

Аутологичная кондиционированная сыворотка в лечении пациентов с ортопедическими заболеваниями: обзор литературы

Радыгина Л. В.

научный сотрудник, отдел научной информации «Науки о жизни»

ФГБУН Всероссийский институт научной и технической информации РАН, Москва, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Радыгина Любовь Викторовна; **e-mail:** lubardygina@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Лечение ортопедических заболеваний является актуальной проблемой. Аутологичная кондиционированная сыворотка применяется при лечении остеоартрита и проявляет выраженный обезболивающий эффект и улучшает функции суставов без значительных побочных эффектов, даже при резистентности к другим способам лечения. Аутологичная кондиционированная сыворотка с успехом применяется и при патологии менисков, заболеваниях сухожилий, остеохондрозе. Лечение аутологичной кондиционированной сывороткой считается не только эффективным, но и экономически доступным методом.

Ключевые слова: ортопедические заболевания, аутологичная кондиционированная сыворотка, лечение

doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-1-109-117

Для цитирования: Радыгина Л. В. Аутологичная кондиционированная сыворотка в лечении пациентов с ортопедическими заболеваниями: обзор литературы. *Медицина* 2024; 12(1): 109-117

Ортопедические заболевания широко распространены во всем мире. Патология костно-мышечной системы является причиной временной нетрудоспособности, занимая 2-е место после болезней органов дыхания. Кроме того, ортопедические заболевания приводят к инвалидности. Поэтому патология костно-мышечного аппарата приводит не только к медицинским, но и к социально-экономическим проблемам [1].

Вот почему целью обзора стал поиск эффективного и экономически выгодного метода лечения. Несколько биологически обоснованных местных методов лечения, направленных на влияние на дисбаланс цитокинов, либо находятся в разработке, либо на начальных стадиях клинического применения [2].

В качестве материалов для обзора были использованы данные различных литературных источников: электронной научной библиотеки e-library.ru, электронной библиотеки диссертаций dissercat.com, электронной научной библиотеки cyberleninka.ru, базы данных PubMed. Критерием включения в обзор были работы, опубликованные на английском и

русском языке для оценки применения аутологичной кондиционированной сыворотки при лечении ортопедических заболеваний. Было найдено около 400 литературных источников и научных публикаций, в процессе изучения было исключено свыше 200 материалов, содержащих аналогичные сведения, свыше 150 материалов содержащих неревалентные сведения (применение в ветеринарии, применение при неортопедических заболеваниях). В итоге для написания работы было использовано 26 материалов.

Аутологичная кондиционированная сыворотка (АКС) была разработана в середине 1990-х годов как быстрый, практичный и относительно недорогой способ получения антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL-1Ra) – природного ингибитора интерлейкина-1 (IL-1). Последний считается важным медиатором воспаления, болевого синдрома и разрушения тканей при заболеваниях опорно-двигательного аппарата [3]. АКС представляет собой продукт крови, который получают путем инкубации цельной крови со стеклянными шариками медицинского назначения, что приводит к обогащению сыворотки IL-1Ra, противовоспалительными цитокинами (IL-4, IL-10 и IL-13) и высоким концентрациям факторов роста. При применении АКС были показаны качественно и количественно лучшие терапевтические эффекты, чем у большинства известных фармакологических методов лечения и хирургических вмешательств при заболеваниях суставов. АКС действует на воспалительный каскад, уменьшая разрушение хряща, а также улучшая эндогенные механизмы восстановления [4]. Meijer и др., 2003 [5] разработали метод получения АКС с помощью устройства Ортокин. Венозную кровь человека инкубировали в присутствии стеклянных шариков, обработанных CrSO₄. После удаления гранул и центрифугирования был получен препарат сыворотки, обогащенный противовоспалительными цитокинами. В Российской Федерации сертифицировано устройство Ортокин для получения АКС [6].

Были проведены исследования *in vitro* с использованием мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани человека (hAdMSC), совместно культивированных с кондиционированной сывороткой (КС) в различных концентрациях (2,5, 5,0 и 10,0%). Были проведены анализы хондрогенной дифференцировки и эксперименты с использованием стимулированных *in vitro* лимфоцитов. Показано, что КС значительно усиливает дифференцировку hAdMSC в сторону хондроцитов. Более того, hAdMSC, предварительно обработанные КС, снижали пролиферацию лимфоцитов, а также их дифференцировку в сторону активированных лимфоцитов. Эти результаты позволяют предположить, что совместное введение КС и hAdMSC *in vivo* действует синергично. Внутрисуставное введение КС может влиять на биологическое поведение резидентных стволовых клеток, повышая их хондрогенную дифференцировку и присущую им иммуномодулирующую активность [7].

В эксперименте на кроликах с остеоартритом (ОА) исследовали эффективность АКС. Внутривенную цельную кровь получали от каждого новозеландского кролика-самца с помощью 10-мл шприцев, содержащих 33 стеклянных шарика медицинского класса с наноглеродным покрытием. Забор сыворотки проводили после 6-8 ч инкубации (37°C, 5% CO₂), а затем центрифугировали. Затем АКС вводили кроликам с ОА. Введение АКС

сократило время восстановления и улучшило функции и подвижность суставов кроликов с ОА [8].

Остеоартрит коленного сустава. Заболевания суставов и особенно ОА являются наиболее распространенными и наиболее изученными вариантами применения АКС [9].

Внутрисуставное введение препаратов аутологичной бесклеточной сыворотки, таких как АКС, у пациентов с ОА коленного сустава может уменьшить боль и улучшить функцию сустава [10].

Для исследования были привлечены 15 пациентов с клиническими и рентгенологическими признаками ОА коленного сустава. Каждый пациент с ОА коленного сустава получил 4 инъекции АКС (Ортокин; Orthogen Lab Services GmbH, Дюссельдорф, Германия) в сустав с ОА один раз в неделю в течение 4 недель. Наблюдалось небольшое количество побочных эффектов. Наиболее частой жалобой были боль (у 5 пациентов) и отек (у 3 пациентов) в последующие дни после выполнения внутрисуставной инъекции. Показана возможность этой терапии для лечения ОА коленного сустава: наблюдалось уменьшение боли и улучшение функции суставов без значительных побочных эффектов [11].

Применение АКС является альтернативным, хондропротекторным, естественным, молекулярным подходом к лечению боли и повышению функциональности сустава у пациентов с легким, умеренным или тяжелым ОА коленного сустава [12]. Использование АКС может быть эффективным для пациентов с хронической болью из-за ОА I-III степени, резистентного к другим методам лечения. Лечение проводилось посредством внутрисуставных инъекций 2 мл АКС еженедельно в течение 4 недель. Побочных эффектов зарегистрировано не было [13].

Проведены сравнительные исследования эффективности обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) и АКС при лечении ОА коленного сустава. Эффективность лечения АКС и ОТП может сохраняться до двух лет. Через два года эффективность обоих методов лечения снижается. При сравнении двух методов лечения лучшие результаты выявлены при лечении АКС по сравнению с лечением ОТП [14].

Показана эффективность АКС в борьбе с болью и функциональном восстановлении сустава у пациентов с ОА коленного сустава, резистентным к медикаментозному лечению и ОТП [15]. Эффективность АКС может объясняться ее составом. Проведено исследование сравнения состава и клинической эффективности двух аутологичных продуктов, полученных из крови: ОТП и АКС – для лечения ОА. Сравнивали состав стандартно приготовленных ОТП и АКС от здоровых добровольцев. АКС содержала более высокие уровни тромбоцитарного фактора роста и 1 β L-1Ra и ее применение показало лучшее уменьшение боли по сравнению с ОТП [16].

В другом исследовании установлено, что клинические результаты после внутрисуставного введения АКС и ОТП лучше, чем в контрольной группе (введение глюкокортикоидов), но разницу между двумя биологическими препаратами продемонстрировать не удалось [17]. Пациентам с прогрессирующим ОА коленного сустава (III и IV степени по Келлгрэн-Лоуренсу) после внутрисуставной инъекции 40 мг триамцинолона ацетонида вводили АКС или плацебо (солевой раствор). Введение АКС приводит к долгосрочному облегчению боли и функциональному улучшению сустава в дополнение к кратковременному облегчению боли, обеспечиваемому глюкокортикоидами [18].

Представлено сравнение клинической эффективности прототерапии декстрозой (ПТД), инъекций ОТП и АКС на уровень боли и функцию при ОА коленного сустава. Лечение ОА коленного сустава с помощью инъекций АКС и ОТП было ассоциировано с уменьшением боли и улучшением функции коленного сустава. Терапия АКС не только более эффективна, чем ПТД, но и реже вызывает побочные эффекты [19].

Проведено исследование 118 пациентов старше 18 лет с ОА I-IV степени по Келлгрэн-Лоуренсу. Пациенты получали четыре внутрисуставные инъекции по 2 мл АКС один раз в неделю в течение четырех недель. Пациенты получали единую программу реабилитации, начинающуюся через четыре недели после последней инъекции АКС, которая состояла из чрескожной электрической стимуляции нервов и кинезиотерапии. Лечение АКС в сочетании с программой реабилитации привело к быстрому уменьшению боли в суставе, которое сохранялось на протяжении двух лет исследования [20].

Поражения мениска. Амбулаторным пациентам ($n = 47$) с гетерогенными поражениями менисков коленного сустава (у 76,6% пациентов травматические повреждения коленного сустава) делали инъекции один раз в неделю (в среднем 5.2 раза). У 83% пациентов удалось избежать хирургического вмешательства в течение 6-месячного периода наблюдения. Проведенное ретроспективное исследование предполагает, что внутрисуставное введение АКС (ЕОТ® II, Ортокин) может быть эффективным вариантом лечения боли в колене, связанной с поражением мениска [21].

Плечелопаточный остеоартрит. В исследование было включено 36 пациентов с ОА, получавших до 6 раз в неделю внутрисуставные инъекции АКС. Инъекции АКС в плечевой сустав при ОА могут уменьшить боль, а также отсрочить необходимость замены плечевого сустава [22].

Заболевания сухожилий. Латеральный эпикондилит (ЛЭ) локтевого сустава. 42 пациента с ЛЭ локтевого сустава в амбулаторных условиях под местной анестезией в течение 2 недель получили 4 внутрисухожильные инъекции Ортокина (Orthogen Lab Services GmbH, Германия). Применение АКС является перспективным вариантом лечения ЛЭ локтевого сустава, учитывая раннее начало обезболивающего действия и длительный функциональный эффект [23].

Тендинопатия надостной мышцы. В исследование было включено 32 пациента с хронической тендинопатией надостной мышцы. Сравнивали эффективность и безопасность АКС с инъекциями глюкокортикоидов (бетаметазона). Первая группа больных получала четыре инъекции АКС один раз в неделю в течение четырех недель, а вторая группа получала три инъекции бетаметазона один раз в неделю в течение трех недель с инъекцией плацебо (физраствора) на 4-й неделе в энтезис и паратенон сухожилия надостной мышцы. По сравнению с бетаметазоном терапия АКС более эффективно улучшала функцию суставов и уменьшала боль в плече после 4 недель лечения; эти улучшения сохранялись до 24-й недели. В сочетании с благоприятным профилем безопасности АКС, по-видимому, является более эффективным методом лечения, чем глюкокортикоиды, и может улучшить качество жизни пациентов с хронической тендинопатией надостной мышцы [24].

Дегенеративное заболевание межпозвоночных дисков поясничного отдела. Остеохондроз поясничного отдела позвоночника (ОПОП) вносит значительный вклад в возникновение болей в пояснице (БП) и является распространенным заболеванием, поражающим миллионы людей во всем мире. Сравнили обезболивающую эффективность и безопасность двух способов введения АКС: периневрального (периартикулярного) и эпидурального – при консервативном лечении БП. Группа А (n = 50) получила эпидуральный доступ: 2 инъекции под ультразвуковым контролем (каждая содержала две дозы АКС) с интервалом в 7 дней. Группа В (n = 50) получила периневральный (периартикулярный) доступ: 2 инъекции под ультразвуковым контролем (тот же объем АКС) с интервалом в 7 дней.

Показано, что как периневральные (периартикулярные), так и эпидуральные инъекции АКС действуют схожим образом и значительно уменьшают боль. Следовательно, оба метода можно считать одинаково эффективными в лечении БП вследствие ОПОП [25].

АКС является признанным средством лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата из-за ее противовоспалительного действия. В целом применение АКС способствует улучшению клинической картины заболевания. В обзоре представлены механизмы позитивного воздействия АКС, оптимальные дозы и кратность введения, а также различные методы инъекций. Показано комбинированное применение АКС в сочетании с программой реабилитации. Приведены исследования эффективности лечения обогащенной тромбоцитами плазмы, прелотерапии декстрозой в сравнении с АКС. Основное внимание уделяется эффективности и безопасности АКС при остеоартрите. Продолжаются исследования применения АКС при тендинопатиях и радикулопатиях с учетом уже имеющихся положительных результатов этого метода [26]. Одна из задач будущих исследований — изучение возможности применения АКС с мезенхимальными стволовыми клетками жировой ткани.

Литература

1. Лебедева Е.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний суставов у городского населения. *Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н.* М., 2007. 22 с.
2. Wehling P., Moser C., Frisbie D., Mcllwraith C.W., Kawcak C.E., Krauspe R., Reinecke J.A. Autologous conditioned serum in the treatment of orthopedic diseases: the orthokine therapy. *BioDrugs* 2007; 21(5): 323-332, doi: 10.2165/00063030-200721050-00004
3. Evans C.H., Chevalier X., Wehling P. Autologous Conditioned Serum. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2016; 27(4): 893-908, doi: 10.1016/j.pmr.2016.06.003
4. Shakouri S.K., Dolati S., Santhakumar J., Thakor A.S., Yarani R. Autologous conditioned serum for degenerative diseases and prospects. *Growth Factors* 2021; 39(1-6): 59-70, doi: 10.1080/08977194.2021.2012467
5. Meijer H., Reinecke J., Becker C., Tholen G., Wehling P. The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction. *Inflamm Res.* 2003; 52(10): 404-407, doi: 10.1007/s00011-003-1197-1
6. Лебедев Н.Н., Шихметов А.Н., Жданович В.В., Минько А.И., Халатов В.С. Ортокин-терапия в условиях многопрофильной поликлиники. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова* 2014; 9(1): 72-75.
7. Blázquez R., Sánchez-Margallo F.M., Reinecke J., Álvarez V., López E., Marinaro F., Casado J.G. Conditioned Serum Enhances the Chondrogenic and Immunomodulatory Behavior of Mesenchymal Stem Cells. *Front Pharmacol.* 2019; 10: 699, doi: 10.3389/fphar.2019.00699
8. Pishgahi A., Zamani M., Mehdizadeh A., Roshangar L., Afkham-Daghdaghan M., Pourabbas B., Yousefi M. The therapeutic effects of autologous conditioned serum on knee osteoarthritis: an animal model. *BMC Res Notes* 2022; 15(1): 277, doi: 10.1186/s13104-022-06166-1
9. Raeissadat S.A., Rayegani S.M., Sohrabi M.R., Jafarian N., Bahrami M.N. Effectiveness of intra-articular autologous-conditioned serum injection in knee osteoarthritis: a meta-analysis study. *Future Sci OA* 2021; 7(9): FSO759, doi: 10.2144/fsoa-2021-0069
10. Angadi D.S., Macdonald H., Atwal N. Autologous cell-free serum preparations in the management of knee osteoarthritis: what is the current clinical evidence? *Knee Surg Relat Res.* 2020; 32(1): 16, doi: 10.1186/s43019-020-00036-5
11. Vitali M., Ometti M., Drossinos A., Pironti P., Santoleri L., Salini V. Autologous conditioned serum: clinical and functional results using a novel disease modifying agent for the management of knee osteoarthritis. *J Drug Assess.* 2020; 9(1): 43-51, doi: 10.1080/21556660.2020.1734009
12. Barreto A., Braun T.R. A new treatment for knee osteoarthritis: Clinical evidence for the efficacy of Arthrokinex™ autologous conditioned serum. *J Orthop.* 2016; 14(1): 4-9, doi: 10.1016/j.jor.2016.10.008
13. Ippolito M., Spurio G., Compagno V., Rizzo A., Di Simone M., Corsale A.M., Mazzola G., Giarratano A., Meraviglia S., Cortegiani A., Alongi A. Autologous conditioned serum for chronic pain in patients with osteoarthritis: A feasibility observational study. *Br J Pain* 2023; 17(1): 103-111, doi: 10.1177/20494637221134169
14. Coşkun H.S., Yurtbay A., Say F. Platelet Rich Plasma Versus Autologous Conditioned Serum in Osteoarthritis of the Knee: Clinical Results of a Five-Year Retrospective Study. *Cureus* 2022; 14(4): e24500, doi: 10.7759/cureus.24500
15. Leone R., de Rosa A., Iudicone P., Fioravanti D., Capua G., Rossetti F., Isgro' M.A., Pierelli L. Pain control and functional improvement in patients treated by autologous conditioned serum after failure of platelet rich plasma treatments in knee osteoarthritis. *Transfus Med.* 2021; 31(5): 357-364, doi: 10.1111/tme.12801
16. Cheng P.G., Yang K.D., Huang L.G., Wang C.H., Ko W.S. Comparisons of Cytokines, Growth Factors and Clinical Efficacy between Platelet-Rich Plasma and Autologous Conditioned Serum for Knee Osteoarthritis Management. *Biomolecules* 2023; 13(3): 555, doi: 10.3390/biom13030555
17. Khurana A., Goyal A., Kirubakaran P., Akhand G., Gupta R., Goel N. Efficacy of Autologous Conditioned Serum (ACS), Platelet-Rich Plasma (PRP), Hyaluronic Acid (HA) and Steroid for Early Osteoarthritis Knee: A Comparative Analysis. *Indian J Orthop.* 2020; 55(Suppl 1): 217-227, doi: 10.1007/s43465-020-00274-5

18. Damjanov N., Zekovic A. Intra-articular autologous conditioned serum and triamcinolone injections in patients with knee osteoarthritis: a controlled, randomized, double-blind study. *J Int Med Res.* 2023; 51(10): 300605231203851, doi: 10.1177/03000605231203851
19. Pishgahi A., Abolhasan R., Shakouri S.K., Soltani-Zangbar M.S., Dareshiri S., Ranjbar Kiyakalayeh S., Khoelilar A., Zamani M., Motavalli Khiavi F., Pourabbas Kheiraddin B., Mehdizadeh A., Yousefi M. Effect of Dextrose Prolotherapy, Platelet Rich Plasma and Autologous Conditioned Serum on Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2020; 19(3): 243-252, doi: 10.18502/ijaai.v19i3.3452
20. García-Escudero J.B., Trillos P.M.H. Treatment of Osteoarthritis of the Knee with a Combination of Autologous Conditioned Serum and Physiotherapy: A Two-Year Observational Study. *PLoS One* 2015; 10(12): e0145551, doi: 10.1371/journal.pone.0145551
21. Strümper R. Intra-Articular Injections of Autologous Conditioned Serum to Treat Pain from Meniscal Lesions. *Sports Med Int Open* 2017; 1(6): E200-E205, doi: 10.1055/s-0043-118625
22. Simon M.J.K., Aartsen V.E., Coghlan J.A., Strahl A., Bell S.N. Shoulder injections with autologous conditioned serum reduce pain and disability in glenohumeral osteoarthritis: longitudinal observational study. *ANZ J Surg.* 2021; 91(4): 673-679, doi: 10.1111/ans.16672
23. Ipek D., Çalbiyık M., Zehir S. Intratendinous Injection of Autologous Conditioned Serum for Treatment of Lateral Epicondylitis of the Elbow: A Pilot Study. *Arch Iran Med.* 2022; 25(5): 319-323, doi: 10.34172/aim.2022.52
24. Damjanov N., Barac B., Colic J., Stevanovic V., Zekovic A., Tulic G. The efficacy and safety of autologous conditioned serum (ACS) injections compared with betamethasone and placebo injections in the treatment of chronic shoulder joint pain due to supraspinatus tendinopathy: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Med Ultrason.* 2018; 20(3): 335-341, doi: 10.11152/mu-1495
25. Godek P., Szczepanowska-Wolowiec B., Golicki D. Comparison of Analgesic Efficacy between Epidural and Perineural Administration of Autologous Conditioned Serum in the Conservative Treatment of Low Back Pain Due to Lumbar Degenerative Disc Disease: A Randomized, Open-Label, Controlled Clinical Trial. *Brain Sci.* 2023; 13(5): 749, doi: 10.3390/brainsci13050749
26. Raeissadat S.A., Rayegani S.M., Jafarian N., Heidari M. Autologous conditioned serum applications in the treatment of musculoskeletal diseases: a narrative review. *Future Sci OA* 2022; 8(2): FSO776, doi: 10.2144/foa-2021-0088

Autologous Conditioned Serum in the Treatment of Patients with Orthopedic Diseases: Literature Review

Radygina L. V.

Researcher, Department of Scientific Information "Life Sciences"

All-Russian Institute for Scientific and Technical Information of the Russian Academy of Sciences (VINITI RAS), Moscow, Russian Federation

Corresponding Author: *Radygina Lubov; e-mail: lubardygina@yandex.ru*

Conflict of interest. *None declared.*

Funding. *The study had no sponsorship.*

Abstract

Treatment of orthopedic diseases is a pressing problem. Autologous conditioned serum is used in the treatment of osteoarthritis and exhibits a pronounced analgesic effect and improves joint function without significant side effects, even in cases resistant to other treatments. Autologous conditioned serum is also successfully used for meniscus pathology, tendon diseases, and osteochondrosis. Treatment with autologous conditioned serum is not only an effective method, but is also economically affordable.

Keywords: orthopedic diseases, autologous conditioned serum, treatment

References

1. Lebedeva Ye.A. Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika zabolevaniy sustavov u gorodskogo naseleniya [Clinical and epidemiological characteristics of joint diseases in the urban population] Avtoref. diss. na soiskaniye uchenoy stepeni k.m.n. [Author's abstract, PhD Thesis] Moscow, 2007. 22 p. (In Russ.)
2. Wehling P., Moser C., Frisbie D., McIlwraith C.W., Kawcak C.E., Krauspe R., Reinecke J.A. Autologous conditioned serum in the treatment of orthopedic diseases: the orthokine therapy. *BioDrugs* 2007; 21(5): 323-332, doi: 10.2165/00063030-200721050-00004
3. Evans C.H., Chevalier X., Wehling P. Autologous Conditioned Serum. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2016; 27(4): 893-908, doi: 10.1016/j.pmr.2016.06.003
4. Shakouri S.K., Dolati S., Santhakumar J., Thakor A.S., Yarani R. Autologous conditioned serum for degenerative diseases and prospects. *Growth Factors* 2021; 39(1-6): 59-70, doi: 10.1080/08977194.2021.2012467
5. Meijer H., Reinecke J., Becker C., Tholen G., Wehling P. The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction. *Inflamm Res.* 2003; 52(10): 404-407, doi: 10.1007/s00011-003-1197-1
6. Lebedev N.N., Shikhmetov A.N., Zhdanovich V.V., Min'ko A.I., Khalatov V.S. Ortokin-terapiya v usloviyakh mnogoprofil'noy polikliniki [Orthokine therapy in a multidisciplinary clinic]. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N. I. Pirogova* [Bulletin of N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center] 2014; 9(1):72-75. (In Russ.)
7. Blázquez R., Sánchez-Margallo F.M., Reinecke J., Álvarez V., López E., Marinaro F., Casado J.G. Conditioned Serum Enhances the Chondrogenic and Immunomodulatory Behavior of Mesenchymal Stem Cells. *Front Pharmacol.* 2019; 10: 699, doi: 10.3389/fphar.2019.00699
8. Pishgahi A., Zamani M., Mehdizadeh A., Roshangar L., Afkham-Daghdaghan M., Pourabbas B., Yousefi M. The therapeutic effects of autologous conditioned serum on knee osteoarthritis: an animal model. *BMC Res Notes* 2022; 15(1): 277, doi: 10.1186/s13104-022-06166-1
9. Raeissadat S.A., Rayegani S.M., Sohrabi M.R., Jafarian N., Bahrami M.N. Effectiveness of intra-articular autologous-conditioned serum injection in knee osteoarthritis: a meta-analysis study. *Future Sci OA* 2021; 7(9): FSO759, doi: 10.2144/fsoa-2021-0069
10. Angadi D.S., Macdonald H., Atwal N. Autologous cell-free serum preparations in the management of knee osteoarthritis: what is the current clinical evidence? *Knee Surg Relat Res.* 2020; 32(1): 16, doi: 10.1186/s43019-020-00036-5
11. Vitali M., Ometti M., Drossinos A., Pironti P., Santoleri L., Salini V. Autologous conditioned serum: clinical and functional results using a novel disease modifying agent for the management of knee osteoarthritis. *J Drug Assess.* 2020; 9(1): 43-51, doi: 10.1080/21556660.2020.1734009
12. Barreto A., Braun T.R. A new treatment for knee osteoarthritis: Clinical evidence for the efficacy of Arthrokinex™ autologous conditioned serum. *J Orthop.* 2016; 14(1): 4-9, doi: 10.1016/j.jor.2016.10.008
13. Ippolito M., Spurio G., Compagno V., Rizzo A., Di Simone M., Corsale A.M., Mazzola G., Giarratano A., Meraviglia S., Cortegiani A., Alongi A. Autologous conditioned serum for chronic pain in patients with osteoarthritis: A feasibility observational study. *Br J Pain* 2023; 17(1): 103-111, doi: 10.1177/20494637221134169
14. Coşkun H.S., Yurtbay A., Say F. Platelet Rich Plasma Versus Autologous Conditioned Serum in Osteoarthritis of the Knee: Clinical Results of a Five-Year Retrospective Study. *Cureus* 2022; 14(4): e24500, doi: 10.7759/cureus.24500

15. Leone R., de Rosa A., Iudicone P., Fioravanti D., Capua G., Rossetti F., Isgro' M.A., Pierelli L. Pain control and functional improvement in patients treated by autologous conditioned serum after failure of platelet rich plasma treatments in knee osteoarthritis. *Transfus Med.* 2021; 31(5): 357-364, doi: 10.1111/tme.12801
16. Cheng P.G., Yang K.D., Huang L.G., Wang C.H., Ko W.S. Comparisons of Cytokines, Growth Factors and Clinical Efficacy between Platelet-Rich Plasma and Autologous Conditioned Serum for Knee Osteoarthritis Management. *Biomolecules* 2023; 13(3): 555, doi: 10.3390/biom13030555
17. Khurana A., Goyal A., Kirubakaran P., Akhand G., Gupta R., Goel N. Efficacy of Autologous Conditioned Serum (ACS), Platelet-Rich Plasma (PRP), Hyaluronic Acid (HA) and Steroid for Early Osteoarthritis Knee: A Comparative Analysis. *Indian J Orthop.* 2020; 55(Suppl 1): 217-227, doi: 10.1007/s43465-020-00274-5
18. Damjanov N., Zekovic A. Intra-articular autologous conditioned serum and triamcinolone injections in patients with knee osteoarthritis: a controlled, randomized, double-blind study. *J Int Med Res.* 2023; 51(10): 3000605231203851, doi: 10.1177/03000605231203851
19. Pishgahi A., Abolhasan R., Shakouri S.K., Soltani-Zangbar M.S., Dareshiri S., Ranjbar Kiyakalayeh S., Khoelari A., Zamani M., Motavalli Khiavi F., Pourabbas Kheiraddin B., Mehdizadeh A., Yousefi M. Effect of Dextrose Prolotherapy, Platelet Rich Plasma and Autologous Conditioned Serum on Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2020; 19(3): 243-252, doi: 10.18502/ijaa.v19i3.3452
20. García-Escudero J.B., Trillos P.M.H. Treatment of Osteoarthritis of the Knee with a Combination of Autologous Conditioned Serum and Physiotherapy: A Two-Year Observational Study. *PLoS One* 2015; 10(12): e0145551, doi: 10.1371/journal.pone.0145551
21. Strümper R. Intra-Articular Injections of Autologous Conditioned Serum to Treat Pain from Meniscal Lesions. *Sports Med Int Open* 2017; 1(6): E200-E205, doi: 10.1055/s-0043-118625.
22. Simon M.J.K., Aartsen V.E., Coghlan J.A., Strahl A., Bell S.N. Shoulder injections with autologous conditioned serum reduce pain and disability in glenohumeral osteoarthritis: longitudinal observational study. *ANZ J Surg.* 2021; 91(4): 673-679, doi: 10.1111/ans.16672
23. Ipek D., Çalbiyık M., Zehir S. Intratendinous Injection of Autologous Conditioned Serum for Treatment of Lateral Epicondylitis of the Elbow: A Pilot Study. *Arch Iran Med.* 2022; 25(5): 319-323, doi: 10.34172/aim.2022.52
24. Damjanov N., Barac B., Colic J., Stevanovic V., Zekovic A., Tulic G. The efficacy and safety of autologous conditioned serum (ACS) injections compared with betamethasone and placebo injections in the treatment of chronic shoulder joint pain due to supraspinatus tendinopathy: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Med Ultrason.* 2018; 20(3): 335-341, doi: 10.11152/mu-1495
25. Godek P., Szczepanowska-Wolowiec B., Golicki D. Comparison of Analgesic Efficacy between Epidural and Perineural Administration of Autologous Conditioned Serum in the Conservative Treatment of Low Back Pain Due to Lumbar Degenerative Disc Disease: A Randomized, Open-Label, Controlled Clinical Trial. *Brain Sci.* 2023; 13(5): 749, doi: 10.3390/brainsci13050749
26. Raeissadat S.A., Rayegani S.M., Jafarian N., Heidari M. Autologous conditioned serum applications in the treatment of musculoskeletal diseases: a narrative review. *Future Sci OA* 2022; 8(2): FSO776, doi: 10.2144/foa-2021-0088