

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-44-51

М.Н. Величко¹, А.С. Умников¹, А.М. Белякова², А.В. Штурмин¹**БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ**¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва²Первый МГМУ им.И.М.Сеченова Минздрава России, Москва

Контактное лицо: Белякова Анна Михайловна: md.belyakova@gmail.com

Резюме

Цель: провести аналитический обзор современных ортобиологических методов лечения болезней опорно-двигательного аппарата.

Материал и методы: проведен анализ зарубежных и отечественных источников по данной теме.

Результаты: на основании последних научных данных в представленном обзоре описаны ключевые ортобиологические методы лечения болезней опорно-двигательного аппарата, изучена эффективность их применения. Рекомендованы наиболее эффективные методики для клинической практики.

Заключение: проведенный нами анализ свидетельствует о том, что лечение болезней опорно-двигательного аппарата при помощи ортобиологических методов является актуальной проблемой и требует дальнейшего изучения наряду с его активным внедрением в повседневную практику.

Ключевые слова: : биологические методы лечения, травматология и ортопедия, болезни опорно-двигательного аппарата

Для цитирования: Величко М.Н., Умников А.С., Белякова А.М., Штурмин А.В. Биологические методы лечения в травматологии и ортопедии // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №1. С. 44–51. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-44-51

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-44-51

M.N. Velichko¹, A.S. Umnikov¹, A.M. Belyakova², A.V. Shturmin¹**Biological Treatment Methods in Traumatology and Orthopedics**

¹International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

²Sechenov First Moscow State Medical University Russia, Moscow

Contact person: Belyakova Anna Mihaylovna: md.belyakova@gmail.com

Abstract

Background: conduct an analytical review of modern biological methods for treating diseases of the musculoskeletal system.

Material and methods: an analysis of foreign and domestic sources on this topic was carried out.

Results: based on the latest scientific data, the presented review describes key orthobiological methods for treating diseases of the musculoskeletal system, and studies the effectiveness of their use. The most effective methods for clinical practice are recommended.

Conclusion: our analysis indicates that the treatment of diseases of the musculoskeletal system using orthobiological methods is an urgent problem and requires further study along with its active implementation in everyday practice.

Keywords: diseases of the musculoskeletal system, biological methods of treatment, traumatology and orthopedics

For citation: Velichko MN, Umnikov AS, Belyakova AM, Shturmin AV. Biological Treatment Methods in Traumatology and Orthopedics. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.1:44-51. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-44-51

Введение

Биологические методы лечения в травматологии и ортопедии в последнее время приобретают все большую популярность [1,2,3]. При этом болезнями опорно-двигательного аппарата страдает 50% молодого взрослого населения [4]. К 2030 году у 67 миллионов (25% взрослого населения) будет диагностирована какая-либо форма остеоартрита (ОА) [5].

Точкой приложения биологических методов лечения в ортопедии в настоящее время являются локальные хондральные поражения, ОА, переломы, травмы мягких тканей (сухожилий, менисков, мышц и связок).

Биологические методы лечения в ортопедии чаще всего подразумевают использование:

- обогащенной тромбоцитами плазмы (англ. “PRP”);
- аутологичной кондиционированной плазмы - Orthokine-терапии;

– концентрированного аспирата костного мозга (англ. “BMAC”),– так называемой “клеточной терапии”;

- сочетания перечисленных методов.

Хирургические био-ортопедические методы включают процедуры стимуляции костного мозга и имплантацию различных матриц со стволовыми клетками [6].

Обогащенная тромбоцитами плазма (PRP)

Метод используется уже более 50 лет в дерматологии и челюстно-лицевой хирургии. Обогащенная тромбоцитами плазма (PRP) представляет собой препарат с повышенным количеством тромбоцитов, полученных путем центрифугирования аутологичной крови. PRP содержит гетерогенную среду факторов роста - интерлейкинов и цитокинов, важных для клеточной пролиферации, дифференцировки, неоваскуляризации и передачи клеточных сигналов [7,8].

Концентрация тромбоцитов в препарате превышает исходную концентрацию их в крови в среднем в 3-6 раз. Формально, плазма считается “обогащенной тромбоцитами” если в принципе удалось увеличить в ней количество тромбоцитов выше исходного уровня [9]. При этом уровни лейкоцитов в PRP могут влиять на процесс регенерации [10,11]. Повышенная концентрация моноцитов и нейтрофилов в PRP приводит к увеличению уровней интерлейкина-1 и фактора некроза опухолей-альфа, оба из которых являются воспалительными цитокинами. В зависимости от сроков забора и метода подготовки содержание лейкоцитов значительно варьирует [12].

Суть механизма действия PRP заключается в местном действии факторов роста, цитокинов, хемокинов содержащихся в плазме. Они модифицируют воспалительный ответ и влияют на пролиферацию и дифференцировку клеток [13,14]. PRP выгодно отличается от использования рекомбинантных факторов роста, тем, что все эти биологически активные вещества представлены в плазме в физиологической концентрации. [15].

PRP обладает многочисленными биоактивными свойствами, которые повышают клеточную адгезию и регенеративные способности. PRP включает инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), трансформирующий фактор роста β (TGF- β), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фибробластический фактор роста (FGF) и тромбоцитарный фактор-4 (PF-4), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), эпидермальный фактор роста (ЭФР) и фактор роста фибробластов (FGF) в различных концентрациях [16, 17].

Все эти биологически активные вещества создают оптимальную среду для регенерации и репарации тканей, влияя на пролиферацию клеток и их миграцию, а также на воспаление, ангиогенез и синтез компонентов внеклеточного матрикса.

PRP также применялась при фокальных дефектах хряща и остеоартритических дегенеративных повреждениях коленного и тазобедренного суставов [18,19,20,21,22,23,24,25,26]. Концентрированные тромбоциты улучшают восстановление после хирургической реконструкции передней крестообразной связки (ПКС) [27]. Вышеупомянутые факторы роста показали эффективность в восстановлении целостности хряща, усилении клеточной пролиферации, стимулировании дифференцировки хондроцитов и индуцировании ангиогенеза [28]. Лечение тендинопатий при помощи PRP приводило к раннему повышению дифференцировки клеток и формированию новой сосудистой системы в острой воспалительной среде [29]. Было показано, что внутрисуставное введение PRP при локальных хондральных дефектах и ОА снижает боль, улучшает диапазон движения и качество жизни пациента. Однако, в большинстве клинических наблюдений PRP оказалась эффективной лишь в течение короткого периода времени [30].

Реальная проблема при анализе данных о лечении обогащенной тромбоцитами плазмой — это большая

вариабельность состава получаемого препарата и разные ответы тканей на этот метод лечения [31].

Показания для применения PRP в лечении травм мягких тканей продолжают расширяться. Травмы вращательной манжеты плеча, ПКС, мениска, сухожилия надколенника, ахиллова сухожилия, эпикондилит являются наиболее частыми показаниями, при которых применяется PRP-терапия в спортивной медицине.

Терапия стволовыми клетками

Стволовые клетки (СК) являются специальным клетками-предшественниками, которые обладают «способностью к самообновлению» [32,33,34,35,36].

Стволовые клетки взрослого организма унипотентны, то есть, способны образовывать клетки только определенных тканей (крови, нервной системы и т. п.). У взрослого человека в тех органах и тканях, которые нуждаются в частом обновлении, имеются собственные унипотентные СК — региональные стволовые клетки (РСК).

Стволовые клетки можно классифицировать на: (1) аутологичные или аллогенные; (2) взрослые, эмбриональные или iPSC (индуцированные плюрипотентные стволовые клетки); и (3) нативные (тканевые резиденты) или культурально выращенные.

Концентрация стволовых клеток в каждом из их источников различна. Отличаются и методы их извлечения. Плюрипотентные клетки являются “Святым Граалем” терапии стволовыми клетками. Эти клетки обладают способностью дифференцироваться в клетки любого типа.

Мультипотентные стволовые клетки (МПСК)

МПСК были впервые описаны как линия стволовых клеток взрослых, обладающих мультипотентным потенциалом для дифференцировки в костную ткань, хрящевую, в сухожилия, связки, мышцы и другие виды соединительной ткани [37,38,39]. Источниками мезенхимальных стволовых клеток являются аспират костного мозга, жировая ткань, синовиальная ткань, надкостница, периферическая кровь и периваскулярные клетки [40].

Механизм действия препарата, который содержит мезенхимальные стволовые клетки выяснен не до конца. Эти клетки могут позитивно влиять на ткани, уменьшая воспаление, способствуя заживлению, обеспечивая межклеточное взаимодействие [40].

Наиболее распространенным источником мезенхимальных стволовых клеток с самой высокой их концентрацией является аспират костного мозга подвздошной кости [41].

Концентрированный аспират костного мозга

Концентрированный аспират костного мозга (ВМАС), например, в США стал важным подспорьем для хирургов ортопедов, в качестве одного из немногих методов доставки клеток-предшественников и факторов роста. Там он одобрен управлением по контролю за лекарствами США (FDA).

После центрифугирования, с целью удаления эритроцитов, гранулоцитов, незрелых миелоидных предшественников и тромбоцитов, в концентрированном аспирате костного мозга мезенхимальные

стволовые клетки составляют только 0,001-0,01% [42,43]. Тем не менее, ВМАС считается богатым источником факторов роста, которые способствуют хондрогенезу, обладают анаболическим и противовоспалительным эффектом [44].

В одном из исследований восстановления ахиллова сухожилия после его разрыва, выполняли инъекции ВМАС. Это позволило осуществить раннюю активизацию пациента с нулевым процентом повторных разрывов в течение 2-летнего периода по сравнению с контролем [45].

Гистологическое наблюдение *in vitro* участка интеграции трансплантата ПКС выявило незначительные различия между терапевтической группой и контрольной через 4 и 8 недель [46]. В систематическом обзоре 11 исследований, в которых изучали влияние ВМАС на ОА ($n = 8$) и очаговые дефекты хряща ($n = 3$) коленного сустава, обработанные ВМАС материалы, показали хорошие результаты [47]. Авторы пришли к выводу, что инъекции ВМАС, являются безопасной процедурой с хорошим эффектом. Однако в исследованиях использовались различные методы обработки данных и получаемых результатов, и эта неоднородность не позволяет делать какие-либо однозначные выводы [47].

Различия в результатах между PRP и ВМАС оставляют открытым вопрос о том, при каких повреждениях костно-мышечной системы лучше использовать ту или иную процедуру. В нескольких исследованиях было показано, что ВМАС улучшает результаты и качество жизни пациентов наряду с повышением функциональных свойств хряща.

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК).

Нарушение структуры суставного хряща, возникающее после травматического повреждения или при ОА представляет собой серьезную ортопедическую проблему. Высококвалифицированная хрящевая ткань имеет ограниченную внутреннюю способность к регенерации в отсутствие васкуляризации, обычно предоставляющей клетки-предшественники репарации. МСК являются особенно хорошими кандидатами для этой цели, поскольку они способны проходить ряд превращений ведущих к образованию мезодермальных тканей (хрящей, костей, мышц, костного мозга, сухожилий, жира, дермы, соединительные ткани), проявляя при этом трофическую, хоуминговую и иммуномодулирующую активность для клеток окружающего хряща.

МСК были выделены из различных тканей, включая костный мозг, жировую ткань, синовиальную оболочку, надхрящницу и надкостницу, трабекулярную кость, пуповинную кровь, амниотическую жидкость, скелетные мышцы и даже периферическую кровь. Все эти ткани в разной степени могут служить источником МСК.

Хотелось бы отметить еще один крайне важный момент. В последнее время, с учетом недостаточного эффекта МСК при очаговых поражениях растет интерес к манипуляциям с МСК в инъекционных подходах для модуляции регенераторного потенциала сустава целиком. Для того, чтобы обеспечить эффективную доставку клеток к тканям мишеням мо-

гут использоваться инъекционные носители в качестве системы удерживания клеток, создающей благоприятное клеточное микроокружение.

Так, недавнее исследование, опубликованное Desando с соавт. показало, что комбинация МСК с носителем, таким как гиалуроновая кислота (ГК), способствует их прикреплению и интеграции в поврежденном суставе на хряще [48]. Инъекционные носители стволовых клеток, которые можно использовать для трансляционных и клинических применений включают обогащенную тромбоцитами плазму (PRP), концентрат тромбоцитов, гиалуроновую кислоту и различные гидрогелевые системы. Исследования показали [49,50,51], что доставка МСК с помощью инъекционных систем представляет собой безопасный и многообещающий вариант лечения с положительными доклиническими данными. Также получены ранние удовлетворительные результаты в клинических условиях, хотя до сих пор невозможно сделать выводы о сущности дополнительной выгоды средств доставки.

С клинической точки зрения, применение комбинированных препаратов МСК и PRP безопасно. Доклинические исследования при этом демонстрируют положительный эффект при лечении дегенеративных поражений суставов. Клинические данные свидетельствуют о регенерации гиалиноподобного хряща и улучшении субъективного состояния пациентов. Исследования подтверждают большой потенциал гибридных подходов, но необходимы дополнительные клинические испытания для оценки долгосрочной эффективности и оптимизации методов лечения.

Инновационные методы доставки МСК, включая использование гидрогелей и комбинации с PRP и ГК открывают новые возможности в лечении суставной патологии.

Развитие технологий магнитной маркировки МСК может улучшить эффективность их доставки и регенерации тканей, например в такой локализации как надколенник. Оценка клинической полезности различных носителей МСК требует комплексного подхода и сравнительных исследований. Продолжение поиска наиболее эффективных и безопасных способов доставки МСК может радикально изменить подходы к лечению заболеваний суставов.

Ортокин (Orthokine®)-Терапия

Ортокин (Orthokine®)-Терапия («ORTHOGEN Lab Services GmbH» (Германия)) - это метод консервативного ортопедического лечения, основанный на использовании собственной крови пациента.

У пациента, производят забор крови, а затем, оставляют кровь для коагуляции при физиологической температуре, разделяют центрифугированием с использованием специального медицинского устройства (Orthokine II или EOT II). Этот способ дает бесклеточную сыворотку, содержащую повышенные концентрации сигнальных белков, таких как антагонист рецептора интерлейкина-1 и многочисленные факторы роста. Эта аутологичная кондиционированная сыворотка (ACS) вводится в виде серии инъекций в пораженные участки.

Опубликованы многочисленные клинические исследования, в которых использовалась Ортокин (Orthokine®)-Терапия. Результаты показывают эффективность и значительное улучшение качества жизни, подвижности и общей функции.

В рандомизированных контролируемых клинических испытаниях, инъекции выполнялись в виде серии из трех инъекций один раз в неделю при лечении болей в спине или шести инъекций два раза в неделю для лечения ОА. Предполагается, что клинические и доклинические эффекты, обнаруженные при использовании ACS, нельзя отнести к отдельным компонентам, а скорее к синергетическому действию всех содержащихся в препарате факторов. Возрастная стратификация пациентов с ОА коленного сустава человека [52] не выявила четкой корреляции между зарегистрированными уровнями ACS IL-1Ra и терапевтическим эффектом.

С начала 2000 года на международном уровне было опубликовано несколько клинических исследований.

Baltzer et al. опубликовал исследование [52], в котором оценивалась безопасность и эффективность Ортокин (Orthokine®)-Терапии при ОА коленного сустава по сравнению с ГК и плацебо. Результаты показывают уменьшение боли по ВАШ: 57%. По результатам данного исследования, указанные ученые пришли к выводу, что терапия ортокином имеет длительную эффективность не менее 2 лет.

Auw Yang et al. [53] оценили безопасность и эффективность применения Ортокин (Orthokine®)-Терапии и плацебо-лечения у 182 пациентов с ОА коленного сустава I-III в многоцентровом, рандомизированном, плацебо-контролируемом, двойном слепом исследовании. Последующее наблюдение в течение одного года обнаружило значительное снижение симптомов в группе Orthokine® в сравнении с плацебо.

Беккер и др. [54] провели исследование на позвоночнике, и доказали безопасность и эффективность Ортокин (Orthokine®)-Терапии при болях в пояснице в сравнении с Триамцинолоном 5мг. и 10мг. в рандомизированном, контролируемом, двойном слепом исследовании, при эпидуральном и периневральном ведении.

Базельга и Эрнандес [55] опубликовали исследование, в котором исследуется долгосрочная безопасность и эффективность терапии Ортокином при

тяжелом симптоматическом ОА коленного сустава у 118 пациентов с I-IV стадией. Через 24 месяца были обнаружены статистически и клинически значимые снижения всех показателей > 55%. В заключении пришли к выводу, что Ортокин (Orthokine®)-Терапия обладает выраженными статистически и клинически значимыми долговременными эффектами при тяжелом симптоматическом ОА коленного сустава, запускаются многочисленные факторы роста, которые играют важную роль в иммунной модуляции и восстановлении соединительной ткани [55,56,57,58].

Препараты гиалуроновой кислоты, подход к способу их введения и выбор наиболее эффективного препарата

Отчасти в выборе подходящего препарата гиалуроновой кислоты можно ориентироваться по его способности влиять на эластичность хрящевой ткани.

В этом контексте, представляет интерес недавнее исследование Gaumet et al., 2018г. [60]. В нем сравнивали действие различных препаратов ГК, см. таблицу.

Биомеханические свойства хряща (на модели крысы) были исследованы путем вдавливания. Три зоны в области медиального мыщелка бедра были подвергнуты различным механическим воздействиям. Эксперименты с вдавливанием проводили до и после инкубации в течение ночи в забуференном фосфатом физиологическом растворе (PBS = контрольная группа) и в шести различных растворах ГК. Чтобы сравнить долгосрочные эффекты применяемых препаратов ГК, проводили однодневное промывания хряща солевым раствором.

Четыре из испытываемых ГК статистически значимо повышали эластичность хряща по сравнению с контрольной группой.

Наивысший продукт с молекулярной массой в линейных гиалуроновых кислотах оказался наихудшим (Тест 1). Здесь было увеличение эластичности только на 2,57%.

По сравнению со всеми ГК, 1% препарат с молекулярной массой 1-2 миллионов Дальтон работал лучше всего (Тест 2). Он увеличил эластичность хряща на 21,59%. В группе высокомолекулярных ГК наблюдалось также повышение эластичности, но в меньшей степени, чем при использовании 1%

Таблица

Действия различных препаратов гиалуроновой кислоты
The effects of various hyaluronic acid preparation

Лекарственный препарат	Концентрация	Молекулярная масса (миллионов дальтон)	Увеличение эластичности хряща после инкубации в тестируемом продукте (%)	Повышенная эластичность хряща после промывания в PBS (%)
PBS (control)	—	—	-1,43 ± 0,56	-3,25 ± 2,13
Тест 1	1,0	2,4-3,6	2,57 ± 0,89	-1,35 ± 3,51
Тест 2	1,0	1,0-2,0	21,59 ± 3,38	14,11 ± 1,57
Тест 3	1,5	>1,5	13,69 ± 3,75	13,56 ± 2,74
Тест 4	0,8	6	16,09 ± 2,87	—
Тест 5	2,0	>90	17,56 ± 3,37	11,88 ± 2,16

препарата (Тест 4 и Тест 5). Высокомолекулярные препараты увеличивали эластичность на 16,09% и 17,56% [61].

Заключение

Биоортопедические методы представляют собой перспективное направление в регенеративной медицине для лечения заболеваний хрящевой ткани.

Обогащенная тромбоцитами плазма и Orthokin-Терапия, активизирует регенеративные процессы, улучшая восстановление тканей и модуляцию воспаления. На сегодняшний момент их использование безопасно и относительно хорошо изучено.

ГК поддерживает функции хондроцитов и обеспечивает вязко-упругие характеристики синовиальной жидкости, способствуя восстановлению сустав-

ных тканей. В некоторых исследованиях больше всего улучшали эластичность хрящевой ткани препараты 1% ГК с массой 1-2 миллионов Дальтон.

Гидрогели представляют собой трехмерную среду для МСК, что способствует их дифференцировке и интеграции в поврежденных тканях.

Комбинация мезенхимальных стволовых клеток с “носителями”, например, обогащенной тромбоцитами плазмой, ГК и гидрогелями улучшает функциональное состояние суставов и снижает воспаление. данный метод является перспективным направлением развития ортобиологии.

Необходимы дополнительные исследования для подтверждения долгосрочной безопасности и эффективности всех перечисленных выше методов лечения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Jorgensen C, Djouad F, Bouffé C, Mrugala D, Noel D. Multipotentmesenchymal stromal cells in articular diseases. *Best Pract Res ClinRheumatol*. 2008;22(2):269–84.
- Jorgensen C, Noel D. Mesenchymal stem cells in osteoarticular diseases. *Regen Med*. 2011; 6(6 Suppl):44–51.
- Mifune Y, Matsumoto T, Takayama K, Ota S, Li H, Meszaros LB, Usas A, Nagamune K, Gharaibeh B, Fu FH, Huard J. The effect of platelet-rich plasma on the regenerative therapy of muscle derived stem cells for articular cartilage repair. *Osteoarthritis Cartil*. 2013;21:175–85.
- Yelin E, Weinstein S, King T. The burden of musculoskeletal diseases in the United States. *Semin Arthritis Rheum*. 2016; doi:10.1016/j.semarthrit.2016.07.013.
- Hootman JM, Helmick CG. Projections of US prevalence of arthritis and associated activity limitations. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):226–9. doi:10.1002/art.21562.
- Castricini R, Longo UG, de Benedetto M, Panfoli N, Pirani P, Zini R, Maffulli N, Denaro V. Platelet-rich plasma augmentation for arthroscopic rotator cuff repair: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med*. 2011;39:258–65.
- Hall MP, Band PA, Meislin RJ, Jazrawi LM, Cardone DA. Platelet-rich plasma: current concepts and application in sports medicine. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009;17:602–8.
- Mifune Y, Matsumoto T, Takayama K, Ota S, Li H, Meszaros LB, Usas A, Nagamune K, Gharaibeh B, Fu FH, Huard J. The effect of platelet-rich plasma on the regenerative therapy of muscle derived stem cells for articular cartilage repair. *Osteoarthritis Cartil*. 2013;21:175–85.
- Zhu Y, Yuan M, Meng HY, Wang AY, Guo QY, Wang Y, et al. Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis Cartil*. 2013; 21(1): 1627–37.
- Ehrenfest D, et al. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte – and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnology* 2009; 27(3): 158–167.
- Riboh JC, Saltzman BM, Yanke AB, Fortier L, Cole BJ. Effect of leukocyte concentration on the efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2016;44:792–800.
- Mazzocca AD, McCarthy MB, Chowaniec DM, Cote MP, Romeo AA, Bradley JP, Arciero RA, Beitzel K. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94:308–16.
- LaPrade RF, Geeslin AG, Murray IR, Musahl V, Zlotnicki JP, Petrigliano F, et al. Biologic treatments for sports injuries II think tank-current concepts, future research, and barriers to advancement, part 1: biologics overview, ligament injury, tendinopathy. *Am J Sports Med*. 2016
- Meijer H, Reinecke J, Becker C, Tholen G, Wehling P. The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction. *Inflamm Res*. 2003;52(10):404–7.
- Marx R. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(4): 489–496.
- Castillo TN, Pouliot MA, Kim HJ, Dragoo JL. Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet-rich plasma separation systems. *Am J Sports Med*. 2011;39:266–71.
- Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med*. 2009;37(11):2259–72.
- Angoorani H, Mazaherinezhad A, Marjomaki O, Younespour S. Treatment of knee osteoarthritis with platelet-rich plasma in comparison with transcutaneous electrical nerve stimulation plus exercise: a randomized clinical trial. *Med J Islam Repub Iran*. 2015;29:223.
- Dhillon M, Patel S, Bali K. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011; 19(5):863–4. author reply 5–6
- Filardo G, Kon E, Buda R, Timoncini A, Di Martino A, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011;19(4):528–35.
- Raeissadat SA, Rayegani SM, Hassanabadi H, Fathi M, Ghorbani E, Babaee M, et al. Knee osteoarthritis injection choices: platelet-rich plasma (PRP) versus hyaluronic acid (a one-year randomized clinical trial). *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2015;8:1–8.
- Rayegani SM, Raeissadat SA, Taheri MS, Babaee M, Bahrami MH, Eliaspour D, et al. Does intra articular platelet rich plasma injection improve function, pain and quality of life in patients with osteoarthritis of the knee? A randomized clinical trial. *Orthop Rev (Pavia)*. 2014;6(3):5405.
- Sampson S, Reed M, Silvers H, Meng M, Mandelbaum B. Injection of platelet-rich plasma in patients with primary and secondary knee osteoarthritis: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010;89(12):961–9.
- Battaglia M, Guaraldi F, Vannini F, Rossi G, Timoncini A, Buda R, et al. Efficacy of ultrasound-guided intra-articular injections of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for hip osteoarthritis. *Orthopedics*. 2013;36(12):e1501–8.
- Dallari D, Stagni C, Rani N, Sabbioni G, Pelotti P, Torricelli P, et al. Ultrasound-guided injection of platelet-rich plasma and hyaluronic acid, separately and in combination, for hip osteoarthritis: a randomized controlled study. *Am J Sports Med*. 2016.
- Sanchez M, Guadilla J, Fiz N, Andia I. Ultrasound-guided platelet-rich plasma injections for the treatment of osteoarthritis of the hip. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(1):144–50.
- Fleming BC, Proffen BL, Vavken P, Shalvoy MR, Machan JT, Murray MM. Increased platelet concentration does not improve functional graft healing in bio-enhanced ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015;23(4):1161–70.
- Goodrich LR, McIlwraith CW. Small molecules alone or in combination to treat joint disease and progress toward gene therapy. *Oper Tech Orthop*. 2016;26:73–81.
- Dragoo JL, Braun HJ, Durham JL, Ridley BA, Odegaard JI, Luong R, et al. Comparison of the acute inflammatory response of two commercial platelet-rich plasma systems in healthy rabbit tendons. *Am J Sports Med*. 2012;40(6):1274–81.

30. Dhillon M, Patel S, Bali K. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011; 19(5):863–4. author reply 5–6.
31. Rai MF, Sandell LJ. Regeneration of articular cartilage in healer and non-healer mice. *Matrix Biol.* 2014;39:50–5. doi:10.1016/j.matbio.2014.08.011.
32. Castillo TN, Pouliot MA, Kim HJ, Dragoo JL. Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet-rich plasma separation systems. *Am J Sports Med.* 2011;39:266–71.
33. Goodrich LR, McIlwraith CW. Small molecules alone or in combination to treat joint disease and progress toward gene therapy. *Oper Tech Orthop.* 2016;26:73–81.
34. Kruger JP, Hondke S, Endres M, Pruss A, Siclari A, Kaps C. Human platelet-rich plasma stimulates migration and chondrogenic differentiation of human subchondral progenitor cells. *J Orthop Res.* 2012;30:845–52.
35. Mazzocca AD, McCarthy MB, Chowanec DM, Cote MP, Romeo AA, Bradley JP, Arciero RA, Beitzel K. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94:308–16.
36. Riboh JC, Saltzman BM, Yanke AB, Fortier L, Cole BJ. Effect of leukocyte concentration on the efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2016;44:792–800.
37. Anz AW, Hackel JG, Nilssen EC, Andrews JR. Application of biologicals in the treatment of the rotator cuff, meniscus, cartilage, and osteoarthritis. *J Am Acad Orthop Surg.* 2014;22:68–79.
38. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res.* 1991;9:641–50.
39. Wang JH, Nirmala X. Application of tendon stem/progenitor cells and platelet-rich plasma to treat tendon injuries. *Oper Tech Orthop.* 2016;26:68–72.
40. Jorgensen C, Noel D. Mesenchymal stem cells in osteoarticular diseases. *Regen Med.* 2011; 6(6 Suppl):44–51.
41. Italiano Jr JE, Richardson JL, Patel-Hett S, Battinelli E, Zaslavsky A, Short S, et al. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released. *Blood.* 2008.
42. Seijas R, Rius M, Ares O, Garcia-Balletbo M, Serra I, Cugat R. Healing of donor site in bone-tendon-bone ACL reconstruction accelerated with plasma rich in growth factors: a randomized clinical trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;23:991–7.
43. Tate ML, Adamson JR, Tami AE, Bauer TW. Cells in focus, the osteocyte. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004;36:1–8.
44. Sackmann E. Biological membranes architecture and function. In: Lipowsky R, Sackmann E, editors. *Handbook of biological physics*, vol. 1. Amsterdam: Elsevier; 1995.
45. Cohen CB, Cohen PJ. International stem cell tourism and the need for effective regulation: part i: stem cell tourism in Russia and India: clinical research, innovative treatment, or unproven hype? *Kennedy Inst Ethics J.* 2010;20(1):27–49.
46. Meijer H, Reinecke J, Becker C, Tholen G, Wehling P. The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction. *Inflamm Res.* 2003;52(10):404e7.
47. Mifune Y, Matsumoto T, Takayama K, Ota S, Li H, Meszaros LB, Usas A, Nagamune K, Gharaibeh B, Fu FH, Huard J. The effect of platelet-rich plasma on the regenerative therapy of muscle derived stem cells for articular cartilage repair. *Osteoarthritis Cartil.* 2013;21:175–85.
48. Desando G, Bartolotti I, Cavallo C, Schiavino A, Secchieri C, Kon E, Filardo G, Paro M, Grigolo B. Short-Term Homing of Hyaluronan-Primed Cells: Therapeutic Implications for Osteoarthritis Treatment. *Tissue Eng. Part C Methods* 2017, 24, 121–133.
49. Pak J, Lee JH, Park KS, Jeong BC, Lee SH. Regeneration of Cartilage in Human Knee Osteoarthritis with Autologous Adipose Tissue-Derived Stem Cells and Autologous Extracellular Matrix. *BioResearch Open Access* 2016, 5, 192–200.
50. Pak J, Chang J-J, Lee JH, Lee SH. Safety Reporting on Implantation of Autologous Adipose Tissue-Derived Stem Cells with Platelet-Rich Plasma into Human Articular Joints. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2013, 14, 337.
51. Pak J. Regeneration of Human Bones in Hip Osteonecrosis and Human Cartilage in Knee Osteoarthritis with Autologous Adipose-Tissue-Derived Stem Cells: A Case Series. *J. Med. Case Rep.* 2011, 5, 296.
52. Baltzer AWA, et al. Autologous conditioned serum (Orthokine®) is an effective treatment for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartil.* 2009;17(2):152–60.
53. Auw Yang KG, et al. Autologous interleukin-1 receptor antagonist improves function and symptoms in osteoarthritis when compared to placebo in a prospective randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartil.* 2008;16(4):498–505.
54. Mifune Y, Matsumoto T, Takayama K, Ota S, Li H, Meszaros LB, Usas A, Nagamune K, Gharaibeh B, Fu FH, Huard J. The effect of platelet-rich plasma on the regenerative therapy of muscle derived stem cells for articular cartilage repair. *Osteoarthritis Cartil.* 2013;21:175–85.
55. Astolfi M, et al. The effectiveness of autologous conditioned serum in the treatment of knee osteoarthritis. *J Sport Rehabil.* 2014;23:365–9.
56. Evans CH, et al. Autologous conditioned serum. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2016;27:893–908.
57. Frizziero A, et al. Autologous conditioned serum for the treatment of osteoarthritis and other possible applications in musculoskeletal disorders. *Br Med Bull.* 2013;105:169–84.
58. Wehling P, et al. How does surgery compare with advanced intra-articular therapies in knee osteoarthritis: current thoughts. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016;8(3):72–85.
59. Wilmer L, Sibbitt Jr, Andres Peisajovich, Adrian A Michael, Kye S Park, Randy R Sibbitt, Philip A Band, Arthur D Bankhurst. Does sonographic needle guidance affect the clinical outcome of intra-articular injections? *J Rheumatol* 2009 Sep;36(9):1892-902.
60. Griffin JW, Hadeed MM, Werner BC, Diduch DR, Carson EW, Miller MD. Platelet-rich plasma in meniscal repair: does augmentation improve surgical outcomes? *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473(5):1665–72.
61. Gaumet M, Badoud I, Ammann P. Long-term beneficial effect of hyaluronic acid viscosupplements on cartilage quality, P689, WCO-IOF-ESCEO, Krakow, Poland, 19–22 April 2018, P 256, OARSI, Liverpool, UK, 26–29 April 2018.

REFERENCES

1. Jorgensen C, Djouad F, Bouffi C, Mrugala D, Noel D. Multipotent mesenchymal stromal cells in articular diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(2):269–84.
2. Jorgensen C, Noel D. Mesenchymal stem cells in osteoarticular diseases. *Regen Med.* 2011; 6(6 Suppl):44–51.
3. Mifune Y, Matsumoto T, Takayama K, Ota S, Li H, Meszaros LB, Usas A, Nagamune K, Gharaibeh B, Fu FH, Huard J. The effect of platelet-rich plasma on the regenerative therapy of muscle derived stem cells for articular cartilage repair. *Osteoarthritis Cartil.* 2013;21:175–85.
4. Yelin E, Weinstein S, King T. The burden of musculoskeletal diseases in the United States. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; doi:10.1016/j.semarthrit.2016.07.013.
5. Hootman JM, Helmick CG. Projections of US prevalence of arthritis and associated activity limitations. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):226–9. doi:10.1002/art.21562.
6. Casticini R, Longo UG, de Benedetto M, Panfoli N, Pirani P, Zini R, Maffulli N, Denaro V. Platelet-rich plasma augmentation for arthroscopic rotator cuff repair: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med.* 2011;39:258–65.
7. Hall MP, Band PA, Meislin RJ, Jazrawi LM, Cardone DA. Platelet-rich plasma: current concepts and application in sports medicine. *J Am Acad Orthop Surg.* 2009;17:602–8.
8. Mifune Y, Matsumoto T, Takayama K, Ota S, Li H, Meszaros LB, Usas A, Nagamune K, Gharaibeh B, Fu FH, Huard J. The effect of platelet-rich plasma on the regenerative therapy of muscle derived stem cells for articular cartilage repair. *Osteoarthritis Cartil.* 2013;21:175–85.
9. Zhu Y, Yuan M, Meng HY, Wang AY, Guo QY, Wang Y, et al. Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis Cartil.* 2013; 21(1): 1627–37.
10. Ehrenfest D, et al. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnology* 2009; 27(3): 158–167.
11. Riboh JC, Saltzman BM, Yanke AB, Fortier L, Cole BJ. Effect of leukocyte concentration on the efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2016;44:792–800.
12. Mazzocca AD, McCarthy MB, Chowanec DM, Cote MP, Romeo

- AA, Bradley JP, Arciero RA, Beitzel K. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94:308–16.
13. LaPrade RF, Geeslin AG, Murray IR, Musahl V, Zlotnicki JP, Petrigliano F, et al. Biologic treatments for sports injuries II think tank-current concepts, future research, and barriers to advancement, part 1: biologics overview, ligament injury, tendinopathy. *Am J Sports Med.* 2016
 14. Meijer H, Reinecke J, Becker C, Tholen G, Wehling P. The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction. *Inflamm Res.* 2003;52(10):404e7.
 15. Marx R. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(4): 489-496.
 16. Castillo TN, Pouliot MA, Kim HJ, Dragoo JL. Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet-rich plasma separation systems. *Am J Sports Med.* 2011;39:266–71.
 17. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med.* 2009;37(11):2259–72.
 18. Angoorani H, Mazaherinezhad A, Marjomaki O, Younespour S. Treatment of knee osteoarthritis with platelet-rich plasma in comparison with transcutaneous electrical nerve stimulation plus exercise: a randomized clinical trial. *Med J Islam Repub Iran.* 2015;29:223.
 19. Dhillon M, Patel S, Bali K. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011; 19(5):863–4. author reply 5–6
 20. Filardo G, Kon E, Buda R, Timoncini A, Di Martino A, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011;19(4):528–35.
 21. Raeissadat SA, Rayegani SM, Hassanabadi H, Fathi M, Ghorbani E, Babaee M, et al. Knee osteoarthritis injection choices: platelet-rich plasma (PRP) versus hyaluronic acid (a one-year randomized clinical trial). *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2015;8:1–8.
 22. Rayegani SM, Raeissadat SA, Taheri MS, Babaee M, Bahrami MH, Eliaspour D, et al. Does intra articular platelet rich plasma injection improve function, pain and quality of life in patients with osteoarthritis of the knee? A randomized clinical trial. *Orthop Rev (Pavia).* 2014;6(3):5405.
 23. Sampson S, Reed M, Silvers H, Meng M, Mandelbaum B. Injection of platelet-rich plasma in patients with primary and secondary knee osteoarthritis: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil.* 2010;89(12):961–9.
 24. Battaglia M, Guaraldi F, Vannini F, Rossi G, Timoncini A, Buda R, et al. Efficacy of ultrasound-guided intra-articular injections of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for hip osteoarthritis. *Orthopedics.* 2013;36(12):e1501–8.
 25. Dallari D, Stagni C, Rani N, Sabbioni G, Pelotti P, Torricelli P, et al. Ultrasound-guided injection of platelet-rich plasma and hyaluronic acid, separately and in combination, for hip osteoarthritis: a randomized controlled study. *Am J Sports Med.* 2016.
 26. Sanchez M, Guadilla J, Fiz N, Andia I. Ultrasound-guided platelet-rich plasma injections for the treatment of osteoarthritis of the hip. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(1):144–50.
 27. Fleming BC, Proffen BL, Vavken P, Shalvoy MR, Machan JT, Murray MM. Increased platelet concentration does not improve functional graft healing in bio-enhanced ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;23(4):1161–70.
 28. Goodrich LR, McIlwraith CW. Small molecules alone or in combination to treat joint disease and progress toward gene therapy. *Oper Tech Orthop.* 2016;26:73–81.
 29. Dragoo JL, Braun HJ, Durham JL, Ridley BA, Odegaard JJ, Luong R, et al. Comparison of the acute inflammatory response of two commercial platelet-rich plasma systems in healthy rabbit tendons. *Am J Sports Med.* 2012;40(6):1274–81.
 30. Dhillon M, Patel S, Bali K. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011; 19(5):863–4. author reply 5–6.
 31. Rai MF, Sandell LJ. Regeneration of articular cartilage in healer and non-healer mice. *Matrix Biol.* 2014;39:50–5. doi:10.1016/j.matbio.2014.08.011.
 32. Castillo TN, Pouliot MA, Kim HJ, Dragoo JL. Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet-rich plasma separation systems. *Am J Sports Med.* 2011;39:266–71.
 33. Goodrich LR, McIlwraith CW. Small molecules alone or in combination to treat joint disease and progress toward gene therapy. *Oper Tech Orthop.* 2016;26:73–81.
 34. Kruger JP, Hondke S, Endres M, Pruss A, Siclari A, Kaps C. Human platelet-rich plasma stimulates migration and chondrogenic differentiation of human subchondral progenitor cells. *J Orthop Res.* 2012;30:845–52.
 35. Mazzocca AD, McCarthy MB, Chowaniec DM, Cote MP, Romeo AA, Bradley JP, Arciero RA, Beitzel K. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94:308–16.
 36. Riboh JC, Saltzman BM, Yanke AB, Fortier L, Cole BJ. Effect of leukocyte concentration on the efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2016;44:792–800.
 37. Anz AW, Hackel JG, Nilssen EC, Andrews JR. Application of biologics in the treatment of the rotator cuff, meniscus, cartilage, and osteoarthritis. *J Am Acad Orthop Surg.* 2014;22:68–79.
 38. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res.* 1991;9:641–50.
 39. Wang JH, Nirmala X. Application of tendon stem/progenitor cells and platelet-rich plasma to treat tendon injuries. *Oper Tech Orthop.* 2016;26:68–72.
 40. Jorgensen C, Noel D. Mesenchymal stem cells in osteoarticular diseases. *Regen Med.* 2011; 6(6 Suppl):44–51.
 41. Italiano Jr JE, Richardson JL, Patel-Hett S, Battinelli E, Zaslavsky A, Short S, et al. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released. *Blood.* 2008.
 42. Seijas R, Rius M, Ares O, Garcia-Ballebo M, Serral, Cugat R. Healing of donor site in bone-tendon-bone ACL reconstruction accelerated with plasmarich in growth factors: a randomized clinical trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;23:991–7.
 43. Tate ML, Adamson JR, Tami AE, Bauer TW. Cells in focus, the osteocyte. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004;36:1–8.
 44. Sackmann E. Biological membranes architecture and function. In: Lipowsky R, Sackmann E, editors. *Handbook of biological physics*, vol. 1. Amsterdam: Elsevier; 1995.
 45. Cohen CB, Cohen PJ. International stem cell tourism and the need for effective regulation: part i: stem cell tourism in Russia and India: clinical research, innovative treatment, or unproven hype? *Kennedy Inst Ethics J.* 2010;20(1):27–49.
 46. Meijer H, Reinecke J, Becker C, Tholen G, Wehling P. The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction. *Inflamm Res.* 2003;52(10):404e7.
 47. Mifune Y, Matsumoto T, Takayama K, Ota S, Li H, Meszaros LB, Usas A, Nagamune K, Gharaibeh B, Fu FH, Huard J. The effect of platelet-rich plasma on the regenerative therapy of muscle derived stem cells for articular cartilage repair. *Osteoarthritis Cartil.* 2013;21:175–85.
 48. Desando, G.; Bartolotti, I.; Cavallo, C.; Schiavinato, A.; Secchieri, C.; Kon, E.; Filardo, G.; Paro, M.; Grigolo, B. Short-Term Homing of Hyaluronan-Primed Cells: Therapeutic Implications for Osteoarthritis Treatment. *Tissue Eng. Part C Methods* 2017, 24, 121–133.
 49. Pak, J.; Lee, J.H.; Park, K.S.; Jeong, B.C.; Lee, S.H. Regeneration of Cartilage in Human Knee Osteoarthritis with Autologous Adipose Tissue-Derived Stem Cells and Autologous Extracellular Matrix. *BioResearch Open Access* 2016, 5, 192–200.
 50. Pak, J.; Chang, J.-J.; Lee, J.H.; Lee, S.H. Safety Reporting on Implantation of Autologous Adipose Tissue-Derived Stem Cells with Platelet-Rich Plasma into Human Articular Joints. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2013, 14, 337.
 51. Pak, J. Regeneration of Human Bones in Hip Osteonecrosis and Human Cartilage in Knee Osteoarthritis with Autologous Adipose-Tissue-Derived Stem Cells: A Case Series. *J. Med. Case Rep.* 2011, 5, 296.
 52. Baltzer AWA, et al. Autologous conditioned serum (Orthokine®) is an effective treatment for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartil.* 2009;17(2):152–60.
 53. Auw Yang KG, et al. Autologous interleukin-1 receptor antagonist improves function and symptoms in osteoarthritis when compared to placebo in a prospective randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartil.* 2008;16(4):498–505.
 54. Mifune Y, Matsumoto T, Takayama K, Ota S, Li H, Meszaros LB, Usas A, Nagamune K, Gharaibeh B, Fu FH, Huard J. The effect of platelet-rich plasma on the regenerative therapy of muscle derived stem cells for articular cartilage repair. *Osteoarthritis Cartil.* 2013;21:175–85.
 55. Astolfi M, et al. The effectiveness of autologous conditioned serum in the treatment of knee osteoarthritis. *J Sport Rehabil.* 2014;23:365–9.

56. Evans CH, et al. Autologous conditioned serum. *Phys Med Rehabil-Clin N Am*. 2016;27:893–908.
57. Frizziero A, et al. Autologous conditioned serum for the treatment of osteoarthritis and other possible applications in musculoskeletal disorders. *Br Med Bull*. 2013;105:169–84.
58. Wehling P, et al. How does surgery compare with advanced intra-articular therapies in knee osteoarthritis: current thoughts. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2016;8(3):72–85.
59. Wilmer L Sibbitt Jr, Andres Peisajovich, Adrian A Michael, Kye S Park, Randy R Sibbitt, Philip A Band, Arthur D Bankhurst. Does sonographic needle guidance affect the clinical outcome of intra-articular injections? *J Rheumatol* 2009 Sep;36(9):1892-902.
60. Griffin JW, Hadeed MM, Werner BC, Diduch DR, Carson EW, Miller MD. Platelet-rich plasma in meniscal repair: does augmentation improve surgical outcomes? *ClinOrthopRelat Res*. 2015;473(5):1665–72.
61. Gaumet M, Badoud I, Ammann P, Long-term beneficial effect of hyaluronic acid viscosupplements on cartilage quality, P689, WCO-IOF-ESCEO, Krakow, Poland, 19–22 April 2018, P 256, OARSI, Liverpool, UK, 26–29 April 2018.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 17.01.2024. **Принята к публикации:** 16.02.2024.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 17.01.2024. **Accepted for publication:** 16.02.2024