

© Коллектив авторов, 2022
УДК 616.71-018.3-002
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17112>
ISSN – 2073-8137

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ХОНДРОПЛАСТИКИ И ВОЗМОЖНОСТИ СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ СУСТАВНОГО ХРЯЩА (ЧАСТЬ 2)

В. И. Тельпухов, А. В. Гаркави, А. С. Чагин, А. В. Лычагин,
О. В. Кытько, К. А. Жандаров, П. В. Панюшкин, Ш. И. Ибрагимова

Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Российская Федерация

MODERN METHODS OF CHONDROPLASTY AND POSSIBILITIES OF STIMULATION OF REGENERATIVE PROCESSES OF ARTICULAR CARTILAGE (PART 2)

Telpukhov V. I., Garkavi A. V., Chagin A. S., Lychagin A. V.,
Kytko O. V., Zhandarov K. A., Panyushkin P. V., Ibragimova Sh. I.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Russian Federation

Во второй части обзора обсуждаются различные варианты применения клеточной терапии для восстановления дефектов хряща. В хронологическом порядке описаны возникновение, развитие и современное состояние вопроса применения различных клеточных технологий для стимуляции регенеративных процессов суставного хряща на основе аутологичных хондроцитов и мезенхимальных стволовых клеток. Проведен анализ и оценка основных коммерческих продуктов клеточной инженерии, используемых в клинической практике, в сравнительном аспекте с альтернативными хирургическими подходами. Представлены исторические и современные данные о возможности использования стволовых клеток из различных источников для хондропластики. Отражены и очерчены новые перспективные направления в развитии регенеративных технологий и создании «идеальной» клеточно-тканевой инженерной конструкции.

Ключевые слова: суставной хрящ, остеоартроз, регенерация хряща, аутохондроциты, стволовые клетки

In the second part of the review, various options for the use of cell therapy for the repair of cartilage defects are discussed. The chronological order describes the origin, development and current state of the application of various cellular technologies to stimulate the regenerative processes of articular cartilage based on autologous chondrocytes and mesenchymal stem cells. The analysis and evaluation of the main commercial products of cell engineering used worldwide in clinical practice, in a comparative aspect with alternative surgical approaches, is carried out. Historical and current data on the possibility of using stem cells from various sources for chondroplasty are presented. New promising directions in the development of regenerative technologies and the creation of an «ideal» cell-tissue engineering structure are reflected and outlined.

Keywords: articular cartilage, osteoarthritis, cartilage regeneration, autochondrocytes, stem cells

Для цитирования: Тельпухов В. И., Гаркави А. В., Чагин А. С., Лычагин А. В., Кытько О. В., Жандаров К. А., Панюшкин П. В., Ибрагимова Ш. И. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ХОНДРОПЛАСТИКИ И ВОЗМОЖНОСТИ СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ СУСТАВНОГО ХРЯЩА (Часть 2). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022;17(4):467-472. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17112>

For citation: Telpukhov V. I., Garkavi A. V., Chagin A. S., Lychagin A. V., Kytko O. V., Zhandarov K. A., Panyushkin P. V., Ibragimova Sh. I. MODERN METHODS OF CHONDROPLASTY AND POSSIBILITIES OF STIMULATION OF REGENERATIVE PROCESSES OF ARTICULAR CARTILAGE (Part 2). *Medical News of North Caucasus*. 2022;17(4):467-472. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17112> (In Russ.)

АХ – аутохондроциты
КМСК – костномозговые стволовые клетки
МСК – мезенхимальные стволовые клетки

АСИ – аутотрансплантация хондроцитов (autologous chondrocyte implantation)
МАЦИ – матрикс-индуцированная имплантация хондроцитов (matrix associated chondrocyte implantation)

Все методики и хирургические модели восстановления гиалинового хряща, описанные в первой части обзора, имеют ограниченные возможности клинического применения, связанные с размерами дефекта и с невозможностью восстановления полноценного гиалинового хряща. В большинстве своем после таких операций полного выздоровления не происходит и в конечном итоге приходится выполнять операцию по замене сустава эндопротезом. С другой стороны,

уже существуют новые технологии восстановления суставного хряща, связанные с использованием клеточного материала. Это прежде всего собственные хрящевые клетки – аутохондроциты (АХ), а также стволовые клетки из различных источников.

Технологии с применением хондроцитов

Первое поколение методики АСИ

Поскольку хондроциты являются единственной клеточной единицей гиалинового хряща, вполне ло-

гичной является попытка использования АХ для его восстановления.

Первая публикация по клиническому применению АХ для лечения дефектов суставного хряща появилась ещё в 1994 году. В этой статье шведские ученые, М. Brittberg с соавторами, сообщили, что разработанная оригинальная методика, состоящая из двух этапов. На первом этапе из ненагружаемых зон сустава выполняют забор фрагментов суставного хряща в количестве 200–300 мг. Далее хондроциты выделяют и культивируют в течение 4–6 недель, чтобы получить 12–48 млн клеток. На втором этапе выращенные АХ помещают в дефект и укрывают лоскутом надкостницы, которую фиксируют по краю к интактному хрящу. Описанная методика операции является классической и получила название – autologous chondrocyte implantation (ACI), или аутотрансплантация хондроцитов. Однако имеются сообщения, что в послеоперационном периоде могут возникнуть осложнения со стороны пересаженной надкостницы. В ряде случаев наблюдается её гипертрофия и артрофиброз, что приводит к необходимости проведения дополнительных, ревизионных вмешательств [1].

Второе поколение методики ACI

В дальнейшем, во избежание таких осложнений, для укрытия суставных дефектов стали применять другие материалы. Так, например, если вместо надкостницы для укрытия клеток в дефекте использовать мембрану Chondro-Gide, то качество регенерата будет значительно лучше [2, 3].

Использование вместо надкостницы различного синтетического и биологического материала для укрытия АХ в дефекте суставного хряща принято называть *вторым поколением оперативных методик ACI*. Методика предусматривает подшивание мембраны к краям хряща и дополнительную герметизацию зоны дефекта фибриновым клеем. Культивированные АХ в виде сфероидов вводят под мембрану [4].

В настоящее время часто используют мембраны на основе гиалуроновой, полигликолиевой кислот, агарозы и альгината, а также различных полимеров, которые могут быть представлены в виде волокон, сетки или гелей [5, 6].

При лечении больших дефектов хряща эта методика показала лучшие результаты по сравнению с нанесением микротрещин или мозаичной хондропластики [7]. Однако при малых и средних хрящевых дефектах ACI и микроразрушения обеспечивают сравнительно сопоставимый клинический результат [8].

Каждый этап этой многоходовой методики имеет свои определенные проблемы. Так, например, нет общепринятых протоколов получения в достаточном количестве зрелых и качественных АХ для заполнения дефектов, поскольку их количество в нативном хряще катастрофически мало (1–5 % общего объема хрящевой ткани). Более того, при культивировании АХ происходит их частичная дедифференцировка, они теряют свой фенотип, уменьшают экспрессию коллагенов типа II, IX, XI, агрекана и гликозаминогликанов (основных составляющих гиалинового хряща), увеличивают синтез коллагена I типа [9].

Действительно, зрелые хондроциты являются постмитотическими клетками, которые не пролиферируют в физиологических условиях. К тому же пролиферативный потенциал АХ с возрастом уменьшается, что значительно ограничивает применение этих методик у пожилых пациентов [10].

Таким образом, правильный хондрогенный фенотип и способность к пролиферации являются в какой-то мере взаимоисключающими чертами. Найти правильный баланс между этими двумя состояниями

является достаточно нетривиальной научно-клинической задачей. С этой целью меняют условия культивирования АХ: используют специфические хондрогенные культуральные среды или специальные добавки к средам (аскорбиновая кислота, цитокины и т. д.), применяют двух- и трехмерные матрицы с целью создания клеточно-каркасной тканеинженерной конструкции суставного хряща [11, 12].

Третье поколение методики ACI

Культивирование АХ на двухслойной матрице, состоящей из свиного коллагена I и III типов, было выполнено ещё в 1998 году. Эта методика получила название – *matrix associated chondrocyte implantation (MACI)*, или *матрикс-индуцированная имплантация хондроцитов*. Многие авторы относят ее к третьему поколению методики ACI и считают MACI логическим продолжением ACI как первого, так и второго поколения [13, 14].

Так же как ACI, методика предполагает двухэтапное хирургическое вмешательство. Однако, в отличие от них, в MACI после культивирования АХ засевают на какой-либо скаффолд (трехмерную матрицу) и культивировали еще в течение 3 дней, а затем имплантировали в область дефекта [5, 6]. Было показано, что трехмерная структура матриц способствует поддержанию дифференцированного фенотипа хондроцитов и правильному распределению их в дефекте [11, 12]. Сравнение методов лечения MACI и микроразрушения показало, что в течение первых двух лет после операции удовлетворительные результаты были одинаковы, но через пять лет после операции результаты методики MACI были все-таки лучше [7].

Коммерческие продукты

На основе методик ACI/MACI предложены и с успехом применяются целый ряд коммерческих продуктов. В основном они состоят из культивированных АХ, засеянных в разные скаффолды, некоторые с оригинальными добавками [15–17].

- Carticel®, MACI® (Genzyme corp., США). Это мембрана из животного коллагена I типа с АХ;

- Cartilink™-1 и Cartilink™-2 (Interface Biotech A/S, Дания). Первый продукт является полным аналогом Carticel®, во втором используется матрица из смеси коллагенов I и III типов;

- ChondroSelect® (Tigenix N. V., Бельгия). Продукт изготавливается на основе технологии ACI с использованием особых молекулярных маркеров для формирования исключительно гиалинового хряща;

- BioSeed® – C (Bio Tissue Technologies GmbH, Германия, Швейцария, Италия). Продукт состоит из фибрина, полимера полигликолиевой/полимолочной кислот и полидиоксанона. Такой скаффолд с АХ помещают под периостальный лоскут в месте поврежденного хряща. Использовали более чем у 3000 пациентов [15];

- CaReS® (Ars Arthro®, Еслингген, Германия). Доступен как коммерческий продукт в некоторых европейских странах, а также в Турции, Иране и Китае;

- NeoCart® (Histogenics, США). Это АХ, культивированные в биореакторе с коллагеном I типа. Отзывы об этом препарате различные. Помимо положительных, есть сообщение о том, что у 80 % пациентов развились признаки субхондрального поражения костей, включая отек, кисты, склероз и гипертрофию. Еще у 14 % пациентов не выявили никаких улучшений на MPT [18];

- NOVOCART® 3D (Tetec Tissue Engineering Technologies AG, Германия). Представляет собой мембрану из коллагена типа I/III и хондроитинсульфата. Были получены хорошие клинические результаты при лечении дефектов суставного хряща особенно у детей и подростков [19].

Из менее известных продуктов следует выделить:

- Cartipatch® (Tissue Bank of France, Франция) – гидрогель растительного происхождения, состоящий из агарозы и альгината с АХ;
- Tissue-col® (Baxter International Inc.) – АХ, культивированные в фибриновом клее;
- MACI®Chondro-gide® (Genzyme Biosurgery, Дания) – двухслойная мембрана из свиного коллагена I и III типа с АХ;
- Chondron™ (SewonCellontech, Корея) – фибриновый гель с АХ;
- DeNovo-NT (Zimmer Biomet, США) – измельченный ювенильный аллогенный хрящ и фибриновый клей с АХ.

Анализ клинических данных об использовании вышеперечисленных клеточно-инженерных продуктов, в основу которых входят методики ACI/MACI, показал, что общепризнанных, «идеальных» методик не существует – клинические результаты приблизительно одинаковы и часто статистически положительные, несмотря на то, что достоверных морфологических доказательств восстановления гиалинового хряща нет. И тем не менее по сравнению с хирургическими методиками, где в основном формируется фиброзный хрящ, результаты лучше, особенно у молодых пациентов и в отдаленном периоде [7, 8, 19]. По мнению многих авторов, возможности использования АХ для замещения дефектов гиалинового хряща далеко не исчерпаны.

Производство клеточно-инженерных продуктов сталкивается в основном со следующими проблемами. Во-первых, это сложности, связанные с получением АХ. Требуется специальное вмешательство для их получения в достаточном количестве, при этом надо учитывать возраст и общее состояние пациента. Во-вторых, все методики, связанные с культивированием хондроцитов, сталкиваются с трудностями сохранения хондрогенного фенотипа, а также выживаемостью после пересадки в условиях патологически измененного сустава. Причем единого стандарта условий и времени культивирования клеток не существует. В-третьих, скаффолды должны обеспечивать условия для роста и пролиферации клеток, при этом иметь высокие механические показатели, что совмещается достаточно проблематично.

Несмотря на то что в сроки послеоперационного наблюдения до 5 лет на месте дефекта могут выявляться элементы гиалинового хряща, многие авторы признают, что для доказательства эффективности различных продуктов необходимы долгосрочные крупномасштабные рандомизированные исследования. Кроме того, практически нет коммерчески-независимых работ сравнительного характера по результатам применения различных клеточно-тканевых продуктов. Есть сообщение только о сравнении степени дифференцировки хондроцитов при культивировании их на трехмерных коммерческих матрицах. Среди четырех распространенных матриц наибольшая дифференцировка хондроцитов была на CaReS®, далее следовали Novocart®3D, Hyalograft®C и MACI® [20].

Всё вышеперечисленное вынуждает ученых искать другие источники клеточного материала для восполнения хрящевых дефектов полноценным гиалиновым хрящом.

Технологии с применением стволовых клеток

Материалом, альтернативным АХ, стали стволовые клетки. Понятие «стволовая клетка» определяет отдельную клетку или группу клеток, обладающих способностью к самообновлению и дифференцировке в специализированные ткани. Впервые термин «стволовая клетка» был введен в 1908 г. русским гематологом А. Максимовым на съезде гематологического общества в Берлине. В середине 1960-х гг. советские ученые

А. Я. Фриденштейн и И. Л. Чертков заложили основы науки о стволовых клетках костного мозга. В последние годы появилось много работ, доказывающих, что мезенхимальные стволовые клетки (МСК) играют важную роль в репарации и регенерации тканей [21, 22]. Это подтверждено и в отношении суставов.

В настоящее время существует много типов МСК: костномозговые стволовые клетки, стволовые клетки жировой ткани, прогениторные клетки периферической крови и МСК из периферической крови, МСК пуповинной крови, МСК синовиального комплекса (оболочка/жидкость) [17].

Многие из этих МСК уже используются для замещения дефектов суставного хряща.

Костномозговые стволовые клетки (КМСК)

Прежде всего следует отметить, что они находятся в костном мозге и хирургические методики, связанные с перфорацией дна дефекта, направлены именно на их поступление в дефекты хряща и участие в репаративных процессах. Для использования в клеточно-тканевых технологиях аутологичные КМСК получают из костного мозга бедренной кости пациента, крыла повздошной кости, грудины и т. д.

Достаточно успешно используют КМСК для заполнения дефектов гиалинового хряща на желатиновом и викриловом материале в смеси с гиалуроновой кислотой, фибриновыми клеями, тромбоцитами и др. [23].

Наблюдение за большой группой пациентов показало, что как трансплантация КМСК, так и использование методики ACI значительно улучшили качество их жизни. Однако, по мнению многих авторов, если учитывать стоимость операции и возможные осложнения на месте забора АХ, предпочтение отдается методам с использованием КМСК [24–26].

МСК из жировой ткани

Кроме того, что МСК из жировой ткани получить значительно легче, чем из других источников, аутологичные клетки показали хорошую эффективность в хондрогенезе [27]. Даже внутрисуставное введение низких доз таких МСК может значительно облегчить боль в колене, вызванную остеоартритом, и улучшить функцию суставов [28]. При этом надо подчеркнуть, что механизм действия МСК при таких инъекциях не до конца понятен, но скорее всего положительный эффект вызывается хорошо известными противовоспалительными свойствами МСК, чем восстановлением клеточной популяции хрящевой ткани [29].

МСК из периферической крови (PBMSCs)

Безусловно, кровь является самым доступным материалом для получения МСК. Однако количество таких клеток в периферической крови низкое, что ограничивает их клиническое применение.

Эмбриональные стволовые клетки (ESC)

Эмбриональные стволовые клетки обладают неограниченным потенциалом пролиферации и способностью дифференцироваться практически в любой тип соматических клеток в организме. Использование данного вида клеток осуществляется после их дифференцировки в хондроциты в культуральных условиях. Недостатками использования клеток для регенерации хряща являются этические проблемы, гистосовместимость и риски образования тератомы [30].

МСК из пуповинной крови (UCB-MSCs)

Имеется пример положительного использования МСК из пуповинной крови – их использовали в комплексе с гиалуроновой кислотой для лечения пациентов с остеоартрозом. За больным наблюдали в течение 7 лет после операции. Артроскопически и гистологически выявили образование гиалиноподобной ткани через 1 год. Периодическая МРТ-оценка показывала полную регенерацию хряща [31].

МСК из содержимого пупочного канатика плода (WJ-MSCs)

Желе пупочного канатика содержит большое количество коллагена II типа и протеогликанов, что делает его по составу похожим на суставной хрящ. В эксперименте было показано, что МСК из содержимого пупочного канатика плода могут восстанавливать дефекты суставного хряща у животных [32]. Имеется описание положительного случая использования таких клеток в клинике [33].

МСК из синовиальной жидкости (SFMSCs) и из синовиальной оболочки (SMSCs)

Самую большую способность к хондрогенезу, по сравнению с другими тканями, показывают МСК из внутренней оболочки капсулы сустава и синовиальной жидкости. Так, в эксперименте было продемонстрировано, что гидрогелевые конструкции на основе МСК из синовиальной жидкости-хитозана могут восстанавливать дефекты хряща кролика вплоть до гиалинового хряща [34].

Стволовые прогениторные клетки (СПК) суставного хряща

Как и другие ткани, суставной хрящ содержит популяцию стволовых клеток, которые могут реагировать на травмы и способствовать его заживлению. В отдельную группу выделяют хондрогенные клетки-предшественники из поверхностной зоны суставного хряща [35]. Эти клетки обнаружены в суставах у людей всех возрастов (эмбрионов, молодых (28–45 лет) и пожилых (60–75 лет) людей). Интересно, что в экспериментах на мышцах поверхностные клетки полностью воссоздают взрослый артикулярный гиалиновый хрящ [36].

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки (iPSC)

Японский ученый Синъя Яманака в 2006 году разработал методику получения стволовых клеток путем перепрограммирования соматических клеток *in vitro* в эмбрионально-подобное плюрипотентное состояние с помощью определенных факторов. Сейчас эти факторы называются «факторы Яманаки». За эти работы Яманака в 2012 году совместно с британским биологом Джоном Гёрдоном получил Нобелевскую премию. Эти чрезвычайно перспективные работы активно продолжаются во всем мире, причем в разных направлениях и специализациях. Интенсивно развиваются стратегии и методологии генерации хондроцитов из различных соматических клеток человека [37, 38]. О клиническом применении индуцированных плюрипотентных стволовых клеток в ортопедии еще

неизвестно, но первые клинические результаты были опубликованы по замене пигментного эпителия роговицы, полученного из таких клеток [39]. Таким образом, на данный момент говорить о широком их использовании пока преждевременно.

Закключение. Сравнивая существующие методики и доступные клеточные источники, использование МСК для замещения хрящевых дефектов имеет целый ряд преимуществ по сравнению с имплантацией АХ [40].

Тем не менее имеются сведения, что регенерат в суставном дефекте после имплантации в него МСК может быть представлен смесью гипертрофических хрящевых и волокнистых тканей с плохими механическими свойствами [41].

Поэтому для успешного применения МСК в широкой клинической практике еще придется решить целый ряд проблем. В первую очередь, это источники получения МСК. Следует отметить, что иногда получение аутогенных МСК связано с риском инфицирования донорских участков, а аллогенные МСК могут вызывать передачу заболевания и иммунное отторжение [42]. К тому же их очень мало. Например, в костном мозге количество МСК составляет 0,01–0,001 % от их общего количества. При этом способность к пролиферации и дифференцировке МСК очень сильно зависит от возраста и состояния пациентов, что, как и при использовании методик ACI/MACI, в значительной степени ограничивает их применение [10]. С другой стороны, хондроциты, полученные из МСК, с трудом сохраняют свой фенотип, имеют тенденцию к гипертрофической дифференцировке, и это часто приводит к апоптозу и окостенению [43–45].

Безусловно, над всеми этими проблемами работают современные ученые, но уже сейчас можно с уверенностью говорить о том, что будущее за клеточными технологиями.

Очевидно, что решение проблемы регенерации суставного хряща и создание «идеального» клеточно-тканевого инженерного конструкта потребует комплексного подхода и усилия ученых самых различных специальностей. Предстоит еще много исследований клеточного материала *in vitro*, доклинических и клинических испытаний.

Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-115-50089 (Экспансия).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Pestka J. M., Feucht M. J., Porichis S., Bode G., Südkamp N. P. [et al.]. Return to Sports Activity and Work After Autologous Chondrocyte Implantation of the Knee: Which Factors Influence Outcomes? *Am. J. Sports Med.* 2016;44(2): 370-777. <https://doi.org/10.1177/0363546515614578>
2. Божокин М. С., Божкова С. А., Нетылько Г. И. Возможности современных клеточных технологий для восстановления поврежденного суставного хряща (аналитический обзор литературы). *Травматология и ортопедия России.* 2016;3:122-134. [Bozhokin M. S., Bozhkova S. A., Netylko G. I. Possibilities of modern cellular technologies for the restoration of damaged articular cartilage (analytical review of the literature). *Travmatologiya i ortopediya Rossii.* – *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2016;3:122-134. (In Russ)]. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2016-22-3-122-134>
3. Knee surgery. Ed. Miller M. D. 2nd ed. Elsevier, 2018.
4. Grevenstein D., Mamilos A., Schmitt V. H., Niedermair T., Wagner W. [et al.]. Excellent histological results in terms of articular cartilage regeneration after spheroid-based autologous chondrocyte implantation (ACI). *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2021;29(2):417-421. <https://doi.org/10.1007/s00167-020-05976-9>
5. Зейналов В. Т., Шкуро К. В. Методы лечения остеохондральных повреждений таранной кости (рассекающий остеоартрит) на современном этапе (обзор литературы). *Кафедра травматологии и ортопедии.* 2018;4(34):24-36. [Zeinalov V. T., Shkuro K. V. Methods of treatment of osteochondral injuries of the talus bone (dissecting osteoarthritis) at the present stage (literature review). *Kafedra travmatologii i ortopedii.* – *Department of Traumatology and Orthopedics.* 2018;4(34):24-36. (In Russ)]. <https://doi.org/10.17238/issn2226-2016.2018.4.24-36>
6. Li X., Li S., Qian J., Chen Y., Zhou Y., Fu P. [et al.]. Early Efficacy of Type I Collagen-Based Matrix-Assisted Autologous Chondrocyte Transplantation for the Treatment of Articular Cartilage Lesions. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2021;28(9):760179. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.760179>
7. Brittberg M., Recker D., Ilgenfritz J., SarD B. F. Matrix-applied characteristic autologous cultured chondrocytes versus micro-destruction: a five-year follow-up to a prospective randomized trial. *Am. J. Sports Med.* 2018;46(6):0363546518756976. <https://doi.org/10.1177/0363546518756976>

8. Knutsen G., Drogset J. O., Engebretsen L., Grøntvedt T., Ludvigsen T. C. [et al.]. A randomized multicenter study comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. *J. Bone Joint Surg.* 2016;98:1332-1339. <https://doi.org/10.2106/JBJS.15.01208>
9. Mao Y., Hoffmann T., Wu A., Cohn J. An innovative laboratory procedure for chondrocyte dilation with reduced dedifferentiation. *Cartilage.* 2017;9:202-211. <https://doi.org/10.1177/1947603517746724>
10. Krajewska-Włodarczyk M., Owczarczyk-Saczonek A., Placek W., Osowski A., Wojtkiewicz J. Articular Cartilage Aging-Potential Regenerative Capacities of Cell Manipulation and Stem Cell Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(2):623. <https://doi.org/10.3390/ijms19020623>
11. Gossia E., Bernhardt A., Tonndorf R., Aibibu D., Cherif Ch. [et al.]. Anisotropic Chitosan Scaffolds Generated by Electrostatic Flocking Combined with Alginate Hydrogel Support Chondrogenic Differentiation. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(17):9341. <https://doi.org/10.3390/ijms22179341>
12. Hu X., Zhang W., Li X., Zhong D., Li Y. [et al.]. Strategies to Modulate the Redifferentiation of Chondrocytes. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2021;9:764193. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.764193>
13. Davies R. L., Kuiper N. J. Regenerative Medicine: A Review of the Evolution of Autologous Chondrocyte Implantation (ACI) Therapy. *Bioengineering (Basel).* 2019;6(1):22. <https://doi.org/10.3390/bioengineering6010022>
14. Körner D., Gonser Chr. E., Döbele S., Konrads Chr., Springer F. [et al.]. Matrix-associated autologous chondrocyte implantation with autologous bone grafting of osteochondral lesions of the talus in adolescents: patient-reported outcomes with a median follow-up of 6 years. *J. Orth. Surg. Res.* 2021;16:243. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02384-8>
15. Huang B. J., Hu J. C., Athanasios K. A. Cell-based tissue engineering strategies used in the clinical repair of articular cartilage. *Biomaterials.* 2016;98:1-22. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.04.018>
16. Басок Ю. Б., Севастьянов В. И. Технологии тканевой инженерии и регенеративной медицины в лечении дефектов хрящевой ткани суставов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2016;XVIII(4):102-122. [Basok Yu. B., Sevastyanov V. I. Technologies of tissue engineering and regenerative medicine in the treatment of joint cartilage tissue defects. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* – *Bulletin of Transplantology and Artificial Organs.* 2016;XVIII(4):102-122. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2016-4-102-122>
17. Jiang S., Guo W., Tian G., Luo X., Peng L. [et al.]. Clinical Application Status of Articular Cartilage Regeneration Techniques: Tissue-Engineered Cartilage Brings New Hope. *Stem Cells Int.* 2020;2020:ID 5690252. <https://doi.org/10.1155/2020/5690252>
18. Anderson D. E., Williams III R. J., DeBerardino T. M. Magnetic resonance imaging characterization and clinical outcomes after NeoCart surgical therapy as a primary reparative treatment for knee cartilage injuries. *Am. J. Sports Med.* 2016;45(4):875-883. <https://doi.org/10.1177/0363546516677255>
19. Niethammer T. R., Holzgruber M., Gülecüyüz M. F., Weber P., Pietschmann M. F. [et al.]. Matrix based autologous chondrocyte implantation in children and adolescents: a match paired analysis in a follow-up over three years post-operation. *Int. Orthopaedics.* 2017;41(2):343-350. <https://doi.org/10.1007/s00264-016-3321-1>
20. Albrecht C., Tichy B., Nhrnberger S., Hosiner S., Zak L. [et al.]. Gene expression and cell differentiation in matrix-associated chondrocyte transplantation grafts: a comparative study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(10):1219-1227. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.07.004>
21. Fitzsimmons R. E. B., Mazurek M. S., Soos A., Simmons C. A. Mesenchymal Stromal/Stem Cells in Regenerative Medicine and Tissue Engineering. *Stem Cells Int.* 2018;2018:ID8031718. <https://doi.org/10.1155/2018/8031718>
22. Ward M. R., Abadeh A., Connelly K. A. Concise Review: Rational Use of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Ischemic Heart Disease. *Stem Cells Transl. Med.* 2018;7(7):543-550. <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0210>
23. Li L., Duan X., Fan Z. Mesenchymal stem cells in combination with hyaluronic acid for articular cartilage defects. *Sci. Rep.* 2018;8(1):9900. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27737-y>
24. Айрапетов Г. А., Воротников А. А., Коновалов Е. А. Методы хирургического лечения локальных дефектов гиалинового хряща крупных суставов (обзор литературы). *Гений ортопедии.* 2017;23(4):485-491. [Airapetov G. A., Vorotnikov A. A., Konovalov E. A. Methods of surgical treatment of local defects of hyaline cartilage of large joints (literature review). *Geniy ortopedii.* – *The genius of orthopedics.* 2017;23(4):485-491. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2017-23-4-485-491>
25. Nurul A. A., Azlan M., Ahmad Mohd Zain M. R., Sebastian A. A., Fan Y. Z. [et al.]. Mesenchymal Stem Cells: Current Concepts in the Management of Inflammation in Osteoarthritis. *Biomedicines.* 2021;9(7):785. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070785>
26. Thompson S. D., Pichika R., Lieber R. L., Lavasani M. Systemic transplantation of adult multipotent stem cells prevents articular cartilage degeneration in a mouse model of accelerated ageing. *Immun. Ageing.* 2021;18(1):27. <https://doi.org/10.1186/s12979-021-00239-8>
27. Pak J., Lee J. H., Pak N. J., Park K. S., Jeon J. H. Clinical Protocol of Producing Adipose Tissue Derived Stromal Vascular Fraction for Potential Cartilage Regeneration. *J. Visual. Exp.* 2018;139:e58363. <https://doi.org/10.3791/58363>
28. Pers Y. M., Rackwitz L., Ferreira R., Pullig O., Delfour C. [et al.]. ADIPOA Consortium. Adipose Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapy for Severe Osteoarthritis of the Knee: A Phase I Dose-Escalation Trial. *Stem Cells Transl. Med.* 2016;5(7):847-856. <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0245>
29. Yao Fu, Lisanne Karbaat, Ling Wu, Jeroen Leijten, Sanne K. Both, Marcel Karperien. Trophic Effects of Mesenchymal Stem Cells in Tissue Regeneration. *Tissue Engineering Part B: Reviews.* 2017;23(6):515-528. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2016.0365>
30. Volarevic V., Markovic B. S., Gazdic M., Volarevic A., Jovicic N. [et al.]. Ethical and Safety Issues of Stem Cell-Based Therapy. *Int. J. Med. Sci.* 2018;15(1):36-45. <https://doi.org/10.7150/ijms.21666>
31. Park Y. B., Ha C. W., Lee C. H., Yoon Y. C., Park Y. G. Cartilage Regeneration in Osteoarthritic Patients by a Composite of Allogeneic Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells and Hyaluronate Hydrogel: Results from a Clinical Trial for Safety and Proof-of-Concept with 7 Years of Extended Follow-Up. *Stem Cells Transl.* 2017;6(2):613-621. <https://doi.org/10.5966/sctm.2016-0157>
32. Zhang Y., Liu S., Guo W., Wang M., Hao C. [et al.]. Human umbilical cord Wharton's jelly mesenchymal stem cells combined with an acellular cartilage extracellular matrix scaffold improve cartilage repair compared with microfracture in a caprine model. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018;26(7):954-965. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.01.019>
33. Sadlik B., Jaroslowski G., Puszczkarz M., Blasiak A., Olszak T. [et al.]. Cartilage Repair in the Knee Using Umbilical Cord Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stem Cells Embedded Onto Collagen Scaffolding and Implanted Under Dry Arthroscopy. *Arthrosc. Tech.* 2017;7(1):57-63. <https://doi.org/10.1016/j.eats.2017.08.055>
34. Jia Z., Zhu F., Li X., Liang Q., Zhuo Z. [et al.]. Repair of osteochondral defects using injectable chitosan-based hydrogel encapsulated synovial fluid-derived mesenchymal stem cells in a rabbit model. *Mater. Sci. Eng. C.* 2019;99:541-551. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.01.115>
35. Vinod E., Padmaja K., Ramasamy B., Sathishkumar S. Systematic review of articular cartilage derived chondroprogenitors for cartilage repair in animal models. *J. Orthop.* 2022;35:43-53. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2022.10.012>
36. Li L., Newton P. T., Boudierlique T., Seinokhova M., Zikmund T. [et al.]. Surface cells – self-healing precursors of chondrocytes that form articular cartilage in young mice. *FASEB J.* 2017;31(3):1067-1084. <https://doi.org/10.1096/fj.201600918R>
37. Ko J. Y., Im G. I. Chondrogenic and osteogenic induction from iPS cells. *Met. Mol. Biol.* 2016;1357:441-450. https://doi.org/10.1007/978-94-007-651-1_136
38. Luo Y., Gao D., Wang P., Lou C., Li T. [et al.]. Optimized culture methods for isolating small extracellular vesicles derived from human induced pluripotent stem cells. *J. Extracell. Vesicles.* 2021;10(6):e12065. <https://doi.org/10.1002/jev2.12065>
39. Mandai M., Watanabe A., Kurimoto Y., Hirami Y., Morinaga C. [et al.]. Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration. *N. Engl. J. Med.* 2017;376:1038-1046. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608368>

40. Deng Z., Jin J., Zhao J., Xu H. Cartilage Defect Treatments: With or without Cells? Mesenchymal Stem Cells or Chondrocytes? Traditional or Matrix-Assisted? A Systematic Review and Meta-Analyses. *Stem Cells Int.* 2016;9201492. <https://doi.org/10.1155/2016/9201492>
41. Li M., Yin H., Yan Z., Li H., Wu J. [et al.]. The immune microenvironment in cartilage injury and repair. Review article. *Acta Biomaterialia*. 2022;140:23-42. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.12.006>
42. Arshi A., Petrigliano F. A., Williams R. J., Jones K. J. Stem Cell Treatment for Knee Articular Cartilage Defects and Osteoarthritis. *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.* 2020;13(1):20-27. <https://doi.org/10.1007/s12178-020-09598-z>
43. Fisher J. N., Peretti G. M., Scotti C. Stem Cells for Bone Regeneration: From Cell-Based Therapies to Decellularised Engineered Extracellular Matrices. *Stem Cells Int.* 2016;9352598. <https://doi.org/10.1155/2016/9352598>
44. Чуков С. З., Хуртуев А. Ж., Айрапетов Г. А. Характеристика репаративной регенерации и иммуногистохимического профиля хрящевой суставной ткани в условиях экспериментального повреждения и при дегенеративных заболеваниях суставного хряща. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(1):278-282. [Chukov S. Z., Khurtuev A. Zh., Airapetov G. A. Characteristics of reparative regeneration and immunohistochemical profile of cartilaginous articular tissue under conditions of experimental damage and degenerative diseases of articular cartilage. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(1):278-282. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14034>
45. Medvedeva E. V., Grebenik E. A., Gornostaeva S. N., Telpukhov V. I., Lychagin A. V. [et al.]. Repair of Damaged Articular Cartilage: Current Approaches and Future Directions. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;9(8):2366. <https://doi.org/10.3390/ijms19082366>

Поступила 03.03.2021

Сведения об авторах:

Тельпухов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии; тел.: 89161493653; e-mail: telpuhov@mail.ru

Гаркави Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф; тел.: 89104707992; e-mail: avgar22@yandex.ru

Чагин Андрей Станиславович, PhD, профессор, заведующий лабораторией регенерации скелетных тканей Института регенеративной медицины; тел.: 89772570700; e-mail: andrei.chagin@gmail.com

Лычагин Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, директор клиники, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии катастроф, зав. отделением травматологии, ортопедии; тел.: 89166389545; e-mail: dr.lychagin@mail.ru

Кытько Олеся Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии; тел.: 89162315264; e-mail: kytкодoc@yandex.ru

Жандаров Кирилл Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры; тел.: 89269061160; e-mail: kirill-zhandarov@mail.ru

Панюшкин Петр Вячеславович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры; тел.: 89165864250; e-mail: supersasha2002@mail.ru

Ибрагимова Шабнам Илдырым кызы, студентка; тел.: 89639997057; e-mail: shabnam.olimp@mail.ru

© А. В. Григориадис, А. В. Карташев, 2022

УДК 61.378:796.077.5(470.063)

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17113>

ISSN – 2073-8137

ГЛАВНЫЕ ВРАЧИ КАВКАЗСКИХ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД И ИХ ВКЛАД В РАЗВИТИЕ ЛЕЧЕБНОГО ДЕЛА НА КУРОРТЕ ВО ВТОРОЙ ПОЛОВИНЕ XIX ВЕКА

А. В. Григориадис¹, А. В. Карташев²

¹ Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр, Ессентуки, Российская Федерация

² Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация

THE CHIEF DOCTORS OF THE CAUCASIAN MINERAL WATERS AND THEIR CONTRIBUTION TO THE DEVELOPMENT OF MEDICAL PRACTICE AT THE RESORT IN THE SECOND HALF OF THE XIX CENTURY

Grigoriadis A. V.¹, Kartashev A. V.²

¹ North Caucasus Federal Scientific Clinical Center, Yessentuki, Russian Federation

² Stavropol State Medical University, Russian Federation

В статье на основе широкого круга исторических источников выстраивается последовательная картина руководства медицинской частью Кавказских Минеральных Вод главными врачами во второй половине XIX века, приводятся их биографические данные, анализируется деятельность. Отмечаются спады и подъемы в их работе. Наибольший след в развитии курортов оставил С. А. Смирнов, долго и эффективно трудился в должности М. К. Милютин. Менее значимый след в развитии курортов оставили их последователи, работавшие в должности по 2–3 года под руководством правительственных комиссаров. К концу века должность стала приобретать чиновничий характер.

Ключевые слова: Кавказские Минеральные Воды, главный врач, развитие лечебного дела, вторая половина XIX века