

© Коллектив авторов, 2019
УДК 616.71-018.3.72.004.86
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14034>
ISSN – 2073-8137

ХАРАКТЕРИСТИКА РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ХРЯЩЕВОЙ СУСТАВНОЙ ТКАНИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ И ПРИ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СУСТАВНОГО ХРЯЩА

С. З. Чуков, А. Ж. Хуртуев, Г. А. Айрапетов

Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

CHARACTERISTICS OF REPARATIVE REGENERATION AND IMMUNOHISTOCHEMICAL PROFILE OF CARTILAGINOUS ARTICULAR TISSUE AFTER EXPERIMENTAL DAMAGE AND IN DEGENERATIVE DISEASES OF ARTICULAR CARTILAGE

Chukov S. Z., Khurtuyev A. Zh., Airapetov G. A.

Stavropol State Medical University, Russia

Представлены результаты современных исследований, оценивающих качественные характеристики репаративной регенерации суставного хряща, с изучением иммуногистохимического профиля хрящевой ткани при ее повреждении, как посттравматическом, так и вследствие дегенеративных заболеваний

Ключевые слова: регенерация, хрящ, стволовые клетки, клетки-предшественники, остеоартрит, остеоартроз, иммуногистохимия

The review presents the results of modern studies assessing the qualitative characteristics of reparative regeneration of articular cartilage, with the study of the immunohistochemical profile of cartilage tissue during its damage, both post-traumatic and due to degenerative diseases

Keywords: regeneration, cartilage, stem cells, progenitor cells, osteoarthritis, osteoarthrosis, immunohistochemistry

Для цитирования: 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(1.2):278-282. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14034>

For citation: Chukov S. Z., Khurtuyev A. Zh., Airapetov G. A. CHARACTERISTICS OF REPARATIVE REGENERATION AND IMMUNOHISTOCHEMICAL PROFILE OF CARTILAGINOUS ARTICULAR TISSUE AFTER EXPERIMENTAL DAMAGE AND IN DEGENERATIVE DISEASES OF ARTICULAR CARTILAGE. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(1.2):278-282. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14034> (In Russ.)

ВКМ – внеклеточный матрикс
ММР – матриксные металлопротеиназы
МСК – мезенхимальные стволовые клетки

ОА – остеоартроз
ЩФ – щелочная фосфатаза

Деструктивно-дегенеративные изменения суставов имеют широкое распространение во всем мире. Одной из наиболее часто встречающихся патологий является остеоартроз (деформирующий артроз, остеоартрит) (ОА). Основным проявлением этого заболевания является эрозия суставного хряща, которая развивается вследствие повреждения и резорбции внеклеточного матрикса (ВКМ), окружающего хондроциты. ВКМ преимущественно состоит из коллагена второго типа и протеогликана агрекана. В разрушении ВКМ принимают участие коллагеназы, в частности коллагеназа 3, и матриксные металлопротеиназы (ММР). Разрушение хряща при ОА

сопровождается воспалительным процессом и характеризуется повышением экспрессии цитокинов, таких как интерлейкин-1 β и фактор некроза опухоли, которые, как предполагается, активируют металлопротеиназы. В настоящее время считается, что разрушение хряща при ОА инициируется повышенной активностью цитокинов.

Распространенность ОА в популяции (6,43 %) коррелирует с возрастом и достигает максимальных показателей (13,9 %) у лиц старше 45 лет. В период 1990–2020 годов ожидается удвоение числа пациентов, страдающих дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов, в возрастной группе старше 50 лет.

Восстановление суставного хряща, поврежденно-го в результате травмы или дегенеративного заболевания, остается серьезной проблемой в ортопедии. В настоящее время не существует эффективных фармакологических средств, способствующих заживлению суставных дефектов хряща. Применение клеточной терапии, способствующей увеличению восстановления хряща, получило значительное развитие в последние годы. Использование в качестве биологического материала регенерации суставного хряща аутологичных хондроцитов является широко используемым вмешательством для функционального восстановления дефектов суставного хряща. Для типичной двухступенчатой процедуры имплантации аутологичного хряща суставные хондроциты собирают из хрящевой биопсии, взятой из неповрежденного сустава. Несмотря на то что имплантация аутологичного хряща продемонстрировала многообещающие клинические результаты, существует ряд ограничений, связанных с применением суставных хондроцитов человека.

Цель обзора – проанализировать имеющиеся актуальные исследования репаративной регенерации суставного хряща, с изучением иммуногистохимического профиля регенерировавшего хряща при его повреждении, как посттравматическом, так и вследствие дегенеративных заболеваний суставного хряща.

Хондрогенез представляет собой сложный и жестко регулируемый процесс, молекулярные механизмы которого еще не полностью изучены [1, 2]. Во время раннего хондрогенеза клетки-предшественники конденсируются и дифференцируются в хондроциты, синтезируя протеогликаны и коллаген II, IX и XI типов. Этот фенотип стабильно сохраняется в гиалиновом хряще суставов, в то время как дальнейшая дифференциация происходит во время стадии эндохондрального окостенения при развитии и росте костей. Эти созревающие хондроциты пролиферируют и впоследствии становятся гипертрофированными, характеризуясь значительным увеличением метаболической активности. Клетки депонируют большое количество внеклеточного матрикса, в том числе коллагена X типа, который является маркером этой стадии дифференцировки. Гипертрофированные хондроциты начинают производить щелочную фосфатазу (ЩФ), фермент, участвующий в матричной минерализации, являясь маркером поздней стадии терминальной дифференцировки. Минерализованный хрящ затем замещается костными клетками и клетками костного мозга.

Чтобы лучше понять хондрогенез мезенхимальных стволовых клеток (МСК), а также для производства МСК *in vitro* были разработаны различные протоколы. Одним из способов является культивирование клеток в бессывороточной среде, дополненной дексаметазоном и трансформирующим фактором роста. Показано, что культивирование МСК костного мозга в среде, содержащей плеиотрофин, повышает явления гипертрофии хондроцитов и межучной ткани [3]. Хрящевая ткань способна к спонтанному самовосстановлению, без дефекта. Тем не менее в определенных обстоятельствах, когда дефект слишком велик (из-за резекции опухоли, остеомиелита и т. д.) или лежащие в основе патологические состояния пациента нарушают естественное заживление (остеопороз, инфекция, сахарный диабет и курение), требуется внешнее вмешательство [4].

При воспроизведении полнослойного дефекта суставного хряща бедренного сустава полная регенерация выявляется в ограниченных условиях с заполнением недифференцированными клетками в

течение 4 недель с момента создания дефекта [5]. Коллаген 2 типа появляется в течение 7 дней в центре дефектов. К 4-й неделе гиалиноподобный суставной хрящ восстанавливается одновременно с репарацией субхондральной кости. В данном исследовании производилось иммуногистохимическое выявление коллагена II типа. Дефекты были заполнены кровью через 2 дня после операции. На 4-й день веретенообразные недифференцированные клетки в основном заполнили весь дефект. Остеобластическая дифференциация наблюдалась в зонах, примыкающих к периферической субхондральной кости. Через 7 дней веретенообразные недифференцированные клетки присутствовали на поверхности, а многоугольной формы клетки оказались в центре дефекта. Через 2 недели хондроцитоподобные клетки обнаруживались рядом с вновь образованной субхондральной костью. К 4-й неделе толщина хрящевого матрикса восстановилась до уровня, который был аналогичным нормальному неповрежденному суставному хрящу.

В работе T. Karimi с соавт. [6] отмечена зональность в строении суставного хряща – поверхностная, средняя и зона кальцификации, обусловленная различной функцией, выполняемой той или иной зоной. Сочетание таких факторов роста, как трансформирующий фактор роста и костный морфогенетический фактор, способствует пролиферации и соответственно повышенной экспрессии зона-специфических биомаркеров поверхностной зоны суставного хряща, что позволяет предполагать возможность точечной стимуляции того или иного слоя суставного хряща *in vivo*.

Протекция фасциальных и мышечных прогениторных клеток в сторону хондрогенеза происходит при добавлении в культуру клеток костного морфогенетического белка (BMP2 или 4) [7]. При этом имеется значительное превосходство в хондропротективных свойствах BMP2 над BMP4 в культуре мышечных стволовых тканей [8]. С другой стороны, интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли – α значительно подавляют дифференцировку хондрогенных прогениторных клеток [9]. Для индукции МСК костного мозга человека (hMSCs) часто используются хондроиндуктивные биофакторы, такие как инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), дексаметазон в малых дозах [10], трансформирующий фактор роста – β (TGF- β) и костный морфогенетический белок [11, 12].

Мета-анализ обзорных статей, посвященных сравнению двух типов восстановления суставного хряща – клеточной терапии биоинженерных технологий (так называемые «scaffolds»), показал большую эффективность клеточных технологий. Оказалось также, что имплантация мезенхимальных стволовых клеток более эффективна по сравнению с имплантацией аутологичных хондроцитов [13]. Существует разница между хондроцитами и МСК костного мозга при хондрогенной дифференцировке [14]. Культура клеток хондроцитов показала экспрессию SOX-9, сравнимую с МСК с более выраженной ядерной экспрессией. Окрашивание на коллаген продемонстрировало явное превосходство коллагена II типа по сравнению с коллагеном I типа. Этот эффект был выражен в хондроцитах, тогда как окрашивание в МСК костного мозга оказалось менее выраженным. МСК костного мозга при культивировании не достигают такой же степени зрелости, как хондроциты, вне зависимости от добавления факторов роста, например TGF- β . МСК показывают пониженную экспрессию хондрогенных белков матрикса, например коллагена II и агрекана. С другой стороны, МСК костного мозга обуславливают собой более быструю костную трансформацию.

Изучение взаимного влияния костномозговых мезенхимальных клеток на хондроциты в присутствии факторов роста представляет собой перспективную стратегию регенерации хряща. После сокультивирования суставные хондроциты претерпевали морфологический переход от округлой или многоугольной формы в фибробластоподобную, и пролиферация вызывалась одновременно в обоих морфологических типах клеток [15]. Такие эффекты зависели от количества костномозговых МСК.

Об эффективности стромальных клеток по отношению к хондрогенезу имеется множество работ. *In vitro* показано, что скелетные стволовые клетки (SSCs), позитивные в отношении стромального антигена (STRO), эффективнее суставных хондроцитов (HACs) в отношении хондрогенеза [16]. Продемонстрировано, что дифференцировку моноцитов периферической крови в МСК стимулирует гипоксия [17]. Эти МСК являются функционально активными и способными индуцировать восстановление суставного хряща *in vivo*, причем фенотипическая идентичность их МСК подтверждается экспрессией маркеров МСК в 94 %. К тому же происходит потеря маркеров дифференцировки гемопоэтических клеток в 40 % случаев. В качестве источника регенерации суставного хряща могут выступать синовиальная ткань, суставной хрящ [11, 18]. Вместе с тем хондроциты, выделенные из взрослого неповрежденного суставного хряща, не обладают спонтанной пролиферативной активностью, вне зависимости от культивирования в среде с хондротропными препаратами (BMP-2, TGF- β 1, TGF β 3, HMGB-1) [19].

Другими перспективными источниками регенерации суставного хряща являются популяции клеток-предшественников, полученных из костного мозга. Стромальные клетки костного мозга имеют преимущество, обладая высоким потенциалом пролиферативной и дифференцировочной активности, но демонстрируют тенденцию к образованию гипертрофических хондроцитов, которые склонны к формированию костной ткани [1]. Сами хондроциты во время пролиферации и дифференцировки секретируют паратормон, который ингибирует их гипертрофию. Другие источники хондрогенных клеток, такие как жировая ткань, клетки надхрящницы, также показывают потенциал хондрогенности, но эти источники не были изучены, и некоторые из них могут иметь такой же риск гипертрофии, как при использовании костномозговых мезенхимальных клеток. Пока мы не имеем более четкого понимания механизмов, лежащих в основе развития хрящевой ткани и субхондральной костной пластинки, при этом костномозговые стволовые клетки (BMSCs) представляют собой более рациональный выбор для их регенерации [4]. В то же время показана наибольшая продуктивность получения мезенхимальных клеток из сосудисто-стромальной фракции жировой ткани, ее легкодоступность и эффективность ее в хондрогенезе [20].

При восстановлении поврежденных менисков внутрисуставным введением культуры менискальных прогениторных клеток доказана их мезенхимальность с высокой степенью экспрессии биомаркеров CD44, CD90, CD105 и CD166 [21]. При этом в сравнительном анализе хондрогенного потенциала стромальных мезенхимальных клеток, полученных из мениска и костномозговых мезенхимальных стромальных клеток, было показано преобладание в репарации мениска первых над костномозговыми мезенхимальными клетками [22]. Также хондроциты, полученные из суставного остеоартритного хряща, превосходят костномозговые МСК клетки в отношении хондрогенного потенциала [23]. Интересно, что было отмечено и существенное

различие в экспрессии маркеров хондроцитов между хондроцитами, полученными из соседних, визуально различных областей пораженного хряща. При культивировании в присутствии фактора роста фибробластов все образцы клеток из обоих пулов показали высокую степень хондрогенного потенциала.

Суставной хрящ был широко изучен в качестве источника хондрогенеза, но результаты использования аутологичной трансплантации хондроцитов показали ограничения в их способности к пролиферации и дифференцировке в гиалиновый хрящ [18]. Кроме того, синовиальные мезенхимальные клетки обладают большей хондрогенной и адипогенной активностью, нежели костномозговые, однако костномозговые мезенхимальные стволовые клетки имеют больший потенциал в отношении формирования костной ткани [24].

Доставка стволовых стромальных клеток в очаг повреждения сустава может быть (в большинстве случаев) осуществлена двумя путями [25]. В первом случае стволовые клетки в малом количестве извлекают из суставного хряща, инкубируют их в биоинженерных условиях, повышая их количество, затем помещают вместе с трансплантатом в очаг повреждения. Во втором случае доставку стволовых клеток в очаг повреждения осуществляют путем искусственного повреждения суставного хряща и субхондральной костной пластинки, и в данном случае стволовые клетки поступают в очаг повреждения, пролиферируют и дифференцируются из костного мозга.

Предшественники костной, хрящевой, жировой и мышечной ткани, как полагают, происходят от мезенхимальных стволовых клеток, но, несмотря на интенсивные исследования дифференцировки стромальных клеток, ни одна мезенхимальная стволовая клетка или более совершенные тканеспецифические клетки-предшественники не были охарактеризованы достаточно хорошо [26]. Из-за сомнений по поводу достоверности сравнений между различными исследованиями с использованием стромальных клеток из различных тканей Международное общество по клеточной терапии (ISCT) в 2006 г. в общих чертах предложило набор минимальных критериев для идентификации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, предполагая, что клетки должны адгезироваться на пластике, экспрессировать CD105, CD73, CD90 и должны быть лишены экспрессии CD45, CD34, CD14, или CD11b, CD79a, или CD19 и HLA-DR и, наконец, должны быть способны дифференцироваться в остеобласты, адипоциты и хондробласты в пробирке [27]. Следует отметить, что по сравнению протективных хондрогенных свойств BMP 2 и 4 в культуре миогенных клеток классическим поверхностным биомаркером стволовых мезенхимальных клеток является также CD44 [8]. Наряду с вышеописанными классическими маркерами дифференцировки МСК могут быть положительными в экспрессии STRO-1, MSCA-1, CD166, CD44, CD90, CD29, CD54, CD9, CD146 и CD133 [9, 13, 17, 28]. Гистохимический анализ мезенхимальных стволовых клеток, полученных из мышечной ткани, показал, что *in vitro* они могут дифференцироваться в адипогенном, хондрогенном, остеогенном и миогенном направлении [8]. Стволовые клетки, полученные из жировой ткани, экспрессируют мезенхимальные маркеры CD90, CD73, CD44, CD9 и антиген гистосовместимости [28]. Фенотипически МСК экспрессируют ряд маркеров, ни один из которых, к сожалению, не является специфическим для МСК. Принято считать, что МСК взрослых не экспрессируют гемопоэтические маркеры CD45, CD34, CD14 или CD11. Они также не экспрессируют кость

стимулирующие молекулы CD80, CD86, CD40 или молекулы адгезии CD31 (тромбоцитарный), CD18 или CD56, но они могут экспрессировать CD105, CD73, CD44, CD90, CD71, а также молекулы адгезии CD106 (сосудистая молекула клеточной адгезии [VCAM] – 1), CD166 (активированная молекула адгезии лейкоцитов клеток [ALCAM]), межклеточные молекулы адгезии (ICAM) – 1 и CD29 [26]. Однако экспрессия CD44 синовиоцитами также рассматривается как маркер мезенхимальности [11].

Отдельные клетки из взрослого суставного хряща человека, экспрессирующие комбинацию из клеточных поверхностных маркеров CD105 и CD166, являются мультипотентными мезенхимальными линиями клеток-предшественников (МПК) с характеристиками, аналогичными МСК [29]. Зональное распределение и концентрация МПК на единицу объема ткани оказались сопоставимыми между двумя зонами получения прогениторных клеток – из очага остеоартритного повреждения суставного хряща и относительно неизмененного суставного хряща. С другой стороны, на примере точной цитометрии кроличьих хондроцитов показано, что выделенные из кроличьей надкостницы клетки экспрессируют CD44, коллаген I, II, III типов [26].

Изучен характер экспрессии кластеров дифференцировки CD14, CD19, CD34, CD45, CD49d, CD73, CD79a, CD90, CD146. Оказалось, что количественная оценка их пролиферации, метаболическая активность, экспрессия характерных маркеров клеточной поверхности и базовый профиль экспрессии генов демонстрируют существенное сходство между этими двумя популяциями клеток с некоторыми различиями: CD49d в клетках МСК поперечно-полосатой мышечной ткани экспрессируется менее интенсивно, нежели в МСК костного мозга, тогда как CD90 значительно более интенсивно экспрессируются на МСК поперечно-полосатой мышечной ткани [30]. МСК мышечной ткани были способны дифференцироваться в остеобласты, адипоциты, хондроциты, но оказались способными к дифференцировке ограниченной линии, по сравнению с МСК костного мозга. Это говорит о том, что МСК мышечной ткани не могут быть прямой заменой МСК костного мозга.

Показана характеристика маркера CD166 в качестве биомаркера для определения локализации резидентных МПК, пригодных для регенерации суставного хряща с высоким хондрогенным потенциалом [29]. Имеется стойкая и стабильная экспрессия на поверхности стволовых клеток CD144. Предполагается, что CD144 является тканеспецифичным маркером стволовых клеток периодонта [31]. Однако зародышевые ткани периодонта экспрессировали также CD26 и CD44.

Результаты приведенных исследований создают теоретическую базу для внедрения в клинику со-

временных методов лечения дефектов суставного хряща, ассоциированных с травмой или остеоартритом. В последнее время приобретают особую актуальность методы, основанные на биоинженерных технологиях, клеточная терапия, а также методы, основанные на использовании внешних носителей (scaffolds), например матричная аутологичная имплантация хондроцитов (MACI), которые показывают одновременно эффективность в течение 10–20 лет [32]. На сегодняшний день самым эффективным методом лечения повреждений суставного хряща является иницирование костномозговых стволовых клеток путем формирования микронарушения суставного хряща и субхондральной костной пластинки [33]. Обобщая анализ исследований, можно констатировать противоречивость клинической эффективности того или иного метода восстановления суставного хряща, которая зачастую не коррелирует с гистологическим типом сформированной хрящевой ткани. Это диктует актуальность дальнейших исследований в обсуждаемой области [18, 34–39].

Заключение. Чтобы получить более надежные и более воспроизводимые результаты в процедуре восстановления хряща, необходима более общая и подробная информация о процессах формирования и интеграции тканей, включая жизнеспособность тканей и характеристики внеклеточного матрикса. Факторы роста, которые используются в качестве стимуляторов хондрогенеза, должны быть более детально изучены в фундаментальных исследованиях, с учетом уязвимости и неполноценности вновь сформированной ткани по отношению к воспалению и дегенерации.

В настоящее время пристальное внимание обращено к методам визуализации, таким как МРТ, и поискам биомаркеров, которые, с одной стороны, участвуют в репарации суставного хряща, а с другой стороны, помогают в выявлении пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания. Разработки в области биоматериалов, культуры клеток, факторов роста, визуализации и развития перспективных клеточных источников служат хорошим предзнаменованием для будущего хрящевой инженерии.

Еще один нерешенный вопрос относится к типу МСК для использования в клинической практике, принимая во внимание множество источников ткани. На сегодняшний день наибольший интерес представляют мезенхимальные прогениторные клетки, которые добывают из субхондрального костного мозга с помощью микрофрактуры. При изучении репаративной регенерации хряща критически важным является анализ иммуногистохимического профиля регенерированной хрящевой ткани.

Литература/References

1. Fischer J., Dickhut A., Rickert M., Richter W. Human Articular Chondrocytes Secrete Parathyroid Hormone-Related Protein and Inhibit Hypertrophy of Mesenchymal Stem Cells in Coculture During Chondrogenesis. *Arthritis & Rheumatology*. 2010;62(9):2696-706. <https://doi.org/10.1002/art.27565>
2. Saeed H., Ahsan M., Saleem Z., Iqted M., Islam M. [et al.]. Mesenchymal stem cells (MSCs) as skeletal therapeutics—an update. *Journal of Biomedical Science*. 2016;23:41. <https://doi.org/10.1186/s12929-016-0254-3>
3. Boudierlique T., Henault E., Lebouvier A., Frescaline G., Bierling P. [et al.]. Pleiotrophin Commits Human Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells towards Hypertrophy during Chondrogenesis. *PLoS One*. 2014;9(2):e88287. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088287>
4. Fisher J. N., Peretti G. M., Scotti C. Stem Cells for Bone Regeneration: From Cell-Based Therapies to Decellularised Engineered Extracellular Matrices. *Stem*

Cells International. 2016;2016:9352598. <https://doi.org/10.1155/2016/9352598>

5. Anraku Y., Mizuta H., Sei A., Kudo S., Nakamura E. [et al.]. The chondrogenic repair response of undifferentiated mesenchymal cells in rat full-thickness articular cartilage defects. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2008;16(8):961-964. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2007.12.009>
6. Karimi T., Barati D., Karaman O., Moeinzadeh S., Jabbari E. Developmentally Inspired Combined Mechanical and Biochemical Signaling Approach on Zonal Lineage Commitment of Mesenchymal Stem Cells in Articular Cartilage Regeneration. *Integrative Biology (Camb)*. 2015;7(1):112-27. <https://doi.org/10.1039/c4ib00197d>
7. Li G., Zheng B., Meszaros L., Vella J., Usas A. Identification and characterization of chondrogenic progenitor cells in the fascia of postnatal skeletal muscle. *Journal of Molecular Cell Biology*. 2011;3(6):369-77. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjr014>

8. Gao X., Usas A., Lu A., Tang Y., Wang B. [et al.]. BMP2 Is Superior to BMP4 for Promoting Human Muscle-Derived Stem Cell-Mediated Bone Regeneration in a Critical-Sized Calvarial Defect Model. *Cell Transplantation*. 2013;22(12):2393-408. <https://doi.org/10.3727/096368912X658854>
9. Joos H., Wildner A., Hogrefe C., Reichel H., Brenner R. Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor alpha inhibit migration activity of chondrogenic progenitor cells from non-fibrillated osteoarthritic cartilage. *Arthritis Research & Therapy*. 2013;15(5):R119. <https://doi.org/10.1186/ar4299>
10. Kristjánsson B., Honsawek S. Current Perspectives in Mesenchymal Stem Cell Therapies for Osteoarthritis. *Stem Cells International*. 2014;2014:194318. <https://doi.org/10.1155/2014/194318>
11. Rui Y. F., DU L., Wang Y., Wang Y., Lui P. P. [et al.]. Bone morphogenetic protein 2 promotes transforming growth factor β -induced chondrogenesis of human osteoarthritic synovium-derived stem cells. *Chinese Medical Journal*. 2010;123(21):3040-3048.
12. Murphy M., Huey D., Hu J., Athanasios K. TGF- β 1, GDF-5, and BMP-2 stimulation induces chondrogenesis in expanded human articular chondrocytes and marrow-derived stromal cells. *Stem Cells*. 2015;33(3):762-73. <https://doi.org/10.1002/stem.1890>
13. 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 International*. 2016;2016:9201492. <https://doi.org/10.1155/2016/9201492>
14. Bernsteiny P., Stichtz C., Jacoby A., Liebersy C., Mantheyx S. [et al.]. Expression pattern differences between osteoarthritic chondrocytes and mesenchymal stem cells during chondrogenic differentiation. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2010;18(12):1596-1607. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.09.007>
15. Xu L., Wu Y., Xiong Z., Zhou Y., Ye Z. [et al.]. Mesenchymal Stem Cells Reshape and Provoke Proliferation of Articular Chondrocytes by Paracrine Secretion. *Scientific Reports*. 2016;6:32705. <https://doi.org/10.1038/srep32705>
16. Li S., Sengers B., Oreffo R., Tare R. Chondrogenic potential of human articular chondrocytes and skeletal stem cells: A comparative study. *Journal of Biomaterials Applications*. 2015;29(6):824-36. <https://doi.org/10.1177/0885328214548604>
17. Hopper N., Wardale J., Brooks R., Power J., Rushton N. [et al.]. Peripheral Blood Mononuclear Cells Enhance Cartilage Repair in vivo Osteochondral Defect Model. *PLoS One*. 2015;10(8):e0133937. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133937>
18. Van Osch G. J., Brittberg M., Dennis J. E., Bastiaansen-Jenniskens Y. M., Erben R. G. [et al.]. Cartilage repair: past and future – lessons for regenerative medicine. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2009;13(5):792-810. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00789.x>
19. Zinglery C., Carl H., Swoboda B., Krinner S., Hennig F. [et al.]. Limited evidence of chondrocyte outgrowth from adult human articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(1):124-8. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.07.014>
20. Pak J., Lee J. H., Pak N. J., Park K. S., Jeon J. H. [et al.]. Clinical Protocol of Producing Adipose Tissue-Derived Stromal Vascular Fraction for Potential Cartilage Regeneration. *Journal of Visualized Experiments*. 2018;(139). <https://doi.org/10.3791/58363>
21. Shen W., Chen W., Zhu T., Chen L., Hang W. [et al.]. Intra-Articular Injection of Human Meniscus Stem/Progenitor Cells Promotes Meniscus Regeneration and Ameliorates Osteoarthritis Through Stromal Cell-Derived Factor-1/CXCR4-Mediated Homing. *Stem Cells Translational Medicine*. 2014;3(3):387-94. <https://doi.org/10.5966/sctm.2012-0170>
22. Ding Z., Huang H. Mesenchymal stem cells in rabbit meniscus and bone marrow exhibit a similar feature but a heterogeneous multi-differentiation potential: superiority of meniscus as a cell source for meniscus repair. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2015;16:65. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0511-8>
23. Agar G., Blumenstein S., Bar-Ziv Y., Kardosh R., Schriff-Tzadok M. [et al.]. The Chondrogenic Potential of Mesenchymal Cells and Chondrocytes from Osteoarthritic Subjects: A Comparative Analysis. *Cartilage*. 2011;2(1):40-49. <https://doi.org/10.1177/1947603510380899>
24. Ogata Y., Mabuchi Y., Yoshida M., Suto E., Suzuki N. [et al.]. Purified Human Synovium Mesenchymal Stem Cells as a Good Resource for Cartilage Regeneration. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129096. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129096>
25. Wehling N., Palmer G. D., Pilapil C., Liu F., Wells J. W. [et al.]. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor alpha inhibit chondrogenesis by human mesenchymal stem cells through NF-kappaB-dependent pathways. *Arthritis & Rheumatology*. 2009;60(3):801-12. <https://doi.org/10.1002/art.24352>
26. Zohar R., Sodek J., Christopher A. G., McCulloch C. A. Characterization of Stromal Progenitor Cells Enriched by Flow Cytometry. *Blood*. 1997;90(9):3471-81.
27. Augello A., Kurth T., Bari C. Mesenchymal stem cells: a perspective from in vitro cultures to in vivo migration and niches. *European Cells and Materials*. 2010;20:121-133.
28. Hamid A., Idrus R., Saim A., Sathappan S., Chua K. Characterization of human adipose-derived stem cells and expression of chondrogenic genes during induction of cartilage differentiation. *Clinics*. 2012;67(2):99-106.
29. Pretzel D., Linss S., Rochler S., Endres M., Kaps C. [et al.]. Relative percentage and zonal distribution of mesenchymal progenitor cells in human osteoarthritic and normal cartilage. *Arthritis Research & Therapy*. 2011;13(2):R64. <https://doi.org/10.1186/ar3320>
30. Jackson W., Lozito T., Djouad F., Kuhn N., Nesti L. [et al.]. Differentiation and regeneration potential of mesenchymal progenitor cells derived from traumatized muscle tissue. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2011;15(11):2377-88. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01225.x>
31. Xu J., Wang W., Kapila Y., Lotz J., Kapila S. Multiple Differentiation Capacity of STRO-1+ /CD146 + PDL Mesenchymal Progenitor Cells. *Stem Cells and Development*. 2009;18(3):487-96. <https://doi.org/10.1089/scd.2008.0113>
32. Bornes T., Adesida A., Jomha N. Mesenchymal stem cells in the treatment of traumatic articular cartilage defects: a comprehensive review. *Arthritis Research & Therapy*. 2014;16(5):432.
33. Chu C. The Challenge and the Promise of Bone Marrow Cells for Human. *Cartilage Repair Cartilage*. 2015;6(2 Suppl):36S-45S. <https://doi.org/10.1177/1947603515574839>
34. Filardo G., Perdisa F., Roffi A., Marcacci M., Kon E. Stem cells in articular cartilage regeneration. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2016;11:42. <https://doi.org/10.1186/s13018-016-0378-x>
35. Zhong J., Guo B., Xie J., Deng S., Fu N. [et al.]. Crosstalk between adipose-derived stem cells and chondrocytes: when growth factors matter. *Bone Research*. 2016;4:15036. <https://doi.org/10.1038/boneres.2015.36>
36. Akkiraju H., Nohe A. Role of Chondrocytes in Cartilage Formation, Progression of Osteoarthritis and Cartilage Regeneration. *Journal of Developmental Biology*. 2015;3(4):177-192. <https://doi.org/10.3390/jdb3040177>
37. Bernhard J., Vunjak-Novakovic G. Should we use cells, biomaterials, or tissue engineering for cartilage regeneration? *Stem Cell Research & Therapy*. 2016;7:56. <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0314-3>
38. Caldwell K., Wang J. Cell-Based Articular Cartilage Repair: The Link between Development and Regeneration. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(3):351-62. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.11.004>
39. Richardson S., Kalamegam G., Pushparaj P., Matta C., Memic A. [et al.]. Mesenchymal stem cells in regenerative medicine: Focus on articular cartilage and intervertebral disc regeneration. *Methods*. 2016;99:69-80. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2015.09.015>

Сведения об авторах:

Чуков Сергей Залимович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии; тел.: 89624537128; e-mail: chukov@mail.ru

Хуртуев Алим Жагафарович, аспирант кафедры патологической анатомии; тел.: 89282651042; e-mail: dvurxiz@mail.ru

Айрапетов Георгий Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии; тел.: 89624466728; e-mail: airapetovga@yandex.ru