

Мироманов А.М., Ешидоржиев Д.А., Миронова О.Б., Мироманова Н.А.
**ЗНАЧЕНИЕ SNP ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-4-589C>T И ГЕНА ФАКТОРА НЕКРОЗА
ОПУХОЛИ-АЛЬФА-308G>A В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У
ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КРУПНЫХ СУСТАВОВ ПРИ
ПЕРВИЧНОМ ОСТЕОАРТРИТЕ**

*ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а*

Резюме.

Цель исследования – установить значение SNP гена IL-4(C589T) и TNFα(G308A) в патогенезе перипротезной инфекции у пациентов после эндопротезирования крупных суставов при первичном остеоартрите.

Материалы и методы. Обследовано 182 неродственных пациентов среднего (45–59) и пожилого (60–74) возраста, с первичным остеоартритом крупных суставов III стадии, которым выполнено тотальное эндопротезирование. 1 группа (n = 92) – пациенты с неосложнённым течением. 2 группа (n = 90) – пациенты с развитием перипротезной инфекции. Контрольная группа – 92 практически здоровых лица. Методы исследования: клинические; лабораторные (иммунологический – определение IL-4, TNF-α; генетический – полиморфизм гена IL-4(C589T), TNFα(G308A)); инструментальные (рентгенография). Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (IBM, США).

Результаты. У пациентов с неосложнённым течением послеоперационного периода после эндопротезирования крупных суставов при первичном остеоартрите выявлено преобладание -589C-аллели, -589C/C генотипа гена IL-4 и -308G- аллели, -308G/G генотипа гена TNFα. Установлено повышение уровня IL-4 и TNFα на 10 сутки послеоперационного периода в первой и второй группах относительно контрольных значений и отсутствие различий между клиническими группами. Носительство мутантного генотип гена IL-4(C589T) способствует снижению содержания кодируемого белка, а носительство мутантного генотипа гена TNFα(G308A) характеризуется повышением концентрации TNF-α.

Заключение. Аллель -589T-, генотип -589T/T гена IL-4 и аллель -308A- и генотип -308A/A гена TNFα ассоциируется с развитием перипротезной инфекции у пациентов после эндопротезирования при первичном остеоартрите. У пациентов на 10 сутки послеоперационного периода регистрируется повышение концентрации IL-4 и TNFα по сравнению с контрольными значениями. При носительстве генотипа -589T/T гена IL-4 отмечается снижение уровня IL-4 в сыворотке крови, тогда как при носительстве генотипа -308A/A гена TNFα – повышение содержания TNF-α.

Ключевые слова: полиморфизм генов, цитокины, перипротезная инфекция, эндопротезирование, первичный остеоартрит, патогенез

Miromanov A.M., Yeshidorzhiev D.A., Mironova O.B., Miromanova N.A.

**THE SIGNIFICANCE OF THE INTERLEUKIN-4 GENE SNP-589C>T AND THE TUMOR
NECROSIS FACTOR-ALPHA GENE-308G>A IN THE PATHOGENESIS OF PERIPROSTHETIC
INFECTION IN PATIENTS AFTER LARGE JOINT RESTORATION WITH PRIMARY
OSTEOARTHRITIS**

Chita State Medical Academy, 39a Gorky St., Chita, Russia, 672000

Summary.

The aim of the study is to establish the significance of SNP of the IL-4 (C589T) and TNFα (G308A) gene in the pathogenesis of periprosthetic infection in patients after endoprosthetics of large joints with primary

osteoarthritis.

Materials and methods. The study included 182 unrelated patients of middle (45–59) and elderly (60–74) age with primary osteoarthritis of large joints stage III who underwent total joint arthroplasty. Group 1 ($n = 92$) – patients with uncomplicated course. Group 2 ($n = 90$) – patients with development of periprosthetic infection. Control group – 92 practically healthy individuals. Research methods: clinical; laboratory (immunological – determination of IL-4, TNF- α ; genetic – polymorphism of the gene IL-4 (C589T), TNF α (G308A)); instrumental (radiography). Statistical processing of the study results was performed using the IBM SPSS Statistics Version 25.0 software package (IBM, USA).

Results. In patients with an uncomplicated postoperative period after endoprosthetics of large joints for primary osteoarthritis, a predominance of the -589C- allele, -589C/C genotype of the IL-4 gene and the -308G- allele, -308G/G genotype of the TNF α gene was revealed. An increase in the level of IL-4 and TNF α on the 10th day of the postoperative period was established in the first and second groups relative to the control values, and no differences were found between the clinical groups. Carriage of the mutant genotype of the IL-4 gene (C589T) contributes to a decrease in the content of the encoded protein, and carriage of the mutant genotype of the TNF α gene (G308A) is characterized by an increase in the concentration of TNF- α .

Conclusion. The -589T- allele, -589T/T genotype of the IL-4 gene, and the -308A- allele and -308A/A genotype of the TNF α gene are associated with the development of periprosthetic joint infection in patients after endoprosthetics for primary osteoarthritis. In patients, elevated IL-4 and TNF α concentrations are recorded on the tenth postoperative day compared to control values. Carriers of the -589T/T genotype of the IL-4 gene are characterized by decreased IL-4 levels in the blood serum, while carriers of the -308A/A genotype of the TNF α gene are characterized by elevated TNF- α levels.

Keywords: gene polymorphism, cytokines, periprosthetic infection, endoprosthetics, primary osteoarthritis, pathogenesis

Введение.

Проблема остеоартрита тазобедренных и коленных суставов является одной из наиболее актуальных в современной травматологии и ортопедии, так как занимает одно из первых мест в структуре инвалидности у лиц трудоспособного возраста и, как правило, требует проведения оперативного лечения [1, 2].

Одной из наиболее сложных и до конца не решенных проблем при оперативном лечении остеоартритов является развитие гнойно-воспалительных осложнений при эндопротезировании суставов. К настоящему времени сформирован алгоритм выявления периимплантной инфекции, который базируется на комплексе клинических и лабораторных (бактериологические, цитологические, гистологические и пр.) методов исследования. Данный подход показывает значимое положительное влияние на исход лечения, однако прогностические критерии раннего развития воспалительных осложнений к настоящему времени находятся в стадии разработки [3].

Доказано, что к одним из основных факторов, определяющих особенности исхода при различных повреждениях, в том числе и хирургической агрессии, относится иммунная система, дисбаланс которой может приводить к развитию воспалительных осложнений. Иммунные клетки секретируют многочисленные растворимые медиаторы (цитокины), часть которых является высокоспецифическими [4]. TNF α и IL4 участвуют в патогенезе большинства инфекционных и иммунопатологических состояний [4].

Согласно исследованиям последних лет, ведущая роль в развитии воспалительного процесса отводится наследственным факторам. Генетически запрограммированный повышенный или пониженный синтез TNF α и IL4 воздействует на способность иммунной системы человека реагировать на разные виды патогенов и на развитие целого ряда иммунопатологических процессов. На сегодняшний день молекулярно-генетические аспекты развития и прогнозирования перипротезной инфекции после эндопротезирования крупных суставов находятся в стадии изучения и недостаточно отображены в отечественной и зарубежной литературе. Учитывая вышеизложенное, изучение патогенетических механизмов перипротезной инфекции у пациентов с первичными остеоартритами

крупных суставов для своевременного прогноза и профилактики представляется своевременным и актуальным [5].

Цель исследования – установить значение SNP гена *IL-4(C589T)* и *TNF α (G308A)* в патогенезе перипротезной инфекции у пациентов после эндопротезирования крупных суставов при первичном остеоартрите.

Материалы и методы.

Исследование (номер государственной регистрации – РК 046(02) № 122031400545-5) ретроспективное, клиническое (случай-контроль) одобрено локальным этическим комитетом, проводилось в период с 2020 г. по 2024 г. на кафедре травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Лабораторные исследования осуществлялись в НИИ «Молекулярной медицины» ФГБОУ ВО «Читинской государственной медицинской академии» Минздрава России и клинико-диагностической лаборатории ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы.

У всех обследуемых лиц было получено добровольной информированное согласие. В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2024 – поправки) [6].

В исследование включено 182 неродственных пациента среднего (45–59) и пожилого (60–74) возраста согласно ВОЗ, с первичным остеоартритом крупных суставов (тазобедренные, коленные) III стадии по классификации J. Kellgren и J. Lawrence, с нарушением функции конечности 1-2 степени, которым выполнено тотальное эндопротезирование. Все пациенты имели русскую национальность и проживали на территории Забайкальского края.

Первую группу ($n = 92$) составили пациенты мужского (34 (37%)) и женского пола (58 (63%)) с неосложнённым течением послеоперационного периода (группа клинического сравнения) в возрасте $64,8 \pm 7,2$ (67 [61; 70]) лет. Вторая группа – 90 пациентов аналогичного пола (мужчин 35 (38,9%), женщин 55 (61,1%)) и возраста $64,2 \pm 7,9$ (65 [60,3; 71,0]) лет с развитием перипротезной инфекции в послеоперационном периоде. Контрольную группу составили 92 практически здоровых мужчин и женщин, сопоставимых по полу (мужчин 35 (38%), женщин 57 (62%)) и возрасту ($63,8 \pm 7,8$ (64 [59,8; 69,0])).

Критерии исключения: другие виды остеоартрита; острые заболевания, патологические состояния и/или процессы; хронические инфекционные заболевания (ВИЧ, гепатиты и пр.); хронические неинфекционные заболевания в стадии обострения; сахарный диабет; онкологические заболевания; алкоголизм; операционная сессия более 90 минут, выявлением микробной обсеменённости послеоперационной раны более 10^5 на 1 г ткани, а также пациенты, получавшие иммуносупрессивную и гормональную терапию.

Формирование групп пациентов осуществлялось согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации. Клинические группы были сопоставимы по проводимым диагностическим, лечебным, профилактическим и реабилитационным мероприятиям [1, 2].

Диагноз развития воспалительных осложнений основывался на алгоритме выявления перипротезной инфекции EBJIS 2021 (Европейское общество инфекции костей и суставов) [7].

Генетические исследования для определения мутации *IL-4(C589T)* и *TNF α (G308A)* осуществляли, используя набор праймеров «Литех»-«SNP» (Россия). Определение уровня *IL-4* и *TNF α* проводили на проточном цитофлюориметре Cyto FLEX LX (Beckman Coulter, США) с использованием мультиплексной панели LEGEN Dplex™ Essential Immune Response Panel.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (лицензия № Z125-3301-14, IBM, США). При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL). Оценка нормальности распределения признаков проводилась с

помощью W-критерия Шапиро–Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального, интервальные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me [Q1; Q3]). Статистическая значимость различий показателей между группами оценивалась путем определения U-критерия Манна–Уитни и уровня значимости p . Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым. Оценка статистической значимости различий номинальных показателей исследования проводилась с использованием критерия χ^2 Пирсона. Зависимость относительных показателей оценивалась путем сравнения полученного значения критерия χ^2 с критическим (определяло уровень значимости p) [8].

Результаты исследования и их обсуждение.

Первым этапом исследования нами проведено выявление частоты носительства аллелей и генотипов изучаемых SNP генов цитокинов. Градация частоты носительства SNP полиморфного локуса -589C>T гена *IL-4* у практически здоровых лиц и пациентов с первичным остеоартритом после тотальной артропластики в Забайкальском крае, представлена в таблицах 1, 2.

Таблица 1

Частота генотипов гена *IL-4*(C589T), гена *TNFA*(G308A) и их аллельных вариантов среди здоровых резидентов и пациентов с неосложнённым течением и развитием перипротезной инфекции после тотального эндопротезирования крупных суставов при первичном остеоартрите (χ^2 , $df = 1$)

	Контроль, n = 92	Неосложненное течение, n = 92	Перипротезная инфекция, n = 90
<i>IL-4</i> (C589T)			
Аллель С OR [95% CI]	0,864	0,891 1,29 [0,69–2,41]	0,328 0,08 [0,05–0,13]
Аллель Т OR [95% CI] χ^2 p	0,136	0,109 0,78 [0,41–1,45] 0,63 0,43	0,672 13,04 [7,72–22,03] 108,96 0,001
Генотип CC OR [95% CI]	0,761	0,804 1,01 [0,45–2,29]	0,156 0,06 [0,03–0,12]
Генотип CT OR [95% CI]	0,207	0,174 0,95 [0,38–2,34]	0,344 2,02 [1,04–3,93]
Генотип TT OR [95% CI] χ^2 p	0,033	0,022 1,12 [0,24–5,18] 0,57 0,75	0,5 29,67 [8,74–100,74] 76,95 0,001
<i>TNFA</i> (G308A)			
Аллель G OR [95% CI]	0,853	0,864 1,09 [0,61–1,97]	0,383 0,11 [0,06–0,18]
Аллель A OR [95% CI] χ^2 p	0,147	0,136 0,91 [0,51–1,64] 0,09 0,76	0,617 9,35 [5,63–15,53] 85,36 0,001
Генотип GG OR [95% CI]	0,728	0,761 1,19 [0,61–2,31]	0,111 0,05 [0,02–0,10]
Генотип GA OR [95% CI]	0,25	0,207 0,78 [0,39–1,56]	0,544 3,59 [1,91–6,72]
Генотип AA OR [95% CI] χ^2 p	0,022	0,033 1,52 [0,25–9,30] 0,65 0,72	0,344 23,64 [5,45–102,5] 77,06 0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий с контролем.

Таблица 2

Частота генотипов гена *IL-4(C589T)*, гена *TNFα(G308A)* и их аллельных вариантов среди пациентов с неосложнённым течением и развитием перипротезной инфекции после тотального эндопротезирования крупных суставов при первичном остеоартрите (χ^2 , df = 1)

	Неосложненное течение (n = 92)	Перипротезная инфекция (n = 90)	χ^2	p	OR [95% CI]
<i>IL-4(C589T)</i>					
Аллель С	0,891	0,328	121	0,001	0,06 [0,03–0,10]]
Аллель Т	0,109	0,672			16,82 [9,62–29,41]
Генотип СС	0,804	0,156	85	0,001	0,04 [0,02–0,10]
Генотип СТ	0,174	0,344			2,50 [1,25–4,99]
Генотип ТТ	0,022	0,5			45,0 [10,4–193,9]
<i>TNFα(G308A)</i>					
Аллель G	0,864	0,383	89,9	0,001	0,10 [0,6–0,16]
Аллель А	0,136	0,617			10,23 [6,10–17,2]
Генотип GG	0,761	0,111	81,3	0,001	0,04 [0,02–0,09]
Генотип GA	0,207	0,544			4,59 [2,39–8,83]
Генотип AA	0,033	0,344			15,59 [4,56–53,3]

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами.

Отмечена тенденция превалирования аллели -589T-, генотипа -589T/T гена *IL-4* и аллели -308A- и генотипа -308A/A гена *TNFα* у пациентов группы с осложнённым течением послеоперационного периода, что свидетельствует о положительной ассоциации их носительства с развитием перипротезной инфекции у пациентов после эндопротезирования при первичном остеоартрите (табл. 1, 2).

Полученные результаты согласуются с данными других исследований, в частности L. Jamshidy с соавт. (2021) установили связь носительства полиморфизма гена *TNFα(G308A)* с развитием периимплантных заболеваний у пациентов азиатского происхождения [9] и подтверждают результаты наших предыдущих изысканий [10, 11].

Следующим этапом мы определили значимость различий средних результатов изучаемых показателей в наших выборках (3 группы исследования) и их возможного влияния на исход (развитие перипротезной инфекции) путём проведения тестовой статистики Н Крускала–Уоллеса (табл. 3).

Таблица 3

Средние значения исследуемых параметров у пациентов в послеоперационном периоде (10 сутки) и практических здоровых лиц (Me [Q1–Q3])

Параметры исследования	Контрольная группа, n = 92	Исследуемые группы		Тестовая статистика	
		1 группа, n = 92	2 группа, n = 90	H	P
IL-4, пг/мл	0,00 [0,00; 0,58]	3,49 [2,72; 4,15]	3,61 [2,47; 4,40]	161,5	<0,001
TNFα, пг/мл	0,00 [0,00; 0,61]	3,35 [2,99; 3,57]	3,27 [2,64; 4,09]	184,5	<0,001

Примечание: H – тест Крускала–Уоллеса; P – асимптотическое значение достоверности различий при p < 0,05.

Учитывая статистическую значимость различий по изучаемым показателям, данные параметры могут быть включены в дальнейший более глубокий анализ их взаимосвязей с целью выявления возможных механизмов развития перипротезной инфекции (табл. 3).

Анализируя показатели цитокинов (IL-4, TNFα) на десятые сутки послеоперационного периода отмечено статистически значимое повышение их в первой и второй группах относительно контрольных значений (табл. 3), тогда как при их сопоставлении между основной группой и группой клинического сравнения статистически значимых результатов не отмечено (табл. 4).

Содержание иммунорегуляторных молекул у пациентов после эндопротезирования крупных суставов при первичном остеоартрите на 10 сутки, (Ме [Q1–Q3])

Параметры исследования	Исследуемые группы		Тестовая статистика	
	1 группа, n = 92	2 группа, n = 90	U	P
IL-4	3,49 [2,72; 4,15]	3,61 [2,47; 4,40]	3 977,5	0,647
TNF α	3,35 [2,99; 3,57]	3,27 [2,64; 4,09]	4107	0,926

Примечание: U–тест Манна–Уитни; P – асимптотическое значение достоверности различий между группами при $p < 0,05$.

При операционной травме, клеточный иммунный ответ играет ведущую роль в борьбе с инфекционными заболеваниями и/или осложнениями. IL-4 — ключевой и многогранный цитокин, оказывающий регуляторное воздействие на иммунные процессы. Он модулирует экспрессионный профиль макрофагов, подавляет выработку гамма-интерферона Th1-клетками и способствует активации Th2-реакции. Дисбаланс этих взаимодействий может в конечном итоге привести к неблагоприятным последствиям для пациентов. Так у пациентов с хроническими формами воспаления костной ткани уровень IL-4 значительно повышен [12].

IL-4 называют «прототипическим иммунорегуляторным цитокином». Как и многие другие цитокины, он может по-разному воздействовать на различные клетки-мишени. IL-4 играет важную роль в регуляции выработки антител, кроветворения и воспаления, а также в развитии эффекторных Т-клеточных реакций. Он вырабатывается только некоторыми активированными гемопоэтическими клетками, включая Т-клетки, тучные клетки, Fc ϵ RI (высокоаффинный рецептор для Fc-региона иммуноглобулина E) и базофилы. В зависимости от распределения в тканях и доступа к различным клеткам-мишеням IL-4, вырабатываемый Т-клетками и Fc ϵ RI-клетками, может оказывать совершенно разное влияние на эти иммунологические процессы. Исследования в этом направлении находятся на начальном этапе. Недавно были достигнуты успехи в определении сигналов, опосредованных Т-клетками и Fc ϵ RI-рецепторами, которые стимулируют экспрессию гена IL-4. Эти исследования показали, что существуют общие и специфичные для клеток сигнальные пути, которые регулируют выработку этого цитокина [13].

TNF- α в основном вырабатывается макрофагами. Он является эффективным медиатором иммунного воспаления и может способствовать резорбции костной ткани, активируя созревание остеокластов. Он может стимулировать выработку соответствующих цитокинов, увеличивать экспрессию молекул адгезии и способствовать активации нейтрофилов и Т-клеток. Он играет ключевую роль в патогенезе некоторых серьезных хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Являясь важным провоспалительным фактором, TNF- α может влиять на развитие и перимплантатных заболеваний и может быть использован в качестве дополнительного критерия для более точной диагностики перимплантатной инфекции [9, 14].

Изучая влияние *SNP IL4-589C>T* на продукцию IL-4 отмечена тенденция снижения его концентрации в сыворотке крови при носительстве генотипа -589T/T (табл. 5).

Уровень IL-4 в крови в зависимости от генотипа полиморфизма гена *IL-4(C589T)*, Ме [Q1–Q3]

Группа \ Генотип	C/C	C/T	T/T
Контроль (n = 92)	0,00 [0,00; 0,00] (n = 70)	0,90 [0,58; 1,45] (n = 19) $p = 0,006$	0,39 [0,38; 0,41] (n = 3) $p = 0,888$ $p_1 = 0,028$
Неосложненное течение (n = 92)	3,95 [3,12; 4,22] (n = 74)	2,06 [1,98; 2,19] (n = 16) $p < 0,001$	1,77 [1,76; 1,78] (n = 2) $p < 0,001$ $p_1 = 0,056$

Перипротезная инфекция (n = 90)	4,91 [4,79; 5,16] (n = 14)	4,15 [3,89; 4,41] (n = 31) p < 0,001	2,48 [2,12; 2,94] (n = 45) p < 0,001 p ₁ < 0,001
------------------------------------	-------------------------------	--	--

Примечание: p – статистическая значимость различий с генотипом C/C; p₁ – статистическая значимость различий с генотипом C/T.

При анализе уровня TNF-α в зависимости от носительства SNP гена *TNFα(G308A)* зафиксировано его высокое содержание при генотипе -308A/A и низкое при генотипе -308G/G (табл. 6).

Таблица 6

Уровень TNF-α в крови в зависимости от генотипа SNP гена *TNFα(G308A)*, Ме [Q1–Q3]

Группа \ Генотип	G/G	G/A	A/A
Контроль (n = 92)	0,00 [0,00; 0,00] (n = 67)	1,37 [0,72; 1,74] (n = 33) p < 0,001	2,10 [2,00; 2,20] (n = 2) p < 0,001 p ₁ < 0,001
Неосложненное течение (n = 92)	3,25 [2,91; 3,41] (n = 70)	3,67 [3,66; 3,79] (n = 19) p < 0,001	4,29 [4,24; 4,30] (n = 3) p < 0,001 p ₁ < 0,001
Перипротезная инфекция (n = 90)	2,27 [2,20; 2,36] (n = 10)	2,92 [2,6; 3,39] (n = 49) p < 0,001	4,40 [4,03; 4,66] (n = 31) p < 0,001 p ₁ < 0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий с генотипом G/G; p₁ – статистическая значимость различий с генотипом G/A.

Данный факт может свидетельствовать о влиянии носительства мутантной гомозиготы SNP гена *IL4* на низкий уровень *IL-4*, а носительства мутантной гомозиготы SNP гена *TNFα* – на высокое содержание TNF-α [10, 11].

Однонуклеотидные полиморфизмы являются наиболее распространённым типом генетической изменчивости у людей. Исследования показали, что однонуклеотидные полиморфизмы, в частности переход от G к A в позиции 308, увеличивают выработку TNF-α в пять раз в лабораторных условиях. Этот переход связан с различными заболеваниями [14]. Показано, что генотипы GA, AA и A/G полиморфизма *TNFα* (+308) чаще встречаются при периимплантите и связаны с повышенным риском отторжения имплантата [15, 16]. Однако в других исследованиях утверждается, что *TNFα* (+308) не всегда влияет на развитие периимплантита, и что для усиления влияния генотипа *TNFα* (+308) необходимы другие факторы, например курение [9, 15]. Другое исследование показало, что аллельный тип GA повышает риск развития периимплантита только у пациентов азиатского происхождения [14], а другие аллели не повышают риск развития периимплантита [15].

IL-4 – это ген, расположенный на хромосоме 5q31-q33 [12, 13]. Полиморфизм -589C/T (rs2243250) был выявлен выше сайта инициации транскрипции. Предыдущие исследования показали, что наличие аллеля T этого полиморфизма усиливает связывание фактора транскрипции, что приводит к активации гена *IL-4*. Следовательно, это может повысить эффективность иммунологических реакций, в которых участвует *IL-4* [12]. В последние годы наблюдается всплеск исследований полиморфизмов гена *IL-4*. Было показано, что три функциональных полиморфизма (-589C/T, +4221C> A и -33C/T), идентифицированные выше сайта инициации транскрипции в *IL-4*, повышают эффективность *IL-4*-зависимых иммунных ответов [12].

При развитии периимплантной инфекции (ПИ) происходит воспаление костной ткани, которое приводит к её потере и аномальному костеобразованию [17]. Хроническая ПИ длинных костей обычно возникает в результате гематогенного распространения и локального распространения инфекции.

Иммунная дисфункция, нарушения обмена веществ, недоедание, употребление алкоголя и сосудистая недостаточность могут выступать в качестве факторов риска развития инфекции [17]. Доказано, что наиболее распространённым возбудителем гематогенного и посттравматического воспаления в области импланта является *Staphylococcus aureus*. Исследования показали, что при воспалении, вызванном *S. aureus*, происходит активация инфламмасомы [17, 18]. Активность каспазы-1 и уровень IL-18 повышаются в нейтрофилах и моноцитах в крови пациентов с *S. aureus* бактериемией, что может привести к инфекционному остеомиелиту, поддерживающему активацию инфламмасомы [17, 19]. Установлено, что токсин, вырабатываемый *S. aureus*, и АТФ значительно повышают экспрессию цитокинов за счёт активации TLR4 и NLRP3 в перитонеальных макрофагах мышей [17, 20].

В отличие от остеомиелита, вызванного бактериями, хронический небактериальный остеомиелит (ХНО) и более тяжёлая мультифокальная форма хронического рецидивирующего мультифокального остеомиелита (ХРМО) представляют собой аутовоспалительные заболевания костей с рецидивирующими клиническими симптомами, такими как боль, локальный отёк и нарушение подвижности костей, вызванные воспалением всех структур кости [21, 22]. Патогенез спорадического ХНО/ХРМО остаётся неясным. В моноцитах пациентов с ХНО/ХРМО наблюдается повышенный уровень провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-6 и IL-20 и пониженный уровень противовоспалительных цитокинов IL-19 и IL-10, а дисбаланс в экспрессии цитокинов может способствовать воспалительной потере костной массы [23]. Усиление регуляции дифференцировки и активации остеокластов, опосредованной IL-1 β , связано с активацией инфламмасомы [24]. Примечательно, что уровни мРНК каспазы-1 и IL-1 β были значительно повышены у пациентов с ХРМО на стадиях активной и ремиссии по сравнению с таковыми у здоровых контрольных групп, а экспрессия NLRP3, ASC, каспазы-1 и IL-1 β также была обнаружена в костных тканях пациентов с ХРМО. Метилирование ДНК *NLRP3* и *PYCARD*, кодирующего ASC, было снижено в моноцитах пациентов с криофагией по сравнению со здоровыми людьми, что привело к повышению экспрессии генов [25]. Снижение экспрессии IL-19 и IL-10, которое может быть вызвано снижением активности ERK1 и ERK2 и нарушением эпигенетического ремоделирования, также усиливает активацию инфламмасомы NLRP3 в моноцитах ХРМО, а рекомбинантный IL-19 или IL-10 значительно снижает уровень IL-1 β [17]. Кроме того, существуют три заболевания, связанные с хроническим мультифокальным стерильным остеомиелитом, которые могут быть вызваны мутациями в одном гене, в том числе дефицит антагониста рецептора IL-1 (мутации в *IL1RN*, кодирующем антагонист рецептора IL-1), синдром Маджида (LPIN2 мутации), а также PAPA, также вызывающие воспаление костей, опосредованное IL-1 β , что подчеркивает роль инфламмасом в их патогенезе [17].

Кроме того, патогенез периимплантита связан с рядом факторов, в том числе с воздействием биоплёнок, выделением ионов металлов и частиц из имплантатов, а также с инфильтрацией воспалительных клеток (например, полиморфно-ядерных лейкоцитов), что приводит к нарушению остеоинтеграции и отторжению имплантата [26]. Инвазия патогенов из биоплёнки на поверхности имплантата является критическим воспалительным стимулом при периимплантите из-за отсутствия эффективных эпителиальных барьеров [17]. Ионы металлов и частицы, выделяемые имплантатами и патогенами, вызывают активацию инфламмасом при периимплантите, тем самым способствуя потере костной ткани в основном за счёт усиления остеокластогенеза и воспаления [17].

Таким образом, клетки участвующие в иммунном ответе подвергаются воздействию различных дополнительных сигналов *in vivo*, которые могут влиять на их цитокин-продуцирующий фенотип. Эти внеклеточные сигналы и последующие внутриклеточные события, происходящие в ответ на них, к настоящему времени окончательно не определены. Изучение клеточно-специфической экспрессии цитокинов является важной целью, так как определение различий в сигнальных путях между клетками, приводящих к продукции цитокинов, открывает перспективы для селективного усиления или подавления цитокинов в определённых популяциях клеток *in vivo*.

Заключение.

Аллель -589T-, генотип -589T/T гена *IL-4* и аллель -308A- и генотип -308A/A гена *TNF α* ассоциируются с развитием перипротезной инфекции у пациентов после эндопротезирования при

первичном остеоартрите. У пациентов на десятые сутки послеоперационного периода регистрируется повышение концентрации IL-4 и TNF α по сравнению с контрольными значениями. При носительстве генотипа -589T/T гена *IL-4* отмечается снижение уровня IL-4 в сыворотке крови, тогда как при носительстве генотипа -308A/A гена *TNF α* – повышение содержания TNF- α .

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

Материалы статьи соответствуют научной специальности: 3.3.3. – Патологическая физиология

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Мироманов А.М. – 30% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Ешидоржиев Д.А. – 30% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи);

Миронова О.Б. – 20% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи);

Мироманова Н.А. – 20% (анализ и интерпретация данных, научное редактирование, техническое редактирование).

Список литературы:

1. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Коксартроз. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/870_1 (дата обращения: 17.09.2025).
2. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Гонартроз. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/868_1 (дата обращения: 17.09.2025).
3. Любимова Л.В., Павлова С.И., Николаев Н.С., и соавт. Возможность использования синовиальных С-реактивного белка, интерлейкина-6 и пресепсина в диагностике перипротезной инфекции. Травматология и ортопедия России. 2024. 30 (4). 5–13. doi: 10.17816/2311-2905-17578.
4. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. Санкт-Петербург: Фолиант. 2008. 552. ISBN 978-5-93929-171-2.
5. Указ Президента Российской Федерации 18.06.2024 № 529. Об утверждении приоритетных направлений научно-технологического развития и перечня важнейших наукоёмких технологий. URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/50755> (дата обращения: 17.09.2025).
6. Crawley F.P. Declaration of Helsinki: Full paragraph-by-paragraph comparison indicating changes in version 19 October 2024 compared with the most previous version of 19 October 2013. Zenodo. 2024. URL: <https://doi.org/10.5281/zenodo.13997192> (date of access: 13.05.2025).
7. McNally M., Sousa R., Wouthuyzen-Bakker M., et al. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection. Bone Joint J. 2021. 103-B (1). 18–25. doi: 10.1302/0301-620X.103B1.BJJ-2020-1381.R1.
8. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа данных биомедицинских исследований с помощью пакета программ SPSS (доступным языком). Москва. Логосфера. 2022. 143. ISBN 9785986570884.
9. Jamshidy L., Tadakamadla S.K., Choubsaz P., Sadeghi M., Tadakamadla J. Association of IL-10 and TNF- α polymorphisms with dental peri-implant disease risk: a meta-analysis, meta-regression, and trial sequential analysis. Int J Environ Res Public Health. 2021. 18 (14). 7697. doi: 10.3390/ijerph18147697.
10. Мироманов А.М., Миронова О.Б., Мироманова Н.А. Полиморфизм гена интерлейкина-4-589C>T и экспрессия интерлейкина-4 у пациентов с развитием хронического травматического остеомиелита. Медицинская иммунология. 2018. 20 (6). 889–894. doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-889-894.
11. Мироманов А.М., Миронова О.Б., Мироманова Н.А., Трубицын М.В. Влияние полиморфизма гена TNF α – 308G>A на экспрессию TNF α у больных с развитием хронического травматического

- остеомиелита в Забайкальском крае. Фундаментальные исследования. 2015. 1 (4). 783–788.
12. Zhen L., Sun Y., Gao J. Interleukin 4 gene polymorphisms and the risk of tuberculosis: a meta-analysis. *Cytokine*. 2023. 169. 156282. doi: 10.1016/j.cyto.2023.156282.
 13. Brown M.A., Hural J. Functions of IL-4 and Control of Its Expression. *Crit Rev Immunol*. 2017. 37 (2–6). 181–212. doi: 10.1615/CritRevImmunol.v37.i2-6.30.
 14. Zhang X., Zhu X., Sun W. Association between tumor necrosis factor- α (G-308A) polymorphism and chronic periodontitis, aggressive periodontitis, and peri-implantitis: a meta-analysis. *J Evid Based Dent Pract*. 2021. 21 (3). 101528. doi: 10.1016/j.jebdp.2021.101528.
 15. Chmielewski M., Piloni A. Current molecular, cellular and genetic aspects of peri-implantitis disease: a narrative review. *Dent J (Basel)*. 2023. 11 (5). 134. doi: 10.3390/dj11050134.
 16. Lafuente-Ibáñez de Mendoza I., Setien-Olarra A., García-De la Fuente A.M., Aguirre-Urizar J.M., Marichalar-Mendia X. Role of proinflammatory mutations in peri-implantitis: systematic review and meta-analysis. *Int J Implant Dent* 8. 2. 2022. <https://doi.org/10.1186/s40729-022-00400-y>.
 17. Li Y., Ling J., Jiang Q. Inflammasomes in alveolar bone loss. *Front Immunol*. 2021. 12. 691013. doi: 10.3389/fimmu.2021.691013.
 18. Alippe Y., Mbalaviele G. Omnipresence of inflammasome activities in inflammatory bone diseases. *Semin Immunopathol*. 2019. 41 (5). 607–618. doi: 10.1007/s00281-019-00753-4.
 19. Rasmussen G., Idosa B.A., Bäckman A., et al. Caspase-1 inflammasome activity in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Microbiol Immunol*. 2019. 63 (12). 487–499. doi: 10.1111/1348-0421.
 20. Peng L., Jiang J., Chen T., et al. Toxic shock syndrome toxin 1 induces immune response via the activation of NLRP3 inflammasome. *Toxins (Basel)*. 2021. 13 (1). 68. doi: 10.3390/toxins13010068.
 21. Hedrich C.M., Morbach H., Reiser C., Girschick H.J. New insights into adult and paediatric chronic non-bacterial osteomyelitis cno. *Curr Rheumatol Rep*. 2020. 22 (9). 52. doi: 10.1007/s11926-020-00928-1.
 22. Zhao Y., Ferguson P.J. Chronic non-bacterial osteomyelitis and autoinflammatory bone diseases. *Clin Immunol*. 2020. 216. 108458. doi: 10.1016/j.clim.2020.108458.
 23. Buch K., Thuesen A.C.B., Brøns C., Schwarz P. Chronic non-bacterial osteomyelitis: a review. *Calcif Tissue Int*. 2019. 104 (5). 544–53. doi: 10.1007/s00223-018-0495-0.
 24. Hofmann S.R., Kapplusch F., Mäbert K., Hedrich C.M. The molecular pathophysiology of chronic non-bacterial osteomyelitis (CNO)-a systematic review. *Mol Cell Pediatr*. 2017. 4 (1). 7. doi: 10.1186/s40348-017-0073-y.
 25. Brandt D., Sohr E., Pablik J., et al. CD14⁺ monocytes contribute to inflammation in chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) through increased NLRP3 inflammasome expression. *Clin Immunol*. 2018. 196. 77–84. doi: 10.1016/j.clim.2018.04.011.
 26. Bressan E., Ferroni L., Gardin C., et al. Metal nanoparticles released from dental implant surfaces: potential contribution to chronic inflammation and peri-implant bone loss. *Materials (Basel)*. 2019. 12 (12). 2036. doi: 10.3390/ma12122036.

References:

1. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Coxarthrosis. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/870_1 (accessed: 17.09.2025) In Russian.
2. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Gonarthrosis. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/868_1 (accessed: 17.09.2025). In Russian.
3. Lyubimova L.V., Pavlova S.I., Nikolaev N.S., et al. Possibility of using synovial C-reactive protein, interleukin-6 and presepsin in the diagnosis of periprosthetic infection. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2024. 30 (4). 5–13. doi: 10.17816/2311-2905-17578. In Russian.
4. Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. *Cytokines*. St. Petersburg: Foliant. 2008. 552. ISBN 978-5-93929-171-2. In Russian.
5. Decree of the President of the Russian Federation of June 18, 2024, No. 529. On approval of priority areas of scientific and technological development and the list of the most important science-intensive technologies. URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/50755> (date of access: September 17, 2025). In Russian.

Russian.

6. Crawley F.P. Declaration of Helsinki: Full paragraph-by-paragraph comparison indicating changes in version 19 October 2024 compared with the most previous version of 19 October 2013. Zenodo. 2024. URL: <https://doi.org/10.5281/zenodo.13997192> (date of access: 13.05.2025).
7. McNally M., Sousa R., Wouthuyzen-Bakker M., et al. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection. *Bone Joint J.* 2021. 103–B (1). 18–25. doi: 10.1302/0301-620X.103B1.BJJ-2020-1381.R1.
8. Mudrov V.A. Algorithms for statistical analysis of biomedical research data using the SPSS software package (in accessible language). Moscow. Logosfera. 2022. 143. ISBN 9785986570884. In Russian.
9. Jamshidy L., Tadakamadla S.K., Choubsaz P., Sadeghi M., Tadakamadla J. Association of IL-10 and TNF- α polymorphisms with dental peri-implant disease risk: a meta-analysis, meta-regression, and trial sequential analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021. 18 (14). 7697. doi: 10.3390/ijerph18147697.
10. Miromanov A.M., Mironova O.B., Miromanova N.A. IL4-589C>T gene polymorphism and expression of interleukin-4 in patients with developing chronic traumatic osteomyelitis. *Medical Immunology (Russia). Meditsinskaya Immunologiya.* 2018. 20 (6). 889–894. doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-889-894. In Russian.
11. Miromanov A.M., Mironova O.B., Miromanova N.A., Trubitsyn M.V. The influence of the TNF α gene polymorphism – 308G>A on the expression of TNF α in patients with the development of chronic traumatic osteomyelitis in the Trans-Baikal Territory. *Fundamental research.* 2015. 1 (4). 783–788 In Russian.
12. Zhen L., Sun Y., Gao J. Interleukin 4 gene polymorphisms and the risk of tuberculosis: a meta-analysis. *Cytokine.* 2023. 169. 156282. doi: 10.1016/j.cyto.2023.156282.
13. Brown M.A., Hural J. Functions of IL-4 and Control of Its Expression. *Crit Rev Immunol.* 2017. 37 (2–6). 181–212. doi: 10.1615/CritRevImmunol.v37.i2-6.30.
14. Zhang X., Zhu X., Sun W. Association between tumor necrosis factor- α (G-308A) polymorphism and chronic periodontitis, aggressive periodontitis, and peri-implantitis: a meta-analysis. *J Evid Based Dent Pract.* 2021. 21 (3). 101528. doi: 10.1016/j.jebdp.2021.101528.
15. Chmielewski M., Piloni A. Current molecular, cellular and genetic aspects of peri-implantitis disease: a narrative review. *Dent J (Basel).* 2023. 11 (5). 134. doi: 10.3390/dj11050134.
16. Lafuente-Ibáñez de Mendoza I., Setien-Olarra A., García-De la Fuente A.M., Aguirre-Urizar J.M., Marichalar-Mendia X. Role of proinflammatory mutations in peri-implantitis: systematic review and meta-analysis. *Int J Implant Dent* 8, 2 (2022). <https://doi.org/10.1186/s40729-022-00400-y>.
17. Li Y., Ling J., Jiang Q. Inflammasomes in alveolar bone loss. *Front Immunol.* 2021. 12. 691013. doi: 10.3389/fimmu.2021.691013.
18. Alippe Y., Mbalaviele G. Omnipresence of inflammasome activities in inflammatory bone diseases. *Semin Immunopathol.* 2019. 41 (5). 607–618. doi: 10.1007/s00281-019-00753-4.
19. Rasmussen G., Idosa B.A., Bäckman A., et al. Caspase-1 inflammasome activity in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Microbiol Immunol.* 2019. 63 (12). 487–499. doi: 10.1111/1348-0421.
20. Peng L., Jiang J., Chen T., et al. Toxic shock syndrome toxin 1 induces immune response via the activation of NLRP3 inflammasome. *Toxins (Basel).* 2021. 13 (1). 68. doi: 10.3390/toxins13010068.
21. Hedrich C.M., Morbach H., Reiser C., Girschick H.J. New insights into adult and paediatric chronic non-bacterial osteomyelitis cno. *Curr Rheumatol Rep.* 2020. 22 (9). 52. doi: 10.1007/s11926-020-00928-1.
22. Zhao Y., Ferguson P.J. Chronic non-bacterial osteomyelitis and autoinflammatory bone diseases. *Clin Immunol.* 2020. 216. 108458. doi: 10.1016/j.clim.2020.108458.
23. Buch K., Thuesen A.C.B., Brøns C., Schwarz P. Chronic non-bacterial osteomyelitis: a review. *Calcif Tissue Int.* 2019. 104 (5). 544–53. doi: 10.1007/s00223-018-0495-0.
24. Hofmann S.R., Kapplusch F., Mäbert K., Hedrich C.M. The molecular pathophysiology of chronic non-bacterial osteomyelitis (CNO)-a systematic review. *Mol Cell Pediatr.* 2017. 4 (1). 7. doi: 10.1186/s40348-017-0073-y.
25. Brandt D., Sohr E., Pablik J., et al. CD14+ monocytes contribute to inflammation in chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) through increased NLRP3 inflammasome expression. *Clin Immunol.* 2018. 196. 77–

84. doi: 10.1016/j.clim.2018.04.011.

26. Bressan E., Ferroni L., Gardin C., et al. Metal nanoparticles released from dental implant surfaces: potential contribution to chronic inflammation and peri-implant bone loss. *Materials (Basel)*. 2019. 12 (12). 2036. doi: 10.3390/ma12122036.

Информация об авторах:

1. **Мироманов Александр Михайлович**, д.м.н., профессор, первый проректор, проректор по лечебной работе, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, e-mail: miromanov_a@mail.ru, SPIN: 3984-4033, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1432-1844>;
2. **Ешидоржиев Дамдин Альбертович**, аспирант кафедры травматологии и ортопедии, e-mail: damdin_albertovich@bk.ru, SPIN: 2839-4432, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-9338-1646>;
3. **Миронова Ольга Борисовна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры травматологии и ортопедии, e-mail: omironova4@mail.ru, SPIN: 4927-1286, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1684-6249>;
4. **Мироманова Наталья Анатольевна**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой детских инфекций, e-mail: detinf-chita@mail.ru, SPIN: 7622-2120, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2109-4643>.

Author information:

1. **Miromanov A.M.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, First Vice-Rector, Vice-Rector for Medical Work, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, e-mail: miromanov_a@mail.ru, SPIN: 3984-4033, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1432-1844>;
2. **Eshidorzhiev D.A.**, Postgraduate student of the Department of Traumatology and Orthopedics, e-mail: damdin_albertovich@bk.ru, SPIN: 2839-4432, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-9338-1646>;
3. **Mironova O.B.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, e-mail: omironova4@mail.ru, SPIN: 4927-1286, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1684-6249>;
4. **Miromanova N.A.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pediatric Infections, e-mail: detinf-chita@mail.ru, SPIN: 7622-2120, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2109-4643>.

Информация

Дата опубликования – 10.10.2025