

УДК 616.71-008.9:577.122

<https://doi.org/10.23888/HMJ2023113447-458>

Современные аспекты участия интерлейкина-1 бета и интерлейкина-6 в регенерации и обменных процессах костной ткани (обзор литературы)

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

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Российская Федерация

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

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Несмотря на огромные достижения мировой науки в области регенерации и обменных процессов в костной ткани, до сих пор остается множество неосвещенных моментов в механизме вышеупомянутого феномена, что, безусловно, требует работы в данном направлении. Представляется актуальным выявить современные аспекты, касающиеся роли интерлейкина-1 бета (IL-1 β) и интерлейкина-6 (IL-6) в физиологической регенерации, репаративной регенерации и обменных процессах костной ткани на современном этапе мирового научного развития. Поиск литературных источников проводился в открытых электронных базах данных научной литературы PubMed и eLIBRARY. Глубина поиска — 10 лет. Проведен анализ мировых данных литературы о современном состоянии вопроса изучения механизмов действия IL-1 бета и IL-6 на метаболические процессы, физиологическую регенерацию, репаративную регенерацию костной ткани, в том числе и механизмы развития нарушений регенерации костей при переломах.

Заключение. В процессах метаболизма, физиологической регенерации, репаративной регенерации костной ткани принимает участие огромное количество факторов, относящихся к различным уровням гомеостаза. Несомненно, в современном научном обществе считается, что IL-6, как и IL-1 β , обладают остеорезорбтивным действием, и данный факт находит отражение, как при травмах костных структур и окружающих их тканей, так и при различных заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Так как в самом начале репаративной регенерации костной ткани преобладают остеорезорбтивные процессы, можно сделать вывод о том, что вышеупомянутые цитокины являются одними из первых и основных «дирижеров» репарации костной ткани.

Ключевые слова: *остеорепарация; костная ткань; интерлейкины; физиологическая регенерация*

Для цитирования:

Старосельников А. Н., Гусев К. А., Миронова О. Б., Мироманов А. М. Современные аспекты участия интерлейкина-1 бета и интерлейкина-6 в регенерации и обменных процессах костной ткани (обзор литературы) // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2023. Т. 11, № 3. С. 447–458. <https://doi.org/10.23888/HMJ2023113447-458>.

<https://doi.org/10.23888/HMJ2023113447-458>

Modern Aspects of the Participation of Interleukin-1 Beta and Interleukin-6 in the Regeneration and Metabolic Processes of Bone Tissue (Literature Review)

Artem N. Starosel'nikov, Kirill A. Gusev, Ol'ga B. Mironova, Aleksandr M. Miromanov✉

Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

Corresponding author: Aleksandr M. Miromanov, miromanov_a@mail.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION: Despite the enormous achievements of the world science in the field under the discussion, there are still many unconsidered points in the mechanism of the above-mentioned phenomenon, which, of course, requires work in this direction. It seems relevant to identify modern aspects concerning the role of interleukin-1 beta (IL-1 β) and interleukin-6 (IL-6) in physiological regeneration, reparative regeneration and metabolic processes of bone tissue at the present stage of world scientific development. The search for literary sources was carried out in the open electronic databases of scientific literature PubMed and eLibrary. The search depth is 10 years. The review analyzes the world literature data on the current state of the issue of studying the action mechanisms of IL-1 beta and IL-6 on metabolic processes, physiological regeneration, reparative regeneration of bone tissue, including the mechanisms of the development of bone regeneration disorders in fractures.

CONCLUSION: A huge number of factors related to various levels of homeostasis take part in the processes of metabolism, physiological regeneration, and reparative regeneration of bone tissue. Undoubtedly, in modern scientific society it is believed that IL-6, as well as IL-1 β , have an osteoresorptive effect, this fact is reflected both in injuries of bone structures and surrounding tissues, and in various diseases of the musculoskeletal system. Since, at the very beginning of the reparative regeneration of bone tissue, osteoresorptive processes prevail, it should be concluded that the aforementioned cytokines are among the first and main 'conductors' of bone tissue repair.

Keywords: *osteoreparation; bone tissue; interleukins; physiological regeneration*

For citation:

Starosel'nikov A. N., Gusev K. A., Mironova O. B., Miromanov A. M. Modern Aspects of the Participation of Interleukin-1 Beta and Interleukin-6 in the Regeneration and Metabolic Processes of Bone Tissue (Literature Review). *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2023;11(3):447–458. <https://doi.org/HMJ2023113447-458>.

Актуальность

Опорно-двигательный аппарат обеспечивает физическую основу для тела всех млекопитающих. К костям человеческого скелета крепятся мышцы, сухожилия и связки, благодаря чему возможно передвижение человека в пространстве. В костях содержится субстанция, необходимая для осуществления гемопоза у взрослых. Также одним из основных моментов физиологии костной ткани является уникальная способность восстанавливать саму себя посредством регенерации, практически полностью возвращаясь в состояние «до травмы» [1].

На наш взгляд, несмотря на огромные достижения мировой науки в рассматриваемой области, до сих пор остается множество неосвещенных моментов в механизме вышеупомянутого феномена, что, безусловно, требует работы в данном направлении.

Общие аспекты остеорепаляции

Воспаление в месте повреждения тканей организма запускает регенерацию кости и окружающих тканей и направлено на борьбу с инфекционными агентами, а также удаление погибших тканей. Гематома, которая образуется из-за повреждения кровеносных сосудов как внутрикостных, так и окружающих мягких тканей, действует как временный каркас, обеспечивающий активную инвазию макрофагов местных тканей и полиморфноядерных нейтрофилов. Приток этих клеток приводит к секреции множества цитокинов (в т. ч. IL-1 β и IL-6) [2, 3]. Выделяемые факторы способствуют остеогенной дифференцировке, взаимодействуя с зарождающимися остеопрогенераторами; последние в дальнейшем дифференцируются по линии остеобластов, чтобы обеспечить восстановление костной ткани [1, 4]. Макрофаги за счет более длительной активности превосходят нейтрофилы по количеству фагоцитируемого материала и перерабатывают не только микробы, но и вещества, образующиеся в области перелома во время тканевого распада [5]. Если преобладает макрофагальная стадия, то регене-

рация считается нормотипической и заканчивается морфогенезом, характерным для поврежденной ткани. Если же преобладает нейтрофильная стадия, то процесс репарации кости замедляется с образованием рубца. Макрофаги отвечают за образование ангиогенного фактора, стимулирующего рост новых сосудов, которые играют немаловажную роль в построении микроциркуляторного русла [6].

Установлено, что в конце первой недели после травмы формируется аваскулярный участок в области фрактуры, окруженный новой сосудистой сетью, из которой прорастают новые капилляры. Вновь синтезированные костные балки выстраиваются по ходу новообразованных капилляров в области «периоста» и «эндоста», что соответствует началу образования интермедиарной костной мозоли. Края отломков кости окружены грануляционной тканью и подвержены резорбции остеокластами, или «пазушному» растворению (в зависимости от морфологии кости). Остеокласты резорбируют концы отломков, тем самым готовя место для образования новых сосудов [7].

Одновременно во время растворения концов отломков, осуществляется выход остеоиндукторов, влияющих на перициты, которые преобразуются в преостеобласты, создающие множество остеобластов, которые строят костную ткань на месте повреждения. Полипотентные клетки могут развиваться как по остеогенному, так и по хондрогенному и фиброгенному пути. Чем больше ткань окисигенирована, т. е. чем лучше восстановлена сосудистая сеть в области перелома, тем больше клеток идут по остеогенному пути. Рост новой костной ткани начинается с построения остеобластами коллагенового матрикса. Быстрая «постройка» кровеносной сети позволяет в наиболее короткие сроки доставлять к области фрактуры все необходимые вещества. Также можно отметить, что с прорастанием капилляров появляются новые перициты, пополняющие строй остеобластов после преобразования [8].

Спустя две недели после перелома активность остеокластов значительно сни-

жается, а «строительство» костной мозоли происходит ускоренными темпами [7]. Остеобласты помимо коллагена и гликозаминогликанов синтезируют также неколлагеновые белки, в том числе остеоонектин и остеокальцин. Синтезированный остеоонектин дает начало дальнейшему этапу минерализации органического матрикса кости. Во время этого процесса остеобласты «замуровываются» в костную ткань и преобразуются в остеоциты. Остеокальцин спо-

собствует повторному перемещению и увеличению действия остеокластов на последнем этапе восстановления костной ткани. Остеокласты лизируют костную ткань, что приводит к высвобождению различных веществ, в том числе морфогенетического белка кости, который отвечает за увеличение количества костной ткани [9]. Стадии заживления переломов длинных костей конечностей схематично представлены на рисунке 1 [10].

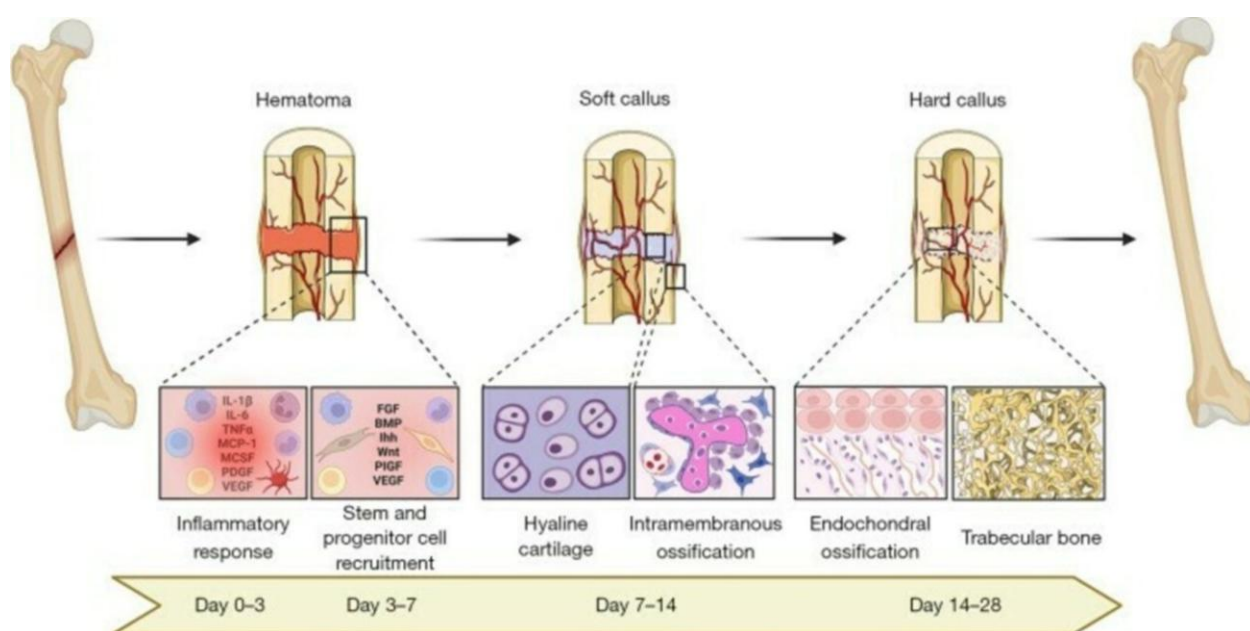


Рис. 1. Стадии заживления переломов длинных костей.

Примечание: после травмы при разрыве сосудов образуется гематома. Иммунные клетки, включая нейтрофилы, макрофаги и тромбоциты, начинают воспалительную реакцию с секрецией цитокинов, хемокинов и факторов роста. Новая ось хемотаксиса, опосредованная разнообразными сигнальными факторами, рекрутирует эндотелиальные и скелетные стволовые клетки/клетки-предшественники. Затем процесс переходит к формированию мягкой костной мозоли, центральная часть которой в основном состоит из гиалинового хряща. На границе костной мозоли образование новой кости происходит путем дифференцировки скелетных предшественников непосредственно в остеобласты (внутриклеточная оссификация). Позже терминальная дифференцировка хондроцитов в гипертрофическое состояние стимулирует кальцификацию матрикса, инвазию в зарождающиеся кровеносные сосуды вместе со скелетными клетками предшественниками, которые образуют новую кость, напоминающую процесс эндохондральной оссификации. Твердая костная мозоль, состоящая из трабекулярной кости, перекрывает старые кортикальные фрагменты. Наконец, кость ремоделируется в свою первоначальную форму [10].

Окончательное формирование сосудистого и костного регенератов происходит довольно длительный период. Выделяют два основных пути ремоделирования костей: остеокластно-osteобластный и остеоцитарный [8].

Остеокластно-osteобластный путь

Остеокласты осуществляют резорбцию участка костной ткани с последующим отправлением в этот участок остеокластов с целью синтеза костного матрикса

са и его минерализации. Этот путь ремоделирования характеризуется изменением как структуры кости, так и ее размеров, и формы. Этот процесс происходит через усиление остеоцитарного апоптоза, что ведет к снижению образования остеобластов [11]. Далее, отреагировавшие на повреждение кости остеоциты передают информацию об этом по межклеточным каналам, преобразовывая ее в биохимические сигналы, регулируя, таким образом, минерализацию. Из вышесказанного следует, что остеоциты стимулируют ремоделирование, но ингибируют костеобразование. Склеростин, который экспрессируется остеоцитами, снижает функцию белков сигнального пути wnt, являющихся регуляторами пролиферации и дифференцировки

osteoblastов, вследствие чего снижаются процессы костеобразования [8].

Остеоцитарный путь

Остеоцитарный путь исследован довольно плохо. Есть данные, что этот механизм изменения минеральной плотности костной ткани протекает быстрее, но не затрагивает геометрических характеристик кости, распространяясь только на окололакунарное пространство вокруг остеоцита [7].

На сегодняшний день считается, что в регуляции гомеостаза костных тканей все большее значение придается провоспалительным цитокинам, таким как интерлейкин-1β (IL-1β), интерлейкин-6 (IL-6) и др. (рис. 2) [12].

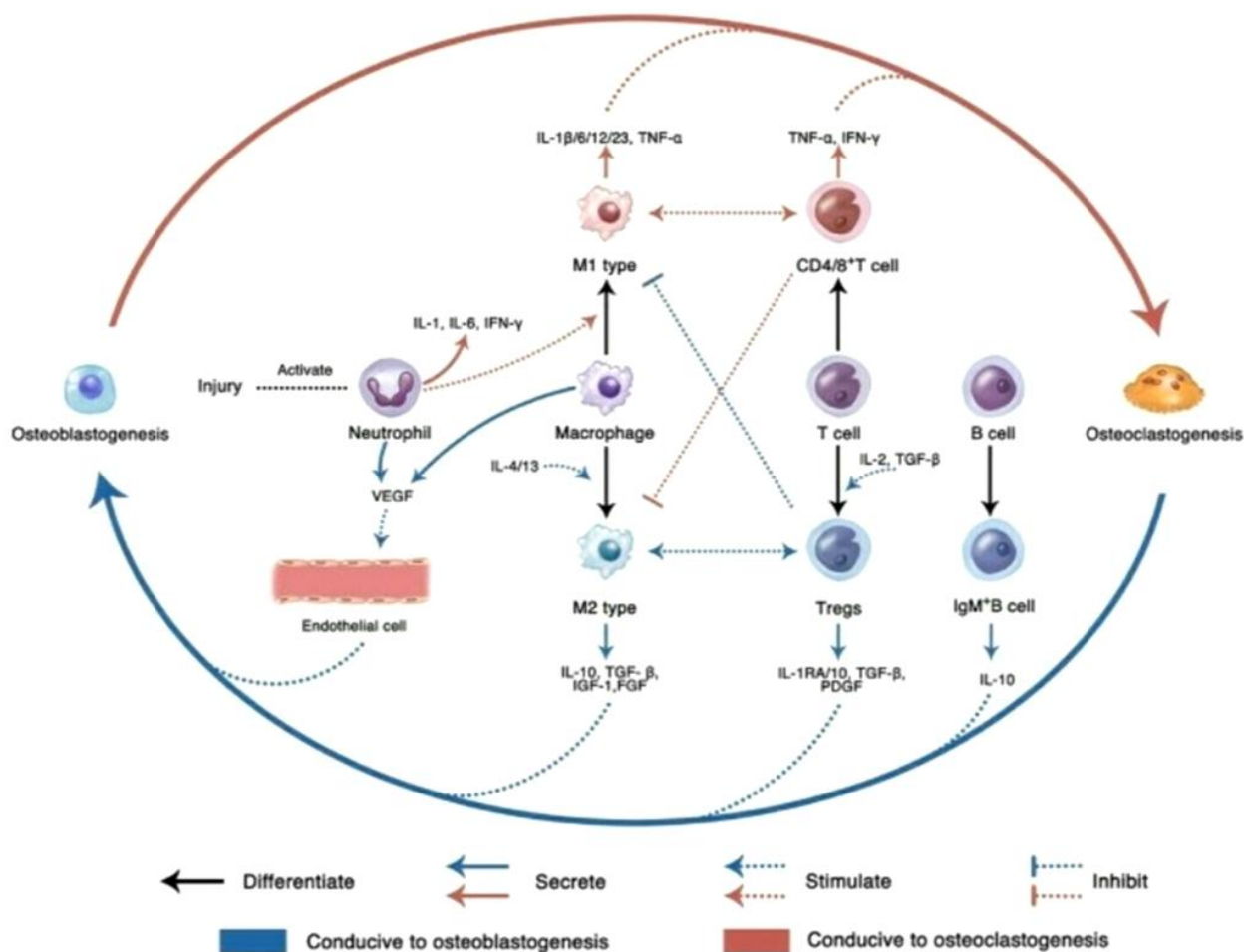


Рис. 2. Перекрестные взаимодействия между иммунными клетками и их влияние на остеогенез.

Примечание: в гомеостазе кости и в процессе заживления иммунные клетки могут регулировать баланс между остеобластогенезом и остеокластогенезом [12].

Интерлейкин-1 β

IL-1 β является плейотропным цитокином, индуцирующим воспалительный процесс, активирующим макрофаги и множество других путей врожденного иммунного ответа [13, 14].

Доказана положительная обратная связь при воздействии IL-1 β на макрофаги. Известно, что сигнальный путь от рецептора IL-1 β активирует транскрипционные факторы NF- κ B (ядерный фактор «каппа-би») и AP-1 (белок-активатор 1). NF- κ B действует на гены-мишени, тем самым регулируя образование и дифференцировку различных видов иммунных клеток [15]. С эволюционной точки зрения NF- κ B — консервативный транскрипционный и управляющий фактор экспрессии различных цитокинов, факторов роста и ферментов в ответ на связывание с соответствующими рецепторами лигандов. Из вышесказанного следует, что существует положительная обратная связь в сигнальном пути IL-1 β , а также общие звенья сигнального пути IL-1 β , представленные транскрипционными факторами NF- κ B в кровяных и стромальных клеточных структурах [13].

По мнению Н. М. Капранова, и др. (2017), IL-1 β не распространяет свое влияние на свойства мезенхимальных стволовых клеток [15]. В то же самое время, есть информация, что IL-1 β стимулирует экспрессию кожных фибробластов, вырабатывается в остеобластах и в мультипотентных мезенхимальных стволовых клетках при механическом раздражении последних, а также влияет на их способность поддерживать как костные и хрящевые клетки-предшественники, так и предшественники кроветворных клеток [5, 16]. Кроме того, А. Е. Бигильдеев, и др. (2017) показали, что IL-1 β *in vivo* ведет себя как системно ростовой фактор предшественников клеток стромы [13].

IL-1 β занимает ключевую позицию в «цитокиновой сети» и играет важную роль в регуляции распада костной ткани, что позволяет использовать его как критерий прогнозирования остеорезорбции [17, 18]. IL-1 β усиливает остеокластогенез и

ингибирует апоптоз остеокластов, усиливает экспрессию RANKL (*receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*) в остеобластах. Усиленная продукция RANKL способствует дифференцировке остеокластов и стимуляции их активности [19–21].

В процессе заживления переломов IL-1 не только оказывает синергетическое действие с фактором некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF- α), но и служит основой для функции последнего [22]. В модели заживления переломов у мышей концентрация IL-1 увеличивается резко после перелома и достигает пика через 24 ч, в течение которых IL-1 способствует высвобождению провоспалительных факторов, таких как IL-6 и простагландин E2, а также способствует ангиогенезу и образованию хрящевой мозоли для стабилизации места перелома. Появляется второй пик через 3 недели после перелома, когда IL-1 способствует протеазной активности для деградации поврежденной ткани и способствует ремоделированию и регенерации кости [22].

Следует также отметить, что опосредованное влияние цитокинов на физиологические функции может происходить следующими способами: высвобождением простагландинов, норэпинефрина, рилизинг-фактора кортикотропина, оксида азота. Ж. А. Дониной и др. (2019) было установлено участие цитокина IL-1 β в центральных механизмах гиперкапнических и гипоксических дыхательных хеморефлексов. Кроме того, результаты некоторых исследований показали, что снижение устойчивости к острой гипоксии при повышенном системном уровне IL-1 β сопровождается изменением функционирования вазомоторного центра [23, 24].

Интерлейкин-6

IL-6 на сегодняшний день также является одним из наиболее значимых для организма цитокинов [25]. По химическому строению он является малым полипептидом, имеющим четыре α -спирали, которые стабилизированы внутримолекулярными дисульфидными связями. IL-6 син-

тезируется клетками иммунной системы и стромы за счет активации Toll-подобных рецепторов. В «цитокиновой сети» усилителями выработки ИЛ-6 служат ИЛ-1, ИЛ-2, TNF α , интерфероны и колониестимулирующие факторы, а веществами, угнетающими его синтез — ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13 [26].

ИЛ-6 способен активировать гены, регулирующие пролиферацию, дифференцировку, выживаемость и апоптоз различных клеточных популяций. Уникальность ИЛ-6 заключается в механизме активации клеточных структур, при этом сигнализирование через ИЛ-6 и его мембранный рецептор (mIL-6R) осуществляется субъединицей трансдукции сигнала — гликопротеином gp-130. Вышеописанный способ известен как классический. Ранее предполагалось, что клетки, не экспрессирующие mIL-6R, не могут отвечать на ИЛ-6. Но в настоящее время открыто существование и альтернативного сигнального пути, где задействуются растворимые рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R), которые образуются при протеолизе mIL-6R. Растворимые комплексы sIL-6R/ИЛ-6 контактируют с молекулой gp-130, которая содержится в огромном количестве типов клеток, реализуя, таким образом, сигнальную функцию [27].

Специфический механизм связан с ИЛ-6, который регулирует дифференцировку остеобластов и остеокластов и стимулирует высвобождение фактора роста эндотелия сосудов, что способствует васкуляризации. Кроме того, эксперименты *in vitro* показывают, что лечение с применением ИЛ-6 способствует экспрессии остеогенных белков RUNX2 и остеокальцина, а также дифференцировке остеобластов [22]. Все вышеперечисленные исследования указывают на важную роль ИЛ-6 в стимулировании регенерации кости.

В отличие от других цитокинов, таких как ИЛ-1 и TNF- α , ИЛ-6 не играет регулирующей роли во всем процессе повреждения, заживления и регенерации костной ткани. Уровень экспрессии ИЛ-6 достигал пика в первые сутки после перелома и значительно снижался после операции или через 7 дней после перелома. Уста-

новлено, что уровни ИЛ-6 у пациентов с различными типами переломов возвращаются к норме через шесть месяцев после травмы, что свидетельствует о том, что ИЛ-6 играет решающую роль в содействии заживлению тканей и остеогенной регенерации на ранней стадии повреждения костной ткани и, таким образом, может быть использован в качестве раннего маркера заживления переломов [22].

Увеличение экспрессии ИЛ-6 отмечается при физической нагрузке у пациентов с установленным диагнозом «облитерирующий атеросклероз», чаще встречается гомозигота гена, кодирующего выработку ИЛ-6 и свободный цитокин в плазме. ИЛ-6 — независимый предиктор артериальной гипертензии и болезней, ассоциированных с атеросклеротическими поражениями [26, 28]. Отмечается увеличение содержания ИЛ-6 в плазме крови и моче пациентов с диагнозом системная красная волчанка (СКВ), а также числа мононуклеаров, вырабатывающих ИЛ-6 при СКВ. Некоторые авторы рассматривают выработку ИЛ-6 как один из наиболее важных звеньев патогенеза системной склеродермии (в сыворотке крови и кожных покровах больных системной склеродермией уровень ИЛ-6 как правило увеличен, в то же время концентрация последнего ассоциируется с активностью заболевания) и ревматоидного артрита [29–31]. Существуют данные об участии вышеупомянутого цитокина в формировании артериита Такаясу и гигантоклеточных h17-клеток, поражающих сосудистую стенку [32–34].

Системное действие ИЛ-6 обусловлено регуляцией циркадных ритмов, когнитивных и эмоциональных нарушений, депрессии, боли, бессонницы и усталости, эмбриогенеза, миогенеза, гепаторегенерации, регенерации клеток поджелудочной железы и эпителиальных клеток кишечника, эндотелия сосудов, работы эритроцитов, метаболизма сахара и жиров и т. д. Повышенная продукция ИЛ-6 играет определенную роль в канцерогенезе, метастазировании, раковой кахексии, устойчивости к лечению онкологических заболеваний [35].

IL-6, как и IL-1 β , являясь катаболическим цитокином [36, 37], стимулирует продукцию RANKL, увеличивая остеокластогенез и процессы остеорезорбции, отсюда напрашивается вывод, что если происходит угнетение провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6), то происходит угнетение активности макрофагов, и таким образом уменьшается костная резорбция [38, 39].

В последнее время IL-6 рассматривают и в качестве одного из важнейших миокинов. Важно отметить, что физическая нагрузка вызывает десятикратное увеличение содержания IL-6 в крови за счет его выхода из поперечнополосатой мышечной ткани [37]. Одновременно с этим можно найти информацию, что IL-6 может усиливать гликогенолиз и липолиз в мышцах скелета, а также способен вмешиваться в сигнальный путь инсулина [37].

Результаты клинических исследований ассоциации уменьшения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) с вос-

палением достаточно противоречивы [40]. В некоторых из этих работ не было выявлено корреляции между уровнем интерлейкинов и МПКТ, в других же работах было доказано, что повышение уровня цитокинов, таких, как TNF- α , IL-1 β , IL-6 и IL-17, играют ключевую роль в патогенезе снижения МПКТ [41–43].

Заключение

В процессе регенерации костной ткани принимает участие большое количество факторов. Можно сказать, что интерлейкин-6 и интерлейкин-1 β обладают остеорезорбтивным действием, данный факт находит отражение как при травмах костей и окружающих их тканей, так и при различных заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Так как в самом начале регенерации костной ткани преобладает остеорезорбция, вышеупомянутые цитокины являются одними из основных «дирижеров» регенерации костей.

Список источников

1. Salhotra A., Shah H.N., Levi B., et al. Mechanisms of bone development and repair // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2020. Vol. 21, No. 11. P. 696–711. doi: [10.1038/s41580-020-00279-w](https://doi.org/10.1038/s41580-020-00279-w)
2. Ferrante C.J., Leibovich S.J. Regulation of Macrophage Polarization and Wound Healing // *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 2012. Vol. 1, No. 1. P. 10–16. doi: [10.1089/wound.2011.0307](https://doi.org/10.1089/wound.2011.0307)
3. Lu L.Y., Loi F., Nathan K., et al. Pro-inflammatory M1 macrophages promote Osteogenesis by mesenchymal stem cells via the COX-2-prostaglandin E2 pathway // *J. Orthop. Res.* 2017. Vol. 35, No. 11. P. 2378–2385. doi: [10.1002/jor.23553](https://doi.org/10.1002/jor.23553)
4. Bernhardsson M., Aspenberg P. Osteoblast precursors and inflammatory cells arrive simultaneously to sites of a trabecular-bone injury // *Acta Orthop.* 2018. Vol. 89, No. 4. P. 457–461. doi: [10.1080/17453674.2018.1481682](https://doi.org/10.1080/17453674.2018.1481682)
5. Brazil J.C., Quiros M., Nusrat A., et al. Innate immune cell-epithelial crosstalk during wound repair // *J. Clin. Invest.* 2019. Vol. 129, No. 8. P. 2983–2993. doi: [10.1172/JCI124618](https://doi.org/10.1172/JCI124618)
6. Fardellone P., Salawati E., Le Monnier L., et al. Bone Loss, Osteoporosis, and Fractures in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review // *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9, No. 10. P. 3361. doi: [10.3390/jcm9103361](https://doi.org/10.3390/jcm9103361)
7. Park–Min K.–H. Metabolic reprogramming in osteoclasts // *Semin. Immunopathol.* 2019. Vol. 41, No. 5. P. 565–572. doi: [10.1007/s00281-019-00757-0](https://doi.org/10.1007/s00281-019-00757-0)
8. Осипенко А.В., Трифонова Е.Б. Иммобилизационный остеопороз: (Патогенез, моделирование, принципы диагностики и лечения). Екатеринбург; 2013.
9. Redlich K., Smolen J.S. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2012. Vol. 11, No. 3. P. 234–250. doi: [10.1038/nrd3669](https://doi.org/10.1038/nrd3669)
10. Frade B.B., Dias R.B., Gemini Piperni S., et al. The role of macrophages in fracture healing: a narrative review of the recent updates and therapeutic perspectives // *Stem. Cell. Investig.* 2023. Vol. 10. P. 4. doi: [10.21037/sci-2022-038](https://doi.org/10.21037/sci-2022-038)
11. Lee K., Shin Y., Huh J., et al. Recent Issues on Body Composition Imaging for Sarcopenia Evaluation // *Korean J. Radiol.* 2019. Vol. 20, No. 2. P. 205–217. doi: [10.3348/kjr.2018.0479](https://doi.org/10.3348/kjr.2018.0479)
12. Zhu G., Zhang T., Chen M., et al. Bone physiological microenvironment and healing mechanism: Basis for future bone–tissue engineering scaffolds // *Bioact. Mater.* 2021. Vol. 6, No. 11. P. 4110–4140. doi: [10.1016/j.bioactmat.2021.03.043](https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.03.043)
13. Бигильдеев А.Е., Зезина Е.А., Дризе Н.И. Воздействие интерлейкина-1 бета и гамма-квантового тормозного излучения на мезенхимные клетки-предшественники // *Молекулярная биология.* 2017. Т. 51, № 3. С. 447–459. doi: [10.7868/S0026898417020057](https://doi.org/10.7868/S0026898417020057)
14. Ono T., Okamoto K., Nakashima T., et al. IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells enhance bone regeneration //

- Nat. Commun. 2016. Vol. 7. P. 10928. doi: [10.1038/ncomms10928](https://doi.org/10.1038/ncomms10928)
15. Капранов Н.М., Давыдова Ю.О., Гальцева И.В., и др. Изучение влияния интерферона гамма и интерлейкина 1 бета на экспрессию HLA-ABC, HLA-DR и ICAM-1 на мультипотентных мезенхимных стромальных клетках // *Гены и Клетки*. 2017. Т. 12, № 3. С. 110–111. doi: [10.23868/gc120929](https://doi.org/10.23868/gc120929)
 16. Bigildeev A.E., Zezina E.A., Shipounova I.N., et al. Interleukin-1 beta enhances human multipotent mesenchymal stromal cell proliferative potential and their ability to maintain hematopoietic precursor cells // *Cytokine*. 2015. Vol. 71, No. 2. P. 246–254. doi: [10.1016/j.cyto.2014.10.018](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.10.018)
 17. Бердюгина О.В., Бердюгин К.А. Изменение лабораторных показателей периферической крови, отражающих клеточный и протеиновый состав иммунной системы при остеорезорбции // *Биомедицинская химия*. 2017. Т. 63, № 5. С. 447–452. doi: [10.18097/PBMC20176305447](https://doi.org/10.18097/PBMC20176305447)
 18. Павлов С.Б., Гончарова А.В., Кумечко М.В. Регуляция ремоделирования кости цитокинами при иммобилизационном стрессе, сочетанном с воспалением // *Цитокины и воспаление*. 2015. Т. 14, № 2. С. 49–53.
 19. Савинова Н.В., Переведенцева С.Е., Наумова Н.Г., и др. Особенности метаболизма коллагена в губчатой и компактной костной ткани при хроническом стрессе на фоне гипокортицизма // *Вестник Удмуртского университета. Серия Биология. Науки о Земле*. 2017. Т. 27, № 3. С. 386–391.
 20. Jules J., Feng X. In vitro investigation of the roles of the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor- α and interleukin-1 in murine osteoclastogenesis // *Methods Mol. Biol.* 2014. Vol. 1155. P. 109–123. doi: [10.1007/978-1-4939-0669-7_10](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0669-7_10)
 21. Zhao B., Grimes S., Li S., et al. TNF-induced osteoclastogenesis and inflammatory bone resorption are inhibited by transcription factor RBP-J // *J. Exp. Med.* 2012. Vol. 209, No. 2. P. 319–334. doi: [10.1084/jem.20111566](https://doi.org/10.1084/jem.20111566)
 22. Yang N., Liu Y. The role of the immune microenvironment in bone regeneration // *Int. J. Med. Sci.* 2021. Vol. 18, No. 16. P. 3697–3707. doi: [10.7150/ijms.61080](https://doi.org/10.7150/ijms.61080)
 23. Донина Ж.А., Баранова Е.В., Александрова Н.П. Влияние ингибирования циклооксигеназных путей на резистентность к нарастающей гипоксии у крыс с повышенным уровнем интерлейкина-1 бета // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2020. Т. 106, № 11. С. 1400–1411. doi: [10.31857/S0869813920110047](https://doi.org/10.31857/S0869813920110047)
 24. Донина Ж.А., Баранова Е.В., Александрова Н.П. Ингибирование гиперпродукции оксида азота в условиях прогрессивно нарастающей гипоксии на фоне действия ИЛ-1 β снижает выживаемость крыс после острой гипоксии // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2019. Т. 105, № 12. С. 1514–1525. doi: [10.1134/S0869813919120033](https://doi.org/10.1134/S0869813919120033)
 25. Ефременкова А.С., Крутикова Н.Ю. Патология костной ткани у детей с эндокринными заболеваниями // *Вятский медицинский вестник*. 2021. № 1 (69). С. 81–87. doi: [10.24411/2220-7880-2021-10158](https://doi.org/10.24411/2220-7880-2021-10158)
 26. Hunter C.A., Jones S.A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease // *Nat. Immunol.* 2015. Vol. 16, No. 5. P. 448–457. doi: [10.1038/ni.3153](https://doi.org/10.1038/ni.3153)
 27. Интерлейкин 6: ключевая роль в патогенезе ревматоидного артрита // *Эффективная фармакотерапия*. 2018. № 4. С. 42–46.
 28. Дунаевская С.С., Винник Ю.С. Развитие эндотелиальной дисфункции при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей и маркеры прогнозирования течения заболевания // *Бюллетень сибирской медицины*. 2017. Т. 16, № 1. С. 108–118. doi: [10.20538/1682-0363-2017-1-108-118](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-1-108-118)
 29. Алекперов Р.Т., Торопцова Н.В. Системная склеродермия и остеопороз // *Альманах клинической медицины*. 2015. № 43. С. 90–99. doi: [10.18786/2072-0505-2015-43-90-99](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-43-90-99)
 30. Насонов Е.Л. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. М.: ИМА-пресс; 2013.
 31. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды // *Научно-практическая ревматология*. 2017. Т. 55, № 6. С. 590–599. doi: [10.14412/1995-4484-2017-590-599](https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-590-599)
 32. Hashizume M., Mihara M. The roles of interleukin-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // *Arthritis*. 2011. Vol. 2011. P. 765624. doi: [10.1155/2011/765624](https://doi.org/10.1155/2011/765624)
 33. Мазуров В.И., Беляева И.Б. Роль ИЛ 6 в формировании патогенетических механизмов ревматоидного артрита // *Поликлиника*. 2019. № 3. С. 42–47.
 34. Liu X., Jones G.W., Choy E.H., et al. The biology behind interleukin-6 targeted interventions // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2016. Vol. 28, No. 2 P. 152–160. doi: [10.1097/BOR.0000000000000255](https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000255)
 35. Корой П.В., Саритхала В.Д., Ягода А.В. Взаимосвязь молекул адгезии с дисбалансом медиаторов костного метаболизма при ревматоидном артрите // *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке*. 2018. Т. 20, № 1. С. 77–81. doi: [10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-1](https://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-1)
 36. Тополянская С.В. Саркопения, ожирение, остеопороз и старость // *Сеченовский вестник*. 2020. Т. 11, № 4. С. 23–35. doi: [10.47093/2218-7332.2020.11.4.23-35](https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.4.23-35)
 37. Скрипник С.С., Оттева Э.Н. Формирование костного скелета у детей (лекция) // *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2015. № 1 (63). С. 71–76.
 38. Шабанов О.В., Шабанов В.Н. Анализ экссудата периапикальных тканей на наличие ИЛ-1В и TNF-А при обострении и хроническом течении, малых и больших очагах деструкции костной ткани а также различных состояниях апикаль-

ной констрикции при апикальных периодонти-тах. В сб.: Global Science and Innovations 2020; Ташкент, 06 марта 2020 года. Ташкент: DARA; 2020. С. 164–169.

39. Габрусская Т.В. Поражение костной ткани у детей с воспалительными заболеваниями кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. № 2. С. 70–78.
40. Сагаловски С., Рихтер Т. Кальцификация сосудов и остеопороз: от понимания единства клеточно-молекулярных механизмов к поиску молекул как потенциальных мишеней терапии // Украинский кардиологический журнал. 2016. № 1. С. 81–92.
41. Царенок С.Ю., Горбунов В.В. Содержание цитокинов сыворотки крови и состояние минеральной плотности костной ткани у женщин с остеопорозом коморбидным ИБС // Забайкаль-

ский медицинский вестник. 2015. № 4. С. 22–26. Доступно по: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomero/rovnomer-4-za-2015-god/soderzhanie-citokinov-syvorotki-krovi-i-sostojanie-mineralnoj-plotnosti-kostnoj-tkani-u-zhenshin-s-osteoporozom-komorbidnym-ibs>. Ссылка активна на 27.02.2023.

42. Шостак Н.А., Демидова Н.А., Кондрашов А.А., и др. Остеонекроз головки бедренной кости, не связанный с травмой: патогенетические аспекты, клиническая и инструментальная картина (часть 1) // Лечебное дело. 2021. № 2. С. 4–16. doi: [10.24412/2071-5315-2021-12326](https://doi.org/10.24412/2071-5315-2021-12326)
43. Croes M., Oner F.C., Kruyt M.C., et al. Pro-inflammatory Mediators Enhance the Osteogenesis of Human Mesenchymal Stem Cells after Lineage Commitment // PLoS One. 2015. Vol. 10, No. 7. P. e0132781. doi: [10.1371/journal.pone.0132781](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132781)

References

1. Salhotra A, Shah HN, Levi B, et al. Mechanisms of bone development and repair. *Nat. Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(11):696–711. doi: [10.1038/s41580-020-00279-w](https://doi.org/10.1038/s41580-020-00279-w)
2. Ferrante CJ, Leibovich SJ. Regulation of Macrophage Polarization and Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2012;1(1):10–6. doi: [10.1089/wound.2011.0307](https://doi.org/10.1089/wound.2011.0307)
3. Lu LY, Loi F, Nathan K, et al. Pro-inflammatory M1 macrophages promote Osteogenesis by mesenchymal stem cells via the COX-2-prostaglandin E2 pathway. *J Orthop Res.* 2017;35:2378–85. doi: [10.1002/jor.23553](https://doi.org/10.1002/jor.23553)
4. Bernhardsson M, Aspenberg P. Osteoblast precursors and inflammatory cells arrive simultaneously to sites of a trabecular-bone injury. *Acta Orthop.* 2018; 89(4):457–61. doi: [10.1080/17453674.2018.1481682](https://doi.org/10.1080/17453674.2018.1481682)
5. Brazil JC, Quiros M, Nusrat A, et al. Innate immune cell-epithelial crosstalk during wound repair. *J Clin Invest.* 2019;129(8):2983–93. doi: [10.1172/JCI124618](https://doi.org/10.1172/JCI124618)
6. Fardellone P, Salawati E, Le Monnier L, et al. Bone Loss, Osteoporosis, and Fractures in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review. *J Clin Med.* 2020;9(10):3361. doi: [10.3390/jcm9103361](https://doi.org/10.3390/jcm9103361)
7. Park–Min K–H. Metabolic reprogramming in osteoclasts. *Semin Immunopathol.* 2019;41(5):565–72. doi: [10.1007/s00281-019-00757-0](https://doi.org/10.1007/s00281-019-00757-0)
8. Osipenko AV, Trifonova EB. *Immobilizatsionnyy osteoporoz: (Patogenez, modelirovaniye, printsipy diagnostiki i lecheniya)*. Ekaterinburg; 2013. (In Russ).
9. Redlich K, Smolen JS. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11(3):234–50. doi: [10.1038/nrd3669](https://doi.org/10.1038/nrd3669)
10. Frade BB, Dias RB, Gemini Piperni S, et al. The role of macrophages in fracture healing: a narrative review of the recent updates and therapeutic perspectives. *Stem Cell Investig.* 2023;10:4. doi: [10.21037/sci-2022-038](https://doi.org/10.21037/sci-2022-038)
11. Lee K, Shin Y, Huh J, et al. Recent Issues on Body Composition Imaging for Sarcopenia Evaluation. *Korean J Radiol.* 2019;20(2):205–17. doi: [10.3348/kjr.2018.0479](https://doi.org/10.3348/kjr.2018.0479)
12. Zhu G, Zhang T, Chen M, et al. Bone physiological microenvironment and healing mechanism: Basis for future bone–tissue engineering scaffolds. *Bioact Mater.* 2021;6(11):4110–40. doi: [10.1016/j.bioactmat.2021.03.043](https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.03.043)
13. Bigildeev AE, Zezina EA, Drize NJ. The effects of interleukin-1 beta and gamma-quantum braking radiation on mesenchymal progenitor cells. *Mol Biol (Mosk)*. 2017;51(3):393–403. (In Russ). doi: [10.7868/S0026898417020057](https://doi.org/10.7868/S0026898417020057)
14. Ono T, Okamoto K, Nakashima T, et al. IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells enhance bone regeneration. *Nat Commun.* 2016;7:10928. doi: [10.1038/ncomms10928](https://doi.org/10.1038/ncomms10928)
15. Kapranov NM, Davydova YO, Gal'tseva IV, et al. Izuchenie vliyaniya interferona gamma i interleykina 1 beta na ekspressiyu HLA-ABC, HLA-DR i ICAM-1 nf mul'tipotentnykh mezenkhimnykh stromal'nykh kletkakh. *Genes & Cells.* 2017;12(3): 110–1. (In Russ). doi: [10.23868/gc120929](https://doi.org/10.23868/gc120929)
16. Bigildeev AE, Zezina EA, Shipounova IN, et al. Interleukin-1 beta enhances human multipotent mesenchymal stromal cell proliferative potential and their ability to maintain hematopoietic precursor cells. *Cytokine.* 2015;71(2):246–54. doi: [10.1016/j.cyto.2014.10.018](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.10.018)
17. Berdugina OV, Berdugin KA. Changes in laboratory parameters of peripheral blood reflect cell and protein content of the immune system in bone resorption. *Biomeditsinskaya Khimiya.* 2017;63(5):447–52. (In Russ). doi: [10.18097/PBMC20176305447](https://doi.org/10.18097/PBMC20176305447)
18. Pavlov SB, Goncharova AV, Kumechko MV. Regulation of bone remodeling by cytokines during immobilization stress combined with inflammation. *Cytokines and Inflammation.* 2015;14(2): 49–53. (In Russ).
19. Savinova NV, Perevedenceva SE, Naumova NG, et al. Features of collagen metabolism in spongy and compact bone tissue of rats with chronic stress on the background of hypocorticism. *Bulletin of*

- Udmurt University. Series Biology. Earth Sciences.* 2017;27(3):386–91. (In Russ).
20. Jules J, Feng X. In vitro investigation of the roles of the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor- α and interleukin-1 in murine osteoclastogenesis *Methods Mol Biol.* 2014;1155:109–23. doi: [10.1007/978-1-4939-0669-7_10](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0669-7_10)
21. Zhao B, Grimes S, Li S, et al. TNF-induced osteoclastogenesis and inflammatory bone resorption are inhibited by transcription factor RBP-J. *J Exp Med.* 2012;209(2):319–34. doi: [10.1084/jem.20111566](https://doi.org/10.1084/jem.20111566)
22. Yang N, Liu Y. The role of the immune micro-environment in bone regeneration. *Int J Med Sci.* 2021;18(16):3697–707. doi: [10.7150/ijms.61080](https://doi.org/10.7150/ijms.61080)
23. Donina ZhA, Baranova EV, Aleksandrova NP. Influence of Inhibition of Cyclooxygenase Pathways on Hypoxic Resistance in Rats with Increased Levels of Interleukin-1 β . *Russian Journal of Physiology.* 2020;106(11):1400–11. (In Russ). doi: [10.31857/S0869813920110047](https://doi.org/10.31857/S0869813920110047)
24. Donina ZhA, Baranova EV, Aleksandrova NP. Inhibition of the Hyperproduction of Nitric Oxide during Progressively Increasing Hypoxia under the Action of IL-1 β Reduces the Survival of Rats After Acute Hypoxia. *Russian Journal of Physiology.* 2019;105(12):1514–25. (In Russ). doi: [10.1134/S0869813919120033](https://doi.org/10.1134/S0869813919120033)
25. Efremenkova AS, Krutikova NYu. Pathology of bone tissue in children with endocrine diseases. *Medical Newsletter of Vyatka.* 2021;(1):81–7. (In Russ). doi: [10.24411/2220-7880-2021-10158](https://doi.org/10.24411/2220-7880-2021-10158)
26. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol.* 2015;16(5):448–57. doi: [10.1038/ni.3153](https://doi.org/10.1038/ni.3153)
27. Interleykin 6: klyuchevaya rol' v patogeneze revmatoidnogo artrita. *Effektivnaya Farmakoterapiya.* 2018;(4):42–6. (In Russ).
28. Dunaevskaya SS, Vinnik YuS. Development of endothelial dysfunction at an obliterating atherosclerosis of vessels of the lower extremities and markers of prediction of a course of a disease. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017;16(1):108–18. (In Russ). doi: [10.20538/1682-0363-2017-1-108-118](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-1-108-118)
29. Alekperov RT, Toroptsova NV. Systemic sclerosis and osteoporosis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2015;(43):90–9. (In Russ). doi: [10.18786/2072-0505-2015-43-90-99](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-43-90-99)
30. Nasonov EL. *Gенно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита.* Moscow: IMA-press; 2013. (In Russ).
31. Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(6):590–9. (In Russ). doi: [10.14412/1995-4484-2017-590-599](https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-590-599)
32. Hashizume M, Mihara M. The roles of interleukin-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis.* 2011;2011:765624. doi: [10.1155/2011/765624](https://doi.org/10.1155/2011/765624)
33. Mazurov VI, Belyaeva IB. The role of IL 6 in the formation of the pathogenetic mechanisms of rheumatoid arthritis. *Poliklinika.* 2019;(3):42–7. (In Russ).
34. Liu X, Jones GW, Choy EH, et al. The biology behind interleukin-6 targeted interventions. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(2):152–60. doi: [10.1097/BOR.0000000000000255](https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000255)
35. Koroy PV, Sarithala VD, Yagoda AV. Relationship of adhesion molecules with imbalance of mediators of bone tissue metabolism in rheumatoid arthritis. *The Journal of Scientific Articles Health & Education Millennium.* 2018;20(1):77–81. (In Russ). doi: [10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-1](https://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-1)
36. Topolyanskaya SV. Sarcopenia, obesity, osteoporosis and old age. *Sechenov Medical Journal.* 2020;11(4):23–35. (In Russ). doi: [10.47093/2218-7332.2020.11.4.23-35](https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.4.23-35)
37. Skripnik SS, Otteva EN. Bony skeleton formation in children (lecture). *Public Health of the Far East.* 2015;(1):71–6. (In Russ).
38. Shabanov OV, Shabanov VN. Analiz eksudata periapikal'nykh tkaney na nalichye IL-1B i TNF-A pri obostrenii i khronicheskom techenii, malykh i bol'shikh ochagakh destruktivnoy kostnoy tkani a takzhe razlichnykh sostoyaniykh apikal'noy konstruktivnoy pri apikal'nykh periodontitakh. In: *Global Science and Innovations 2020; Tashkent, Uzbekistan, March 6, 2020.* Tashkent: DARA; 2020. P. 164–9. (In Russ).
39. Gabrusskaya TV. The defeat of bone tissue in children with inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2016;(2):70–8. (In Russ).
40. Sagalovsky S, Richter T. Vascular calcification and osteoporosis: from understanding common cellular and molecular mechanisms to search molecules as potential therapeutic targets. *Ukrainian Journal of Cardiology.* 2016;(1):81–92. (In Russ).
41. Zaranek SYu, Gorbunov VV. The content of cytokines of the blood serum and the state of mineral bone density in women with osteoporosis comorbid IHD. *The Transbaikalian Medical Bulletin.* 2015;(4):22–6. Available at: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-4-za-2015-god/soderzhanie-citokinov-syvorotki-krovi-i-sostojanie-mineralnoj-plotnosti-kostnoj-tkani-u-zhenshhin-s-osteoporozom-komorbidnym-ibs>. Accessed: 2023 February 27. (In Russ).
42. Shostak NA, Demidova NA, Kondrashov AA, et al. Osteonecrosis of femoral head not associated with trauma: pathogenetic aspects, clinical and instrumental picture (part 1). *Lechebnoe Delo.* 2021;(2):4–16. (In Russ). doi: [10.24412/2071-5315-2021-12326](https://doi.org/10.24412/2071-5315-2021-12326)
43. Croes M, Oner FC, Kruyt MC, et al. Proinflammatory Mediators Enhance the Osteogenesis of Human Mesenchymal Stem Cells after Lineage Commitment. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132781. doi: [10.1371/journal.pone.0132781](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132781)

Дополнительная информация

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Информация об авторах:

Старосельников Артём Николаевич — ассистент кафедры травматологии и ортопедии, SPIN: 4141-8480, <https://orcid.org/0000-0003-4400-0750>, e-mail: dagger795@mail.ru

Гусев Кирилл Аркадьевич — канд. мед. наук, ассистент кафедры травматологии и ортопедии, SPIN: 3767-7013, <https://orcid.org/0000-0003-3375-9956>, e-mail: kirill.gusev.86@mail.ru

Миронова Ольга Борисовна — канд. мед. наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии, SPIN: 4927-1286, <https://orcid.org/0000003-1684-6249>, e-mail: omironova4@mail.ru

✉ *Миromanов Александр Михайлович* — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой травматологии и ортопедии, SPIN: 3984-4033, <https://orcid.org/0000-0003-1432-1844>, e-mail: miromanov_a@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Funding. The authors declare no funding for the study.

Information about the authors:

Artem N. Starosel'nikov — Assistant of the Department of Traumatology and Orthopedics, SPIN: 4141-8480, <https://orcid.org/0000-0003-4400-0750>, e-mail: dagger795@mail.ru

Kirill A. Gusev — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Traumatology and Orthopedics, SPIN: 3767-7013, <https://orcid.org/0000-0003-3375-9956>, e-mail: kirill.gusev.86@mail.ru

Ol'ga B. Mironova — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, SPIN: 4927-1286, <https://orcid.org/0000003-1684-6249>, e-mail: omironova4@mail.ru

✉ *Aleksandr M. Miromanov* — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, SPIN: 3984-4033, <https://orcid.org/0000-0003-1432-1844>, e-mail: miromanov_a@mail.ru

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