

ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Мамонова И.А., Бабушкина И.В., Ульянов В.Ю., Бондаренко А.С., Шпиняк С.П.

ОЦЕНКА СИСТЕМНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ КРУПНЫХ СУСТАВОВ

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ, 410012, г. Саратов, Россия

Одной из наиболее частых причин развития асептической нестабильности имплантируемых конструкций у пациентов с терминальными стадиями остеоартроза является нарушение иммунорегуляторных процессов ремоделирования костной ткани на фоне хронического воспалительного ответа, формирующегося под влиянием компонентов износа эндопротеза. Изучены особенности системного иммунного ответа у больных с воспалительными осложнениями, возникающими в позднем послеоперационном периоде после тотального протезирования крупных суставов. Проведение факторного анализа позволило определить наиболее значимые иммунологические механизмы, сопряженные с развитием асептической нестабильности имплантата. Выделены патогенетически значимые компоненты, участвующие в формировании клеточного и гуморального иммунного ответа у больных с признаками воспалительной активности в позднем послеоперационном периоде. Полученные результаты могут найти применение при разработке диагностических и прогностических критериев выраженности системного воспалительного ответа при осуществлении предоперационного мониторинга состояния пациентов, нуждающихся в эндопротезировании крупных суставов, а также быть использованы при выявлении развития асептической нестабильности имплантата.

Ключевые слова: остеоартроз; иммунный статус; эндопротезирование суставов; асептическая нестабильность; факторный анализ.

Для цитирования: Мамонова И.А., Бабушкина И.В., Ульянов В.Ю., Бондаренко А.С., Шпиняк С.П. Оценка системного иммунного ответа у больных с воспалительными осложнениями протезирования крупных суставов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (10): 575-580. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-10-575-580>

Для корреспонденции: Мамонова Ирина Александровна, канд. биол. наук, мл. науч. сотр. отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований; e-mail: mamonova.83@rambler.ru

Финансирование. Исследование выполнено в рамках НИР «Разработка средств, эффективных в отношении плёнокообразующих микроорганизмов при лечении инфекционных осложнений эндопротезирования суставов» (номер государственной регистрации 121032300172-2).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 22.06.2022

Принята к печати 29.07.2022

Опубликовано 14.10.2022

Mamonova I.A., Babushkina I.V., Ulyanov V.Yu., Bondarenko A.S., Shpinyak S.P.

ASSESSMENT OF THE SYSTEMIC IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY COMPLICATIONS OF LARGE JOINT IMPLANTS

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 410012, Saratov, Russia

One of the most common reasons for the progressing of aseptic instability of implanted structures in patients with end-stage osteoarthritis is a disorder of immunogenulatory processes of bone tissue remodeling along with chronic inflammatory response influenced by endoprosthesis wear components. This research features the specifics of systemic immune response in patients with inflammatory complications in late postoperative period after total replacements of large joints. The factor analysis enabled determining the most significant immunological mechanisms associated with the progressing of implant aseptic instability. Pathogenetically significant components involved in the formation of cellular and humoral immune responses in patients with signs of inflammatory activity in late postoperative period have been identified. Our findings can be used in designing diagnostic and prognostic criteria for systemic inflammatory response severity in preoperative monitoring of the condition of patients in need of large joint arthroplasties, and also in detecting the progress of implant aseptic instability.

Key words: osteoarthritis; immune status; joint replacement; aseptic instability; factor analysis.

For citation: Mamonova I.A., Babushkina I.V., Ulyanov V.Yu., Bondarenko A.S., Shpinyak S.P. Assessment of the systemic immune response in patients with inflammatory complications of large joint implants. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (10): 575-580 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-10-575-580>

For correspondence: Mamonova I.A., Cand. Sci. Biol. (PhD), Junior Researcher in the Department of Fundamental, Experimental and Clinical Research; e-mail: mamonova.83@rambler.ru

Information about authors:

Mamonova I.A., <https://orcid.org/0000-0003-3941-4334>;

Babushkina I.V., <https://orcid.org/0000-0001-6740-1050>;

Ulyanov V.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-9466-8348>;
Bondarenko A.S., <https://orcid.org/0000-0001-6345-1851>;
Shpinyak S.P., <https://orcid.org/0000-0002-0345-6287>.

Acknowledgment. *The research was performed within the project 'Designing of medications effective against film-forming microorganisms in the treatment of joint arthroplasty infectious complications' Pathogenetic specifics, regulatory mechanisms and prognostic value of systemic symptoms of articular and osseous tissue metabolism disorders in early stages of osteoarthritis», Reg. No. 121032300172-2.*

Conflict of interests. *The authors declare the absence of conflict of interests.*

Received 22.06.2022

Accepted 29.07.2022

Published 14.10.2022

Введение. Ежегодно в России растет количество пациентов с патологией крупных суставов (остеоартрозом), нуждающихся в проведении операции по тотальному эндопротезированию [1]. Увеличение числа инвазивных вмешательств по имплантации искусственного сустава влечет рост ревизионных операций. Асептическая нестабильность компонентов протезированного сустава относится к наиболее часто встречающимся осложнениям, основным патогенетическим механизмом развития которой считается поддержание хронического воспаления, вызванного реакцией иммунной системы организма на частицы износа имплантата [2]. Наряду с этим, основной причиной септического воспаления является наличие инфекционного процесса в области имплантации [3]. Трудности диагностики имплантат-ассоциированной инфекции обусловлены способностью возбудителей формировать микробную биопленку. Выделение микроорганизмов при этом становится затруднительным, что влечет неправильную постановку диагноза и, как следствие, приводит к выбору ошибочной тактики оперативного лечения [4, 5]. В связи с этим, в настоящее время актуальным направлением исследовательской работы является изучение механизмов развития асептического воспаления с целью определения патогенетически важных показателей, имеющих диагностическое значение.

Основной причиной возникновения асептической нестабильности протезированного сустава является развитие в околопротезной ткани клеточной реакции на продукты износа компонентов эндопротеза, протекающей по IV типу гиперчувствительности [6]. Такого рода изменения затрагивают непосредственно очаг воспаления, материал из которого может быть использован для иммунологического исследования, позволяющего определить характер патологического процесса. Однако, получение образцов для исследования возможно только с использованием инвазивных методов в условиях хирургического стационара, что не всегда может быть реализовано при проведении рутинных диагностических мероприятий [7]. Наряду с этим в ряде работ охарактеризованы иммунологические изменения, носящие системный характер у пациентов с хроническим воспалительным процессом, ассоциированным с развившейся асептической нестабильностью протезированного сустава. В частности показано, что провоспалительные цитокины (IL-8, IL-1 β , TNF- α), локализованные в основном в области их активации, могут достигать системного

кровообращения через капиллярный кровоток, а повышение их концентрации в сыворотке крови [8], может косвенно свидетельствовать об активации процессов резорбции кости.

Цель исследования – оценить особенности системного иммунного ответа и определить патогенетически значимые предикторы, отражающие особенности иммунных реакций у больных с асептической нестабильностью компонентов протезированного коленного сустава.

Материал и методы. В исследование были включены 20 больных с асептической нестабильностью компонентов протезированных суставов (16 мужчин и 4 женщины), проходивших лечение в НИИТОН СГМУ в период с 2019 по 2020 г. Средний возраст больных составил 66,2 \pm 10,3 года. Диагноз «асептическая нестабильность эндопротеза сустава» был подтвержден клинически: жалобы пациентов на боль в области хирургического вмешательства, появляющаяся как при физических нагрузках, так и в покое, результатами рентгенологического, общеклинического, бактериологического обследования, а также итогами оперативного вмешательства по удалению компонентов протезированного устройства. Критериями исключения пациентов из исследуемой группы являлось наличие ревматоидного артрита, проведение внутрисуставных инъекций кортикостероидов не менее чем за 3 нед до проводимого исследования. В контрольную группу были включены 20 практически здоровых добровольцев (13 мужчин и 7 женщин) той же возрастной группы (69,8 \pm 13,3 года) без патологий опорно-двигательного аппарата, аллергических, аутоиммунных, инфекционно-воспалительных заболеваний, которые не являлись носителями вирусов гепатита В и С, ВИЧ.

Взятие крови для проведения иммунологического исследования осуществляли до проведения оперативного вмешательства. Определение абсолютного количества Т-, В-, и NK-клеток периферической крови проводили с помощью набора моноклональных антител «BD Multitest 6-Color TBNK Reagent» (BD, США) на цитометре «BD FACS Canto II» (BD, США). Количественную оценку содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови осуществляли иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе открытого типа «Sapphire-400» (Hirose Electronic Sistem Co., Япония) с помощью набора реагентов «Immunoglobulin A, M, G (FS)» (DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Германия). Уро-

вень цитокинов в сыворотке крови определяли методом ИФА с применением набора реагентов «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ» «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) на приборе «Epoch» (BioTechUSA, США).

Проведение исследования одобрено протоколом Комитета по этике ФГБУ ВО Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского № 7 от 02.02.21 г. При выполнении работы руководствовались этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. От пациентов было получено информированное согласие на публикацию результатов обследования без раскрытия их личности.

Обработка полученных данных проводилась с помощью методов непараметрической статистики с применением пакета программ Microsoft Excel 2016 и Statistica 10.0. Проверку нормальности распределения количественных показателей выполняли с использованием критерия Шапиро-Уилка. Анализ параметров с распределением, отличным от нормального, проводился непараметрическими методами. Показатели представлены в форме $Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$, где Me – медиана, $Q_{0,25}$ и $Q_{0,75}$ – 25 % и 75 % квартили. Для оценки достоверности различий применяли

U-критерий Манна-Уитни. Факторный анализ методом главных компонент проводили с помощью программного комплекса SPSS (11-2018). Пригодность данных к факторному анализу и значимость полученной факторной модели проверяли с помощью критериев Кайзера-Майера-Олкина (значения должны входить в диапазон от 0,5 до 1) и критерия Бартлетта (модель пригодна для анализа при $p < 0,05$). Для выделения факторов использовался метод главных компонент, для выявления наилучшего состава факторов применялся метод вращения варимакс с нормализацией Кайзера.

Результаты. Результаты оценки иммунограмм больных асептической нестабильностью компонентов протезированных суставов представлены в табл. 1.

Установлено достоверное снижение абсолютного количества Т-лимфоцитов (CD3+CD19-) периферической крови больных с асептической нестабильностью компонентов имплантированных суставов по сравнению с группой практически здоровых добровольцев ($p=0,0006$), как за счет Т-хелперов (CD3+CD4+) ($p=0,0001$), так и за счет цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) ($p=0,0019$), что свидетельствует о недостаточности клеточного иммунитета связанного с развитием воспалительного процесса. Показатель абсолютного количества В-клеток (CD3-CD19+) периферической крови у контрольной группы пациентов также оказался выше ($p=0,00001$).

Таблица 1

Показатели иммунной системы больных асептической нестабильностью компонентов протезированных суставов, $Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$

Показатели	Контрольная группа (n=20)	Группа пациентов с асептической нестабильностью компонентов протезированных суставов (n=20)
CD3+CD19-, (10^9 /л)	1,78 (1,43; 1,81)	1,4 (1,34; 1,44) $p=0,0006$
CD3+CD4+, (10^9 /л)	0,96 (0,95; 1,12)	0,77 (0,71; 0,84) $p=0,0001$
CD3+CD8+, (10^9 /л)	0,66 (0,39; 0,75)	0,47 (0,44; 0,53) $p=0,0019$
CD3-CD16+CD56+, (10^9 /л)	0,17 (0,15; 0,29)	0,29 (0,11; 0,49)
CD3-CD19+, (10^9 /л)	0,32 (0,27; 0,34)	0,15 (0,14; 0,16) $p=0,00001$
IgA (мг/дл)	101,00 (93,00; 115,50)	138,5 (114,50; 165,00) $p=0,0154$
IgM (мг/дл)	153,7 (131,00; 181,30)	129,1 (113,50; 137,00) $p=0,0005$
IgG (мг/дл)	1667,30 (1496,80; 1800,30)	1401,90 (1244,00; 1525,00) $p=0,0133$
ФНО α (пг/мл)	4,71 (4,01; 5,93)	10,1 (7,8; 12,5) $p=0,0001$
ИЛ-4 (пг/мл)	0,19 (0,07; 0,26)	0,2 (0,1; 0,3)
ИЛ-10 (пг/мл)	15,38 (11,96; 20,51)	10,60 (9,09; 12,90) $p=0,0001$
ИЛ-6 (пг/мл)	6,98 (4,93; 8,53)	20,30 (17,30; 25,50) $p=0,0001$

Примечание. n – число обследованных; Me – медиана; $Q_{0,25}-Q_{0,75}$ – 25 % и 75% квартили; p – достоверность различий показателей к контрольной группе пациентов.

Достоверного различия абсолютного содержания НК-клеток (CD3-CD16+CD56+) между группами не установлено, однако обнаружена тенденция к повышению этого показателя у больных асептической нестабильностью компонентов протезированных суставов.

Асептическая нестабильность компонентов протезированных суставов сопровождалась увеличением содержания сывороточного иммуноглобулина А ($p=0,0154$), а также снижением иммуноглобулинов классов М ($p=0,0005$) и G ($p=0,0133$).

У пациентов с нестабильностью эндопротеза, по сравнению с группой практически здоровых добровольцев, отмечалось увеличение в сыворотке крови цитокинов ИЛ-6 ($p=0,0001$) и ФНО α ($p=0,0001$). Кроме того, обращает на себя внимание снижение содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-10 ($p=0,0001$) наряду с увеличением количества провоспалительных цитокинов. Статистически значимых различий в концентрации ИЛ-4 в сыворотке крови больных с асептической нестабильностью компонентов протезированных суставов и группой практически здоровых добровольцев не установлено.

Проведен факторный анализ данных иммунологического обследования пациентов с асептической нестабильностью компонентов протезированных суставов. Применение данного метода статистического исследования дает возможность выделить главный компонент, состоящий из совокупности патогенетических факторов, оказывающих наиболее выраженное влияние друг на друга, что позволяет объяснить наблюдаемые связи между переменными и выявить скрытые закономерности, указывающие на особенности формирования иммунного ответа больных с асептической нестабильностью компонентов протезированного сустава.

Построена повернутая матрица компонентов (табл. 2). В результате проведенного анализа выделено два фактора (КМО=0,510 и критерии Бартлетта=0,047<0,050), объясняющих 77,600 % всех отклонений в совокупности показателей. Контраст между факторами составил 14 %, что свидетельствует о наличии различий выделенных компонентов.

Обсуждение. Первый наиболее значимый компонент матрицы с факторной нагрузкой 1,98 показыва-

ет сильную положительную корреляцию концентрации сывороточного ФНО α (+0,879) с абсолютным количеством НК-клеток (+0,762) и отрицательная – с абсолютным содержанием Т-лимфоцитов периферической крови (-0,731). Значения первого компонента указывают на наиболее выраженные изменения, связанные с формированием клеточного иммунного ответа.

Известно, что ФНО α секретируется тканевыми макрофагами и обеспечивает экспрессию адгезивных молекул, тем самым опосредуя миграцию эффекторных клеток через сосудистую стенку и инфильтрацию ими тканей [9]. В.Ж. Негус [10] и М.С. Couto и соавт. [11] выявили присутствие Т-лимфоцитов в псевдокапсулярной ткани больных с нестабильными эндопротезами. Миграция этих клеток в очаг воспаления происходит из местных кровеносных сосудов. В ряде исследований показана экспрессия Р-селектина, Е-селектина (ЕСАМ-1), ICAM-1, VCAM-1, CD 44 эндотелиальными клетками сосудов псевдокапсулярной ткани больных асептической нестабильностью протезированных суставов [10, 12]. Экспрессия Е-селектина указывает на миграцию Т-клеток в очаг воспаления из кровеносных сосудов [13], что объясняет их присутствие в параимплантарном пространстве у больных асептической нестабильностью суставов и снижение абсолютного количества клеток в системном кровотоке. Повышение уровня ФНО α в системном кровотоке связано с гиперпродукцией цитокина в очаге воспаления.

Известно, что ФНО α , наряду с ИЛ-6, является ключевым провоспалительным цитокином участвующим в развитии реакции организма на имплантированное устройство, способствует клеточной пролиферации, стимулирует образование остеокластов и увеличивает резорбцию кости вокруг протезов. ФНО α участвует в регуляции резорбции костной ткани по гормон независимому провоспалительному пути и стимулирует остеобласты для выработки остеорезорбтивных факторов, таких как ИЛ-6 и простагландин E $_2$ (PGE $_2$) [14-16]. Высокие концентрации ФНО α были установлены в образцах перепротезной ткани, имеющей зоны остеолитиза, взятых у пациентов с нестабильностью эндопротеза крупных суставов [17].

Таблица 2

Факторный анализ показателей иммунной системы больных асептической нестабильностью компонентов протезированных суставов

Показатели	Компонент	
	1	2
Фактор некроза опухолей (ФНО α)	0,879	-
Абсолютное количество НК-клеток (CD3-CD16+CD56+)	0,762	-
Абсолютное количество Т-лимфоцитов (CD3+CD19-)	-0,731	-
Имуноглобулин М	-	0,750
Интерлейкин-4 (ИЛ- 4)	-	0,669
Собственные значения	1,980	1,255
% объясненной дисперсии	39,593	25,109

Прямая корреляция ФНО α с содержанием НК-клеток показывает роль этого класса лимфоцитов в развитии асептической нестабильности протезированного сустава. Известно, что НК-клетки вызывают лизис чужеродных клеток и собственных изменённых клеток организма в отсутствие молекул главного комплекса гистосовместимости класса I на поверхности, вне зависимости от содержания антител и системы комплемента. В проведенном нами исследовании не наблюдалось статистически значимых различий абсолютного содержания НК-клеток в периферической крови больных асептической нестабильностью компонентов протезированных суставов и практически здоровых добровольцев. Однако прослеживалась тенденция к повышению этого показателя у пациентов с нестабильным эндопротезом. Аналогичные данные были получены С. Case и соавт. [18] при обследовании больных, перенесших ревизионное эндопротезирование.

Второй компонент матрицы объединил 25,109 % дисперсии, и показал сильную корреляцию между показателями концентрации иммуноглобулинов М (+0,750) и содержанием интерлейкина-4 (0,669) сыворотки крови. Значения второго компонента отражают наиболее выраженные изменения гуморального звена иммунной системы больных с асептической нестабильностью компонентов протезированного сустава.

Известно, что В-лимфоциты являются главными клетками иммунной системы, обеспечивающими реализацию гуморального иммунного ответа за счет синтеза иммуноглобулинов различных классов. Это процесс регулируется Th2-лимфоцитами и опосредуется вырабатываемыми лимфоцитами цитокинами: ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13. У больных с асептической нестабильностью протезированного сустава отмечалось снижение содержания В-лимфоцитов периферической крови, а также сывороточных иммуноглобулинов класса М и G на фоне нормального содержания цитокина ИЛ-4. Данный факт может указывать на истощение гуморального иммунного ответа, что возможно, связано с сенсибилизацией организма продуктами износа имплантируемой конструкции, которые, по мнению ряда авторов, попадают и в системный кровоток [13, 19]. Данный факт подтверждается отсутствием В-лимфоцитов, в том числе и плазматических клеток, в очаге воспаления, вызванном асептической нестабильностью протезированных суставов [13]. Вместе с тем следует отметить, что уровень иммуноглобулина А у больных с асептической нестабильностью суставов оказался выше, чем в контрольной группе, что, по мнению некоторых авторов, может в совокупности с другими факторами указывать на усиление процессов резорбции костной ткани [20].

Заключение. Таким образом, проведенное нами исследование продемонстрировало наличие существенных различий в показателях клеточного, гуморального иммунитета и цитокинового профиля периферической крови пациентов с асептической нестабильностью протезированных суставов по сравнению с группой практически здоровых добровольцев. Полученные в результате проведенного исследования

данные открывают перспективу для разработки новых интегральных методов, позволяющих провести своевременную диагностику и определиться с тактикой оперативного лечения пациентов с нестабильностью протезированного сустава. В качестве диагностических критериев для разработки алгоритма диагностики могут быть использованы следующие показатели: абсолютное количество Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов периферической крови, а также уровень ФНО α сыворотки крови.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 6, 8, 10-19 см. REFERENCES)

1. Вороков А.А., Бортулев П.И., Хайдаров В.М., Линник С.А., Ткаченко А.Н. Эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов: показания к операции. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2020; 8(3): 355-64.
2. Чепелева М.В., Чегуров О.К., Кузнецова Е.И., Швед Н.С. Показатели иммунитета у пациентов с асептической нестабильностью коленного сустава. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 59(8): 18-21.
3. Бабушкина И.В., Бондаренко А.С., Ульянов В.Ю., Мамонова И.А. Формирование биоплёнок грамотрицательными бактериями при имплантатассоциированной инфекции. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020; 169(3): 338-41.
4. Фёдоров Е.А. Лечение глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава с использованием бактериофаготерапии (экспериментально-клиническое исследование). Дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 2021.
5. Бабушкина И.В., Мамонова И.А., Бондаренко А.С., Ульянов В.Ю., Норкин И.А. Особенности клеточного иммунитета при имплантатассоциированных инфекциях, вызванных биоплёнкообразующими микроорганизмами. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020; 170(10): 467-70.
7. Брагина С.В. Современные возможности ранней лабораторной диагностики перипротезного остеолиза как предиктора развития асептической нестабильности эндопротеза тазобедренного сустава (обзор литературы). *Гений ортопедии*. 2020; 26(2): 261-5.
9. Ашкинази В.И., Маянская И.В., Толкачёва Н.И., Федулова Э.Н., Широкова Н.Ю., Васильева Е.А., Шумилова О.В. Молекулы адгезии при деструктивно-воспалительном процессе в кишечнике у детей с язвенным колитом. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12(4): 52-6.
20. Дмитриева Л.А., Коршунова Е.Ю., Лебедев В.Ф. Иммунопатологические проявления у больных с тяжёлыми формами коксартроза. *Медицинская иммунология*. 2009; 11(2-3): 161-8.

REFERENCES

1. Vorokov A.A., Bortulev P.I., Khaidarov V.M., Linnik S.A., Tkachenko A.N. Total hip and knee arthroplasty: On the issue of indications for surgery. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta*. 2020; 8(3): 355-63. DOI: 10.17816/PTORS34164. (in Russian)
2. Chepeleva M.V., Chegurov O.K., Kuznetsova E.I., Shved N.S. The indicators of immunity in patients with aseptic instability of knee joint. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2014; 59(8):18-21. (in Russian)
3. Babushkina I.V., Bondarenko A.S., Ulyanov V.Yu., Mamonova I.A. Biofilm formation by gram-negative bacteria during implant-associated infection. *Byulleten'eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2020; 169(3): 338-41. (in Russian)
4. Fedorov E.A. Treatment of deep periprosthetic infection of the hip joint using bacteriophage therapy (experimental clinical study). Diss. Novosibirsk; 2021. (in Russian)
5. Babushkina I.V., Mamonova I.A., Bondarenko A.S., Ulyanov V.Yu., Norkin I.A. Cell immunity in implant-associated infections caused

IMMUNOLOGY

- by biofilm-forming microorganisms. *Byulleten` eksperimental'noy biologii I meditsiny*. 2020; 170(10): 467-70. (in Russian)
6. Holt G., Murnaghan C., Reilly J., Meek R.M. The biology of aseptic osteolysis. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2007; (460): 240-52. DOI: 10.1097/BLO.0b013e31804b4147
 7. Bragina S.V. Modern possibilities with early laboratory diagnosis of periprosthetic osteolysis predating aseptic loosening in total hip arthroplasty (literature review). *Geniy Ortopedii*. 2020; 26(2): 261-5. DOI 10.18019/1028-4427-2020-26-2-261-265. (in Russian).
 8. Hundrić-Haspl Z., Pecina M., Haspl M., Tomicic M., Jukic I. Plasma cytokines as markers of aseptic prosthesis loosening. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2006; (453): 299-304. DOI: 10.1097/01.blo.0000229365.57985.96.
 9. Ashkinazi V.I., Mayanskaya I.V., Tolkacheva N.I., Fedulova E.N., Shirokova N.Yu., Vasil'eva E.A., Shumilova O. Adhesion molecules in intestinal destructive-inflammatory process in the children with ulcerative colitis. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2013; 12(4): 52-6. (in Russian)
 10. Hercus B.J. Modelling T lymphocyte reactions to biomedical materials. University of London; 2005.
 11. Couto M., Vasconcelos D.P., Sousa D.M., Sousa B., Conceição F., Neto E. et al. The mechanisms underlying the biological response to wear debris in periprosthetic inflammation. *Front. Mater.* 2020; (7): 274. DOI: 10.3389/fmats.2020.00274.
 12. McFarlane T., Revell P.A. The expression of CD44 in archival paraffin embedded interface tissues of failed orthopaedic implants. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2004; (15): 315-319. DOI: 10.1023/B:JMSM.0000021094.50889.5c.
 13. Revell P.A. The combined role of wear particles, macrophages and lymphocytes in the loosening of total joint prostheses. *J. R. Soc. Interface*. 2008; 5(28): 1263-78. DOI:10.1098/rsif.2008.0142.
 14. Wang C.T., Lin Y.T., Chiang B.L., Lee S.S., Hou S.M. Over-expression of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL), inflammatory cytokines, and chemokines in periprosthetic osteolysis of loosened total hip arthroplasty. *Biomaterials*. 2010; 31(1): 77-82. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2009.09.017.
 15. Möller B., Villiger P.M. Inhibition of IL-1, IL-6, and TNF-alpha in immune-mediated inflammatory diseases. *Springer Semin Immunopathol.* 2006; 27(4): 391-408. DOI: 10.1007/s00281-006-0012-9.
 16. Caicedo M., Jacobs J.J., Hallab N.J. Inflammatory bone loss in joint replacements: the mechanisms. *Journal Musculoskeletal Medicine*. 2010; 27(6): 209-16.
 17. Syggelos S.A., Aletras A.J., Smirlaki I., Skandalis S.S. Extracellular matrix degradation and tissue remodeling in periprosthetic loosening and osteolysis: focus on matrix metalloproteinases, their endogenous tissue inhibitors, and the proteasome. *Biomed. Res. Int.* 2013; 2013: 230805. DOI: 10.1155/2013/230805.
 18. Case C.P., Langkamer V.G., Lock R.J., Perry M.J., Palmer M.R., Kemp A.J. Changes in the proportions of peripheral blood lymphocytes in patients with worn implants. *J. Bone Joint Surg Br.* 2000; 82(5): 748-54. DOI: 10.1302/0301-620x.82b5.9946.
 19. Daniel J., Ziaee H., Pradhan C., Pynsent P.B., McMinn D.J. Blood and urine metal ion levels in young and active patients after Birmingham hip resurfacing arthroplasty: four-year results of a prospective longitudinal study. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2007; 89(2): 169-173. DOI: 10.1302/0301-620X.89B2.18519.
 20. Dmitrieva L.A., Korshunova E.Y., Lebedev V.F. Immunopathologic manifestations in patients with severe forms of coxarthrosis. *Meditsinskaya immunologiya*. 2009; 11(2-3): 161-168. DOI: 10.15789/1563-0625-2009-2-3-161-168. (in Russian)