

Роль генных полиморфизмов в развитии асептической нестабильности эндопротезов коленных и тазобедренных суставов: обзор литературы

А.Д. Каменский¹, А.И. Донькина², Ю.В. Парахин³, О.Г. Ковтун^{2,4}, М.В. Паршиков¹

¹ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия

³ ЧУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина” им. Н.А. Семашко», г. Москва, Россия

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия

Реферат

Актуальность. По современным представлениям, в основе асептической нестабильности эндопротезов суставов лежит длительно протекающее воспаление, вызывающее перипротезный остеолит. На развитие перипротезного остеолита и асептической нестабильности эндопротезов могут влиять различные факторы, такие как пол, возраст, уровень активности и другие. Ряд исследователей относит к таким факторам полиморфизмы генов, связанных с воспалением, костным метаболизмом и другими процессами. Понимание связи между определенными генетическими маркерами и развитием осложнений эндопротезирования может позволить глубже понять механизмы перипротезного остеолита и асептической нестабильности, а также прогнозировать развитие осложнений у пациентов.


Цель исследования — на основе анализа литературы определить роль индивидуальных генетических особенностей пациента в развитии перипротезного остеолита и асептической нестабильности эндопротезов суставов.


Материал и методы. Поиск оригинальных работ проводился в базах данных PubMed, Google Scholar, eLIBRARY по ключевым словам: эндопротезирование, генетика, асептическая нестабильность, полиморфизм; endoprosthesis, genetics, aseptic loosening, polymorphism. Проверка на соответствие тематике исследования выполнялась по заголовкам и резюме статей, после чего проводился анализ полнотекстовых версий. Работы, полный текст которых не был доступен, не оценивались.

Результаты. На развитие асептического расшатывания могут влиять полиморфизмы генов, регулирующих процессы воспаления, костного обмена, дифференцировки, апоптоза и деления клетки: IL1B, IL6, RANK, OPG, FRZB и другие. Данные исследований с полногеномным анализом ассоциаций противоречивы и могут свидетельствовать, что в различных популяциях генетические факторы, влияющие на асептическое расшатывание, могут отличаться.

Заключение. Индивидуальные генетические особенности пациента могут играть значимую роль в перипротезном остеолите и асептической нестабильности эндопротезов суставов. Несмотря на то, что в ряде исследований определены генетические полиморфизмы, предположительно влияющие на развитие нестабильности, требуются дополнительные исследования для проверки полученных результатов и оценки возможности экстраполировать полученные данные на другие популяции.

Ключевые слова: эндопротезирование, генетика, асептическая нестабильность, полиморфизм.

 **Для цитирования:** Каменский А.Д., Донькина А.И., Парахин Ю.В., Ковтун О.Г., Паршиков М.В. Роль генных полиморфизмов в развитии асептической нестабильности эндопротезов коленных и тазобедренных суставов: обзор литературы. *Травматология и ортопедия России*. <https://doi.org/10.17816/2311-2905-17487>.

 Каменский Александр Дмитриевич; e-mail: alexkamenskiyvm@yandex.ru

Рукопись получена: 26.03.2024. Рукопись одобрена: 29.07.2024. Статья опубликована онлайн: 12.02.2025.

© Каменский А.Д., Донькина А.И., Парахин Ю.В., Ковтун О.Г., Паршиков М.В., 2025



Role of Gene Polymorphisms in the Development of Aseptic Loosening of Knee and Hip Prostheses: A Review

Alexandr D. Kamenskiy¹, Alexandra I. Donkina², Yuri V. Parakhin³,
Olga G. Kovtun^{2,4}, Mikhail V. Parshikov¹

¹ Russian University of Medicine, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Semashko Railroad Clinical Hospital of JSC Russian Railways, Moscow, Russia

⁴ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Aseptic loosening is a significant issue in the endoprosthetics of major joints of the lower limbs. In the modern view, aseptic loosening of joint prostheses is primarily caused by prolonged inflammation, which induces periprosthetic osteolysis. Various factors, such as sex, age, activity level, and others, can influence the development of periprosthetic osteolysis and aseptic loosening. Some researchers attribute to the factors gene polymorphisms related to inflammation, bone metabolism, and other processes. Understanding the connection between specific genetic markers and the development of endoprosthetic complications can provide deeper insights into the mechanisms of periprosthetic osteolysis and aseptic loosening, as well as allow for better prediction of complications in patients.

The aim of the study — based on a literature review, to identify the role of individual genetic traits in the development of periprosthetic osteolysis and aseptic loosening of joint prostheses.

Methods. The search for original studies was conducted in the PubMed, Google Scholar, and eLIBRARY databases using the following keywords: endoprosthetics, genetics, aseptic loosening, polymorphism. Relevance to the research topic was verified by titles and abstracts of the articles, followed by analysis of the full-text versions. Papers with no access to the full text were not assessed.

Results. Polymorphisms in genes regulating inflammation, bone metabolism, differentiation, apoptosis, and cell division processes can influence the development of aseptic loosening. Among such genes are IL1B, IL6, RANK, OPG, FRZB, and others. Data from genome-wide association studies are contradictory and may suggest that genetic factors influencing aseptic loosening can differ among various populations.

Conclusions. Individual genetic traits might play a significant role in the development of periprosthetic osteolysis and aseptic loosening of joint prostheses. Although several studies have identified genetic polymorphisms that presumably influence the development of loosening, further research is needed to verify these results and assess the possibility of extrapolating the findings to other populations.

Keywords: endoprosthetics, genetics, aseptic loosening, polymorphism.

Cite as: Kamenskiy A.D., Donkina A.I., Parakhin Yu.V., Kovtun O.G., Parshikov M.V. Role of Gene Polymorphisms in the Development of Aseptic Loosening of Knee and Hip Prostheses: A Review. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/2311-2905-17487>.

✉ Alexandr D. Kamenskiy; e-mail: alexkamenskiyvm@yandex.ru

Submitted: 26.03.2024. Accepted: 29.07.2024. Published online: 12.02.2025.

© Kamenskiy A.D., Donkina A.I., Parakhin Yu.V., Kovtun O.G., Parshikov M.V., 2025

ВВЕДЕНИЕ

Асептическая нестабильность (АН) эндопротезов — самая частая причина ревизионного эндопротезирования в отдаленном периоде [1]. Клинически АН проявляется болью и нарушением функции сустава, рентгенологически — образованием зоны перипротезного остеолита (ППО) и миграцией эндопротеза, а также отсутствием признаков инфекции по данным лабораторных исследований [2]. Известно, что ППО развивается за счет медленно протекающего перипротезного воспаления [3].

После установки эндопротеза в области операции образуется синовиально-подобная околопротезная мембрана (synovial-like interface membrane, SLIM), которая формирует псевдокапсулу [4, 5]. Остеолиз возникает из-за хронической воспалительной реакции, связанной с дебрисом — микроскопическими частицами, которые появляются при износе эндопротеза и вызывают в SLIM рекрутирование клеток, включая макрофаги, фибробласты, лимфоциты и остеокласты. Эти клетки секретируют провоспалительные и остеокластогенные цитокины, усиливая воспалительную реакцию. Кроме прямой активации воспаления посредством фагоцитоза, на динамику ППО влияют аутокринные и паракринные эффекты в перипротезном пространстве. Развитие и активность воспаления

зависят от степени износа эндопротеза [6, 7], механической нагрузки [8], аллергической реакции на металл [9], действия жидкостных токов вокруг эндопротеза и процессов коррозии, которым подвергается имплантат [10]. Имеются свидетельства о том, что генетические факторы, включая отдельные вовлеченные в воспаление гены и генотипы в целом, также вносят вклад в развитие ППО [11].

Трудности интерпретации результатов оригинальных исследований

Изучение влияния генотипа на проявление комплексного признака, такого как склонность к перипротезному остеолиту — непростая задача. Комплексные (сложные) признаки контролируются несколькими генами или семействами генов. Проявление их в фенотипе зависит от взаимодействия этих генов между собой и влияния факторов окружающей среды. Основные генетические факторы, влияющие на проявление сложного признака, представлены на рисунке 1.

В основе генетической изменчивости признака лежит популяционный полиморфизм нуклеотидных последовательностей генов, отвечающих за проявление признака в фенотипе. Генетический полиморфизм включает однонуклеотидные замены, нуклеотидные вставки (инсерции)

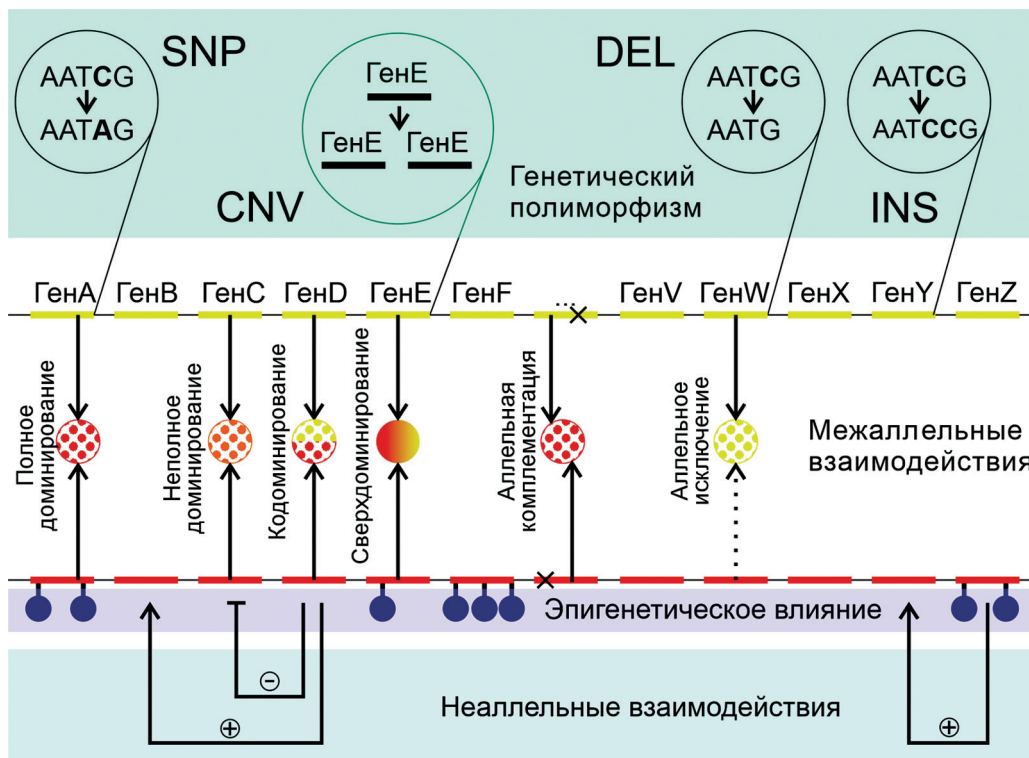


Рис. 1. Генетические изменения и типы аллельных взаимодействий, влияющие на фенотип: SNP (single nucleotide polymorphism) — однонуклеотидный полиморфизм, CNV (copy number variation) — вариация числа копий гена, DEL (deletion) — делеция, INS (insertion) — инсерция (рисунок А.Д. Каменского)

Figure 1. Genetic changes and types of allelic interactions affecting a phenotype (by Kamenskii A.D.)

и делеции последовательностей ДНК. Кроме того, число копий целого ряда генов (локусов) в геноме может различаться. Их вариация (copy number variation, CNV) представляет собой особый тип генетического полиморфизма, который возникает в результате несбалансированных хромосомных перестроек, в основном делеций и дупликаций. В итоге число копий кодирующих последовательностей ДНК снижается или повышается, что приводит к снижению или повышению уровней экспрессии кодируемого белка или РНК и оказывает влияние на фенотип. Вследствие CNV индивидуальные геномы различаются по числу копий последовательностей ДНК размером от 1 тыс. до нескольких миллионов пар оснований.

В дальнейшем для всех указанных вариаций мы воспользуемся термином «полиморфизм». В популяции встречаются различные генные полиморфизмы, представленные аллельными вариантами. В результате взаимодействия между ними проявляется тот или иной фенотип (см. рис. 1). При полном доминировании в фенотипе гетерозиготы проявляется только доминантный признак, контролируемый соответствующим аллелем. При неполном доминировании признак в фенотипе гетерозиготы имеет промежуточную форму между гомозиготой по доминантному и гомозиготой по рецессивному аллелю. Взаимодействие аллелей по типу кодоминирования приводит к проявлению в фенотипе гетерозиготы признаков, контролируемых и доминантным, и рецессивным аллелями. Аллельное исключение связано с отсутствием экспрессии одного из аллелей независимо от доминантности. Признак может контролироваться также несколькими парами аллельных генов. При взаимодействии неаллельных генов проявление признака в фенотипе зависит от суммарного взаимодействия аллелей генов, контролирующих этот признак. На проявление признака может влиять эпигенетика — приобретенные или унаследованные особенности ДНК, не связанные с изменениями генетического кода, но влияющие на работу клетки.

Сложность и многозначность взаимосвязей между генотипом и фенотипом при наследовании комплексных признаков создает целый ряд проблем, связанных с поиском причинно-следственных связей между генетическими полиморфизмами и фенотипическими признаками, а также с оценкой вклада других генетических факторов в их развитие.

Оценка риска и шанса перипротезного остеолита

Для адекватной оценки результатов исследований, посвященных связи генотипа и ППО, необходимо определить понятия риска и шанса. Риск пред-

ставляет собой меру вероятности наступления события (перипротезного остеолита, асептической нестабильности или иного). Так, если 10-летний риск асептической нестабильности эндопротеза в исследовании составил 10%, то у 10% от числа всех пациентов, получивших эндопротезирование, в течение 10 лет после операции наблюдалась АН. Если имеется вторая группа, в которой 10-летний риск асептической нестабильности составил 20%, то группы можно сравнить с помощью соотношения рисков (risk ratio — RR), которое для второй группы составит:

$$RR = \frac{R2}{R1} = \frac{20\%}{10\%} = 2,0,$$

где R2 — риск АН в группе 2; R1 — риск АН в группе 1.

Выполненный подсчет означает, что риск развития АН во второй группе в 2 раза выше. В зарубежной литературе также используется термин “hazard”, что переводится аналогично термину “risk”, однако обозначает вероятность наступления события в каждый момент времени (например, вероятность развития АН у пациента в течение следующего месяца). Для сравнения величин “hazard” в исследованиях используется соотношение (hazard ratio — HR), и показатель сходен с соотношением рисков (RR). Особняком стоит понятие шанса (odd): шанс события определяется как отношение числа случаев, когда событие наступило, к числу случаев, когда этого не произошло. Для указанных выше групп шанс составит:

$$\text{Шанс АН (группа 1)} = \frac{АН}{неАН} = \frac{0,1}{0,9} = 0,1,$$

где АН — число (доля) пациентов с АН; неАН — число (доля) пациентов, у которых АН не наступила.

Из подсчетов явно видно, что OR будет примерно равным 2,5, что может ввести в заблуждение при оценке риска.

Использование вышеописанных показателей имеет свои положительные и отрицательные стороны, которые обсуждаются некоторыми авторами [12]. Важно понимать, что применение различных методик оценки риска и способов обработки и сравнения данных приводит к сложностям в интерпретации результатов исследования. Далее оценки рисков в виде соотношений RR, HR, OR рассматриваются в соответствии с оригинальными исследованиями.

Цель исследования — определить роль индивидуальных генетических особенностей пациента в развитии перипротезного остеолита и асептической нестабильности эндопротезов суставов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами выполнен поиск оригинальных работ в базах данных PubMed, Google Scholar и eLIBRARY по ключевым словам: эндопротезирование,

генетика, асептическая нестабильность, полиморфизм, endoprosthetics, genetics, aseptic loosening, polymorphism. Проверка на соответствие тематике исследования выполнялась по заголовкам и резюме статей, после чего проводился анализ полнотекстовых версий. Работы, полный текст которых не был доступен, не оценивались. У каждой найденной статьи проверялся список литературы на предмет других публикаций, которые могут быть включены в анализ. К сожалению, мы не обнаружили отечественных исследований, посвященных указанному вопросу, поэтому в обзор включены только зарубежные публикации. Всего в обзор было включено 20 оригинальных работ, посвященных оценке влияния генотипа на развитие асептической нестабильности эндопротезов суставов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Интерлейкины

Интерлейкины — большое семейство белков, участвующих в воспалении, регенерации, регуляции жизненного цикла, иммунном ответе и других процессах. В различных исследованиях оценивалось влияние на развитие асептической нестабильности или перипротезного остеолита полиморфизмов генов, кодирующих молекулы IL-1 α , IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-4Ra, IL-6, IL-10, IL-12 [13, 14, 15, 16, 17].

IL-1

Семейство IL-1 включает в себя 11 цитокинов, 5 рецепторов и 6 ко-рецепторов [18]. IL-1 α экспрессируется постоянно во многих клетках, в то время как IL-1 β начинает экспрессироваться в ответ на ряд стимулов, включая сам IL-1 β , и только в иммунных клетках [19]. IL-1RA (interleukin-1 receptor antagonist) подавляет воспалительную активность. Добавление IL-1 β в культуру мышечной костной ткани стимулировало синтез ряда матриксных металлопротеиназ, участвующих в деградации внеклеточного матрикса [20]. Кроме того, интерлейкины семейства вызывают превращение фибробластов в остеокласты *in vitro* и костную резорбцию [21, 22].

Полиморфизмы генов, кодирующих IL-1 α , IL-1 β , IL-1RA, были изучены в трех различных исследованиях [13, 14, 15]. Как показали A. Gordon с соавторами [15], носительство аллеля *IL1RA rs419598* было связано с меньшей вероятностью остеолита в выборке из 612 пациентов (остеолит — 272, контроль — 340, OR = 0,69 (0,48–0,99)*, $p = 0,048$), по данным регрессионного анализа. Для однонуклеотидного полиморфизма (single nucleotide polymorphism, SNP) в гене *IL1B rs1143634* с помощью регрессии по Коксу была выявлена на вы-

борке из 222 пациентов (АН — 77, контроль — 145) ассоциация с повышением риска асептической нестабильности: гомозиготы TT по этому полиморфизму имели более высокий риск по сравнению с гомозиготами дикого типа CC (HR 3,704 (1,274–10,753), $p = 0,016$) и гетерозиготами CT (HR 4,587 (1,675–12,500), $p = 0,003$) [13]. При сравнении рисков АН у носителей аллелей С и Т обнаружилась тенденция *IL1B rs1143634* с риском асептической нестабильности, не достигшим уровня значимости ($p = 0,06$). Однако в других исследованиях не удалось найти взаимосвязи *IL1B rs1143634* с ППО или АН [14, 15]. Влияния других полиморфизмов *IL1B (rs1143627, rs16944, rs4848306)* на риска АН не было выявлено [14, 15]. Полиморфизмы гена *IL1A rs17561* и *rs1800587* также не влияли на риск и тяжесть остеолита или АН [13, 14, 15].

IL-2

Интерлейкин-2 (IL-2) в основном продуцируется CD4+ Т-хелперами, при этом рецепторы IL-2 находятся на поверхности широкого спектра клеток [23]. Гамма-цепи рецептора IL-2R являются общими как минимум для молекул интерлейкинов IL-2R, IL-4R, IL-7R, IL-9R, IL-15R, IL-21R [24]. Рецепторы, использующие IL-2R γ , активируют сигнальные пути JAK-STAT, ERK и PI3K, которые индуцируют воспалительные процессы [25].

Мутации в генах, кодирующих IL-2 или его рецептор, приводят к нарушению функций этих белков и вызывают иммунные патологии. Мутации интерлейкина IL-2Ra приводят к развитию аутоиммунных заболеваний, мутации IL-2Rb — к снижению численности натуральных киллеров (NK), а при нарушении функций IL-2R γ развивается тяжелый комбинированный иммунодефицит [23].

J. Gallo с соавторами оценивали связь между тяжестью остеолита и однонуклеотидными полиморфизмами на выборке из 205 пациентов (легкий остеолит (I–II по Saleh с соавторами [26]) — 89, тяжелый остеолит (III–V по Saleh с соавторами) — 116), прошедших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава. SNP *rs2069762* в гене *IL2* встречался реже (OR = 0,55; $p = 0,043$) в случаях тяжелого остеолита, однако регрессионный анализ не определил степень влияния полиморфизма на тяжесть остеолита [14].

IL-6

Интерлейкин-6 сходен с IL-2 по своим функциям в индукции воспаления и передаче сигнала через каскады JAK-STAT, ERK и PI3K. В одном семействе с IL-6 находятся также IL-11 и ряд других факторов [27]. Рецептор IL-6 (IL-6R) представлен на клеточных мембранах (mIL-6R) и растворимом виде (sIL-6R). В зависимости от локализации рецепторы

* Здесь и далее в скобках указан 95% доверительный интервал.

выполняют различную роль: мембранный рецептор выполняет противовоспалительную функцию, в то время как растворимый — провоспалительную [28].

Активация сигнального пути IL-6 в физиологических условиях приводит к увеличению продукции белков острой фазы, созреванию В-лимфоцитов, пролиферации Т-клеток, секреции иммуноглобулинов [29]. IL-6 играет патологическую роль в микроокружении опухолей, а также при рассеянном склерозе, болезни Альцгеймера, ревматоидном артрите и других состояниях [28]. В культуре мышинных остеобластов продукцию IL-6 стимулировали воздействием на клетки IL-1 α , TNF- α и липополисахарида (LPS), а добавление IL-6 к культуре вызывало остеолит [30].

R. Kolundzic с соавторами в своем исследовании на малой выборке (41 пациент, 45 эндопротезов ТБС) показали, что в регрессионной модели пропорциональных рисков комбинированный генотип *IL6 rs1800797 G/A* и *rs1800796 C/C* увеличивал риск развития асептической нестабильности (HR 5,43 (1,73–17,0), $p = 0,004$) по сравнению со всеми другими сочетаниями. Однако при анализе минорных аллелей по отдельности влияние не было статистически значимым [16]. Отметим, что причиной первичного эндопротезирования у большинства участников исследования был диспластический остеоартрит тазобедренного сустава, а не идиопатический процесс, как в большинстве исследований по теме. В упомянутом выше исследовании J. Gallo с соавторами на выборке из 205 пациентов установили, что среди пациентов с тяжелым остеолитом достоверно чаще встречались носители *IL6 rs1800795* (OR = 2,51; $p = 0,007$) [14]. Кроме того, по результатам мультивариантной регрессии этот полиморфизм был статистически значимым предиктором более тяжелого остеолита ($p = 0,049$). При этом A. Gordon с соавторами не смогли обнаружить статистически значимую взаимосвязь любого из трех (*rs1800795*, *rs1800796*, *rs1800797*) полиморфизмов с перипротезным остеолитом по отдельности, но редкий (2,4% в группе остеолита; 0,8% в группе контроля) гаплотип G/G/A имел такую связь ($p = 0,02$) [15]. Аналогичный результат относительно *rs1800795* имел место и в других работах [17].

Регуляторы дифференцировки стволовых клеток и костного метаболизма

Значительную роль в перипротезном остеолите играет нарушение баланса между образованием остеокластов и остеобластов. Процессы клеточной дифференцировки, лежащие в основе такого баланса, контролируются различными сигнальными путями, например RANK и Wnt, а также зависят от особенностей регуляции метаболизма

в костной ткани, опосредованной кальцитонином. Исследованы полиморфизмы целого ряда генов, кодирующих белки, вовлеченные в эти процессы, включая RANK, OPG, FRZB, KREMEN2, SFRP1, TGFB, CALCA, VDR [14, 17, 31, 32, 33, 34, 35].

Сигнальный путь RANKL-RANK-OPG

Сигнальный путь RANKL-RANK-OPG — один из основных сигнальных путей, ответственных за костный метаболизм. RANKL представляет собой растворимый лиганд для рецептора RANK, который активно выделяется в зоне воспаления. Хроническое воспаление, вызывающее перипротезный остеолит, не является исключением. RANKL взаимодействует с RANK, вызывая сигнальный каскад, активирующий транскрипционный фактор NF- κ B [36]. Транскрипционные изменения, вызываемые NF- κ B, приводят к созреванию и дифференцировке предшественников остеокластов. Взрослые остеокласты и сами экспрессируют RANK и RANKL, что стимулирует их выживание и резорбцию костной ткани.

Белок остеопротегерин (osteoprotegerin — OPG) выступает в роли растворимого рецептора-приманки (decoy receptor) для RANKL [6]. Большую часть OPG в костном мозге синтезируют В-лимфоциты, что указывает на участие иммунной системы в механизмах балансировки остеогенеза и остеолита [37]. Связывая RANKL, остеопротегерин препятствует активации сигнального пути RANK.

M.H. Malik с соавторами привлекли к исследованию 91 пациента с АН и 150 пациентов со стабильными эндопротезами ТБС. Аллель Т полиморфизма *RANK rs1805034* чаще (OR 1,77 (1,20–2,59), $p = 0,004$) встречался в случаях АН, также как и генотип Т/Т по этому полиморфизму ($p = 0,008$). Аллель А полиморфизма *OPG rs3102725* также был статистически значимо связан с АН (OR 3,76 (2,31–6,11), $p = 0,001$), как и генотип А/А ($p = 0,001$). Исследователям не удалось найти подтвержденной связи между АН и полиморфизмами гена *OPG rs2073617*, *rs2073618* [35].

S.J. MacInnes с соавторами провели значимое исследование, направленное на поиск вариаций генома, связанных с риском остеолита и временем развития асептической нестабильности [32]. Были сформированы исследовательская ($n = 631$, из которых остеолит — 275) и репликационная ($n = 127$, из которых остеолит — 40) когорты пациентов. Проводилось генотипирование по более чем 300 полиморфизмам. В исследовательской когорте было обнаружено влияние на риск остеолита ряда полиморфизмов, не все из которых при репликации имели сопоставимый эффект. По результатам статистического анализа двух вышеописанных когорт пациентов, было выявлено пять клинически значимых полиморфизмов сиг-

нального пути RANKL-RANK-OPG: *RANK rs4524033* (минорный аллель А; OR 1,69 (1,24–2,30); $p = 0,008$), *rs9960450* (минорный аллель С; OR 0,51 (0,28–0,93); $p = 0,029$), *rs7226991* (минорный аллель А; OR 0,73 (0,55–0,97); $p = 0,029$); *rs4485469* (минорный аллель G, OR 0,77 (0,59–0,99); $p = 0,046$); *OPG rs11573847* (минорный аллель G; OR 1,67 (1,0–2,27); $p = 0,046$) [32]. В работах были исследованы и другие полиморфизмы, связанные с сигнальными молекулами пути Wnt, они рассмотрены ниже.

Сигнальный путь Wnt

Wnt — один из важнейших сигнальных путей морфогенеза. Имеются три сценария передачи сигнала по этому пути: бета-катениновый (также известный как канонический); Wnt-полярный (planar cell polarity, PCP); Wnt-Ca²⁺ [38]. Канонический сигнальный путь начинается с присоединения Wnt к рецептору — белку Fzd (frizzled) и ко-рецептору LPR5 или LRP6. Негативными регуляторами пути Wnt выступают, среди прочих, белки склеростин (SOST), Dickkopf (DKK), Wise (SOSTDC1), Krm (KREMEN) и секретируемые frizzled-ассоциированные белки (secreted frizzled-related proteins, SFRP). Активация сигнального каскада Wnt/β-катенина путем блокирования гена *SOST* предотвращает остеолит, вызванный частицами титана, ингибируя созревание остеокластов [39].

Полиморфизмы *FRZB rs288326* и *rs7775* были исследованы на выборке из 609 пациентов с эндопротезом ТБС [31]. *FRZB rs288326* в исследовании был различным образом распределен ($p = 0,018$) между группами: аллель Т на 32% реже встречался у пациентов с остеолитом ($p = 0,041$). По результатам логистической регрессии, *FRZB rs288326* был связан со снижением риска остеолита (OR 0,62 (0,38–0,99), $p = 0,049$). Также гаплотип по полиморфизмам *FRZB rs288326* и *rs7775* C/C (дикий тип) был связан с остеолитом — (OR 1,5 (1,09–2,07), $p = 0,014$). В уже упомянутом выше исследовании S.J. MacInnes было выявлено влияние полиморфизмов *KREMEN2 rs4786361* ((OR 0,76 (0,58–0,98), $p = 0,035$) и *SFRP1 rs921142* (OR 1,34 (1,05–1,71), $p = 0,017$) на вероятность остеолита по данным статистического анализа исследовательской и репликационной когорт пациентов. По данным регрессионного анализа авторы определили, что ряд полиморфизмов влиял на время до развития асептической нестабильности. И все-таки при статистическом анализе двух когорт критический уровень значимости достигнут не был [32].

Сигнальный путь TGF

Передача сигнала, опосредованная трансформирующим фактором роста (transforming growth factor — TGF), тесно связана с путем Wnt. Всего

в семействе TGF более 30 генов, кодирующих разнообразные цитокины, включая белок костного морфогенеза (bone morphogenic protein — BMP) [40]. Белки семейства TGF депонируются во внеклеточном матриксе, связываясь с ним при помощи специальных доменов. Высвобождение TGF происходит, в том числе, под действием тканевых матриксных металлопротеаз. Передача сигнала рецепторов к ядру происходит при помощи белков семейства Smad. Кроме того, имеются другие пути передачи сигнала TGF, помимо канонического Smad-зависимого, в том числе ERK-MAPK, TRAF-TAK, PI3K-mTOR-AKT, JAK-STAT. В результате столь большого числа задействованных молекул, имеется много пересечений между сигнальными путями TGF-β и других молекул, ответственных за регуляцию остеогенеза. Сигнальные пути Wnt и TGF взаимно усиливают друг друга, и оба этих сигнальных пути способствуют дифференцировке и созреванию остеоцитов.

TGF-β активно синтезируется в макрофагах, фибробластах и эндотелиальных клетках перипротезных тканей, а также в SLIM у пациентов с АН эндопротезов коленных суставов независимо от типа фиксации (цементный/бесцементный) [41].

Полиморфизм *TGFβ1 rs1800470* на малой выборке ($n = 41$) эндопротезов ТБС был ассоциирован с риском АН [16]. При сравнении 89 пациентов с легким остеолитом и 116 — с тяжелым в исследовании J. Gallo с соавторами не было выявлено влияния этого полиморфизма, а также *TGFβ1 rs1800471* на тяжесть перипротезного остеолита, однако в исследовании не проверялось влияние на риск асептической нестабильности [14].

Молекулы, связанные с воспалением

Так как центральным механизмом ППО является медленно протекающее воспаление, логично предположить, что изменчивость участвующих в этом процессе молекул играет значительную роль в ППО. Среди генов, кодирующих такие молекулы, исследованы на связь с ППО *MMP1*, *TIMP1*, *TNFA*, *IFNG*, *NOS2* и другие [13, 16, 17, 33, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48].

Матриксные металлопротеиназы

Матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinases — MMP) — группа цинксодержащих ферментов, играющих самые различные роли в воспалении, ангиогенезе, заживлении ран, ремоделировании тканей [49]. У человека обнаружено более 20 генов металлопротеиназ [50]. Известно, что белки этой группы, а также связанные с ними тканевые ингибиторы матриксных протеаз (tissue inhibitors of matrix proteases — TIMP) и белки RECK участвуют в дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток в остеобласты.

Протеолитическая активность MMP в основном регулируется за счет внеклеточной активации, а также TIMP. В группу последних входят четыре белка, ингибирующих MMP за счет образования комплексов с высокой аффинностью [51].

Деградация внеклеточного матрикса — один из компонентов ППО. В число участников этого процесса входят MMP. *In vitro* было обнаружено, что синтез MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-13 индуцируется в очаге остеолита под действием IL-1 β [20]. При оценке экспрессии мРНК в перипротезной костной ткани было выявлено значимое повышение уровня мРНК MMP-1, MMP-9, MMP-10, MMP-12 и MMP-13 [52]. Уровень экспрессии ряда других MMP также повышался, но менее значительно. В другой работе было отмечено повышение уровня экспрессии мРНК TIMP1-3 на фоне снижения TIMP-4 [53].

М.Н. Malik с соавторами на выборке из 91 пациента с АН и 150 пациентов со стабильными эндопротезами тазобедренного сустава продемонстрировали связь аллеля С полиморфизма *MMP1 rs5854* с асептической нестабильностью (OR 3,27 (2,21–4,83), $p = 0,001$), а также ассоциацию с АН генотипа С/С [17]. Аналогично ассоциация (OR 2,72 (2,06–3,48), $p = 0,0001$) аллеля Т полиморфизма *MMP1 rs5854* с АН была выявлена У. Yan с соавторами при сравнении 63 пациентов с асептической нестабильностью с 81 пациентом со стабильным тотальным эндопротезом ТБС [46]. В том же исследовании было высчитано влияние аллеля Т на риск АН при доминантности (СТ + ТТ против СС; OR 2,67 (1,25–5,76); $p = 0,0028$) и рецессивности (ТТ против СТ + СС; OR 4,17 (1,22–17,2); $p = 0,0186$) аллеля.

Ф. Pan с соавторами изучали связи полиморфизмов гена *TIMP1* с асептической нестабильностью, включив в исследование 59 пациентов с АН и 100 пациентов со стабильными эндопротезами ТБС. Было установлено, что имеется ассоциация асептической нестабильности с аллелем Т *TIMP1 rs4898* (OR 1,32 (1,16–1,58), $p = 0,0013$), аллелем G *rs6609533* (OR 1,78, (1,52–2,17), $p < 0,0001$). Был выявлен статистически незначимый тренд к повышению риска АН для носителей аллеля А *rs2070584* (OR 1,14 (0,97–1,40), $p = 0,2028$) [47].

TNF- α

TNF- α , как и RANKL, относится к большому семейству факторов некроза опухоли и действует синергично с сигнальной осью RANK-RANKL [54]. В перипротезных тканях при асептической нестабильности была выявлена высокая концентрация TNF- α [55]. В экспериментах *in vivo* показана остеолитическая активность TNF- α как за счет усиления продукции IL-6 и простагландина E2, так и независимо от последних [56, 57]. Ингибирование продук-

ции TNF- α приводило к меньшей выраженности индуцированного липополисахаридом остеолита *in vivo* [58]. С помощью протеомного анализа была выявлена дисрегуляция уровня TNF- α у пациентов с системными остеопенией и остеопорозом [59].

Выше упоминалось исследование J. Gallo с соавторами на выборке из 205 пациентов с ППО ацетабулярного компонента эндопротеза ТБС (легкий остеолит — 89, тяжелый остеолит — 116). В исследовании аллель А полиморфизма *TNFA rs361525* встречался чаще у пациентов с более тяжелым остеолитом (OR 6,59 (1,47–29,64), $p = 0,005$). Было показано влияние аллеля А полиморфизма на тяжесть остеолита при помощи регрессионного анализа ($p = 0,045$) [14]. Относительно крупное исследование провели J.M. Wilkinson с соавторами с привлечением 481 пациента с эндопротезами ТБС (асептическая нестабильность — 214, контроль — 267). Носительство аллеля А полиморфизма *TNFA rs361525* было связано с нестабильностью эндопротезов (OR 1,7 (1,0–2,9), $p = 0,05$), по данным регрессионного анализа с учетом различных ковариат [44]. В исследовании E. López-Anglada для полиморфизма *TNFA rs1800629* не удалось выявить ассоциации с асептической нестабильностью при сравнении 77 пациентов с АН коленных или тазобедренных суставов и 145 пациентов со стабильными эндопротезами [13]. Аналогичным образом полиморфизм не влиял на тяжесть остеолита или развитие асептической нестабильности в других исследованиях [14, 16, 44].

NOS

Оксид азота синтезируется в кости различными клетками, в том числе остеобластами [60]. Известно, что эндотелиальная изоформа синтазы оксида азота (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) важна для адекватного метаболизма остеобластов и остеогенеза [61]. Показано, что макрофаги в SLIM на границе между костью и имплантатом экспрессируют индуцибельную изоформу фермента (inducible NOS, iNOS), способствуя резорбции костей [62]. iNOS, TNF- α и IL-6 являются маркерами M1 поляризации макрофагов, характерной для воспаления или ожирения [63].

Для оценки возможной связи между ранней асептической нестабильностью эндопротезов и полиморфизмами генов *NOS2* и *NOS3*, кодирующими индуцибельную и эндотелиальную синтазы оксида азота соответственно, E. López-Anglada с соавторами обследовали 339 коленных и тазобедренных эндопротезов. Было выявлено повышение риска АН: для генотипа AA против GG сильнее (HR 3,509 (1,266–9,709), $p = 0,016$), чем для генотипа AA против GA (HR 2,639 (1,072–6,494), $p = 0,035$) полиморфизма *NOS2 exon 22* (ClinVar 2604681) [13].

Белки инфламмасом

Инфламмасомы — группа белковых комплексов, участвующих в определении патогенов и реакции на них. Инфламмасомы содержат сенсорные белки, которые реагируют на конкретные стимулы [64]. NLRP3 является одним из таких белков. Сформированные на его основе инфламмасомы реагируют в том числе на микроскопические частицы, АТФ, ионофоры калия [65]. Активация NLRP3-инфламмасом приводит к превращению про-IL-1 β , про-IL-18 в активные формы этих молекул [64, 66]. Восьмой член семейства рекрутирующих каспазу доменов (caspase recruitment domain family member 8, CARD8) также является одним из ключевых белков инфламмасом [67]. Сборка на основе белков NLRP3 и CARD8 инфламмасом вызывает появление в межклеточном пространстве ассоциированных с повреждением молекулярных паттернов (damage-associated molecular patterns, DAMP), которые усиливают воспаление [68]. P2RX7 — ген, кодирующий одноименный пуриnergический внутриклеточный рецептор P2X7, распознающий АТФ [69]. Он способен активировать инфламмасомный белок NLRP3, а также независимым от последнего образом повышать уровень IL-1 β .

Проведя генотипирование 87 пациентов с эндопротезами ТБС (АН — 36, контроль — 51), В. Mavcic с соавторами показали, что сочетание «дикого» типа по полиморфизмам *NLRP3 rs35829419* и *CARD8 rs2043211* (С/С и А/А соответственно) у одного пациента встречается в группе контроля чаще, чем в группе остеолита (49% против 28%, $p = 0,05$). При помощи логистической регрессии показано, что носители такого генотипа имели меньший риск АН (OR 0,33; $p = 0,02$) [45]. В другом исследовании с участием 205 пациентов с ППО в области тотального эндопротеза ТБС полиморфизмы *P2RX7 rs1653624* и *rs28360457* имели тренд к ассоциации с большей тяжестью перипротезного остеолита, однако этот тренд был статистически незначим [43].

Маннозо-связывающий белок

Маннозо-связывающий лектин, также известный как маннан-связывающий лектин (mannose/mannan-binding lectin, MBL) — белок острой фазы, действующий антитело-независимый путь активации системы комплемента [70]. Он представляет собой гетероолигомерный комплекс, в первую очередь связывающий углеводы микроорганизмов и передающий сигнал за счет ассоциированных молекул сериновой протеазы, ассоциированной с маннозо-связывающим лектином (mannan-binding lectin serine protease, MASP). Установлено, что, помимо бактериальных углеводов, MBL может связывать и внутренние анти-

гены организма [71]. Таким образом, MBL может участвовать в процессе асептического воспаления за счет распознавания клеток в процессе апоптоза и способствования дальнейшему их фагоцитозу. *In vitro, in vivo* и на людях показана связь MBL с костным обменом [72]. MBL ингибировал остеокластогенез, связанный с действием RANKL и макрофагальным колониестимулирующим фактором.

В исследовании, проведенном с участием 221 пациента с эндопротезами ТБС (контроль — 150, АН — 71), оценивалась связь с АН следующих полиморфизмов: *MBL rs1800450, rs11003125, rs5030737, rs7096206* [48]. Лишь аллель G полиморфизма *MBL rs1800450* был ассоциирован с асептической нестабильностью (OR = 2,17 (1,18–3,98), $p = 0,012$), как и генотип G/G ($p = 0,027$).

Результаты геномных и экзомных исследований

S. Koks с соавторами проанализировали данные 423 пациентов, которых разделили на три группы: 1-я — без симптомов асептической нестабильности как минимум один год ($n = 156$); 2-я — первичное эндопротезирование ($n = 163$); 3-я — ревизионное эндопротезирование после асептической нестабильности ($n = 104$). В процессе анализа данные группы 3 сравнивались с данными групп 1 и 2. Авторы обнаружили 52 полиморфизма со значением $p < 1 \times 10^{-5}$, однако ни один из них не достиг уровня геномной значимости $p < 1 \times 10^{-8}$ [73]. Характерной для полногеномного анализа ассоциаций проблемой является большое число ложноположительных сигналов, в особенности связанное с редкими генными вариантами [74], однако в работе не указывается на исключение минорных аллелей из анализа. Незначительный для подобных исследований размер выборки привел к тому, что эффекты небольшого размера (генетические особенности, не очень сильно влияющие на вероятность развития ППО и асептической нестабильности) не могут быть определены. Также не была выполнена стратификация по типу имплантата и фиксации, уровню физической активности или другим ковариатам, способным влиять на риск асептической нестабильности.

S.J. MacInnes с соавторами выполнили два полногеномных анализа ассоциаций на «норвежской» ($n = 2624$, из которых 779 подверглись ревизионному вмешательству) и «британской» ($n = 890$, из которых 317 имели рентгенологические признаки остеолита и/или подверглись ревизионному вмешательству по поводу остеолита) выборках. В «норвежской» когорте контрольные случаи для сравнения выбирались индивидуально, и обеспечивалось совпадение по возрасту, полу, году первичного вмешательства, способу фиксации, материалу нагружаемых поверхностей и размеру головки

эндопротеза. В «британской» когорте критериями включения в контрольную группу были: отсутствие симптомов, срок не менее 7 лет после первичного вмешательства, отсутствие признаков остеолита по данным рентгенографии. В исследовании были предприняты меры для контроля качества данных, включая оценку равновесия Харди – Вайнберга и исключение минорных аллелей с частотой встречаемости менее 1%. Однако, несмотря на обнаружение ряда полиморфизмов, связанных с повышением риска остеолита и ревизионного вмешательства со значением $p < 1 \times 10^{-6}$, ни один из найденных полиморфизмов не достиг уровня геномной значимости даже по результатам статистического анализа [75].

Примечательно исследование А. Bruggeman с соавторами, проведенное на выборке из 1130 близнецов [76]. В исследование включались пациенты после эндопротезирования коленных или тазобедренных суставов, проводился сходный с работой S.J. MacInnes с соавторами контроль качества [75]. Авторами были обнаружены 9 однонуклеотидных полиморфизмов, достигших геномного уровня значимости, влиявших на риск АН эндопротезов. Полиморфизм *rs77149046* расположен в гене *ELAPOR2*. Этот полиморфизм значимо повышал риск асептической нестабильности (HR 5,40 (3,23–9,02), $p = 1,32 \times 10^{-10}$). Еще четыре полиморфизма расположены в гене *SLC6A6*, связанном с транспортом таурина и бета-аланина, и влияли на риск менее значимо: HR для них варьировал от 3,35 до 3,43. Шестой полиморфизм, *rs7853989* (HR 3,46 (2,33–5,13), $p = 6,91 \times 10^{-10}$), расположен в области кодирования системы кровеносных

групп АВО, и наличие минорной аллели связано с группой крови В. Еще три полиморфизма лежали в некодирующих регионах генома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генетические особенности пациентов могут оказывать значимое влияние на развитие перипротезного остеолита и асептической нестабильности. Представленные в литературе данные о связи генетики с перипротезным остеолитом и асептической нестабильностью являются недостаточными и порой противоречивыми, что на данный момент не позволяет установить достоверно точный перечень генетических особенностей, влияющих на исходы эндопротезирования суставов.

Необходимо отметить следующие факты: результаты исследований на разных этнических популяциях значимо отличаются, полученные данные ряда работ нередко противоречат друг другу, в то же время геномные исследования выявляют совершенно иные генетические факторы риска, нежели исследования в отношении отобранных экспертами генов. Основными проблемами являются ограниченный размер и разнородность выборки, неизвестный характер взаимодействия факторов риска, что может снижать достоверность результатов.

Все это свидетельствует о сложности выявления точных генетических факторов, связанных с асептической нестабильностью. Необходимы дальнейшие исследования для определения точного перечня влияющих на развитие перипротезного остеолита и асептической нестабильности генетических особенностей и прогнозирования риска осложнений эндопротезирования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Заявленный вклад авторов

Каменский А.Д. — концепция и дизайн исследования, написание текста рукописи.

Донкина А.И. — концепция исследования, сбор и обработка данных, написание текста рукописи.

Парахин Ю.В. — дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание и редактирование текста рукописи.

Ковтун О.Г. — сбор и обработка данных, написание и редактирование текста рукописи.

Паршиков М.В. — научное руководство, написание и редактирование текста рукописи.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи статьи. Все авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы, чтобы обеспечить надлежащее рассмотрение и решение всех возможных вопросов, связанных с корректностью и надежностью любой части работы.

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

DISCLAIMERS

Author contribution

Kamenskiy A.D. — study concept and design, drafting the manuscript

Donkina A.I. — study concept, data processing and acquisition, drafting the manuscript.

Parakhin Yu.V. — study design, data processing and acquisition, drafting and editing the manuscript.

Kovtun O.G. — data processing and acquisition, drafting and editing the manuscript.

Parshikov M.V. — scientific guidance, drafting and editing the manuscript.

All authors have read and approved the final version of the manuscript of the article. All authors agree to bear responsibility for all aspects of the study to ensure proper consideration and resolution of all possible issues related to the correctness and reliability of any part of the work.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Этическая экспертиза. Не применима.

Информированное согласие на публикацию. Не требуется.

Disclosure competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Ethics approval. Not applicable.

Consent for publication. Not required.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Schwartz A.M., Farley K.X., Guild G.N., Bradbury T.L. Projections and Epidemiology of Revision Hip and Knee Arthroplasty in the United States to 2030. *J Arthroplasty*. 2020;35(6):79-85. doi: 10.1016/j.arth.2020.02.030.
- Jones M.D., Buckle C.L. How does aseptic loosening occur and how can we prevent it? *Orthop Trauma*. 2020;34(3):146-152. doi: 10.1016/j.mporth.2020.03.008.
- Gallo J., Goodman S.B., Konttinen Y.T., Wimmer M.A., Holinka M. Osteolysis around total knee arthroplasty: A review of pathogenetic mechanisms. *Acta Biomater*. 2013;9(9):8046-8058. doi: 10.1016/j.actbio.2013.05.005.
- Goldring S.R., Schiller A.L., Roelke M., Rourke C.M., O'Neil D.A., Harris W.H. The synovial-like membrane at the bone-cement interface in loose total hip replacements and its proposed role in bone lysis. *J Bone Joint Surg Am*. 1983;65(5):575-584.
- Willert H.G., Semlitsch M. Reactions of the articular capsule to wear products of artificial joint prostheses. *J Biomed Mater Res*. 1977;11(2):157-164. doi: 10.1002/jbm.820110202.
- Tuan R.S., Lee F.Y.I., Konttinen Y.T., Wilkinson M.J., Smith R.L. What are the local and systemic biologic reactions and mediators to wear debris, and what host factors determine or modulate the biologic response to wear particles? *J Am Acad Orthop Surg*. 2008;16:42-48. doi: 10.5435/00124635-200800001-00010.
- Zhu Y., Chiu K., Tang W. Review Article: Polyethylene Wear and Osteolysis in Total Hip Arthroplasty. *J Orthop Surg*. 2001;9(1):91-99. doi: 10.1177/230949900100900117.
- Cristofolini L. Critical Examination of Stress Shielding Evaluation of Hip Prostheses. *Crit Rev Biomed Eng*. 2017;45(1-6):549-623. doi: 10.1615/CritRevBiomedEng.v45.i1-6.190.
- Münch H.J., Jacobsen S.S., Olesen J.T., Menné T., Søballe K., Johansen J.D. et al. The association between metal allergy, total knee arthroplasty, and revision. *Acta Orthop*. 2015;86(3):378-383. doi: 10.3109/17453674.2014.999614.
- Fahlgren A., Bostrom M.P., Yang X., Johansson L., Edlund U., Agholme F. et al. Fluid pressure and flow as a cause of bone resorption. *Acta Orthop*. 2010;81(4):508-516. doi:10.3109/17453674.2010.504610.
- Noordin S., Masri B. Periprosthetic osteolysis: Genetics, mechanisms and potential therapeutic interventions. *Canadian J Surg*. 2012;55(6):408-417. doi: 10.1503/cjs.003711.
- Balasubramanian H., Ananthan A., Rao S., Patole S. Odds ratio vs risk ratio in randomized controlled trials. *Postgrad Med*. 2015;127(4):359-367. doi: 10.1080/00325481.2015.1022494.
- López-Anglada E., Collazos J., Montes A.H., Pérez-Is L., Pérez-Hevia I., Jiménez-Tostado S. 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.
- Gallo J., Mrazek F., Petrek M. Variation in cytokine genes can contribute to severity of acetabular osteolysis and risk for revision in patients with ABG 1 total hip arthroplasty: A genetic association study. *BMC Med Genet*. 2009;10:109. doi: 10.1186/1471-2350-10-109.
- Gordon A., Kiss-Toth E., Stockley I., Eastell R., Wilkinson J.M. Polymorphisms in the interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 genes affect risk of osteolysis in patients with total hip arthroplasty. *Arthritis Rheum*. 2008;58(10):3157-3165. doi: 10.1002/art.23863.
- Kolundžić R., Orlić D., Trkulja V., Pavelić K., Trošelj K.G. Single nucleotide polymorphisms in the interleukin-6 gene promoter, tumor necrosis factor- α gene promoter, and transforming growth factor- β 1 gene signal sequence as predictors of time to onset of aseptic loosening after total hip arthroplasty: Preliminary study. *J Orthop Sci*. 2006;11(6):592-600. doi: 10.1007/s00776-006-1069-y.
- Malik M.H., Jury F., Bayat A., Ollier W.E., Kay P.R. Genetic susceptibility to total hip arthroplasty failure: A preliminary study on the influence of matrix metalloproteinase 1, interleukin 6 polymorphisms and vitamin D receptor. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(8):1116-1120. doi:10.1136/ard.2006.062018.
- Fields J.K., Günther S., Sundberg E.J. Structural basis of IL-1 family cytokine signaling. *Front Immunol*. 2019;10:1412. doi: 10.3389/fimmu.2019.01412.
- Dinarello C.A., Simon A., Van Der Meer J.W.M. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(8):633-652. doi: 10.1038/nrd3800.
- Kusano K., Miyaura C., Inada M., Tamura T., Ito A., Nagase H. et al. Regulation of Matrix Metalloproteinases (MMP-2, -3, -9, and -13) by Interleukin-1 and Interleukin-6 in Mouse Calvaria: Association of MMP Induction with Bone Resorption. *Endocrinology*. 1998;139(3):1338-1345. doi: 10.1210/endo.139.3.5818.
- Gowen M., Wood D.D., Ihrie E.J., McGuire M.K.B., Russell R.G.G. An interleukin 1 like factor stimulates bone resorption in vitro. *Nature*. 1983;306(5941):378-380. doi: 10.1038/306378a0.
- Akatsu T., Takahashi N., Udagawa N., Imamura K., Yamaguchi A., Sato K. et al. Role of prostaglandins in interleukin-1-induced bone resorption in mice in vitro. *J Bone Mineral Res*. 1991;6(2):183-190. doi: 10.1002/jbmr.5650060212.
- Spolski R., Li P., Leonard W.J. Biology and regulation of IL-2: from molecular mechanisms to human therapy. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(10):648-659. doi: 10.1038/s41577-018-0046-y.
- Wang X., Lupardus P., LaPorte S.L., Garcia K.C. Structural biology of shared cytokine receptors. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:29-60. doi: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090616.
- Liao W., Lin J.X., Leonard W.J. Interleukin-2 at the Crossroads of Effector Responses, Tolerance, and Immunotherapy. *Immunity*. 2013;38(1):13-25. doi: 10.1016/j.immuni.2013.01.004.
- Saleh K.J., Holtzman J., Gafni A., Saleh L., Davis A., Resig S. et al. Reliability and intraoperative validity of preoperative assessment of standardized plain radiographs in predicting bone loss at revision hip surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83(7):1040-1046. doi: 10.2106/00004623-200107000-00009.
- Heinrich P.C., Behrmann I., Haan S., Hermanns H.M., Müller-Newen G., Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J*. 2003;374(1):1-20. doi: 10.1042/bj20030407.

28. Kaur S., Bansal Y., Kumar R., Bansal G. A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 2020;28(5):115327. doi: 10.1016/j.bmc.2020.115327.
29. Hunter C.A., Jones S.A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol.* 2015;16(5):448-457. doi: 10.1038/ni.3153.
30. Ishimi Y., Miyaura C., Jin C.H., Akatsu T., Abe E., Nakamura Y. et al. IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. *J Immunol.* 1990;145(10):3297-3303.
31. Gordon A., Southam L., Loughlin J., Wilson A.G., Stockley I., Hamer A.J. et al. Variation in the secreted frizzled-related protein-3 gene and risk of osteolysis and heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *J Orthop Res.* 2007;25(12):1665-1670. doi: 10.1002/jor.20446.
32. MacInnes S.J., Del Vescovo E., Kiss-Toth E., Ollier W.E., Kay P.R., Gordon A. et al. Genetic variation in inflammatory and bone turnover pathways and risk of osteolytic responses to prosthetic materials. *J Orthop Res.* 2015;33(2):193-198. doi: 10.1002/jor.22755.
33. Wedemeyer C., Kauther M.D., Hanenkamp S., Nüchel H., Bau M., Siffert W. et al. BCL2-938C>A and CALCA-1786T>C polymorphisms in aseptic loosened total hip arthroplasty. *Eur J Med Res.* 2009;14(6):250. doi: 10.1186/2047-783X-14-6-250.
34. Aydin-Yüce T., Kurscheid G., Bachmann H.S., Gehrke T., Dudda M., Jäger M. et al. No Association of CALCA Polymorphisms and Aseptic Loosening after Primary Total Hip Arthroplasty. *Biomed Res Int.* 2018;2018:3687415. doi: 10.1155/2018/3687415.
35. Malik M.H., Bayat A., Jury F., Ollier W.E., Kay P.R. Genetic susceptibility to hip arthroplasty failure - Association with the RANK/OPG pathway. *Int Orthop.* 2006;30(3):177-181. doi: 10.1007/s00264-006-0074-2.
36. Kovács B., Vajda E., Nagy E.E. Regulatory effects and interactions of the Wnt and OPG-RANKL-RANK signaling at the bone-cartilage interface in osteoarthritis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4653. doi: 10.3390/ijms20184653.
37. Li Y., Toraldo G., Li A., Yang X., Zhang H., Qian W.P. et al. B cells and T cells are critical for the preservation of bone homeostasis and attainment of peak bone mass in vivo. *Blood.* 2007;109(9):3839-3848. doi: 10.1182/blood-2006-07-037994.
38. Baron R., Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat Med.* 2013;19(2):179-192. doi: 10.1038/nm.3074.
39. Jiao Z., Chai H., Wang S., Sun C., Huang Q., Xu W. SOST gene suppression stimulates osteocyte Wnt/ β -catenin signaling to prevent bone resorption and attenuates particle-induced osteolysis. *J Mol Med.* 2023;101(5):607-620. doi: 10.1007/s00109-023-02319-2.
40. Derynck R., Budi E.H. Specificity, versatility, and control of TGF- β family signaling. *Sci Signal.* 2019;12(570):5183. doi: 10.1126/scisignal.aav5183.
41. Konttinen Y.T., Waris V., Xu J.W., Jiranek W.A., Sorsa T., Virtanen I. et al. Transforming growth factor- β 1 and 2 in the synovial-like interface membrane between implant and bone in loosening of total hip arthroplasty. *J Rheumatol.* 1997;24(4):694-701.
42. Stelmach P., Wedemeyer C., Fuest L., Kurscheid G., Gehrke T., Klenke S. 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.
43. Mrazek F., Gallo J., Stahelova A., Petrek M. Functional variants of the P2RX7 gene, aseptic osteolysis, and revision of the total hip arthroplasty: A preliminary study. *Hum Immunol.* 2010;71(2):201-205. doi: 10.1016/j.humimm.2009.10.013.
44. Wilkinson J.M., Wilson A.G., Stockley I., Scott I.R., Macdonald D.A., Hamer A.J. et al. Variation in the TNF Gene Promoter and Risk of Osteolysis After Total Hip Arthroplasty. *J Bone Miner Res.* 2003;18(11):1995-2001. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.11.1995.
45. Mavčič B., Antolič V., Dolžan V. Association of NLRP3 and CARD8 Inflammasome Polymorphisms With Aseptic Loosening After Primary Total Hip Arthroplasty. *J Orthop Res.* 2020;38(2):417-421. doi: 10.1002/jor.24474.
46. Yan Y., Hu J., Lu H., Wang W. Genetic susceptibility to total hip arthroplasty failure: A case-control study on the influence of MMP 1 gene polymorphism. *Diagn Pathol.* 2014;9(1):177. doi: 10.1186/s13000-014-0177-9.
47. Pan F., Hua S., Luo Y., Yin D., Ma Z. Genetic susceptibility of early aseptic loosening after total hip arthroplasty: The influence of TIMP-1 gene polymorphism on Chinese Han population. *J Orthop Surg Res.* 2014;9(1):108. doi: 10.1186/s13018-014-0108-1.
48. Malik M.H., Bayat A., Jury F., Kay P.R., Ollier W.E. Genetic Susceptibility to Total Hip Arthroplasty Failure-Positive Association With Mannose-Binding Lectin. *J Arthroplasty.* 2007;22(2):265-270. doi: 10.1016/j.arth.2006.02.163.
49. Hu J., Van den Steen P.E., Sang Q.X.A., Opdenakker G. Matrix metalloproteinase inhibitors as therapy for inflammatory and vascular diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6(6):480-498. doi: 10.1038/nrd2308.
50. Murphy G., Nagase H. Progress in matrix metalloproteinase research. *Mol Aspects Med.* 2009;29(5):290-308. doi: 10.1016/j.mam.2008.05.002.
51. Nagase H., Visse R., Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res.* 2006;69(3):562-573. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.12.002.
52. Takei I., Takagi M., Santavirta S., Ida H., Ishii M., Ogino T. et al. Messenger ribonucleic acid expression of 16 matrix metalloproteinases in bone-implant interface tissues of loose artificial hip joints. *J Biomed Mater Res.* 2000;52(4):613-620. doi: 10.1002/1097-4636(20001215)52:4<613::AID-JBM5>3.0.CO;2-8.
53. Sasaki K., Takagi M., Mandelin J., Takei I., Santavirta S., Ida H. et al. Quantitative analysis of mRNA expression of TIMPs in the periprosthetic interface tissue of loose hips by real-time PCR system. *J Biomed Mater Res.* 2001;58(6):605-612. doi: 10.1002/jbm.1059.
54. Zhao B. TNF and Bone Remodeling. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15(3):126-134. doi: 10.1007/s11914-017-0358-z.
55. Chiba J., Rubash H.E., Kim K.J., Iwaki Y. The characterization of cytokines in the interface tissue obtained from failed cementless total hip arthroplasty with and without femoral osteolysis. *Clin Orthop Relat Res.* 1994;(300):304-312.
56. Lerner U.H., Ohlin A. Tumor necrosis factors α and β can stimulate bone resorption in cultured mouse calvariae by a Prostaglandin-independent mechanism. *J Bone Miner Res.* 1993;8(2):147-155. doi: 10.1002/jbmr.5650080205.
57. Horowitz S.M., Purdon M.A. Mediator interactions in macrophage/particulate bone resorption. *J Biomed Mater Res.* 1995;29(4):477-484. doi: 10.1002/jbm.820290407.
58. Fan Z., Kitaura H., Ren J., Ohori F., Noguchi T., Marahleh A. et al. Azilsartan inhibits inflammation-triggered bone resorption and osteoclastogenesis in vivo via suppression of TNF- α expression in macrophages. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1207502. doi: 10.3389/fendo.2023.1207502.
59. Al-Ansari M.M., Aleidi S.M., Masood A., Alnehmeh E.A., Abdel Jabar M., Almgren M. et al. Proteomics Profiling of Osteoporosis and Osteopenia Patients and Associated Network Analysis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(17):10200. doi: 10.3390/ijms231710200.

60. Evans D.M., Ralston S.H. Nitric oxide and bone. *J Bone Miner Res.* 1996;11(3):300-305. doi: 10.1002/jbmr.5650110303.
61. Afzal F., Polak J., Buttery L. Endothelial nitric oxide synthase in the control of osteoblastic mineralizing activity and bone integrity. *J Pathol.* 2004;202(4):503-510. doi: 10.1002/path.1536
62. Hukkanen M., Corbett S.A., Batten J., Konttinen Y.T., McCarthy I.D., Maclouf J. et al. Aseptic loosening of total hip replacement: macrophage expression of inducible nitric oxide synthase and cyclo-oxygenase-2, together with peroxy-nitrite formation, as a possible mechanism for early prosthesis failure. *J Bone Joint Surg.* 1997;79(3):467-474. doi: 10.1302/0301-620X.79B3.7469.
63. Zhou D., Huang C., Lin Z., Zhan S., Kong L., Fang C. et al. Macrophage polarization and function with emphasis on the evolving roles of coordinated regulation of cellular signaling pathways. *Cell Signal.* 2014;26(2):192-197. doi: 10.1016/j.cellsig.2013.11.004.
64. Deets K.A., Vance R.E. Inflammasomes and adaptive immune responses. *Nat Immunol.* 2021;22(4):412-422. doi: 10.1038/s41590-021-00869-6.
65. Rathinam V.A.K., Fitzgerald K.A. Inflammasome Complexes: Emerging Mechanisms and Effector Functions. *Cell.* 2016;165(4):792-800. doi: 10.1016/j.cell.2016.03.046.
66. Fu J., Wu H. Structural Mechanisms of NLRP3 Inflammasome Assembly and Activation. *Annu Rev Immunol.* 2023;41(1):301-316. doi: 10.1146/annurev-immunol-081022-021207.
67. Tsu B.V., Fay E.J., Nguyen K.T., Corley M.R., Hosuru B., Dominguez V.A. et al. Running With Scissors: Evolutionary Conflicts Between Viral Proteases and the Host Immune System. *Front Immunol.* 2021;12:769543. doi: 10.3389/fimmu.2021.769543.
68. Yi Y.S. Functional crosstalk between non-canonical caspase-11 and canonical NLRP3 inflammasomes during infection-mediated inflammation. *Immunology.* 2020;159(2):142-155. doi: 10.1111/imm.13134.
69. Bockstiegel J., Engelhardt J., Weindl G. P2X7 receptor activation leads to NLRP3-independent IL-1 β release by human macrophages. *Cell Commun Signal.* 2023;21(1):335. doi: 10.1186/s12964-023-01356-1.
70. Wallis R. Structural and Functional Aspects of Complement Activation by Mannose-binding Protein. *Immunobiology.* 2002;205(4-5):433-445. doi: 10.1078/0171-2985-00144.
71. Van der Ende J., Van Baardewijk L.J., Sier C.F.M., Schipper I.B. Bone healing and Mannose-Binding Lectin. *Int J Surg.* 2013;11(4):296-300. doi: 10.1016/j.ijssu.2013.02.022.
72. Dong L., Wu J., Chen K., Xie J., Wang Y., Li D. et al. Mannan-binding lectin attenuates inflammatory arthritis through the suppression of osteoclastogenesis. *Front Immunol.* 2019;10:1239. doi: 10.3389/fimmu.2019.01239.
73. Koks S., Wood D.J., Reimann E., Awiszus F., Lohmann C.H., Bertrand J. et al. The Genetic Variations Associated With Time to Aseptic Loosening After Total Joint Arthroplasty. *J Arthrop.* 2020;35(4):981-988. doi: 10.1016/j.arth.2019.11.004.
74. Wang M., Xu S. Statistical power in genome-wide association studies and quantitative trait locus mapping. *Heredity (Edinb).* 2019;123(3):287-306. doi: 10.1038/s41437-019-0205-3.
75. MacInnes S.J., Hatzikotoulas K., Fenstad A.M., Shah K., Southam L., Tachmazidou I. et al. The 2018 Otto Aufranc Award: How Does Genome-wide Variation Affect Osteolysis Risk after THA? *Clin Orthop Relat Res.* 2019;477(2):297-309. doi: 10.1097/01.blo.0000533629.49193.09.
76. Brüggemann A., Eriksson N., Michaëlsson K., Hailer N.P. Risk of Revision After Arthroplasty Associated with Specific Gene Loci: A Genomewide Association Study of Single-Nucleotide Polymorphisms in 1,130 Twins Treated with Arthroplasty. *J Bone Joint Surg.* 2022;104(7):610-620. doi: 10.2106/JBJS.21.00750.

Сведения об авторах

- ✉ Каменский Александр Дмитриевич
Адрес: Россия, 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4
<https://orcid.org/0009-0007-3489-3555>
e-mail: alexkamenskiyvm@yandex.ru
- Донькина Александра Ильинична
<https://orcid.org/0009-0002-0919-211X>
e-mail: alexandrandonkina@yandex.ru
- Парахин Юрий Вениаминович — канд. мед. наук
<https://orcid.org/0009-0000-2591-0949>
e-mail: parachinyuri@mail.ru
- Ковтун Ольга Григорьевна
<https://orcid.org/0009-0002-0274-0670>
e-mail: miss.olga.kovtun@gmail.com
- Паршиков Михаил Викторович — д-р мед. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0003-4201-4577>
e-mail: parshikovmikhail@gmail.com

Authors' information

- ✉ Alexandr D. Kamenskiy
Address: 4, st. Dolgorukovskaya, Moscow, 127006, Russia
<https://orcid.org/0009-0007-3489-3555>
e-mail: alexkamenskiyvm@yandex.ru
- Alexandra I. Don'kina
<https://orcid.org/0009-0002-0919-211X>
e-mail: alexandrandonkina@yandex.ru
- Yuri V. Parakhin — Cand. Sci. (Med.)
<https://orcid.org/0009-0000-2591-0949>
e-mail: parachinyuri@mail.ru
- Olga G. Kovtun
<https://orcid.org/0009-0002-0274-0670>
e-mail: miss.olga.kovtun@gmail.com
- Mikhail V. Parshikov — Dr. Sci. (Med.), Professor
<https://orcid.org/0000-0003-4201-4577>
e-mail: parshikovmikhail@gmail.com