УДК 616.71-018.3-002

А,В. Коротков[1,2], С.В. Костюкова[1,2], Д.А. Сичкар[1,2], Е.А. Шуман[1,2], О.Г. Макеев[1,2]

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТКАНЕИНЖЕНЕРНОЙ КОНСТРУКЦИИ НА ОСНОВЕ АУТОЛОГИЧНЫХ ХОНДРОБЛАСТОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРОЗА

[1]ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий,
г. Екатеринбург, Российская Федерация;
[2]ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России,
г. Екатеринбург, Российская Федерация

Резюме. ***Цель работы*** — оценить эффективность применения дифференцированных в хондробласты мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ХММСК) при терапии повреждений поверхности суставного хряща на модели экспериментального механического поражения суставного хряща. ***Материалы и методы***. В исследование привлекли двенадцать кроликов самцов породы Шиншилла. У первой группы животных моделировали механическое с использованием трепана полнослойное повреждение левого и правого дистального хряща коленного сустава. У второй группы — неполнослойное повреждение соответствующих суставов. В полость правых суставов экспериментальных животных вводили 2×10^6 ХММСК в физрастворе. В полость левых суставов 0,5 мл физраствора натрия (контрольная группа). По прошествии 80 суток с момента операции выполняли анализ макро- и микроскопической картины суставных поверхностей по шкале O'Driscoll. **Результаты**. Показано, что внутрисуставное введение ХММСК обладает выраженным препарирующим эффектом в отношении хрящевой ткани сустава при полнослойных и неполнослойных повреждениях.

Ключевые слова: коленный сустав, дефект хряща, хондробласты

Конфликт интересов отсутствует.
Контактная информация автора, ответственного за переписку:
Макеев Олег Германович
larim@mail
Дата поступления 26.11.2020 г.
Образец цитирования:
Коротков А.В., Костюкова С.В., Сичкар Д.А., Шуман Е.А., Макеев О.Г. Оценка эффективности применения тканеинженерной конструкции на основе аутологичных хондробластов для терапии остеоартроза. http://vestnikural.ru/article/1155 [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2020, Том 17, №4, с. 333–339, DOI: 10.22138/2500-0918-2020-17-4-333-339

Введение

Повреждение хрящевой ткани суставов является широко распространенной патологией [1]. Известно, что суставной хрящ отличает малая восстановительная способность хондроцитов, обусловленная выраженной недостаточностью васкуляризации [2]. Более того, даже небольшие по площади повреждения хряща приводят к прогрессии патологии, что сопровождается дальнейшим нарушением функции сустава и утратой социальной активности пациентов [3].

В настоящее время не существует клинически достаточных методов терапии. Общепринятыми методами лечения считаются противовоспалительные средства и препараты на основе компонентов хрящевой ткани (как правило — гликозамингликанов) [4].

Отсутствие значимых клинических эффектов медикаментозной терапии повреждений хряща явилось причиной разработки хирургических вмешательств. Вариантами выбора являются оперативные методики, стимулирующие естественные механизмы восстановления компонентов суставной поверхности путем мобилизации стволовых клеток костного мозга.

Неопределенность восстановительных подходов обуславливает необходимость поиска методов, обеспечивающих не только развитие фиброза, но и восстановление полноценной хрящевой ткани сустава. [4].

Однако, целым рядом исследований показано, что характеристики суставного хряща, формируемого из муль-

типотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК), а также структура, механическая устойчивость, состав матрикса оказывается более близким к нативной ткани, чем образующаяся в последствии пересадки клеток, полученных из хряща [5]. К настоящему времени опубликованы данные клинических исследований, в которых продемонстрированы позитивные эффекты применения ММСК [6].

Широко распространенным является метод аутотрансплантации хрящевой ткани. Нельзя не отметить, что данный подход имеет целый ряд недостатков. Например, несмотря на терапевтическую направленность, сама процедура аутотрансплантации повышает риск развития остеоартроза [4]. Кроме того, аутотрансплантация требует организации соответствующих лабораторий, оснащенных дорогостоящим оборудованием и привлечением высококвалифицированного персонала. Вместе с тем, современный этап развития клеточных технологий не обеспечивает гарантированного развития хондроцитов в участке трансплантации хрящевой ткани [7].

Тем не менее, достигнутые в ряде исследований положительные результаты послужили распространению клеточной терапии в практической медицине.

Отдельной технологией является применение преддифференцированных в хондро направлении ММСК (ХММСК), при лечении пациентов с дефектами суставных поверхностей.

Многочисленные исследования показали, что аутотрансплантация таких клеток, как ММСК не сопряжена с риском развития злокачественных опухолей. Сами по себе факторы роста не являются ни про-, ни комутагенами [8].

Широкое применение трансплантации аутологичных клеток находит все большее распространение в различных областях медицины, в частности в травматологии, при лечении целого ряда патологий, не поддающихся терапии стандартными методами [9].

Имеющиеся результаты исследований по лечению поражений суставов дают основание надеяться на перспективность применения преддифференцированных ММСК для решения широкого круга медицинских задач [10].

Вместе с тем, эффекты преддифференцированных в хондробласты ММСК, их влияние на процессы восстановления суставного хряща являются далекими от окончательного понимания.

Цель работы: оценить эффективность применения дифференцированных в хондробласты мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ХММСК) при терапии повреждений поверхности суставного хряща на модели его экспериментального механического поражения.

Материалы и методы

Регламентирующими документами проведения настоящей работы являются:

- Европейская конвенция по защите позвоночных животных (Страсбург 1986);
- Приказ Минздрава России №199н (01.04.2016);
- Одобрение ЛЭК Уральского государственного медицинского университета Минздрава РФ.

В исследование вовлечено 12 кроликов самцов массой 2,1-3,2 кг.

Повреждение хрящевой ткани достигали путем перфорации с использованием трепана диаметром до 2,5-3 мм и ограничением глубины до развития кровотечения (полнослойный дефект) в дистальной части бедра нагруженной области коленного эпифиза сустава. Для формирования неполнослойного дефекта хряща левого коленного сустава (6 особей) в зоне наибольшей механической нагрузки мыщелка бедренной кости использовали фрезу с диаметром 2,5 мм с ограничителем глубины 1 мм.

После формирования дефектов, обработки раны и ушивания мягких тканей в область экспериментальных суставов вводили $3x10^6$ ХММСК в виде взвеси в 500 мкл физраствора. Аналогичный объем физраствора вводили в контрольные суставы.

В работе использовали ММСК, выделенные из жировой ткани паховой области кролика. ММСК получали путем обработки эксплантатов коллагеназой IX (Merk, Sigma Aldrich). Эксплантат из паховой области интактных кроликов смешивали с изотоническим раствором фермента. После обработки ферментом полученную взвесь осаждали центрифугированием и фильтровали через нейлоновый фильтр 100 мкм.

Прогрессии культивируемых ММСК достигали применением смеси среды DMEM/F12 (SigmaAldrich) и фетальной бычьей сыворотки (SigmaAldrich). Приобретение ММСК хондрального фенотипа достигали добавлением в среду аскорбата, рекомбинантного человеческого инсулина и трансформирующего фактора роста (SigmaAldrich) [5]. При конфлюентности монослоя 70% клетки снимали раствором трипсина-Версена (SigmaAldrich).

Спустя 80 суток с момента операции животные подвергались эвтаназии посредством эмболизации с применением газовой смеси на основе инертного газа ксенона.

Методами макро- и микроскопии проводился анализ состояния хряща исследуемых суставов. Признаки развития гонартроза и состояние поверхности хряща изучали методом макроскопии.

С целью подготовки образцов для последующих гистологических исследований хрящи мыщелков фиксировали и декальцинировали. После стандартной проводки по спиртам образцы тканей суставов заключали в парафи-

on-line ISSN 2500-0918

новые блоки. Из полученных блоков готовили стандартные срезы с последующим окрашиванием гематоксилин эозином и световой микроскопией («Olympus CX 41») при 100 и 200 кратном увеличении.

Для объективизации получаемых результатов применяли шкалу O'Driscoll [11].

Полученные в результате исследования данные анализировали с применением критерия Шапиро-Уилка. Поскольку анализируемые данные не укладывались в нормальное распределение, их анализ проводили с использованием перцентилей. В последнем случае для оценки различий между группами признаков использовали метод Манна-Уитни. Результаты считали достоверными при $p<0,05$. Расчеты статистических показателей выполняли с применением программы STATISTICA 8.0.

Таблица 1

Значения показателей шкалы O'Driscoll

Категории	Медиана (ME), в скобках указан 25-й перцентиль и 75-й перцентиль					
	полнослойный дефект			неполнослойный дефект		
	исследуемая группа 1 (введение ХММСК)	контрольная группа 2 (без лечения)	p	исследуемая группа 3 (введение ХММСК)	контрольная группа 4 (без лечения)	p
Тканевая морфология	3 (1; 3)	2 (0; 2)	0,032	2 (1; 3)	2 (2; 3)	0,095
Окрашивание межклеточного матрикса	2 (1; 2)	1 (1; 2)	0,049	2 (2; 2)	2 (1; 2)	0,134
Характер поверхности	2 (2; 2)	2 (2; 2)	0,317	2 (1; 2)	2 (1; 2)	0,317
Целостность структуры	2 (2; 2)	1 (1; 1)	0,014	2 (2; 3)	1 (1; 2)	0,049
Толщина образовавшегося хряща	2 (0; 2)	1 (0; 1)	0,042	2 (1; 2)	1 (1; 2)	0,221
Связь с окружающим хрящом	2 (2; 2)	1 (1; 1)	0,014	2 (2; 2)	2 (2; 2)	0,32
Кластеризация	1 (0; 1)	0 (0; 1)	0,049	1 (1; 1)	1 (1; 1)	1,0
Клеточность	2 (1; 2)	1 (0; 1)	0,064	2 (2; 3)	1 (1; 1)	0,02
Дегенеративные изменения в окружающих тканях	3 (2; 3)	2 (2; 2)	0,174	3 (3; 3)	3 (3; 3)	0,37
Воспаление	1 (1; 1)	0 (0; 1)	0,014	1 (1; 1)	0 (0; 0)	0,01
Итого	19 (16;21)	12 (9; 13)	0,009	19 (18; 21)	15 (13; 15)	0,01

Результаты исследования

Макроскопия суставной поверхности

В области хрящевых дефектов при их осмотре (исследуемые группы 1 и 2) наблюдали разрастание ткани, макроскопически соответствующей хрящевой с явлениями интеграции новообразованной ткани в неповрежденные участки.

Закрытие дефекта в группе контроля происходило путем фиброзирования с образованием бугристой поверхности и впадин по центру повреждения. В единичном случае выявлен гонартроз.

В контрольной группе дефект был заполнен тканью, подобной хрящевой. Бугристость новообразованной ткани была типичной для контрольной группы, равно и как четкая демаркация с неповреждёнными участками.

Микроскопическое исследование суставной поверхности

Применение шкалы O'Driscoll для оценки эффективности регенерации в группах экспериментальных животных представлено в таблице №1.

Группа 1 (суставы с полнослойным остеохондральным повреждением) достоверно отличалась высокими баллами по каждой категории по сравнению с контролем. В полнослойном дефекте преимущественно формировалась гиалиновая хрящевая и фиброхрящевая ткань, а состав межклеточного матрикса практически мало отличался от нормы. При этом формировались малодифференцированные группы клеток. Наблюдалась высокая степень кооперации с областями неповрежденных тканей. Признаки воспаленной ткани встречались фрагментарно.

В отличие от экспериментальных групп, в контроле в области повреждения в основном формировалась соединительная ткань, интегрированная с новообразованным фиброхрящем. Границы между неповрежденным хрящом и новообразующейся тканью четко очерчены. Поверхность регенерата была неровной с явными признаками воспаления.

Группы с неполнослойным дефектом сустава отличались высоким заполнением области дефекта преимущественно хрящевой тканью.

Контакт новообразованных тканей с окружающим их неповрежденным суставным хрящом был хорошо за-

метен. Однако у кроликов в контрольной группе выявлялись признаки воспаления. Данные признаки нашли выражение в виде значимых итоговых показателей по шкале O'Driscoll ($p<0,05$) (таблица 1).

Обсуждение

В ходе экспериментов было показано, что характеристики формирующейся в результате введения ХММСК хрящевой ткани в зоне дефекта, значительно превосходят таковые в контрольной группе при полнослойном повреждении.

Так, внутрисуставное введение ХММСК животным с полнослойным дефектом суставного хряща сопровождалось статистически достоверным улучшением морфологии ткани по сравнению с соответствующим контролем, лучшим окрашиванием межклеточного матрикса, повышением целостности структуры, толщины образующегося хряща и снижением выраженности воспалительных процессов (во всех случаях $p<0.05$) Итоговая оценка состояния хряща в результате внутрисуставного введения ХММСК на фоне полнослойного дефекта суставного хряща в баллах по используемой шкале медиана составила 19, 25 и 75% квартили 17 и 20 баллов соответственно по сравнению с показателями непролеченых контрлатеральных суставов 12 (10; 13) соответственно.

Следует отметить, что данные отличия являлись статистически значимыми ($p<0.05$). Последнее позволяет заключить, что апробируемый метод коррекции повреждений суставов является клинически эффективным.

Вместе с тем, на модели неполнослойного дефекта, выраженность отличий показателей состояния хрящевой ткани и их изменений в опытной и контрольной группах менее заметна.

Однако итоговая оценка по используемой шкале медиана составила 19, 25 и 75% квартили 19 и 20 баллов соответственно по сравнению с показателями непролеченых контрлатеральных суставов 15 (14; 15) соответственно ($p<0,05$), что убедительно свидетельствует об эффективности апробируемого метода коррекции повреждений внутрисуставного хряща.

Полученные нами данные согласуются с данными других авторов, рассматривающих в качестве основной концепцию «пробуждения» эндогенных стволовых клеток, о чем свидетельствует как ускорение восстановления хряща, так и снижение воспалительной реакции [12, 13].

Заключение

Применение ХММСК способствует улучшению количественных и качественных параметров регенерата суставного хряща при различной степени его повреждения. Означенное может быть связано как с прямым замещением хрящевой ткани, так и с цитокинопосредованными реакциями. Также введение ХММСК способно подавлять воспалительные реакции.

Разработанный метод применения тканеинженерной конструкции на основе преддифференцированных в хондробласты аутологичных ММСК может рассматриваться в качестве перспективного для терапии остеоартроза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Widuchowski W., Widuchowski J., Trzaska T. Articular cartilage defects: study of 25,124 knee arthroscopies. The Knee. 2007; 14 (3): 177-182.
2. Igarashi T, Kaneko T, Yoshizawa S, et al. Autologous chondrocyte implantation with a Reveille cartilage processor for articular cartilage injury: a case report. J Surg Case Rep. 2020;2020(4):rjaa074. Published 2020 Apr 29. doi:10.1093/jscr/rjaa074.
3. Bonazza NA, Smuin DM, Joshi R, et al. Surgical Trends in Articular Cartilage Injuries of the Knee, Analysis of the Truven Health MarketScan Commercial Claims Database from 2005-2014. Arthrosc Sports Med Rehabil. 2019;1(2):e101-e107. Published 2019 Nov 29. doi:10.1016/j.asmr.2019.08.002
4. Inderhaug E, Solheim E. Osteochondral Autograft Transplant (Mosaicplasty) for Knee Articular Cartilage Defects. JBJS Essent Surg Tech. 2019;9(4):e34.1-2. Published 2019 Oct 23. doi:10.2106/JBJS.ST.18.00113
5. Desancé M, Contentin R, Bertoni L, et al. Chondrogenic Differentiation of Defined Equine Mesenchymal Stem Cells Derived from Umbilical Cord Blood for Use in Cartilage Repair Therapy. Int J Mol Sci. 2018;19(2):537. Published 2018 Feb 10. doi:10.3390/ijms19020537
6. Salzmann G. M., Sah B. R., Schmal H., Niemeyer P., Sudkamp N. P. et al. Microfracture for treatment of knee cartilage defects in children and adolescents. Pediatric reports. 2012; 4. (2) :212-224
7. Roberts S., Menage J., Sandell L. J., Evans E. H., Richardson J. B. et al. Immunohistochemical study of collagen types I and II and procollagen IIA in human cartilage repair tissue following autologous chondrocyte implantation. The Knee. 2009; 16. (5): 398-404.
8. Park Y. G., Han S. B., Song S. J., Kim T. J., Ha C. W. et al. Plateletrich plasma therapy for knee joint problems: review of the literature, current practice and legal perspectives in Korea Knee surgery & related research. 2012; 24 (2): 70-78.
9. Mastrangelo A. N., Vavken P., Fleming B. C., Harrison S. L., Murray M. M. et al. Reduced platelet concentration

does not harm PRP effectiveness for ACL repair in a porcine in vivo model. Journal of Orthopaedic Research. 2011; 29 (7): 1002-1007.

10. Everts P. A., Knape J. T., Weibrich G., Schönberger J. P., Hoffmann J., Overdevest E. P., van Zundert A. et al. Plateletrich plasma and platelet gel: a review. The Journal of extracorporeal technology. 2006; 38 (2): 174 187.

11. Orth P., Zurakowski D., Wincheringer D., Madry H. et al. Reliability, reproducibility, and validation of five major histological scoring systems for experimental articular cartilage repair in the rabbit model Tissue Engineering Part C: Methods. 2011; 18. (5): –329-339.

12. Kon E., Buda R., Filardo G., Di Martino A., Timoncini A., Cenacchi A., Marcacci M. et al. Plateletrich plasma: intraarticular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy. 2010; 18 (4): 472-479.

13. Redler L. H., Thompson S. A., Hsu S. H., Ahmad C. S., Levine W. N. et al. Plateletrich plasma therapy: a systematic literature review and evidence for clinical use. The Physician and sportsmedicine. 2011; 39 (1): 42-51.

Авторы
Коротков Артем Владимирович
ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий
ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет
Кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник
Российская Федерация, 620026, Екатеринбург, ул. Карла Маркса, д. 22 а
akorotkov64@mail.ru

Костюкова Светлана Владиленовна
ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий
ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет
Кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник
Российская Федерация, 620026, Екатеринбург, ул. Карла Маркса, д. 22 а
svkostukova@mail.ru

Сичкар Дарья Александровна
ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий
ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет
Младший научный сотрудник
Российская Федерация, 620026, Екатеринбург, ул. Карла Маркса, д. 22 а
Sichkar2017@yandex.ru

Шуман Евгений.Александрович
ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий
ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет
Научный сотрудник
Российская Федерация, 620026, Екатеринбург, ул. Карла Маркса, д. 22 а
evgenyshuman@gmail.com

Макеев Олег Германович
ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий
ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет
Доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник
Российская Федерация, 620026, Екатеринбург, ул. Карла Маркса, д. 22 а
larim@mail.ru

A.V. Korotkov[1,2], S.V. Kostyukova[1,2], D.A. Sichkar[1,2], E.A. Shuman[1,2], O.G. Makeev[1,2]

ESTIMATION OF THE EFFICIENCY OF APPLICATION OF TISSUE ENGINEERING STRUCTURE BASED ON AUTOLOGICAL CHONDROBLASTS FOR OSTEOARTHROSIS THERAPY

[1]Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg, Russian Federation;
[2]Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. ***The aim*** of the work is to evaluate the effectiveness of the use of multipotent mesenchymal stromal cells (HMSC) differentiated into chondroblasts in the treatment of damage to the surface of the articular cartilage on the model of experimental mechanical damage to the articular cartilage.

The study involved twelve male Chinchilla rabbits. In the first group of animals, full-layer damage to the left and right distal cartilage of the knee joint was mechanically mechanical using trepan. The second group has non-full-layer damage to the corresponding joints. In the cavity of the right joints of experimental animals, 2×10^6 HMSCs were injected in saline. In the cavity of the left joints, 0.5 ml of saline solution of sodium (control group). After 80 days from the time of the operation, an analysis of the macro and microscopic picture of the articular surfaces on the O'Driscoll scale was performed.

It was shown that intra-articular administration of HMSC has a pronounced preparation effect in relation to the cartilage tissue of the joint, with full-layer and non-full-layer injuries.

Keywords: knee joint, cartilage defect, chondroblasts

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:
Oleg G. Makeev
larim@mail.ru

Received 26.11.2020г
For citation:
Korotkov A.V., Kostyukova S.V., Sichkar D.A., Shuman E.A., Makeev O.G. Estimation of the efficiency of application of tissue engineering structure based on autological chondroblasts for osteoarthrosis therapy. http://vestnikural.ru/article/1155 [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2020, Vol. 17, no. 4, pp. 333–339. DOI: 10.22138/2500-0918-2020-17-4-333-339 (In Russ)

REFERENCE

1. Widuchowski W., Widuchowski J., Trzaska T. Articular cartilage defects: study of 25,124 knee arthroscopies. The Knee. 2007; 14 (3): 177-182.
2. Igarashi T, Kaneko T, Yoshizawa S, et al. Autologous chondrocyte implantation with a Reveille cartilage processor for articular cartilage injury: a case report. J Surg Case Rep. 2020;2020(4):rjaa074. Published 2020 Apr 29. doi:10.1093/jscr/rjaa074.
3. Bonazza NA, Smuin DM, Joshi R, et al. Surgical Trends in Articular Cartilage Injuries of the Knee, Analysis of the Truven Health MarketScan Commercial Claims Database from 2005-2014. Arthrosc Sports Med Rehabil. 2019;1(2):e101-e107. Published 2019 Nov 29. doi:10.1016/j.asmr.2019.08.002
4. Inderhaug E, Solheim E. Osteochondral Autograft Transplant (Mosaicplasty) for Knee Articular Cartilage Defects. JBJS Essent Surg Tech. 2019;9(4):e34.1-2. Published 2019 Oct 23. doi:10.2106/JBJS.ST.18.00113
5. Desancé M, Contentin R, Bertoni L, et al. Chondrogenic Differentiation of Defined Equine Mesenchymal Stem Cells Derived from Umbilical Cord Blood for Use in Cartilage Repair Therapy. Int J Mol Sci. 2018;19(2):537. Published 2018 Feb 10. doi:10.3390/ijms19020537
6. Salzmann G. M., Sah B. R., Schmal H., Niemeyer P., Sudkamp N. P. et al. Microfracture for treatment of knee cartilage defects in children and adolescents. Pediatric reports. 2012; 4. (2) :212-224
7. Roberts S., Menage J., Sandell L. J., Evans E. H., Richardson J. B. et al. Immunohistochemical study of collagen types I and II and procollagen IIA in human cartilage repair tissue following autologous chondrocyte implantation. The Knee. 2009; 16. (5): 398-404.
8. Park Y. G., Han S. B., Song S. J., Kim T. J., Ha C. W. et al. Plateletrich plasma therapy for knee joint problems: review

of the literature, current practice and legal perspectives in Korea Knee surgery & related research. 2012; 24 (2): 70-78.

9. Mastrangelo A. N., Vavken P., Fleming B. C., Harrison S. L., Murray M. M. et al. Reduced platelet concentration does not harm PRP effectiveness for ACL repair in a porcine in vivo model. Journal of Orthopaedic Research. 2011; 29 (7): 1002-1007.

10. Everts P. A., Knape J. T., Weibrich G., Schönberger J. P., Hoffmann J., Overdevest E. P., van Zundert A. et al. Plateletrich plasma and platelet gel: a review. The Journal of extracorporeal technology. 2006; 38 (2): 174 187.

11. Orth P., Zurakowski D., Wincheringer D., Madry H. et al. Reliability, reproducibility, and validation of five major histological scoring systems for experimental articular cartilage repair in the rabbit model Tissue Engineering Part C: Methods. 2011; 18. (5): –329-339.

12. Kon E., Buda R., Filardo G., Di Martino A., Timoncini A., Cenacchi A., Marcacci M. et al. Plateletrich plasma: intraarticular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy. 2010; 18 (4): 472-479.

13. Redler L. H., Thompson S. A., Hsu S. H., Ahmad C. S., Levine W. N. et al. Plateletrich plasma therapy: a systematic literature review and evidence for clinical use. The Physician and sportsmedicine. 2011; 39 (1): 42-51.

Authors
Svetlana V. Kostyukova
Institute of Medical Cell Technologies, Ural State Medical University
Ph.D., Leading Researcher
22a Karl Marks str. Yekaterinburg Russian Federation, 620026
svkostukova@mail.ru

Artem V. Korotkov
Institute of Medical Cell Technologies, Ural State Medical University
Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher
22a Karl Marks str. Yekaterinburg Russian Federation, 620026
akorotkov64@mail.ru

Daria A. Sichkar
Institute of Medical Cell Technologies, Ural State Medical University
Junior researcher
22a Karl Marks str. Yekaterinburg Russian Federation, 620026
Sichkar2017@yandex.ru

Evgeniy A.Shuman
Institute of Medical Cell Technologies, Ural State Medical University
Researcher
22a Karl Marks str. Yekaterinburg Russian Federation, 620026
evgenyshuman@gmail.com

Oleg G. Makeev
Institute of Medical Cell Technologies, Ural State Medical University
Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher
22a Karl Marks str. Yekaterinburg Russian Federation, 620026
larim@mail.ru