

Мироманов А.М., Ешидоржиев Д.А., Миронова О.Б., Мироманова Н.А., Мудров В.А.

**ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ  
ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КРУПНЫХ СУСТАВОВ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ПРОГНОЗЕ  
РАЗВИТИЯ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ**

*ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672000,  
Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а*

**Резюме.**

*Цель исследования* – определить взаимосвязи иммуногенетических показателей у пациентов после эндопротезирования крупных суставов при первичном остеоартрите и выявить прогностические критерии развития перипротезной инфекции.

*Материалы и методы.* Обследовано 182 неродственных пациента 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 добровольца. Методы исследования: клинические; лабораторные (иммунологический – определение IL-2, IL-4, IL-6, IL-17A, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ; генетический – полиморфизм гена IL-2(T330G), IL-4(C589T), IL-6(C174G), IL-17A(G197A), TNF $\alpha$ (G308A)); инструментальные (рентгенография). Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (IBM, США).

*Результаты.* Нормализованная важность составила для SNP гена IL-2(T330G) – 54,2%, для SNP гена IL-4(C589T) – 100%, для SNP гена IL-6(C174G) – 24,5%, для SNP гена IL-17A(G197A) – 13,7%, и для SNP гена TNF $\alpha$ (G308A) – 59,6%. Точность прогноза прогностической модели составила 97,3%, чувствительность – 96,7%, специфичность – 97,8%,  $p < 0,001$ .

*Заключение.* Взаимодействия иммуногенетических показателей выявили прогностическую ценность определения SNP генов иммунорегуляторных молекул в предсказании перипротезной инфекции у пациентов после эндопротезирования крупных суставов при первичном остеоартрите, без существенного снижения значимости прогноза, как в комплексе (IL-4(C589T) x TNF $\alpha$ (G308A) x IL-17A(G197A) x IL-2(T330G) x IL-6(C174G), так и в более упрощённых их взаимодействиях – IL-4(C589T) x TNF $\alpha$ (G308A) и IL-4(C589T) x TNF $\alpha$ (G308A) x IL-2(T330G).

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

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

**IMMUNOGENETIC PARAMETERS IN PATIENTS AFTER ENDOPROSTHETICS OF LARGE  
JOINTS AND THEIR SIGNIFICANCE IN PREDICTING THE DEVELOPMENT OF  
PERIPROSTHETIC INFECTION**

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

**Summary.**

*The aim of the study* is to determine the relationships between immunogenetic parameters in patients after endoprosthetics of large joints with primary osteoarthritis and to identify prognostic criteria for the development of periprosthetic infection.

*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-2, IL-4, IL-6, IL-17A, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ; genetic – polymorphism of the gene IL-2 (T330G), IL-4 (C589T), IL-6 (C174G), IL-17A (G197A), TNF $\alpha$  (G308A)); instrumental (radiography). Statistical processing of the research results was carried out using the IBM SPSS Statistics Version 25.0 software package (IBM, USA).*

**Results.** *The normalized importance was 54,2% for the IL-2 gene SNP (T330G), 100% for the IL-4 gene SNP (C589T), 24,5% for the IL-6 gene SNP (C174G), 13,7% for the IL-17A gene SNP (G197A), and 59,6% for the TNF $\alpha$  gene SNP (G308A). The prediction accuracy of the prognostic model was 97,3%, sensitivity 96,7%, specificity 97,8%,  $p < 0.001$ .*

**Conclusion.** *The interactions of immunogenetic indicators revealed the prognostic value of determining the SNP of genes of immunoregulatory molecules in predicting periprosthetic infection in patients after endoprosthetics of large joints in primary osteoarthritis, without a significant decrease in the significance of the prognosis, both in the complex (IL-4 (C589T) x TNF $\alpha$  (G308A) x IL-17A (G197A) x IL-2 (T330G) x IL-6 (C174G), and in their more simplified interactions – IL-4 (C589T) x TNF $\alpha$  (G308A) and IL-4 (C589T) x TNF $\alpha$  (G308A) x IL-2 (T330G).*

**Keywords:** *gene polymorphism, cytokines, periprosthetic infection, arthroplasty, primary osteoarthritis, prognosis*

## **Введение.**

Актуальность первичного остеоартрита крупных суставов (тазобедренных, коленных) обусловлена высокой частотой встречаемости данной патологии среди населения и продолжающейся тенденцией к росту стойкой утраты нетрудоспособности. Кроме того, в последние годы регистрируется прогрессирующее течение остеоартрита у лиц молодого возраста, отсутствие эффекта от консервативного лечения и необходимость выполнения им первичного тотального эндопротезирования [1, 2].

В связи с увеличением количества выполнения данных операций в рамках обязательного медицинского страхования в регионах, значимо повышается процент различных осложнений, в том числе и перипротезной инфекции. На сегодняшний день периимплантная инфекция занимает одно из первых мест в структуре осложнений после первичного эндопротезирования крупных суставов [3].

Доказано, что одним из ведущих патогенетических звеньев в развитии воспалительных осложнений является система иммунитета, в том числе и генетически запрограммированный её ответ на патогены [4, 5].

Сегодня диагностика перипротезной инфекции (ПИ) основана на комплексе клинических и лабораторных методов исследования [3], тогда как молекулярно-генетические аспекты развития и прогнозирования перипротезной инфекции после эндопротезирования крупных суставов находятся в стадии изучения и недостаточно отображены в отечественной и зарубежной литературе. «Идеальные» или эталонные предикторы развития ПИ к настоящему времени не установлены, и все больше исследователей во всем мире осуществляют научные изыскания в этом направлении [3, 5].

Учитывая вышесказанное, изучение патогенетических аспектов развития ПИ у пациентов с первичными остеоартритами крупных суставов для своевременного прогноза и профилактики представляется своевременным и актуальным.

**Цель исследования** – определить взаимосвязи иммуногенетических показателей у пациентов после эндопротезирования крупных суставов при первичном остеоартрите и выявить прогностические критерии развития перипротезной инфекции.

## **Материалы и методы.**

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2024 – поправки) [6].

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. Все обследуемые подписали добровольное информированное согласие на исследования. 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.

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]) 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])).

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-2(T330G)*, *IL-4(C589T)*, *IL-6(C174G)*, *IL-17A(G197A)*, *TNF $\alpha$ (G308A)* осуществляли, используя набор праймеров «Литех»-«SNP» (Россия). Определение уровня *IL-2*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-17A*, *TNF $\alpha$*  и *IFN $\gamma$*  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 критерия Колмогорова–Смирнова. 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  $\chi^2$  Пирсона. Зависимость относительных показателей оценивалась путем сравнения полученного значения критерия  $\chi^2$  с критическим (определяло уровень значимости  $p$ ). Для измерения силы связи использовался критерий Крамера. Для создания прогностических моделей использовались логистическая регрессия и нейросетевой анализ данных. Диагностическая ценность моделей определена путем построения ROC-кривой с последующим определением площади под ней [8].

**Результаты исследования и их обсуждение.**

При сравнении исследуемых значений цитокинов между группой с неосложнённым течением и пациентами с развитием перипротезной инфекции зарегистрировано отсутствие статистической значимости различий на десятые сутки после эндопротезирования, за исключением  $IFN\gamma$ , где выявлено повышение концентрации во второй группе в 1,5 раза (табл. 1).

Таблица 1

Содержание цитокинов у пациентов на 10 сутки после эндопротезирования крупных суставов при первичном остеоартрите, (Me [Q1-Q3])

Параметры исследования	Исследуемые группы		Тестовая статистика	
	1 группа, n = 92	2 группа, n = 90	U	P
IL-2	1,74 [1,28; 2,00]	1,48 [1,21; 2,50]	4012,5	0,72
IL-4	3,49 [2,72; 4,15]	3,61 [2,47; 4,40]	3977,5	0,647
IL-6	2,35 [2,00; 2,57]	2,16 [1,87; 2,85]	4081	0,868
IL-17 $\alpha$	3,18 [2,78; 3,63]	3,34 [2,58; 3,34]	3870	0,447
TNF $\alpha$	3,35 [2,99; 3,57]	3,27 [2,64; 4,09]	4107	0,926
IFN $\gamma$	2,14 [1,87; 2,70]	3,28 [2,56; 4,31]	1554	<b>&lt;0,001</b>

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

Результаты проведённого поиска взаимосвязей между однонуклеотидными полиморфизмами исследуемых генов и выявление их значимости в развитии перипротезной инфекции при первичном остеоартрите отобразены в таблице 2.

Таблица 2

Сила взаимосвязи исследуемых SNP генов с развитием перипротезной инфекции на 10 сутки после эндопротезирования

Показатели	V-Крамера	V-Крамера	p	Сила взаимосвязи
	группа 1	группа 2		
<i>IL-2(T330G)</i>	0,197	0,296	0,002	группа 1 – слабая группа 2 – средняя
<i>IL-4(C589T)</i>	0,471	0,683	<0,001	группа 1 – относительно сильная группа 2 – сильная
<i>IL-6(C174G)</i>	0,16	0,258	0,004	группа 1 – слабая группа 2 – средняя
<i>IL-17A(G197A)</i>	0,344	0,585	<0,001	группа 1 – средняя группа 2 – относительно сильная
<i>TNF<math>\alpha</math>(G308A)</i>	0,448	0,668	<0,001	группа 1 – относительно сильная группа 2 – сильная

*Примечание:* интерпретация значений V-Крамера (сила взаимосвязи): менее 0,1 – несуществующая; 0,1–0,2 – слабая; 0,2–0,4 – средняя; 0,4–0,6 – относительно сильная; 0,6–0,8 – сильная; 0,8–1,0 – очень сильная.

Учитывая установленное значение V-Крамера в группах с неосложнённым и осложнённым течением раннего послеоперационного периода, наиболее важное влияние в развитии перипротезной инфекции после эндопротезирования оказывают такие SNP генов, как *IL-4(C589T)*, *TNF $\alpha$ (G308A)* и *IL-17A(G197A)*. Тем не менее, полиморфизмы генов *IL-2(T330G)* и *IL-6(C174G)* у пациентов второй группы продемонстрировали «среднюю» силу взаимосвязи (табл. 2), что, на наш взгляд, необходимо учитывать при проведении комплексного обследования пациентов с диагнозом «первичный остеоартрит» перед проведением оперативного лечения по замене сустава.

Данный факт подтверждается расчётом прогностической значимости вышеуказанных SNP генов, где отмечены их статистически достоверные значения при определении чувствительности и

специфичности в прогнозе перипротезной инфекции, однако полиморфизм гена *IL-4(C589T)* и *TNF $\alpha$ (G308A)* показали наиболее высокую значимость в прогнозе гнойно-воспалительного осложнения (табл. 3).

Таблица 3

Значимость SNP генов в прогнозе перипротезной инфекции после эндопротезирования при первичном остеоартрите

Показатель	Sc	Sp	AUC	95% ДИ	p
<i>IL-2(T330G)</i>	0,913	0,322	0,632±0,041	0,551-0,713	0,002
<i>IL-4(C589T)</i>	0,84	0,804	0,864±0,028	0,809-0,919	<0,001
<i>IL-6(C174G)</i>	0,433	0,804	0,625±0,041	0,543-0,706	0,004
<i>IL-17A(G197A)</i>	0,744	0,837	0,794±0,035	0,726-0,861	<0,001
<i>TNF<math>\alpha</math>(G308A)</i>	0,889	0,761	0,852±0,029	0,794-0,909	<0,001

Примечание: Sc – чувствительность; Sp – специфичность; AUC – площадь; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; p – статистическая значимость при p < 0,05.

С целью выявления возможных, более высоких прогностических параметров SNP генов, нами осуществлено определение межлокусных взаимодействий SNP генов-кандидатов развития перипротезной инфекции в послеоперационном периоде. Статистическую значимость (p) продемонстрировали следующие взаимодействия (табл. 4).

Таблица 4

Модели межлокусных взаимодействий полиморфных вариантов генов-кандидатов развития перипротезной инфекции в послеоперационном периоде

Показатель	Sc	Sp	AUC	95% ДИ	p
<i>IL-4(C589T) × IL-2(T330G)</i>	0,778	0,891	0,834 ± 0,032	0,770–0,897	<0,001
<i>IL-4(C589T) × IL-6(C174G)</i>	0,811	0,793	0,796 ± 0,034	0,730–0,862	<0,001
<i>IL-4(C589T) × IL-17A(G197A)</i>	0,956	0,796	0,886 ± 0,026	0,835–0,937	<0,001
<i>IL-4(C589T) × TNF<math>\alpha</math>(G308A)</i>	1	0,761	0,899 ± 0,023	0,854–0,944	<0,001
<i>IL-4(C589T) × TNF<math>\alpha</math>(G308A) × IL-17A(G197A)</i>	1	0,761	0,895 ± 0,024	0,847–0,942	<0,001

Примечание: Sc – чувствительность; Sp – специфичность; AUC – площадь; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; p – статистическая значимость при p < 0,05.

Показано, что модель взаимодействия *IL-4(C589T) × TNF $\alpha$ (G308A)* является наиболее значимой в прогнозе развития перипротезной инфекции после эндопротезирования крупных суставов при первичных остеоартритах (табл. 4).

При проведении математического анализа значимости изучаемых параметров в исходе (неосложнённое течение или развитие перипротезной инфекции) эндопротезирования при первичном остеоартрите, нами установлено, что важными показателями развития гнойно-воспалительного осложнения являются межлокусные взаимодействия SNP генов *IL-4(C589T) × TNF $\alpha$ (G308A)* (табл. 4). На основании полученных данных, они включены в уравнение бинарной логистической регрессии, и определена их значимость в структуре модели (табл. 5).

Таблица 5

Значимость показателей бинарной логистической регрессии в структуре разработанной модели прогноза перипротезной инфекции

Показатель	B	Exp (B) (95 % CI)	p
Константа	-5,512	0,004	<0,001
<i>IL-4(C589T)</i>	1,596	4,935 (2,542–9,581)	<0,001
<i>TNF<math>\alpha</math>(G308A)</i>	1,637	5,141 (2,275–11,619)	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий при p ≤ 0,05.

Уравнение логистической регрессии представлено в виде:

$$K = \frac{1}{1 + e^{5,512 - 1,596 \times IL4 - 1,637 \times TNF\alpha}}$$

где  $K$  – вероятность перипротезной инфекции; 5,512 – константа (регрессионный коэффициент  $b_0$ ); 1,596 и 1,637 – нестандартизованные коэффициенты  $b$ ;  $IL4$  – полиморфизм гена  $IL-4(C589T)$ ,  $TNF\alpha$  – полиморфизм гена  $TNF\alpha(G308A)$ , принимающие значение «0» при наличии нормальной гомозиготы, «1» – при наличии гетерозиготы и значение «2» – при наличии мутантной гомозиготы;  $e$  – основание натурального логарифма ( $e \sim 2,72$ ). При значении  $K \geq 0,21$ , имеется высокий риск перипротезной инфекции в послеоперационном периоде.

Чувствительность разработанной прогностической модели составляет 1,0, специфичность – 0,761; площадь под ROC-кривой составляет  $0,899 \pm 0,023$  (95% ДИ = 0,854–0,944);  $p < 0,001$  (рис. 1).

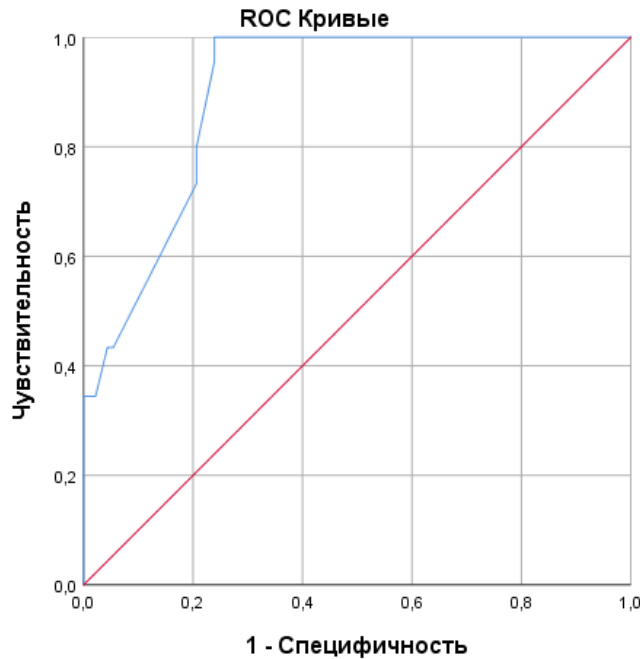


Рисунок 1. ROC-анализ вероятности перипротезной инфекции по значению разработанного коэффициента  $K$

Таким образом, выявление SNP гена  $IL-4(C589T)$  и SNP гена  $TNF\alpha(G308A)$  у пациентов с первичным остеоартритом, нуждающихся в эндопротезировании сустава/ов, позволяет прогнозировать развитие перипротезной инфекции в послеоперационном периоде, что может способствовать оптимизации тактики их ведения и лечения [9].

Для подтверждения и/или опровержения значимости результатов математического анализа при выявлении прогностических показателей развития перипротезной инфекции при первичном остеоартрите нами осуществлён нейросетевой анализ данных. Для создания модели прогноза была выбрана процедура многослойного перцептрона, которая позволяет создать прогностическую модель развития интересующего события (зависимая переменная) на основании значений переменных-предикторов (независимых переменных). Показано, что многослойный перцептрон относится к сетям прямого распространения. Суть работы подобных сетей заключается в том, что при анализе данных входной сигнал распространяется в них постепенно, от слоя к слою, общий результат формируется как результат разности между ответами, полученными от каждого слоя в процессе анализа. Чем больше слоёв в сети, тем выше точность [10].

Число входных нейронов составило 15 единиц – SNP генов, имевших статистическую достоверность различий между группами исследования ( $IL-4(C589T)$ ,  $TNF\alpha(G308A)$ ,  $IL-17A(G197A)$ ,  $IL-2(T330G)$  и  $IL-6(C174G)$ ). Автоматический выбор архитектуры позволил вычислить оптимальное количество нейронов в указанных скрытых слоях, равное 8 и 6 соответственно, и позволяющее при этом максимально эффективно прогнозировать интересующий исход при эндопротезировании крупных суставов – перипротезную инфекцию.

Для создания взаимосвязи взвешенных сумм объектов с последующим слоем значений данных

объектов в обоих скрытых слоях использовалась сигмоидная функция активации. В качестве функции активации в выходном слое также выступал сигмоид, так как данная функция определена для действительных переменных и переводит их в диапазон (0; 1), что соответствует исходному дизайну исследования. В качестве функции ошибки выступала сумма квадратов. Выходной слой содержал 1 целевую (зависимую) переменную (перипротезная инфекция есть/нет). Архитектура разработанной нейронной сети представлена на рисунке 2.

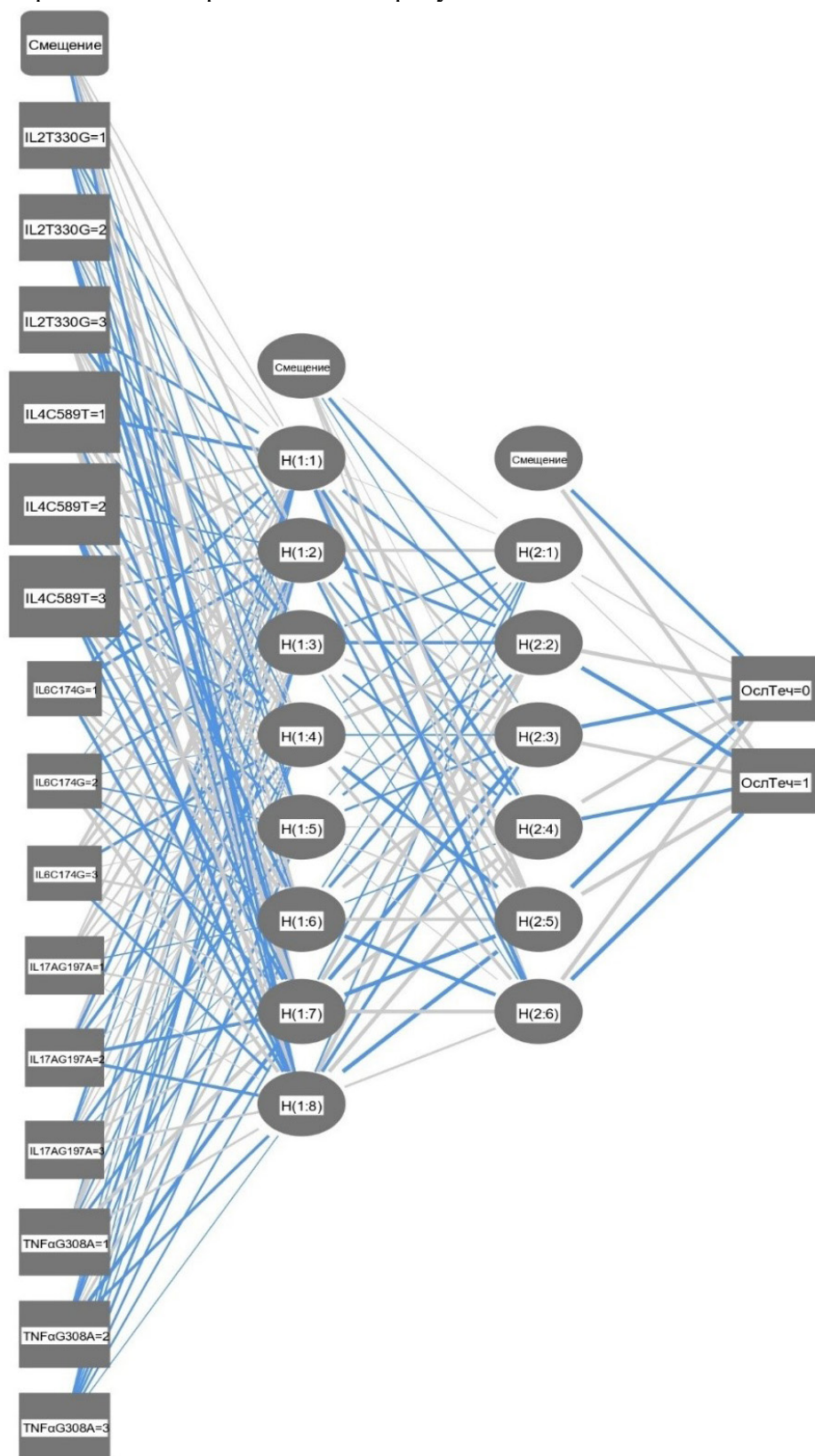


Рисунок 2. Структура многослойного перцептрона, позволяющего прогнозировать перипротезную инфекцию после эндопротезирования крупных суставов

При определении важности независимой переменной отмечена следующая градация: SNP гена *IL-2(T330G)*; SNP гена *IL-4(C589T)*; SNP гена *IL-6(C174G)*; SNP гена *IL-17A(G197A)*; SNP гена *TNF $\alpha$ (G308A)*, (рис. 3).

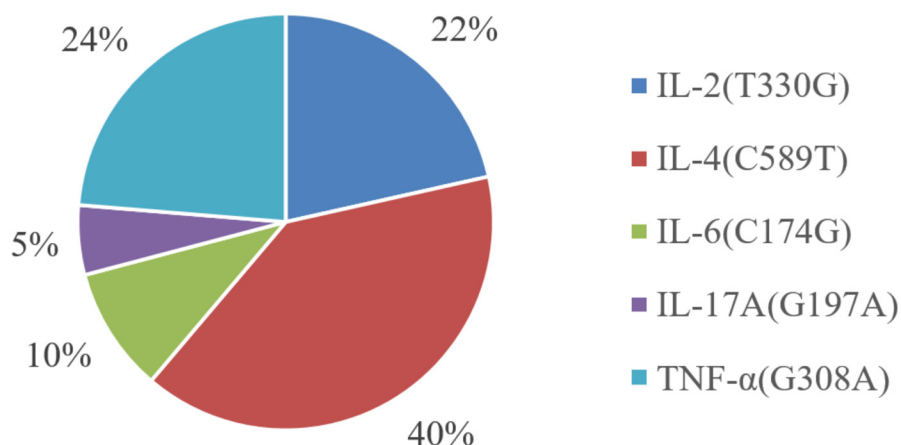


Рисунок 3. Важность независимой переменной

При этом нормализованная важность составила для SNP гена *IL-2(T330G)* – 54,2%, для SNP гена *IL-4(C589T)* – 100%, для SNP гена *IL-6(C174G)* – 24,5%, для SNP гена *IL-17A(G197A)* – 13,7%, и для SNP гена *TNF $\alpha$ (G308A)* – 59,6%. Точность прогноза прогностической модели составила 97,3%, чувствительность – 96,7%, специфичность – 97,8%,  $p < 0,001$ .

Таким образом, нами установлена прогностическая ценность определения SNP генов иммунорегуляторных молекул в предсказании перипротезной инфекции у пациентов после эндопротезирования крупных суставов при первичном остеоартрите, без существенного снижения значимости прогноза как в комплексе (*IL-4(C589T)* x *TNF $\alpha$ (G308A)* x *IL-17A(G197A)* x *IL-2(T330G)* x *IL-6(C174G)*), так и в более упрощённых их взаимодействиях – *IL-4(C589T)* x *TNF $\alpha$ (G308A)* и *IL-4(C589T)* x *TNF $\alpha$ (G308A)* x *IL-2(T330G)*.

Хроническое воспаление, возникающее в результате микроскопического истирания компонентами, является наиболее важным фактором, приводящим к последующей нестабильности. Доказано, что иммунная система играет критическую роль в хроническом воспалении [4, 11], а также в формировании и функционировании синовиальноподобной перипротезной мембраны [4, 12]. Абразии, фагоцитированные макрофагами, приводят к высвобождению коктейля противовоспалительных и преимущественно провоспалительных факторов, и поскольку износ компонентов происходит непрерывно, возникает хроническое воспаление. Показано в эксперименте, что при воздействии полиметилметакрилата (ПММА) на периферические мононуклеарные и тучные клетки крови зафиксировано кратное повышение концентрации провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) и увеличение экспрессии гена простагландин-эндопероксид-синтазы 2 и циклооксигеназы (PTGS2 (COX2)). Сами остеокласты реагировали на столкновение с частицами ПММА повышением экспрессии и активацией транскрипционного ядерного фактора «каппа-бэ» (NF-kB). Столкновение с частицами металла, в частности титана, также провоцировало провоспалительный ответ со стороны Т-хелперных клеток с участием IL-2, IL-9, IL-13, IL-22 и INF- $\gamma$  [4].

Увеличение провоспалительных факторов напрямую приводит к увеличению экспрессии мембранного белка семейства факторов некроза опухоли (RANKL) и последующей активации остеокластов с остеолизом. Независимо от стабильности эндопротеза, перипротезная мембрана образуется вскоре после операции. Мембрана способствует распространению провоспалительных факторов в окружающие ткани и особенно – в околосуставную кость посредством синтеза движущейся синовиальной жидкости, содержащей значительное количество проостеолитических цитокинов, таких как RANKL, IL-6, IL-8 и моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP1) [4, 13].

Перипротезная инфекция (ПИ) возникает в результате гематогенного распространения, либо

прямого локального воздействия бактерий. У взрослых наиболее распространённым возбудителем является *Staphylococcus aureus* [14]. Клетки-хозяева распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs) *Staphylococcus aureus* с помощью различных рецепторов распознавания паттернов (PRR), таких как Toll-подобные рецепторы (TLR) 1, 2, 6 и 9 и нуклеотид-связывающие олигомеризационные домены (NOD)-1 и -2. Активация PRR приводит к выработке цитокинов (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-17A, IL-17F и IL-22), хемокинов (CXCL1, CXCL2, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CCL27 и CCL20) и антибактериальных веществ, таких как антимикробные пептиды и активные формы. Кроме того, активация TLR2 может привести к выработке липидных медиаторов. ЛМ участвуют в воспалительной реакции и включают простагландины (ПГ) и лейкотриены (ЛТ), которые образуются из арахидоновой кислоты (АК, C20:4,  $\omega$ -6) через циклооксигеназы (ЦОГ) и 5-липоксигеназы (ЛПОГ) соответственно [15].

Чтобы сохраняться, *Staphylococcus aureus* разработал различные механизмы, позволяющие избежать распознавания. После интернализации бактерии могут избежать гибели клетки за счёт сохранения жизнеспособности в вакуолях, выхода из эндосом или предотвращения слияния с фаголизосомами. В остеоцитах обнаружено большее количество внутриклеточных бактерий, чем в остеобластах. Предполагается, что остеоциты являются нишей для персистенции стафилококков. Персистенция стафилококков связано с переходом в медленно растущий, метаболически неактивный фенотип, называемый мелкими колониями (small colony variants, SCVs) [15]. Внутриклеточная среда остеоцитов способствует образованию внеклеточных ловушек, что усугубляет хроническое течение инфекции. После заражения остеобласты начинают выделять цитокины, хемокины, ферменты и антимикробные пептиды. Эти сигналы распознаются толл-подобными рецепторами (TLR), которые присутствуют на мембране других клеток и активируют противомикробный ответ. Остеобласты распознают молекулы, присутствующие в кондиционированной среде, и запускают процесс уничтожения внутриклеточных бактерий. Остеоциты, напротив, не способны распознавать эти сигналы и не могут избавиться от внутриклеточных бактерий. Отсутствие уничтожения внутриклеточных бактерий может быть связано как с недостатком или отсутствием рецепторов хозяина, распознающих патогены, так и/или с недостаточной индукцией защитных механизмов хозяина [15, 16].

TLR играют ключевую роль во врождённом иммунитете, опосредуя распознавание патоген-ассоциированных микробных паттернов (PAMPs). Установлено, что экспрессия TLR2 в инфицированных остеобластах выше, чем в неинфицированных. Поскольку активация антимикробных пептидов связана с TLR2, предполагается, что может существовать связь между низкой экспрессией этого рецептора и персистенцией *Staphylococcus aureus* в остеоцитах. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, какой путь участвует в экспрессии антимикробных пептидов в костных клетках, поскольку на экспрессию антимикробных пептидов влияют и другие системы [15].

После бактериальной стимуляции запускается сигнальный каскад, который приводит к ядерной транслокации ядерного фактора  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). Этот ядерный фактор модулирует транскрипцию генов, участвующих в антимикробном ответе и выработке воспалительных цитокинов. Антимикробная реакция организма включает в себя выработку антибактериальных средств борьбы с патогенами, таких как антимикробные пептиды, однако эти факторы значимо снижены в остеоцитах. Выживанию *Staphylococcus aureus* в остеоцитах способствует отсутствие эффективной антимикробной реакции, так как по сравнению с остеобластами остеоциты более восприимчивы к инфекции. Иммунные клетки привлекаются к месту инфекции благодаря цитокинам и лейкоцитарным матриксам. Остеоциты, инфицированные *S. aureus*, выделяют значительное количество IL-6 и простагландины (PGS), по сравнению с остеобластами. PGE<sub>2</sub> может модулировать несколько путей, которые могут оказывать либо неблагоприятное, либо благотворное воздействие на способность иммунной системы бороться с патогенами. Высокая продукция PGE<sub>2</sub> была предложена в качестве механизма предотвращения апоптоза остеоцитов через Wnt путь. Установлено, что *Staphylococcus aureus* может оказывать защитное действие на остеоциты посредством PGE<sub>2</sub>, предотвращая разрушение этих клеток

организма-хозяина и способствуя своей внутриклеточной персистенции. Однако для определения взаимосвязи между PGE<sub>2</sub>, апоптозом и инфекцией *Staphylococcus aureus* необходимы дальнейшие исследования [15].

Иммунология стала важной частью многих различных медицинских областей. К сожалению, связь иммунологии с хирургией в травматологии и ортопедии развивается довольно медленно. Открытия последних лет подчеркнули огромное взаимодействие между обеими системами и возникающие терапевтические возможности. Так, в лечении рака терапия моноклональными антителами стала важной вехой, значительно улучшив показатели выживаемости и количество лет без рецидивов. Эта стратегия также успешно интегрирована в лечение ревматоидного артрита. При нестабильности имплантатов крупных суставов возможно несколько целей для консервативных терапевтических действий. Как уже говорилось, существует определённая иммунная реакция на частицы износа с фагоцитозом и/или прямой воспалительной реакцией. В последнее время предпринимаются усилия не только по созданию неиммуногенных материалов, но и по приданию используемым материалам иммуномодулирующих свойств. Хотя ни один материал не может гарантировать, что он никогда не вызовет иммунный ответ, возможно создание биоматериалов с благотворным воздействием на иммунную систему. Модифицируя поверхностные качества биоматериалов, можно спровоцировать благоприятную, недегенеративную, реакцию макрофагов [15, 17]. Это знаменует собой важный шаг вперёд от попыток исключить иммунную систему из имплантации к активному включению и получению от неё пользы. Исследование этих материалов, придание им поддерживающих иммуномодулирующих эффектов при сохранении стабильности и долговечности имеет решающее значение для будущего травматологии и ортопедии. Мы считаем, что целесообразно включить общее стандартизированное тестирование на аллергию на металлы и неорганические материалы в качестве предоперационной меры. Хотя воспалительная реакция на продукты износа и поверхности протезов, скорее всего, вызвана постоянным срабатыванием иммунной системы в течение длительного времени, а не обычными аллергическими реакциями, некоторые пациенты реагируют на материалы аллергической реакцией четвёртого типа. Для таких пациентов тщательный выбор используемых материалов имеет решающее значение для предотвращения ненужных ревизионных процедур. Ретроспективное исследование, проведённое Zondervan R.L. и соавт. (2019) показало, что у пациентов наблюдалось общее улучшение показателей тестирования (боль, качество ходьбы, диапазон движений) при замене на гипоаллергический компонент при тотальном эндопротезировании коленного сустава [18].

Некоторые из этих пациентов могли бы избежать повторной операции, если бы их предварительно обследовали и лечили соответствующим образом. Отход от системного применения (иммуносупрессии) в сторону высокоспецифичной и острой модуляции иммунной системы, расшифровка взаимосвязанных механизмов иммунной системы и костной ткани открывает терапевтические возможности для лечения заболеваний взаимосвязанных систем. Рассмотрение кости как просто неизменной опоры устарело и неактуально. Высокая экономическая значимость затрат государства на ревизионные вмешательства свидетельствует о важности минимизации негативных иммунологических эффектов на эндопротезы. Как новые материалы для протезов, так и снижение активности чрезмерно активных провоспалительных клеток требуют дальнейшего исследования [15].

### **Заключение.**

Взаимодействия иммуногенетических показателей выявили прогностическую ценность определения SNP генов иммунорегуляторных молекул в предсказании перипротезной инфекции у пациентов после эндопротезирования крупных суставов при первичном остеоартрите, без существенного снижения значимости прогноза, как в комплексе (*IL-4(C589T)* x *TNFα(G308A)* x *IL-17A(G197A)* x *IL-2(T330G)* x *IL-6(C174G)*), так и в более упрощённых их взаимодействиях – *IL-4(C589T)* x *TNFα(G308A)* и *IL-4(C589T)* x *TNFα(G308A)* x *IL-2(T330G)*. Полученные результаты, на наш взгляд, в ближайшем будущем могут послужить основой для создания персонализированных тест-систем с целью прогнозирования перипротезной инфекции и их широкого применения в практической медицине у

пациентов, нуждающихся в замене крупных суставов.

**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.

**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 литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Мироманова Н.А. – 10% (научное редактирование, техническое редактирование).

Мудров В.А. – 10% (анализ и интерпретация данных).

**Информация о соответствии статьи научной специальности.**

3.3.3 – Патологическая физиология.

**Список литературы:**

1. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Коксартроз. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/870\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/870_1) (дата обращения: 01.11.2025).
2. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Гонартроз. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/868\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/868_1) (дата обращения: 01.11.2025).
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. Guder C., Gravius S., Burger C., Wirtz D.C., Schildberg F.A. Osteoimmunology: a current update of the interplay between bone and the immune system. Front. Immunol. 2020. 11 (58). 19. doi: 10.3389/fimmu.2020.00058.
5. 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.
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: 01.11.2025).
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. Мироманов А.М., Ешидоржиев Д.А., Миронова О.Б., Мироманова Н.А. Значение SNP гена интерлейкина-4–589С>Т и гена фактора некроза опухоли-альфа–308G>А в патогенезе перипротезной инфекции у пациентов после эндопротезирования крупных суставов при первичном остеоартрите. Забайкальский медицинский вестник. 2025. 3. 73–84. doi: 10.52485/19986173\_2025\_3\_73.
10. Мироманов А.М., Гусев К.А., Старосельников А.Н., Мудров В.А. Прогнозирование нарушения консолидации переломов длинных костей конечностей с помощью нейросетевого анализа. Гений ортопедии. 2025. 31 (2). 237–244. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-2-237-244.
11. Vasconcelos D.M., Ribeiro-da-Silva M., Mateus A. et al. Immune response and innervation signatures in aseptic hip implant loosening. J. Transl. Med. 2016. 14 (1). 205. doi: 10.1186/s12967-016-0950-5.
12. Sendi P., Müller A.M., Berbari E. Are all joints equal? Synovial fluid analysis in periprosthetic joint

- infection. *J. Bone Jt. Infect.* 2018. 3. 258–9. doi: 10.7150/jbji.30491.
13. Crotti T.N., Dharmapatni A.A., Alias E., Haynes D.R. Osteoimmunology: major and costimulatory pathway expression associated with chronic inflammatory induced bone loss. *J. Immunol. Res.* 2015. 2015. 281287. doi: 10.1155/2015/281287.
  14. Jones D, Glimcher L.H., Aliprantis A.O. Osteoimmunology at the nexus of arthritis, osteoporosis, cancer, and infection. *J. Clin. Invest.* 2011. 121 (7). 2534–42. doi: 10.1172/JCI46262.
  15. Garcia-Moreno M., Jordan P.M., Günther K. et al. Osteocytes serve as a reservoir for intracellular persisting *Staphylococcus aureus* due to the lack of defense mechanisms. *Front. Microbiol.* 2022. 13. 937466. doi: 10.3389/fmicb.2022.937466.
  16. Brandt S.L., Putnam N.E., Cassat J.E., Serezani C.H. Innate immunity to *Staphylococcus aureus*: evolving paradigms in soft tissue and invasive infections. *J. Immunol.* 2018. 200 (12). 3871–3880. doi: 10.4049/jimmunol.1701574.
  17. Sridharan R., Cameron A.R., Kelly D.J., Kearney C.J., O'Brien F.J. Biomaterial based modulation of macrophage polarization: a review and suggested design principles. *Materials Today.* 2015. 18. 313–325. doi: 10.1016/j.mattod.2015.01.019.
  18. Zondervan R.L., Vaux J.J., Blackmer M.J., Brazier B.G., Taunt C.J. Improved outcomes in patients with positive metal sensitivity following revision total knee arthroplasty. *J. Orthop. Surg. Res.* 2019. 14. 182. doi: 10.1186/s13018-019-1228-4.

### References:

1. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Coxarthrosis. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/870\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/870_1) (accessed: 01.11.2025). 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](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/868_1) (accessed: 01.11.2025). 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. Guder C., Gravius S., Burger C., Wirtz D.C., Schildberg F.A. Osteoimmunology: a current update of the interplay between bone and the immune system. *Front. Immunol.* 2020. 11 (58). 19. doi: 10.3389/fimmu.2020.00058.
5. 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.
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: 01.11.2025).
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. 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. *Transbaikalian Medical Bulletin.* 2025. 3. 73-84. doi: 10.52485/19986173\_2025\_3\_73. In Russian.
10. Miromanov A.M., Gusev K.A., Staroselnikov A.N., Mudrov V.A. Prediction of impaired consolidation of limb long-bone fractures using neural network analysis. *Genij Ortopedii.* 2025. 31 (2). 237–244. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-2-237-244.
11. Vasconcelos D.M., Ribeiro-da-Silva M., Mateus A. et al. Immune response and innervation signatures in aseptic hip implant loosening. *J. Transl. Med.* 2016. 14 (1). 205. doi: 10.1186/s12967-016-0950-5.
12. Sendi P., Müller A.M., Berbari E. Are all joints equal? Synovial fluid analysis in periprosthetic joint infection. *J. Bone Jt. Infect.* 2018. 3. 258–9. doi: 10.7150/jbji.30491.

13. Crotti T.N., Dharmapatri A.A., Alias E., Haynes D.R. Osteoimmunology: major and costimulatory pathway expression associated with chronic inflammatory induced bone loss. *J. Immunol. Res.* 2015. 2015. 281287. doi: 10.1155/2015/281287.
14. Jones D., Glimcher L.H., Aliprantis A.O. Osteoimmunology at the nexus of arthritis, osteoporosis, cancer, and infection. *J. Clin. Invest.* 2011. 121 (7). 2534–42. doi: 10.1172/JCI46262.
15. Garcia-Moreno M., Jordan P.M., Günther K. et al. Osteocytes serve as a reservoir for intracellular persisting *Staphylococcus aureus* due to the lack of defense mechanisms. *Front. Microbiol.* 2022. 13. 937466. doi: 10.3389/fmicb.2022.937466.
16. Brandt S.L., Putnam N.E., Cassat J.E., Serezani C.H. Innate immunity to *Staphylococcus aureus*: evolving paradigms in soft tissue and invasive infections. *J. Immunol.* 2018. 200 (12). 3871–3880. doi: 10.4049/jimmunol.1701574.
17. Sridharan R., Cameron A.R., Kelly D.J., Kearney C.J., O'Brien F.J. Biomaterial based modulation of macrophage polarization: a review and suggested design principles. *Materials Today.* 2015. 18. 313–25. doi: 10.1016/j.mattod.2015.01.019.
18. Zondervan R.L., Vaux J.J., Blackmer M.J., Brazier B.G., Taunt C.J. Improved outcomes in patients with positive metal sensitivity following revision total knee arthroplasty. *J. Orthop. Surg. Res.* 2019. 14. 182. doi: 10.1186/s13018-019-1228-4.

#### **Сведения об авторах:**

1. **Миронов Александр Михайлович**, д.м.н., профессор, первый проректор, проректор по лечебной работе, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, e-mail: [miromanov\\_a@mail.ru](mailto: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](mailto: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](mailto:omironova4@mail.ru), SPIN: 4927-1286, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1684-6249>.
4. **Миронова Наталья Анатольевна**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой детских инфекций, e-mail: [detinf-chita@mail.ru](mailto:detinf-chita@mail.ru), SPIN: 7622-2120, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2109-4643>.
5. **Мудров Виктор Андреевич**, д.м.н., доцент, специалист по патентной работе научного отдела, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования, e-mail: [mudrov\\_viktov@mail.ru](mailto:mudrov_viktov@mail.ru), SPIN: 5821-3203, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>.

#### **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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto:detinf-chita@mail.ru), SPIN: 7622-2120, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2109-4643>.

5. **Mudrov V.A.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Patent Specialist of the Research Department, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics and Faculty of Continuing Professional Education, e-mail: [mudrov\\_viktov@mail.ru](mailto:mudrov_viktov@mail.ru), SPIN: 5821-3203, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>.

***Информация***

Дата передачи в печать – 30.12.2025

Дата опубликования – 27.01.2026