

ISSN 2091-5853

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI FANLAR AKADEMIYASI



JURNALI

**NAZARIY
VA
KLINIK
TIBBIYOT**

4 2022

ЖУРНАЛ

**ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ
и КЛИНИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЫ**

СОДЕРЖАНИЕ

Арипов У.А. академик АНРУз и РАМН ученый современности, выдающийся хирург, трансплантолог, иммунолог

ИММУНОЛОГИЯ И АЛЛЕРГОЛОГИЯ

Арипова Т.У., Исмаилова А.А. Состояние проблемы диагностики и лечения врожденных ошибок иммунитета/первичных иммунодефицитов в Узбекистане
Арипова Т.У., Джамбекова Г.С., Исмаилова Э.Н., Магбулова Н.А., Левицкая Ю.В., Убайдуллаев С.А., Исмаилова А.А. Спектр сенсибилизации пациентов с респираторной аллергией в Узбекистане
Джамбекова Г.С., Арипова Т.У., Исмаилова Э.Н., Убайдуллаев С.А., Исмаилова А.А., Алимova Д.Б., Магбулова Н.А., Левицкая Ю.В., Адылов Д.Г. Анализ особенностей профиля сенсибилизации населения Узбекистана

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Berkinov U.B., Asanov B.P. Xoleдохолитiazni davolashda kam invaziv usullar samaradorligini oshirish yo'llari

Григорьянц К.Э., Арипова Т.У. Особенности синтеза цитокинов у лиц, профессионально подвергающихся воздействию выхлопных газов

Дон А.Н., Нуоров А.Р., Аширматов Ш.Н. Иммунологические аспекты атеросклероза: обзор
Кенжаев С.Р. Миокард инфарктида аторвастатиннинг юкори дозалари билан терапия фонида чап коринча систолик функциясининг динамикаси

Қурбонov А.К., Худаяров А.А., Разақов И.О. Сурункали юрак етишмовчилигининг гемодинамик фенотиплари шаклланишида ангиотензинга айлантурувчи фермент гени i/d полиморфизмини ахамияти

Муратходжаева С.А., Арипова Т.У., Хегай Т.Р., Каримов М.Ю. Перспектива применения ауто трансплантации клеточных линий при остеоартрите
Саитназаров Д.П., Мамадалиева Я.С., Абдихакимов А.Н., Мирзаев Х.М. Диагностическое значение ультразвуковых методов диагностики определения морфологической структуры опухолей поджелудочной железы

ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ

Арипова Н.У., Хошимов В.Г. Современная медикаментозная терапия внутрипечёночного холестаза при НАЖБП: многофакторное воздействие комбинированного препарата ДЖЕТЕПАР

CONTENTS

8 Aripov U.A. Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan and the Russian Academy of Medical Sciences, a modern scientist, an outstanding surgeon, transplantologist, immunologist

IMMUNOLOGY AND ALLERGOLOGY

12 Aripova T.U., Ismailova A.A. The status of the problem of diagnosis and treatment of innate errors of immunity/primary immunodeficiency in Uzbekistan

18 Aripova T.U., Dzhambekova G.S., Ismailova E.N., Magbulova N.A., Levitskaya Yu.V., Ubaydullaev S.A., Ismailova A.A. Spectrum of sensitization of patients with respiratory allergies in Uzbekistan

24 Dzhambekova G.S., Aripova T.U., Ismailova E.N., Ubaydullaev S.A., Ismailova A.A., Alimova D.B., Magbulova N.A., Levitskaya Yu.V., Adylov D.G. Analysis of the peculiarities of the sensitization profile of the population of Uzbekistan

GENERAL DISEASES

28 Berkinov U.B., Asanov B.P. Ways to improve the effectiveness of minimally invasive interventions in the treatment of choledocholithiasis

31 Grigoryants K.E., Aripova T.U. Peculiarities of cytokine synthesis in persons professionally exposed to exhaust gases

34 Don A.N., Nurov A.R., Ashirmatov Sh.N. Immunological aspects of atherosclerosis: review

36 Kenzhaev S.R. Dynamics of left ventricle systolic function during therapy with high doses of atorvastatin in myocardial infarction

40 Kurbonov A.K., Khudayarov A.A., Razzakov I.O. Value of I/D polymorphism gene angiotensin - converting enzyme in the development of hemodynamic phenotypes of chronic heart failure

44 Muratkhodzhayeva S.A., Aripova T.U., Hegai T.R., Karimov M.Yu. The prospect of using autotransplantation of cell lines in osteoarthritis

50 Saitnazarov D.P., Mamadaliyeva Ya.S., Abdikhakimov A.N., Mirzaev H.M. Diagnostic value of ultrasound diagnostic methods for determining the morphological structure of pancreatic tumors

PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY

53 Aripova N.U., Khoshimov V.G. Modern drug therapy of intrahepatic cholestasis in NAFLD: multifactorial effect of the combined drug JETEPAR

- interdisciplinary therapy in obese adolescents related to ACE I/D polymorphism. // J Renin – Angiotensin – Aldosterone Syst. // JRAAS. - 2017. - Vol. 18(2). doi: 10.1177 / 14703 203 177 034 51.
5. Gong H., Mu L., Zhang T. et al. Association of polymorphisms of CYP11B2 gene -344C/T and ACE gene I/D with antihypertensive response to angiotensin receptor blockers in Chinese with hypertension // J Genet. – 2019. – Vol.98 (1).
 6. Heidari M.M., Hadadzadeh M., Fallahzadeh H. Development of One-Step Tetra-primer ARMS-PCR for Simultaneous Detection of the Angiotensin Converting Enzyme (ACE) I/D and rs4343 Gene Polymorphisms and the Correlation with CAD Patients. // Avicenna J Med Biotechnol. – 2019. – Vol. 11(1). – P.118 - 23.
 7. Karahan Z., Ugurlu M., Ucan B. et al. Association between ACE Gene Polymorphism and QT Dispersion in Patients with Acute Myocardial Infarction // The open cardiovascular medicine journal. – 2016. – Vol. 10. – P.117 - 21. doi: 10.2174/1874192401610010117.
 8. Kokh N.V., Slepukhina A.A., Lifshits G.I. Arterial hypertension: molecular genetics and pharmacological approaches // Pharmacogenetics and pharmacogenomics. - 2015. - Vol. 2. - P. 4 - 6.
 9. Luo Y., Luo J., Peng H. Associations between genetic polymorphisms in the VEGFA, ACE, and SOD2 genes and susceptibility to diabetic nephropathy in the Han Chinese. // Genet Test Mol Biomarkers. – 2019. – Vol. 23(9). – P. 644 - 51. doi:10.1089/gtmb.2018.0320.
 10. Pinheiro D.S., Santos R.S. et al. The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: A genetic association study in Brazilian patients // PLoSOne. - 2019. - Vol.14 (8). - e0221248. doi:10.1371 /journal. pone. 0221248.
 11. Taylor C., Ordonez-Mena J.M., Roalfe A.K. et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study // BMJ. - 2019. - Vol. 364. - № 1223. doi:10.1136/bmj.1223.
 12. Zhu M., Yang M., Lin J. et al. Association of seven renin angiotensin system gene polymorphisms with restenosis in patients following coronary stenting // J Renin Angiotensin Aldosterone System. – 2017. – Vol. 18(1). 1470320316688774. doi: 10.1177/1470320316688774.
 13. Ziaiean B., Fonarow G.C. Epidemiology and etiology of heart failure // Nat Rev Cardiol. – 2016. – Vol.13(6). – P. 368 - 78. doi:10.1038/nrcardio.2016.25.

УДК 616.72-002.2-003.93

ПЕРСПЕКТИВА ПРИМЕНЕНИЯ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИИ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

Муратходжаева С.А., Арипова Т.У., Хегай Т.Р., Каримов М.Ю.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
Ташкентская медицинская академия

XULOSA

Osteoarthritis (OA), uning etiologiyasidan qat'iy nazar, bo'g'imda surunkali yallig'lanishning rivojlanishi va tog'ayda qaytarilmas degeneratsiyasi bilan birga kechadi. Standart davolash protokollari tomonidan qabul qilingan barcha choralar og'riqni engillashtiradi va bog'imdagi harakatni saqlaydi, ammo tog'ayni qayta tiklanishiga hissa qo'shmaydi. Immun tizimini modullovi va tog'ayning yuqori differentsiatsiyalangan hujayralariga aylamvchi mezenximal o'zak hujayralari, xondrotsit va fibroblast hujayralarini qo'llashlik OAni davolashda istiqbolli usul deb hisoblash mumkin. Keltirilgan sharhda ushbu masala bo'yicha regenerativ terapiyani yondashuvlari muhokama qilinmoqda.

Kalit so'zlar: osteoartrit, bo'g'imning tog'ayini regeneratsiyasi, mezenximal o'zak hujayralari, xondrotsitlar, fibroblastlar.

SUMMARY

Osteoarthritis (OA), regardless of its etiology, is accompanied by the development of chronic inflammation in the joint and irreversible cartilage degeneration. All measures taken by standard treatment protocols relieve pain and preserve the mobility of the affected joint, but do not contribute to the regeneration of cartilage tissue. The use of stem cells of mesenchymal origin, cell lines (CL) of chondrocytes and fibroblasts capable of modulating the immune system and turning into highly differentiated cartilage cells is an encouraging method of treating OA. The review discusses the approaches of regenerative therapy to this issue.

Keywords: osteoarthritis, articular cartilage regeneration, mesenchymal stem cells, chondrocytes, fibroblasts

Остеoarthritis (OA) – «скучная» нозология, которая как принято считать, является болезнью возраста и поражает 85% населения старше 60 лет, наиболее распространенная форма поражения суставов и одна из ведущих причин инвалидности пожилых людей [40]. При этом появляется все больше данных об увеличении случаев OA, ассоциированного с COVID-19, у молодых людей. Согласно исследованию, опубликованному в *Arthritis&Rheumatology*, OA в мире затрагивает более 527 млн человек [33], причем это только обратившиеся к врачу. По данным исследования «Глобальное бремя болезней» 2019 г., частота OA, как ожидается, будет увеличиваться из-за роста ожирения и старения населения.

Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, включая OA, относятся к наиболее дорогостоящим, учитывая высокую стоимость затрат на диагностику, длительное лечение, операции, реабилитацию; косвенные затраты на транспорт и ухаживающий персонал, а также огромный экономический ущерб, связанный со снижением, либо потерей трудоспособности больного.

Независимо от этиологии при OA поражаются все компоненты сустава: хрящ, субхондральная кость, синовиальные оболочки, связки, капсула и околосуставные мышцы. Хроническое воспаление в синовиальной оболочке, связочном аппарате и субхондральной кости [1] переходит в остит, синовит и энтезит, завершаясь формированием остеофитов и деструкцией суставной поверхности. Доказанное повышение уровня цитокинов (интерлейкинов ИЛ-1, -6, -8 и фактора некроза опухоли (TNF) уже на ранних стадиях заболевания позволило изменить устаревший термин остеоартроз на остеоартрит [2,5]. Понимание процессов разрушения хряща и выбор методов регенерации хрящевой ткани при OA являются одним из социально значимых направлений медицины.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ OA

При отсутствии патогномичных лабораторных признаков OA в клиниках обычно определяют признаки воспаления (СОЭ, С-реактивный белок, ревматоидный фактор), маркеры формирования кости (остеокальцитонин, щелочная фосфатаза) и резорбции костной ткани (деоксипиридинолин, коллаген I-го типа), а также маркеры регуляции минерального обмена (паратгормон, неорганический фосфор, ионизированный кальций), исключают такие заболевания как ревматоидный артрит, подагра, инфекционные болезни – бруцеллез, туберкулез, урогенитальные, септические артриты и др. Характерное сужение суставной щели, остеоэрозия и остеофиты определяются рентгенологически, а с помощью МРТ и УЗИ выявляют процессы, происходящие в субхондральной зоне. Исследование синовиальной жидкости, как предиктора разрушения хряща позволяет судить о метаболических процессах, происходящих в суставной мембране и хряще, проводить дифференциальную диагностику заболеваний, оценивать течение

процесса и контролировать проводимую терапию [4].

При лечении OA многие врачи ориентируются на клинические рекомендации Европейского Общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO – European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) и рекомендации Американского Колледжа Ревматологии (ACR – American College of Rheumatology), которое обновил свои рекомендации в 2019 г. [27]. Современные алгоритмы лечения OA, принятые также Международным обществом по изучению остеоартрита (OARSI – Osteoarthritis Research Society International), включают в себя немедикаментозные (физические упражнения, изменение образа жизни, контроль массы тела), медикаментозные – нестероидные противовоспалительные препараты, хондропротекторы замедленного действия, такие как хондроитин сульфат, глюкозамина сульфат, вплоть до опиоидных анальгетиков, а также хирургические методы (артроскопическая туннелизация, микрофрактурирование, мозаичная хондропластика, имплантация клеточных культур, эндопротезирование).

Мнения экспертов различных стран расходятся в вопросе об эффективности и безопасности назначаемой терапии из-за риска побочных реакций или недостаточной доказательной базы. Это касается последних данных об эффективности внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты [15,19], артроскопического лаважа [11], хирургической обработки ран и процедуры микропереломов [21,26]. Популярными в нашей стране кортикостероиды оказались эффективным только в низких дозах, а при высоких приводят даже к повреждению хряща и, таким образом, ускоряют прогрессирование OA [48]. Сниженный репаративный потенциал суставного хряща, его морфофункциональные особенности не позволяют полностью восстановить гиалиновый хрящ после его разрушения. Если он и восстанавливается, то высока вероятность образования фиброзной (волокнистой) ткани, а не гиалиновой, отличающейся по структуре, сопротивлению механическим нагрузкам и биохимическому составу матрикса [3].

КЛЕТочная ТЕРАПИЯ ПРИ OA

Наиболее перспективным и современным методом лечения OA является клеточная терапия, подразумевающая использование мезенхимальных стволовых клеток (МСК) или более дифференцированных хондро- и фибробластов, а также клеточных компонентов и биоактивных веществ. В данном обзоре не рассматриваются конструкции доставки клеточных линий в сустав (скаффолды, графты) и внутрь клетки (вирусные и плазмидные векторы), а также данные о факторах роста (PRP, синтетические). Вопросы, какие именно клетки вводить, в каком количестве, источник получения первичного материала, технология получения клеточной линии, степень чистоты, жизнеспособности клеток, методы введения конеч-

Сравнение параметров клеточных линий для регенерации хряща

Параметры	МСК	Хондробласты	Фибробласты
Источник получения клеток [10,12,14,20,49]	- костный мозг - жировая ткань - сердце - вартонов студень - пульпа зуба - периферическая кровь - пуповинная кровь - менструальная кровь	- МСК - CSPC	- костный мозг - жировая ткань - дерма - плацента - пуповинная кровь - вартонов студень - амниотическая жидкость - крайняя плоть
Основные функции [16,32,38]	- стимулируют клеточную дифференцировку - иммуномодуляция - противовоспалительное действие	- формирование хряща - формирование внеклеточного матрикса - противовоспалительное действие	- формирование внеклеточного матрикса - формирование сосудов - усиление процессов клеточного роста - ускорение пролиферации тканей - регенерация дермы - иммуномодуляция
Содержание в гиалиновом хряще [9,13,30,49]	очень низкое	1-5%	низкое
Дифференцировка	- фиброциты - кардиомиоциты - поперечнополосатые клетки - гладкомышечные клетки - глиальные клетки - остеоциты - хондроциты - теноциты - адипоциты - клетки эндотелия - стромальные элементы	- хондроциты - межклеточное вещество	- фиброциты = старые фибробласты (дефинитивные) - миофибробласты - фиброциты = хондроциты - эндотелиоциты
Потенциал дифференцировки [24,28,50]	высокий, но ниже чем у ЭСК и ИПСК	низкий	средний
Потенциал пролиферации [24,32,50]	средний	ограничен	выше чем у МСК
Противовоспалительное действие [23,35]	высокое	среднее	высокое
Иммуногенность [34]	низкая [61]	низкая [62]	низкая [63]
Репрезентативные маркеры [6,17,41]	(+) CD105, CD73, CD90, CD44, CD146 (-) CD11b, CD14, CD34, CD45, CD117	(+) CD105, CD166, CD10, CD13, CD44, CD49 и CD73 (-) CD14, CD34, CD45, CD62e и HLA-DR	(+) виментин, CD90, CD44, CD73, CD105, HLA-ABC, коллаген I, III, эластин, α гладкомышечный актин, нестин (-) эпителиальные цитокератины, CD34, CD45 и HLA-DR
Секретом [48,18,42-44]	- митогенные факторы - антиапоптотические факторы - антиоксидантные факторы - цитокины (ИЛ-6) - фибробласты - внеклеточный матрикс - факторы роста (TGF-β, IGF-1, TGF-α) - хемокиновые лиганды (CXС, СС)	- коллагены II, IX, XI - ГАГ-гликозаминогликаны - протеогликаны - аггреканы (ACAN)	- коллагены - эластин - ГАГ-гликозаминогликаны - гиалуроновая кислота - хондроитинсульфат - факторы роста (FGF, EGF, TGF, KGF, VEGFA, HGF, PDGF, CXCL10, CCL5, SDF1, TNF, IFN-γ) - поперечные сшивки внеклеточного матрикса - энзимы (фибронектин) - цитокины (ИЛ-6)
Релевантные терапевтические дозы клеток при внутрисуставном введении [7,25,29,36,39,46]	10-100 × 10 ⁶	12-48 × 10 ⁶	× 10 ⁶

Примечание. МСК (MSC) – мезенхимальные стволовые клетки; CSPC – хондрогенные стволовые клетки; ЭСК – эмбриональные стволовые клетки; ИПСК – индуцированные плюрипотентные стволовые клетки; IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста; CXCL – хемокиновый лиганд; CC-хемокин; FGF – фактор роста фибробластов; EGF – фактор роста эпидермиса; TGF – трансформирующий фактор роста; KGF – фактор роста кератиноцитов; HGF – фактор роста гепатоцитов; IFN-γ – интерферон γ; ИЛ – интерлейкины; LOX – лизил-оксидаза; MMP – матриксная металло-протеиназа; NF-kB – ядерный фактор kB; PDGF – фактор роста тромбоцитов; SDF1 – стромальный фактор 1; TNF – фактор некроза опухоли; VEGFA – фактор роста эндотелия сосудов А.

ного продукта, контроль эффективности и безопасности лечения и многие другие, в последние 20 лет находятся в центре внимания ученых и клиницистов.

Крупные суставы, лишённые надхрящницы и осуществляющие питание за счет синовиальной жидкости и подлежащей кости, являются отличным объектом для трансплантации клеток. Именно благодаря отсутствию сосудов и непроницаемости межклеточного вещества для крупномолекулярных белков, иммунокомпетентных клеток и антител, практически не развивается реакция отторжения. Аутологичные клетки (собственные клетки пациента) имеют несомненное преимущество перед аллогенными (донор и реципиент разные индивидуумы) в отношении иммунного отторжения, онкогенности, доступности, безопасности и этики. С другой стороны, учитывая, что тяжелые клинические проявления ОА чаще наблюдаются у пожилых, стоит принять во внимание снижение способности к пролиферации и потенциал дифференцировки собственных стволовых клеток пациента. В таких случаях аллогенные клетки могут стать оптимальным решением, будучи заранее культивированными, охарактеризованными и протестированными.

Задача, какую выбрать клеточную популяцию, которая наилучшим образом обеспечит регенерацию хряща, остается пока не решенной. Для сравнения параметров мы представили их в одной таблице, пользуясь различными данными литературы.

МСК, полученные из соматических тканей взрослых, будучи мультипотентными клетками, способны дифференцироваться в остео-, адипо-, миоциты, клетки хондро- и фибробластического дифферона, а также другие клетки соединительной ткани. Многочисленные исследования применения МСК при ОА продемонстрировали умеренный уровень безопасности и низкий уровень доверия полученным результатам по эффективности применения. Это обусловлено большим разбросом данных в методах получения, очистки, оценки, рандомизации результатов [47].

Технология с пересадкой собственных хондроцитов (АСИ – autological chondrocyte implantation) – пример тканевой инженерии, широко применяется для лечения при дефектах хряща небольшого размера. Двухэтапный процесс, когда на первом этапе проводят биопсию хряща из не нагружаемой зоны (артроскопически), затем *in vitro* выделяют и культивируют хондроциты, и, на втором этапе имплантируют культуру клеток в область повреждения. Более усовершенствованная методика (МАСИ – matrix associated chondrocyte implantation) заключается в культивировании клеточной линии хондроцитов внутри биоразлагаемой 3D матрицы, с последующей имплантацией всей конструкции. Сами хондроциты, являясь первыми кандидатами для имплантации, проявляют фенотипическую нестабильность в культуре и склонны к дедифференцировке [45]. Оба метода в последнее

время несколько дискредитированы из-за дополнительной травмы хряща, болезненности и несостоятельности трансплантата, особенно у пожилых с выработанными процессами дегенерации ткани [18,22].

Фибробласты, или как их иногда называют покоящиеся мезенхимальные стволовые клетки, входя в состав всех видов соединительной ткани, наиболее распространены в организме, что облегчает выбор источника для получения КЛ. Но оказалось, что формирование фенотипа фибробластов, их функционирование зависит не только от патологических процессов, но и от донорской зоны [37]. Основной функцией этих клеток является индукция регенеративных процессов и ответ на повреждение ткани. Переходя из покоящегося состояния в активное, фибробласты синтезируют факторы роста клеток, компоненты внеклеточного матрикса, влияют на воспаление и иммунитет. При непрекращающемся действии повреждающих факторов (физических, метаболических, аутоиммунных, токсических) регенеративный процесс приводит к хронической пролиферации клеток и, в конечном счете, к фиброзу ткани. В случаях ОА это может вызвать деформацию по причине контрактур (структурные изменения не костных тканей).

Важными преимуществами клеточной терапии при ОА являются малая инвазивность (внутрисуставная инъекция), простота (возможность выполнения в амбулаторных условиях), доступность и возможность выбора донорских зон. Сдерживающими факторами широкого применения остаются трудность получения и сохранения клеточных линий нужной дифференцировки *in vitro*, контроль лечения в динамике в течение длительного срока и стоимость процедур.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Создание препаратов и носителей с помощью тканевой и генной инженерии, наиболее близких по структуре и свойствам к гиалиновому хрящу, является перспективным направлением лечения остеоартрита. Усовершенствование методов получения и направленной дифференцировки клеток *in vitro*, изучение новых сигнальных путей могут повысить эффективность клеточной терапии. Дальнейшие доклинические и клинические исследования с учетом развития биотехнологий, несомненно необходимы для восполнения пробелов регенеративной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова Р.М. Новый подход к лечению остеоартроза как хронического воспалительного заболевания // Современ. ревматол. – 2013. – №2. – С. 95-98.
2. Балабанова Р.М. Остеоартроз или остеоартрит? Современное представление о болезни и ее лечении // Современ. ревматол. – 2013. – №3. – С. 67-70.
3. Деев Р.В., Исаев А.А., Кочиш А.Ю. Клеточные технологии в травматологии и ортопедии: пути развития // Клеточная трансплантол. и тканевая инженерия. – 2007. – Т. II, №4.

4. Сняченко О.В. Современные аспекты анализа синовиальной жидкости // Украинский ревматол. журн. – 2008. – №2 (32). – С. 30-38.
5. Хитров Н.А. Остеоартроз и остеоартрит – от новых взглядов на патогенез к новому названию // Мед. совет. – 2013. – №4. – С. 74-78.
6. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г. и др. Фибробласты и их роль в развитии соединительной ткани // Сибирский мед. журн. – 2012. – Т. 110, №3.
7. Lamo-Espinosa J.M., Mora G., Blanco J.F. et al. Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal // J. Transl. Med. – 2016. – Vol. 246.
8. Ahangar P. Mills S.J., Cowin A.J. Mesenchymal Stem Cell Secretome as an Emerging Cell-Free Alternative for Improving Wound Repair // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21, №19. – P. 7038.
9. Akkiraju H., Anja Nohe. Role of Cartilage repair by mesenchymal stem cells: Clinical trial update and perspectives // J. Orthop. Translat. – 2017. – P. 76-88.
10. Alsalameh S., Amin R., Gemba T., Lotz M. Identification of mesenchymal progenitor cells in normal and osteoarthritic human articular cartilage // Arthritis Rheum. – 2004. – Vol. 50, №5. – P. 1522-1532.
11. Basad E., Ishaque B., Bachmann G. et al. Matrix-induced autologous chondrocyte implantation versus microfracture in the treatment of cartilage defects of the knee: a 2-year randomised study // Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. – 2010. – Vol. 18, №4. – P. 519-527.
12. Bellini A., Mattoli S. The role of the fibrocyte, a bone marrow-derived mesenchymal progenitor, in reactive and reparative fibrosis // Nature. Lab. Invest. – 2007. – Vol. 87. – P. 858-870.
13. Bhosale A.M., Richardson J.B. Articular cartilage: structure, injuries and review of management // Brit. Med. Bull. – 2008. – Vol. 87. – P. 77-95.
14. Chan R., Schwab K. et al. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells // Biol. Reprod. – 2004. – Vol. 70, №6. – P. 1738-1750.
15. Colen S., van den Bekerom M.P., Mulier M., Haverkamp D. Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products // BioDrugs. – 2012. – Vol. 26, №4. – P. 257-268.
16. Croft A.P. Distinct fibroblast subsets drive inflammation and damage in arthritis // Nature. – 2019. – Vol. 570 (7760). – P. 246-251.
17. Dominici K., Le Blanc A. et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement // Cytotherapy. – 2006. – Vol. 8, №4. – P. 315-317.
18. Eleuteri S., Fierabracci A. Insights into the Secretome of Mesenchymal Stem Cells and Its Potential Applications // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, №18. – P. 4597.
19. Fox A.J., Bedi A., Rodeo S.A. The basic science of human knee menisci: structure, composition, and function // Sports Health. – 2012. – Vol. 4, №4. – P. 340-351.
20. Fridman R.B., Montero-Olvera P. Sources and Clinical Applications of Mesenchymal Stem Cells // Sultan. Qaboos Univ. Med. J. – 2018. – Vol. 18, №3.
21. Frisbie D.D., Oxford J.T., Southwood L. et al. Early events in cartilage repair after subchondral bone microfracture // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2003. – Vol. 407. – P. 215-227.
22. Giannoni P., Pagano A. et al. Autologous chondrocyte implantation (ACI) for aged patients: development of the proper cell expansion conditions for possible therapeutic applications // Osteoarthritis Cartilage. – 2005. – Vol. 13, Issue 7. – P. 589-600.
23. Han D., Fang Y., Tan X. et al. The emerging role of fibroblast-like synoviocytes-mediated synovitis in osteoarthritis: An update // J. Cell. Mol. Medicine. – 2021. – Vol. 24, №17. – P. 9518-9532.
24. Ichim T.E., O'Heeron P., Kesari S. Fibroblasts as a practical alternative to mesenchymal stem cells // J. Transl. Med. – 2018. – Vol. 16. – P. 212.
25. Im G.I. Perspective on Intra-articular Injection Cell Therapy for Osteoarthritis Treatment // Tissue Engineer. Regen. Med. – 2020. – Vol. 16, №4. – P. 357-363.
26. Kaul G., Cucchiari M., Remberger K. et al. Failed cartilage repair for early osteoarthritis defects: a biochemical, histological and immunohistochemical analysis of the repair tissue after treatment with marrow-stimulation techniques // Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. – 2012. – Vol. 20, №11. – P. 2315-2324.
27. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C. et al. American College of Rheumatology. Arthritis Foundation Guideline for Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip and Knee // Arthritis Care Res. – 2020. Vol. 72, №2. – P. 149-162.
28. Lee C. et al. Cell Interplay in Osteoarthritis // Endocrinol. Dev. – 2011. – Vol. 21. – P. 1-11.
29. Lee W., Kim H. et al. Intra-Articular Injection of Autologous Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Phase IIb, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial // Stem. Cells Transl. Med. – 2019. – Vol. 05.
30. Leea W.Y., Wanga B. Cartilage repair by mesenchymal stem cells: Clinical trial update and perspectives // J. Orthop. Translat. – 2017. – Vol. 9. – P. 76-88.
31. Li W., Fan J., Chen M. et al. Mechanism of human dermal fibroblast migration driven by type I collagen and platelet-derived growth factor-BB // Mol. Biol. Cell. – 2004. – Vol. 15, №1. – P. 294-309.
32. Loeser R.F. Aging and osteoarthritis: the role of

- chondrocyte senescence and aging changes in the cartilage matrix // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2009. – Vol. 17, №8. – P. 971-979.
33. Long H., Liu Q., Yin H. et al. Prevalence trends of site-specific osteoarthritis from 1990 to 2019: findings from the Global Burden of Disease study 2019 // *Arthritis Rheum*. – 2022. – №2.
34. Lu Q., Yu M., Shen C. et al. Negligible immunogenicity of induced pluripotent stem cells derived from human skin fibroblasts // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, №12. – P. e114949.
35. Mathiessen A., Conaghan P.G. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications // *Arthritis Res. Ther*. – 2017. – Vol. 19, №18.
36. Minas T., Gomoll A.H., Solhpour S. et al. Autologous chondrocyte implantation for joint preservation in patients with early osteoarthritis // *Clin. Orthop. Relat. Res*. – 2010. – Vol. 468. – P. 147-157.
37. Mizoguchi, F., Slowikowski, K., Wei K. et al. Functionally distinct disease-associated fibroblast subsets in rheumatoid arthritis // *Nat. Commun*. – 2018. – Vol. 789.
38. Nahian A., Sapra A. Histology, Chondrocytes [Updated 2022 Apr 21].
39. Nejadnik H., Hui J.H. et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells versus autologous chondrocyte implantation: an observational cohort study // *Amer. J. Sports Med*. – 2010. – Vol. 38, №6. – P. 1110-1116.
40. Nuesch E., Dieppe P., Reichenbach S. et al. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study // *Brit. Med. J*. – 2011. – Vol. 342, №2. – P. 1165.
41. Ramos T.L., Sánchez-Abarca L.I., Muntión S. et al. MSC surface markers (CD44, CD73, and CD90) can identify human MSC-derived extracellular vesicles by conventional flow cytometry // *Cell Commun. Signal*. – 2016. – Vol. 14.
42. Russo R. et al. Differential Secretome Profiling of Human Osteoarthritic Synoviocytes Treated with Biotechnological Unsulfated and Marine Sulfated Chondroitins // *Int. J. Mol. Sci*. – 2020. – Vol. 21, №11. – P. 37-46.
43. Sanchez C. et al. Chondrocyte secretome: a source of novel insights and exploratory biomarkers of osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2017. – Vol. 25, Issue 8. – P. 1199-1209.
44. Schneider M.C., Barnes C.A., Bryant S.J. Characterization of the chondrocyte secretome in photoclickable poly(ethylene glycol) hydrogels // *Biotechnol. Bioeng*. – 2017. – Vol. 114, №9. – P. 2096-2108.
45. Shi Q., Qian Z., Liu D. et al. Maintaining the Phenotype Stability of Chondrocytes Derived from MSCs by C-Type Natriuretic Peptide // *Front. Physiol*. – 2017. – Vol. 8. – P. 143.
46. Solera R., Orozco L., Munar A. et al. Final results of a phase I-II trial using ex vivo expanded autologous Mesenchymal Stromal Cells for the treatment of osteoarthritis of the knee confirming safety and suggesting cartilage regeneration // *Knee*. – 2016. – Vol. 23, Issue 4. – P. 647-654.
47. Wayne Yuk-wai Leea, Wanga Bin. Cartilage repair by mesenchymal stem cells: Clinical trial update and perspectives // *J. Orthop. Transl*. – 2017. – Vol. 9. – P. 76-88.
48. Wehling P., Evans C., Wehling J., Maixner W. Effectiveness of intra-articular therapies in osteoarthritis: a literature review // *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis*. – 2017. – Vol. 9, №8. – P. 183-196.
49. Williams R. Identification and Clonal Characterizations of a Progenitor Cell Sub-Population in Normal Human Articular Cartilage // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5. – P. e13246.
50. Wuelling M., Vortkamp A. Chondrocyte proliferation and differentiation // *Endocrinol. Dev*. – 2011. – Vol. 21. – P. 1-11.