

УДК 617

## ОБЗОР, СРАВНЕНИЕ И ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ОРТОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОПОРНО- ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

*Власов А.В., Лебедев А.Ю., Дубровин Г.М.*

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

305041, Курск, ул. К. Маркса, 3, Российская Федерация

**Цель:** изучить современные методы биологической ортопедии, определить положительные и отрицательные стороны каждого из представленных методов, сравнить между собой и сделать выводы об их актуальности и перспективности в наши дни.

**Материалы и методы.** В ходе изучения научных источников была собрана и проанализирована информация об используемых в настоящее время ортобиологических препаратах. В большинстве случаев используются аутологичные препараты различных тканей пациента, но эффективность каждого метода различна. Были оценены приведенные методы лечения, выделены ведущие положительные и отрицательные стороны, актуальность и перспективность.

**Результаты.** Вопреки расхожему мнению, причиной разрушения сустава является не только механический износ суставных поверхностей и избыточная нагрузка. Существует ряд биологических механизмов, вызывающих воспаление и, как следствие, аутодеструкцию сустава.

**PRP-терапия.** Суть данного метода лечения заключается в введении аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, полученной путем центрифугирования крови пациента и введения ее в область повреждения. Таким образом, механизм действия PRP-терапии основан на ингибировании синтеза провоспалительных цитокинов, повышении количества стволовых клеток, что благоприятно воздействует на поврежденный хрящ, восстанавливая его структуру и замедляя дальнейшее разрушение.

**MACI-терапия.** В данном случае культивируют аутологичные хондроциты, имплантируемые в свиной коллаген. В результате ряда исследований было выявлено, что у более чем половины пациентов, получающих MACI, дефект хряща заполнялся полностью или частично, а его MPT сигнал не отличался от нативной хрящевой ткани.

**BMAC-терапия.** Основным критерий, благодаря которому концентрат аспирата костного мозга проявляет свои терапевтические свойства – содержание МСК (мезенхимальных стволовых клеток) в большем количестве (более 2000 клеток в концентрированном аспирате против порядка 500 до концентрации).

**ASC-терапия (SVF-терапия).** ASC – это мезенхимальные стволовые клетки, полученные из жировой ткани. По сравнению с BMAC, количество МСК в аспирате жировой ткани в сотни раз больше. Как и в случае с аспиратом костного мозга, ASC индуцируют синтез факторов роста и неоваскуляризацию.

**Заключение.** На современном этапе терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата предлагается все больше новых методов и подходов, среди которых основного внимания заслуживают ортобиологические методы. Текущий подход к консервативной терапии заболеваний суставов является не более, чем симптоматическим лечением. Тем не менее, ни один из представленных методов не обладает достаточной доказательной базой.

**Ключевые слова:** ортопедия, остеоартроз, ортобиологические препараты, стволовые клетки.

Власов Александр Вячеславович – студент 5 курса лечебного факультета, КГМУ, Курск, Россия. ORCID ID: 0009-0003-9340-0192. E-MAIL: VLASOVSAHA734@GMAIL.COM (автор, ответственный за переписку).

Лебедев Александр Юрьевич – кандидат медицинских наук, КГМУ, г. Курск, ORCID ID: 0000-0002-1805-2197, E-MAIL: ALEXLEBEDEV32@GMAIL.COM.

Дубровин Григорий Менделевич – доктор медицинских наук, профессор, КГМУ, г. Курск, ORCID ID: 0000-0001-7378-5513, E-MAIL: GRIG-D31@YANDEX.RU.

## REVIEW, COMPARISON AND EVALUATION OF THE APPLICATION OF MODERN ORTHOBIOLOGICAL DRUGS IN THE TREATMENT OF MUSCULATORY DISEASES

*VLASOV A.V., LEBEDEV A.Y., DUBROVIN G.M.*

KURSK STATE MEDICAL UNIVERSITY (KSMU)

305041, 3, K. MARX STREET, KURSK, RUSSIAN FEDERATION

OBJECTIVE: TO STUDY MODERN METHODS OF BIOLOGICAL ORTHOPEDICS, DETERMINE THE POSITIVE AND NEGATIVE ASPECTS OF EACH OF THE PRESENTED METHODS, COMPARE WITH EACH OTHER AND DRAW CONCLUSIONS ABOUT THEIR RELEVANCE AND PROSPECTS TODAY.

MATERIALS AND METHODS. DURING THE STUDY OF SCIENTIFIC SOURCES, INFORMATION REGARDING CURRENTLY USED ORTHOBIOLOGICAL DRUGS WAS COLLECTED AND ANALYZED. IN MOST CASES, AUTOLOGOUS PREPARATIONS OF VARIOUS PATIENT TISSUES ARE USED, BUT THE EFFECTIVENESS OF EACH METHOD VARIES. THE GIVEN TREATMENT METHODS WERE EVALUATED, THE LEADING POSITIVE AND NEGATIVE ASPECTS, RELEVANCE AND PROSPECTS WERE HIGHLIGHTED.

RESULTS. CONTRARY TO POPULAR BELIEF, THE CAUSE OF JOINT DESTRUCTION IS NOT ONLY MECHANICAL WEAR OF THE ARTICULAR SURFACES AND EXCESS LOAD. THERE ARE A NUMBER OF BIOLOGICAL MECHANISMS THAT CAUSE INFLAMMATION AND, AS A CONSEQUENCE, AUTODESTRUCTION OF THE JOINT.

PRP THERAPY. THE ESSENCE OF THIS TREATMENT METHOD IS THE INTRODUCTION OF AUTOLOGOUS PLATELET-RICH PLASMA OBTAINED BY CENTRIFUGING THE PATIENT'S BLOOD AND INJECTING IT INTO THE DAMAGED AREA. THUS, THE MECHANISM OF ACTION OF PRP THERAPY IS BASED ON INHIBITION OF THE SYNTHESIS OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES, INCREASING THE NUMBER OF STEM CELLS, WHICH HAS A BENEFICIAL EFFECT ON DAMAGED CARTILAGE, RESTORING ITS STRUCTURE AND SLOWING DOWN FURTHER DESTRUCTION.

MACI THERAPY. IN THIS CASE, AUTOLOGOUS CHONDROCYTES ARE CULTURED AND IMPLANTED INTO PORCINE COLLAGEN. A NUMBER OF STUDIES HAVE FOUND THAT IN MORE THAN HALF OF PATIENTS RECEIVING MACI, THE CARTILAGE DEFECT WAS FILLED COMPLETELY OR PARTIALLY, AND ITS MRI SIGNAL DID NOT DIFFER FROM NATIVE CARTILAGE TISSUE.

BMAC THERAPY. THE MAIN CRITERION DUE TO WHICH THE BONE MARROW ASPIRATE CONCENTRATE EXHIBITS ITS THERAPEUTIC PROPERTIES IS THE CONTENT OF MSCs (MESENCHYMAL STEM CELLS) IN LARGER QUANTITIES (MORE THAN 2000 CELLS IN THE CONCENTRATED ASPIRATE, VERSUS ABOUT 500 BEFORE THE CONCENTRATION). IN ADDITION, BY STIMULATING THE PRODUCTION OF CYTOKINES AND ACTING ON DISTANT TISSUES, MSCs HELP IMPROVE NOT ONLY OSTEO- AND CHONDROGENESIS, BUT ALSO ANGIOGENESIS IN THE DAMAGED AREA.

ASC THERAPY (SVF THERAPY). ASCs ARE MESENCHYMAL STEM CELLS DERIVED FROM ADIPOSE TISSUE. COMPARED TO BMAC, THE NUMBER OF MSCs IN ADIPOSE TISSUE ASPIRATE IS HUNDREDS OF TIMES HIGHER. AS WITH BONE MARROW ASPIRATE, ASCs INDUCE GROWTH FACTOR SYNTHESIS AND NEOVASCULARIZATION.

CONCLUSION. AT THE PRESENT STAGE OF TREATMENT OF DISEASES OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM, MORE AND MORE NEW METHODS AND APPROACHES ARE BEING PROPOSED, AMONG WHICH ORTHOBIOLOGICAL METHODS DESERVE THE MAIN ATTENTION. THE CURRENT APPROACH TO CONSERVATIVE TREATMENT OF JOINT DISEASES IS NOTHING MORE THAN SYMPTOMATIC TREATMENT. HOWEVER, NONE OF THE PRESENTED METHODS HAS A SUFFICIENT EVIDENCE BASE.

KEYWORDS: ORTHOPEDICS, OSTEOARTHRITIS, ORTHOBIOLOGICAL DRUGS, STEM CELLS.

VLASOV ALEXANDR V. – 5 YEAR STUDENT OF THE FACULTY OF MEDICINE, KSMU, KURSK, RUSSIA. ORCID ID: 0009-0003-9340-0192. EMAIL: VLASOVSAHA734@GMAIL.COM (CORRESPONDING AUTHOR).

LEBEDEV ALEKSANDR Y. – CANDIDATE OF MEDICAL SCIENCES, ASSOCIATE PROFESSOR OF DEPARTMENT OF TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS, KSMU, KURSK, RUSSIAN FEDERATION ORCID ID: 0000-0002-1805-2197. E-MAIL: ALEXLEBEDEV32@GMAIL.COM.

DUBROVIN GRYGORY M. – DOCTOR OF MEDICAL SCIENCES, PROFESSOR, HEAD OF THE DEPARTMENT OF TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS, KSMU, KURSK, RUSSIAN FEDERATION. ID: 0000-0001-7378-5513. E-MAIL: GRIG-D31@YANDEX.RU.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Многие годы медицинское сообщество ищет подходы к лечению дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата. Остеоартроз – одна из самых актуальных проблем травматологии и ортопедии на сегодняшний день. Среди всех прочих патологии костно-суставной системы, остеоартроз занимает лидирующую позицию по распространенности среди населения старше 45 лет (более 10% населения земного шара) [1]. Однозначного подхода к лечению остеоартроза не найдено. По сей день ведущими препаратами в терапии являются НПВС в острой стадии заболевания, протезы синовиальной жидкости на основе гиалуроновой кислоты, тотальное эндопротезирование, как радикальный метод лечения на поздних стадиях развития патологии. Таким образом, основу лечения остеоартроза составляет симптоматическая терапия (устранения болевого и воспалительного синдромов). Подход к лечению дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов больше походит на паллиативную помощь. Перед травматологами-ортопедами всего мира стоит задача не просто избавить человека от страданий, но научиться останавливать процесс деструкции хрящевой ткани, а в лучшем случае добиться ее восстановления. Ввиду того, что патогенез остеоартроза – процесс многофазный, главная сложность заключается в том, чтобы повлиять, если не на все сразу, то на большую часть причин, индуцирующих деструкцию и воспаление в тканях сустава. За последнее десятилетие проведено большое количество исследований на предмет применения биологических препаратов для лечения повреждений опорно-двигательного аппарата. Наибольшую популярность приобрели MACI-, BMA-, PRP-, ASC-терапия.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе изучения научных источников была собрана и проанализирована информация относительно используемых в настоящее время ортобиологических препа-

-ратах. В большинстве случаев используются аутологичные препараты различных тканей пациента, но эффективность каждого метода различна. Были оценены приведенные методы лечения, выделены ведущие положительные и отрицательные стороны, актуальность и перспективность.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Вопреки расхожему мнению, причиной разрушения сустава является не только механических износ суставных поверхностей и избыточная нагрузка. Существует ряд биологических механизмов, вызывающий воспаление и, как следствие, аутодеструкцию сустава. На хрящ влияют, в том числе матриксные металлопротеазы (ММП) класса ADAMTS, иначе называемые агреканазы, разрушающими агрекан. Последний является основным протеогликаном хряща. ММП-13 способен разрушать коллаген II типа (самый распространенный коллаген в хрящевой ткани) [16]. Баланс выработки цитокинов и факторов роста хондроцитами нарушается, что стимулирует повышенную продукцию IL-1, IL-6 и ФНО-альфа [12]. Помимо разрушающего действия самих цитокинов, повреждение хряща вызывают и кислородные радикалы. За рост остеофицитов опосредованно ответственен TGF-бета, выделяющийся при воспалении и повреждении ткани [4].

PRP-терапия. Суть данного метода лечения заключается в введении аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, полученной путем центрифугирования крови пациента и введения ее в область повреждения. Тромбоциты содержат факторы роста (трансформирующий фактор роста, PDGF, VEGF, фактор роста фибробластов и инсулиноподобный фактор роста) [7]. Факторы роста, содержащиеся в альфа-гранулах, высвобождаясь, ингибируют воспалительный процесс, замедляют разрушение хряща [20]. Улучшается хондрогенез, развитие стволовых клеток, снижается выработка ЦОГ-2 и ЦОГ-4, ММП [2].

Таким образом, механизм действия PRP-терапии основан на ингибировании синтеза провоспалительных цитокинов,

повышении количества стволовых клеток, что благоприятно воздействует на поврежденных хрящ, восстанавливая его структуру и замедляя дальнейшее разрушение [21]. Основным недостатком данного метода терапии является недостаточная точность при создании самой плазмы, количество инъекций не стандартизировано. Иными словами, нет точного количественного состава плазмы, универсальной для всех пациентов. От данного состава напрямую зависит биологическая активность плазмы и входящих в нее компонентов.

**MACI-терапия.** В данном случае культивируют аутологичные хондроциты, имплантируемые в свиной коллаген [18]. В результате экспрессируются агреганы и коллаген II типа, которые, как было сказано выше, являются основными составляющими хрящевой ткани [9]. В результате ряда исследований было выявлено, что у более чем половины пациентов, получающих MACI, дефект хряща заполнялся полностью или частично, а его MPT сигнал не отличался от нативной хрящевой ткани [10].

**ВМАС-терапия.** Основным критерий, благодаря которому концентрат аспирата костного мозга проявляет свои терапевтические свойства - содержание МСК (мезенхимальных стволовых клеток) в большем количестве (более 2000 клеток в концентрированном аспириате, против порядка 500 до концентрации) [13]. Согласно требованиям Международного общества клеточной терапии, клетки-предшественники должны обладать способностью к дифференцировке в остеобласты и хондробласты, а также в клетки жировой ткани (адипоциты) [5], что позволит использовать аспириат костного мозга практически при любой патологии опорно-двигательного аппарата [19]. Кроме того, стимулируя выработку цитокинов и, действуя на отдаленные ткани, МСК способствуют улучшению не только остео- и хондрогенезу, но и ангиогенезу в зоне повреждения [6].

В исследованиях сращения переломов кости животных, у 90% испытуемых увеличивалось количество костной ткани в зоне фрактуры, по сравнению с контрольной группой, а остеогенез улучшался во всей

исследуемой группе. Введенный в диастаз несращения перелома большеберцовой кости центрифугированный аспириат из гребня подвздошной кости позволил добиться консолидации у 88% исследуемых [8].

Среди недостатков ВМАС-терапии можно отметить саму структуру вводимого состава. Так как аспириат жидкий, он распространяется от локуса действия. Во избежание этого, требуется дополнять его каркасными материалами [3]. Кроме того, не существует четких показаний для применения ВМАС-терапии. В данный момент концентрат аспирата костного мозга используется как дополнение фиксации перелома костным аллотрансплантатом, но не как самостоятельный вид терапии [17].

**ASC-терапия (SVF-терапия).** ASC – это мезенхимальные стволовые клетки, полученные из жировой ткани. По сравнению с ВМАС, количество МСК в аспириате жировой ткани в сотни раз больше [14]. Как и в случае с аспириатом костного мозга, ASC индуцируют синтез факторов роста и неоваскуляризацию.

В ходе ряда исследований, обнаружена способность стволовых клеток из жировой ткани к снижению степени дегенерации хряща, роста остеофитов, лучшему его восстановлению. Тем не менее, лучшие результаты выявлены в комбинированной терапии ASC с PRP и гиалуроновой кислотой [16]. В исследовании 2014 года, женщина с разрывом мениска применяла комбинацию PRP, ASC, гиалуроновой кислоты и хлорида кальция. По результатам MPT, проведенной через 3 месяца, выявлено полное восстановление поврежденных тканей мениска [11].

Вместе с тем, недостаток данного метода лечения аналогичен PRP-терапии. Нет точных дозировок и стандартизированного курса терапии, оказавшего положительный эффект для всех групп пациентов. Кроме того, в проведенных исследованиях применение ASC не выступает в роли монотерапии, потому сложно оценить действие компонентов в отдельности. Недостаточно информации относительно безопасности данного метода, так как в некоторых исследованиях при локальной терапии повреждения менис-

ков отмечаются такие нежелательные побочные эффекты, как усиление болевого синдрома, отек и теносиновит.

Несмотря на свою популярность, в PRP-терапии до сих пор отсутствуют стандартные дозировки, количество инъекций, промежутки между ними и сроки лечения. Преимуществом PRP-терапии является относительная дешевизна производства, не требующая лишних компонентов и дорогостоящего оборудования. Основным лечебным компонентом получают от самого пациента.

То же касается и ASC терапии. Последняя показывает лучшие результаты лишь в комбинации с уже признанной гиалуроновой кислотой и PRP. Тем не менее, процедура забора СК относительно проста в проведении, а лечебный эффект от подобного лечения наблюдается у 90-100% обследуемых.

МАСI-терапия не показывает должной эффективности. Положительные результаты отмечены лишь у половины исследуемой группы. Кроме того, данный метод является трудоемким и дорогостоящим.

ВМАС-терапия не выступает в качестве самостоятельного метода лечения, являясь лишь дополнением к фиксирующим каркасам. Кроме прочего, данный вид терапии применим чаще к костной, нежели суставной патологии. Также, МСК из костного мозга показали меньшую эффективность, по сравнению с СК из жировой ткани, содержащей больше самих стволовых клеток, индуцирующих, соответственно, больше хондро- и остеобластов.

### ВЫВОДЫ

На современном этапе терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата предлагается все больше новых методов и подходов, среди которых основного внимания заслуживают ортобиологические методы. Текущий подход к консервативной терапии заболеваний суставов является не более, чем симптоматическим лечением. Тем не менее, ни один из представленных методов не обладает достаточной доказательной базой.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных

и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Власов А.В. – подготовка черновика статьи, обработка материала, обсуждение результатов исследования;

Лебедев А.Ю. – поисково-аналитическая, написание текста;

Дубровин Г.М. – обсуждение результатов исследования.

### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследования в рамках настоящей статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. 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. EDN: GIKYDR.
2. BECK J., EVANS D., TONINO P.M., YONG S., CALLACI J.J. THE BIOMECHANICAL AND HISTOLOGIC EFFECTS OF PLATELET-RICH PLASMA ON RAT ROTATOR CUFF REPAIRS. *THE AMERICAN JOURNAL OF SPORTS MEDICINE*. 2012;40(9):210–223. DOI: 10.1177/0363546512453300.
3. CHIRICHELLA P.S., JOW S., IACONO S., WEY H.E., MALANGA G.A. TREATMENT OF KNEE MENISCUS PATHOLOGY: REHABILITATION, SURGERY, AND ORTHOBIOLOGICS. *PM&R. J.PMRJ*. 2018.08.384. DOI: 10.1016/2019;11(3):292–308.
4. CALCEI J.G., RODEO S.A. ORTHOBIOLOGICS FOR BONE HEALING. *CLINICS IN SPORTS MEDICINE*. 2019;38(1):79–95. DOI: 10.1016/2018.08.005.
5. CHRISTENSEN K., COX B., ANZ A. JOURNAL OF CLINICAL ORTHOPAEDICS AND TRAUMA. *CLINICS IN SPORTS MEDICINE*. 2019;38(1):143–161.
6. CHUNG S.W., SONG B.W., KIM Y.H., PARK K.U., EFFECT OF PLATELET-RICH PLASMA AND PORCINE DERMAL COLLAGEN GRAFT AUGMENTATION FOR ROTATOR CUFF HEALING

- IN A RABBIT MODEL. *THE AMERICAN JOURNAL OF SPORTS MEDICINE*. 2013;41(12):2909-2918. DOI: 10.1177/0363546513503810.
7. DA FONSECA L., SANTOS G.S., HUBER S.C., SETTI T.M., SETTI T., LANA J.F. HUMAN PLATELET LYSATE — A POTENT (AND OVERLOOKED) ORTHOBIOLOGIC. *JOURNAL OF CLINICAL ORTHOPAEDICS AND TRAUMA*. 2021;21: 101534. DOI: 10.1016/J.JCOT.2021.101534..
8. HUI J.H.P., BUHARY K.S., CHOWDHARY A. IMPLANTATION OF ORTHOBIOLOGIC, BIODEGRADABLE SCAFFOLDS IN OSTEOCHONDRAL REPAIR. *ORTHOPEDIC CLINICS OF NORTH AMERICA*. 2012;43(2):255-261. DOI: 10.1016/J.OCL.2012.01.002.
9. KAISER N., JAKOB R.P., PAGENSTERT G., TANNAST M., PETEK D. STABLE CLINICAL LONG TERM RESULTS AFTER AMIC IN THE ALIGNED KNEE. *ARCHIVES OF ORTHOPAEDIC AND TRAUMA SURGERY*. 2021;141:1845-1854. DOI: 10.1007/s00402-020-03564-7.
10. KIM J.-H., HEO J.-W., LEE D.-H. CLINICAL AND RADIOLOGICAL OUTCOMES AFTER AUTOLOGOUS MATRIX-INDUCED CHONDROGENESIS VERSUS MICROFRACTURE OF THE KNEE: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS WITH A MINIMUM 2-YEAR FOLLOW-UP. *THE ORTHOPAEDIC JOURNAL OF SPORTS MEDICINE*. 2020;8(11):2325967120959280. DOI: 10.1177/2325967120959280.
11. KINGERY M.T. BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELL THERAPY AND RELATED BONE MARROW-DERIVED ORTHOBIOLOGIC THERAPEUTICS. *CURRENT REVIEWS IN MUSCULOSKELETAL MEDICINE*. 2019;12:451-459. DOI: 10.1007/s12178-019-09583-1.
12. KLIMAK M., NIMS R.J., PFERDEHIRT L., COLLINS K.H., HARASYMOWICZ N.S., OSWALD S.J., SETTON L.A., GUILAK F. IMMUNOENGINEERING THE NEXT GENERATION OF ARTHRITIS THERAPIES. *ACTA BIOMATERIALIA*. 2021;133:74-86. DOI: 10.1016/J.ACTBIO.2021.03.062.
13. KUMAR P., SHETTY V.D., DHILLON M.S. EFFICACY OF ORTHOBIOLOGIC ADJUVANTS TO CORE DECOMPRESSION FOR HIP PRESERVATION IN AVASCULAR NECROSIS HIP. *JOURNAL OF HIP PRESERVATION SURGERY*. 2020;7(3):423-438. DOI: 10.1093/jhps/hnaa051.
14. LYONS J.G., PLANTZ M.A., HSU W.K., HSU E.L., MINARDI S. NANOSTRUCTURED BIOMATERIALS FOR BONE REGENERATION. *FRONTIERS IN BIOENGINEERING AND BIOTECHNOLOGY*. 2020;8:922. DOI: 10.3389/FBIOE.2020.00922.
15. ROSSI L.A., PIUZZI N.I., SHAPIRO S.A. GLENOHUMERAL OSTEOARTHRITIS: THE ROLE FOR ORTHOBIOLOGIC THERAPIES PLATELET-RICH PLASMA AND CELL THERAPIES. *JBJS REVIEWS*. 2020;8(2):E0075. DOI: 10.2106/JBJS.RVW.19.00075.
16. SAMPSON S., BOTTO-VAN BEMDEN A., AUFIERO D. AUTOLOGOUS BONE MARROW CONCENTRATE: REVIEW AND APPLICATION OF A NOVEL INTRA-ARTICULAR ORTHOBIOLOGIC FOR CARTILAGE DISEASE. *THE PHYSICIAN AND SPORTSMEDICINE*. 2013;41(3):7-18. DOI: 10.3810/psm.2013.09.2022.
17. SANTOS DUARTE LANA J.F., FURTADO DA FONSECA L., MOSANER T., TIEPPO C.E., MARQUES AZZINI G.O., RIBEIRO L.L., SETTI D., PURITA J. BONE MARROW ASPIRATE CLOT: A FEASIBLE ORTHOBIOLOGIC. *JOURNAL OF CLINICAL ORTHOPAEDICS AND TRAUMA*. 2020;11:789-794. DOI: 10.1016/J.JCOT.2020.07.003.
18. SCHIAVONE PANNI A., DEL REGNO C., MAZZITELLI G., D'APOLITO R., CORONA K., VASSO M. GOOD CLINICAL RESULTS WITH AUTOLOGOUS MATRIX-INDUCED CHONDROGENESIS (AMIC) TECHNIQUE IN LARGE KNEE CHONDRAL DEFECTS. *KNEE SURGERY, SPORTS TRAUMATOLOGY, ARTHROSCOPY*. 2018;26(4):1130-1136. DOI: 10.1007/s00167-017-4503-0.
19. SOUTHWORTH T.M., NAVEEN N.B., NWACHUKWU B.U., COLE B.J., FRANK R.M. ORTHOBIOLOGICS FOR FOCAL ARTICULAR CARTILAGE DEFECTS. *CLINICS IN SPORTS MEDICINE*. 2019;38(1):109-122. DOI: 10.1016/J.CSM.2018.09.001.
20. THANGARAJAH T., SANGHANI-KERAI A., HENSHAW F., LAMBERT S.M., PENDEGRASS C.J., BLUNN G.W. APPLICATION OF A DEMINERALIZED CORTICAL BONE MATRIX AND BONE MARROW-DERIVED MESENCHYMAL STEM CELLS IN A MODEL OF CHRONIC ROTATOR CUFF DEGENERATION. *THE AMERICAN JOURNAL OF SPORTS MEDICINE*. 2018;46(1):98-108. DOI: 10.1177/0363546517727512.
21. WANG W., YEUNG K.W.K. BONE GRAFTS AND BIOMATERIALS SUBSTITUTES FOR BONE DEFECT REPAIR: A REVIEW. *BIOACTIVE MATERIALS*. 2017;2(4):224-247. DOI: 10.1016/J.BIOACTMAT.2017.05.007.