

ПРИМЕНЕНИЕ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ СУСТАВНОГО ХРЯЦА (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ)

APPLICATION OF MULTIPOTENT MESENCHYMAL STEM CELLS FOR STIMULATION OF CARTILAGE REGENERATION

M. Yezhov
I. Yezhov
E. Malyshev
A. Malov
S. Gerasimov

Summary. The article describes the use of MMSC, it is shown that this technique is a promising method in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the joints, which makes it a rational method and conduct extensive clinical studies to improve the results of treatment of patients with articular cartilage defects, determine the best way to use MMSC cell types and clarification of indications for their use.

Keywords: cartilage, bone, regeneration, arthrosis, stem cells, orthopedics.

Ежов Михаил Юрьевич

*Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»
Минздрава России
ezha2000@mail.ru*

Ежов Игорь Юрьевич

*Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»
Минздрава России; ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России*

Малышев Евгений Степанович

*Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»
Минздрава России*

Малов Александр Александрович

*К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»
Минздрава России; ГБУЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко»*

Герасимов Сергей Александрович

*Врач травматолог-ортопед, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»
Минздрава России*

Аннотация. В статье описано применение ММСК, показано, что эта методика является перспективным методом при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов, что позволяет считать его рациональным методом и проводить широкие клинические исследования с целью улучшения результатов лечения пациентов с дефектами суставного хряща, определения наилучшего способа применения ММСК, видов клеток и уточнения показаний к их использованию.

Ключевые слова: хрящ, кость, регенерация, артроз, стволовые клетки, ортопедия.

Введение

Основные современные способы хирургического лечения ограниченных дефектов суставного хряща это способы стимуляции пролиферации мультипотентных мезенхимальных клеток костного мозга (абразивная хондропластика, микрофрактуринг, туннелизация); хирургическая пересадка донорских или аутологичных костно-хрящевых трансплантатов (мозаичная костно-хрящевая аутопластика) и методики имплантации культур клеток, способных к хондрогенезу и его стимуляции (ММСК) [1, 3, 4].

По данным С.В.Петрова (2016) дистракция сустава приводит к стимуляции миграции стволовых клеток в зону дистрагированного сустава, создавая предпосылки для восстановления дефектов суставного хряща.

Использование мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК) для стимуляции регенерации суставного хряща было предложено для лечения хрящевых дефектов суставов на ранних стадиях остеоартроза [2, 6, 7]. ММСК также могут оказывать иммуносупрессивное и противовоспалительное действие [8, 9]. А. I. Caplan et al. [10] отмечают, что эти клетки, полученные из пе-

риваскулярных клеток (перицитов), играют ключевую роль в ответ на повреждение тканей не столько путем дифференцировки, сколько за счет индукции процессов регенерации через секрецию биоактивных молекул [11]. ММСК представляют собой ресурс для клеточной терапии, были изучены возможности их применения при остеоартрозе [8].

Первые исследования ММСК, полученных из костного мозга, были основаны на применении клеток в виде суспензии (BMSCs) или в качестве концентрата (BMC) [8]. Кроме того, ведутся исследования по применению стволовых клеток, полученных из периферической крови (PBSC), жировой (ADSCs) и синовиальной ткани (SDSCs) [12, 13]. На доклинической стадии исследуются клетки, полученные из тканей плода [14].

Предполагается, что пуповинная кровь может содержать мультипотентные стволовые клетки, которые могут дифференцироваться в хондрогенном, остеогенном и адипогенном направлениях (14). В связи с этим использование стволовых клеток является перспективным методом восстановления дефектов суставного хряща.

Было отмечено, что хотя возможна направленная хондробластная дифференцировка клеток, полученных из жировой ткани и синовиальной оболочки, после перемещения клеток в область дефекта хряща, они теряют фенотип и способность продуцировать коллаген II типа и гиалинспецифические маркеры [15].

Стромальные клетки костного мозга имеют свойства полипотентности и под воздействием окружения зоны хрящевого дефекта могут дифференцироваться в направлении хондробластов и остеобластов [16]. Имплантация этих клеток позволяет выполнить одноэтапное замещение дефекта суставной поверхности клеточным трансплантатом [17]. Для обеспечения нужной концентрации клеток в области дефекта предложен способ хондропластики с использованием СККМ меченых наноферритиками и направленного магнитного поля [18]. Известны способы пункционного введения этих клеток после предварительной туннелизации дна дефекта, однако отрицательной стороной методики является беспорядочное распространение клеток по всех суставной полости и формирование рубцов в области введения [18]. Кроме того, при пункционном введении не удастся достичь равномерности распределения клеточной культуры в области дефекта [3].

Культивирование клеточной культуры СККМ в отличие от культивирования аутохондроцитов может быть выполнено без дополнительной травмы сустава, сами стромальные клетки костного мозга обладают более высоким регенераторным и пролиферативным потенци-

алом по сравнению с хондроцитами, что позволяет надеяться на хорошие долгосрочные результаты лечения локальных повреждений суставного хряща, восстановленных с помощью этих методик. Наилучшие результаты лечения показывает применение стволовых клеток костного мозга на твердых носителях [19].

На сегодняшний день, несмотря на многочисленные исследования, ряд вопросов по выявлению показаний и способов применения ММСК остаются нерешенными [12, 21].

BMSCs

Культивированные BMSCs и BMC различаются по составу, так как костный мозг содержит разнородные клетки крови на разных стадиях дифференцировки [5, 22]. Они включают в себя эритроциты, тромбоциты и ядро-содержащие клетки, небольшая часть которых содержит MSCs, которые могут быть выделены путем роста культуры [23, 26]. Отмечено, что BMC могут оказывать положительное влияние на регенерацию ткани [24].

Исследователями было показано, что одна внутрисуставная инъекция аутологичных культивированных BMSCs приводит к улучшению клинических показателей при остеоартрозе в ближайшие сроки [23–29]. Эти результаты были подтверждены L. Orozco et al., которые отметили клиническое улучшение состояния коленного сустава в течение первых 12 месяцев после процедуры [29].

Кроме случаев остеоартроза, однократную внутрисуставную инъекцию выполняли у пациентов после частичной резекции мениска. Было показано улучшение клинических показателей, признаки увеличения объема мениска в течение 24 месяцев по данным MPT [29]. Преимущества однократной внутрисуставной инъекции BMSCs, по сравнению с введением гиалуриновой кислоты были отмечены в исследованиях A. Vega et al. [32].

В случае применения BMSCs на фибриновом клее A.M. Naalem et al. [33], наблюдали полное заполнение дефекта суставного хряща. После имплантации культивированных BMSCs на гидроксипатитно-керамической матрице N. Adachi et al. [31] отмечали явления регенерации хрящевой и костной тканей. Клетки на коллагеновой мембране с положительными результатами в двух случаях посттравматического гонартроза использовали C. Kasemkijwattana et al. [34]. Их положительные результаты были подтверждены исследованиями R. Kuroda et al. [35], которые наблюдали формирование гиалиноподобного хряща у пациентов с посттравматическим гонартрозом при гистологической оценке через 12 месяцев. Аналогичную технологию использовали Wakitani et

al. с положительными результатами при пателлофеморальных поражениях [36].

При артрозе голеностопного сустава BMSCs на коллагеновой матрице при оценке отдаленных результатов через 2 года осложнений не наблюдали, было отмечено улучшение клинических показателей [37].

ВМС

Инъекции ВМС после артроскопического дебридмента при гонартрозе показали лучшие результаты по сравнению с результатами дебридмента без применения ВМС [38]. При костно-хрящевых повреждениях таранной кости были показаны клинические улучшения, подтвержденные МРТ, в течение 24 месяцев после имплантации ВМС с коллагеновым порошком [39]. Более низкие результаты лечения были у пациентов с длительным анамнезом заболевания. Тем не менее, было отмечено замедление дегенеративно-дистрофических явлений в голеностопном суставе в сроки наблюдений до 2 лет [40]. Другие исследователи также отмечают постепенное ухудшение состояния сустава в сроки наблюдения до 72 месяцев после имплантации ВМС [42]. Более высокие результаты наблюдали при назначении электромагнитной стимуляции после применения ВМС на коллагеновой мембране при дегенеративно-дистрофических поражениях таранной кости в сроки наблюдения до 12 месяцев [41].

Применение ВМС на коллагеновой мембране также исследовали при гонартрозе с оценкой результатов по клиническим показателям, МРТ и гистологическому исследованию [40], в том числе в случаях больших пателлофеморальных дефектов с формированием гиалинового хряща [43–45].

ADSCs (мезенхимальные стволовые клетки, полученные из жировой ткани)

Отмечено, что ADSCs имеют более низкий хондрогенный потенциал по сравнению с BMSCs [46]. Тем не менее, они могут быть получены после выполнения липосакции, что обеспечивает их доступность, в связи с чем, их клиническое применение увеличивается [12]. Предпочтение при их применении отдается методу выделения стромальной сосудистой фракции, гетерогенной популяции клеток, из преадипоцитов и иммунных клеток. В то время как применение культивированных клеток ограничено [47]. Культивируемые ADSCs применяются в различных дозах и проведенные исследования не показали возможных осложнений. Клинический анализ подтвердил улучшение через 6 месяцев после введения культивируемых ADSCs в высокой дозировке [48].

После однократной внутрисуставной инъекции клеток стромальной сосудистой фракции с гиалуроновой кислотой были получены положительные ближайшие результаты (3 месяца) с клиническим улучшением у больных с гонартрозом и с поражением иных суставов [49, 50]. Количество инъецированных клеток коррелирует с клиническими данными. При выраженных изменениях в суставе процедура показала более низкий результат. При применении подкожного жира у больных с гонартрозом у пожилых пациентов после артроскопии и инъекции PRP клеток стромальной сосудистой фракции [51] клиническое улучшение было получено в сроки наблюдения до 24 месяцев. Кроме того, инъекции клеток стромальной сосудистой фракции значительно улучшили результаты лечения после выполнения высокой остеотомии большеберцовой кости варусной деформации коленного сустава [52].

Были отмечены худшие результаты при однократном введении клеток стромальной сосудистой фракции у пациентов, страдающих ожирением, с выраженными дегенеративно-дистрофическими явлениями в сроки наблюдения от 3 до 12 месяцев [53].

Инъекции клеток стромальной сосудистой фракции после стимуляции мозга при артрозе голеностопного сустава и асептическом некрозе таранной кости [54] обеспечивают хорошие клинические результаты по сравнению хирургическим лечением без применения ADSCs. Результаты были достоверно выше у молодых пациентов с меньшей выраженностью дегенеративно-дистрофических явлений.

Значительное клиническое улучшение в сроки до 2 лет после свободной имплантации клеток стромальной сосудистой фракции при очаговых хрящевых дефектах коленного сустава наблюдали Y. G. Koh et al. [55]. Применение фибринового клея позволило повысить качество формируемой ткани и результаты лечения [56]. Хорошие и отличные результаты были отмечены у 75% пациентов в сроки наблюдения до 2 лет [57]. К снижению эффективности процедуры приводили значительный размер дефекта, повышенный индекс массы тела и пожилой возраст.

Хирургическая имплантация по сравнению с инъекционной техникой показало лучшие результаты при обследовании через 12 месяцев после лечения [58].

PBSC (стволовые клетки, полученные из периферической крови)

Аутологичные PBSC, полученные за счет роста культуры из венозной крови, были использованы при гонартрозе в сочетании с субхондральной туннелизацией

в виде послеоперационных внутрисуставных инъекций с гиалуроновой кислотой. При этом отмечали положительные результаты по данным гистологического исследования. Осложнений не наблюдали.

При хирургической имплантации PBSC [51] на коллагеновой мембране хорошие результаты лечения отмечены в сроки наблюдения до 6 лет. В сроки до 7,5 лет получены положительные результаты при дефектах суставного хряща латерального мыщелка бедренной кости после артроскопической обработки надколенника с применением PBSC покрытых надкостницей [52].

SDSCs

(мезенхимальные стволовые клетки, полученные из синовиальной ткани)

Перспективным источником стволовых клеток для стимуляции регенерации хрящевой ткани являются SDSCs, в связи с максимальной хондрогенной активностью и низким остеогенным потенциалом [40]. Свободная имплантация SDSCs в изолированные дефекты хряща коленного сустава приводит к формированию гиалинового хряща, что подтверждено гистологическим исследованием [53].

Было отмечено, что при дегенеративно-дистрофических поражениях коленного сустава лучшие результаты получены с применением PBSC по сравнению с BMC на коллагеновой мембране в сроки наблюдения до 5 лет [54]

Заключение

Применение ММСК для лечения повреждений суставного хряща значительно увеличилось в последние годы. Для лечения поражений суставного хряща используются различные источники стволовых клеток. Наибольшее количество исследований сосредоточено на лечении коленного и голеностопного сустава. Чаще всего используются клетки, полученные из костного мозга и жировой ткани. ММСК применяются либо после роста культуры либо концентрации клеток. Клетки, полученные из костного мозга, применяются после роста или концентрации, в то время как PBSC и SDSCs применяются только за счет роста *in vitro* из-за их низкого количества. Введение ММСК осуществляется либо хирургическим путем, либо путем внутрисуставных инъекций. Несмотря

на многочисленные исследования, многие вопросы применения ММСК для лечения дефектов хряща остаются нерешенными.

Выводы

На сегодняшний день нет доказательств того, что применение ММСК совместно с добавлением тромбоцитарного фактора роста повышает эффективность проводимого лечения. В связи с чем представляется перспективным подобное исследование для выяснения роли PRP в регенерации хрящевой ткани [13]. Эффективность использования MSCs в клинических условиях была подтверждена клинически и по данным МРТ. Однако гистологическое исследование дает противоречивые результаты. Тем не менее, осложнений при их применении отмечено не было [13].

Культивируемые клетки преимущественно применяются в виде внутрисуставных инъекций. Для клеточных концентратов предпочтение отдается хирургической имплантации. Противоречивые доклинические и клинические данные, а также законодательные, этические и экономические факторы [8] не позволяют доказать преимущество того или иного метода. При применении BMC и клеток стромальной сосудистой фракции методом хирургической имплантации показано, что использование матриц повышает результаты лечения [7, 43, 56].

Оптимальная доза клеток для введения также не определена, исследования дают противоречивые результаты [30, 48].

Не определены наилучшие источники клеток для лечения хрящевых дефектов. Представляется актуальным проведение исследований при лечении мелких суставов, в связи с тем, что большинство исследований сосредоточено на лечении крупных суставов.

Таким образом, применение ММСК является перспективным методом при дегенеративно-дистрофических заболеваниях суставов, что позволяет считать его рациональным методом и проводить широкие клинические исследования с целью улучшения результатов лечения пациентов с дефектами суставного хряща, определения наилучшего способа применения ММСК, видов клеток и уточнения показаний к их использованию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брянская А. И. Сравнительная оценка хирургических методов лечения пациентов с локальными глубокими дефектами суставной поверхности мыщелков бедренной кости. — автореф. ... к.м.н. С.-Пб., 2011.
2. Куляба Т. А., Корнилов Н. Н., Тихилов Р. М., Брянская А. И., Горностаев В. С., Деев Р. В. Лечение дефектов хряща коленного сустава с использованием стволовых клеток и мембраны Chondro-Gide // Сборник тезисов VIII конгресса РАО. — 2009. — С. 61.

3. Тихилов Р. М., Брянская А. И., Куляба Т. А., Корнилов Н. Н., Горностаев В. С. Хирургические способы лечения локальных полнослойных дефектов хряща мыщелков бедренной кости // Материалы съезда травматологов и ортопедов РФ. — Саратов. — 2010. — Т. II, С. 537–538.
4. Миронов, С. П. Использование аутологичных хондроцитов для восстановления поврежденного суставного хряща / С. П. Миронов и др. // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. 2008. — № 4. -С. 84–91.
5. Омеляненко, И. П. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия) / И. П. Омеляненко, Л. И. Слуцкий. М., 2011 — Т. II. — 380 с.
6. Kulyaba T. A., Kornilov N. N., Deev R. V., Gornostaev V. S., Branskaya A. I., Borzo I. J., Cupcina N. V., Pinaev G. P. The characteristic of mesenchymal stromal cells culture derived from knee fat pad // Osteoarthritis and Cartilage. — Vol. 17 — Suppl.1, 2009 — P. 265.
7. Kon E, Filardo G, Roffi A, Andriolo L, Marcacci M. New trends for knee cartilage regeneration: from cell-free scaffolds to mesenchymal stem cells. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2012;5:236–43.
8. Filardo G, Madry H, Jelic M, Roffi A, Cucchiari M, Kon E. Mesenchymal stem cells for the treatment of cartilage lesions: from preclinical findings to clinical application in orthopaedics. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013;21:1717–29.
9. Manfredini C, Maumus M, Gabusi E, Piacentini A, Filardo G, Peyrafitte JA, Jorgensen C, Bourin P, Fleury-Cappellesso S, Facchini A, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells exert antiinflammatory effects on chondrocytes and synoviocytes from osteoarthritis patients through prostaglandin E2. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1271–81.
10. Caplan AI. All MSCs are pericytes? *Cell Stem Cell.* 2008;3:229–30.
11. Caplan AI. New era of cell-based orthopedic therapies. *Tissue Eng Part B Rev.* 2009;15:195–200.
12. Perdisa F, Gostynska N, Roffi A, Filardo G, Marcacci M, Kon E. Adipose-derived mesenchymal stem cells for the treatment of articular cartilage: a systematic review on preclinical and clinical evidence. *Stem Cells Int.* 2015;2015:597652.
13. Ahmed TA, Hincke MT. Mesenchymal stem cell-based tissue engineering strategies for repair of articular cartilage. *Histol Histopathol.* 2014;29:669–89.
14. Berg L, Koch T, Heerkens T, Bessonov K, Thomsen P, Betts D. Chondrogenic potential of mesenchymal stromal cells derived from equine bone marrow and umbilical cord blood. *Vet Comp Orthop Traumatol.* 2009;22:363–70.
15. Filardo G., Perdisa F., Roffi A. et al. Stem cells in articular cartilage regeneration // *J Orthop Surg Res.* 2016; 11: 42
16. Kotobuki N, Hirose M, Takakura Y, Ohgushi H. Cultured autologous human cells for hard tissue regeneration: preparation and characterization of mesenchymal stem cells from bone marrow. *Artif Organs.* 2004;28:33–9.
17. Sensebe L, Krampera M, Schrezenmeier H, Bourin P, Giordano R. Mesenchymal stem cells for clinical application. *Vox Sang.* 2010;98:93–107.
18. Indrawattana N, Chen G, Tadokoro M, Shann LH, Ohgushi H, Tateishi T, Tanaka J, Bunyaratvej A. Growth factor combination for chondrogenic induction from human mesenchymal stem cell. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;320:914–9.
19. Centeno CJ, Busse D, Kisiday J, Keohan C, Freeman M, Karli D. Increased knee cartilage volume in degenerative joint disease using percutaneously implanted, autologous mesenchymal stem cells. *Pain Physician.* 2008;11:343–53.
20. Davatchi F, Abdollahi BS, Mohyeddin M, Shahram F, Nikbin B. Mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis. Preliminary report of four patients. *Int J Rheum Dis.* 2011;14:211–5.
21. Emadedin M, Aghdami N, Taghiyar L, Fazeli R, Moghadasali R, Jahangir S, Farjad R, Baghaban Eslaminejad M. Intra-articular injection of autologous mesenchymal stem cells in six patients with knee osteoarthritis. *Arch Iran Med.* 2012;15:422–8.
22. Rich S, Munar A, Soler Romagosa F, Peirau X, Huguet M, Alberca M, Sánchez A, García Sancho J, Orozco L. Treatment of knee osteoarthritis with autologous expanded bone marrow mesenchymal stem cells: 50 cases clinical and MRI results at one year follow-up. *J Stem Cell Res Ther.* 2015;5:7.
23. Orozco L, Munar A, Soler R, Alberca M, Soler F, Huguet M, Sentis J, Sanchez A, Garcia-Sancho J. Treatment of knee osteoarthritis with autologous mesenchymal stem cells: two-year follow-up results. *Transplantation.* 2014;97:66–8.
24. Vangsness CT, Jr, Farr J, 2nd, Boyd J, Dellaero DT, Mills CR, LeRoux-Williams M. Adult human mesenchymal stem cells delivered via intra-articular injection to the knee following partial medial meniscectomy: a randomized, double-blind, controlled study. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96:90–8.
25. Adachi N, Ochi M, Deie M, Ito Y. Transplant of mesenchymal stem cells and hydroxyapatite ceramics to treat severe osteochondral damage after septic arthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2005;32:1615–8.
26. Vega A, Martin-Ferrero MA, Del Canto F, Alberca M, Garcia V, Munar A, Orozco L, Soler R, Fuertes JJ, Huguet M, et al. Treatment of knee osteoarthritis with allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells: a randomized controlled trial. *Transplantation.* 2015;99:1681–90.
27. Haleem AM, Singergy AA, Sabry D, Atta HM, Rashed LA, Chu CR, El Shewy MT, Azzam A, Abdel Aziz MT. The clinical use of human culture-expanded autologous bone marrow mesenchymal stem cells transplanted on platelet-rich fibrin glue in the treatment of articular cartilage defects: a pilot study and preliminary results. *Cartilage.* 2010;1:253–61.
28. Kasemkijwattana C, Hongeng S, Kesprayura S, Rungsinaporn V, Chaipinyo K, Chansiri K. Autologous bone marrow mesenchymal stem cells implantation for cartilage defects: two cases report. *J Med Assoc Thai.* 2011;94:395–400.
29. Kuroda R, Ishida K, Matsumoto T, Akisue T, Fujioka H, Mizuno K, Ohgushi H, Wakitani S, Kurosaka M. Treatment of a full-thickness articular cartilage defect in the femoral condyle of an athlete with autologous bone-marrow stromal cells. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007;15:226–31.
30. Wakitani S, Nawata M, Tensho K, Okabe T, Machida H, Ohgushi H. Repair of articular cartilage defects in the patello-femoral joint with autologous bone marrow mesenchymal cell transplantation: three case reports involving nine defects in five knees. *J Tissue Eng Regen Med.* 2007;1:74–9.
31. Richter M, Zech S. Matrix-associated stem cell transplantation (MAST) in chondral defects of foot and ankle is effective. *Foot Ankle Surg.* 2013;19:84–90.
32. Varma HS, Dadarya B, Vidyarthi A. The new avenues in the management of osteo-arthritis of knee — stem cells. *J Indian Med Assoc.* 2010;108:583–5.
33. Giannini S, Buda R, Vannini F, Cavallo M, Grigolo B. One-step bone marrow-derived cell transplantation in talar osteochondral lesions. *Clin Orthop Relat Res.* 2009;467:3307–20.

34. Buda R, Castagnini F, Cavallo M, Ramponi L, Vannini F, Giannini S. "One-step" bone marrow-derived cells transplantation and joint debridement for osteochondral lesions of the talus in ankle osteoarthritis: clinical and radiological outcomes at 36 months. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015.
35. Cadossi M, Buda RE, Ramponi L, Sambri A, Natali S, Giannini S. Bone marrow-derived cells and biophysical stimulation for talar osteochondral lesions: a randomized controlled study. *Foot Ankle Int.* 2014;35:981–7.
36. Buda R, Vannini F, Cavallo M, Baldassarri M, Luciani D, Mazzotti A, Pungetti C, Olivieri A, Giannini S. One-step arthroscopic technique for the treatment of osteochondral lesions of the knee with bone-marrow-derived cells: three years results. *Musculoskelet Surg.* 2013;97:145–51.
37. Gigante A, Calcagno S, Cecconi S, Ramazzotti D, Manzotti S, Enea D. Use of collagen scaffold and autologous bone marrow concentrate as a one-step cartilage repair in the knee: histological results of second-look biopsies at 1 year follow-up. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011;24:69–72.
38. Gobbi A, Karnatzikos G, Sankineani SR. One-step surgery with multipotent stem cells for the treatment of large full-thickness chondral defects of the knee. *Am J Sports Med.* 2014;42:648–57.
39. Skowronski J, Skowronski R, Rutka M. Large cartilage lesions of the knee treated with bone marrow concentrate and collagen membrane — results. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2013;15:69–76.
40. Koga H, Muneta T, Nagase T, Nimura A, Ju YJ, Mochizuki T, Sekiya I. Comparison of mesenchymal tissues-derived stem cells for in vivo chondrogenesis: suitable conditions for cell therapy of cartilage defects in rabbit. *Cell Tissue Res.* 2008;333:207–15.
41. Jang Y, Koh YG, Choi YJ, Kim SH, Yoon DS, Lee M, Lee JW. Characterization of adipose tissue-derived stromal vascular fraction for clinical application to cartilage regeneration. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2015;51:142–50.
42. Jo CH, Lee YG, Shin WH, Kim H, Chai JW, Jeong EC, Kim JE, Shim H, Shin JS, Shin IS, et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a proof-of-concept clinical trial. *Stem Cells.* 2014;32:1254–66.
43. Pak J, Chang JJ, Lee JH, Lee SH. Safety reporting on implantation of autologous adipose tissue-derived stem cells with platelet-rich plasma into human articular joints. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:337.
44. Bui K, Duong T, Nguyen N, Nguyen T, Le V, Thanh Mai V, Lu-Chinh Phan N, Le Minh D, Ngoc N, Van Pham P. Symptomatic knee osteoarthritis treatment using autologous adipose derived stem cells and platelet-rich plasma: a clinical study. *Biomedical Research and Therapy.* 2014;1:02–8.
45. Koh YG, Choi YJ, Kwon SK, Kim YS, Yeo JE. Clinical results and second-look arthroscopic findings after treatment with adipose-derived stem cells for knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;23:1308–16.
46. Koh YG, Kwon OR, Kim YS, Choi YJ. Comparative outcomes of open-wedge high tibial osteotomy with platelet-rich plasma alone or in combination with mesenchymal stem cell treatment: a prospective study. *Arthroscopy.* 2014;30:1453–60.
47. Michalek J, Moster R, Lukac L, Proefrock K, Petrasovic M, Rybar J, et al. Autologous adipose tissue-derived stromal vascular fraction cells application in patients with osteoarthritis. *Cell Transplant.* 2015.
48. Kim YS, Park EH, Kim YC, Koh YG. Clinical outcomes of mesenchymal stem cell injection with arthroscopic treatment in older patients with osteochondral lesions of the talus. *Am J Sports Med.* 2013;41:1090–9.
49. Koh YG, Choi YJ, Kwon OR, Kim YS. Second-look arthroscopic evaluation of cartilage lesions after mesenchymal stem cell implantation in osteoarthritic knees. *Am J Sports Med.* 2014;42:1628–37.
50. Kim YS, Choi YJ, Suh DS, Heo DB, Kim YI, Ryu JS, Koh YG. Mesenchymal stem cell implantation in osteoarthritic knees: is fibrin glue effective as a scaffold? *Am J Sports Med.* 2015;43:176–85.
51. Kim YS, Choi YJ, Koh YG. Mesenchymal stem cell implantation in knee osteoarthritis: an assessment of the factors influencing clinical outcomes. *Am J Sports Med.* 2015;43:2293–301.
52. Kim YS, Kwon OR, Choi YJ, Suh DS, Heo DB, Koh YG. Comparative matched-pair analysis of the injection versus implantation of mesenchymal stem cells for knee osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2015;43:2738–46.
53. Saw KY, Anz A, Merican S, Tay YG, Ragavanaidu K, Jee CS, McGuire DA. Articular cartilage regeneration with autologous peripheral blood progenitor cells and hyaluronic acid after arthroscopic subchondral drilling: a report of 5 cases with histology. *Arthroscopy.* 2011;27:493–506.
54. Turajane T, Chaweewannakorn U, Larbpaiboonpong V, Aojanepong J, Thitiset T, Honsawek S, Fongsarun J, Papadopoulos KI. Combination of intra-articular autologous activated peripheral blood stem cells with growth factor addition/ preservation and hyaluronic acid in conjunction with arthroscopic microdrilling mesenchymal cell stimulation Improves quality of life and regenerates articular cartilage in early osteoarthritic knee disease. *J Med Assoc Thai.* 2013;96:580–8.
55. Fu WL, Ao YF, Ke XY, Zheng ZZ, Gong X, Jiang D, Yu JK. Repair of large full-thickness cartilage defect by activating endogenous peripheral blood stem cells and autologous periosteum flap transplantation combined with patellofemoral realignment. *Knee.* 2014;21:609–12.
56. Skowronski J, Skowronski R, Rutka M. Cartilage lesions of the knee treated with blood mesenchymal stem cells — results. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2012;14:569–77.
57. Sekiya I, Muneta T, Horie M, Koga H. Arthroscopic transplantation of synovial stem cells improves clinical outcomes in knees with cartilage defects. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473:2316–26.
58. Skowronski J, Rutka M. Osteochondral lesions of the knee reconstructed with mesenchymal stem cells — results. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2013;15:195–204.

© Герасимов Сергей Александрович (ezh2000@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»