

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ТРОМБОФИЛИИ И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ РАЗНЫХ ФЕНОТИПОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ

Татьяна Юрьевна ПОЛЯНСКАЯ, Ирина Серафимовна ФЕВРАЛЕВА,  
Евгений Евгеньевич КАРПОВ, Надежда Викторовна САДЫКОВА,  
Магомед Султанович САМПИЕВ, Георгий Владимирович МИШИН,  
Александр Викторович ГОЛОБОКОВ, Дмитрий Юрьевич ПЕТРОВСКИЙ,  
Анастасия Александровна КОРОЛЕВА, Геннадий Мартинович ГАЛСТЯН,  
Андрей Борисович СУДАРИКОВ, Владимир Юрьевич ЗОРЕНКО

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии Минздрава России  
125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, 4

**Цель** – исследовать у больных гемофилией наличие генетических маркеров тромбофилии, которые могут повлиять на течение заболевания и способствовать тромботическим осложнениям. **Материал и методы.** В исследование вошли 96 больных с тяжелой формой гемофилии: 75 (78,1 %) человек – с гемофилией А, 16 (16,7 %) – с гемофилией В, 5 (5,2 %) – с ингибиторной формой. Средний возраст пациентов составил 39,6 года. Всем больным по поводу тяжелой гемофилической артропатии выполнено оперативное вмешательство в объеме эндопротезирования коленного или тазобедренного сустава, а также исследование на наличие полиморфизма генов тромбофилии. **Результаты.** У 93 больных присутствовала либо гетерозиготная, либо гомозиготная форма полиморфизма маркеров тромбофилии. У 15 (15,6 %) пациентов выявлен полиморфизм одного из маркеров, у 78 (81,3 %) – сочетание нескольких маркеров. У пациентов с гемофилией В гомозиготные мутации в гене метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* (A1298C и C677T) встречались более чем в 2 раза чаще, чем у лиц с гемофилией А. Частота встречаемости полиморфизма генов фактора V (G1691A), *MTHFR* (C677T) и ингибитора активации плазминогена первого типа в исследуемой группе больных гемофилией выше, чем в общей российской популяции. **Заключение.** Выявленная высокая частота полиморфизмов генов тромбофилии и их сочетание в исследованной группе больных гемофилией могут оказывать влияние на клиническое течение заболевания и приводить к тромботическим осложнениям.

**Ключевые слова:** гемофилия, фенотипы гемофилии, полиморфизм генов тромбофилии.

**Полянская Т.Ю.** – к.м.н., старший научный сотрудник, врач-травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения, e-mail: polyan.tatyana@mail.ru, polyantat@rambler.ru, SPIN-код: 2780-8122, <http://orcid.org/0000-0002-4143-3094>

**Февралева И.С.** – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии, e-mail: irina\_fevraleva@mail.ru, SPIN-код: 5695-2088

**Карпов Е.Е.** – врач-травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения, e-mail: karпов.evg@mail.ru, SPIN-код: 5476-6219, <http://orcid.org/0000-0003-1464-8652>

**Садыкова Н.В.** – врач-травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения, e-mail: v.nadenka12@mail.ru, SPIN-код: 5051-8628, <http://orcid.org/0000-0001-7140-2152>

**Сампиев М.С.** – врач-травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения, e-mail: DoctorSampiev@mail.ru, SPIN-код: 1618-2097, <http://orcid.org/0000-0001-9285-5206>

**Мишин Г.В.** – врач-травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения, e-mail: georgiy-mishin@yandex.ru, SPIN-код: 4298-5538, <http://orcid.org/0000-0001-5111-0881>

**Голобоков А.В.** – врач-травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения, e-mail: golobokov\_aleks@mail.ru, SPIN-код: 1393-6761, <http://orcid.org/0000-0002-2962-1455>

**Петровский Д.Ю.** – врач-травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения, e-mail: d.petrovskii@yandex.ru, SPIN-код: 3147-1473, <http://orcid.org/0000-0002-5361-4765>

**Королева А.А.** – врач-ординатор-травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения, e-mail: nastena\_19-88@mail.ru

**Галстян Г.М.** – д.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии, e-mail: gengalst@gmail.com, SPIN-код: 5861-0842, <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

**Судариков А.Б.** – д.б.н., зав. лабораторией молекулярной гематологии, e-mail: dusha@blood.ru, SPIN-код: 5740-2937, <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

**Зоренко В.Ю.** – д.м.н., врач-травматолог-ортопед, зав. травматолого-ортопедическим отделением, e-mail: v.zorenko@mail.ru, SPIN-код: 4047-5400, <http://orcid.org/0000-0002-2049-850X>

Гемофилия – редкое врожденное, сцепленное с X-хромосомой заболевание, характеризующееся повышенной кровоточивостью, вызванной дефицитом фактора VIII (гемофилия А) или фактора IX (гемофилия В). Специфической особенностью гемофилии является поражение опорно-двигательного аппарата вследствие повторных геморрагий [1]. Интенсивность и частота геморрагического синдрома у больных с одной и той же формой гемофилии часто варьируют. До настоящего времени нет убедительных данных, объясняющих разное клиническое течение при одной и той же тяжести гемофилии. У 44 % пациентов с тяжелой формой заболевания первые эпизоды кровотечений происходят на первом году жизни, в то время как у остальных кровотечения возникают после года и до 4 лет [16, 18]. В литературе имеются сведения, что у 45 % больных гемофилией с одинаковым исходным уровнем активности фактора VIII частота внутрисуставных кровоизлияний в 2 раза реже, чем у остальных 55 % пациентов [17]. Французские ученые приводят данные, что у 9 % молодых взрослых пациентов с тяжелой формой гемофилии, которым проводится гемостатическая терапия только по требованию, не было каких-либо внутрисуставных кровотечений [14]. На фенотип заболевания может влиять наличие генетических факторов тромбофилии, снижая частоту спонтанных кровотечений [8, 10, 13, 15].

В настоящее время продолжительность жизни больных гемофилией практически не отличается от таковой в общей популяции [9]. У пациентов появились сопутствующие заболевания, которые сами по себе могут вызвать тромботические осложнения (атеросклероз, гипертоническая болезнь, аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, сахарный диабет и другие), а при наличии факторов тромбофилии риски тромбозов значительно возрастают. Больным гемофилией в настоящее время проводят любые хирургические вмешательства, в том числе и большие ортопедические, такие как эндопротезирование суставов, которые повышают риск развития тромбозов. Сообщения о возникновении тромбозов у больных гемофилией появляются все чаще [2, 11, 12].

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование вошло 96 больных с тяжелой формой гемофилии, которые находились на стационарном лечении в отделении реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией Национального медицинского исследовательского центра гема-

тологии. Всем пациентам по поводу гемофилической артропатии выполнено оперативное вмешательство в объеме эндопротезирования коленного или тазобедренного сустава. Из 96 пациентов у 75 (78,1 %) была гемофилия А, у 16 (16,7 %) – гемофилия В и у 5 (5,2 %) – ингибиторная форма гемофилии. Пациенты были в возрасте от 23 до 68 лет, средний возраст 39,6 года. Всем больным проводилось стандартное предоперационное лабораторно-инструментальное исследование, принятое в Национальном медицинском исследовательском центре гематологии. Образцы ДНК крови пациентов с помощью мультиплексной аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени (AC-ПЦР-РВ) [5] были протестированы на наличие следующих генетических маркеров тромбофилии: полиморфизмы G1691A в гене *F5* (ген фактора свертывания V, FV), G20210A и T165M в гене *F2* (ген фактора свертывания II, FII), C677T и A1298C в гене *MTHFR* (ген метилентетрагидрофолатредуктазы), 4G/5G в гене ингибитора активации плазминогена первого типа (PAI-1).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Полиморфизм генов тромбофилии не был выявлен только у 3 (3,1 %) из 96 исследуемых пациентов. У остальных 93 больных присутствовала либо гетерозиготная, либо гомозиготная форма полиморфизма маркеров тромбофилии, у 15 (15,6 %) из них – полиморфизм одного из маркеров, у 78 (81,3 %) – сочетание нескольких. Полученные результаты представлены в табл. 1. У 12 (12,5 %) пациентов одновременно были гетерозиготные мутации C677T и A1298C в гене *MTHFR*. Среди пациентов с гемофилией В гомозиготные мутации в гене *MTHFR* встречались в пяти (31,25 %) случаях, что более чем в 2 раза чаще, чем у пациентов с гемофилией А (11 (14,7 %) человек) (см. табл. 1). Два пациента (2,08 %) (один с гемофилией А и один с ингибиторной формой) были одновременно носителями гетерозиготного полиморфизма генов FV (G1691A) и FII (T165M), которые в комбинации являются высокими факторами риска развития тромботических осложнений. Ни у одного из больных не выявлено гомозиготного варианта по аллелю гена FV (G1691A) и протромбина FII (G20210A). Полученные данные мы сравнили с данными полиморфизма основных генов тромбофилии в общей российской популяции [4, 6, 20] (табл. 2). В группе обследованных больных гемофилией частота встречаемости полиморфизма генов тромбофилии, таких как кодирующих FV (G1691A), *MTHFR* (C677T) и PAI-1, несколько выше, чем в общей российской популяции.

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от наличия генетических маркеров тромбофилии, n (%)

Маркер		Гемофилия А	Гемофилия В	Ингибиторная гемофилия	Всего
FV (G1691A)	hom	0	0	0	0
	het	5 (6,7 %)	1 (6,25 %)	1 (20 %)	7 (7,29 %)
MTHFR (C677T)	hom	5 (6,7 %)	3 (18,75 %)	1 (20 %)	9 (9,38 %)
	het	29 (38,7 %)	5 (31,25 %)	2 (40 %)	36 (37,5 %)
MTHFR (A1298C)	hom	6 (8 %)	2 (12,5 %)	0	8 (8,33 %)
	het	33 (44 %)	5 (31,25 %)	1 (20 %)	39 (40,63 %)
FII (G20210A)	hom	0	0	0	0
	het	1 (1,3 %)	0	0	1 (1,04 %)
FII (T165M)	hom	6 (8 %)	0	0	6 (6,35 %)
	het	20 (26,67 %)	3 (18,75 %)	2 (40 %)	25 (20,04 %)
PAI-1	hom	27 (37,3 %)	6 (37,5 %)	1 (20 %)	34 (35,4 %)
	het	35 (46,7 %)	7 (43,75 %)	1 (20 %)	43 (44,79 %)

Примечание. hom – гомозиготные мутации, het – гетерозиготные мутации.

Таблица 2

Полиморфизм генетических маркеров тромбофилии у обследованных больных гемофилией и в общей популяции России

Маркер	В общей российской популяции, %	Обследованные больные гемофилией, %
FV (G1691A)	3,2–3,5	7,29
FII (G20210A)	1,74	1,04
MTHFR (C677T)	29–42	46,88
PAI-1	50–70	80,2

Необходимо отметить, что у одного пациента 60 лет с тяжелой формой гемофилии А и гетерозиготной мутацией гена *MTHFR* (C677T) после эндопротезирования коленного сустава в раннем послеоперационном периоде развился тромбоз подколенной и поверхностной бедренной вен. Гемостатическая терапия в послеоперационном периоде проводилась в стандартных режимах, фактор свертывания VIII поддерживался на уровне 90–100 %. После выявления тромбозов пациента вели в естественной гипокоагуляции, снизив дозы вводимого препарата фактора VIII, в крови его содержание поддерживалось на уровне 17–20 %. На 3-и сутки после снижения доз вводимого фактора отмечался регресс клинических проявлений тромбозов, в течение 7 дней наступила полная реканализация вен. Известно также, что у одного пациента 51 года с ингибиторной формой гемофилии и наличием сочетанного полиморфизма маркеров тромбофилии (гетерозигота FV (G1691A), гомозигота MTHFR (C677T) и гомозигота PAI-1) развился инфаркт миокарда, когда он находился дома. Гемостатическую терапию

больной проводил по требованию препаратом эптакон альфа активированный (rFVIIa); достоверных данных, когда и в каких дозах в условиях домашнего лечения он вводил препарат rFVIIa до развития острого инфаркта миокарда, нет.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В современной литературе широко обсуждается наличие разных фенотипов одной и той же формы гемофилии. По мнению одних авторов, наличие полиморфизма генов тромбофилии приводит к снижению частоты гемартрозов у больных гемофилией [14, 16–18]. Отмечено, что у больных с тяжелой формой гемофилии первый гемартроз в детском возрасте развивается значительно позже, чем у пациентов без вышеупомянутых маркеров. Однако данную точку зрения не разделяют исследователи, которые не нашли взаимосвязи между наличием полиморфизма генов тромбофилии и клинических проявлений у своих больных с тяжелой формой гемофилии [7, 8, 19].

В нашем исследовании трудно проследить взаимосвязь между наличием маркеров тромбофилии и клинической картиной, так как у всех пациентов были тяжелые артропатии, потребовавшие проведения эндопротезирования. Более того, все они стали получать заместительную гемостатическую терапию препаратами факторов свертывания крови только во взрослом состоянии. Отследить, в каком именно возрасте у обследованных произошло первое кровотечение, не представлялось возможным. Для того чтобы определить взаимосвязь между наличием полиморфизма маркеров тромбофилии и фенотипами гемофилии, необходимо более детальное исследование на большем количестве пациентов. Однако обращает на себя внимание наличие большого количества полиморфизмов генов тромбофилии в группе исследуемых пациентов, а также сочетание мутаций по нескольким аллелям, что может значительно усугублять тромбогенность. В современной литературе все чаще появляются сообщения о развитии венозных тромбозов у больных гемофилией, одним из предрасполагающих факторов которых является полиморфизм генов тромбофилии [2, 11, 12]. Интересно отметить, что частота встречаемости полиморфизма генов, кодирующих FV (G1691A), MTHFR (C677T) и PAI-1, в исследуемой группе больных гемофилией выше, чем в общей российской популяции, что согласуется с данными аналогичного исследования, проведенного в Алтайском крае на меньшем количестве пациентов [3]. Более того, у обследованных нами пациентов с гемофилией В частота встречаемости гомозиготного полиморфизма MTHFR (C677T) более чем в 2 раза выше, чем при гемофилии А. Таким образом, у пациентов с гемофилией В риск развития тромботических осложнений при хирургических вмешательствах, наличии сопутствующих заболеваний и критических состояниях выше, чем при гемофилии А. Не стоит забывать, что и у больных с ингибиторной формой гемофилии наличие полиморфных генов тромбофилии может привести к тромботическим осложнениям, особенно при применении больших доз препаратов с шунтирующими механизмами действия.

Данные о развившихся тромбозе и инфаркте миокарда у пациентов с тяжелой формой гемофилии и с ингибиторной формой свидетельствуют о том, что при наличии полиморфизма генов тромбофилии и провоцирующих факторов, таких как хирургические вмешательства, интенсивная гемостатическая терапия и сопутствующие заболевания, у больных гемофилией возрастает риск развития тромботических осложнений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлена высокая частота встречаемости полиморфизма генов тромбофилии и сочетание нескольких маркеров тромбофилии у больных гемофилией, что может оказывать влияние на клиническое течение заболевания и приводить к тромботическим осложнениям.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование, данные которого изложены в статье, выполнено в рамках оказания высокой технологичной помощи больным гемофилией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баркаган З.С. Введение в клиническую гемостазиологию. М.: Ньюдиамед-АО, 1998. 56 с.
2. Галстян Г.М., Полеводова О.А., Гавриш А.Ю., Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю., Самтиев М.С., Бирюкова Л.С., Модел С.В., Горгидзе Л.А., Савченко В.Г. Тромботические осложнения у больных гемофилией // Терапевт. арх. 2017. (7). 76–84.
3. Копылов А.Н., Елыкомов В.А., Гридчина А.В. Полиморфизмы генов системы гемостаза у больных гемофилией // Евраз. союз ученых. 2015. (4-7). 122–124.
4. Момот А.П., Ройтман Е.В., Елыкомов В.А., Свириш П.В., Ольховский И.А., Жарков П.А., Цыпкина Л.П., Кузнецов Н.Н., Сердюк Г.В., Федоров А.В., Филипенко М.Л., Боярских У.А., Плюшкин В.А., Шкрябунова В.В., Лобанов Ю.Ф. Протокол ведения Всероссийского регистра «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбозомболических осложнений в онтогенезе» // Тромбоз, гемостаз и реология. 2010. (3). 30–78.
5. Февралева И.С., Рисинская Н.В., Сударишников А.Б. Выявление основных маркеров тромбофилии в паре донор/реципиент при ТКМ // Вестн. гематологии. 2018. 14. (2). 49–50.
6. Фетисова И.Н., Добролюбов А.С., Лутин М.А., Поляков А.В. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека // Вестн. нов. мед. технологии. 2007. 10. (1). 91–96.
7. Ar M.C., Baykara O., Buyru A.N., Baslar Z. The impact of prothrombotic mutations on factor consumption in adult patients with severe hemophilia // Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2009. 15. (6). 660–665.

8. *Arbini A.A., Mannucci P.M., Bauer K.A.* Low prevalence of the factor V Leiden mutation among «severe» hemophiliacs with a «milder» bleeding diathesis // *Thromb. Haemost.* 1995. 74. 1255–1258.
9. *Dolan G.* The challenge of an ageing hemophilic population // *Haemophilia*. 2010. 16. 11–16.
10. *Escuriola E.C., Halimeh S., Kurnik K. et al.* Symptomatic onset of severe hemophilia A in childhood is dependent on the presence of prothrombotic risk factors // *Thromb. Haemost.* 2001. 85. 218–220.
11. *Hermans C.* Venous thromboembolic disease in patients with haemophilia // *Thromb. Res.* 2012. 130. (Suppl. 1). S50–S52.
12. *Kashyap R., Sharma L.M., Gupta S., Saxena R., Srivastava D.N.* Deep vein thrombosis in a patient with severe haemophilia A // *Haemophilia*. 2006. 12. 87–89.
13. *Lee D.H., Walker I.R., Teitel J., Poon M.C., Ritchie B., Akabutu J., Sinclair G.D., Pai M., Wu J.W., Reddy S., Carter C., Growe G., Lillicrap D., Lam M., Blajchman M.A.* Effect of the factor V Leiden mutation on the clinical expression of severe hemophilia A // *Thromb. Haemost.* 2000. 83. 387–391.
14. *Molho P., Rolland N., Lebrun T., Dirat G., Courpied J.P., Croughs T., Duprat I., Sultan Y.* Epidemiological survey of the orthopaedic status of severe haemophilia A and B patients in France // *Haemophilia*. 2000. 6. 23–32.
15. *Nichols W.C., Amano K., Cacheris P.M., Figueiredo M.S., Michaelides K., Schwaab R., Hoyer L., Kaufman R.J., Ginsburg D.* Moderation of hemophilia A phenotype by the factor V R506Q mutation // *Blood*. 1996. 88. 1183–1187.
16. *Pollmann H., Richter H., Ringkamp H., Jurgens H.* When are children diagnosed as having severe haemophilia and when do they start to bleed? A 10-year single-centre PUP study // *Eur. J. Pediatr.* 1999. 158. (Suppl. 3). S166–S170.
17. *Rainsford S.G., Hall A.* A three-year study of adolescent boys suffering from haemophilia and allied disorders // *Br. J. Haematol.* 1973. 24. (5). 539–551.
18. *Ramgren O.* Haemophilia in Sweden. III. Symptomatology, with special reference to differences between haemophilia A and B // *Acta Med. Scand.* 1962. 171. 237–242.
19. *Tuten H., Cam H., Ozdemir N., Bezgal F., Buyru N., Zulfikar B., Celkan T.* Effect of prothrombotic mutations on factor consumption in children with hemophilia // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2013. 19. (4). 445–448.
20. *Zoller B., Garcia F.P., Hillarp A., Dahlback B.* Thrombophilia as a multigenic disease // *Haematologica*. 1999. 84. 59–70.

## POLYMORPHISM OF THROMBOPHILIA GENES AND THEIR ROLE IN DEVELOPMENT OF DIFFERENT DISEASE PHENOTYPES AND THROMBOTIC COMPLICATIONS IN HEMOPHILIA PATIENTS

Tatyana Yuryevna POLYANSKAYA, Irina Serafimovna FEVRALEVA,  
Evgeniy Evgenyevich KARPOV, Nadezhda Viktorovna SADYKOVA,  
Magomet Sultanovich SAMPIEV, Georgiy Vladimirovich MISHIN,  
Aleksandr Viktorovich GOLOBOKOV, Dmitriy Yuryevich PETROVSKIY,  
Anastasiya Aleksandrovna KOROLEVA, Gennadiy Martinovich GALSTYAN,  
Andrey Borisovich SUDARIKOV, Vladimir Yuryevich ZORENKO

National Research Center for Hematology of Minzdrav of Russia  
125167, Moscow, Novyy Zhykovsky dr., 4

---

**Objective** was to study genetic markers of thrombophilia in patients with hemophilia, which can affect the course of the disease and contribute to thrombotic complications. **Material and methods.** The study included 96 patients with severe hemophilia: 75 (78.1 %) – hemophilia A, 16 (16.7 %) – hemophilia B, 5 (5.2 %) – hemophilia with inhibitor form. All patients were with severe hemophilic arthropathy and underwent knee or hip replacement. The average age of patients was 39.6 years. All patients were examined for markers of thrombophilia. **Results.** Ninety three patients had either a heterozygous or homozygous form of thrombophilia marker polymorphism. One of thrombophilia markers was present in 15 (15.6 %) patients and in 78 (81.3 %) there was a combination of several markers. In patients with hemophilia B homozygous mutations in the *MTHFR* gene (A1298C and C677T) were more than 2 times more frequent than in patients with hemophilia A. **Conclusion.** The frequency of occurrence of polymorphism of FV (G1691A), *MTHFR* (C677T) and PAI-1 in the studied group of patients with hemophilia is higher than in the general Russian population.

---

**Key words:** hemophilia, hemophilia phenotypes, thrombophilia gene polymorphism.

*Polyanskaya T.Yu.* – candidate of medical sciences, senior researcher, orthopedic surgeon of department of traumatology and orthopedics, e-mail: polyan.tatyana@mail.ru or polyantat@rambler.ru

*Fevraleva I.S.* – candidate of biological sciences, senior researcher of laboratory of molecular hematology, e-mail: irina\_fevraleva@mail.ru

*Karpov E.E.* – orthopedic surgeon of department of traumatology and orthopedics, e-mail: karpov.evg@mail.ru

*Sadykova N.V.* – orthopedic surgeon of department of traumatology and orthopedics, e-mail: v.nadenka12@mail.ru

*Sampiev M.S.* – orthopedic surgeon of department of traumatology and orthopedics, e-mail: DoctorSampiev@mail.ru

*Mishin G.V.* – orthopedic surgeon of department of traumatology and orthopedics, e-mail: georgiy-mishin@yandex.ru

*Golobokov A.V.* – orthopedic surgeon of department of traumatology and orthopedics, e-mail: golobokov\_aleks@mail.ru

*Petrovskiy D.Yu.* – orthopedic surgeon of department of traumatology and orthopedics, e-mail: d.petrovskii@yandex.ru

*Koroleva A.A.* – medical doctor of department of traumatology and orthopedics, e-mail: nastena\_19-88@mail.ru

*Galstyan G.M.* – doctor of medical sciences, anesthesiologist-resuscitator, head of the department of resuscitation and anesthesiology, e-mail: gengalst@gmail.com

*Sudarikov A.B.* – doctor of biological sciences, head of laboratory of molecular hematology, e-mail: dusha@blood.ru

*Zorenko V.Yu.* – doctor of medical sciences, orthopedic surgeon, head of department of traumatology and orthopedics, e-mail: v.zorenko@mail.ru