Keywords: metabolic syndrome, mandibular defect, reparative osteogenesis, bone morphogenetic proteins

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Regional Ethics Committee of KSMU (Minutes No. 4 of December 15, 2022).

For citation: Makarova M.V., Tsygan V.N., Lyashev Yu.D., Brusentsova A.Ye. Content of bone morphogenetic proteins in blood plasma of rats with metabolic syndrome during mandibular defect restoration. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;25(2):65–72. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-65-72>.

ВВЕДЕНИЕ

Костные морфогенетические белки (КМБ), кроме КМБ-1, представляют собой часть суперсемейства трансформирующего фактора роста β [1]. В настоящее время идентифицировано более 20 видов КМБ, которые играют ключевую роль в процессах морфогенеза, дифференцировки клеток, апоптоза, репарации тканей [2]. Эти белки синтезируются остеопрегениторными клетками, остеобластами, хондроцитами, тромбоцитами и эндотелиоцитами в различных тканях [3] и стимулируют различные стадии развития костной ткани и восстановления ее целостности при повреждении [3]. Высокую остеогенную активность проявляют костные морфогенетические белки 2, 4–7 и 9, взаимодействующие с двумя типами рецепторов [2]. Основными путями реализации регуляторных эффектов КМБ являются: Smad-зависимый, RUNX2, MKK-ERK1/2 MKK-ERK1/2 [2]. Общеизвестно, что КМБ-2 и КМБ-7 – наиболее активные стимуляторы остеогенной дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток в моделях *in vitro* и *in vivo* [4]. Усиление образования остеобластов из мезенхимальных стволовых клеток контролируются транскрипционными факторами Runx2 и Dlx5 [3].

При нарушениях обмена изменяется продукция индукторов остеогенеза, которые оказывают стимулирующее влияние на восстановление целостности кости при повреждении [5]. Установлено повышение активности генов остеопонтина и остеопротегерина при экспериментальном сахарном диабете 2-го типа у крыс [6] и развитие резистентности к эритропоэтину, активирующему остеогенезу [7] у пациентов с метаболическим синдромом (МС) на гемодиализе [8]. Установлено снижение продукции КМБ-6 клетками костной мозоли у крыс со стрептозотоциновым сахарным диабетом 1-го типа [9].

Ранее показано нарушение процесса репаративного остеогенеза при дефекте нижней челюсти у крыс с МС, что проявляется замедлением формирования новообразованной костной ткани и ее ремоделирования [10]. В то же время в литературе отсутствуют данные о влиянии МС на продукцию КМБ. В этой связи представляет интерес анализ содержания КМБ у крыс с МС при восстановлении целостности кости.

Цель работы – изучение концентрации КМБ-2 и КМБ-7 в плазме крови крыс с МС в процессе репаративного остеогенеза при дефекте нижней челюсти.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 81 самце крыс линии Вистар массой 200–230 г из филиала «Столбовая» Федерального государственного бюджетного

учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства». Эксперименты проведены в лаборатории доклинических исследований лекарственных средств НИИ экспериментальной медицины Курского государственного медицинского университета с соблюдением этических принципов обращения с лабораторными животными [11, 12]. Исследование выполнено с соблюдением положений Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей CETS N123 с поправками ETS N 170, ГОСТа 33647-2015 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Термины и определения (с поправкой)» (приказ МЗ РФ №199н от 01.04.2016 г.) и ГОСТа 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами (переиздание)». Проведение экспериментов одобрено региональным этическим комитетом КГМУ (протокол заседания секции доклинических исследований № 4 от 15.12.2022).

Были сформированы четыре группы экспериментальных животных: 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 нед) моделировали МС крысам групп 3 и 4 путем замены стандартного корма высокожировой и высокоуглеводной диетой (ВЖВУД), состоящей из смеси стандартного корма (65,75%) с добавлением животного жира (лярд 17%), фруктозы (17%), холестерина (0,25%) и питьевой воды с 20%-м раствором фруктозы (общая калорийность 4 400 ккал/кг, 54% энергии за счет жиров) в течение 12 нед *ad libitum* [13, 14]. Крысы интактной и контрольной групп (группы 1 и 2) в течение 12 нед получали стандартный сухой гранулированный корм, соответствующий ГОСТу 34566-2019 «Комбикорма полнорационные для лабораторных животных», а также воду *ad libitum*. У животных групп 3 и 4 (получавших ВЖВУД) развитие МС определяли по изменениям массы тела, концентрации глюкозы и триацилглицеридов (ТАГ) в плазме крови. Измерения проводили стандартными наборами компании «Вектор-Бест» (Россия) «Глюкоза GOD» (кат. № В-8056) и «Триглицериды» (кат. № В-8322) на биохимическом автоматическом анализаторе ВА-400 (BioSystems, Испания). Сравнивали их с показателями у крыс групп 1 и 2.

На 2-м этапе эксперимента (13–16 нед) 37 крысам опытной группы (после 12 нед применения ВЖВУД) и 33 животным контрольной группы моделировали дефект нижней челюсти по методу А.С. Григорьяна и соавт. [15]. Перфорационное отверстие диаметром 3 мм формировали портативной бормашиной в теле нижней челюсти справа в области моляров (с охлаждением физиологическим раствором) под хлоралгидратным наркозом (доза 400 мг/кг). Для профилактики осложнений крысам групп 2 и 4 вводили внутримышечно цефтриаксон в дозе 100 мг/кг массы тела 1 раз в день в течение 2 сут. Оперированные крысы группы 4 получали ВЖВУД до момента выведения из эксперимента. После операции три крысы из опытной группы и одно животное из контрольной группы погибли. Животных групп 2 и 4 с дефектом нижней челюсти выводили из эксперимента на 7, 14, 21 и 28-е сут после операции передозировкой хлоралгидратного наркоза. У двух крыс группы 4 (опытной) была обнаружена интерпозиция мышечной ткани в области дефекта нижней челюсти, и они были исключены из дальнейшего эксперимента. Животных группы 1 и 3 выводили из эксперимента передозировкой хлоралгидратного наркоза на 85-е сут (12 нед + 1 сут) после начала эксперимента.

У животных всех групп в плазме крови определяли содержание КМБ-2 (каталожный номер SEA013Ra) и КМБ-7 (каталожный номер SEA799Ra) методом иммуноферментного анализа стандартными наборами фирмы Cloud-Clone Corp. (КНР) на

автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит» (Dyplex Technologies, США) согласно прилагаемой инструкции.

При статистической обработке результатов нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро – Уилка, гомогенность дисперсий – по критерию Левена. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$. Для обнаружения статистически значимых различий между выборками проверку статистических гипотез проводили их попарным сравнением с использованием непараметрического U -критерия Манна – Уитни и поправки Бонферрони для решения проблемы множественных сравнений. Различия показателей считали значимыми при $p < 0,025$. Применение непараметрической статистики связано с небольшим размером выборок, разным характером распределения в вариационных рядах и неравенством дисперсий при сравнении групп. Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения Statistica, версия 13.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У самцов крыс линии Вистар опытной группы и группы «метаболический синдром» установлено повышение массы тела, концентрации глюкозы и ТАГ в плазме крови по сравнению с животными интактной и контрольной групп ($p < 0,025$), что подтверждает развитие МС у крыс, получавших ВЖВУД в течение 12 нед (табл. 1).

Таблица 1

Динамика массы тела, концентрации глюкозы и триацилглицеридов в плазме крови крыс с метаболическим синдромом и без него, $Me [Q_1; Q_3]$						
Группа	Масса тела, г		Концентрация глюкозы, ммоль/л		Концентрация ТАГ, ммоль/л	
	в начале опыта	в конце опыта (через 12 нед)	в начале опыта,	в конце опыта (через 12 нед)	в начале опыта	в конце опыта (через 12 нед)
Интактная, $n = 6$	215,0 [210,0; 225,0]	400,0 [385,0; 415,0]	3,7 [3,6; 3,8]	3,8 [3,6; 3,9]	1,8 [1,8; 1,9]	1,9 [1,8; 1,9]
Контрольная, $n = 33$	220,0 [210,0; 225,0], $^x p = 0,3698$	420,0 [390,0; 435,0], $^x p = 0,3115$	3,8 [3,7; 3,9], $^x p = 0,3023$	3,8 [3,7; 3,9], $^x p = 0,2844$	1,7 [1,6; 1,8], $^x p = 0,2540$	1,8 [1,7; 1,9], $^x p = 0,3023$
Метаболический синдром, $n = 5$	215,0 [210,0; 220,0], $^x p = 1,00$, $^* p = 0,6502$	470,0 [460,0; 480,0], $^{x*} p = 0,0081$, $^* p = 0,0004$	3,8 [3,7; 3,9], $^x p = 0,6481$, $^* p = 0,6043$	5,8 [5,6; 5,9]*, $^x p = 0,0081$, $^* p = 0,0004$	1,8 [1,7; 1,8], $^x p = 0,3613$, $^* p = 0,2900$	3,9 [3,9; 4,1]*, $^x p = 0,0081$, $^* p = 0,0004$
Опытная, $n = 37$	215,0 [210,0; 220,0], $^x p = 0,9163$, $^y p = 0,8007$, $^* p = 0,4791$	485,0 [460,0; 510,0], $^{x*} p = 0,0002$, $^y p = 0,3822$, $^* p = 0,0001$	3,8 [3,7; 3,9], $^x p = 0,2620$, $^y p = 0,7413$, $^* p = 0,8612$	5,8 [5,6; 5,9]*, $^x p = 0,0001$, $^y p = 0,7267$, $^* p = 0,0001$	1,8 [1,7; 1,8], $^x p = 0,1458$, $^y p = 0,7857$, $^* p = 0,4240$	3,8 [3,7; 3,9]*, x $p = 0,0001$, $^y p = 0,1620$, $^* p = 0,0001$

$^x p < 0,025$ по сравнению с интактной группой; $^y p < 0,025$ по сравнению с группой «метаболический синдром»; $^* p < 0,025$ по сравнению с контрольной группой.

Моделирование МС сопровождалось значимым увеличением в плазме крови содержания КМБ-2 и КМБ-7 по сравнению с интактной группой ($p = 0,0081$) (табл. 2).

На 7-е сут после формирования дефекта нижней челюсти у крыс контрольной группы отмечалось увеличение концентрации КМБ-2 по сравнению с интактными животными ($p = 0,0024$). Спустя 14 сут после

моделирования дефекта нижней челюсти в этой группе установлено снижение содержания обоих КМБ по

сравнению с 7-ми сут ($p = 0,0009$), однако оба показателя выше, чем у крыс интактной группы ($p = 0,0024$).

Таблица 2

Концентрация КМБ-2 и КМБ-7 в плазме крови крыс интактной группы, группы «метаболический синдром», контрольной (операция на нижней челюсти) и опытной (метаболический синдром + операция на нижней челюсти), Me [Q ₁ ; Q ₃]			
Группа	Срок, сут	Концентрация КМБ-2, пг/мл	Концентрация КМБ-7, пг/мл
Интактная, $n = 6$		46,0 [45,0; 48,0]	43,5 [43,0; 45,0]
Метаболический синдром, $n = 5$		50,0 [49,0; 50,0] ^х , $p = 0,0081$	49,0 [47,0; 49,0] ^х , $p = 0,0081$
Контрольная, $n = 8$	7	182,0 [125,5; 257,5] ^х , $p = 0,0024$	88,5 [76,5; 107,0] ^х , $p = 0,0024$
	14	64,0 [62,0; 68,5] ^{хз} , $p = 0,0024$, $^z p = 0,0009$	68,5 [65,5; 72,0] ^{хз} , $p = 0,0024$, $^z p = 0,0009$
	21	51,5 [50,0; 57,0] ^{хз} , $p = 0,0024$, $^z p = 0,0009$	57,0 [53,0; 60,5] ^{хз} , $p = 0,0024$, $^z p = 0,0016$
	28	52,0 [51,5; 52,0] ^х , $p = 0,0024$	55,0 [51,0; 56,5] ^х , $p = 0,0024$
Опытная, $n = 8$	7	84,0 [82,0; 92,0] ^{х*} , $^y p = 0,0043$, $^* p = 0,0009$	66,5 [61,0; 67,5] ^{х*} , $^y p = 0,0043$, $^* p = 0,0009$
	14	50,5 [50,0; 55,5] ^{х*} , $^* p = 0,0009$	54,0 [51,0; 55,5] ^{х*} , $^y p = 0,0068$, $^* p = 0,0009$
	21	51,5 [50,5; 53,5]	49,0 [49,0; 51,0] ^{х*} , $^* p = 0,0039$
	28	48,0 [47,0; 48,5] ^{х*} , $^* p = 0,0019$	49,5 [49,0; 51,0] ^{х*} , $^* p = 0,0209$

^х $p < 0,025$ по сравнению с интактной группой; ^у $p < 0,025$ по сравнению с группой «метаболический синдром»; ^{*} $p < 0,025$ по сравнению с контрольной группой; ^з $p < 0,025$ по сравнению с предыдущим сроком эксперимента в группе.

Уменьшение концентрации исследуемых КМБ у крыс контрольной группы отмечается и на 21-е сут эксперимента по сравнению с предыдущим сроком эксперимента, но содержание КМБ-2 и КМБ-7 через 3 нед после моделирования дефекта нижней челюсти значимо выше, чем в интактной группе ($p = 0,0024$). На 28-е сут после операции на нижней челюсти содержание обоих КМБ у крыс контрольной группы практически не изменяется по сравнению с 21-ми сут эксперимента, и оно достоверно выше, чем у крыс интактной группы ($p = 0,0024$).

У крыс опытной группы (МС + операция на нижней челюсти) содержание обоих КМБ на 7-е сут эксперимента значимо выше, чем у животных группы «метаболический синдром» ($p = 0,0043$). На 14-е сут после моделирования дефекта нижней челюсти только концентрация КМБ-7 выше по сравнению с группой с МС ($p = 0,0068$). На 21–28-е сут содержание КМБ-2 и КМБ-7 не отличается значимо от аналогичного показателя в группе с МС ($p > 0,05$).

При сравнении контрольной и опытной групп установлено, что содержание КМБ-2 значимо ниже у крыс опытной группы на 7-е ($p = 0,0009$), 14-е ($p = 0,0009$) и на 28-е сут эксперимента ($p = 0,0019$). Уменьшение концентрации КМБ-7 у животных опытной группы показано на всех сроках эксперимента ($p = 0,0009–0,0029$).

Таким образом, в работе показано повышение концентрации КМБ-2 и КМБ-7 при моделировании МС у крыс, а также снижение содержания КМБ в процессе репаративного остеогенеза при дефекте нижней челюсти у животных с МС по сравнению с группой без метаболических нарушений.

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании показано, что формирование МС сопровождается увеличением содержания КМБ-2 и КМБ-7 в плазме крови. Возможно, это объясняется развитием при МС метавоспаления – хронического слабовыраженного воспаления жировой ткани, проявляющегося повышением содержания провоспалительных интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли альфа в плазме крови как пациентов, так и крыс с экспериментальным МС [16, 17]. Провоспалительные ИЛ оказывают стимулирующее влияние на активность клеток – продуцентов КМБ, в частности тромбоцитов и эндотелиоцитов [18].

В работе установлено повышение содержания КМБ-2 и КМБ-7 в плазме крови в процессе репаративного остеогенеза у крыс контрольной (на протяжении всего эксперимента) и опытной групп (КМБ-2 только на 7-е сут, КМБ-7 – на 7–14-е сут). Однако у животных с МС такое увеличение менее выражено практически на всех сроках эксперимента. По нашему мнению, это связано с истощением вследствие развития метавоспаления резервов КМБ в остеопрегениторных клетках, тромбоцитах, эндотелиоцитах в процессе репаративного остеогенеза, а также снижением количества остеобластов в области дефекта нижней челюсти у крыс с МС, что показано нами ранее [10].

Данные литературы о влиянии нарушений углеводного обмена на содержание КМБ-2 противоречивы. Моделирование стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета 1-го типа крысам Спрэг – Доули сопровождалось снижением экспрессии мРНК

КМБ-2 в ткани верхней челюсти [19]. Напротив, установлено повышение экспрессии в аорте мРНК КМБ-2, КМБ-7 и рецептора к КМБ II типа у мышей с экспериментальным диабетом 1-го типа [20]. Авторы связывают такой эффект с повышением активности эндотелина, который оказывает регулирующее влияние на продукцию КМБ. Усиление продукции КМБ эндотелиальными клетками, что было ранее показано при изучении секреции КМБ-4 [21], возможно, является одним из механизмов, объясняющих повышение в плазме крови содержания КМБ-2 и КМБ-7 у экспериментальных животных, установленное в нашем исследовании.

КМБ-2 и КМБ-7 играют ключевую роль в остеоиндуктивном процессе и оказывают стимулирующее влияние на остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток (МСК) [22]. Установлено, что одним из биологически активных веществ, стимулирующим продукцию КМБ-2 при репаративном остеогенезе, является фактор роста фибробластов-21 (ФРФ-21). Показано повышение КМБ-зависимой транскрипции белков, активности щелочной фосфатазы и минерализации костного матрикса под влиянием ФРФ-21, которое связано с активацией Smad, но не p44/42МАРК белков [23]. Совместное применение ФРФ-21 и КМБ-2 в составе гидрогеля оказывает стимулирующее влияние на остеогенную дифференцировку МСК и рост сосудов в новообразованной кости [24].

Ранее показано, что высокие концентрации КМБ способствуют дифференцировке МСК в клетки остеогенного ряда, а низкие активируют образование адипоцитов из МСК [3]. В контрольной группе отмечается значительное увеличение содержания КМБ-2 и КМБ-7 на 7-е сут после моделирования дефекта нижней челюсти, а у крыс опытной группы эти показатели существенно ниже. Эти данные позволяют предположить, что замедление развития новообразованной костной ткани, что показано нами ранее [10], у крыс с МС объясняется недостаточным влиянием низких концентраций КМБ-2 и КМБ-7 на остеогенную дифференцировку и превращением определенной доли МСК в адипоциты.

Известно, что взаимодействие КМБ-2 со специфическими рецепторами I типа активирует превращение МСК в адипоциты, а активация специфических рецепторов II типа стимулирует их остеогенную дифференцировку [3]. Возможно, что развитие МС сопровождается увеличением специфических к КМБ рецепторов I типа и снижением II типа, что нарушает образование остеобластов и замедляет формирование новообразованной костной ткани у крыс с МС.

Установлен стимулирующий эффект КМБ-2 на ангиогенез при регенерации костной ткани пародонта [25], что способствует процессу ремоделирования кости у крыс контрольной группы и объясняет низкую интенсивность этого процесса в опытной. КМБ-2 и ФРФ-21 усиливают поляризацию макрофагов фенотипа M2, иммуномодуляторное действие которых увеличивает остеогенную дифференцировку стволовых клеток при восстановлении дефекта кости пародонта [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании показано статистически значимое увеличение содержания КМБ-2 и КМБ-7 в плазме крови у самцов крыс линии Вистар с МС. При исследовании восстановления целостности нижней челюсти отмечено снижение концентрации КМБ-7 у крыс опытной группы на протяжении всего эксперимента, а КМБ-2 – на 7, 14 и 28-е сут по сравнению с контрольной группой. Полученные в работе данные позволяют рассматривать снижение содержания КМБ-2 и КМБ-7 в плазме крови как один из механизмов, объясняющих замедление репаративного остеогенеза у крыс с МС. Представленные в исследовании результаты обосновывают применение аналогов КМБ-2 и КМБ-7 для стимуляции восстановления целостности нижней челюсти при МС.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ahmad P., Della Bella E., Stoddart M.J. Applications of Bone Morphogenetic Proteins in Dentistry: A Bibliometric Analysis. *BioMed Res. Int.* 2020;2020:5971268. DOI: 10.1155/2020/5971268.
2. Lukača N., Katavića V., Novak S., Šućura A., Filipovića M., Kalajzić I. et al. What do we know about bone morphogenetic proteins and osteochondroprogenitors in inflammatory conditions? *Bone.* 2020;137:115403. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115403.
3. Carreira A.C., Alves G.G., Zambuzzi W.F., Sogayar M.C., Granjeiro J.M. Bone morphogenetic proteins: structure, biological function and therapeutic applications. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 2014;561:64–73. DOI: 10.1016/j.abb.2014.07.011.
4. Stokovic N., Ivanjko N., Maticic D., Luyten F.P., Vukicevic S. Bone morphogenetic proteins, carriers, and animal models in the development of novel bone regenerative therapies. *Materials.* 2021;14(13):3513. DOI: 10.3390/ma14133513.
5. Takematsu E., Murphy M., Hou S., Steininger H., Alam A., Ambrosi T.H. et al. Optimizing delivery of therapeutic growth factors for bone and cartilage regeneration. *Gels.* 2023;9(5):377. DOI: 10.3390/gels9050377.
6. 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):520–531. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-4-0-3.
7. Nadezhdina N.A., Gudyrev O.S., Nadezhdin S.V., Danilenko L.M., Dolzhikov A.A., Kremleva K.K. et al. Epoetin-alfa-induced osteogenesis in the bone organoid model. *Research Results in Pharmacology*. 2024;10(4):29–41. DOI: 10.18413/rpharmacology.10.517.
 8. Kotb E., El Mancy I.M., Mohamed I.G.R., Ayoub H.S.A., Rashed A.M., El-Nasser W.S. 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):753–759. DOI: 10.1177/10815589231171405.
 9. Rodríguez-Merchán E.C. A Review of Recent Developments in the Molecular Mechanisms of Bone Healing. *International Journal of Molecular Science*. 2021;22(2):767. DOI: 10.3390/ijms22020767.
 10. Макарова М.В., Ляшев Ю.Д., Солин А.В., Сериков В.С., Клевцов С.А. Особенности репаративного остеогенеза при дефектах нижней челюсти крыс с экспериментальным метаболическим синдромом. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2025;179(6):762–767. DOI: 10.47056/0365-9615-2025-179-6-762-767.
 11. 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. DOI: 10.23888/PAVLOVJ201927180-92.
 12. 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):245–257. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2019272245-257.
 13. Бирулина Ю.Г., Иванов В.В., Буйко Е.Е., Быков В.В., Смаглий Л.В., Носарев А.М. и др. Экспериментальная модель метаболического синдрома у крыс на основе высокожировой и высокоуглеводной диеты. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(4):14–20. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-4-14-20.
 14. Wong S.K., Chin K.Y., Suhaimi F.H., Ahmad F., Ima-Nirvana S. 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(3):205–212. DOI: 10.1055/s-0043-109352.
 15. Григорьян А.С., Орлов А.А., Сабурин И.Н., Зурина И.М., Сысоев С.Д. 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.
 16. Воронкова О.В., Бирулина Ю.Г., Иванов В.В., Буйко Е.Е., Есимова И.Е., Григорьева А.В. и др. Особенности цитограммы и цитокинового профиля жидкости бронхоальвеолярного лаважа при экспериментальном метаболическом синдроме. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(4):29–36. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-4-29-36.
 17. Rossi J.L.S., Barbalho S.M., de Araujo R.R., Bechara M.D., Sloan K.P., Sloan L.A. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2022;38(3):e3502. DOI: 10.1002/dmrr.3502.
 18. Li M., Willey J. The interplay between inflammation and thrombosis in COVID-19: Mechanisms, therapeutic strategies, and challenges. *Thrombosis Update*. 2022;8:100117. DOI: 10.1016/j.tru.2022.100117.
 19. Wang M., Qiu Y., Gao L., Qi F., Bi L. The impact of IGF-1 on alveolar bone remodeling and BMP-2 expression in orthodontic tooth movement in diabetic rats. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2023;32(3):349–356. DOI: 10.17219/acem/153956.
 20. Nett P.C., Ortmann J., Celeiro J., Haas E., Hofmann-Lehmann R., Tornillo L. et al. Transcriptional regulation of vascular bone morphogenetic protein by endothelin receptors in early autoimmune diabetes mellitus. *Life Science*. 2006;78(19):2213–2218. DOI: 10.1016/j.lfs.2005.09.026.
 21. Cai B., Du J. Role of bone morphogenetic protein-4 in gestational diabetes mellitus-related hypertension. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021;22(1):762. DOI: 10.3892/etm.2021.10194.
 22. Carreira A.C.O., Zambuzzi W.F., Rossi M.C., Filho R.A., Sogayar M.C., Granjeiro J.M. Bone morphogenetic proteins: promising molecules for bone healing, bioengineering, and regenerative medicine. *Vitamins and Hormones*. 2015;99:293–322. DOI: 10.1016/bs.vh.2015.06.002.
 23. Ishida K., Haudenschild D.R. Interactions between FGF21 and BMP-2 in osteogenesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013;432(4):677–682. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.02.019.
 24. Zhou X., Chen J., Sun X., Wang F., Wang Y., Zhang Z. et al. Spatiotemporal regulation of angiogenesis/osteogenesis emulating natural bone healing cascade for vascularized bone formation. *Journal of Nanobiotechnology*. 2021;19(1):420. DOI: 10.1186/s12951-021-01173-z.
 25. Ding T., Kang W., Li J., Yu L., Ge S. An in situ tissue engineering scaffold with growth factors combining angiogenesis and osteoimmunomodulatory functions for advanced periodontal bone regeneration. *Journal of Nanobiotechnology*. 2021;19(1):247. DOI: 10.1186/s12951-021-00992-4.

Вклад авторов

Макарова М.В. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания. Цыган В.Н., Ляшев Ю.Д. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации руко-

писи. Брусенцова А.Е. — анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания.

Информация об авторах

Макарова Марина Валерьевна — ассистент, кафедра терапевтической стоматологии, КГМУ, г. Курск, marina-golovina@inbox.ru, <http://orcid.org/0009-0005-5431-3760>

Цыган Василий Николаевич — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии, ВМА им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, vn-t@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1199-0911>

Ляшев Юрий Дмитриевич — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры патофизиологии, КГМУ, г. Курск, ylyashev@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0536-923X>

Брусенцова Анна Евгеньевна — канд. мед. наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии, КГМУ, г. Курск, brusentsovaanna81@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3353-272X>

(✉) **Макарова Марина Валерьевна**, marina-golovina@inbox.ru

Поступила в редакцию 22.07.2025;
одобрена после рецензирования 21.10.2025;
принята к публикации 30.10.2025