

УДК 616.727.2-089.28-06
<https://doi.org/10.23888/HMJ2024123455-467>

Патогенетические механизмы асептической нестабильности компонентов эндопротеза тазобедренного сустава после тотальной артропластики

А. И. Денисов, Д. А. Ешидоржиев, К. А. Гусев, В. В. Доржеев, А. М. Мироманов✉

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Российская Федерация

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

АННОТАЦИЯ

Введение. В структуре осложнений после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава асептическая нестабильность является одной из главных причин ревизионных вмешательств, что требует продолжения изучения причин, методов ранней диагностики и биологических подходов к терапии остеолита и асептического расшатывания.

Цель. Рассмотреть современные патогенетические аспекты асептической нестабильности компонентов эндопротеза тазобедренного сустава после тотальной артропластики.

Материалы и методы. Поиск литературных источников проводился в открытых электронных базах данных научной литературы PubMed и eLibrary. Глубина поиска по основным ключевым словам (асептическая нестабильность импланта, эндопротезирование, патогенез) составила 20 лет. Критерием включения источников в аналитическое исследование являлось наличие полного или структурированного текста статьи (с указанием конкретных количественных данных). Критерии исключения — работы, являющиеся неопубликованными (диссертационные исследования и авторефераты), клинические примеры, тезисы докладов, а также учебные и методические материалы.

Результаты. В обзоре проведён анализ данных литературы о состоянии вопросов изучения молекулярно-генетических механизмов костной резорбции, перипротезного остеолита, нарушения остеоинтеграции после тотального эндопротезирования, в том числе приводящие к развитию асептической нестабильности компонентов эндопротеза тазобедренного сустава. Рассмотрены механизмы наиболее важных, на наш взгляд, звеньев патогенеза, которые могут приводить к развитию асептической нестабильности.

Заключение. Многофакторность процессов формирования остеолита приводящих к расшатыванию компонентов эндопротеза многогранна как в отношении триггерных механизмов, так и в развитии иммунного ответа. Остеолит — результат нарушения местных тканевых гомеостатических механизмов, который может быть локализован как на уровне сенсоров, регуляторов, так и эффекторов. Изучение и точная идентификация deregulated сигнальных путей, медиаторов и программ клеточной дифференцировки, которые способствуют перипротезному остеолиту, будет способствовать разработке диагностических, селективных и таргетных терапевтических стратегий.

Ключевые слова: асептическая нестабильность импланта; эндопротезирование; патогенез

Для цитирования:

Денисов А. И., Ешидоржиев Д. А., Гусев К. А., Доржеев В. В., Мироманов А. М. Патогенетические механизмы асептической нестабильности компонентов эндопротеза тазобедренного сустава после тотальной артропластики // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2024. Т. 12, № 3. С. 455–467. <https://doi.org/10.23888/HMJ2024123455-467>.

<https://doi.org/10.23888/HMJ2024123455-467>

Pathogenetic Mechanisms of Aseptic Loosening of Hip Endoprosthesis Components after Total Arthroplasty

Aleksey I. Denisov, Damdin A. Eshidorzhiyev, Kirill A. Gusev, Vladimir V. Dorzheyev, Aleksandr M. Miromanov✉

Chita State Medical University, Chita, Russian Federation

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

ABSTRACT

INTRODUCTION: In the structure of complications after total hip arthroplasty, aseptic instability is one of the main reasons for revision interventions, which requires continued study of the causes, methods of early diagnosis and biological approaches to the treatment of osteolysis and aseptic loosening.

AIM: To consider modern pathogenetic aspects of aseptic loosening of hip endoprosthesis components after total arthroplasty.

MATERIALS AND METHODS: The search for literature sources was conducted in open databases of scientific literature PubMed and eLibrary. The search depth for the main keywords (aseptic implant loosening, endoprosthetics, pathogenesis) was 20 years. The criterion for inclusion of sources in the analytic study was the presence of a full or structured text of the article (indicating specific quantitative data). The exclusion criteria were works that have not been published (dissertation studies and author's abstracts), clinical cases, abstracts of reports, as well as educational and methodological materials.

RESULTS: In the review, the analysis of the literature data is presented on the state of issues of studying molecular-genetic aspects of the mechanisms of bone resorption, periprosthetic osteolysis, impaired osteointegration after total endoprosthetics, including those that lead to the development of aseptic loosening of hip endoprosthesis components. The mechanisms of the most important, in our opinion, pathogenetic factors that may lead to aseptic loosening, are considered.

CONCLUSION: The osteolysis formation processes leading to loosening of endoprosthesis components, are multifaceted both in terms of the triggering mechanisms and of the development of immune response. Osteolysis is the result of disruption of local tissue homeostatic mechanisms both at the level of sensors, regulators and of effectors. The study and precise identification of deregulated signaling pathways, mediators and cell differentiation programs contributing to periprosthetic osteolysis, will help in the development of diagnostic, selective and targeted therapeutic strategies.

Keywords: *implant aseptic loosening; endoprosthetics; pathogenesis*

For citation:

Denisov A. I., Eshidorzhiyev D. A., Gusev K. A., Dorzheyev V. V., Miromanov A. M. Pathogenetic Mechanisms of Aseptic Loosening of Hip Endoprosthesis Components after Total Arthroplasty. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2024;12(3):455–467. <https://doi.org/10.23888/HMJ2024123455-467>.

Введение

Операции по замене тазобедренного сустава являются одними из самых востребованных и успешных в ортопедической хирургии. С каждым годом неуклонно растет число таких операций у молодых пациентов трудоспособного возраста [1–3]. Тотальное эндопротезирование суставов произвело революцию в лечении терминальных стадий остеоартрита. Этот успех во многом обусловлен четким пониманием важного взаимодействия между искусственным имплантатом и биологией хозяина. Все хирургические вмешательства, при которых имплантаты устанавливаются в организм, вызывают начальную воспалительную реакцию, которая обычно проходит в течение нескольких недель. После этого происходит ряд гомеостатических событий, ведущих к постепенной интеграции имплантата в кость и окружающие ткани опорно-двигательного аппарата [4]. Тем не менее, существует ряд осложнений, которые могут возникнуть после замены тазобедренного сустава [5–7].

В структуре осложнений после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава асептическая нестабильность является одной из главных причин ревизионных вмешательств, составляя около 23% [5]. Пациенты после первичного планового тотального эндопротезирования тазобедренного сустава могут ожидать отличных результатов, тогда как пациенты, проходящие асептическую ревизионную артропластику тазобедренного сустава, имеют сравнительно более худшие результаты. Количество асептического ревизионного тотального эндопротезирования тазобедренного сустава неуклонно растет [8]. Так, частота ревизионных эндопротезирований тазобедренных суставов в США увеличилась с 9,5 на 100 тыс. до 15,2 на 100 тыс. в период с 1990 по 2002 гг., а прогнозы до 2030 г. еще выше [9]. Кроме того, ревизионное эндопротезирование вызывает большие социально экономические потери. Общая финансовая нагрузка, связанная с ревизионным эндопротезированием, в среднем стоит на 76% дороже, чем пер-

вичное эндопротезирование сустава [10], что требует продолжения изучения причин, методов ранней диагностики и биологических подходов к терапии остеолита и асептического расшатывания.

Цель. Рассмотреть современные патогенетические аспекты асептической нестабильности компонентов эндопротеза тазобедренного сустава после тотальной артропластики.

Материалы и методы

Поиск литературных источников проводился в открытых электронных базах данных PubMed и eLibrary. Глубина поиска по основным ключевым словам (асептическая нестабильность имплантата, эндопротезирование, патогенез) составила 20 лет.

Критерий включения: наличие полного или структурированного текста статьи (с указанием конкретных количественных данных).

Критерии исключения: работы, являющиеся неопубликованными (диссертационные исследования и авторефераты), клинические примеры, тезисы докладов, а также учебные и методические материалы.

Результаты

В настоящее время исследователи посвятили значительное количество времени исследованию рассматриваемой проблемы и разработке новых методов предотвращения асептической нестабильности [11].

Перипротезный остеолит во многих случаях предшествует асептическому расшатыванию, что указывает на клиническую значимость этого патогенетического механизма [9]. Причина асептического расшатывания компонентов эндопротеза сустава считается мультифакторной и до сих пор остается неясной [12, 13].

Генетические и иммунологические аспекты развития асептической нестабильности компонентов эндопротеза тазобедренного сустава

Сразу после установки имплантата происходит ряд адаптивных событий, протекающих в зоне контакта тканей и

эндопротеза (рис. 1). Хирургическую травму можно считать первым повреждением перипротезных тканей, вызывающим некроз, ишемию и развитие локального воспаления. Вторым можно считать изменения (повреждения) тканей в области эндопротеза, которые обусловлены его физическо-химическими характеристиками. Несмотря на пристальный интерес научного сообщества к вопросам взаимодействия между имплантом и окружающими тканями хозяина, к сожалению, на сегодняшний день имеется множество белых пятен. Показано, что продукты паров трения компонентов эндопротеза значимо воздействуют на деятельность перипротезных клеток, хотя считается, что современные биоматериалы сами по себе

биологически инертны. Третьей причиной можно назвать ранний синовит, вызванный реакцией на частицы износа протеза, что еще больше меняет перипротезную среду после нескольких месяцев использования эндопротеза. Что касается долгосрочного прогноза в отношении устойчивости взаимодействия кость-имплантат к остеолиту, важна правильная интеграция эндопротеза, в частности — заполнение пустых пространств костной тканью [14]. Также показано, что риск ранней миграции импланта и развитие позднего асептического расшатывания могут быть объяснены индивидуальными различиями в регенеративных процессах вокруг имплантата в раннем послеоперационном периоде [15].

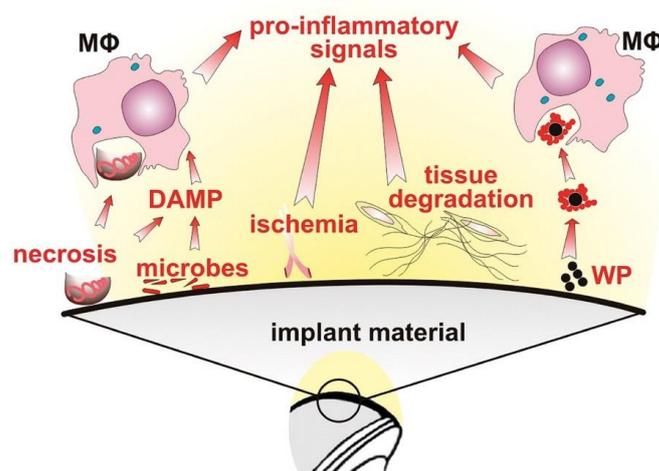


Рис. 1. Триггеры воспалительной реакции на тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТАТ).

Примечание: основные факторы, вызывающие воспалительную реакцию сразу после имплантации эндопротеза, которые могут приводить к повреждению тканей, и, как следствие, к перипротезному остеолиту: некроз, ишемия и деградация тканей, воспринимаемые макрофагами (МФ), системой комплемента и другими клетками; PAMPs/MAMPs; активация остеокластов за счет микроподвижности на границе имплантат-хозяин; взаимодействие продуктов пары трения импланта (WP) с макрофагами, вызывающее воспаление [14].

Ряд исследований показали, что генетические факторы могут играть важную роль в развитии асептической нестабильности компонентов эндопротеза, хотя по-прежнему изучены не полностью [16–19]. Предполагается, что генетические маркеры могут влиять на процессы ремоделирования кости и воспалительные процессы, что может приводить к ухудшению

стабильности эндопротеза. Необходимо так же отметить, что в подавляющем большинстве случаев после перенесенного эндопротезирования все же наступает гомеостаз на границе имплант-хозяин, при этом воспалительный процесс входит в рамки «физиологического воспаления», благодаря этому возможно активное поддержание тканевой гармонии. Исходя из

данной концепции, важно понимать компоненты воспалительного ответа (рис. 2): индукторы воспаления; их рецепторы; ме-

диаторы воспаления, секретируемые сенсорами после стимуляции индукторами; и эффекторы, влияющие на ткани [14].

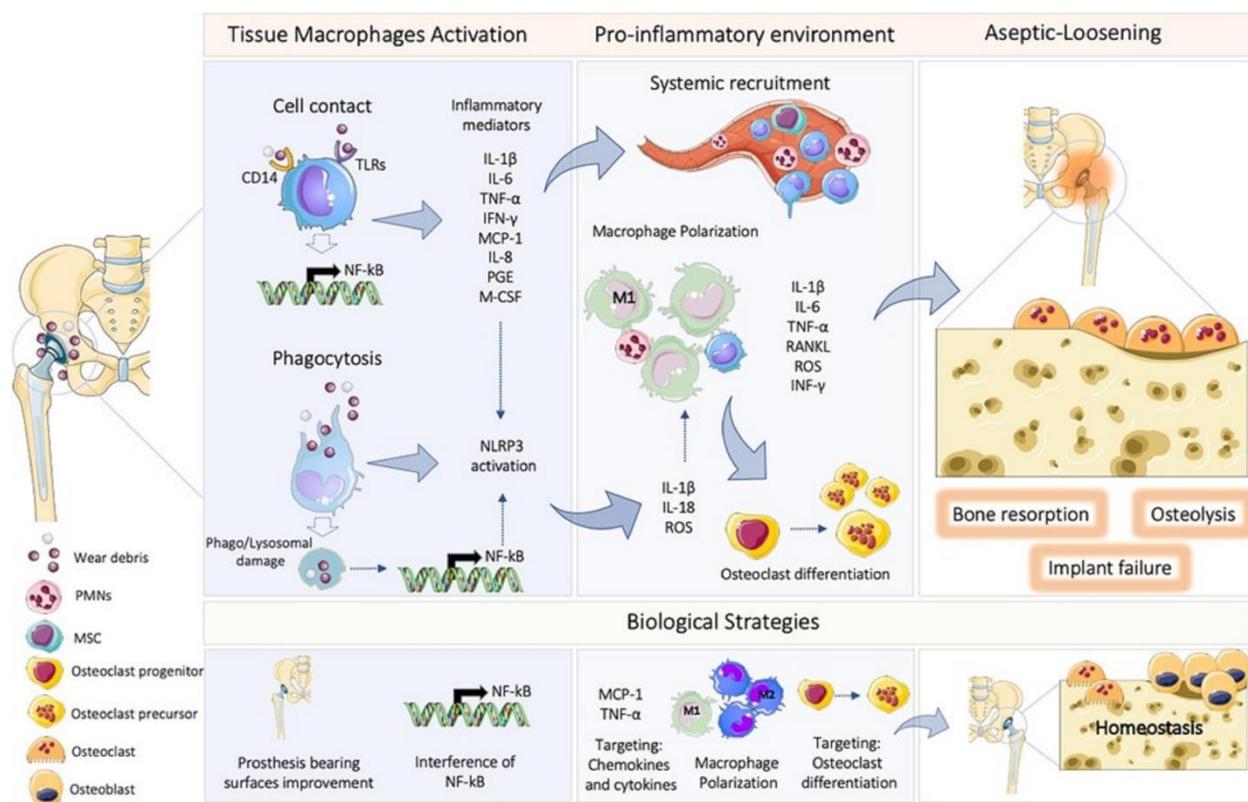


Рис. 2. Реакция макрофагов на частицы износа имплантата и биологические стратегии предотвращения асептического разрыхления.

Примечание: Реактивность макрофагов при активации частицами износа обусловлена контактом с клеточной мембраной через поверхностные рецепторы, такие как CD14 и TLRs, или через фагоцитоз остатков износа. Активация NF-κB индуцирует высвобождение провоспалительных цитокинов (например, TNF-α, IL-1, IL-6 и PGE-2), факторов роста (M-CSF), проостеокластических факторов (RANKL) и хемокинов (например, IL-8, MIP-1α и MCP-1), что приводит к системному привлечению большего количества макрофагов и предшественников остеокластов, тем самым способствуя воспалению и остеолузу. На этом рисунке также обобщены некоторые предлагаемые биологические стратегии для предотвращения и лечения асептического расшатывания. TLR, Toll-подобный рецептор; PMNs, полиморфноядерные клетки; IL, интерлейкин; NF-κB, ядерный фактор карра В; NLRP3, NOD-, LRR- и пириновый доменсодержащий белок 3; TNF, фактор некроза опухоли; RANKL, активатор рецептора лиганда ядерного фактора карра В; АФК, активные формы кислорода; MSC, мезенхимальные стволовые клетки; MCP-1, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; CD, кластер дифференцировки; M-CSF, макрофагальный колониестимулирующий фактор 1; PGE, простагландин E; IFN, интерферон [20].

Тип воспалительной реакции зависит от характеристик индукторов воспаления. В случае асептического воспаления триггерные факторы обнаруживаются тканерезидентными клетками моноцитами/макрофагами и другими клетками, участвующими во врожденной защите хозяина, кото-

рые инициируют соответственно резорбцию некротизированных тканей. Одновременно формируется инкапсуляция инородных тел и запускается иммунный механизм адаптации, приводящий к высвобождению ряда биологически активных веществ (БАВ), реализующих воспалительный от-

вет. Однако, одновременно с активацией сенсоров воспаления активируются защитные и регенераторные механизмы, обеспечивающие восстановление исходной тканевой архитектуры и нормального метаболизма после исключения индукторов, таким образом достигается тканевой гомеостаз [14]. Наиболее значимыми в этом отношении будут несколько популяций кле-

ток регулирующие степень воспалительного ответа на частицы эндопротеза (рис. 3). Наиболее важные из них включают клетки, контролирующие гомеостаз тканей – моноциты, макрофаги, дендритные клетки, лимфоидные клетки, Treg-лимфоциты и другие. Что касается кости, ключевую роль играют остециты, остеобласты и их предшественники [21].

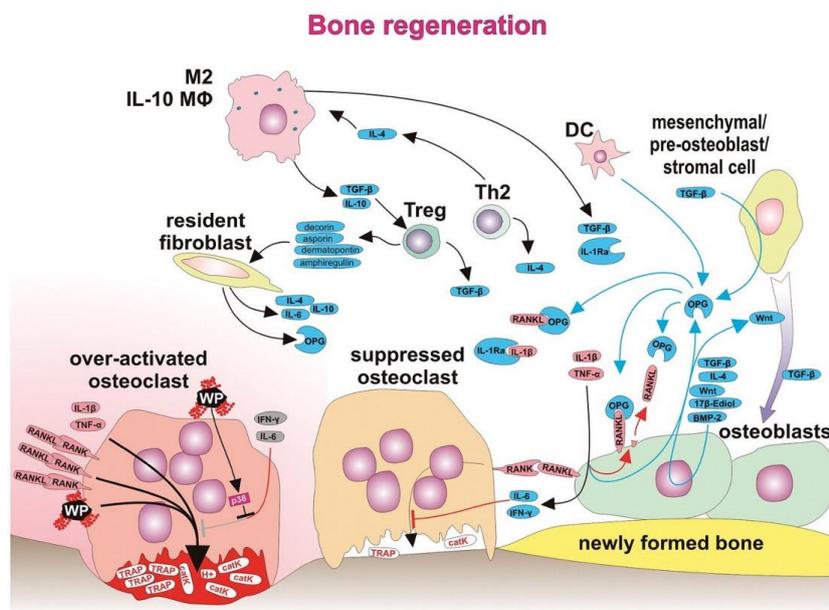


Рис. 3. Регенерация костной ткани и участие иммунных клеток в этом процессе (объяснение в тексте) [14].

Также существуют исследования говорящие о балансе иммунного ответа и тканевого гомеостаза за счет влияния гемопоэтических стволовых клеток. Тем не менее, до настоящего времени остается открытым вопрос о существовании отдельных фенотипически стабильных субпопуляций клеток для всех типов тканевых ответов. Возможно, что в зависимости от типа триггера и вида сигнальной сети, клетки (макрофаги, фибробласты) могут принимать различные контекстно-зависимые фенотипы, приводящие к разному виду иммунного ответа [22]. Макрофаги активируются частицами либо при контакте с клеточной мембраной через поверхностные рецепторы, такие как CD11b, CD14, toll-подобные рецепторы (TLR), либо посредством фагоцитоза остатков износа импланта. Активация

макрофагов происходит через различные внутриклеточные пути: ген первичного ответа миелоидной дифференцировки (MyD88), митоген-активируемую протеинкиназу p38 (MAP-киназа) и т.д., способствующие активации ядерного фактора (NF-κB). Индукция фактора NF-κB активирует выброс БАВ (TNF-α, IL-1, IL-6, простагландин E (PGE)-2, колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF), рецептор-активатор лиганда NFκB (RANKL) и др.) [23], которые способствуют дальнейшей продукции БАВ, в том числе и хемокинов [24–26]. Хемокины непосредственно участвуют в миграции клеток моноцитарной/макрофагальной линии и других клеток. Локально активированные макрофаги высвобождают моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1, также называемый CCL2) [10]. MCP-1 (ген чело-

века 17q11.2) принадлежит к подсемейству γ -хемокинов (хемокины C–C) и является ранним фактором, реагирующим на стресс. MCP-1 в первую очередь участвует в системном привлечении провоспалительных клеток (моноцитов, нейтрофилов и лимфоцитов). MCP-1 в кровотоке связывается с рецепторами — CCR2A и CCR2B (ген человеческого гена ID 1231), с предпочтением CCR2B, который экспрессируется моноцитами и активированными клетками естественных киллерных лимфоцитов (NK). Кроме того, MCP-1 экспрессируется остеобластами и остеокластами [27].

Частицы износа и взаимодействие макрофагов широко исследовались, концепция поляризации макрофагов применялась к активации макрофагов, индуцированной частицами биоматериала. Аналогичным образом, лишь немногие исследования по извлечению напрямую охарактеризовали состояние поляризации макрофагов ткани вокруг имплантата, хотя повышенное производство M1 вызывает провоспалительные и хемотаксические факторы, такие как оксида азота (iNOS), TNF- α , IL-1 β , IL-6, PGE-2, IL-8, CCL2 и CCL3. Повышенное производство характерных продуктов макрофагов M2, таких как ММП, IL-10 и фактор роста эндотелия сосудов, также были обнаружены в тканях, окружающих не стабильные имплантаты [28].

В зарубежной литературе также описана роль простагландина E (PGE), который является важным внутриклеточным посредником в остеолитическом каскаде, вызываемом наличием остатков имплантата. Подобно IL-1, PGE2 является важным стимулятором резорбции кости посредством стимуляции остеокластов. Однако в низких концентрациях PGE2 обладает ингибирующими свойствами. Усилению продукции PGE2 остеобластами способствуют не только провоспалительные цитокины (IL-1, TNF- α), но и наличие металлических частиц и ионов [29].

Проведенные исследования иммунологического статуса у пациентов с остеартритом в предоперационном периоде показали дисбаланс в сторону увеличения провоспалительных цитокинов и недостаточную

функциональную активность Т-хелперов как проявления иммунодепрессии [28].

Показано, что при ревизионном эндопротезировании у пациентов с признаками асептического переимплантного остеолитизиса, снижена фагоцитарная активность сегментоядерных нейтрофилов, повышены уровни Т- и В-лимфоцитов и содержание иммуноглобулинов [28]. При асептической нестабильности эндопротеза может наблюдаться изменение числа и функции различных клеток иммунной системы, таких как нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты. Лимфоциты Т и В являются другой важной группой клеток иммунной системы, которые могут играть роль в развитии асептической нестабильности эндопротеза. Также известно, что у пациентов с асептической нестабильностью эндопротеза может наблюдаться увеличение активности клеток Т-хелперов типа 1 (Th1), которые вырабатывают цитокины, такие как интерферон- γ (IFN- γ) и TNF- α , которые могут способствовать развитию воспалительного ответа [30]. Кроме того, лимфоциты В могут вырабатывать антитела, которые могут связываться с металлическими частицами и способствовать активации макрофагов и других клеток иммунной системы [31].

Имеются убедительные доказательства критической роли хронического воспаления низкой степени выраженности в механизме асептического перипротезного остеолитизиса. Также имеются множество доказательств, полученных в исследованиях *in vitro*, экспериментах *in vivo* и анализе тканей, собранных во время повторных операций. Неоднократно демонстрировалось *in vitro* и *in vivo*, что после контакта между искусственно изготовленными побочными продуктами протеза и иммунными клетками последние экспрессируют провоспалительные цитокины, хемокины и другие вещества [32].

Большое количество работ так же указывают на ключевую роль провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-6) в развитии асептической нестабильности имплантатов. Доказано, что провоспалительные цитокины стимулируют выработку других цитокинов, значимо усиливают

воспалительный ответ и способствуют разрушению тканей вокруг эндопротеза. Таким образом, цитокины IL-1, IL-6 считаются основными медиаторами остеолита и, в конечном счете, асептического разрушения [21]. Эти цитокины синергически стимулируют дифференцировку остеокластов предшественников в зрелые многоядерные остеокласты, которые способны эффективно резорбировать кость. TNF α в основном действует непосредственно на предшественников остеокластов. Повышенная дифференцировка остеокластов является основной движущей силой перипротезного остеолита [32].

Согласно современному хирургическому опыту, степень интраоперационного повреждения сопоставима при разных видах эндопротезирования тазобедренного сустава, что указывает на общую способность достигать тканевого гомеостаза у большинства пациентов в ранние сроки после операции. Таким образом дисрегуляция воспалительного ответа является основной проблемой. С этой точки зрения изучение генетического полиморфизма основных «участников» иммунного ответа как возможного предиктора асептической нестабильности является актуальным направлением.

Одним из главных является полиморфизм гена TNF- α . TNF- α играет ключевую роль, поскольку он усиливает регуляцию IL-1 и IL-6 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. Поскольку экспрессия TNF- α происходит в ткани между имплантатом и окружающей костью, TNF- α , из-за его ключевой прямой и косвенной роли в активации и привлечении остеокластов, может способствовать перипротезному остеолиту и ослаблению компонентов тотального эндопротеза тазобедренного сустава [22, 32]. Цитокин TNF- α играет важную роль в иммунном ответе и воспалительных процессах, и было показано, что он может играть роль в развитии асептической нестабильности компонентов эндопротеза. Доказано, что аллель TNF-238 A, более высокий у пациентов с тяжелым остеолитом, чем у пациентов с легким остеолитом (OR = 6,59, $p = 0,005$,

PAR = 5,2%), был связан с тяжелым остеолитом вертлужной впадины и риском нестабильности, в отличие от генотипа TNF-238 GG. По сравнению с пациентами с генотипом GG носители TNF-238a были в шесть раз более склонны к развитию тяжелого остеолита и имели повышенный кумулятивный риск асептической нестабильности компонентов эндопротеза тазобедренного сустава ($p = 0,024$). Однако аллель TNF-238a редко встречается у пациентов, у которых нет признаков остеолита [15]. Полиморфизмы в гене TNF- α могут влиять на уровень и активность этого цитокина, что может привести к возникновению воспалительного процесса и костной резорбции вокруг компонентов эндопротеза [28].

В исследовании 481 пациента Уилкоксон и соавторы исследовали два полиморфизма TNF-238 и TNF-308. Пациенты были включены в контрольную группу и группу остеолита. Частота аллеля TNF-238A была выше в группе остеолита, чем в контрольной группе ($p = 0,05$) и группе сравнения ($p = 0,001$), и самой высокой у пациентов с остеолитом как бедренной кости, так и таза. Частота аллеля TNF 308A была одинаковой у всех испытуемых ($p > 0,05$ для всех сравнений), без различий по сравнению с местным фоновым населением ($p > 0,05$). Частота аллеля и/или носительства -238A у пациентов с остеолитом была примерно в два раза выше, чем у пациентов с успешными имплантациями и в фоновой популяции. Взаимосвязь между носительством -238A и остеолитом была наиболее выраженной у пациентов с остеолитом как бедренной кости, так и таза [33].

Некоторые исследования показали связь остеолита после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава с общими полиморфизмами в генах, кодирующих семейство IL-1, IL-6, TNF [34, 35], за счет экспрессии последних и активации гигантских клеток, резорбирующих кость и способствующих увеличению потери костной массы вокруг имплантатов [34, 36].

В свою очередь нужно отметить и то, что наравне с механизмами участвующими в формировании и поддержании воспали-

ния должны функционировать и механизмы, противодействующие этому (рис. 3).

В отношении прекращения воспаления важную роль могут играть противовоспалительные цитокины (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) и липоксины. Они связываются с рецепторами и уменьшают активацию провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β), комплекса NF- κ B, одновременно стимулируя противовоспалительные пути [14].

Снижение уровня стимулирующих факторов является следствием противовоспалительной активности разных клеток (резидентные тканевые фибробласты и мезенхимальные, преостеобластные, стромальные, M2, IL-10-секретирующие макрофаги, Treg-клетки, Th2-клетки). Данная активность в области имплант-кости аналогична процессам происходящим при репаративной регенерации костной ткани и обусловлена действием IL-4, IL-10, TGF- β , рецептором IL-1 (IL-1Ra) и остеопротегерином (OPG). Дифференцировка Treg-клеток происходит под воздействием TGF- β и IL-10, которые синтезируются M2 макрофагами. Treg-клетки секретируют многие БАВ (декорин, аспирин, дерматопоинтин, амфирегулин) играющие важную роль в репаративном ремоделировании кости. Кроме того, ремоделирование костной ткани поддерживается за счет стимуляции остеобластов 17 β -эстрадиолом, фактором дифференцировки Wnt и костным морфогенетическим белком 2 (BMP-2). Цитокины IFN- γ и IL-6 способствуют ремоделированию за счет активации остеобластов с выработкой ингибитора RANKL OPG. Продуцируемый остеокластами сфингозин-1-фосфат способствует дифференцировке предшественников остеобластов, и, тем самым, увеличению числа остеобластов. Таким образом, вышеуказанные механизмы спо-

собствуют рекрутированию и дифференцировке преостеобластов в сторону зрелых остеобластов, ремоделирующих кость, а IFN- γ и IL-6 подавляют резорбцию кости, за счет влияния на не активированные остеокласты. Активированные остеокласты не реагируют на IFN- γ и IL-6, поскольку пути внутриклеточного ответа блокируются сверхэкспрессируемой митогенактивируемой протеинкиназой p38 [14].

Заключение

Асептическая нестабильность компонентов эндопротеза является основной причиной ревизионных операций для пациентов, перенесших артропластику тазобедренного сустава. Многофакторность процессов формирования остеолитических приводящих в конечном итоге к расшатыванию компонентов эндопротеза многогранна как в отношении триггерных механизмов, так и в развитии иммунного ответа. Доказано, что провоспалительные хемокины/цитокины создают тяжелое воспалительное микроокружение, характеризующееся преобладанием активированных макрофагов, фибробластов, синовиоцитов, лимфоцитов и остеокластов над остеобластами, резидентными фибробластами и другими гомеостатическими клетками. Следовательно, остеолит нужно понимать как результат нарушения местных тканевых гомеостатических механизмов. Это нарушение может быть локализовано как на уровне сенсоров, регуляторов, так и эффекторов. Таким образом, изучение и точная идентификация deregulированных сигнальных путей, медиаторов и программ клеточной дифференцировки, которые способствуют перипротезному остеолиту, будет способствовать разработке диагностических, селективных и таргетных терапевтических стратегий.

Список источников

1. Shichman I., Askew N., Habibi A., et al. Projections and epidemiology of revision hip and knee arthroplasty in the United States to 2040–2060 // *Arthroplast. Today*. 2023. Vol. 21. P. 101152. doi: [10.1016/j.artd.2023.101152](https://doi.org/10.1016/j.artd.2023.101152)
2. Crawford D.A., Adams J.B., Hobbs G.R., et al. Does activity level after primary total hip arthroplasty affect aseptic survival? // *Arthroplast. Today*. 2021. Vol. 11. P. 68–72. doi: [10.1016/j.artd.2021.07.005](https://doi.org/10.1016/j.artd.2021.07.005)
3. Мурылев В.Ю., Куковенко Г.А., Елизаров П.М., и др. Сравнительная оценка использования индивидуальных 3D-компонентов и стандартных имплантатов для реконструкции вертлужной

- впадины при ревизионном эндопротезировании // Травматология и ортопедия России. 2023. Т. 29, № 3. С. 18–30. doi: [10.17816/2311-2905-2553](https://doi.org/10.17816/2311-2905-2553)
4. Pajarinen J., Lin T.-H., Sato T., et al. Interaction of Materials and Biology in Total Joint Replacement — Successes, Challenges and Future Directions // *J. Mater. Chem. B*. 2014. Vol. 2, No. 41. P. 7094–7108. doi: [10.1039/c4tb01005a](https://doi.org/10.1039/c4tb01005a)
 5. Kenney C., Dick S., Lea J., et al. A systematic review of the causes of failure of revision total hip arthroplasty // *J. Orthop*. 2019. Vol. 16, No. 5. P. 393–395. doi: [10.1016/j.jor.2019.04.011](https://doi.org/10.1016/j.jor.2019.04.011)
 6. Ковалдов К.А., Морозова Е.А., Герасимов Е.А., и др. Применение индивидуального имплантата при ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава с костным дефектом типа IV по Paprosky // *Гений ортопедии*. 2023. Т. 29, № 5. P. 546–551. doi: [10.18019/1028-4427-2023-29-5-546-551](https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-5-546-551)
 7. Wang X., Xu H., Zhang J. Using personalized 3D printed Titanium sleeve-prosthetic composite for reconstruction of severe segmental bone loss of proximal femur in revision total hip arthroplasty: a case report // *Medicine (Baltimore)*. 2020. Vol. 99, No. 3. P. e18784. doi: [10.1097/md.00000000000018784](https://doi.org/10.1097/md.00000000000018784)
 8. Bendich I., Tarity T.D., Alpaugh K., et al. Minimal Clinically Important Difference (MCID) at One Year Postoperatively in Aseptic Revision Total Hip Arthroplasty // *J. Arthroplasty*. 2022. Vol. 37, No. 8S. P. S954–S957. doi: [10.1016/j.arth.2022.01.044](https://doi.org/10.1016/j.arth.2022.01.044)
 9. Gallo J., Goodman S.B., Kontinen Y.T., et al. Osteolysis around total knee arthroplasty: a review of pathogenetic mechanisms // *Acta Biomater*. 2013. Vol. 9, No. 9. P. 8046–8058. doi: [10.1016/j.actbio.2013.05.005](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.05.005)
 10. Upfill-Brown A., Hsiue P.P., Sekimura T., et al. Instability is the Most Common Indication for Revision Hip Arthroplasty in the United States: National Trends From 2012 to 2018 // *Arthroplast. Today*. 2021. Vol. 11. P. 88–101. doi: [10.1016/j.artd.2021.08.001](https://doi.org/10.1016/j.artd.2021.08.001)
 11. Moroni A., Miscione M.T., Orsini R., et al. Clinical and radiological outcomes of the Birmingham hip resurfacing arthroplasty at a minimum follow-up of 10 years: results from an independent centre // *Hip Int*. 2017. Vol. 27, No. 2. P. 134–139. doi: [10.5301/hipint.5000424](https://doi.org/10.5301/hipint.5000424)
 12. Cherian J.J., Jauregui J.J., Banerjee S., et al. What host factors affect aseptic loosening after THA and TKA? // *Clin. Orthop. Relat. Res*. 2015. Vol. 473, No. 8. P. 2700–2709. doi: [10.1007/s11999-015-4220-2](https://doi.org/10.1007/s11999-015-4220-2)
 13. Kwon Y.-M., Ostlere S.J., McLardy-Smith P., et al. “Asymptomatic” pseudotumors after metal-on-metal hip resurfacing arthroplasty: prevalence and metal ion study // *J. Arthroplasty*. 2011. Vol. 26, No. 4. P. 511–518. doi: [10.1016/j.arth.2010.05.030](https://doi.org/10.1016/j.arth.2010.05.030)
 14. Gallo J., Goodman S.B., Kontinen Y.T., et al. Particle disease: biological mechanisms of periprosthetic osteolysis in total hip arthroplasty // *Innate Immun*. 2013. Vol. 19, No. 2. P. 213–224. doi: [10.1177/1753425912451779](https://doi.org/10.1177/1753425912451779)
 15. Del Buono A., Denaro V., Maffulli N. Genetic susceptibility to aseptic loosening following total hip arthroplasty: a systematic review // *Br. Med. Bull*. 2012. Vol. 101. P. 39–55. doi: [10.1093/bmb/ldr011](https://doi.org/10.1093/bmb/ldr011)
 16. Koks S., Wood D.J., Reimann E., et al. The Genetic Variations Associated With Time to Aseptic Loosening After Total Joint Arthroplasty // *J. Arthroplasty*. 2020. Vol. 35, No. 4. P. 981–988. doi: [10.1016/j.arth.2019.11.004](https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.11.004)
 17. Cong Y., Wang Y., Yuan T., et al. Macrophages in aseptic loosening: Characteristics, functions, and mechanisms // *Front. Immunol*. 2023. Vol. 14. P. 1122057. doi: [10.3389/fimmu.2023.1122057](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1122057)
 18. Stelmach P., Wedemeyer C., Fuest L., et al. The BCL2 -938C>A promoter polymorphism is associated with risk for and time to aseptic loosening of total hip arthroplasty // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, No. 2. P. e0149528. doi: [10.1371/journal.pone.0149528](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149528)
 19. Couto M., Vasconcelos D.P., Sousa D.M., et al. The Mechanisms Underlying the Biological Response to Wear Debris in Periprosthetic Inflammation // *Front. Mater*. 2020. Vol. 7. P. 274. doi: [10.3389/fmats.2020.00274](https://doi.org/10.3389/fmats.2020.00274)
 20. Landgraeber S., Jäger M., Jacobs J.J., et al. The pathology of orthopedic implant failure is mediated by innate immune system cytokines // *Mediators Inflamm*. 2014. Vol. 2014. P. 185150. doi: [10.1155/2014/185150](https://doi.org/10.1155/2014/185150)
 21. Goodman S.B., Gibon E., Pajarinen J., et al. Novel biological strategies for treatment of wear particle-induced periprosthetic osteolysis of orthopaedic implants for joint replacement // *J. R. Soc. Interface*. 2014. Vol. 11, No. 93. P. 20130962. doi: [10.1098/rsif.2013.0962](https://doi.org/10.1098/rsif.2013.0962)
 22. Gallo J., Vaculova G., Goodman S.B., et al. Contributions of human tissue analysis to understanding the mechanisms of loosening and osteolysis in total hip replacement // *Acta Biomater*. 2014. Vol. 10, No. 6. P. 2354–2366. doi: [10.1016/j.actbio.2014.02.003](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.02.003)
 23. Takakubo A., Berce R., Trebše Y., et al. Wear and corrosion in the loosening of total joint replacements (TJR). In: Yu Y. *Bio-Tribocorrosion in Biomaterials and Medical Implants*. Woodhead Publishing Limited; 2013. P. 74–110. doi: [10.1533/9780857098603.1.74](https://doi.org/10.1533/9780857098603.1.74)
 24. Gallo J., Goodman S.B., Kontinen Y.T., et al. Osteolysis around total knee arthroplasty: a review of pathogenetic mechanisms // *Acta Biomater*. 2013. Vol. 9, No. 9. P. 8046–8058. doi: [10.1016/j.actbio.2013.05.005](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.05.005)
 25. Podzimek S., Himmlova L., Janatova T., et al. Metal hypersensitivity and pro-inflammatory cytokine production in patients with failed orthopedic implants: a case-control study // *Clin. Immunol*. 2022. Vol. 245. P. 109152. doi: [10.1016/j.clim.2022.109152](https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.109152)
 26. Dyskova T., Gallo J., Kriegova E. The Role of the Chemokine System in Tissue Response to Prosthetic

- ic By-products Leading to Periprosthetic Osteolysis and Aseptic Loosening // *Front. Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 1026. doi: [10.3389/fimmu.2017.01026](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01026)
27. Брагина С.В. Современные возможности ранней лабораторной диагностики перипротезного остеолита как предиктора развития асептической нестабильности эндопротеза тазобедренного сустава // *Гений ортопедии.* 2020. Т. 26, № 2. P. 261–265. doi: [10.18019/1028-4427-2020-26-2-261-265](https://doi.org/10.18019/1028-4427-2020-26-2-261-265)
 28. Pacheco-Martelo V., Roldán-Vasco S. Enfermedad de las enzimas y citocinas en la artroplastia total de cadera: promotores en el aflojamiento inmunológico // *Rev. Fac. Med.* 2018. Vol. 66, No. 3. P. 477–484.
 29. Nich C., Takakubo Y., Pajarinen J., et al. Macrophages—Key cells in the response to wear debris from joint replacements // *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2013. Vol. 101, No. 10. P. 3033–3045. doi: [10.1002/jbm.a.34599](https://doi.org/10.1002/jbm.a.34599)
 30. Costa M.D., Donner S., Bertrand J., et al. Hypersensitivity and lymphocyte activation after total hip arthroplasty // *Orthopadie (Heidelb.).* 2023. Vol. 52, No. 3. P. 214–221. doi: [10.1007/s00132-023-04349-7](https://doi.org/10.1007/s00132-023-04349-7)
 31. Goodman S.B., Gallo J. Periprosthetic Osteolysis: Mechanisms, Prevention and Treatment // *J. Clin. Med.* 2019. Vol. 8, No. 12. P. 2091. doi: [10.3390/jcm8122091](https://doi.org/10.3390/jcm8122091)
 32. Landgraeber S., Jäger M., Jacobs J.J., et al. The pathology of orthopedic implant failure is mediated by innate immune system cytokines // *Mediators Inflamm.* 2014. Vol. 2014. P. 185150. doi: [10.1155/2014/185150](https://doi.org/10.1155/2014/185150)
 33. Kiss-Toth E., Harlock E., Lath D., et al. A TNF variant that associates with susceptibility to musculoskeletal disease modulates thyroid hormone receptor binding to control promoter activation // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, No. 9. P. e76034. doi: [10.1371/journal.pone.0076034](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076034)
 34. López-Anglada E., Collazos J., Montes A.H., et al. IL-1 β gene (+3954 C/T, exon 5, rs1143634) and NOS2 (exon 22) polymorphisms associate with early aseptic loosening of arthroplasties // *Sci. Rep.* 2022. Vol. 12, No. 1. P. 18382. doi: [10.1038/s41598-022-22693-0](https://doi.org/10.1038/s41598-022-22693-0)
 35. Erdemli B., Özbek E.A., Başarir K., et al. Proinflammatory biomarkers' level and functional genetic polymorphisms in periprosthetic joint infection // *Acta Orthop. Traumatol. Turc.* 2018. Vol. 52, No. 2. P. 143–147. doi: [10.1016/j.aott.2017.11.002](https://doi.org/10.1016/j.aott.2017.11.002)
 36. Kobayashi K., Takahashi N., Jimi E., et al. Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the OD/RANKL-RANK interaction // *J. Exp. Med.* 2000. Vol. 191, No. 2. P. 275–286. doi: [10.1084/jem.191.2.275](https://doi.org/10.1084/jem.191.2.275)

References

1. Shichman I, Askew N, Habibi A, et al. Projections and epidemiology of revision hip and knee arthroplasty in the United States to 2040–2060. *Arthroplast Today.* 2023;21:101152. doi: [10.1016/j.artd.2023.101152](https://doi.org/10.1016/j.artd.2023.101152)
2. Crawford DA, Adams JB, Hobbs GR, et al. Does activity level after primary total hip arthroplasty affect aseptic survival? *Arthroplast Today.* 2021;11:68–72. doi: [10.1016/j.artd.2021.07.005](https://doi.org/10.1016/j.artd.2021.07.005)
3. Murylev VY, Kukovenko GA, Elizarov PM, et al. Comparative Evaluation of Custom-Made Components and Standard Implants for Acetabular Reconstruction in Revision Total Hip Arthroplasty. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2023; 29(3):18–30. (In Russ). doi: [10.17816/2311-2905-2553](https://doi.org/10.17816/2311-2905-2553)
4. Pajarinen J, Lin T-H, Sato T, et al. Interaction of Materials and Biology in Total Joint Replacement — Successes, Challenges and Future Directions. *J Mater Chem B.* 2014;2(41):7094–108. doi: [10.1039/c4tb01005a](https://doi.org/10.1039/c4tb01005a)
5. Kenney C, Dick S, Lea J, et al. A systematic review of the causes of failure of revision total hip arthroplasty. *J Orthop.* 2019;16(5):393–5. doi: [10.1016/j.jor.2019.04.011](https://doi.org/10.1016/j.jor.2019.04.011)
6. Kovaldov KA, Morozova EA, Gerasimov EA, et al. Revision total hip arthroplasty with custom-made hip implant for Paprosky type IV femoral bone loss. *Genij Ortopedii.* 2023;29(5):546–51. (In Russ). doi: [10.18019/1028-4427-2023-29-5-546-551](https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-5-546-551)
7. Wang X, Xu H, Zhang J. Using personalized 3D printed Titanium sleeve-prosthetic composite for reconstruction of severe segmental bone loss of proximal femur in revision total hip arthroplasty: a case report. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(3):e18784. doi: [10.1097/md.00000000000018784](https://doi.org/10.1097/md.00000000000018784)
8. Bendich I, Tarity TD, Alpaugh K, et al. Minimal clinically important difference (MCID) at one year postoperatively in aseptic revision total hip arthroplasty. *J Arthroplast.* 2022;37(8S):S954–7. doi: [10.1016/j.arth.2022.01.044](https://doi.org/10.1016/j.arth.2022.01.044)
9. Gallo J, Goodman SB, Kontinen YT, et al. Osteolysis around total knee arthroplasty: a review of pathogenetic mechanisms. *Acta Biomater.* 2013;9(9):8046–58. doi: [10.1016/j.actbio.2013.05.005](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.05.005)
10. Upfill-Brown A, Hsiue PP, Sekimura T, et al. Instability is the most common indication for revision hip arthroplasty in the United States: national trends from 2012 to 2018. *Arthroplast Today.* 2021;11:88–101. doi: [10.1016/j.artd.2021.08.001](https://doi.org/10.1016/j.artd.2021.08.001)
11. Moroni A, Miscione MT, Orsini R, et al. Clinical and radiological outcomes of the Birmingham hip resurfacing arthroplasty at a minimum follow-up of 10 years: results from an independent centre. *Hip Int.* 2017;27(2):134–9. doi: [10.5301/hipint.5000424](https://doi.org/10.5301/hipint.5000424)
12. Cherian JJ, Jauregui JJ, Banerjee S, et al. What host factors affect aseptic loosening after THA and

- TKA? *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473(8):2700–9. doi: [10.1007/s11999-015-4220-2](https://doi.org/10.1007/s11999-015-4220-2)
13. Kwon Y–M, Ostlere SJ, McLardy–Smith P, et al. “Asymptomatic” pseudotumors after metal-on-metal hip resurfacing arthroplasty: prevalence and metal ion study. *J Arthroplasty.* 2011;26(4):511–8. doi: [10.1016/j.arth.2010.05.030](https://doi.org/10.1016/j.arth.2010.05.030)
14. Gallo J, Goodman SB, Konttinen YT, et al. Particle disease: biologic mechanisms of periprosthetic osteolysis in total hip arthroplasty. *Innate Immun.* 2013;19(2):213–24. doi: [10.1177/1753425912451779](https://doi.org/10.1177/1753425912451779)
15. Del Buono A, Denaro V, Maffulli N. Genetic susceptibility to aseptic loosening following total hip arthroplasty: a systematic review. *Br Med Bull.* 2012;101:39–55. doi: [10.1093/bmb/ldr011](https://doi.org/10.1093/bmb/ldr011)
16. Koks S, Wood DJ, Reimann E, et al. The Genetic Variations Associated With Time to Aseptic Loosening After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2020;35(4):981–8. doi: [10.1016/j.arth.2019.11.004](https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.11.004)
17. Cong Y, Wang Y, Yuan T, et al. Macrophages in aseptic loosening: Characteristics, functions, and mechanisms. *Front Immunol.* 2023;14:1122057. doi: [10.3389/fimmu.2023.1122057](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1122057)
18. Stelmach P, Wedemeyer C, Fuest L, et al. The BCL2-938C>A promoter polymorphism is associated with risk for and time to aseptic loosening of total hip arthroplasty. *PLoS One.* 2016;11(2):e0149528. doi: [10.1371/journal.pone.0149528](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149528)
19. Couto M, Vasconcelos DP, Sousa DM, et al. The Mechanisms Underlying the Biological Response to Wear Debris in Periprosthetic Inflammation. *Front Mater.* 2020;7:274. doi: [10.3389/fmats.2020.00274](https://doi.org/10.3389/fmats.2020.00274)
20. Landgraeber S, Jäger M, Jacobs JJ, et al. The pathology of orthopedic implant failure is mediated by innate immune system cytokines. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:185150. doi: [10.1155/2014/185150](https://doi.org/10.1155/2014/185150)
21. Goodman SB, Gibon E, Pajarinen J, et al. Novel biological strategies for treatment of wear particle-induced periprosthetic osteolysis of orthopaedic implants for joint replacement. *J R Soc Interface.* 2014;11(93):20130962. doi: [10.1098/rsif.2013.0962](https://doi.org/10.1098/rsif.2013.0962)
22. Gallo J, Vaculova G, Goodman SB, et al. Contributions of human tissue analysis to understanding the mechanisms of loosening and osteolysis in total hip replacement. *Acta Biomater.* 2014;10(6):2354–66. doi: [10.1016/j.actbio.2014.02.003](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.02.003)
23. Takakubo A, Berce R, Trebše Y, et al. *Wear and corrosion in the loosening of total joint replacements (TJR).* In: Yu Y. *Bio-Tribocorrosion in Biomaterials and Medical Implants.* Woodhead Publishing Limited; 2013. P. 74–110. doi: [10.1533/9780857098603.1.74](https://doi.org/10.1533/9780857098603.1.74)
24. Gallo J, Goodman SB, Konttinen YT, et al. Osteolysis around total knee arthroplasty: a review of pathogenetic mechanisms. *Acta Biomater.* 2013;9(9):8046–58. doi: [10.1016/j.actbio.2013.05.005](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.05.005)
25. Podzimek S, Himmlova L, Janatova T, et al. Metal hypersensitivity and pro-inflammatory cytokine production in patients with failed orthopedic implants: a case-control study. *Clin Immunol.* 2022;245:109152. doi: [10.1016/j.clim.2022.109152](https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.109152)
26. Dyskova T, Gallo J, Kriegova E. The Role of the Chemokine System in Tissue Response to Prosthetic By-products Leading to Periprosthetic Osteolysis and Aseptic Loosening. *Front Immunol.* 2017;8:1026. doi: [10.3389/fimmu.2017.01026](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01026)
27. Bragina SV. Modern possibilities with early laboratory diagnosis of periprosthetic osteolysis (pre-emptive diagnosis of aseptic loosening in total hip arthroplasty (literature review)). *Genij Ortopedii.* 2020;26(2):261–5. (In Russ). doi: [10.18019/1028-4427-2020-26-2-261-265](https://doi.org/10.18019/1028-4427-2020-26-2-261-265)
28. Pacheco–Martelo V, Roldán–Vasco S. Enfermedad de las enzimas y citocinas en la artroplastia total de cadera: promotores en el aflojamiento inmunológico. *Rev Fac Med.* 2018;66(3):477–84.
29. Nich C, Takakubo Y, Pajarinen J, et al. Macrophages–Key cells in the response to wear debris from joint replacements. *J Biomed Mater Res A.* 2013;101(10):3033–45. doi: [10.1002/jbm.a.34599](https://doi.org/10.1002/jbm.a.34599)
30. Costa MD, Donner S, Bertrand J, et al. Hypersensitivity and lymphocyte activation after total hip arthroplasty. *Orthopadie (Heidelb).* 2023;52(3):214–21. doi: [10.1007/s00132-023-04349-7](https://doi.org/10.1007/s00132-023-04349-7)
31. Goodman SB, Gallo J. Periprosthetic Osteolysis: Mechanisms, Prevention and Treatment. *J Clin Med.* 2019;8(12):2091. doi: [10.3390/jcm8122091](https://doi.org/10.3390/jcm8122091)
32. Landgraeber S, Jäger M, Jacobs JJ, et al. The pathology of orthopedic implant failure is mediated by innate immune system cytokines. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:185150. doi: [10.1155/2014/185150](https://doi.org/10.1155/2014/185150)
33. Kiss–Toth E, Harlock E, Lath D, et al. A TNF variant that associates with susceptibility to musculoskeletal disease modulates thyroid hormone receptor binding to control promoter activation. *PLoS One.* 2013;8(9):e76034. doi: [10.1371/journal.pone.0076034](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076034)
34. López–Anglada E, Collazos J, Montes AH, et al. IL-1 β gene (+3954 C/T, exon 5, rs1143634) and NOS2 (exon 22) polymorphisms associate with early aseptic loosening of arthroplasties. *Sci Rep.* 2022;12(1):18382. doi: [10.1038/s41598-022-22693-0](https://doi.org/10.1038/s41598-022-22693-0)
35. Erdemli B, Özbek EA, Başarir K, et al. Proinflammatory biomarkers’ level and functional genetic polymorphisms in periprosthetic joint infection. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2018;52(2):143–7. doi: [10.1016/j.aott.2017.11.002](https://doi.org/10.1016/j.aott.2017.11.002)
36. Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, et al. Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the OD/RANKL–RANK interaction. *J Exp Med.* 2000;191(2):275–86. doi: [10.1084/jem.191.2.275](https://doi.org/10.1084/jem.191.2.275)

Дополнительная информация

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Funding. The authors declare no funding for the study.

Информация об авторах:

Денисов Алексей Ильич — аспирант кафедры травматологии и ортопедии, SPIN: 5321-2045, <https://orcid.org/0009-0004-1604-6780>, e-mail: denisovalex90@mail.ru

Ешидоржиев Дамдин Альбертович — аспирант кафедры травматологии и ортопедии, SPIN: 2839-4432, <https://orcid.org/0009-0004-9338-1646>, e-mail: damdin_albertovich@bk.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

Доржиев Владимир Владимирович — канд. мед. наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии, SPIN: 8223-4195, <https://orcid.org/0000-0002-3324-658X>, e-mail: dr.dorzheev@mail.ru

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors:

Aleksey I. Denisov — Postgraduate Student of the Department of Traumatology and Orthopedics, SPIN: 5321-2045, <https://orcid.org/0009-0004-1604-6780>, e-mail: denisovalex90@mail.ru

Damdin A. Eshidorzhiyev — Postgraduate Student of the Department of Traumatology and Orthopedics, SPIN: 2839-4432, <https://orcid.org/0009-0004-9338-1646>, e-mail: damdin_albertovich@bk.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

Vladimir V. Dorzheyev — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, SPIN: 8223-4195, <https://orcid.org/0000-0002-3324-658X>, e-mail: dr.dorzheev@mail.ru

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

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