

DOI:

УДК: 617.3

© Лазишвили Г.Д., Егиазарян К.А., Никишин Д.В., Воронцов А.А., Шпак М.А., Клинов Д.В., 2020

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОЛЛАГЕНОВЫХ МЕМБРАН ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ ПОЛНОСЛОЙНЫХ ДЕФЕКТОВ ГИАЛИНОВОГО ХРЯЩА

ЛАЗИШВИЛИ Г.Д.^{1, a}, ЕГИАЗАРЯН К.А.^{1, b}, НИКИШИН Д.В.^{2, c}, ВОРОНЦОВ А.А.^{3, d}, ШПАК М.А.^{1, b},
КЛИНОВ Д.В.^{4, e}, СИРОТИН И.В.^{1, b}

¹ ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет» им.Н.И.Пирогова Минздрава России, 117997, г.Москва, ул.Островитянова д.1

² ООО «Аптос групп». 115432, Москва, Проектируемый проезд №4062, д.6, стр.2, офис 23

³ Клиника «Ветеринарный центр хирургии и онкологии доктора Воронцова», МО, 142715, Совхоз Ленина 3а

⁴ Лаборатория медицинских нанотехнологий ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России, 119435, Москва, Малая Пироговская, д. 1а

Резюме. Статья посвящена изучению в экспериментальных условиях эффективности технологии АМІС при хирургическом лечении полнослойных дефектов гиалинового хряща. Цель исследования - изучить биологический потенциал коллагеновых мембран и их способность к трансформации в хрящевую ткань. Исследование проводилось на 4-х свиньях. На суставах задних конечностей формировались полнослойные дефекты хряща и имплантация 2-х разных по структуре и составу коллагеновых мембран. Животные выводились из эксперимента в сроки 2,3,4,6 месяцев после операции. В статье представлен морфологический анализ характера регенерации хрящевой ткани через 6 месяцев после операции. Исследование показало высокий биологический потенциал коллагеновых мембран и их возможность трансформироваться в гиалиновый хрящ.

Ключевые слова: хрящ, локальные дефекты хряща, коленный сустав, технология АМІС, костно-хрящевой дефект, коллагеновая мембрана, мозаичная пластика.

EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF THE USE OF COLLAGEN MEMBRANES FOR THE RECONSTRUCTION OF FULL-THICKNESS DEFECTS IN HYALINE CARTILAGE

LAZISHVILI G.D.^{1, a}, EGIАЗARYAN K.A.^{1, b}, NIKISHIN D.V.^{2, c}, VORONCOV A.A.^{3, d},
SHPAK M.A.^{1, b}, KLINOV D.V.^{4, e}, SIROTIN I.V.^{1, b}

¹ Pirogov Medical University, 1 Ostrovityanova st. Moscow, 117997

² Aptos Group LLC. 115432, Moscow, Proektiruemi proezd No 4062, d.6, str. 2, office 23

³ Clinic "Veterinary Center of Surgery and Oncology Dr. Vorontsov", Moscow Region, 142715, Sovhoz Lenina 3a

⁴ Laboratory of Medical Nanotechnologies, 119435, Moscow, Malaya Pirogovskaya, 1a

Abstract. The article is devoted to the experimental study of the effectiveness of AMIC technology in the surgical treatment of full-thickness defects in hyaline cartilage. Purpose of the study - study the biological potential of collagen membranes and their ability to transform into cartilage tissue. The study was conducted on 4 pigs. On the joints of the hind limbs, full-thickness cartilage defects and implantation of 2 different collagen membranes were formed. Animals were removed from the experiment in the period 2,3,4,6 months after surgery. The article presents a morphological analysis of the nature of cartilage tissue regeneration 6 months after surgery. The study showed the high biological potential of collagen membranes and their ability to transform into hyaline cartilage.

Keywords: cartilage, local cartilage defects, knee joint, AMIC technology, osteochondral defect, collagen scaffold, mosaic-plasty.

^a E-mail: guramlaz@gmail.com

^b E-mail: rsmu@rsmu.ru

^c E-mail: nikishindv@gmail.com

^d E-mail: vetdr.aav@mail.ru

^e E-mail: klinov.dmitry@mail.ru

Введение: Проблема хирургического лечения локальных полнослойных поражений гиалинового хряща коленного сустава (КС) остается актуальным направлением современной травматологии и ортопедии [1,2,3]. На долю данной патологии приходится до 10-25% клинических случаев, среди всех травм и заболеваний КС [4,5,6,7,8,9,10]. Нередко локальные полнослойные дефекты хряща КС не имеют клинических и МРТ проявлений, а являются операционными находками. Примечателен тот факт, что, в подавляющем большинстве случаев, данному заболеванию подвержены лица молодого, трудоспособного возраста, а последствия данного заболевания имеют больше социальное и экономическое значение [5,9,10,11,12,13].

До сих пор в отечественной литературе нет единых показаний к хирургическому лечению полнослойных поражений хряща; отсутствуют четкие рекомендации в отношении выбора методики хирургической коррекции хрящевых дефектов; не определены показания и не изучены результаты использования биотехнологий для восстановления хрящевой ткани; нет четких рекомендаций по использованию коллагеновых мембран и др. Эти и многие другие факторы определяют актуальность данного направления хирургии и целесообразность изучения биологического потенциала коллагеновых матриц для восстановления полнослойных поражений хрящевой ткани.

За последнее десятилетие для восстановления хрящевых дефектов в клиническую практику стали широко внедряться разнообразные биотехнологии, в том числе и технология индуцированного матрицей аутохондрогенеза - АМІС (autologous matrix induced chondrogenesis) [1,8,13,14]. Она основана на туннелизации субхондральной кости, для обеспечения транспорта на поверхность дефекта костного мозга, и регенеративной способности его стромальных клеток. Образующийся в результате этого «суперсгусток» костного мозга стабилизируется коллагеновой мембраной, имплантируемой в зону поражения хряща.

Несмотря на многочисленные исследования в этой области и широкое использование технологии АМІС в мировой клинической практике, остается много спорных и нерешенных вопросов, таких как: сроки деградации и характер трансформации коллагеновых мембран, степень выдерживаемой ими нагрузки, вид и качество вновь образованной хрящевой ткани и др.

Высокая стоимость коллагеновых мембран, произведенных зарубежными компаниями, ограничивает их широкое применение в отечественном здравоохранении. Однако, высокая потребность в выполнении операций по восстановлению дефектов хряща определила необходимость разработки отечественного аналога, отвечающего всем современным требованиям, предъявляемым клиницистами к коллагеновым мембранам.

Цель исследования: экспериментальным путем изучить биологический потенциал коллагеновых мембран и их способность к трансформации в хрящевую ткань.

В работе использовались два вида коллагеновых мембран. Мембрана Chondro-Gide (контрольная мембрана, производство зарубежной компании) – синтезирована из свиного коллагена 1 и 3-го типа (Рис.1а). Мембрана имеет двухслойную структуру (Рис.1б). Плотный поверхностный слой препятствует проникновению клеток костного мозга в полость сустава, что обеспечивает стабилизацию сгустка костного мозга на поверхности субхондральной кости. Пористый слой мембраны состоит из рыхлых коллагеновых волокон, способствующих проникновению клеток в мембрану и их адсорбции. Мембрана Chondro-Gide является одним из самых востребованных биопродуктов для восстановления хрящевой ткани и широко используется в клинической практике. Именно поэтому она выбрана нами в качестве контрольной мембраны.

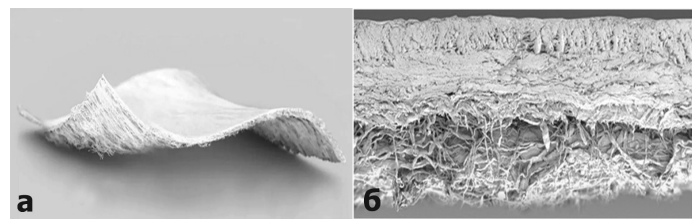


Рис.1. Коллагеновая мембрана Chondro-Gide (а) и ее двухслойная структура (б)

Мембрана Ортософт (основная мембрана, разработка отечественных ученых). Мембрана сформирована методом электроспиннинга из нановолокон диаметром 300-500 нм, состоящих из смеси полилактида и бычьего коллагена I-го типа. Мембрана имеет одинаковый микрорельеф и смачиваемость с обеих сторон (Рис.2а). Метод формирования мембраны и ее структура (Рис.2б) радикально отличают ее от мембраны Chondro-Gide, что позволяет произвести объективный сравнительный анализ биологического потенциала обеих мембран и качество их трансформации в хрящевую ткань.

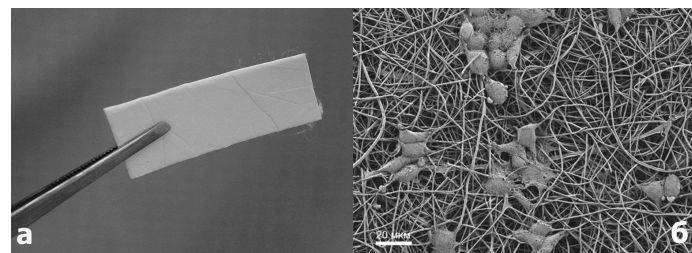


Рис.2. а - мембрана Ортософт. б – сканирующая электронная микроскопия показывает рост клеток на мембране.

Модель эксперимента: исследование проводилось на 4-х свиньях породы «русская белая». Настоящее экспериментальное исследование не противоречило этическим нормам

и Международным требованиям по гуманному отношению к лабораторным (экспериментальным) животным, а также ГОСТ Р ИСО 10993-1-2009 «Изделия медицинские».

Исследование выполнено с использованием анальгетиков системного действия, применяемых в ветеринарии и клинической медицине в соответствующих для конкретного животного дозировках. Респираторная поддержка при помощи наркозно-дыхательного аппарата, путем ингаляции кислородно-воздушной смеси по полузакрытому контуру.

На суставах двух задних конечностей каждого животного, с помощью круглого бора формировались полнослойные дефекты хряща прямоугольной формы, размером 1x0,5 см, доходящие до субхондральной кости (Рис.3а). На каждом суставе левых конечностей формировали по два дефекта: контрольный дефект (№1) - без имплантации мембраны, дефект (№2) – для имплантации мембраны Chondro Gide (Рис.3б).

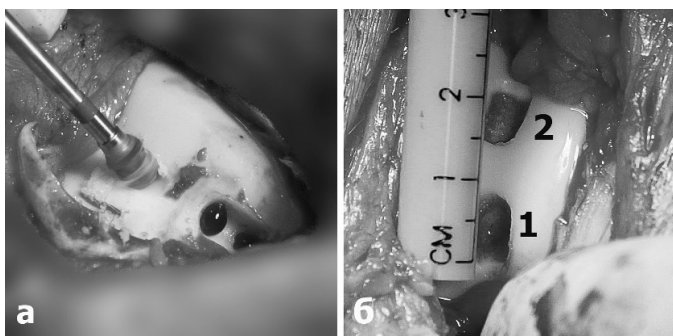


Рис.3. а-формирование хрящевых дефектов бором на левой конечности; б-сформировано 2 полнослойных дефекта хряща (1-контрольный дефект, 2-для имплантации мембраны Chondro-Gide).

На суставах правых конечностей формировался один дефект (№3) – для имплантации мембраны Ортософт. Первым трем животным перед имплантацией мембран выполнялась туннелизация субхондральной кости тонким сверлом (диаметр 1,5 мм); четвертому животному туннелизация не выполнялась. Мембраны моделировались по форме и размеру дефектов, и фиксировались к субхондральной кости с помощью фибринового клея (Рис.4).

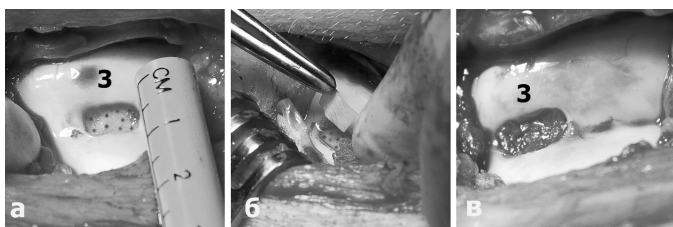


Рис.4. а - форма и размеры дефекта хряща № 3 после туннелизации субхондральной кости; б - этап имплантации коллагеновой мембраны Ортософт; в - дефект хряща после имплантации коллагеновой мембраны;

Животные выводились из эксперимента в сроки 2,3,4,6 месяцев после операции. Для последующего морфологического исследования предоставлялось по 2 крупных костных фрагмента с имплантированными мембранами (Рис.5). Из каждой

области эксперимента забирались по 3 фрагмента: из самых крайних точек и из центра. Образцы тканей фиксировали в нейтральном 7%-м формалине. В дальнейшем проводилась декальцинация этих фрагментов. Далее проводили через батарею спиртов возрастающей концентрации и заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином – эозином и по методу Ван-Гизона.

Используя микроскоп с разрешением 12 мегапикселей, с каждого гистологического препарата проводили оценку: воспалительной реакции, клеточного состава, коллагеновых волокон, остеогенеза. Кроме этого изучалась толщина: интактного хряща; хряща у края вмешательства; хряща в центре вмешательства; соединительной ткани в области имплантации; кортикальной пластинки в интактной области; кортикальной пластинки у края вмешательства; кортикальной пластинки в центре вмешательства; площадь кровеносных сосудов; объемы костной ткани; объем хрящевой ткани; объем соединительной ткани; объем кровеносных сосудов.

Ниже представлен макро и микроскопический анализ характера регенерации хрящевой и костной тканей через 6 месяцев после туннелизации субхондральной кости и имплантации коллагеновых мембран.

При макроскопическом анализе дефекта № 1 (без имплантации мембран) отмечалось прогрессирующее увеличение его размеров без признаков регенерации хрящевой ткани на поверхности дефекта (Рис.5а). Микроскопическое исследование показало признаки прогрессирующей деструкции костной ткани и отсутствие признаков хондрогенеза. Исход операции расценен как неудовлетворительный. В связи с этим мы не будем представлять результаты гистологического исследования биологических материалов из зоны дефекта №1. Это экспериментальное наблюдение еще раз подтверждает низкую эффективность одной лишь туннелизации субхондральной кости, что ставит под сомнение целесообразность выполнения подобных операций.

В тоже время поверхность дефектов № 2 и 3 (с имплантацией мембран) была выстлана стабильной, однородной консистенции, жизнеспособной хрящевой тканью (Рис.5а,б). Увеличения размеров дефектов не наблюдалось. Макроскопические результаты операции расценены как хорошие.

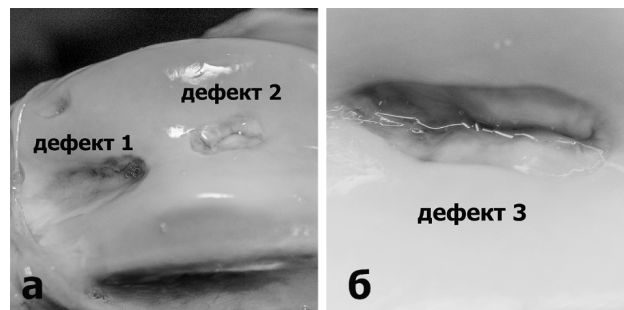


Рис.5. Макроскопическая картина костно-хрящевых дефектов через 6 месяцев после их формирования и имплантации коллагеновых мембран.

Представляем микроскопический анализ характера регенерации костно-хрящевых дефектов. Исследовались биологические материалы из разных участков дефекта. Для данной публикации представлен гистологический анализ тканей только из центральной части дефектов 2 и 3.

Дефект № 2 (имплантация мембраны Chondro-Gide). При исследовании гистологических срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, воспалительного процесса, лейкоцитарной инфильтрации, не выявлено. Граница разрушенного хряща, не четкая. По центру сформировалась щелевидная полость, подлежащая костная ткань подверглась резорбции (глубина резорбции несколько уменьшилась по сравнению с 3-х месячным результатом), на месте резорбированной костной ткани сформировалась грубоволокнистая соединительная ткань, с тенденцией к образованию костной ткани по краю дефекта и множественными островками хондроцитов в толще дефекта. Дефект имеет колбообразную форму, и формирование неохондроцитов происходит активнее в направлении от периферии к центру. Имеются отдельные щелевидные полости в толще грубоволокнистой соединительной ткани. На дне дефекта между соединительной тканью и костной тканью формируется довольно выраженная прослойка, состоящая из жировых клеток. Процессы неангиогенеза выраженные. Также в толще соединительной ткани формируются островки хондроцитов (Рис.6). Результаты морфометрии представлены в Таблице 1.

руются островки хондроцитов (Рис.6). Результаты морфометрии представлены в Таблице 1.

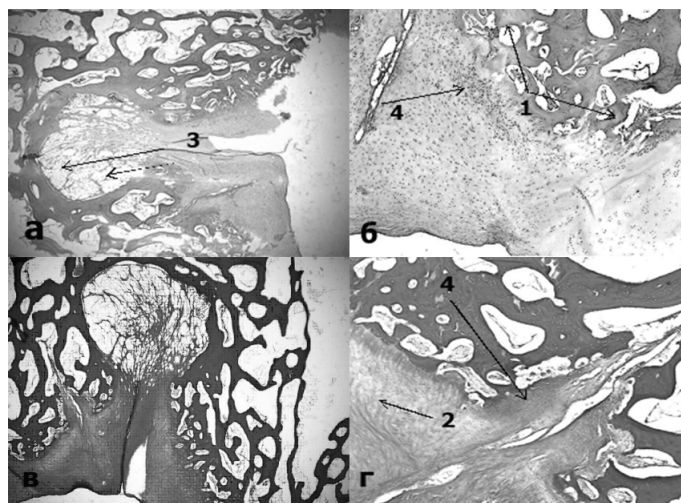


Рис.6. Микроскопический анализ центральной части дефекта № 2 после имплантации мембраны Chondro Gide. А - окраска гематоксилином и эозином, x40; Б-окраска гематоксилином и эозином, x100; В - окраска по методу Ван-Гизона, x40; Г - окраска по методу Ван-Гизона, x100. 1. Формирование остеоида (новообразованной костной ткани); 2. Грубоволокнистая соединительная ткань; 3. Адипоциты (жировые клетки). 4. Неохондрогенез (новообразованные хондроциты).

Таблица 1

Размерные характеристики гистологического строения центра дефекта № 2

	Min	Max	Mean	Standard Error
Толщина интактного хряща, мкм	690,23	993,28	838,67	19,12
Толщина хряща у края вмешательства, мкм	131,19	394,09	247,98	17,11
Толщина хряща в центре вмешательства, мкм	162,53	377,61	252,68	12,19
Толщина соединительной ткани в области имплантации, мкм	575,94	1587,86	900,58	72,43
Толщина кортикальной пластинки в интактной области, мкм	47,57	154,95	102,18	6,60
Толщина кортикальной пластинки у края вмешательства, мкм	42,21	154,61	94,71	6,78
Толщина кортикальной пластинки в центре вмешательства, мкм	137,21	237,80	184,76	5,48
Площадь кровеносных сосудов, мкм ²	831595,17	1865128,00	1304367,94	78063,84
Объем костной ткани, %	14,99	19,90	17,41	0,36
Объем хрящевой ткани, %	8,20	17,80	15,04	0,72
Объем соединительной ткани, %	11,35	20,10	17,03	0,56
Объем кровеносных сосудов, %	9,17	15,60	11,91	0,42

Таким образом, при гистологическом исследовании центральной части дефекта 2 были отмечены ускоренные репаративные процессы, формирование островков хрящевой ткани в непосредственной близости к суставной поверхности. Также отмечены незначительные изменения глубины дефекта. Из негативных моментов отмечается образование прослойки жировых клеток между соединительно-тканной мозолью и костной тканью, а также наличие щелевидной полости.

Дефект № 3 (имплантация мембраны Ортософт). При исследовании гистологических стекол, окрашенных гематоксилином и эозином, воспалительного процесса, лейкоцитарной инфильтрации, не выявлено. Выявляется размытая граница разрушенного хряща, подлежащая костная ткань подверглась резорбции, на месте резорбированной костной ткани сформировалась преимущественно грубоволокнистая соединительная ткань и фибрин, с тенденцией к образованию костной ткани. Губчатое вещество – идентично группе с Chondro-Gide. Также произошли изменения в области дефекта. Он разделился на 2 части. Первая часть локализовалась в костной ткани и была представлена округлой полостью, отграниченной сплошным рядом костных трабекул. Полость была заполнена соединительной тканью, фибрином и кровеносными сосудами (имеет минимальные размеры, практически полностью закрылась). Вторая часть располагается на месте поврежденного хряща была представлена грубоволокнистой тканью и хондроцитами примерно в равной степени. Причем, толщина восстановилась до исходных значений толщины не поврежденного хряща. Обе эти части не разграничены кортикальной пластинкой костной ткани. Формирование неохондроцитов происходит как в направлении от периферии к центру, так и отдельными островками по всей толще грубоволокнистой соединительной ткани. Процессы неангиогенеза выраженные. Также в толще со-

единительной ткани формируются островки хондроцитов. На дне происходит формирование адипоцитов (Рис.7). Результаты морфометрии представлены в Таблице 2.

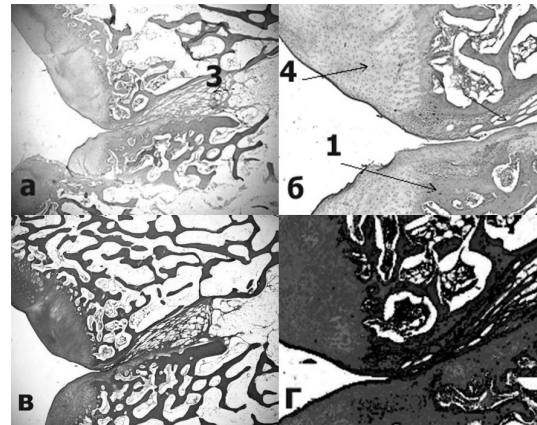


Рис.7. Микроскопический анализ центральной части дефекта № 3 после имплантации мембраны Ортософт. А. окраска гематоксилином и эозином, x40; Б. окраска гематоксилином и эозином, x100; В. окраска по методу Ван-Гизона, x40; Г. окраска по методу Ван-Гизона, x100. 1. Формирование остеоида (новообразованной костной ткани); 2. Грубоволокнистая соединительная ткань; 3. Адипоциты (жировые клетки). 4. Неохондрогенез (новообразованные хондроциты).

Таким образом, при гистологическом исследовании центральной части образца отмечены ускоренные репаративные процессы (не уступающие, а в некоторых моментах превосходящих Chondro-Gide), формирование островков хрящевой ткани в непосредственной близости к суставной поверхности, а также восстановление толщины поврежденного хряща. В отличие от всех групп мембрана Ортософт показала более короткие сроки закрытия дефекта и ускоренные репаративные процессы.

Таблица 2

Размерные характеристики гистологического строения центра дефекта № 3

	Min	Max	Mean	Standard Error
Толщина интактного хряща, мкм	804,43	981,34	886,35	10,44
Толщина хряща у края вмешательства, мкм	286,13	551,29	377,50	17,06
Толщина хряща в центре вмешательства, мкм	231,90	422,67	335,94	13,47
Толщина соединительной ткани в области имплантации, мкм	1198,61	2283,81	1688,66	71,60
Толщина кортикальной пластинки в интактной области, мкм	47,93	122,20	84,53	5,15
Толщина кортикальной пластинки у края вмешательства, мкм	31,58	131,87	91,66	5,75

Продолжение Таблицы 2.

Толщина кортикальной пластинки в центре вмешательства, мкм	50,11	286,96	142,66	19,93
Площадь кровеносных сосудов, мкм ²	990806,30	2176230,00	1398323,80	73734,31
Объем костной ткани, %	27,30	32,70	30,23	0,34
Объем хрящевой ткани, %	16,90	24,70	19,99	0,43
Объем соединительной ткани, %	13,80	22,47	18,19	0,53
Объем кровеносных сосудов, %	9,50	18,10	12,79	0,65

Выводы. Подводя итог, хотим отметить, что оба исследуемых материала показали отличные результаты в регенерации гиалинового хряща. Однако более детальный анализ данных гистологического исследования выявил следующие особенности:

- Мембрана Ортософт в месте дефекта создавала более благоприятные условия для репаративных процессов, что подтверждается самыми короткими сроками закрытия дефекта собственной соединительной тканью. Созревание соединительной ткани протекает в более короткие сроки.

- В зоне имплантации мембраны Ортософт, хондрогенез протекал по «рассыпному» типу – в сформированной грубоволокнистой соединительной ткани появлялись «островки» гиалинового хряща. Данные островки первоначально располагались на удалении друг от друга, но имели тенденцию к слиянию между собой. И процессы неохондрогенеза протекали не только на границе со здоровой тканью, но и в толще соединительно-тканной мозоли. В отличие от зоны имплантации мембраны Chondro-Gide, где выявлялся только «краевой» неохондрогенез. Во всех случаях хрящевая ткань, при неохондрогенезе, была представлена гиалиновым хрящом.

- Эффективность мембраны Оортософт подтверждается цифровыми значениями объема костной и хрящевой ткани. Эти значения статистически достоверно преобладают над цифрами соответствующих параметров при применении мембраны Chondro-Gide.

Таким образом, проведенное исследование подтвердило эффективность применения коллагеновых мембран для регенерации хрящевой ткани.

В заключении можно подвести промежуточный итог. С одной стороны, выполненная работа, безусловно, позволяет сделать конкретные практические выводы и обозначает ориентиры для будущих исследователей. Работа в очередной раз подтверждает эффективность и перспективность применения технологии АМС в различных случаях повреждений суставного хряща. С другой стороны, эксперимент отчетливо показывает, что практика туннелизации субхондральной

кости без использования мембран не имеет под собой обоснованной базы и не вносит заметный вклад в процесс восстановления хрящевой ткани.

Также работа однозначно демонстрирует перспективы дальнейшего развития технологии АМС с появлением новых материалов. Эксперимент показал, что композитная мембрана Ортософт не уступает, а в ряде случаев превосходит показатели существующей мембраны. В случае применения мембраны Chondro-Gide образование гиалинового хряща происходит в основном по краям дефекта, в центре превалирует грубоволокнистая соединительная ткань и островки хондроцитов. В случае применения композитной мембраны Ортософт весьма показательны следующие моменты: во-первых, образование хрящевой ткани в процентном соотношении заметно выше; во-вторых, ярко выражены островки хрящевой ткани в центре дефекта по всей его толще, скорость репарации клеток выше, что и является причиной, большего объема хрящевой ткани, и что очень важно, почти не выражена жировая прослойка между вновь образованной тканью и субхондральной костью.

Какие вопросы мы можем адресовать будущим исследователям? Очень важно получить данные с более отдаленными исследованиями, а именно, более 6 месяцев. Также, были бы весьма интересными и ценными для практической области исследования с различными по составу мембранами. Еще больше оптимизма вызывает тот факт, что отечественные разработки и исследования продолжаются.

Список литературы

1. Гаркави А.В., Блоков М.Ю. Артроскопическая хондропластика локальных хрящевых дефектов коленного сустава с использованием коллагеновой мембраны Chondro-Gide // Кафедра травматологии и ортопедии. 2015. №3 (15). С.4 – 7.
2. Лазишвили Г.Д., Егиазарян К.А., Ратвев А.П., Шпак М.А., Маглаперидзе И.Г. Гибридная костно-хрящевая трансплантация - новый способ хирургического лечения рассекающего остеохондрита коленного сустава // Georgian Medical News. 2019. №10 (295). С.7-13.

3. Juneau C., Paine R., Chicas E., Gardner E., Bailey L., McDermott J. Current concepts in treatment of patellofemoral osteochondritis dissecans. *Int J Sports Phys Ther.* 2016, Vol.11, pp. 903–925.
4. Егиазарян К.А., Лазишвили Г.Д., Храменкова И.В., Шпак М.А., Бадриев Д.А. Алгоритм хирургического лечения больных с рассекающим остеохондритом коленного сустава // Вестник РГМУ. 2018. №2. С.77-83.
5. Лазишвили Г.Д., Егиазарян К.А., Ратьев А.П., Гордиенко Д.И., Бут-Гусаим А.Б., Чуловская И.Г., Сиротин И.В., Шпак М.А. Гибридная костно-хрящевая трансплантация – инновационная технология для хирургического лечения обширных костно-хрящевых дефектов коленного сустава. // Хирургическая практика. 2019. №4 (40). С.10-18.
6. Котельников Г.П., Ларцев Ю.В., Кудашев Д.С., Зуев-Ратников С.Д., Шорин И.С. Мозаичная хондропластика в лечении больных с деструктивно-дистрофическими и посттравматическими поражениями гиалинового хряща в коленном суставе – экспериментальные и клинические аспекты // Фундаментальные исследования. Медицинские науки. 2013. №9. С.252 – 255.
7. Маланин Д.А., Писарев В.Б., Новочадов В.В. Восстановление повреждений хряща в коленном суставе. Экспериментальные и клинические аспекты. М. : Волгоградское научное издательство, 2010. 455 с.
8. Gao L., Orth P., Cucchiari M., Madry H. Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis: A Systematic Review of the Clinical Evidence. *Am J Sports Med.* 2019, No. 1 (47), pp. 222-231
9. Kim S.H., Ha C.W., Park Y.B. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for clinical outcomes and cartilage repair in osteoarthritis of the knee: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Orthopedic and Trauma Surgery.* 2019, Vol.139, pp. 971 – 980.
10. Kon E., Filardo G., Brittberg M., Busacca M. et al. Multilayer biomaterial for osteochondral regeneration shows superiority vs microfractures for the treatment of osteochondral lesions in a multicentre randomized trial at 2 years. *Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy.* 2018, Vol. 26, pp. 2704 – 2715.
11. Герасименко М.А. Внутрисуставные хондральные и остеохондральные повреждения коленного сустава у пациентов молодого возраста // Новости хирургии. 2010. Том 18. №2. С.137 – 141.
12. Howard J.S., Mattacola C.G., Romine S.E., Lattermann C. Continuous passive motion, early weight bearing, and active motion following knee articular cartilage repair: evidence for clinical practice. *Cartilage.* 2010, Vol.1, pp. 276–286.
13. Benthien J.P., Behrens P. Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC) combining Microfracturing and a Collagen I/III Matrix for Articular Cartilage Resurfacing. *Cartilage.* 2010, №1, vol.1, pp. 65–68.
14. Girolamo L., Schönhuber H.I., Vigano M. et al. Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC) and AMIC Enhanced by Autologous Concentrated Bone Marrow Aspirate (BMAC) Allow for Stable Clinical and Functional Improvements at up to 9 Years Follow-Up: Results from a Randomized Controlled Study. *Journal of Clinical Medicine.* 2019, vol.8, No. 3, pp.392-405.
2. Lazushvili G.D., Egiazaryan K.A., Ratyev A.P., Shpak M.A., Maglaridze V.G. Гибридная костно-хрящевая трансплантация – новый способ хирургического лечения рассекающего остеохондрита коленного сустава. *Georgian Medical News.* 2019, No. 10 (295), pp.7-13 [In Russ].
3. Juneau C., Paine R., Chicas E., Gardner E., Bailey L., McDermott J. Current concepts in treatment of patellofemoral osteochondritis dissecans. *Int J Sports Phys Ther.* 2016, Vol.11, pp. 903–925.
4. Egiazaryan K.A., Lazishvili G.D., Hramenkova I.V., Shpak M.A., Badriev D.A. Algoritm hirurgicheskogo lechenija bolnich s rassekajushim osteochondritom kolennogo sustava. *Vestnik RGMU.* 2018, No. 2, pp.77-83 [In Russ].
5. Lazushvili G.D., Egiazaryan K.A., Ratyev A.P., Gordienko D.I., But-Gusaim A.B., Chulovskaja I.G., Sirotin I.V., Shpak M.A. Гибридная костно-хрящевая трансплантация – инновационная технология для хирургического лечения обширных костно-хрящевых дефектов коленного сустава. *Hirurgicheskaja Praktika.* 2019, No. 4 (40), pp.10-18 [In Russ].
6. Kotelnikov G.P., Larcev U.V., Kudashev D.S., Zuev-Ratnikov S.D., Shorin I.S. Mozaichnaja hondroplastika v lechenii bolnich s destruktivno-distroficheskim i posttravmaticheskim poragenijami gialinovogo hriashja v kolennom sustave – eksperimentalnije i klinicheskije aspekti. *Fundamentalnije issledovanija. Medicinskije nauki.* 2013, No. 9, pp. 252-255 [In Russ].
7. Malanin D.A., Picarev V.B., Novochadov V.V. Vosstanovlenije povregdenii hriashja v kolennom sustave. *Eksperimentalnije i klinicheskije aspekti.* M.: Volgogradskoje nauchnoje izdatelstvo, 2010. 444p. [In Russ].
8. Gao L., Orth P., Cucchiari M., Madry H. Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis: A Systematic Review of the Clinical Evidence. *Am J Sports Med.* 2019, No. 1 (47), pp. 222-231.
9. Kim S.H., Ha C.W., Park Y.B. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for clinical outcomes and cartilage repair in osteoarthritis of the knee: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Orthopedic and Trauma Surgery.* 2019, Vol.139, pp. 971 – 980.
10. Kon E., Filardo G., Brittberg M., Busacca M. et al. Multilayer biomaterial for osteochondral regeneration shows superiority vs microfractures for the treatment of osteochondral lesions in a multicentre randomized trial at 2 years. *Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy.* 2018, Vol. 26, pp. 2704 – 2715.
11. Gerasimenko M.A. Vnuyrisustavnije hondralnije i ostehondralnije jepovregdenija kolennogo sustava u pacientov mladogo vozrasta. *Novosti hirurgii.* 2010, T. 18, No. 2, pp.137-141 [In Russ].
12. Howard J.S., Mattacola C.G., Romine S.E., Lattermann C. Continuous passive motion, early weight bearing, and active motion following knee articular cartilage repair: evidence for clinical practice. *Cartilage.* 2010, Vol.1, pp.276–286.
13. Benthien J.P., Behrens P. Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC) combining Microfracturing and a Collagen I/III Matrix for Articular Cartilage Resurfacing. *Cartilage.* 2010, No. 1, vol.1, pp. 65–68.
14. Girolamo L., Schönhuber H.I., Vigano M. et al. Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC) and AMIC Enhanced by Autologous Concentrated Bone Marrow Aspirate (BMAC) Allow for Stable Clinical and Functional Improvements at up to 9 Years Follow-Up: Results from a Randomized Controlled Study. *Journal of Clinical Medicine.* 2019, V.8, No. 3, pp.392-405.

References

1. Garkavi A.V., Blokov M.U. Artroskopicheskaja hondroplastika lokalnih hriachevih defektov kolennogo sustava s ispolzovaniem kollagenovoi membrani Chondro-Gide. *Kafedra travmatologii i ortopedii.* 2015, No 3 (15), pp.4-7 [In Russ].

Информация об авторах

Лазишвили Гурам Давидович, д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ФГА-ОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Меди-

цинский Университет» им.Н.И.Пирогова Минздрава России, 117997, г.Москва, ул.Островитянова д.1, Тел моб. +7.916.657-59-96, e.mail: guramlaz@gmail.com

Егиазарян Карен Альбертович, д.м.н., заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет» им.Н.И.Пирогова Минздрава России, 117997, г.Москва, ул.Островитянова д.1, e.mail: rsmu@rsmu.ru.

Никишин Дмитрий Викторович, Заместитель ген. директор по научным исследованиям и разработкам ООО «Аптос групп». 115432, Москва, Проектируемый проезд №4062, д.6, стр.2, офис 23. e-mail: nikishindv@gmail.com.

Воронцов Александр Алексеевич, к.в.н., главный врач клиники «Ветеринарный центр хирургии и онкологии доктора Воронцова», МО, 142715, Совхоз Ленина 3а, e-mail: vetdr.aav@mail.ru

Шпак Мария Алексеевна, аспирант кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет» им.Н.И.Пирогова Минздрава России, 117997, г.Москва, ул.Островитянова д.1, e.mail: rsmu@rsmu.ru.

Клинов Дмитрий Владимирович, Зав. Лабораторией медицинских нанотехнологий ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России, 119435, Москва, Малая Пироговская, д. 1а e-mail: klinov.dmitry@mail.ru

Сиротин Иван Владимирович, к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет» им.Н.И.Пирогова Минздрава России, 117997, г. Москва, ул.Островитянова д.1, e.mail: rsmu@rsmu.ru

Information about the authors

Lazishvili Guram Davidovich, MD., PhD, professor of department of traumatology and orthopaedy, Pirogov Medical University, 1 Ostrovityanova st. Moscow, 117997, phone +7.916.657-59-96, e-mail: guramlaz@gmail.com

Egiazaryan Karen Albertovich, MD., PhD., professor, chief of department of traumatology and orthopaedy, Pirogov Medical University, 1 Ostrovityanova st. Moscow, 117997, e-mail: rsmu@rsmu.ru.

Nikishin Dmitry Victorovich, Deputy gene. Research and Development Director, Aptos Group LLC. 115432, Moscow, Proektiruemi proezd No 4062, d.6, str. 2, office 23. e-mail: nikishindv@gmail.com.

Vorontsov Aleksand Alekseevich, MD., PhD., chief doctor of the clinic “Veterinary Center of Surgery and Oncology Dr. Vorontsov”, Moscow Region, 142715, Sovhoz Lenina 3a, e-mail: vetdr.aav@mail.ru

Shpak Marya Alekseevna, resident of department of traumatology and orthopaedy, Pirogov Medical University, 1 Ostrovityanova st. Moscow, 117997, e-mail: rsmu@rsmu.ru.

Klinov Dmitry Vladimirovich, Head Laboratory of Medical Nanotechnologies, 119435, Moscow, Malaya Pirogovskaya, 1a e-mail: klinov.dmitry@mail.ru

Sirotin Ivan Vladimirovich, MD, PhD., docent of department of traumatology and orthopaedy, Pirogov Medical University, 1 Ostrovityanova st. Moscow, 117997, e.mail: rsmu@rsmu.ru