

УДК 617.3

© Кавалерский Г. М., Кавалерский М. Г., Дугина Ю. Л., Рукин Я. А., 2018

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ВНУТРИСУСТАВНЫХ ПРОТЕЗОВ НА ОСНОВЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Г.М. КАВАЛЕРСКИЙ^{1,a}, М.Г. КАВАЛЕРСКИЙ^{2,b}, Ю.Л. ДУГИНА^{3,c}, Я.А. РУКИН^{1,d}¹Кафедра травматологии, ортопедии и хирургии катастроф, ФGAOU ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, 119991, Россия²ООО «Ингал», Москва 127051, Россия³AG Oncon, LLC, 1209 Orange Street Wilmington, DE 19801

Резюме:

Введение: остеоартроз различной этиологии является наиболее распространенным заболеванием суставов, поражающим более 80% людей старше 55 лет. Приоритетным методом лечения остеоартроза считается использование «заместительных» внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты. В мировой практике используют протезы суставной жидкости, содержащие гиалуроновую кислоту различной молекулярной массы, структуры и концентрации.

Цель исследования: изучить и сравнить вязко-эластичные свойства различных препаратов гиалуроновой кислоты, доступных к коммерческому использованию.

Материалы и методы: исследование препаратов гиалуроновой кислоты включало измерение показателей динамической вязкости и вязко-эластических свойств (модуля упругости G' и модуля потерь G''). Динамическую вязкость измеряли методом ротационной вискозиметрии с использованием циркуляционного термостата.

Результаты и их обсуждение: результаты оценки реологических свойств исследуемых образцов показали, что ряд имплантов имеет неоднородные вязкоупругие характеристики. Оптимальным набором характеристик, позволяющим их эффективно использовать для внутрисуставного введения в качестве средств лечения воспалительно-дегенеративных заболеваний суставов обладают препараты Рипарт, Рипарт Лонг (Ингал, Россия) и Гиалурон Гексал (Lifecor Biomedical, США).

Ключевые слова: остеоартроз, гиалуроновая кислота, реологические свойства, внутрисуставные инъекции.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE RHEOLOGICAL PROPERTIES OF INTRA-ARTICULAR PROSTHESES BASED ON HYALURONIC ACID.

KAVALERSKY G.^{1,a}, KAVALERSKY M.^{2,b}, DUGINA YU.^{3,c}, RUKIN YA.^{1,d}¹Department of Trauma, Orthopaedics and Disaster Surgery, Sechenov University, Moscow, 119991, Russia²ООО "Ingal", 28-1, Cvetnoy Bulvar, 127051, Moscow, Russia³AG Oncon, LLC, 1209 Orange Street Wilmington, DE 19801

Summary:

Introduction: Osteoarthritis is the most common joint disease affecting more than 80 % people older than 55 years. The priority treatment method of osteoarthritis is the use of intraarticular injections of the hyaluronic acid. Many hyaluronic acid preparations with different molecular weight, structure and concentration are used in the world practice

The purpose of the study was to study and compare the visco-elastic properties of various hyaluronic acid preparations available for commercial use.

Materials and methods: the study of hyaluronic acid preparations included the measurement of dynamic viscosity and visco-elastic properties (elastic modulus G' and loss modulus G''). The dynamic viscosity was measured by rotational viscosimetry using a circulation thermostat.

Results and discussion: The results of evaluating the rheological properties of the test samples showed that some implants have inhomogeneous viscoelastic characteristics. Ripart, Ripart Long (Ingal, Russia) and Hyaluron Hexal (USA) possess the optimal set of characteristics that allow them to be used effectively in the form of intra-articular injections for the treatment of inflammatory-degenerative joint diseases.

Key words: osteoarthritis, hyaluronic acid, rheological properties, intraarticular injections.

^a E-mail: gkavalerskiy@mail.ru^b E-mail: kavalerskiy@ingal-med.ru^c E-mail: dugina@nativa.pro^d E-mail: yar.rukin@gmail.com

Введение

Более чем у 80% населения земного шара в возрасте старше 55 лет в суставах наблюдаются признаки тех или иных дегенеративных, воспалительных и/или дистрофических изменений. Ведущей патологией при дегенеративно-дистрофическом поражении сустава является остеоартроз, который объединяет группу разнородных заболеваний различной этиологии. Патологический процесс при остеоартрозе затрагивает не только суставной хрящ, но и весь сустав, в том числе субхондральную кость, связки, капсулу, синовиальную оболочку и периартикулярные мышцы с последующим развитием дегенеративных изменений суставного хряща [1]. Заболевание носит возрастозависимый характер - у лиц старше 50 лет процент распространения заболевания составляет 27%, у лиц старше 60 лет - 97% [2], а после 75 лет - остеоартроз диагностируется практически у всего населения [3]. Согласно прогнозам, к 2020 году общая распространенность заболевания среди населения составит 57% [2].

Клиническая картина остеоартроза формируется следующими комплексами взаимозависимых симптомов: болевой синдром, скованность, крепитация, изменение внешнего вида сустава и вовлечение периартикулярных структур. Боль обычно обусловлена механическим воздействием - усиливается при нагрузке и уменьшается при устранении причины перегрузки. При вовлечении в воспалительно-дегенеративный процесс капсулы сустава наблюдается усиление болевой симптоматики вследствие ее растяжения. Также происходит нарушение конгруэнтности суставных поверхностей, что ведет к превращению артикулярной крепитации в грубый хруст, сопровождающийся усилением боли, тугой подвижности сустава. В результате непрерывного прогрессирования процесса может развиваться деформация суставов с последующим анкилозом, что приводит к значительному снижению качества жизни и инвалидизации [2].

Основные цели лечения остеоартроза сводятся к предотвращению прогрессирования дегенеративного процесса в суставе, уменьшению болевого синдрома и проявлений синовита и восстановлению функций сустава [2]. Различные суставы в течение жизни испытывают разную нагрузку, по этой причине наиболее часто встречаются поражения коленного и тазобедренного суставов. Поскольку поражение носит локальный характер, лечение данного заболевания требует применения средств местной терапии [4].

В качестве лечения остеоартроза распространено внутрисуставное введение различных препаратов [5, 6]. Приоритетным методом лечения воспалительно-дегенеративных заболеваний суставов считается использование «заместительных» внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты и ее производных. Гиалуроновая кислота является заменителем (протезом) суставной жидкости. Очевидно, что особую важность при таком использовании имеют вязко-эластичные характеристики гиалуроновой кислоты. Кроме того, гиалуроновая кислота влияет на функциональное состояние суставов посредством регуляции баланса анаболических и катаболических процессов в хряще [2]. Препараты гиалуроновой кислоты являются по сути хондропротекторами, которые снижают износ суставной поверхности и препятствуют повреждению хрящевого матрикса. К сожалению, часто существует необходимость повторного использования протезов синовиальной жидкости через определенные периоды времени, поэтому особое внимание ревматологи и хирурги уделяют препаратам пролонгированного действия.

Внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты с целью лечения остеоартроза применяют с 60-70-х годов прошлого века, и в настоящее время данный метод входит в руководства по лечению заболеваний суставов разных стран [7]. Имеются положительные результаты применения внутрисуставных инъекций ги-

алуроновой кислоты при остеоартрозе различных суставов, в том числе коленных, бедренных, плечевых [8; 9]. Синовиальная жидкость при остеоартрозе и других воспалительно-дегенеративных заболеваниях суставов характеризуется снижением концентрации и средней молекулярной массы гиалуроновой кислоты, что влияет на ее реологические, а, следовательно, и защитные свойства [10]. В 1 мл синовиальной жидкости здоровых добровольцев содержится 3-4 мг гиалуроновой кислоты [11]. Помимо гиалуроновой кислоты в синовиальной жидкости содержатся и другие вещества, например, гликопротеины, фосфолипиды, однако они не оказывают значимого влияния на ее реологические характеристики [12]. Поскольку именно гиалуроновая кислота определяет трибологические свойства синовиальной жидкости и обуславливает эффективную работу сустава, предотвращая стирание суставной поверхности, снижая силу трения и обеспечивая плавное движение всех элементов сустава, то ее использование в лечении воспалительных, дегенеративно-дистрофических и травматических заболеваний суставов является патогенетически оправданным.

Для наиболее эффективного и безопасного применения препаратов гиалуроновой кислоты в виде внутрисуставных инъекций при заболеваниях суставов предпочтительно использование препаратов с определенными физико-химическими характеристиками. С этой целью в мировой практике используют протезы суставной жидкости, содержащие гиалуроновую кислоту различной молекулярной массы, структуры и концентрации. Как следствие, количество инъекций на курс лечения также может варьировать [13].

Механические свойства водных растворов гиалуроновой кислоты связаны с ее молекулярной структурой. Чем ниже молекулярная масса при определенной концентрации и ниже концентрация при определенной молекулярной массе, тем ниже вязкость раствора. И, напротив, вязкость увеличивается при увеличении молекулярной длины гиалуроновой кислоты и отношения длины к диаметру. Более длинные и запутанные цепи усиливают упругие эффекты [14].

О вязко-эластичных свойствах препаратов гиалуроновой кислоты судят по двум основным параметрам: модулю упругости и модулю вязкости. Способность раствора гиалуроновой кислоты противостоять деформирующим силам и принимать первоначальную форму после прекращения их действия, количественно выражается как модуль упругости или модуль накопления (G'), а показатель устойчивости жидкости, подвергшейся деформации за счет натяжения или механического раздражения, характеристика текучести препарата, количественно выражается как модуль вязкости или модуль потерь (G''). Важной характеристикой препаратов гиалуроновой кислоты является значения модулей упругости G' и вязкости G'' в точке пересечения, перехода от вязкого поведения жидкости к упругому, по данному показателю судят об однородности состава и прогнозируют клинический эффект протеза. При патологии сустава снижаются эластические свойства синовиальной жидкости (снижается модуль упругости), поэтому пациенты могут хорошо переносить только небольшие нагрузки. Отмечается также повышение частоты при которой происходит пересечение кривых модуля упругости и модуля вязкости, то есть момента, когда свойства синовиальной жидкости изменяются с преимущественно вязких на преимущественно упругие.

В Российской Федерации в настоящий момент можно приобрести протезы синовиальной жидкости более 10 российских и зарубежных производителей. Самыми популярными медицинскими изделиями являются Ферматрон (Healtech, Великобритания) и Гиалуром (Rompharma, Румыния). Также хорошо известны препараты Синокрот (Австрия) и Остенил (Швейцария).

Материалы и методы

В эксперименте изучали вязко-эластичные свойства доступных к коммерческому приобретению медицинских изделий: Гиаларт (BiofarmItalia, Италия) 10 мг/мл, Остенил Мини (TRB Chemica, Германия) 10 мг/мл, Гиалурон Гексал (Lifecore Biomedical, США) 10 мг/мл, Гиалган Фидия (Fidia Farmaceutici S.p.A., Италия) 10 мг/мл, Дьюролан (Bioventus, США) 20 мг/мл, Синокрот Мини (Croma-Pharma, Австрия/Сотэкс, Россия), 10 мг/мл, Ферматрон (Hyaltech Ltd., Великобритания), 10 мг/мл, Рипарт 10 мг/мл и Рипарт Лонг 20 мг/мл. (Ингал, Россия).

Изучение реологических характеристик образцов гиалуроновой кислоты разных производителей включало измерение показателей динамической вязкости и вязко-эластических свойств (модуля упругости G' , и модуля потерь G'').

Динамическую вязкость измеряли методом ротационной вискозиметрии (Реометр Naake Mars 40, Thermo Fisher Scientific, США). Регистрацию динамической вязкости вели с использованием циркуляционного термостата Huber CC-202C (Huber, Германия) при температуре $20,0^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$; измерительной ячейки «конус-плоскость» (угол 1° , фактические значения диаметра конуса и плоскости – 35 мм); высоте зазора – 0,052 мм; градиенте скоростей сдвига – от 0,01 до 10 с-1; логарифмической прогрессии градиента скоростей сдвига; количестве измерений на декаду – 5; времени ожидания равновесия в точке измерения – 10 с.

Также определяли вязко-упругие характеристики образцов в следующих условиях: режим измерения – контролируемое напряжение сдвига (метод частотного сканирования с определением точки пересечения $G'G''$); измерительная ячейка «конус-плоскость» (угол 1° , фактические значения диаметра конуса и плоскости – 35 мм); температура термостата – $25,0^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$; высота зазора – 0,052 мм; градиент угловых скоростей – от 0,1 до 500 рад/с; логарифмическая прогрессия градиента угловых скоростей; количество измерений на декаду – 6; время ожидания равновесия в точке измерения – 10 с.

За значение динамической вязкости (η , Па·с) принимали величину, рассчитанную по формуле:

$$\eta = \frac{\tau}{D} = \frac{C \times \alpha}{D}, \text{ где}$$

C – постоянная ротора, Па/рад; α – относительный угол вращения, рад; D – скорость сдвига, с $^{-1}$.

Результаты и обсуждение

Известно, что синовиальная жидкость здоровых добровольцев характеризуется высоким модулем вязкости при малой нагрузке (~0,5 Hz) и высоким модулем упругости при большой нагрузке (~2,3-2,5 Hz) [12]. В модельных системах данные частоты отражают нагрузку на сустав при ходьбе и при беге. Оптимально, когда вязко-эластичные характеристики препаратов максимально приближены к вязкоупругим свойствам синовиальной жидкости. Необходимые характеристики для обеспечения такого рода свойств препаратов гиалуроновой кислоты – перекрест кривых модуля вязкости (G') и модуля упругости (G'') в диапазоне частоты нагрузки 0,5-2,5 Гц. При небольшой нагрузке (например, при ходьбе) или в покое важно, чтобы преобладала вязкость и происходило эффективное смазывание суставных поверхностей. При прыжках и беге введение таких протезов должно обеспечивать амортизацию и защиту сустава от повреждения (упругость преобладает над вязкостью).

Результаты оценки реологических свойств исследуемых образцов показали, что ряд имплантов имеет неоднородные вязкоупругие характеристики, что, вероятнее всего, обусловлено неоднородностью их состава (Таблица 1).

Таблица 1

Вязко-эластичные характеристики исследуемых препаратов

Препарат	Точка пересечения $G'G''$		Вязко-эластичные характеристики при 0,5 Гц, Па		Вязко-эластичные характеристики при 2,3 Гц, Па	
	f, Гц	$G'G''$	G'	G''	G'	G''
Гиаларт	9,03	3,89	0,003	0,259	0,096	1,202
Остенил Мини	3,4	25,22	5,045	10,19	19,55	21,98
Дьюролан	—*	—*	373,6	47,91	422,9	67,09
Гиалурон Гексал	1,26	26,5	13,39	18,48	39,30	32,42
Гиалган Фидия	15,9	10,7	0,017	0,4519	0,264	2,002
Синокрот Мини	9,4	26,5	1,144	4,643	7,509	14,01
Ферматрон	3,96	33,5	5,686	12,31	23,37	27,76
Рипарт	2,02	21,2	7,318	11,92	23,66	22,78
Рипарт Лонг	1,2	91,5	47,41	65,04	135,4	109,9

Примечание: * - отсутствие пересечения $G'G''$.

Так у медицинских изделий Гиаларт и Синокрот Мини переход $G'G''$ наблюдался практически при 10 Гц, а у препарата Гиалган Фидия даже превышал порог в 10 Гц. Дьюролан, при производстве которого была использована кросс-сшивка молекул гиалуроновой кислоты с целью улучшения его вязко-эластических свойств, напротив, продемонстрировал резкую потерю вязкости, что выразилось в отсутствии пересечения кривых модуля вязкости и модуля упругости. У препаратов Остенил Мини и Ферматрон точки пересечения $G'G''$ были зарегистрированы при частоте нагрузки 3,4 и 3,96 Гц соответственно, что выходит за пределы оптимального диапазона частот (0,5-2,5 Гц). У остальных исследуемых образцов переход от вязкости к упругости был отмечен в диапазоне частот от 0,5-2,5 Гц, что полностью соответствует требованиям, предъявляемым к заменителям суставной жидкости.

При сравнении образцов по параметру динамическая вязкость выявлено наличие первоначального плато на диаграмме зависимости динамической вязкости от скорости сдвига, при этом значения динамической вязкости на плато превышают 5 Па·с, а переход от вязкого к упругому течению (переход плато-склон) происходит при значениях скорости сдвига от 0,5 до 2,5 с-1 (Рисунок 1).

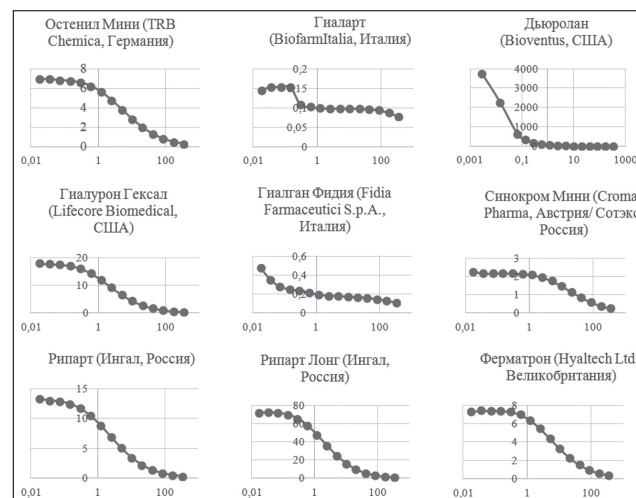


Рисунок 1. Зависимость динамической вязкости η (Па·с) от скорости сдвига $\dot{\gamma}$ (1/с) исследуемых препаратов (по оси абсцисс – скорость сдвига $\dot{\gamma}$ (1/с), по оси ординат – динамическая вязкость η (Па·с))

Анализ зависимости динамической вязкости от скорости сдвига выявил отклонения в данного параметра у медицинских изделий Гиаларт, Дьюролан, Гиалган Фидия и Синокрот мини. Графики зависимостей динамической вязкости от скорости сдвига остальных образцов имели характерный вид, что свидетельствует о наличии у данных препаратов гиалуроновой кислоты необходимых характеристик для их эффективного использования в качестве протезов синовиальной жидкости.

Изучение реологических свойств представленных образцов гиалуроновой кислоты показало, что медицинские изделия Рипарт, Рипапт Лонг (Ингал, Россия) и Гиалурон Гексал (Lifecor Biomedical, США) обладают оптимальным набором характеристик, позволяющим их эффективно использовать для внутрисуставного введения в качестве средств лечения воспалительно-дегенеративных заболеваний суставов. Необходимо отметить, что Остенил Мини (TRB Chemica, Германия) и Ферматрон (Hyaltech Ltd., Великобритания) также продемонстрировали неплохие результаты, хотя и несколько уступающие таковым вышеперечисленных медицинских изделий.

Таким образом, из представленных на рынке в России протезов гиалуроновой кислоты можно выделить Рипарт и его пролонгированную форму Рипапт Лонг, производимые Российской компанией Ингал, а также Гиалурон Гексал компании Lifecor Biomedical (США) - как наиболее соответствующие требованиям, предъявляемым к реологическим характеристикам препаратов-заменителей синовиальной жидкости.

Список литературы / References

1. Ревматология: национальное руководство / Под ред. **Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой**. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - С. 573-588. [Rheumatologia: nacional'noe rukovodstvo / Pod red. E.L. Nasonova, V.A. Nasonovoj. M.: GJeOTAR-Media, 2008. - P. 573-588. In Russ]
2. **Мартусевич Н.А.** Остеоартроз. Вопросы эпидемиологии, этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения: Метод, рекомендации / Н.А. Мартусевич. - Мн.: БГМУ, 2003. - 28 с. [Martusevich N.A. Osteoartroz. Voprosy epidemiologii, etiopatogeneza, kliniki, diagnostiki i lecheniya: Metod. rekomendatsii / N.A. Martusevich. - Mн.: BGMU, 2003. - 28 p. In Russ]
3. **Huskisson EC.** Nimesulide, a balanced drug for treatment for treatment of osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2001; 19: Suppl 22: 21-5.
4. **Загородний Н.В.** Внутрисуставная и периартикулярная терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата: Учебно-метод. пособие. М., 2002. 48 с. [Zagorodnii N.V. Vnutrisustavnaya i periartikulyarnaya terapiya zabozevanii oporno-dvigatel'nogo apparata: Uchebno-metod. posobie. M.. 2002. 48 p. In Russ]
5. **Третьяков В.Б.** Применение препарата алфлутоп в комплексе лечения посттравматического остеоартроза коленного сустава. // Кафедра травматологии и ортопедии, 2017. № 3. С. 11 – 13. [Tret'yakov V. B. Primenenie preparata alflutop v komplekse lecheniya posttravmaticheskogo osteoartroza kolennogo sustava. *Kafedra travmatologii i ortopedii*, 2017. № 3. S. 11 – 13. In Russ]
6. **Лазивили Г.Д., Егиазарян К.А., Данилов М.А.** Исследование клинической эффективности применения обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении остеоартроза коленного сустава // Кафедра травматологии и ортопедии, 2016. № 1. С. 10 – 15. [Lazishvili G.D., Egiazarjan K.A., Danilov M.A. Issledovanie klinicheskoy jeffektivnosti primeneniya obogashhennoj trombocitami plazmy V lechenii osteoartroza kolennogo sustava *Kafedra travmatologii i ortopedii*, 2016. № 1. S. 10 – 15. In Russ]
7. **Страхов М.А., Загородний Н.В., Скороглядов А.В. и др.** Особенности лечения и профилактики остеоартрита в молодом возрасте // РМЖ. 2016. No 8. С. 498–504. [Strakhov M.A., Zagorodnii N.V., Skoroglyadov A.V. i dr. Osobennosti lecheniya i profilaktiki osteoartrita v molodom vozraste *RMZh.* 2016. No 8. P. 498–504. In Russ]
8. **Blaine T, Moskowitz R, Udell J, Skyhar M, Levin R, Friedlander J, Daley M, Altman R.** *J Bone Joint Surg Am.* 2008 May;90(5):970-9.
9. **Witteveen AG, Giannini S, Guido G, Jerosch J, Lohrer H, Vannini F, Donati L, Schulz A, Scholl J, Sierevelt IN, van Dijk CN.** A prospective multi-centre, open study of the safety and efficacy of hylan G-F 20 (Synvisc) in patients with symptomatic ankle (talo-crural) osteoarthritis. *Foot Ankle Surg.* 2008;14(3):145-52. <https://doi.org/10.1016/j.fas.2008.01.001>
10. **Balazs E.A.** The Physical Properties of Synovial Fluid and the Special Role of Hyaluronic Acid. 1974. Disorders of the Knee (Ed. Helfet A.) T.B. Lippincott Company. Philadelphia. pp. 63-75.
11. **Johnsson H1, Eriksson L, Jonzon A, Laurent TC, Sedin G.** Lung hyaluronan and water content in preterm and term rabbit pups exposed to oxygen or air. *Pediatr Res.* 1998 Nov;44(5):716-22.
12. **Швайчак Э.** Зависимость вязкости водного раствора гиалуроновой кислоты от ее микроструктуры. часть I Российский журнал биомеханики, том 7, № 3: 87-98, 2003. [Shvaichak E. Zavisimost' vyazkosti vodnogo rastvora gialuronovoi kisloty ot ee mikrostruktury. chast' I Rossiiskii zhurnal biomekhaniki, tom 7, № 3: 87-98, 2003. In Russ]
13. **Хабаров В.Н., Бойков П.Я., Селянин М.А.** «Гиалуроновая кислота». Москва.: Практическая медицина. 2012. 224с. [Khabarov V.N., Boikov P.Ya., Selyanin M.A. «Gialuronovaya kislota». Moskva.: Prakticheskaya meditsina. 2012. 224p. In Russ]
14. **Madkhali A, Chernos M, Grecov D, Kwok E.** Osteoarthritic synovial fluid rheology and correlations with protein concentration. *Biorheology.* 2016 Nov 9;53(3-4):111-122. DOI: 10.3233/BIR-15078

Сведения об авторах

Кавалерский Геннадий Михайлович – профессор, д. м. н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, Москва, ул. Б. Пироговская, д.2, стр. 4. E-mail gkavalerskiy@mail.ru

Кавалерский Михаил Геннадьевич – к. м. н., руководитель проекта ООО Ингал, 127051, Россия, г. Москва, Цветной бульвар, дом 28, строение 1, помещение 3. E-mail kavalerskiy@ingal-med.ru

Дугина Юлия Леонидовна – к. м. н., директор по исследованиям и развитию Oncon LLC, 1209 Orange Street Wilmington, DE 19801. E-mail dugina@nativa.pro

Рукин Ярослав Алексеевич – к. м. н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, Москва, ул. Б. Пироговская, д.2, стр. 4. E-mail yar.rukin@gmail.com

Information about the authors

Kavalerskiy Gennadiy Mychaylovich – Professor, Doctor of Medicine, Department of Trauma, Orthopaedics and Disaster Surgery, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2-4 Bolshaya Pirogovskaya st., 119991 Moscow, Russia. E-mail gkavalerskiy@mail.ru

Kavalerskiy Mychail Gennadyevich – PhD in Medicine, Cheaf of the Project ООО «Ingal», 28-1, Cvetnoy Bulvar, 127051, Moscow, Russia. E-mail kavalerskiy@ingal-med.ru

Dugina Yuliya Leonidovna – PhD in Medicine, Director for Researches and Development, Oncon LLC, 1209 Orange Street Wilmington, DE 19801. E-mail dugina@nativa.pro

Rukin Yaroslav Alekseevich – PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Trauma, Orthopaedics and Disaster Surgery, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2-4 Bolshaya Pirogovskaya st., 119991 Moscow, Russia. E-mail yar.rukin@gmail.com

Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки. **Funding:** The study had no sponsorship.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interest.