

ПРИМЕНЕНИЕ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ БИОПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПОСЛЕ АРТРОСКОПИЧЕСКОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ ПЕРЕДНЕЙ КРЕСТООБРАЗНОЙ СВЯЗКИ КОЛЕННОГО СУСТАВА (обзор литературы)

А.В. Рыбин¹, И.А. Кузнецов^{1,2}, Г.И. Нетылько¹, В.П. Румакин¹, Ю.А. Рыков¹

¹ ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, ул. Ак. Байкова, д. 8, Санкт-Петербург, Россия, 195427

² ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, Россия, 191015

Реферат

На основании анализа научных публикаций проанализированы возможности и эффективность применения обогащенной тромбоцитами плазмы как стимулятора процессов приживления и биологической трансформации сухожильных ауто- и аллотрансплантатов после артроскопической реконструкции передней крестообразной связки коленного сустава. Обсуждается вопрос о невозможности самопроизвольного восстановления передней крестообразной связки после ее разрыва, описывается стадийность биологической инкорпорации сухожильного трансплантата в стенку костного канала. Освещаются описанные в литературе методики и способы ускорения процессов приживления свободного сухожильного трансплантата в костных каналах, а также разница сроков ремоделирования ауто- и аллотрансплантатов. Показано влияние разных способов стерилизации и консервации аллосухожилий на изменение их биологических свойств.

Ключевые слова: коленный сустав, передняя крестообразная связка, артроскопическая реконструкция, ауто-трансплантаты, аллотрансплантаты, обогащенная тромбоцитами плазма.

Многим исследователям и клиницистам не дает покоя тот факт, что наиболее часто повреждаемая структура в коленном суставе – передняя крестообразная связка (ПКС) не имеет способности к самопроизвольному восстановлению после ее разрыва. В то же время другие связки, такие как коллатеральные большеберцовая и малоберцовая, дельтовидная связка голеностопного сустава, такой способностью обладают при правильной тактике консервативного лечения – надежной иммобилизации и отсутствии осевой нагрузки [16, 19, 32]. В чем разница?

Исследователи объясняют это повреждением клеточного гомеостаза – выработкой незрелой популяции фибробластов, неспособных воссоздать соединительнотканый рубец на месте разрыва связки без предварительного формирования фибринового каркаса (матрикса) [22, 38, 57]. В случае разрыва большеберцовой коллатеральной связки роль такого каркаса выполняет кровяной фибриновый сгусток, который образуется в окружающих тканях и «связывает»

концы разорванной связки. По этому каркасу идет процесс клеточной пролиферации, катализируемый воздействием так называемых факторов роста, выделившихся из плазмы крови, активированных тромбоцитов и окружающих клеток на стадии воспаления [6, 32]. Образуется рубец, в котором идут процессы тканевого ремоделирования – «лигаментизации» [22].

В полости коленного сустава на месте разрыва ПКС такого сгустка не образуется благодаря свойствам синовиальной жидкости, направленных на «смазывание» и «разъединение», недопущение образования спаек и фибринолитической активности ее ферментов [10]. В этом и кроется причина неудачи консервативного лечения при полном разрыве ПКС. Это предположение также нашло свое подтверждение в эксперименте *in vitro*: была доказана способность миграции и пролиферации клеток ПКС человека по предварительно созданной глюкозаминогликан-коллагеновой матрице («скаффолду») [39].

Рыбин А.В., Кузнецов И.А., Нетылько Г.И., Румакин В.П., Рыков Ю.А. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы для стимуляции биопластических процессов после артроскопической реконструкции передней крестообразной связки коленного сустава (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2015; (2):106-116.

Рыбин Александр Владимирович. Ул. Ак. Байкова, д. 8, Санкт-Петербург, Россия, 195427; e-mail: bynya@list.ru

1 Рукопись поступила: 04.02.2015; принята в печать: 25.02.2015

В мире ведутся работы, доказывающие право на жизнь теории о возможности первичного заживления разорванной ПКС без ее реконструкции. В качестве «скаффолда» исследователи предлагали использовать коллагеновый гидрогель, содержащий факторы роста – инсулиноподобный (IGF-1), трансформирующий (TGF- β 1) и тромбоцитарный (PDGF) [48], а также применять приемы генной инженерии, в частности трансдукцию генетического материала фибробластов ПКС при помощи аденовирусов, что приводит к появлению рекомбинантных клеток, обладающих повышенной пролиферативной активностью [37, 42, 59].

Однако данные исследования проводятся пока только *in vitro*, не находя клинического применения. Поэтому в настоящее время более актуальной задачей является совершенствование методик оперативного лечения хронической нестабильности коленного сустава, ассоциированной с разрывом ПКС. Такая оптимизация давно и постоянно ведется по таким хорошо известным всем спортивным ортопедам направлениям, как обоснование выбора того или иного трансплантата и степени его конечного натяжения, способов формирования костных каналов, методов фиксации нео-ПКС [7, 15, 17, 18, 23, 25, 27, 29].

В настоящее время, когда хирургия ПКС находится на высоком техническом уровне, решающее значение имеет поиск путей и способов ускорения инкорпорации трансплантатов ПКС в костных каналах и их скорейшей структурной перестройки – «лигаментизации». Решение этих проблем позволит ускорить и интенсифицировать процесс реабилитации после операции, а значит, и сроки восстановления и возврата пациентов к труду и спорту. Без применения биотехнологий начать агрессивную реабилитацию в срок до 12 недель не представляется возможным из-за слабой биологической инкорпорации [21].

Наиболее часто для восстановления ПКС используются ауто трансплантаты из собственной связки надколенника с костными блоками (ВТВ) и сухожилий «гусиной лапки» – полусухожильной и тонкой мышц (STG), а также различные аллотрансплантаты [18, 23, 27]. У ауто-ВТВ-трансплантата наибольший потенциал для приживления, так как идет процесс прямой интеграции типа «кость – кость», а переход «кость – связка» уже сформирован изначально [53]. Однако ВТВ-трансплантат из-за значительных проблем «донорского места» сейчас используется менее чем в 20% всех артроскопических реконструкций ПКС. Техника использования STG-трансплантата практически лишена по-

добных осложнений, в связи с чем используется с частотой 70–80% [25, 34]. Тем не менее важным условием успешного функционирования свободного сухожильного трансплантата являются скорость и полнота его биологической инкорпорации в костных каналах [21, 34, 53].

Нативная ПКС прикрепляется к кости в процессе эмбриогенеза путем т. н. прямого прикрепления (врастания), где можно гистологически выделить 4 слоя: связка – неминерализованный волокнистый хрящ – минерализованный волокнистый хрящ – кость. Установленный в костные каналы свободный сухожильный трансплантат будет врастать путем непрямого (неистинного) прикрепления с образованием трех гистологических слоев: сухожилие – коллагеновые волокна (Шарпи) – кость [16, 53]. На начальной стадии приживления трансплантата в пространстве между стенкой костного канала и сухожилием образуется грануляционная соединительная ткань, богатая клеточными элементами и сосудами, обозначенная А. Weiler с соавторами как FIZ (fibrous interzone) [56]. В дальнейшем FIZ претерпевает изменения – обедняются клеточный состав и сосудистое питание, образуются множественные коллагеновые волокна (типа Шарпи), заполняющие пространство между сухожилием и костью. Появление этих волокон в составе FIZ является самым ранним признаком остеоинтеграции сухожилия. Количество коллагеновых волокон постоянно растет, пока не закроются все межтрабекулярные пространства и не образуется непрерывный фиброзный слой по всей длине костного канала. Впоследствии со стороны сформированного фиброзного «интерфейса» и синовиальной оболочки сустава начинается процесс ревазуляризации и ремоделирования сухожильного трансплантата [14, 19, 32, 51, 56].

Разрабатывается много разных методик и подходов для ускорения процессов приживления и ремоделирования свободного сухожильного трансплантата в костных каналах и синовиальной среде коленного сустава [21]. Эти методики можно разделить на биологические, биохимические и физические. К биологическим (т.н. тканевая инженерия) можно отнести следующие:

1. *Использование стволовых клеток.* Чаще всего используются клетки-предшественницы периостеоцитов (клеток надкостницы) – PPS. В зависимости от условий развития, клеточного окружения, наличия тех или иных факторов роста, эти стволовые клетки могут дать ветвь остеобластов или хондроцитов. Достаточная по численности популяция мезенхимальных стволовых клеток необходима в зоне приживления трансплантата для обеспечения достаточной тканевой дифференцировки [28, 35].

2. *Применение остеоиндуктивных цитокинов* для уменьшения риска расширения костных каналов в послеоперационном периоде и роста костных балок для улучшения остеоинтеграции сухожилия [19].

3. *Применение факторов роста:* инсулиноподобного (IGF-1), трансформирующего (TGF- β 1), тромбоцитарного (PDGF), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего (GM-CSF), эндотелиального факторов роста сосудов (VEGF), фибробластов (FGF) и эпидермального (EGF). В частности, IGF-1 ускоряет процессы ангиогенеза, обеспечивает механизм хемотаксиса моноцитов, макрофагов и фибробластов; FGF усиливает продукцию коллагена и клеточную миграцию, а совместно с PDGF стимулирует пролиферацию клеток; TGF- β 1 увеличивает синтез межклеточного матрикса и, наряду с IGF-1, увеличивает метаболическую активность клеток [6, 19, 22, 32, 46, 48, 59]. Факторы роста могут применяться по одиночке, но более выраженный эффект дают их комбинации друг с другом. Так, совместное применение FGF + PDGF + TGF- β 1 + IGF-1 по своей стимулирующей и «пролиферативной» силе в среднем в 20 раз превышает действие каждого из факторов [31].

4. *Применение специфических белков:* костного морфогенетического белка-2 (BMP-2) [19, 59].

5. *Биологические носители, ускоряющие процессы заживления и регенерации:* обогащенная тромбоцитами плазма (platelet-rich plasma – PRP) или гель (PRG), PRP-коллагеновый комплекс, раствор гиалуроновой кислоты, гидрогель-водный раствор полиэтиленгликоль-диакрилата, содержащие факторы роста и/или BMP-2 и/или стволовые клетки [32, 51, 59].

Также важным инструментом тканевой инженерии является применение «скаффолдов» – каркасов или матриц, по которым идет миграция и пролиферация клеток. «Скаффолды» могут применяться с двумя основными целями. В случае попытки осуществить первичное сращение свежеразорванной ПКС (в эксперименте) «скаффолды» играют каркасную роль, без их использования первичное заживление ПКС даже *in vitro* принципиально невозможно, так как нет «моста» между поврежденными концами связки и фибробластам не за что «цепляться». В таких экспериментах используются биологические (надкостница, подслизистая оболочка тонкой кишки свиньи, слизистой мочевого пузыря, коллаген и др.), биохимические (гиалуроновая кислота, полигликолевая кислота, полимолочная кислота, полиуретанмочевина, полиоксипутират и др.) и синтетические (шелк,

дакрон, полиэстер) «скаффолды». Вторая цель применения «скаффолдов» заключается в использовании их в качестве депо вышеперечисленных биоактивных веществ для усиления остеоинтеграции, регенерации и «лигаментизации» сухожильного трансплантата при пластике ПКС. Примерами таких «скаффолдов» могут служить раствор гиалуроновой кислоты, гидрогель, надкостница, гемостатическая губка и др. [19, 32, 59].

Методы генной инженерии, способные увеличить продукцию клетками биологически активных веществ, наличие которых в зоне формирующейся ткани ускорит ее пролиферацию и дифференцировку [42, 57].

Биохимическим методом является введение трикальцийфосфата для ускорения образования коллагеновых волокон и восстановления костных балок [24].

К физическим методам относятся: применение гипербарической оксигенации; ультразвуковое воздействие низкой интенсивности; ударно-волновая терапия; механическая нагрузка. Физические методы лечения способствуют усилению ангиогенеза, оссификации и клеточной пролиферации [13, 53, 58].

Большое значение имеет сохранение остатков нативной ПКС при ее реконструкции для улучшения инкорпорации трансплантата благодаря богатому клеточному окружению и для сохранения проприоцептивной функции [30].

Несмотря на кажущееся большое разнообразие биологических стимуляторов процессов пролиферации и регенерации, большинство из них испытывались только в эксперименте в лабораторных условиях или на животных. Наибольшее распространение в клинике получила обогащенная тромбоцитами плазма (PRP), прежде всего благодаря легкости ее получения прямо в операционной [21, 34].

Впервые получение и использование PRP было описано в начале 1990-х гг. PRP содержит тромбоциты в высокой концентрации, которые, помимо собственного непосредственного участия в гемостазе и коагуляции, содержат альфа-гранулы. После активации тромбоцитов происходит процесс дегрануляции с выделением факторов роста PDGF, TGF- β 1, VEGF и биологически активных молекул: эндостатинов, ангиопэтинов, тромбоспондина I. Также отмечено, что активированные тромбоциты оказывают анальгезирующее действие путем высвобождения специфических пептидов протеазных рецепторов. Помимо тромбоцитов, PRP содержит собственно плазму, богатую фибрином, цитокинами и факторами роста. Фибрин действует как временный каркас (естественный «скаффолд»)

для стволовых клеток или мигрирующих фибробластов. Таким образом, плазма выполняет функцию «биологического клея» [11, 32].

Активация тромбоцитов может быть стимулирована добавлением в шприц для центрифугирования цельной крови хлорида кальция (как в системе АСР™ от Arthrex), человеческого тромбина (GPS от Biomet) или тромбина животного происхождения (SmartPrep от Harvest Technologies, Plymouth). Некоторые коммерческие системы приготовления PRP лишены активаторов, что аргументируется фактом прямой активации тромбоцитов непосредственно в операционном поле [19, 32].

Факторы роста, действующие каждый по-разному, имеют три главных эффекта: запускают пролиферацию и дифференцировку различных типов клеток (фибробласты, хондроциты и пр.), увеличивают продукцию матрикса (коллаген, протеогликаны), стимулируют ангиогенез и хемотаксис [32].

PRP получают путем центрифугирования аутологичной цельной венозной крови пациента. В настоящее время разработано несколько коммерческих систем приготовления PRP. Основные различия между системами заключаются в следующем: скорость и продолжительность центрифугирования, что обуславливает различные концентрации тромбоцитов, наличие или отсутствие антикоагулянта в контейнере для образца, наличие или отсутствие лейкоцитов в готовом препарате, тип применяемого активатора [10].

Система, которая обеспечивает более высокое абсолютное число тромбоцитов не обязательно лучше. Исследования показали, что количество тромбоцитов, необходимое для получения оптимального регенераторного эффекта, лежит в интервале 503 000 – 1 729 000 клеток/мкл. Концентрация ниже 380 000 клеток/мкл значительно уменьшает этот эффект, а концентрация выше 1 800 000 клеток/мкл может иметь парадоксально ингибирующее действие [56].

В современной литературе опубликовано достаточно много работ, посвященных влиянию PRP на скорость инкорпорации и «лигаментизации» свободных сухожильных ауто- и аллотрансплантатов как в экспериментах на животных, так и в клинике.

Описано несколько способов доставки PRP к месту ее действия. Их условно можно разделить на способы с применением «скаффолдов» или без них. К первой группе относится применение 5 мл тромбин-активированной PRP, введенной в губку с желатином, которая помещалась между пучками сухожильного аутогенного трансплантата STG и служила каркасом и депо PRP [33, 43]. Вторая

группа чаще упоминается в исследованиях, и к ней относятся:

- внутрисуставное введение PRP однократно (только в конце операции) [49] или многократно (в конце операции и через 2 и 4 недели после нее) [51];

- замачивание трансплантата в растворе PRP перед его проведением в костные каналы [36, 44];

- введение внутрь трансплантата (имбибиция) или между его пучками при помощи шприца с иглой [41, 45];

- введение внутрь костных каналов после проведения трансплантата [51];

- различные комбинации вышеупомянутых способов [36, 41, 44, 51].

Объем вводимой PRP обычно составляет 5–10 мл.

Исходя из описанных способов введения PRP можно предлагать новые комбинации, которые не встречаются в литературе (применение PRP на «скаффолде» в костных каналах, использование PRP в костных каналах совместно с фрагментами ауто- или аллонадкостницы, в толщу крыловидной складки для создания депо).

Подавляющее большинство научных работ посвящено влиянию PRP на сроки инкорпорации и «лигаментизации» свободных аутогенных трансплантатов. Результаты этих исследований противоречивы. Многие авторы доказали положительное влияние PRP на биологические процессы, происходящие в аутогенном трансплантате после его установки. Так, отмечено уменьшение срока «лигаментизации» STG-трансплантата с 369 до 177 дней [43], а ВТВ-трансплантата – с 363 до 109 дней [20, 43]. ВТВ-трансплантат после применения PRP значительно лучше подвергся «лигаментизации» в срок 4 и 6 мес. после операции по сравнению с контрольной группой, хотя в срок 12 мес. такой разницы уже не наблюдалось [49]. Уменьшение степени расширения каналов в бедренной и большеберцовой костях в PRP-группе происходит соответственно на 14,8% и 19,8% при STG-пластике; по стабильности, боли, объему движений в коленном суставе разница между группами отсутствует [36]. При использовании STG-трансплантата, обработанного PRP, уменьшился уровень послеоперационных гемартрозов, улучшилась стабильность коленного сустава при клиническом обследовании [44]. Гистологические образцы в PRP-группе в сроки 6–12 мес. по клеточному составу и количеству коллагеновых волокон были более приближены к нативной ПКС [45]. Однако часть исследователей менее оптимистичны,

считая, что PRP не ускоряет формирование FIZ (фиброзная вставка между сухожилием и стенкой костного канала): в срок 3 мес. после операции она еще далеко не полностью состоит из коллагеновых волокон [40, 51]; отсутствует разница в величине расширения костных каналов при использовании в качестве трансплантата STG [52]. Отсутствие положительных результатов некоторые исследователи пытаются объяснить отсутствием «скаффолда», введением PRP только в полость сустава или в каналы, но не в сам трансплантат, а также применением так называемой неактивированной PRP [51]. Чаще PRP применяется в активированном виде – когда еще в пробирке происходит ее реакция с активирующим агентом, например хлоридом кальция, в результате чего еще экстракорпорально из тромбоцитов начинают высвобождаться и разрушаться гранулы с факторами роста. Однако активация PRP может происходить и непосредственно в организме под действием медиаторов воспаления [32].

Встречаются исследования, оценивающие влияние PRP на аллотрансплантаты, но они малочисленны и противоречивы. Отмечено уменьшение степени расширения костных каналов вследствие остеолиза в PRP-группе, а при комбинации аллопластики ПКС с аллопластической коллатеральной связкой – уменьшение боковой нестабильности [12]; отсутствует разница в уровне «лигаментизации», боли, стабильности коленного сустава, показателях воспаления в группах сравнения с ВТВ-аллопластикой [41]. При применении PRP-обработанного аллосухожилия передней большеберцовой мышцы регистрируется меньшее количество и выраженность гемартрозов и синовитов в первые 2 недели после операции; разницы в результатах между группами с применением клинических тестов и опросников не наблюдалось [33].

Таким образом, можно отметить, что при применении аутогенных трансплантатов с PRP эффективность использования последней выше, чем при аллопластике. В принципе, такой результат предсказуем. Во-первых, аллотрансплантаты, благодаря иммунному ответу «трансплантат против хозяина», обречены на более длительное течение стадий биологической перестройки: раннего периода (воспаления), пролиферативной фазы (которая заканчивается инкорпорацией трансплантата) и «лигаментизации» [5]. Во-вторых, при использовании аллосухожилий больше выражен остеолиз костных каналов [4]. В-третьих, в процессе биологической перестройки как ауто-, так и аллотрансплантаты теряют свои прочностные свойства вследствие разрушения коллагенового каркаса. Максимум

этого негативного, но неизбежного процесса приходится на период 6–8 недель после операции, когда трансплантат обладает всего лишь 11–12% от прочности нативной ПКС [26, 47]. И если в течение первого полугодия коллагеновый каркас восстанавливается до 61% прочности у сухожильных аутогенных трансплантатов, то у аллотрансплантатов – только до 26–50% [26]. Такая вариабельность связана с различными методиками стерилизации и консервации аллоткани, которые неизбежно в той или иной степени отрицательно сказываются на биологических и биомеханических свойствах трансплантата [2, 3, 26, 50, 60]. Поэтому при разработке методов стерилизации или консервирующих сред экспериментальным путем подбирается та доза или мощность стерилизанта, которая достаточна для подавления микробных (вирусных, грибковых) тел и, возможно, даже клеток аллотрансплантата, но не способная нарушить межклеточный матрикс и коллагеновый каркас, сохранение которых так необходимо для процессов инкорпорации и «лигаментизации». При использовании аутогенных трансплантатов сохранным остается не только «каркас», но и клеточное окружение, наличие которого значительно ускоряет пролиферативные процессы [5, 21, 47].

В США и некоторых странах Европы для стерилизации и консервации аллосухожилий наиболее часто используется их глубокая заморозка или обработка гамма-лучами. В РНИИТО им. Р.Р. Вредена в настоящее время для стерилизации и консервации трупных сухожилий применяется морозоустойчивая жидкость с антисептическим комплексом (жидкая среда для низкотемпературной консервации биологических трансплантатов, среда Белякова), имеющая в своем составе в граммах: цитрат кислый (1,0), глюкоза (3,0), фурациллин (0,01), натрий бромистый (0,2), спирт этиловый 95° (15,0), диметилсульфоксид (5,0), амикацин сульфат (0,1), вода дистиллированная (80,0) [3]. Ю.А. Рыковым проведено экспериментальное морфологическое исследование, показывающее влияние того или иного способа стерилизации аллотрансплантатов на изменение их биопластических свойств. Так, наибольшее количество вновь образованных теноцитов в сухожильных регенератах у крыс в динамике наблюдалось при стерилизации окисью этилена и антисептическим комплексом в морозоустойчивой жидкой среде. В то же время трансплантаты, стерилизованные в дегидратированном виде гамма-лучами или пероксидом водорода, а также в слабых растворах формалина с антибиотиками, подвергались более медленной перестройке [1].

В экспериментах время завершения периода «лигаментизации» сухожильного аутотрансплантата составило 9–12 мес. [5], у аллотрансплантата – до 18 мес. [50]. Волокна Шарпи также быстрее формировались в аутогруппе, обуславливая более скорую инкорпорацию ауто сухожилия по сравнению с аллотрансплантатом [60]. Указанные данные получены в экспериментальных исследованиях на животных. По биопсийным гистологическим данным, у человека период «лигаментизации» может продолжаться до 2–3 лет [21].

В исследованиях влияния PRP на биопластические процессы растающего алло- или ауто сухожилия доказательной базой служат различные методы оценки, которые можно разделить на следующие.

Клинические: клиническое обследование, применение опросников и шкал (IKDS, Lysholm) [33, 41, 44, 52], оценка боли по ВАШ [36, 41], исследование стабильности коленного сустава – применение Артметра KT-1000 [12, 36, 41, 44, 52], частота послеоперационных гематроз, синовитов и воспалительных осложнений [33, 44], объем движений в суставе [36].

Лабораторные: уровень С-реактивного белка, СОЭ для оценки воспаления [41].

Лучевые:

– рентгенография: контроль расширения костных каналов [12];

– компьютерная томография: с той же целью [36, 52];

– магнитно-резонансная томография: оценка «лигаментизации» – появление однородного гипоинтенсивного сигнала [43]. Исследовалась интенсивность МРТ-сигнала в режимах PDW-FatSat и T1W-FatSat-Gad от FIZ в костных каналах: вначале процесса интеграции, когда FIZ сильно васкуляризирована и богата клеточными элементами, он высокоинтенсивный (grades 2-3), а в конце по мере обеднения сосудами и клетками с преобладанием коллагеновых волокон Шарпи, сигнал становится гипоинтенсивным (grades 0) [52]. Было показано, что постепенное снижение интенсивности сигнала от сухожильного трансплантата в режиме T1W-FatSat-Gad коррелирует с гистологической картиной – усилением его интеграции и «лигаментизации», а также с улучшением его биомеханических свойств [9, 55]. При оценке МРТ данные литературы разнятся: отмечено как положительное влияние PRP на интеграцию трансплантата [49], так и отсутствие такового [41];

– УЗИ: ускорение заживления «донорского места» послезаготовки ВТВ-ауто трансплантата

при введении в данную область раствора PRP. Также отмечается снижение интенсивности боли со стороны «донорской» раны [20].

Гистологическое исследование образцов является наиболее объективным методом, доказывающим благотворное влияние PRP на ускорение биоинтеграции сухожильных трансплантатов. Однако, если в экспериментальных исследованиях на животных гистология проводится практически всегда, то в клинических работах она возможна только при возможности приготовить гистологический препарат из биоптата, полученного при ревизионной артроскопии [45].

Артроскопическая реконструкция ПКС в обозримом будущем, по-видимому, останется «золотым стандартом» лечения нестабильности коленного сустава, вызванной повреждением этой связки. Как и любая другая методика, пластика ПКС нуждается в постоянном совершенствовании для обеспечения скорейшего восстановления функции коленного сустава, что актуально в медицинском и социальном плане. И если такой прогресс практически себя исчерпал в техническом отношении (методики операции, выбор трансплантата и его позиционирования, натяжения, фиксации и пр.), то именно в развитии биотехнологий видится его продолжение.

Поиск и внедрение методов ускорения биоинтеграции сухожильного трансплантата даст ключ к более раннему проведению активной реабилитации, что, в свою очередь, скажется на сроках возврата пациентов к труду и спорту. Недорогим и простым в использовании может быть применение PRP, положительное влияние которой на растающий сухожильный трансплантат доказано во многих работах. Однако до сих пор остаются противоречивыми результаты исследований, единодушия со стороны исследователей не наблюдается. Особенно это касается применения PRP с аллотрансплантатами. Несмотря на очевидно большие сроки перестройки аллотрансплантатов, у них есть ряд неоспоримых преимуществ перед аутоаналогами, поэтому в перспективе можно ожидать увеличения процента их использования. Поэтому еще более актуальным становится разработка наиболее щадящих методов консервации и стерилизации аллотканей с минимальным снижением их биопластического потенциала, а также способов и технологий, ускоряющих биологическую интеграцию и перестройку аллотрансплантата.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Рыков Ю.А. Сравнительная оценка морфологической эволюции сухожильных и костных аллотрансплантатов, заготовленных разными способами. *Травматология и ортопедия России*. 2010; (1):172-174.
2. Савельев В.И., Кузнецов И.А., Солодов И.А., Калинин А.В. Заготовка и опыт клинического применения сухожильных аллотрансплантатов, стерилизованных газовой окисью этилена. В кн.: Новые технологии в медицине. Ч. 2. Курган; 2000. С. 39-40.
3. Савельев В.И., Корнилов Н.В., Иванкин Д.Е., Линник С.А. Аллотрансплантация формализированной костной ткани в травматологии и ортопедии. СПб.: МОРСАР АВ; 2001. 207 с.
4. Серебряк Т.В. Артроскопическая реконструкция передней крестообразной связки с использованием различных сухожильных трансплантатов: дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2012. 265 с.
5. Amiel D., Kleiner J.B., Roux R.D. et al. The phenomenon of «ligamentization»: anterior cruciate ligament reconstruction with autogenous patellar tendon. *J Orthop Res*. 1986; 4:162-172.
6. Amiel D., Nagineni C.N., Choi S.H., Lee J. Intrinsic properties of ACL and MCL cells and their responses to growth factors. *Med Sci Sports Exerc*. 1995; 27:844-851.
7. Amis M., Dawkins G.P.C. Functional anatomy of the anterior cruciate ligament. Fibre bundle actions related to ligament replacements and injuries. *J Bone Joint Surg*. 1991; 73(1):260-267.
8. Andersen R.B., Gormsen J. Fibrin dissolution in synovial fluid. *Acta Rheumatol Scand*. 1970; 16(4):319-333.
9. Anderson K., Seneviratne A., Izawa K. et al. Augmentation of tendon healing in an intraarticular bone tunnel with use of a bone growth factor. *Am J Sports Med*. 2001; 29:689-698.
10. Anitua E., Andia I., Ardanza B. et al. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost*. 2004; 91:4-15.
11. Anitua E., Sanchez M., Orive G., Andia I. Shedding light in the controversial terminology for platelet rich products. *J Biomed Mater Res*. 2009; 90:1262-1263.
12. Arnoczky S.P., Anderson L., Fanelli G. The role of platelet-rich plasma in connective tissue repair. *Orthopedics Today*. 2009; 26:29.
13. Benhardt H.A., Cosgriff-Hernandez E.M. The role of mechanical loading in ligament tissue engineering. *Tissue Engineering Part B*. 2009; 15(4):467-475.
14. Benjamin M.T, Evans E., Copp D. The histology of tendon attachments to bone in man. *J Anat*. 1986; 149:89-100.
15. Brand J., Weiler A., Caborn D.N. et al. Graft fixation in cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med*. 2000; 28:761-774.
16. Bray R.C., Leonard C.A., Salo P.T. Vascular physiology and longterm healing of partial ligament tears. *J Orthop Res*. 2002; 20:984-989.
17. Caborn D.M., Selby J.B. Allograft anterior tibialis tendon with bioabsorbable interference screw fixation in anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy*. 2002; 18:102-105.
18. Carson E.W. Fact, myth, or common sense: anterior cruciate ligament reconstruction graft selection. *Orthopedics*. 1999; 22(6):145-151.
19. Chih-Hwa C. Graft healing in anterior cruciate ligament reconstruction. *Sports Med, Arthroscopy, Rehabilitation, Therapy & Technology*. 2009; 1:21.
20. Cugat R., Cuscó X., Seijas R., Álvarez P., Steinbacher G., Ares O., Wang-Saegusa A., García-Balletbó M. Biologic enhancement of cartilage repair: the role of platelet-rich plasma and other commercially available growth factors. *Arthroscopy*. 2015;31(4):777-783.
21. Ekdahl M., Wang J.H., Ronga M., Fu F.H. Graft healing in anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2008; 16:935-947.
22. Frank C., Amiel D., Akeson W.H. Healing of the medial collateral ligament of the knee. A morphological and biochemical assessment in rabbits. *Acta Orthop Scand*. 1983; 54:917-923.
23. Harner C.D., Olson E., Irrgang J.J. et al. Allograft versus autograft anterior cruciate ligament reconstruction: 3- to 5-year outcome. *Clin Orthop*. 1996; 324:134-144.
24. Huangfu X., Zhao J. Tendon-bone healing enhancement using injectable tricalcium phosphate in a dog anterior cruciate ligament reconstruction model. *Arthroscopy*. 2007; 23:455-462.
25. Hussein M., Van Eck C.F., Cretnik A. et al. Prospective Randomized Clinical Evaluation of Conventional Single-Bundle, Anatomic Single-Bundle, and Anatomic Double-Bundle Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: 281 Cases With 3- to 5 Year Follow-up. *Am J Sports Med*. 2012; 40:512-520.
26. Jackson D.W., Grood E.S., Goldstein J.D. et al. A comparison of patellar tendon autograft and allograft used for anterior cruciate ligament reconstruction in the goat model. *Am J Sports Med*. 1993; 21(2):176-185.
27. Johnson D.H., Houle J.B., Almazan A. Comparison of intraoperative AP translation of two different modes of fixation of the grafts used in ACL reconstruction. *Arthroscopy*. 1998; 14:425.
28. Ju Y.J., Muneta T., Yoshimura H. et al. Synovial mesenchymal stem cells accelerate early remodeling of tendon-bone healing. *Cell Tissue Res*. 2008; 332:469-478.
29. Kimberly A.T., Mark D.M. What's New in Sports Medicine. *Am J Sports Med*. 2008; 36:211-222.
30. Lee B.I., Kwon S.W., Kim J.B. et al. Comparison of clinical results according to amount of preserved remnant in arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction using quadrupled hamstring graft. *Arthroscopy*. 2008; 24(5):560-568.
31. Lee J., Green M.H., Amiel D. Synergistic effect of growth factors on cell outgrowth from explants of rabbit anterior cruciate and medial collateral ligaments. *Journal of Orthopaedic Research*. 1995; 13(3):435-441.
32. Lopez-Vidriero E., Krista A.G., David A.S. et al. The Use of Platelet-Rich Plasma in Arthroscopy and Sports Medicine: Optimizing the Healing Environment. *Arthroscopy*. 2010; 26(2):269-278.
33. Magnussen R.A., Flanigan D.C., Pedroza A.D. et al. Platelet rich plasma use in allograft ACL reconstructions: Two-year clinical results of a MOON cohort study. *Knee*. 2013; 20 (4):277-280.
34. Marrale J. A., Morrissey M.C., Haddad F.S. Literature review of autograft and allograft cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2007; 15:690-704.
35. Matsumoto T., Ingham S.M., Mifune Y. et al. Isolation and characterization of human anterior cruciate ligament-derived vascular stem cells. *Stem Cells and Dev*. 2012; 21(6):859-872.
36. Mirzatooei F., Alamdari M.T., Khalkhali H.R. The impact of platelet-rich plasma on the prevention of tunnel widening in anterior cruciate ligament reconstruction using quadrupled autologous hamstring tendon: A randomised clinical trial. *Bone Joint J*. 2013; 95-B(1):65-69.

37. Murray M.M., Martin S.D., Martin T.L., Spector M. Histological changes in the human anterior cruciate ligament after rupture. *J Bone Joint Surg Am.* 2000; 82:1387-1397.
38. Murray M.M., Spector M. The migration of cells from the ruptured human anterior cruciate ligament into collagen-glycosaminoglycan regeneration templates in vitro. *Biomaterials.* 2001; 22(17):2393-2402.
39. Murray M.M. The potential for primary repair of the ACL. *Sports Med Arthrosc.* 2011; 19(1):44-49.
40. Nebelung W., Becker R., Urbach D. et al. Histological findings of tendon-bone healing following anterior cruciate ligament reconstruction with hamstring grafts. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2003; 123:158-163.
41. Nin J.R., Gasque G.M., Azcarate A.V. et al. Has platelet-rich plasma any role in anterior cruciate ligament allograft healing? *Arthroscopy.* 2009; 25(11):1206-1213.
42. Pascher A., Steinert A.F., Palmer G.D. et al. Enhanced repair of the anterior cruciate ligament by in situ gene transfer: evaluation in an in vitro model. *Molecular Therapy.* 2004; 10(2):327-336.
43. Radice F., Yáñez R., Gutiérrez V. et al. Comparison of magnetic resonance imaging findings in anterior cruciate ligament grafts with and without autologous platelet-derived growth factors. *Arthroscopy.* 2010; 26(1):50-57.
44. Sanchez M., Azofra J., Aizpurua B. et al. Use of autologous plasma rich in growth factors in arthroscopic surgery. *Cuad Artrosc.* 2003; 10:12-19.
45. Sanchez M., Anitua E., Azofra J. Ligamentization of Tendon Grafts Treated With an Endogenous Preparation Rich in Growth Factors: Gross Morphology and Histology. *Arthroscopy.* 2010; 26(4):470-480.
46. Sasaki K., Kuroda R., Ishida K. Enhancement of tendon-bone osteointegration of anterior cruciate ligament graft using granulocyte colony-stimulating factor. *Am J Sports Med.* 2008; 36(8):1519-1527.
47. Scheffler S.U., Schmidt T., Gangéy I. et al. Fresh-frozen free-tendon allografts versus autografts in anterior cruciate ligament reconstruction: delayed remodeling and inferior mechanical function during long-term healing in sheep. *Arthroscopy.* 2008; 24(4):448-458.
48. Schmidt C.C., Georgescu H.I., Kwok C.K. et al. Effect of growth factors on the proliferation of fibroblasts from the medial collateral and anterior cruciate ligaments. *J Orthop Res.* 1995; 13(2):184-190.
49. Seijas R., Ares O., Catala J. et al. Magnetic resonance imaging evaluation of patellar tendon graft remodelling after anterior cruciate ligament reconstruction with or without platelet-rich plasma. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2013; 2(1):10-14.
50. Shino K., Kawasaki T., Hirose H. et al. Replacement of the anterior cruciate ligament by an allogeneic tendon graft. An experimental study in the dog. *J Bone Joint Surg Br.* 1984; 66(5):672-681.
51. Silva A., Sampaio R. Anatomic ACL reconstruction: does the platelet-rich plasma accelerate tendon healing? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2009; 17:676-682.
52. Vadalá A., Iorio R., De Carl A. et al. Platelet-rich plasma: does it help reduce tunnel widening after ACL reconstruction? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013; 21(4):824-829.
53. Walsh W.R., Stephens P., Vizesi F. et al. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on tendon-bone healing in an intra-articular sheep knee model. *Arthroscopy.* 2007; 23:197-204.
54. Weibrich G., Hansen T., Kleis W. et al. Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on periimplant bone regeneration. *Bone.* 2004; 34:665-671.
55. Weiler A., Peters G., Maurer J. et al. Biomechanical properties and vascularity of an anterior cruciate ligament graft can be predicted by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. A two-year study in sheep. *Am J Sports Med.* 2001; 29:751-761.
56. Weiler A., Sckeffler S., Apreleva M. Healing of ligaments and tendon to bone. In: Walsh W (ed) Repair and regeneration of ligaments, tendons, and joint capsule. 1st edn. Humana Press, New Jersey. 2006;201-231.
57. Wiig M.E., Amiel D., Ivarsson M. et al. Type I procollagen gene expression in normal and early healing of the medial collateral and anterior cruciate ligaments in rabbits: an in situ hybridization study. *J Orthop Res.* 1991; 9(3):374-382.
58. Yeh W.L., Lin S.S., Yuan L.J. et al. Effects of hyperbaric oxygen treatment on tendon graft and tendon-bone integration in bone tunnel: biochemical and histological analysis in rabbits. *J Orthop Res.* 2007; 25:636-645.
59. Yilgor C., Yilgor H.P., Huri G. Tissue engineering strategies in ligament regeneration. *Stem Cells Int.* 2012;2012:374676. doi: 10.1155/2012/374676.
60. Zhang C.L., Fan H.B., Xu H. et al. Histological comparison of fate of ligamentous insertion after reconstruction of anterior cruciate ligament: autograft vs. allograft. *Chin J Traumatol.* 2006; 9(2):72-76.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Рыбин Александр Владимирович – канд. мед. наук младший научный сотрудник отделения спортивной травматологии и реабилитации ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России

Кузнецов Игорь Александрович – д-р мед. наук профессор заведующий отделением спортивной травматологии и реабилитации ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России; профессор кафедры травматологии и ортопедии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Нетьлюко Георгий Иванович – д-р мед. наук заведующий научным экспериментально-морфологическим отделением ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России

Румакин Василий Петрович – канд. мед. наук заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России

Рыков Юрий Алексеевич – канд. мед. наук заведующий отделением трансплантации тканей ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России

USE OF PLATELET-RICH PLASMA FOR BIOPLASTIC PROCESSES STIMULATION AFTER ARTHROSCOPIC RECONSTRUCTION OF ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT (REVIEW)

A.V. Rybin¹, I.A. Kuznetsov^{1,2}, G.I. Netylko¹, V.P. Rumakin¹, Yu.A. Rykov¹

¹ Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Ul. Ak. Baykova, 8, St. Petersburg, Russia, 195427

² Mechnikov Northwestern State Medical University, Kirochnaya ul., 41, St. Petersburg, Russia, 191015

Abstract

Based on the analysis of the scientific publications, the authors analyzed the possibilities and effectiveness of platelet-rich plasma (PRP) application as a stimulator of engraftment and biological transformation of tendinous autografts and allografts after arthroscopic reconstruction of knee anterior cruciate ligament. The topic of impossibility of spontaneous recovery of torn anterior cruciate ligament of knee, and describe the staging of biological incorporation of tendinous transplant in a bone wall was discussed. The authors presented methods and techniques of accelerating engraftment of free tendinous graft into bone channels described in the literature and the difference of terms of remodeling the autografts and allografts. The effect of different techniques of sterilization and preservation of tendinous allografts on the change of their biological properties was disclosed.

Key words: knee anterior cruciate ligament, arthroscopic reconstruction, tendon autograft, allograft, platelet-rich plasma (PRP).

Conflict of interest: none.

References

- Rykov YuA. Sravnitel'naya otsenka morfologicheskoy evolyutsii sukhozhil'nykh i kostnykh allotransplantatov, zagotovlennykh raznymi sposobami [Comparative evaluation of the morphological evolution of the tendon and bone allografts harvested in different ways]. *Traumatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and orthopedics of Russia]. 2010; (1):172-174. [in Rus.]
- Savel'yev VI, Kuznetsov IA, Solodov IA, Kalinin AV. Zagotovka i opyt klinicheskogo primeneniya sukhozhil'nykh allotranplantatov, sterilizovannykh gazoobraznoy okis'yu etilena [Preparation and clinical experience of tendinous allografts sterilized with ethylene oxide gas.]. V kn.: *Novyye tekhnologii v meditsine* [New technologies in medicine]. Ch. 2. Kurgan; 2000. S. 39-40. [in Rus.]
- Savel'yev VI, Kornilov NV, Ivankin DYe, Linnik SA. Allotransplantatsiya formalizirovannoy kostnoy tkani v travmatologii i ortopedii [Formalinized allograft bone in traumatology and orthopedics]. SPb.: MORSAR AV; 2001. 207 s. [in Rus.]
- Serebryak TV. Artroskopicheskaya rekonstruktsiya peredney krestobraznoy svyazki s ispol'zovaniyem razlichnykh sukhozhil'nykh transplantatov. Dis. kand. med. nauk. [Arthroscopic reconstruction of the anterior cruciate ligament using various tendon grafts. Cand. med. sci. diss.]. SPb.; 2012. 265 s. [in Rus.]
- Amiel D, Kleiner JB, Roux RD et al. The phenomenon of «ligamentization»: anterior cruciate ligament reconstruction with autogenous patellar tendon. *J Orthop Res.* 1986; 4:162-172.
- Amiel D, Nagineni CN, Choi SH, Lee J. Intrinsic properties of ACL and MCL cells and their responses to growth factors. *Med Sci Sports Exerc.* 1995; 27: 844-851.
- Amis M, Dawkins GPC. Functional anatomy of the anterior cruciate ligament. Fibre bundle actions related to ligament replacements and injuries. *J Bone Joint Surg.* 1991; 73(1):260-267.
- Andersen RB, Gormsen J. Fibrin dissolution in synovial fluid. *Acta Rheumatol Scand.* 1970; 16(4):319-333.
- Anderson K, Seneviratne A, Izawa K et al. Augmentation of tendon healing in an intraarticular bone tunnel with use of a bone growth factor. *Am J Sports Med.* 2001; 29:689-698.
- Anitua E, Andia I, Ardanza B et al. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* 2004; 91:4-15.
- Anitua E, Sanchez M, Orive G, Andia I. Shedding light in the controversial terminology for platelet rich products. *J Biomed Mater Res.* 2009; 90:1262-1263.
- Arnoczky SP, Anderson L, Fanelli G. The role of platelet-rich plasma in connective tissue repair. *Orthopedics Today.* 2009; 26:29.
- Benhardt HA, Cosgriff-Hernandez EM. The role of mechanical loading in ligament tissue engineering. *Tissue Engineering Part B.* 2009; 15(4):467-475.
- Benjamin MT, Evans E, Copp D. The histology of tendon attachments to bone in man. *J Anat.* 1986; 149:89-100.
- Brand J, Weiler A, Caborn DN et al. Graft fixation in cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med.* 2000; 28:761-774.

 **Cite as:** Rybin AV, Kuznetsov IA, Netylko GI, Rumakin VP, Rykov YuA [Use of platelet-rich plasma for bioplastic processes stimulation after arthroscopic reconstruction of anterior cruciate ligament (review)]. *Traumatologiya i ortopediya Rossii.* 2015; (2): 106-116. [in Russian]

 *Rybin Alexander V.* Ul. Ak. Baykova, 8, St. Petersburg, Russia, 195427; e-mail: bynya@list.ru

 Received: 04.02.2015; Accepted for publication: 25.02.2015

16. Bray RC, Leonard CA, Salo PT. Vascular physiology and longterm healing of partial ligament tears. *J Orthop Res.* 2002; 20:984-989.
17. Caborn DM, Selby JB. Allograft anterior tibialis tendon with bioabsorbable interference screw fixation in anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy.* 2002; 18:102-105.
18. Carson EW. Fact, myth, or common sense: anterior cruciate ligament reconstruction graft selection. *Orthopedics.* 1999; 22(6):145-151.
19. Chih-Hwa C. Graft healing in anterior cruciate ligament reconstruction. *Sports Med, Arthroscopy, Rehabilitation, Therapy & Technology.* 2009; 1:21.
20. Cugat R, Cuscó X, Seijas R, Álvarez P, Steinbacher G, Ares O, Wang-Saegusa A, García-Balletbó M. Biologic enhancement of cartilage repair: the role of platelet-rich plasma and other commercially available growth factors. *Arthroscopy.* 2015;31(4):777-783.
21. Ekdahl M, Wang JH, Ronga M, Fu FH. Graft healing in anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2008; 16:935-947.
22. Frank C, Amiel D, Akeson WH. Healing of the medial collateral ligament of the knee. A morphological and biochemical assessment in rabbits. *Acta Orthop Scand.* 1983; 54:917-923.
23. Harner CD, Olson E, Irrgang JJ et al. Allograft versus autograft anterior cruciate ligament reconstruction: 3- to 5-year outcome. *Clin Orthop.* 1996; 324:134-144.
24. Huangfu X, Zhao J. Tendon-bone healing enhancement using injectable tricalcium phosphate in a dog anterior cruciate ligament reconstruction model. *Arthroscopy.* 2007; 23:455-462.
25. Hussein M, Van Eck CF, Cretnik A et al. Prospective Randomized Clinical Evaluation of Conventional Single-Bundle, Anatomic Single-Bundle, and Anatomic Double-Bundle Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: 281 Cases With 3- to 5 Year Follow-up. *Am J Sports Med.* 2012; 40:512-520.
26. Jackson DW, Grood ES, Goldstein JD et al. A comparison of patellar tendon autograft and allograft used for anterior cruciate ligament reconstruction in the goat model. *Am J Sports Med.* 1993; 21(2):176-185.
27. Johnson DH, Houle JB, Almazan A. Comparison of intraoperative AP translation of two different modes of fixation of the grafts used in ACL reconstruction. *Arthroscopy.* 1998; 14:425.
28. Ju YJ, Muneta T, Yoshimura H et al. Synovial mesenchymal stem cells accelerate early remodeling of tendon-bone healing. *Cell Tissue Res.* 2008; 332:469-478.
29. Kimberly AT, Mark DM. What's New in Sports Medicine. *Am J Sports Med.* 2008; 36:211-222.
30. Lee BI, Kwon SW, Kim JB et al. Comparison of clinical results according to amount of preserved remnant in arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction using quadrupled hamstring graft. *Arthroscopy.* 2008; 24(5):560-568.
31. Lee J, Green MH, Amiel D. Synergistic effect of growth factors on cell outgrowth from explants of rabbit anterior cruciate and medial collateral ligaments. *Journal of Orthopaedic Research.* 1995; 13(3):435-441.
32. Lopez-Vidriero E, Krista AG, David AS et al. The Use of Platelet-Rich Plasma in Arthroscopy and Sports Medicine: Optimizing the Healing Environment. *Arthroscopy.* 2010; 26(2):269-278.
33. Magnussen RA, Flanigan DC, Pedroza AD et al. Platelet rich plasma use in allograft ACL reconstructions: Two-year clinical results of a MOON cohort study. *Knee.* 2013; 20(4):277-280.
34. Marralle JA, Morrissey MC, Haddad FS. Literature review of autograft and allograft cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2007; 15:690-704.
35. Matsumoto T, Ingham SM, Mifune Y et al. Isolation and characterization of human anterior cruciate ligament-derived vascular stem cells. *Stem Cells and Dev.* 2012; 21(6):859-872.
36. Mirzatołooei F, Alamdari MT, Khalkhali HR. The impact of platelet-rich plasma on the prevention of tunnel widening in anterior cruciate ligament reconstruction using quadrupled autologous hamstring tendon: A randomised clinical trial. *Bone Joint J.* 2013; 95-B(1):65-69.
37. Murray MM, Martin SD, Martin TL, Spector M. Histological changes in the human anterior cruciate ligament after rupture. *J Bone Joint Surg Am.* 2000; 82:1387-1397.
38. Murray MM, Spector M. The migration of cells from the ruptured human anterior cruciate ligament into collagen-glycosaminoglycan regeneration templates in vitro. *Biomaterials.* 2001; 22(17):2393-2402.
39. Murray MM. The potential for primary repair of the ACL. *Sports Med Arthrosc.* 2011; 19(1):44-49.
40. Nebelung W, Becker R, Urbach D et al. Histological findings of tendon-bone healing following anterior cruciate ligament reconstruction with hamstring grafts. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2003; 123:158-163.
41. Nin JR, Gasque GM, Azcarate AV et al. Has platelet-rich plasma any role in anterior cruciate ligament allograft healing? *Arthroscopy.* 2009; 25(11):1206-1213.
42. Pascher A, Steinert AF, Palmer GD et al. Enhanced repair of the anterior cruciate ligament by in situ gene transfer: evaluation in an in vitro model. *Molecular Therapy.* 2004; 10(2):327-336.
43. Radice F, Yáñez R, Gutiérrez V et al. Comparison of magnetic resonance imaging findings in anterior cruciate ligament grafts with and without autologous platelet-derived growth factors. *Arthroscopy.* 2010; 26(1): 50-57.
44. Sanchez M, Azofra J, Aizpurua B et al. Use of autologous plasma rich in growth factors in arthroscopic surgery. *Cuad Artros.* 2003; 10:12-19.
45. Sanchez M, Anitua E, Azofra J. Ligamentization of Tendon Grafts Treated With an Endogenous Preparation Rich in Growth Factors: Gross Morphology and Histology. *Arthroscopy.* 2010; 26(4):470-480.
46. Sasaki K, Kuroda R, Ishida K. Enhancement of tendon-bone osteointegration of anterior cruciate ligament graft using granulocyte colony-stimulating factor. *Am J Sports Med.* 2008; 36(8):1519-1527.
47. Scheffler SU, Schmidt T, Gangéy I et al. Fresh-frozen free-tendon allografts versus autografts in anterior cruciate ligament reconstruction: delayed remodeling and inferior mechanical function during long-term healing in sheep. *Arthroscopy.* 2008; 24(4):448-458.
48. Schmidt CC, Georgescu HI, Kwok CK et al. Effect of growth factors on the proliferation of fibroblasts from the medial collateral and anterior cruciate ligaments. *J Orthop Res.* 1995; 13(2):184-190.
49. Seijas R, Ares O, Catala J et al. Magnetic resonance imaging evaluation of patellar tendon graft remodelling after anterior cruciate ligament reconstruction with or without platelet-rich plasma. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2013; 2(1):10-14.
50. Shino K, Kawasaki T, Hirose H et al. Replacement of the anterior cruciate ligament by an allogeneic tendon graft. An experimental study in the dog. *J Bone Joint Surg Br.* 1984; 66(5):672-681.

51. Silva A, Sampaio R. Anatomic ACL reconstruction: does the platelet-rich plasma accelerate tendon healing? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2009; 17:676-682.
52. Vadalà A, Iorio R, De Carl A et al. Platelet-rich plasma: does it help reduce tunnel widening after ACL reconstruction? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013; 21(4):824-829.
53. Walsh WR, Stephens P, Vizesi F et al. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on tendon-bone healing in an intra-articular sheep knee model. *Arthroscopy.* 2007; 23:197-204.
54. Weibrich G, Hansen T, Kleis W et al. Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on periimplant bone regeneration. *Bone.* 2004; 34:665-671.
55. Weiler A, Peters G, Maurer J et al. Biomechanical properties and vascularity of an anterior cruciate ligament graft can be predicted by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. A two-year study in sheep. *Am J Sports Med.* 2001; 29:751-761.
56. Weiler A, Sckeffler S, Apreleva M. Healing of ligaments and tendon to bone. In: Walsh W (ed) *Repair and regeneration of ligaments, tendons, and joint capsule.* 1st edn. Humana Press, New Jersey. 2006;201-231.
57. Wiig M.E, Amiel D, Ivarsson M et al. Type I procollagen gene expression in normal and early healing of the medial collateral and anterior cruciate ligaments in rabbits: an in situ hybridization study. *J Orthop Res.* 1991; 9(3):374-382.
58. Yeh WL, Lin SS, Yuan LJ et al. Effects of hyperbaric oxygen treatment on tendon graft and tendon-bone integration in bone tunnel: biochemical and histological analysis in rabbits. *J Orthop Res.* 2007; 25:636-645.
59. Yilgor C, Yilgor Huri P, Huri G. Tissue engineering strategies in ligament regeneration. *Stem Cells Int.* 2012;2012:374676. doi: 10.1155/2012/374676.
60. Zhang CL, Fan HB, Xu H et al. Histological comparison of fate of ligamentous insertion after reconstruction of anterior cruciate ligament: autograft vs. allograft. *Chin J Traumatol.* 2006; 9(2):72-76.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Rybin Alexander V. – researcher of scientific department of sports traumatology and rehabilitation, Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics

Kuznetsov Igor A. – professor, head of scientific department of sports traumatology and rehabilitation, Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics; professor of department of traumatology and orthopedics, Mechnikov Northwestern State Medical University

Netylko Georgy I. – head of scientific department of experimental morphology, Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics

Rumakin Vasilij P. – head of patoloanatomic department, Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics

Rykov Yuriy A. – chief of cadaver tissue harvesting department, Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics