

# 自体骨髓浓缩物和富血小板血浆治疗膝骨性关节炎的研究

Dmitriy A. Malanin<sup>1</sup>, Vladimir D. Sikilinda<sup>2</sup>, Andrei I. Gorbatenko<sup>2</sup>, Maksim V. Demeshchenko<sup>1</sup>, Il'ya A. Suchilin<sup>1</sup>, Vladimir V. Kondrashenko<sup>1</sup>, Nataliya O. Kostyanaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

<sup>2</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>3</sup> Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

本研究的目的是比较骨髓内自体骨髓浓缩物 (BMC) 和富血小板血浆 (PRP) 治疗II-III期膝关节炎的疗效。

**材料与方**法: 一项多中心随机试验纳入40例膝关节按Kellgren-Lawrence (K-L) 分级为II-III期的骨关节炎患者 (27人为女性, 13人为男性, 平均年龄为 $67 \pm 7.8$ 岁, 体重指数为 $32.7 \pm 4.8$ , 病程为 $17.3 \pm 3.7$ 个月)。主要组 (BMC组) ( $n=19$ ) 患者行一次骨髓浓缩物骨内注射, 而对照组 (PRP组) ( $n=21$ ) 患者行富血小板血浆注射。结果分别于1、3、6、12个月后采用患者语言满意度评估量表 (SVSA)、VAS、Lequesne和WOMAC量表进行评估。

**结果:** 根据语言满意度评估量表对各组结果进行比较发现, 在早期 (3个月和6个月), 患者更倾向于骨髓浓缩物治疗 (65%和55%的积极性反馈), 而不是富血小板血浆治疗 (55%和45%的积极性反馈), 在12个月后, 两者的差异并不明显。两组患者的VAS指标分析显示骨髓浓缩物给药后疼痛综合征严重程度下降更为明显。通过对Lequesne量表各项指标的分析, 整个观察期均支持骨髓浓缩物, 观察前3个月差异最为显著。两组患者的WOMAC指数比值在所有随访期间均存在统计学差异, 结果表明, 与富血小板血浆相比, 加入骨髓浓缩物后各项指标的升高幅度较小。

**结论:** 在所有随访期间, 单次骨内注射骨髓浓缩物比类似的富血小板血浆在疼痛、膝关节功能和身体活动方面具有优势。两种治疗方法都同样安全。

**关键词:** 骨髓浓缩物; 富血小板血浆; 膝关节骨性关节炎

引用本文: Malanin D.A., Sikilinda V.D., Gorbatenko A.I., Demeshchenko M.V., Suchilin I.A., Kondrashenko V.V., Kostyanaya N.O. [自体骨髓浓缩物和富血小板血浆治疗膝骨性关节炎的研究]. *Травматология и ортопедия России* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2021;27(4):69-81. (In Russian). <https://doi.org/10.21823/2311-2905-1669>.

✉ Maksim V. Demeshchenko; e-mail: maximus275@yandex.ru

收到: 21.06.2021. 接受: 10.11.2021. 出版时间: 17.12.2021.

© Malanin D.A., Sikilinda V.D., Gorbatenko A.I., Demeshchenko M.V., Suchilin I.A., Kondrashenko V.V., Kostyanaya N.O., 2021

## Intraosseous Injection of Autologous Bone Marrow Aspirate Concentrate and Platelet-Rich Plasma for Treatment of Knee Osteoarthritis

Dmitriy A. Malanin<sup>1</sup>, Vladimir D. Sikilinda<sup>2</sup>, Andrei I. Gorbatenko<sup>2</sup>, Maksim V. Demeshchenko<sup>1</sup>, Il'ya A. Suchilin<sup>1</sup>, Vladimir V. Kondrashenko<sup>1</sup>, Nataliya O. Kostyanaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

<sup>2</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>3</sup> Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

### Abstract

**The aim of the study** was to determine the effectiveness of autologous bone marrow aspirate concentrate (BMAC) and platelet-rich plasma (PRP) intraosseous injection in the treatment of patients with knee OA stages II-III. **Materials and Methods.** The multicenter randomized study involved 40 patients (27 women, 13 men, average age 67.0±7.8 years, BMI 32.7±4.8, duration of disease 17.3±3.7 months) with knee OA of stages II-III according to the Kellgren-Lawrence (K-L) classification. Patients of the main (BMAC group) group (n = 19) underwent a single intraosseous injection of BMAC, in the comparison group (n = 21) – a PRP injection (PRP group). The results were evaluated after 1, 3, 6, 12 months with the verbal rating scale (VRS), VAS, Leken and WOMAC scales. **Results.** Comparison of the results in the groups on the VRS showed that at an earlier time (3 and 6 months), the preferences of patients were in favor of the treatment of BMAC (65% and 55% positive reviews) before PRP (55% and 45% positive reviews), whereas after 12 months the differences were insignificant. Analysis of VAS indicators in patients of both groups indicated a more pronounced decrease in the severity of pain syndrome after BMAC intraosseous injection. The analysis of the Leken scale indicators showed in favor of BMAC throughout the entire observation period, the differences were most pronounced in the first 3 months of observation. The ratio of the values of the WOMAC index in both patients groups indicated statistically significant differences that persisted in all periods of follow-up, the increase in indicators occurred to a lesser extent after the introduction of BMAC compared with PRP. **Conclusion.** A single intraosseous BMAC injection has an advantage over a similar PRP injection in terms of pain, knee function and physical activity of patients at all follow-up periods. Both methods of treatment are equally safe.

**Keywords:** bone marrow aspirate concentrate, platelet-rich plasma, knee osteoarthritis.

**Funding:** state budgetary funding.

**Competing interests:** the authors declare that there are no competing interests.

**Cite as:** Malanin D.A., Sikilinda V.D., Gorbatenko A.I., Demeshchenko M.V., Suchilin I.A., Kondrashenko V.V., Kostyanaya N.O. [Intraosseous Injection of Autologous Bone Marrow Aspirate Concentrate and Platelet-Rich Plasma for Treatment of Knee Osteoarthritis]. *Травматология и ортопедия России* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2021;27(4):69-81. (In Russian). <https://doi.org/10.21823/2311-2905-1669>.

✉ Maksim V. Demeshchenko; e-mail: maximus275@yandex.ru

Submitted: 21.06.2021. Accepted: 10.11.2021. Published: 17.12.2021.



Научная статья  
 УДК 616.728.3-007.248-08  
<https://doi.org/10.21823/2311-2905-1669>

## Внутрикостное введение аутологичных концентрата костного мозга и обогащенной тромбоцитами плазмы при лечении остеоартрита коленного сустава

Д.А. Маланин<sup>1</sup>, В.Д. Сикилинда<sup>2</sup>, А.И. Горбатенко<sup>2</sup>, М.В. Демещенко<sup>1</sup>,  
 И.А. Сучилин<sup>1</sup>, В.В. Кондрашенко<sup>1</sup>, Н.О. Костяная<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,  
 г. Волгоград, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,  
 г. Ростов-на-Дону, Россия

<sup>3</sup> ФГАУ ВО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, Россия

### Реферат

**Целью** исследования являлось сравнение эффективности вводимых внутрикостно аутологичных концентрата костного мозга (ККМ) и обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) при лечении пациентов с ОА коленного сустава II–III стадий. **Материал и методы.** В многоцентровом рандомизированном исследовании приняли участие 40 пациентов (27 женщин, 13 мужчин, средний возраст 67±7,8 лет, индекс массы тела 32,7±4,8, продолжительность заболевания 17,3±3,7 мес.) с ОА коленного сустава II–III стадий по классификации Kellgren–Lawrence (K-L). Пациентам основной группы (группа ККМ) ( $n = 19$ ) выполняли однократную внутрикостную инъекцию ККМ, в группе сравнения (группа ОТП) ( $n = 21$ ) — инъекцию ОТП. Результаты оценивали через 1, 3, 6, 12 мес. с использованием шкалы вербальной оценки удовлетворенности пациентов (ШВОУ), ВАШ, шкал Лекена и WOMAC. **Результаты.** Сравнение результатов в группах по ШВОУ показало, что в более ранние сроки (3 и 6 мес.) предпочтения пациентов оказывались в пользу лечения ККМ (65% и 55% положительных отзывов) перед ОТП (55% и 45% положительных отзывов), тогда как через 12 мес. различия были незначительными. Анализ показателей ВАШ у пациентов обеих групп указал на более выраженное снижение выраженности болевого синдрома после внутрикостного введения ККМ. Анализ показателей шкалы Лекена свидетельствовал в пользу ККМ на протяжении всего периода наблюдения, различия были наиболее выраженными в первые 3 мес. наблюдения. Соотношение значений индекса WOMAC в обеих группах пациентов свидетельствовало о статистически значимых различиях, сохраняющихся во всех сроках наблюдения, увеличение показателей происходило в меньшей степени после введения ККМ по сравнению с ОТП. **Заключение.** Однократное внутрикостное введение ККМ имеет преимущество перед аналогичным введением ОТП по показателям боли, функции коленного сустава и физической активности пациентов на всех сроках наблюдения. Оба метода лечения являются в равной мере безопасными.

**Ключевые слова:** концентрат костного мозга, обогащенная тромбоцитами плазма, остеоартрит коленного сустава.

**Источник финансирования:** государственное бюджетное финансирование.

Маланин Д.А., Сикилинда В.Д., Горбатенко А.И., Демещенко М.В., Сучилин И.А., Кондрашенко В.В., Костяная Н.О. Внутрикостное введение аутологичных концентрата костного мозга и обогащенной тромбоцитами плазмы при лечении остеоартрита коленного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2021;27(4):69-81. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-1669>.

Демещенко Максим Васильевич; e-mail: maximus275@yandex.ru

Рукопись получена: 21.06.2021. Рукопись одобрена: 10.11.2021. Статья опубликована: 17.12.2021.

## 绪论

在现代医学中, 关节承重骨骺部分的慢性创伤影响下软骨下骨的病理变化发展的理论仍然是相关的。这一过程因骨内代谢紊乱而加剧, 并伴随着多发性微骨折的发生, 随之而来的是松质骨和骨髓的局部缺血, 对生物活性物质和关节软骨与软骨下骨分界区代谢物的渗透性有限[1, 2, 3, 4]。其病理重塑伴随着特征性MRI症状的出现, 即所谓的骨髓水肿区—细胞因子和血管生成因子表达增加的骨代谢活跃区, 是疾病快速进展的特异预测因子[4, 5, 6]。软骨下骨的这些变化的自然发展导致骨髓纤维组织的局部替换, 囊肿的形成, 位于骨髓水肿区上方的关节软骨的丢失[7, 8, 9]。

使用自体富血小板血浆 (PRP) 和骨髓浓缩物 (BMC) 的实验研究中所注意到的生物学效应被证明是非常有吸引力的临床目的。刺激新生血管生成、代谢、软骨下骨和关节软骨再生、抗炎和抗凋亡的作用与骨关节炎的发病机制一致[8, 10, 11]。

迄今为止, 关于富血小板血浆治疗骨关节炎的有效性所积累的知识是不够的。然而, 我们可以通过某些体位更明确地判断, 如膝关节骨关节炎的治疗[8, 12, 13, 14]。从不同解剖部门获得并通过离心浓缩的骨髓抽吸液的治疗潜力通常仍然很模糊, 更不用说在比较方面进行了研究。

本研究的目的是比较骨髓内自体骨髓浓缩物 (BMC) 和富血小板血浆 (PRP) 治疗II-III期膝关节骨性关节炎的疗效。

## 材料与amp;方法

### 研究设计

2016年至2021年进行的一项多中心随机试验涉及40名膝关节骨关节炎患者: 27名女性, 13名男性, 平均年龄为 $67.0 \pm 7.8$ 岁, 身体质量指数为 $32.7 \pm 4.8$ , 病程为 $17.3 \pm 3.7$ 个月。根据主诉、病历和放射检查方法 (X线摄影、MRI) 的数据, 确定单侧 (n=24) 和双侧 (n=16) 膝关节病变, 主要定位在内部分裂区 (膝关节内翻)。

纳入研究的标准:

— 原发性Kellgren-Lawrence (K-L) II-III期膝关节骨性关节炎;

— 在股骨或胫骨内髁的区域出现骨髓的超负荷水肿;

— 疼痛综合征在VAS量表上至少达到6级;

— 既往保守治疗效果不佳。

排除标准:

— 45岁以下的病人;

— 血液病、乙型和丙型病毒性肝炎、HIV感染、合并慢性内脏疾病的失代偿期和肿瘤疾病患者;

— 膝关节部位的一个炎症过程;

— 早于检查前6周口服皮质类固醇或免疫抑制药物;

— 在检查前6个月之前做过关节镜检查;

— 在初次筛查前90天以前使用富含血小板血浆或透明质酸。

两个临床组的患者都符合纳入标准。他们在代表性、基本的临床和形态学参数 (包括病程和表现) 方面具有可比性, 仅在骨关节炎的治疗方面存在差异 (表 1)。

表 1

纳入研究的患者的特征

变数	BMC组	PRP组
性别		
男性	6	7
女性	13	14
年龄, 岁	$67.0 \pm 8.1$	$67.0 \pm 6.8$
BMI	$32.7 \pm 3.9$	$32.7 \pm 4.4$
单侧骨关节炎/双侧骨关节炎	12/7	12/9
病程, 月	$17.0 \pm 2.5$	$17.0 \pm 4.2$
Kellgren-Lawrence分级		
II	8	10
III	11	11



主要组(BMC组)(n=19)在骨髓水肿区单次骨内注射骨髓浓缩物,对照组(n=21)采用类似方法,但使用富血小板血浆(PRP组)。通过MRI资料初步确定骨髓超负荷水肿区域及其定位,将其转置至手法时获得的透视图像。骨髓超载性水肿与无菌性坏死的区别在于骨髓信号的改变,其特征是T1加权图像上信号强度低,T2加权图像和短模式上信号强度高。相反,无菌性坏死的特征性征象是在T1和T2加权像上沿梗死灶周围呈一条低强度的信号线,并沿梗死表面呈一条明亮的内线。无菌性坏死病灶主要位于股骨和(或)胫骨髁后部软骨下区(图 1,2)。

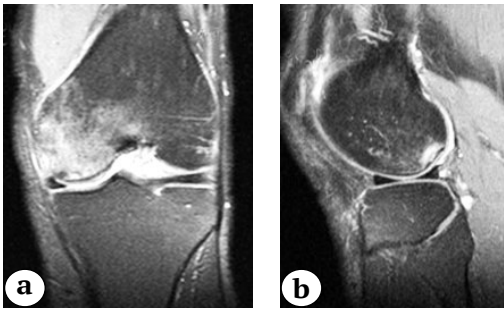


图 1 T1模式下股骨后髁无菌性坏死区MRI图像:  
a—冠状面切片; b—矢状面切片

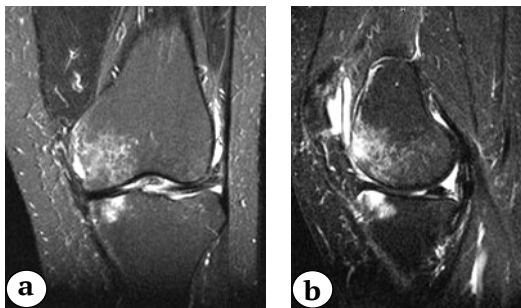


图 2 T1模式下股骨和胫骨髁过载水肿区:  
a—冠状面切片; b—矢状面切片

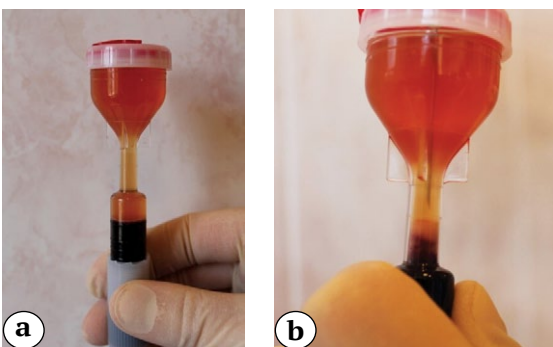


图 3 PRP制备:  
a—第一次离心后的血细胞比容水平;  
b—血小板采集

### 干预方法

富血小板血浆在换药室条件下制备和施用。富血小板血浆是使用YCELLBIO PRP特殊容器(韩国)获得的。从病人的尺侧静脉抽出13毫升血液,并与2毫升柠檬酸葡萄糖溶液混合在一个容器中。容器被放置在带有适当配重的RotoFix 32离心机(Hettich, 德国)中。

在3200转/分的条件下第一次离心,持续4分钟。然后用一个旋转盖将容器上的血细胞比容值设置在容器颈部以下(图 3a)。在3400转/分下第二次离心4分钟,得到3毫升富含血小板的血浆。使用注射器将血小板层从容器中提取出来(图 3b)。

富血小板血浆中的血小板浓度是用Erba Elite 3血液分析仪(捷克)计算的,富血小板血浆是根据2020年通过的国际共识分类PRP(platelet-rich plasma—富血小板血浆)进行编码[15]。

骨髓浓缩物是在手术室或换药室里,在无菌和消毒的条件下进行采集和获取的。在仰卧位,用5.0毫升的2%利多卡因溶液对胫骨近端骨髓的内侧进行局部麻醉,直到针头与骨面接触。然后将抽吸套管(11G)插入胫骨的皮质板,直到感觉到一个间隙(30—35毫米)。拔出测针后,用注射器抽取了30毫升的骨髓。为了提高抽吸物中的细胞浓度,在抽吸过程中绕轴旋转套管并改变其深度。这样得到的骨髓与5毫升肝素溶液混合,放在两个容器中。

将富含间质的部分在2400转/分下离心20分钟,从其他骨髓成分中分离出来。从离心机中取出容器后,按照富血小板血浆的技术所述,将上述1.5毫升的骨髓浓缩液层用无菌针头在每个容器的峡部取到注射器中(图 3 b)。

用CD34、CD14、CD73、CD105、CD90抗体流式细胞荧光法测定骨髓浓缩物中单个核细胞的数量[4,10,11]。

在手术室荧光镜的控制下,使用注射针(18 G)将骨髓浓缩物或富血小板血浆注射到胫骨或股骨骨髓髁的超负荷水肿区。在用5.0毫升的2%利多卡因溶液对皮肤和软组织进行局部麻醉后,采用扭转运动技术将后者插入松质骨,达到所需的深度。

在引入骨髓浓缩物或骨髓浓缩物之前，将1.0毫升指定的麻醉液缓慢注入骨中（图4）。



图4 在荧光镜控制下，将骨髓浓缩物引入股骨内髌骨髓超负荷水肿的区域

骨髓浓缩物和富血小板血浆的骨内注射总数为40次，其中股骨髌上23次，胫骨髌上17次。

在用富血小板血浆的血浆或骨髓浓缩物进行操作后，所有患者都被建议冷敷2—3天，用手杖行走5—7天，严重疼痛时服用止痛药1—2天。

### 结果评估

使用VAS、Lequesne和WOMAC量表对注射后1、3、6和12个月后的结果进行评估。患者对治疗结果的满意度采用语言满意度评估量表（SVSA）进行评估，根据该量表，评分范围为0至3：0—不满意（无改善），1—满意（关节活动较好，疼痛较轻，但功能仍有限，影响生活质量和体育活动），2—良好（日常生活无限制，剧烈活动和体育活动引起疼痛或不适），3—优秀（完全恢复，体育活动和体育活动可以进行，无明显限制）[16]。根据注射后3个月、6个月和12个月的MRI数据，评估了受治疗影响的患者膝关节病理过程动态的客观数据。

### 统计分析

对研究结果的统计处理采用了数理统计方法。使用Excel 2016、Office XP (Microsoft Corp., 美国)和Statistica 10.0 (Statsoft, 美国)处理数据。

正态分布下的参数分析采用学生t检验，评估M1和M2的算术平均值相对于 $\sigma_2$ 的方差的差异程度。在 $p=0.05$ 的显著性水平下，将得到的数值与学生t检验的表格数值进行比较。只要获得的学生t检验值大于临界表值，就认为比较的数值之间的差异具有统计学意义。

非参数定量特征采用弗里德曼标准进行分析，该标准是基于对每个样本对象重复测量的排序。 $\chi^2_r$ 标准的经验值与所选择的统计学显著

性水平的临界值（ $p=0.05$ ）进行比较，以确定匹配样本的数量。如果相应的数值超过了临界值（对于所选择的显著性水平和相应的自由度），则拒绝无效假设。

## 结果

富血小板血浆中血小板浓度中位数为 $962 \pm 40 \times 10^9/L$ ，属于该矫形生物产品的推荐指标范围[8,13,14]。白细胞数为 $9.7 \pm 1.4 \times 10^9/L$ ，可以认为本研究使用的富血小板血浆白细胞含量较低。血浆中也含有微量红细胞（ $< 1 \times 10^6/\mu l$ ），不受外界激活，也不添加 $CaCl_2$ 。根据国际协调分类（2020年），所得富血小板血浆编码为N3N4-NON2-NONO[8]。取样后对骨髓抽吸液细胞组成的测定表明，单个核细胞数量达到 $17.4 \pm 9.6 \times 10^6/ml$ 。离心后，其浓度增加到 $98.5 \pm 7.2 \times 10^6/ml$ ，与其他多项研究的结果接近[17,18,19]。

所有患者在骨内注射后1、3、6和12个月的治疗结果评估后达到研究的最终和中间点。BMC组和PRP组在对照期的结果评价见表2和表3。

根据语言满意度评估量表对各组结果进行比较发现，在早期（3个月和6个月），患者更倾向于骨髓浓缩物治疗（65%和55%的积极性反馈），而不是富血小板血浆治疗（55%和45%的积极性反馈），在12个月后，两者的差异并不明显。

对两组患者在所有对照组随访期间的VAS评价分析显示，尽管本研究的治疗方法具有明显的镇痛效果，但与富血小板血浆相比，骨内注射骨髓浓缩物后疼痛的严重程度下降得更多。然而，12个月后，差异无统计学意义。

Lequesne量表的平均值相对于基线水平的动态识别显示，在使用两种治疗方法后，骨关节炎的严重程度指数有统计学意义的下降。然而，在整个随访期间，研究组患者之间的比较有利于骨髓浓缩物，差异在随访的前3个月最为明显。

两组患者的WOMAC指数值与该指标基线水平之比具有统计学意义，且在随访的所有对照期均存在差异。尽管两组患者的WOMAC指数总体呈负动态变化，特别是在后期随访期间，但与富血小板血浆相比，注射骨髓浓缩物后指标的增加程度较低。

根据MRI，注射骨髓浓缩物或富血小板血浆后，疼痛综合征减少的客观方面是以前检测到的骨髓水肿区域的大小和信号强度消失或明显降低（图5）[4]。

表 2

BMC患者治疗结果

量表	观察时间					统计学意义
	治疗前	1个月	3个月	6个月	12个月	
SVSA —优 —良 —满意 —不满意		4 11 4 0	1 11 6 1	0 10 7 2	0 6 8 5	
VAS	5.9±0.7	2.3±0.6	2.5±0.4	2.7±0.4	3.9±0.3	$\chi^2_r = 36.04; p<0.01$
Lequesne量表	10.3±0.4	4.1±0.2	5.0±0.6	5.4±0.3	5.8±0.7	$\chi^2_r = 37.18; p<0.01$
WOMAC	59.3±0.8	21.5±0.4	25.8±0.3	33.4±0.7	40.6±0.3	$\chi^2_r = 76; p<0.01$

表 3

PRP患者治疗结果

量表	观察时间					统计学意义
	治疗前	1个月	3个月	6个月	12个月	
SVSA —优 —良 —满意 —不满意		1 13 6 1	1 11 8 1	0 8 11 3	0 5 10 6	
VAS	5.9±0.7	2.3±0.6	2.5±0.4	2.7±0.4	3.9±0.3	$\chi^2_r = 33.81; p<0.01$
Lequesne量表	10.3±0.4	4.1±0.2	5.0±0.6	5.4±0.3	5.8±0.7	$\chi^2_r = 39.7; p<0.01$
WOMAC	59.3±0.8	21.5±0.4	25.8±0.3	33.4±0.7	40.6±0.3	$\chi^2_r = 80.95; p<0.01$

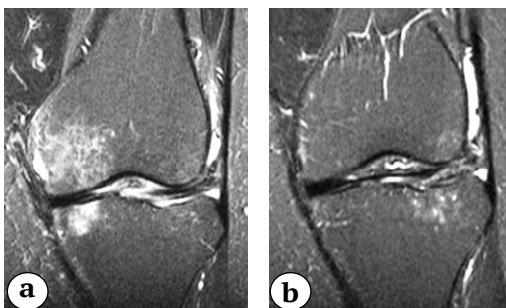


图 5 注射骨髓浓缩物后, 股骨和胫骨髌部的信号强度和骨髓水肿的大小减少:  
a—注射前; b—3个月后

在骨髓浓缩物或富血小板血浆的骨内注射后, 主要组的5名(26.3%)和对比组的4名(19.04%)患者出现了膝关节疼痛和肿胀加剧的不良事件(其发生的可能性已提前讨论)。这些现象在6—7天后逐渐消失。骨髓浓缩物组的7名(36.8%)患者和富血小板血浆组的5名(23.8%)患者需要服用数天的镇痛药。

讨论

骨关节炎发病机制研究中获得的新数据, 从循证医学的角度对研究结果进行现代设计和分析, 可以扩大临床建议。在2020年的EULAR大会上宣布了关于使用骨科生物技术的专家意见, 关节内注射富血小板血浆被列为膝关节



骨性关节炎的有效治疗方法,作为二线疗法[1,8,12,13,20,21]。

目前,富血小板血浆的生物效应与刺激细胞代谢和通过影响慢性炎症和退行性过程来模拟关节滑膜环境的稳态的可能性有关[8,22,23]。血小板 $\alpha$ -颗粒中含有的生长因子如PDGF、TGF、PDEGF、VEGF、IGF-1、FGF等被认为是调节组织中生物过程的主要工具[8,12,13,14,24]。

富血小板血浆的抗炎特性是通过各种生物机制实现的,但主要是由于生长因子通过与细胞跨膜受体的相互作用和启动细胞内信号对炎症过程的所有三个阶段的调节作用[1,3,8,14,21]。

为了实现抗炎作用和修复潜力,富血小板血浆中的血小板浓度应比正常外周血中的血小板含量高4—5倍(高达 $1000 \times 10^3 \mu/L$ ),尽管今天是不可能肯定地说[17,18,25,26]。大量随机对照试验表明,富血小板血浆中血小板浓度与所取得的结果无相关性[8,23,27]。

富血小板血浆中包含的白细胞对关节炎过程的建模有重要影响。白细胞含量高时,由于促炎介质数量的急剧增加,分解代谢过程开始压倒合成代谢过程,在临床水平上表现为一种不良现象—疼痛综合征和滑膜炎的增加[3,8,23]。很难想象富血小板血浆根本不含白细胞。白细胞对大多数细菌的抗菌作用及其强大的抗炎潜能确保了关节内或骨内给药富血小板血浆的安全性[8,27]。最后,获得具有一定数量白细胞的富血小板血浆的问题还没有找到一个可接受的技术解决方案,因为已知的困难是将一层白细胞从血小板中分离出来而不造成后者的显著损失[13,14,27]。

在我们的研究中,血浆中血小板和白细胞的浓度分别为 $962 \pm 40 \times 10^9/L$ 和 $9.7 \pm 1.4 \times 10^9/L$ ,没有超过上述有争议的阈值。在内源性胶原蛋白的影响下,富血小板血浆没有外源性激活,也没有释放生长因子,这也降低了炎症和疼痛增加的风险,在现有炎症背景下将血浆注射到骨髓水肿区域时,这一点尤其重要。

实验和临床研究表明,骨内注射富血小板血浆生长因子后的效果不仅体现在软骨下骨上,也体现在上覆的透明软骨上,而透明软骨通常在骨髓肿胀区上方的损伤最大[3,8,14,23]。

Y. Kobayashi等人在他的研究中证明,富血小板血浆能够增强软骨下骨中祖细胞的迁移和刺激软骨分化[1]。它们在滑液中的水平升高,表明骨关节炎的病程更严重,在骨内注射富血小板血浆后,会降低到接近正常水平[17,26]。

富血小板血浆还可降低TGF- $\beta$ 的过表达,抑制软骨下骨阳性间充质间质细胞信号的传递,从而减弱关节软骨的退变过程[27]。

主要组用于患者的自体骨髓浓缩液属于富血小板血浆之后的一代正生物产品,被认为在骨关节炎的病因治疗方面非常有前景[28,29,30,31]。与富血小板血浆相比,含有骨髓浓缩物的间充质干细胞(MSCs)在细胞和分子水平上有更大的暴露可能性,尽管它们的数量占细胞总数的0.01%,在离心后仅增加到0.1%[10]。与富血小板血浆作用与血小板浓度相关的二元论相反,骨髓浓缩物中MSCs含量的增加导致治疗效果的增加。这需要增加MSCs浓度超过0.01%,在我们的研究中通过获得骨髓浓缩液实现了这一点[2,10,11]。

由于其调节功能,MSCs能够刺激周围细胞向成骨、软骨或脂肪方向分化和增殖[7,11,17,30]。MSCs的旁分泌作用是通过分泌大量对干细胞有激活作用、抗凋亡作用、血管生成作用、免疫调节作用、抗菌作用的生长因子、细胞因子、趋化因子来实现的[32]。MSCs还能增强合成细胞活性和基质重塑[17,19,31]。骨髓浓缩物还包括其他骨髓细胞,包括血小板,其数量在离心后增加了几倍,就像富含血小板的血浆,这提供了一种协同效应,并使骨髓浓缩物具有血浆的额外生物特性[9,17,30]。

在大多数情况下,寻求关于富血小板血浆或骨髓浓缩物骨内注射在膝关节炎中的有效性问题的答案的现代文献资源,结果只限于对临床病例的描述。在他们的系统综述中,B. Di Matteo等人只能包括5篇关于骨内富血小板血浆和骨髓浓缩物的文献。这些文献符合几个简单的标准,其中包括至少5名患者的样本,随访时间至少6个月[22]。由于治疗方案和对治疗结果的评价不同,大多数研究对该问题的结果持谨慎态度,甚至存在的偏倚[27]。然而,在这个阶段的一些比较研究当然值得注意。

M. Sanchez等人在2016年首次提出富血小板血浆的骨髓内注射与关节内血浆注射同时治疗膝关节骨性关节炎。稍后,作者发表了两组60名III-IV期OA(K-L)患者的比较研究数据,其中白细胞含量高的富血小板血浆在关节内或与骨内注射血浆结合使用。在早期随访无差异的情况下,对6个月和12个月后的治疗结果进行评价,发现富血小板血浆联合方法具有持续的统计学显著优势[3]。

K. Su等人也报道了65名II-III期(K-L)骨关节炎患者,在18个月的随访中,与单纯关节内



注射血浆或透明质酸相比,关节内注射富血小板血浆后,膝关节功能和疼痛强度恢复率更高[23]。N. Fiz等人的初步研究中,40%的患者在II期和III期疾病的髌关节区联合注射富血小板血浆后获得了类似的结果[14]。

所获得的结果不能完全外推到使用骨髓浓缩液治疗膝关节骨关节炎软骨下骨损伤,但一些临床效果是可以预期的。在P. Hernigou等人的研究中,将含有6500/ml间充质干细胞的20ml骨髓浓缩液注入30名年轻的晚期膝关节骨性关节炎患者的股骨和胫骨,8—16年后在HSS上的表现与对侧关节的全关节置换术后相当或略好。术后2—5年注射骨髓浓缩液后,关节软骨厚度增加4.2—23.5%,骨性关节炎病灶缩小40%[30]。

几年后,在一项更具代表性的类似设计的随机研究中,包括140名年龄在65至90岁之间、以III-IV期膝关节炎为主的患者(K-L),P. Hernigou等人报告说,在注射骨髓浓缩物10年后进行的关节置换术中,平均有18%的比例,每随访一年就有1.19%的比例,接近于对侧内固定关节的翻修手术风险。髌骨翅20 cm<sup>3</sup>的骨髓浓缩物平均注射到股骨和胫骨内髌软骨下骨,MSCs平均数量为7800/ml。根据作者的说法,骨髓浓缩物显著的镇痛作用,使其有可能在很长的一段时间内避免内镜修复术,并减少与此手术相关的并发症风险[7,8,11]。

在另一项前瞻性随机研究中,P. Hernigou等人对两种给药方式进行了比较,即给药40毫升平均含有5727/ml间充质干细胞的骨髓浓缩物(关节内和骨内)。在60名双侧I-IV期骨关节炎患者(K-L)中,在一个膝关节的股骨和胫骨中注射软骨下骨髓浓缩物,并在另一个关节中进行关节内注射,显示了第一种技术在操作2年后的临床效益。第一组和第二组患者的年度内修复术频率分别为1.3%和4.6%。MRI对软骨下骨损伤病灶动力学的客观评估也表明,骨髓浓缩物的骨内给药途径是有利的[7,11]。

V. Vad等人优先采用骨膜下和关节内骨髓抽吸联合注射的方法。他们对10名III-IV期膝关节骨性关节炎患者的治疗效果进行了前瞻性评估(K-L)。这种方法被称为PeCaBoo(percutaneous chondral bone interface optimization)。从胫骨近端骨髓获得骨髓抽吸液,然后在透视控制下将2毫升注射到股骨和胫骨髌的软骨下区域,再将2毫升注射到膝关节腔。在操作后的3、6、12个月或更长时间(平均14个月),作者发现根据NRS疼痛数字评价量,疼痛强度降低了3倍,根据WOMAC

量表,功能能力提高了23分,被迫服用非甾体抗炎药的患者数量减少了60%。对照组MRI示骨髓水肿减轻,关节软骨厚度增加14%[9]。

在一项多中心前瞻性队列研究中,E. Kon等人也回顾并证实了软骨下和关节内联合给药骨髓浓缩物的治疗潜力。在平均年龄为56.4岁的30名有症状的II-III期膝关节骨性关节炎(K-L)和MRI证实的一个或两个髌状突的软骨下的变化,大部分在关节的内侧区域,单次联合注射9毫升的骨髓浓缩液(每次注射3毫升)。分别于治疗1、3、6、12个月后进行疗效评价。VAS量表上的疼痛明显减少,IKDC和KOOS量表上的膝关节功能能力得到改善,这不仅发生在骨髓浓缩物注射后的早期阶段,还伴随着MRI扫描上骨髓肿胀面积的减少。这种积极的动力一直持续到观察的极 endpoint—12个月。同时,EQ-VAS生活质量量表对患者整体健康状况改善的感知无显著变化[2]。

### 研究的局限性

本研究的局限性包括患者数量少,没有安慰剂组,使用主要基于主观指标的评分量表来评价治疗结果。

### 结论

在早期和后期的随访中,单次骨髓浓缩物的骨内注射比类似的富血小板血浆注射在大多数参数方面都有优势:患者的疼痛、膝关节功能和身体活动。这两种治疗方法同样安全,但也不是没有不良的副作用,即在操作后的几天里,关节的疼痛和肿胀加剧。

### 伦理审查

该临床试验符合1975年《赫尔辛基宣言》的要求,并于2008年修订。从2016年起获得俄罗斯卫生部联邦国家预算内高等教育机构 Volgograd State Medical University地方伦理委员会的许可,进行《骨髓浓缩物在肌肉骨骼系统受伤和长期受伤患者中的应用》临床试验。

### 知情同意。

患者自愿书面知情同意参加研究并发表结果。

### 作者声明的贡献

Malanin D.A.一负责对研究设计的发展、重要知识内容的编辑、文章最终版本的出版审批做出重大贡献。

Sikilinda V.D.—编辑重要的知识内容, 批准文章的最终版本发表。

Gorbatenko A.I.—收集资料, 分析解释, 撰写文章正文, 编辑重要知识内容。

Demeshchenko M.V.—负责收集资料, 分析解释, 撰写文章正文, 编辑重要知识内容。

Suchilin I.A.—负责数据的收集、分析和解释。

Kondrashenko V.V.—负责数据的收集、分析和解释。

Kostyanaya N.O.—负责数据的收集、分析和解释。

所有作者都已阅读并批准了文章的最终稿。所有作者同意对工作的各个方面负责, 以确保适当考虑和解决与工作的任何部分的正确性和可靠性相关的所有可能的问题。

### Литература [References]

1. Алексеева Л.И. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9-21. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21.  
Alekseeva L.I. [Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment]. *Sovremennaya revmatologiya* [Modern Rheumatology Journal]. 2019;13(2):9-21. (In Russian). doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21.
2. Зайцева М.Ю., Нетылько Г.И., Каземерский А.В. Вопросы дифференциальной диагностики остеонекроза мышечков бедренной и большеберцовой костей аваскулярного и посттравматического генеза. *Травматология и ортопедия России*. 2005;4(37):53-56. Zaitseva M.Ju., Netylko G.I., Kazemirsky A.V. [Problems of differential diagnostics of avascular and posttraumatic necroses of femoral and tibial condyles]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2005;4(37):53-56. (In Russian).
3. Лычагин А.В., Гаркави А.В., Ислейих О.И., Катунян П.И., Бобров Д.С., Явлиева Р.Х. и др. Эффективность внутрикостного введения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы в зону отека костного мозга при остеоартрозе коленного сустава. *Вестник РГМУ*. 2019;(4):50-56. doi: 10.24075/brsmu.2019.053.  
Lychagin A.V., Garkavi A.V., Islaieh O.I., Katunyan P.I., Bobrov D.S., Yavlieva R.H. et al. [Effectiveness of intraosseous infiltration of autologous platelet-rich plasma in the area of the bone marrow edema in osteoarthritis of the knee joint]. *Vestnik RGMU* [Bulletin of RSMU]. 2019;(4):50-56. (In Russian). doi: 10.24075/brsmu.2019.053.
4. Маланин Д.А., Демещенко М.В., Черезов Л.Л., Грунин С.В. Эффективность применения плазмы обогащенной тромбоцитами при лечении пациентов с остеоартритом коленного сустава. *Практическая медицина*. 2020;18(4):29-35.

- Malanin D.A., Demeshchenko M.V., Cherezov L.L., Grunin S.V. [Efficacy of platelet-rich plasma for treating patients with knee osteoarthritis]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical Medicine]. 2020;18(4):29-35. (In Russian).
5. Маланин Д.А., Норкин А.И., Трегубов А.С., Демещенко М.В., Черезов Л.Л. Применение PRP-терапии при тендинопатиях вращательной манжеты и длинной головки двуглавой мышцы плеча. *Травматология и ортопедия России*. 2019;25(3):57-66. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-3-57-66.  
Malanin D.A., Norkin A.I., Tregubov A.S., Demeshchenko M.V., Cherezov L.L. [PRP-Therapy for Tendinopathies of Rotator Cuff and Long Head of Biceps]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2019;25(3):57-66. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-3-57-66.
6. Некачалов В.В. *Патология костей и суставов*. СПб: Сотис; 2000. 285 с.  
Nekachalov V.V. [Pathology of bones and joints]. SPb: Sotis; 2000. 285 p.
7. Andia I., Sánchez M., Maffulli N. Joint pathology and platelet-rich plasma therapies. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(1):7-22. doi: 10.1517/14712598.2012.632765.
8. Chahla J., Alland J.A., Verma N.N. Bone Marrow Aspirate Concentrate for Orthopaedic Use. *Orthop Nurs*. 2018;37(6):379-381. doi: 10.1097/NOR.0000000000000502.
9. Choi B.H., Zhu S.J., Kim B.Y., Huh J.Y., Lee S.H., Jung J.H. Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on the viability and proliferation of alveolar bone cells: an in vitro study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2005;34(4):420-424. doi: 10.1016/j.ijom.2004.10.018.
10. Eymard F., Ornetti P., Maillet J., Noel É., Adam P., Legré-Boyer V. et al. Intra-articular injections of platelet-rich plasma in symptomatic knee osteoarthritis: a consensus statement from French-speaking experts. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2021;29(10):3195-3210. doi: 10.1007/s00167-020-06102-5.
11. Fiz N., Delgado D., Garate A., Sánchez P., Oraa J., Bilbao A.M. et al. Intraosseous infiltrations of Platelet-Rich Plasma for severe hip osteoarthritis: A pilot study. *J Clin Orthop Trauma*. 2020;11(Suppl 4):S585-S590. doi: 10.1016/j.jcot.2019.12.012.
12. Foster T.E., Puskas B.L., Mandelbaum B.R., Gerhardt M.B., Rodeo S.A. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med*. 2009;37(11):2259-2272. doi: 10.1177/0363546509349921.
13. Gianakos A.L., Sun L., Patel J.N., Adams D.M., Liporace F.A. Clinical application of concentrated bone marrow aspirate in orthopaedics: A systematic review. *World J Orthop*. 2017;8(6):491-506. doi: 10.5312/wjo.v8.i6.491.

14. Giovanini A.F., Gonzaga C.C., Zielak J.C., Deliberador T.M., Kuczera J., Göringher I. et al. Platelet-rich plasma (PRP) impairs the craniofacial bone repair associated with its elevated TGF- $\beta$  levels and modulates the co-expression between collagen III and  $\alpha$ -smooth muscle actin. *J Orthop Res.* 2011;29(3):457-463. doi: 10.1002/jor.21263.
15. Hernigou P., Auregan J.C., Dubory A., Flouzat-Lachaniette C.H., Chevallier N., Rouard H. Subchondral stem cell therapy versus contralateral total knee arthroplasty for osteoarthritis following secondary osteonecrosis of the knee. *Int Orthop.* 2018;42(11):2563-2571. doi: 10.1007/s00264-018-3916-9.
16. Hernigou P., Bouthors C., Bastard C., Flouzat Lachaniette C.H., Rouard H., Dubory A. Subchondral bone or intra-articular injection of bone marrow concentrate mesenchymal stem cells in bilateral knee osteoarthritis: what better postpone knee arthroplasty at fifteen years? A randomized study. *Int Orthop.* 2021;45(2):391-399. doi: 10.1007/s00264-020-04687-7.
17. Hernigou P., Delambre J., Quiennec S., Poignard A. Human bone marrow mesenchymal stem cell injection in subchondral lesions of knee osteoarthritis: a prospective randomized study versus contralateral arthroplasty at a mean fifteen year follow-up. *Int Orthop.* 2021;45(2):365-373. doi: 10.1007/s00264-020-04571-4.
18. Holton J., Imam M., Ward J., Snow M. The Basic Science of Bone Marrow Aspirate Concentrate in Chondral Injuries. *Orthop Rev (Pavia).* 2016;8(3):6659. doi: 10.4081/or.2016.6659.
19. Imam M.A., Mahmoud S.S.S., Holton J., Abouelmaati D., Elsherbini Y., Snow M. A systematic review of the concept and clinical applications of Bone Marrow Aspirate Concentrate in Orthopaedics. *SICOT J.* 2017;3:17. doi: 10.1051/sicotj/2017007.
20. Jiang J., Chen J. Diagnostic issue on spontaneous osteonecrosis of medial tibial plateau. *Chin Med J.* 2019;132(6):755-756. doi: 10.1097/CM9.000000000000119.
21. Kobayashi Y., Saita Y., Nishio H., Ikeda H., Takazawa Y., Nagao M. et al. Leukocyte concentration and composition in platelet-rich plasma (PRP) influences the growth factor and protease concentrations. *J Orthop Sci.* 2016;21(5):683-689. doi: 10.1016/j.jos.2016.07.009.
22. Kon E., Boffa A., Andriolo L., Di Martino A., Di Matteo B., Magarelli N. et al. Subchondral and intra-articular injections of bone marrow concentrate are a safe and effective treatment for knee osteoarthritis: a prospective, multi-center pilot study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2021. doi: 10.1007/s00167-021-06530-x.
23. Kon E., Di Matteo B., Delgado D., Cole B., Dorotei A., Dragoo J. Platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis: an expert opinion and proposal for a novel classification and coding system. *Expert Opin Biol Ther.* 2020;20(12):1447-1460. doi: 10.1080/14712598.2020.1798925.
24. Krüger J.P., 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(6):845-852. doi: 10.1002/jor.22005.
25. Manferdini C., Maumus M., Gabusi E., Piacentini A., Filardo G., Peyrafitte J.A. et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells exert antiinflammatory effects on chondrocytes and synoviocytes from osteoarthritis patients through prostaglandin E2. *Arthritis Rheum.* 2013;65(5):1271-1281. doi: 10.1002/art.37908.
26. Di Matteo B., Polignano A., Onorato F., La Porta A., Iacono F., Bonanzinga T. et al. Knee Intraosseous Injections: A Systematic Review of Clinical Evidence of Different Treatment Alternatives. *Cartilage.* 2020:1947603520959403. doi: 10.1177/1947603520959403.
27. de Vries-van Melle M.L., Narcisi R., Kops N., Koevoet W.J., Bos P.K., Murphy J.M. et al. Chondrogenesis of mesenchymal stem cells in an osteochondral environment is mediated by the subchondral bone. *Tissue Eng Part A.* 2014;20(1-2):23-33. doi: 10.1089/ten.TEA.2013.0080.
28. Muiños-López E., Delgado D., Sánchez P., Paiva B., Anitua E., Fiz N. et al. Modulation of Synovial Fluid-Derived Mesenchymal Stem Cells by Intra-Articular and Intraosseous Platelet Rich Plasma Administration. *Stem Cells Int.* 2016;2016:1247950. doi: 10.1155/2016/1247950.
29. Murray I.R., Robinson P.G., West C.C., Goudie E.B., Yong L.Y., White T.O. et al. Reporting Standards in Clinical Studies Evaluating Bone Marrow Aspirate Concentrate: A Systematic Review. *Arthroscopy.* 2018;34(4):1366-1375. doi: 10.1016/j.arthro.2017.11.036.
30. Patel S., Dhillon M.S., Aggarwal S., Marwaha N., Jain A. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med.* 2013;41(2):356-364. doi: 10.1177/0363546512471299.
31. Peterfy C.G., Guermazi A., Zaim S., Tirman P.F., Miaux Y., White D. et al. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12(3):177-190. doi: 10.1016/j.joca.2003.11.003.
32. Post S.R., Post G.R., Nikolic D., Owens R., Insuasti-Beltran G. Development of an unbiased, semi-automated approach for classifying plasma cell immunophenotype following multicolor flow cytometry of bone marrow aspirates. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018;94(5):602-610. doi: 10.1002/cyto.b.21635.

33. Rodriguez-Fontan F., Piuizzi N.S., Kraeutler M.J., Pascual-Garrido C. Early Clinical Outcomes of Intra-Articular Injections of Bone Marrow Aspirate Concentrate for the Treatment of Early Osteoarthritis of the Hip and Knee: A Cohort Study. *PM R*. 2018;10(12):1353-1359. doi: 10.1016/j.pmrj.2018.05.016.
34. Sánchez M., Anitua E., Delgado D., Sanchez P., Prado R., Goirierna J.J. et al. A new strategy to tackle severe knee osteoarthritis: Combination of intra-articular and intraosseous injections of Platelet Rich Plasma. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(5):627-643. doi: 10.1517/14712598.2016.1157162.
35. Sekiya I., Ojima M., Suzuki S., Yamaga M., Horie M., Koga H. et al. Human mesenchymal stem cells in synovial fluid increase in the knee with degenerated cartilage and osteoarthritis. *J Orthop Res*. 2012;30(6):943-949. doi: 10.1002/jor.22029.
36. Schottel P.C., Warner S.J. Role of Bone Marrow Aspirate in Orthopedic Trauma. *Orthop Clin North Am*. 2017;48(3):311-321. doi: 10.1016/j.ocl.2017.03.005.
37. Shapiro S.A., Kazmerchak S.E., Heckman M.G., Zubair A.C., O'Connor M.I. A Prospective, Single-Blind, Placebo-Controlled Trial of Bone Marrow Aspirate Concentrate for Knee Osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2017;45(1):82-90. doi: 10.1177/0363546516662455.
38. Sharkey P., Cohen S., Leinberry C., Parvizi J. Subchondral bone marrow lesions associated with knee osteoarthritis. *Am J Orthop*. 2012;41(9):413-417.
39. Su K., Bai Y., Wang J., Zhang H., Liu H., Ma S. Comparison of hyaluronic acid and PRP intra-articular injection with combined intra-articular and intraosseous PRP injections to treat patients with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2018;(37):1341-1350. doi: 10.1007/s10067-018-3985-6.
40. Sundaram K., Vargas-Hernández J.S., Sanchez T.R., Moreu N.M., Mont M.A., Higuera C.A. et al. Are Subchondral Intraosseous Injections Effective and Safe for the Treatment of Knee Osteoarthritis? A Systematic Review. *J Knee Surg*. 2019;32(11):1046-1057. doi: 10.1055/s-0039-1677792.
41. Sundman E.A., Cole B.J., Karas V., Della Valle C., Tetreault M.W., Mohammed H.O. et al. The anti-inflammatory and matrix restorative mechanisms of platelet-rich plasma in osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2014;42(1):35-41. doi: 10.1177/0363546513507766.
42. Vad V., Barve R., Linnell E., Harrison J. Knee Osteoarthritis Treated with Percutaneous Chondral-Bone Interface Optimization: A Pilot Trial. *Surgical Sci*. 2016;7:1-12. doi: 10.4236/ss.2016.71001. Available from: [https://www.scirp.org/pdf/SS\\_2016010814274096.pdf](https://www.scirp.org/pdf/SS_2016010814274096.pdf).
43. Zhen G., Wen C., Jia X., Li Y., Crane J.L., Mears S.C. et al. Inhibition of TGF- $\beta$  signaling in mesenchymal stem cells of subchondral bone attenuates osteoarthritis. *Nat Med*. 2013;19(6):704-712. doi: 10.1038/nm.3143.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Маланин Дмитрий Александрович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и ВПХ, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Волгоград, Россия  
e-mail: malanin67@mail.ru,  
<https://orcid.org/0000-0001-7507-0570>

Сикилинда Владимир Данилович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия  
e-mail: sikilinda\_vd@rostgmu.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-3062-2543>

Горбатенко Андрей Иванович — канд. мед. наук, доцент, кафедра травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия  
e-mail: gorbatenkophmd@gmail.com,  
<https://orcid.org/0000-0001-7779-4863>

Демещенко Максим Васильевич — канд. мед. наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Волгоград, Россия  
maximus275@yandex.ru,  
<https://orcid.org/0000-0003-1797-2431>

#### AUTHORS' INFORMATION:

Dmitriy A. Malanin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia  
e-mail: malanin67@mail.ru,  
<https://orcid.org/0000-0001-7507-0570>

Vladimir D. Sikilinda — Dr. Sci. (Med.), Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia  
e-mail: sikilinda\_vd@rostgmu.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-3062-2543>

Andrei I. Gorbatenko — Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia  
e-mail: gorbatenkophmd@gmail.com,  
<https://orcid.org/0000-0001-7779-4863>

Maksim V. Demeshchenko — Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia  
maximus275@yandex.ru,  
<https://orcid.org/0000-0003-1797-2431>



*Сучилин Илья Алексеевич* — канд. мед. наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ ФГБОУ, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Волгоград, Россия  
e-mail: [omnio@mail.ru](mailto:omnio@mail.ru),  
<https://orcid.org/0000-0001-7375-5365>

*Кондрашенко Владимир Владимирович* — аспирант кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Волгоград, Россия  
e-mail: [vovamail2009@yandex.ru](mailto:vovamail2009@yandex.ru),  
<https://orcid.org/0000-0001-7512-492X>

*Костяная Наталия Олеговна* — биолог, Академия биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского, ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, Россия  
e-mail: [mornatalia@yandex.ru](mailto:mornatalia@yandex.ru),  
<https://orcid.org/0000-0001-5922-7099>

*И'ya A. Suchilin* — Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia  
e-mail: [omnio@mail.ru](mailto:omnio@mail.ru),  
<https://orcid.org/0000-0001-7375-5365>

*Vladimir V. Kondrashenko* — Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia  
e-mail: [vovamail2009@yandex.ru](mailto:vovamail2009@yandex.ru),  
<https://orcid.org/0000-0001-7512-492X>

*Nataliya O. Kostyanaya* — Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia  
e-mail: [mornatalia@yandex.ru](mailto:mornatalia@yandex.ru),  
<https://orcid.org/0000-0001-5922-7099>