

**СОПОСТАВИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ СОСТОЯНИЯ  
МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ И ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ  
У ПАЦИЕНТОВ С НЕСТАБИЛЬНОСТЬЮ ЭНДОПРОТЕЗА  
ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОЙ АРТРОПЛАСТИКИ КОЛЕННОГО СУСТАВА**

© Е.А. Галашина<sup>1</sup>, В.Ю. Ульянов<sup>1,2</sup>, Е.В. Гладкова<sup>1</sup>, С.П. Шпиняк<sup>1</sup>, А.С. Бондаренко<sup>3</sup>

НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии  
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского  
Минздрава России, Саратов, Россия (1)

Саратовский медицинский университет «РЕАВИЗ», Саратов, Россия (2)

ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет  
им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия (3)

**Цель.** Определить взаимосвязь между уровнями sRANKL и BMP-2, IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL4 в сыворотке крови и определить их роль в патогенезе нестабильности эндопротеза у пациентов после первичной артропластики коленного сустава.

**Материалы и методы.** Ретроспективно 80 пациентов были разделены на 2 группы: в 1-ю вошли 40 пациентов с остеолитом и асептической нестабильностью эндопротеза коленного сустава, возникшими в сроки до 12 месяцев после операции; во 2-ю – 40 пациентов с имплантат-ассоциированным воспалением, развившимся в сроки от 4 недель до 12 месяцев после первичной артропластики коленного сустава; 20 доноров-добровольцев составили контрольную группу. Содержание sRANKL (пг/мл, Biomedica, Austria), BMP-2 (пг/мл, Ray Bio, USA), а также цитокинов – TNF $\alpha$  (пг/мл), IL1 $\beta$  (пг/мл) и IL4 (пг/мл) (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, РФ) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Сопоставительный анализ статистически значимых показателей проводили с помощью определения R-коэффициента корреляционных рангов Спирмена.

**Результаты.** У пациентов 1-й группы через 1 мес. после операции обнаружены положительные связи средней силы между уровнем sRANKL и концентрациями BMP-2, TNF $\alpha$  и IL4. Через 12 мес. сохранялись положительные связи изучаемых параметров, однако отсутствовала связь с IL4. У пациентов 2-й группы через 1 мес. после хирургического вмешательства отмечали появление умеренных отрицательных связей sRANKL с BMP-2 и TNF $\alpha$ . Через 12 мес. сохранилась отрицательная связь средней силы sRANKL с BMP-2, кроме того возникли новые умеренные связи: отрицательная – BMP-2 с IL1 $\beta$ , положительные – sRANKL с IL1 $\beta$  и с TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$  с IL4.

**Заключение.** Зарегистрировано, что нарушение метаболических процессов костной ткани, окружающей имплантат, с преобладанием провоспалительных цитокинов, активирующих остеокластогенез, могут являться патогенетическими факторами формирования нестабильности эндопротеза у пациентов после первичной артропластики коленного сустава.

**Ключевые слова:** коленный сустав; первичная артропластика; нестабильность эндопротеза; метаболизм костной ткани; цитокины.



## COMPARATIVE ANALYSIS OF THE CHANGE OF BONE TISSUE METABOLISM CONDITION AND CYTOKINE PROFILES IN PATIENTS WITH ENDOPROSTHESIS INSTABILITY AFTER PRIMARY KNEE ARTHROPLASTY

*E.A. Galashina<sup>1</sup>, V.Yu. Ulyanov<sup>1,2</sup>, E.V. Gladkova<sup>1</sup>, S.P. Shpinyak<sup>1</sup>, A.S. Bondarenko<sup>3</sup>*

Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery  
of Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia (1)  
Saratov Medical University REAVIZ, Saratov, Russia (2)  
Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia (3)

**Aim.** To define relations between serum concentrations of sRANKL and BMP-2, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-4 as well as their role in endoprosthesis instability pathogenesis in patients following primary knee arthroplasties.

**Materials and Methods.** 80 patients were retrospectively divided into 2 groups: there were 40 patients with osteolysis and aseptic instabilities of knee endoprostheses that had developed before 12 months after the surgery in the 1<sup>st</sup> group; the 2<sup>nd</sup> group was made up of 40 patients with implantat-associated inflammations that had developed in 4 weeks to 12 months after primary knee arthroplasties. 20 volunteer donors made up the control group. The enzyme-linked assay was used to define serum content of sRANKL (pg/ml, Biomedica, Austria), BMP-2 (pg/ml, Ray Bio, USA), cytokines TNF $\alpha$  (pg/ml), IL-1 $\beta$  (pg/ml) and IL-4 (pg/ml) (Vector-Best, CJSC, Novosibirsk, Russian Federation). The comparative analysis of statistically significant indicants was performed defining Spearman rank correlation coefficient.

**Results.** Positive statistically valid relations of average force between concentrations of sRANKL and BMP-2, TNF $\alpha$ , IL-4 were found in patients of the first group in 1 month after surgeries. In 12 months positive relations of the parameters under study subsisted although the relation with IL-4 absented. The emerging of moderate negative statistically significant relations of sRANKL with BMP-2 and TNF $\alpha$  was observed in patients of the 2<sup>nd</sup> group in 1 month after surgeries. In 12 months negative relations of average force between sRANKL and BMP-2 subsisted, also new moderate relations emerged: negative relation of BMP-2 with IL-1 $\beta$  as well as positive of sRANKL with IL-1 $\beta$  and TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  with IL-4.

**Conclusion.** We found that the disorder of metabolic processes in bone tissue surrounding the implantat with the predominance of osteoclastogenesis activating pro-inflammatory cytokines might be the pathogenic factors of endoprosthesis instability development in patients following primary knee arthroplasty.

**Keywords:** *knee joint; primary arthroplasty; endoprosthesis instability; bone tissue metabolism; cytokines.*

Эндопротезирование крупных суставов – дорогостоящая, технологически трудоемкая операция, имеющая риск возникновения послеоперационных осложнений, к которым относятся посттравматические вывихи эндопротеза, асептическое воспаление, перипротезное инфицирование, нестабильность конструкций и утрата их

функциональности. Согласно литературным данным, асептическая нестабильность эндопротеза может возникнуть в результате усиленной деятельности остеокластов, приводящей к остеолизу параимплантатной зоны кости [1]. Ведущая роль в развитии инфекционно-воспалительного процесса в области хирургического вмеша-

тельства отводится микроорганизмам, их способности формировать на поверхностях имплантатов особые биопленки [2]. Бактериальный токсин активирует мононуклеарные клетки различной морфологии и функциональной специализации, что влечет за собой системную и локальную гиперпродукцию цитокинов в очаге воспаления [3]. Современными исследователями установлена причастность медиаторов межклеточных взаимодействий, цитокинов и факторов роста к процессам резорбции и формирования костной ткани в области имплантируемой конструкции. Ключевым цитокином, стимулирующим резорбтивные процессы, является лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) [4]. Процессы остеогенеза протекают за счет синтеза ростовых факторов (цитокинов), одним из представителей которых является костный морфогенетический белок-2 (BMP-2) [5]. Интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) – провоспалительный цитокин, являясь первым представителем семейства структурно связанных цитокинов, отвечает своей продукцией на действие микробных токсинов и обладает проостеокластогенной активностью. Фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), давно известный провоспалительный цитокин, усиливая продукцию других медиаторов воспаления, является также фактором резорбтивного компонента костного метаболизма и обладает прямым и опосредованным действием на остеокластогенез. К противовоспалительным цитокинам относится интерлейкин-4 (IL4), функция которого заключается в блокировке спонтанной и индуцированной продукции IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , синтезируемые моноцитами и макрофагами в очаге воспаления [6].

Патогенетические механизмы формирования нестабильности эндопротеза характеризуются изменением состояния метаболизма костной ткани и избыточным образованием медиаторов, в том числе цитокинов [7]. Представляется актуальным провести сопоставительный анализ уровней показателей метаболизма костной ткани и цитокинов в сыворотке крови у пациентов с

нестабильностью эндопротеза после первичной артропластики коленного сустава.

*Цель* – определить взаимосвязь между уровнями sRANKL и BMP-2 и содержанием IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL4 в сыворотке крови и определить их роль в патогенезе нестабильности эндопротеза у пациентов после первичной артропластики коленного сустава.

#### **Материалы и методы**

Исследование одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского (протокол исследования № 6 от 06.02.18).

Объектом исследования стали 80 больных обоего пола после первичной артропластики коленного сустава. Ретроспективно пациенты с осложнениями были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 40 пациентов с остеолитом и асептической нестабильностью эндопротеза коленного сустава, возникшими в сроки до 12 мес. после операции. Во 2-й группе находились также 40 пациентов с имплантат-ассоциированным воспалением, развившимся в сроки от 4 недель до 12 мес. после первичного эндопротезирования коленного сустава. 20 доноров-добровольцев составили контрольную группу. У всех пациентов в ранние утренние часы до приема пищи путем пункции кубитальной вены получали образец крови в объеме 5 мл. Кровь оставляли для свертывания при комнатной температуре, центрифугировали при 2000 оборотах/мин в течение 10 мин для получения сыворотки. Содержание sRANKL (пг/мл, Biomedica, Austria), BMP-2 (пг/мл, Ray Bio, USA), а также цитокинов – IL1 $\beta$  (пг/мл), TNF $\alpha$  (пг/мл) и IL4 (пг/мл) (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, РФ) определяли с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа в соответствии с указаниями к их использованию.

Результаты исследования анализировали с помощью программного обеспечения AtteStat, выполненного как надстройка Microsoft Excel. Полученные данные обрабатывали с помощью методов непараметрической статистики с использованием критерия Манна-Уитни, используемого для оцен-

ки различий двух независимых выборок. Сопоставительный анализ статистически значимых показателей проводили с помощью определения R-коэффициента корреляционных рангов Спирмена, причем значения  $R < 0,3$  свидетельствовали о слабой связи изученных признаков, значения  $R > 0,3 < 0,7$  – о средней связи и  $> 0,7$  – о высокой связи. Статистическая значимость – при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Исходя из полученных нами результатов сопоставительного анализа уровней показателей состояния метаболизма костной ткани и цитокинов в сыворотке крови у пациентов 1-й группы через 1 и 12 мес. после операции мы обнаружили ряд корреляционных взаимосвязей (табл. 1).

Таблица 1

#### *Корреляционный анализ показателей метаболизма костной ткани и цитокинов у больных с асептической нестабильностью эндопротеза после первичной артропластики коленного сустава*

Показатели	sRANKL	BMP-2	IL1 $\beta$	TNF $\alpha$	IL4
<b>1 мес. после операции</b>					
sRANKL		R=0,44 p=0,031	R= 0,29 p=0,178	R=0,52 p=0,009	R=0,40 p= 0,051
BMP-2	R=0,44 p=0,031		R= 0,02 p=0,920	R=0,11 p=0,606	R=-0,04 p=0,843
IL1 $\beta$	R=0,29 p=0,175	R=0,02 p=0,924		R=0,05 p=0,811	R=0,32 p=0,116
TNF $\alpha$	R=0,52 p=0,009	R=0,11 p=0,606	R=0,05 p=0,811		R=0,07 p=0,730
IL4	R=0,40 p=0,052	R=-0,04 p=0,843	R=0,32 p=0,116	R=0,07 p=0,730	
<b>12 мес. после операции</b>					
sRANKL		R=0,51 p= 0,011	R= -0,09 p=0,648	R=0,42 p=0,041	R=0,29 p=0,169
BMP-2	R=0,51 p=0,011		R= -0,10 p=0,639	R=0,19 p=0,352	R=0,05 p=0,832
IL1 $\beta$	R= -0,09 p=0,648	R=-0,10 p=0,639		R=0,17 p=0,429	R=-0,28 p=0,191
TNF $\alpha$	R=0,42 p=0,041	R=0,19 p=0,352	R=0,17 p=0,429		R=0,06 p=0,768
IL4	R=0,29 p= 0,169	R=0,05 p=0,832	R=-0,28 p=0,191	R=0,06 p=0,768	

*Примечание:* R – коэффициент корреляции рангов Спирмена, p – показатель статистической значимости

Так, через 1 мес. после операции обнаружены статистически достоверные положительные умеренные связи между уровнем sRANKL и концентрациями BMP-2, TNF $\alpha$  и IL4. Не обнаружено достоверной разницы уровня IL1 $\beta$  со всеми другими изученными показателями. Положительная связь средней силы sRANKL с BMP-2 свидетельствует об интенсификации резорбции кости и ее образования как реакция организма на хирургическое вмешательство,

что первоначально проявляется усилением остеолита [1]. Положительные взаимосвязи sRANKL с TNF $\alpha$  и с IL4, вероятно, связаны с цитокиновой регуляцией резорбтивной активности костной ткани в околопротезной ткани на фоне интенсификации синтеза противовоспалительного звена гуморального иммунитета, что согласуется с данными литературы [8,9]. Через 12 мес. после операции в этой же группе больных сохранялись положительные взаимосвязи умерен-

ной силы уровня sRANKL с концентрациями BMP-2 и с TNF $\alpha$ , однако не обнаружались статистически достоверные связи с другими изученными показателями, что свидетельствуют об усилении созревания и дифференцировки остеокластов [10].

При сравнительной оценке взаимо-

связи исследуемых параметров во 2-й группе больных через 1 и 12 мес. после операции обнаружено, что наличие инфекционно-воспалительных осложнений приводит к изменению направленности связей и возникновению достоверного изменения целого ряда взаимосвязей (табл. 2).

Таблица 2

**Корреляционный анализ показателей метаболизма костной ткани и цитокинов у пациентов с имплантат-ассоциированным воспалением после первичной артропластики коленного сустава**

Показатели	sRANKL	BMP-2	IL1 $\beta$	TNF $\alpha$	IL4
<b>1 мес. после операции</b>					
sRANKL		R=-0,41 p=0,051	R=0,12 p=0,583	R=-0,39 p=0,051	R=-0,14 p=0,513
BMP-2	R=-0,41 p=0,051		R=-0,22 p=0,292	R=0,23 p=0,272	R=-0,10 p=0,63
IL1 $\beta$	R=0,12 p=0,584	R=-0,22 p=0,294		R=-0,03 p=0,863	R=0,32 p=0,117
TNF $\alpha$	R=-0,39 p=0,052	R=0,22 p=0,302	R=-0,03 p=0,864		R=0,11 p=0,623
IL4	R=-0,14 p=0,513	R=-0,10 p=0,63	R=0,33 p=0,117	R=0,11 p=0,624	
<b>12 мес. после операции</b>					
sRANKL		R=-0,40 p=0,052	R=0,45 p=0,022	R=0,35 p=0,054	R=0,55 p=0,005
BMP-2	R=-0,40 p=0,052		R=-0,41 p=0,044	R=0,24 p=0,251	R=-0,36 p=0,082
IL1 $\beta$	R=0,45 p=0,022	R=-0,41 p=0,043		R=-0,12 p=0,561	R=0,59 p=0,002
TNF $\alpha$	R=0,35 p=0,054	R=0,24 p=0,251	R=-0,12 p=0,561		R=-0,07 p=0,743
IL4	R=0,55 p=0,005	R=-0,36 p=0,082	R=0,59 p=0,002	R=-0,07 p=0,742	

*Примечание:* R – коэффициент корреляции рангов Спирмена, p – показатель статистической значимости

Так, через 1 мес. после операции отмечается появление статистически достоверных отрицательных связей умеренной силы содержания sRANKL с уровнями BMP-2 и TNF $\alpha$ . Помимо вышеописанных связей не обнаружено достоверной связи с IL1 $\beta$  и IL4, а также статистически достоверных взаимосвязей между уровнями изученных цитокинов. В условиях имплантат-ассоциированного воспаления резко ухудшается состояние метаболического гомеостаза кости, окружающей эн-

допротез. Бактериальный токсин участвует в активации сывороточного остеокластогенного фактора (TNF $\alpha$ ), вызывающего катаболизм костной ткани и препятствующего ее восстановлению [11]. Через 12 мес. после эндопротезирования коленного сустава в этой же группе больных помимо сохранения отрицательной связи умеренной силы sRANKL с BMP-2, возникли умеренные положительные корреляционные связи sRANKL с IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$  и с IL4. Условием для формирования дисбаланса

метаболических процессов костной ткани является нарушение иммунных механизмов в очаге хронического биопленочного воспаления с активацией прорезорбтивных цитокинов на фоне интенсификации синтеза ИЛ4 [12]. Дополнительно к вышеприведенной связи BMP-2 с sRANKL следует указать, что возникла умеренная отрицательная связь BMP-2 с ИЛ1 $\beta$ . В послеоперационном периоде чрезмерная продукция ИЛ1 $\beta$  стимулирует выработку sRANKL, что вызывает значительную потерю костной массы. Наши данные согласуются с данными отечественных авторов о роли цитокинов в регуляции метаболизма костной ткани [13]. Положительная связь уровня

ИЛ1 $\beta$  с содержанием ИЛ4 также подтверждает факт цитокиновой регуляции воспалительного ответа, подавляющий остеогенез. Содержание ИЛ4 не обнаружило достоверной связи с уровнями остальных изученных показателей.

### Заключение

Зарегистрировано, что нарушение метаболических процессов костной ткани, окружающей имплантат, с преобладанием провоспалительных цитокинов, активирующих остеокластогенез, могут являться патогенетическими факторами формирования нестабильности эндопротеза у пациентов после первичной артропластики коленного сустава.

### Литература

1. Сагаловски С., Шенерт М. Клеточно-молекулярные механизмы развития асептической нестабильности эндопротеза сустава // Травма. 2012. Т. 13, №1. С. 153-160.
2. Тихилов Р.М., Шаповалов В.М. Руководство по эндопротезированию тазобедренного сустава. СПб.; 2008.
3. Науменко З.С., Чепелева М.В., Годовых М.В. Цитокины и микробиоценоз в прогнозировании течения послеоперационного периода у пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава после удаления инфицированного эндопротеза // Новости хирургии. 2017. Т. 25, №6. С. 605-612. doi:10.18484/2305-0047.2017.6.605
4. Смирнов А.В., Румянцев А.Ш. Строение и функции костной ткани в норме и при патологии. Сообщение II // Нефрология. 2015. Т. 19, №1. С. 8-17.
5. Нигматуллин Р.Т., Щербаков Д.А., Мусина Л.М., и др. Некоторые аспекты применения костных и хрящевых аллотрансплантатов // Медицинский вестник Башкортостана. 2012. Т. 7, №4. С. 78-83.
6. Дмитриева Л.А., Лебедев В.Ф., Коршунова Е.Ю. Осложнения при эндопротезировании тазобедренного сустава и способы их прогнозирования (обзор литературы) // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2013. №2-1 (90). С. 153-158.
7. Рожнова О.М., Прохоренко В.М., Садовой М.А., и др. Патогенетические факторы формирования асептической нестабильности эндопротезов суставов (обзор литературы) // Сибирский научный медицинский журнал. 2015. Т. 35, №5. С. 84-89.
8. Mertens M.T., Singh J.A. Biomarkers in Arthroplasty: A Systematic Review // The Open Orthopaedics

Journal. 2011. Vol. 5. P. 92-105. doi:10.2174/1874325001105010092

9. Гладкова Е.В., Карякина Е.В., Царева Е.Е., и др. Особенности ремоделирования костной и хрящевой ткани у пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава // Саратовский научно-медицинский журнал. 2017. Т. 13, №3. С. 723-727.
10. Чепелева М.В., Чегуров О.К., Кузнецова Е.И., и др. Показатели иммунитета у пациентов с асептической нестабильностью коленного сустава // Клиническая лабораторная диагностика. 2014. № 8. С.18-21.
11. Amarasekara D.S., Yu J., Rho J. Bone Loss Triggered by the Cytokine Network in Inflammatory Autoimmune Diseases // Journal of Immunology Research. 2015. Vol. 2015. P. 832127. doi:10.1155/2015/832127
12. Чеботарь И.В. Механизмы антибиопленочного иммунитета // Вестник РАМН. 2012. №2. С. 22-29.
13. Рожнова О.М., Фаламеева О.В., Садовой М.А. Патопфизиология костной ткани при остеопорозе (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. №9. С. 666-669.

### References

1. Sagalovsky S., Schönert M. Cellular and Molecular Mechanisms of Development of Aseptic Instability of Hip Implant. *Trauma*. 2012;13(1):153-60. (In Russ).
2. Tikhilov RM, Shapovalov VM. *Rukovodstvo po endoprotezirovaniyu tazobedrennogo sustava*. Sankt-Peterburg; 2008.
3. Naumenko ZS, Chepeleva MV, Godovykh NV. Cytokines and microbiocenosis in predicting the postoperative period course in patients with periprosthetic infection of the hip joint after removal of the infected

- implant. *Novosti Khirurgii*. 2017; 25(6):605-12. doi:10.18484/2305-0047. 2017.6.605 (In Russ).
4. Smirnov AV, Romyantsev ASH. Bone tissue function and structure under normal and pathological condition. Message II. *Nephrology*. 2015;19(1):8-17. (In Russ).
  5. Nigmatullin RT, Shcherbakov DA, Musina LM, et al. Some aspects of clinical use of bone and cartilage allografts. *Bashkortostan Medical Journal*. 2012;7(4):78-83. (In Russ).
  6. Dmitriyeva LA, Lebedev VF, Korshunova EYu. Oslozhneniya pri endoprotezirovaniy tazobedrennogo sustava i sposoby ikh prognozirovaniya (obzor literatury). *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2013;2-1(90):153-8. (In Russ).
  7. Rozhnova OM, Prokhorenko VM, Sadovoy MA, et al. Pathogenic factors of aseptic loosening of joint implants (review). *Siberian Medical Journal*. 2015; 35(5):84-9. (In Russ).
  8. Mertens MT, Singh JA. Biomarkers in Arthroplasty: A Systematic Review. *The Open Orthopaedics Journal*. 2011;5:92-105. doi:10.2174/1874325001105010092
  9. Gladkova EV, Karyakina EV, Tsareva EE, et al. The peculiarities of bone and cartilage tissue remodeling in patients after hip joint replacement. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2017;13(3):723-7. (In Russ).
  10. Срепелева MV, Спегуров ОК, Кuzнецова EI, et al. Parameters of immunity in patients with aseptic instability of knee joints. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2014;8:18-21. (In Russ).
  11. Amarasekara DS, Yu J, Rho J. Bone Loss Triggered by the Cytokine Network in Inflammatory Autoimmune Diseases. *Journal of Immunology Research*. 2015;2015:832127. doi.org/10.1155/2015/832127
  12. Chebotar IV. Mechanisms of antibiofilm immunity. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;(2):22-9. (In Russ).
  13. Rozhnova OM, Falameeva OV, Sadovoy MA. Pathophysiology of bone tissue in osteoporosis (review). *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015;(9):666-9. (In Russ).

#### Дополнительная информация [Additional Info]

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках инициативного плана, регистрационный номер АААА-А18-118011790046-8. [Financing of study. The study is performed as a part of the initiative plan, Registration № АААА-А18-118011790046-8.]

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи. [Conflict of interest. The authors declare no actual and potential conflict of interests which should be stated in connection with publication of the article.]

**Участие авторов.** Галашина Е.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста, Ульянов В.Ю. – редактирование, Gladkova E.B. – сбор и обработка материала, написание текста, Шпиняк С.П. – сбор и обработка материала, статистическая обработка, Bondarenko A.S. – дизайн исследования, сбор и обработка материала. [Participation of authors. E.A. Galashina – concept and design of the study, copywriting, V.Yu. Ulyanov – editing, E.V. Gladkova – data acquisition and processing, copywriting, S.P. Shpinyak – data acquisition and processing, statistical processing, A.S. Bondarenko – study design, data acquisition and processing.]

#### Информация об авторах [Authors Info]

\*Галашина Елена Анатольевна – к.б.н., м.н.с. отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия. [Elena A. Galashina – PhD in Biological Sciences, Junior Researcher of the Department of Fundamental, Clinical and Experimental Researches, Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia.]  
SPIN: 4016-0672, ORCID ID: 0000-0001-6209-9120, Researcher ID: V-9086-2017. E-mail: koniuchienko1983@mail.ru

Ульянов Владимир Юрьевич – д.м.н., зам. директора по научной и инновационной деятельности, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России; профессор кафедры хирургических болезней, Саратовский медицинский университет «РЕАВИЗ», Саратов, Россия. [Vladimir Yu. Ulyanov – MD, PhD, Deputy Director for Science and Innovations, Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; Professor of the Department of Surgical Diseases, Saratov Medical University REAZIV, Saratov, Russia.]  
SPIN: 8280-3339, ORCID ID: 0000-0002-9466-8348, Researcher ID: A-4073-2014.

Гладкова Екатерина Вячеславовна – к.б.н., начальник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия. [Ekaterina V. Gladkova – PhD in Biological Sciences, Head of the Department of Fundamental, Clinical and Experimental Researches, Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia.]  
SPIN: 3837-3244, ORCID ID: 0000-0002-6207-2275, Researcher ID: V-9077-2017.

**Шпinyaк Сергей Петрович** – к.м.н., м.н.с. отдела инновационных проектов в травматологии и ортопедии, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия. [**Sergey P. Shpinyak** – MD, PhD, Junior Researcher of the Department of Innovative Projects for Traumatology and Orthopedics, Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia.]  
SPIN: 6540-1764, ORCID ID: 0000-0002-0345-6287, Researcher ID: A-8021-2018.

**Бондаренко Александр Сергеевич** – зам. декана лечебного факультета и факультета клинической психологии, ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия. [**Aleksandr S. Bondarenko** – Deputy Dean of the General Medicine and Clinical Psychology Departments, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia.]  
SPIN: 6719-4520, ORCID ID: 0000-0001-6345-1851.

**Цитировать:** Галашина Е.А., Ульянов В.Ю., Гладкова Е.В., Шпinyaк С.П., Бондаренко А.С. Сопоставительный анализ изменений состояния метаболизма костной ткани и цитокинового профиля у пациентов с нестабильностью эндопротеза после первичной артропластики коленного сустава // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2020. Т. 28, №1. С. 5-12. doi:10.23888/PAVLOVJ20202815-12

**To cite this article:** Galashina EA, Ulyanov VYu, Gladkova EV, Shpinyak SP, Bondarenko AS. Comparative analysis of the change of bone tissue metabolism condition and cytokine profiles in patients with endoprosthesis instability after primary knee arthroplasty. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020;28(1):5-12. doi:10.23888/PAVLOVJ20202815-12

**Поступила/Received:** 08.07.2019  
**Принята в печать/Accepted:** 31.03.2020