

Астана медицина университеті» КеАҚ

Тоқтаров Түсіпхан Абдығалыұлы

**«Тізе буынының жергілікті ақауларын емдеуде гепарин-
конъюгацияланған фибринді гидрогельді қолданудың тиімділігін бағалау»**

тақырыбындағы диссертациялық жұмысының

АННОТАЦИЯСЫ

Мамандығы: 8D10102 – Медицина

Орындаушы: Тоқтаров Түсіпхан Абдығалыұлы

Ғылыми жетекшісі

медицина ғылымдарының докторы,

М.Т. Абильмажинов

медицина ғылымдарының кандидаты,

Е.К. Раймағамбетов

Шетелдік ғылыми кеңесші

Медицина ғылымдарының докторы,

профессор Mahmut Nedim Doral

Қазақстан Республикасы

Астана 2026

Тақырыптың өзектілігі.

Остеоартроз тірек-қимыл аппаратының ең кең таралған созылмалы дегенеративті-дистрофиялық ауруларының бірі болып табылады және бүкіл әлемде маңызды медициналық-әлеуметтік мәселе болып саналады. Соңғы онжылдықтарда остеоартрозбен сырқаттанушылықтың тұрақты өсуі байқалады, бұл халықтың өмір сүру ұзақтығының артуымен, қоғамның қартаюымен, семіздік пен гиподинамияның таралуының ұлғаюымен, сондай-ақ өмір салты мен еңбек қызметінің өзгеруіне байланысты буындарға түсетін жүктеменің артуымен түсіндіріледі [1].

Сонымен қатар остеоартроз жас адамдар арасында да кездеседі. 25–49 жас аралығындағы топта аурудың таралуы 100 000 тұрғынға шаққанда 2983,5 жағдайды құрайды. Жас ұлғайған сайын бұл көрсеткіш заңды түрде өсіп, 50–69 жас тобында 100 000 тұрғынға шаққанда 23 237,2 жағдайға дейін, ал 70 жастан асқан адамдар арасында 38 418,9 жағдайға дейін жетеді, бұл осы популяцияның үштен бірінен астамының зақымдануын білдіреді [2].

Остеоартроз құрылымында тізе буынының зақымдануы (гонартроз) ерекше орын алады және аурудың ең жиі кездесетін локализацияларының бірі болып табылады. Эпидемиологиялық зерттеулердің деректеріне сәйкес, симптоматикалық тізе буыны остеоартрозының таралуы ересек тұрғындар арасында шамамен 16% құрайды және 40 жастан асқан адамдар арасында 22–23%-ға дейін жетеді [2]. Тізе буыны айтарлықтай биомеханикалық жүктемелерге ұшырайды, бұл анатомиялық ерекшеліктермен, аяқ осінің бұзылыстарымен, бұрынғы жарақаттармен және метаболикалық факторлармен қатар, оны буын шеміршегінің дегенеративті өзгерістеріне ерекше осал етеді [3].

Тізе буыны артрозымен ауыратын науқастар тірек-қимыл аппараты ауруларымен байланысты тұрақты еңбекке қабілеттілігін жоғалтқан адамдардың шамамен үштен бірін құрайды. Осыған байланысты тізе буынының дегенеративті-дистрофиялық аурулары медициналық қана емес, сонымен қатар айқын әлеуметтік-экономикалық маңызға ие болып, бүкіл әлемдегі денсаулық сақтау және әлеуметтік қамтамасыз ету жүйелеріне елеулі жүктеме түсіреді [4–7].

Бұл патологияны емдеуде айтарлықтай жетістіктерге қол жеткізілгеніне қарамастан, тізе буыны шеміршегінің ауқымды және терең дефектілерін қалпына келтіру қазіргі травматология мен ортопедияның ең күрделі әрі толық шешілмеген мәселелерінің бірі болып қала береді [8,9].

Сонымен қатар гонартроздың ерте сатыларында аурудың дамуы мен үдеуінің негізгі морфологиялық субстраты буын шеміршегінің жергілікті зақымданулары екені анықталған. Уақтылы ем жүргізілмеген жағдайда мұндай зақымданулар көлемі мен тереңдігі бойынша ұлғайып, буында диффузды дегенеративті-дистрофиялық өзгерістердің дамуына алып келеді.

Осылайша, буын шеміршегінің жергілікті зақымдануларын, әсіресе субхондралды сүйектің зақымдануымен қатар жүретін жағдайларды, қазіргі регенеративті және реконструктивті әдістерді қолдануды талап ететін клиникалық маңызды патология түрі ретінде қарастыру қажет.

Мұндай зақымданулардың ең типтік көріністерінің бірі — остеохондралды дефектілер. Қан тамырларының болмауы шеміршек тінінің жасушалық регенерациясын іс жүзінде мүмкін емес етеді. Сүйек кемігімен байланысатын терең остеохондралды зақымданулар кезінде дефект аймағына сүйек кемігінен мезенхималық дің жасушаларының (МДЖ) миграциясы жүреді, олар регенерация үшін жасушалық көз бола алады. Алайда көп жағдайда зақымдалған шеміршек қалпына келген жағдайда да, архитектурасы, матрикс құрамы және механикалық қасиеттері бойынша айтарлықтай ерекшеленетін фиброзды шеміршек тіні түзіледі [10].

Тізе буыны шеміршегінің жергілікті дефектілерін медикаментозды емдеу негізінен ауырсыну синдромын азайтуға, қабыну реакцияларының айқындылығын төмендетуге және буынның функционалдық жағдайын жақсартуға бағытталған. Қазіргі фармакологиялық препараттар аурудың ағымына дәлелденген модификациялық әсер көрсетпейді және зақымданған шеміршек тінін қалпына келтірмейді, бұл олардың осы патологияны емдеудегі мүмкіндіктерін айтарлықтай шектейді [11, 12].

Физиотерапия және реабилитациялық шараларды қамтитын консервативті емдеу әдістері тізе буынының сүйек-шеміршек дефектілерін емдеудің бірінші желісі болып табылады. Алайда бұл тәсілдер негізінен ауырсынуды азайтуға және буын функциясын жақсартуға бағытталған және зақымданған шеміршек құрылымын қалпына келтіре алмайды. Осыған байланысты шеміршектің құрылымдық зақымдануларында хирургиялық және регенеративті емдеу әдістерінің маңызы арта түсуде [4, 8–10].

Қазіргі уақытта остеохондралды дефектілерді емдеу үшін шеміршек тінінің регенерациясын ынталандыруға бағытталған әртүрлі хирургиялық әдістер қолданылады. Олардың ішінде сүйек кемігін стимуляциялау әдістері кең таралған: буын бетінде микроперфорациялар жасау, абразивті хондропластика және мозаикалық остеохондралды трансплантация. Бұл әдістер сүйек кемігінің мезенхималық жасушаларын мобилизациялау және дефект аймағында регенерат қалыптастыру арқылы репаративті процестерді белсендіруге бағытталған.

Алайда клиникалық тәжірибе мен ұзақ мерзімді бақылаулар көрсеткендей, бұл әдістер әрдайым нативті буын шеміршегін толық әрі тұрақты қалпына келтіруге мүмкіндік бермейді, себебі көп жағдайда биомеханикалық қасиеттері шектеулі фиброзды шеміршек регенераты түзіледі [13].

Хирургиялық әдістермен қатар, кейбір елдерде шеміршек дефектілерін қалпына келтіру үшін аутологиялық хондроциттерді трансплантациялау арқылы жасушалық технологиялар қолданылады [14,15]. Бұл әдіс шеміршек регенерациясын жақсартатынына қарамастан, оның бірқатар кемшіліктері бар: сау шеміршек аймағынан трансплантат алу кезінде қосымша жарақаттану, хондроциттердің жеткілікті санын алу мен олардың культурада көбейтілуінің күрделілігі, сондай-ақ қалпына келудің толық болмауы [16].

Соңғы жылдары жасушалық элементтерді, биоматериалды матрикстерді және биологиялық белсенді факторларды біріктіретін тіндік инженерия тәсілдеріне ерекше назар аударылуда, себебі бұл әдістер шеміршек пен

субхондралды сүйек тіндерінің регенерациясы үшін қолайлы жағдай жасауға мүмкіндік береді.

Қазіргі уақытта буындардың терең остеохондралды дефектілерін регенерациялауда үлкен үміт тіндік инженерия әдістерімен байланысты. Бұл тәсілдер зақымданған буындардың құрылымдық-функционалдық қасиеттерін қалпына келтіру үшін дің жасушаларын, өсу факторларын және табиғи биополимерлерді немесе скаффолдтарды қолдануға негізделген [17].

Шеміршек тінінің инженериясы үшін перспективалы жасушалық компоненттердің бірі — мезенхималық дің жасушалары. Олар іс жүзінде барлық мүшелер мен тіндерде кездеседі. Бұл жасушалар оңай бөлініп алынуымен, культурада ұзақ уақыт пролиферация қабілетімен және хондроциттер мен остеобласттар сияқты әртүрлі маманданған жасушаларға дифференциациялану мүмкіндігімен ерекшеленеді. Сонымен қатар олар иммундық жауапты модуляциялап, зақымданған тіндердің, соның ішінде шеміршек тінінің регенерациясына белсенді қатысады [17–20].

Осы мәліметтерді ескере отырып, локальды сүйек-шөміршек дефектілерін емдеудің қолданыстағы хирургиялық және жасушалық әдістері толыққанды шөміршек қалыптастыруды қамтамасыз етпейтінін және бірқатар технологиялық шектеулерге ие екенін айтуға болады. Сондықтан мезенхималық дің жасушаларының өміршеңдігін сақтай алатын, олардың бағытталған дифференциациясын қамтамасыз ететін және хондрогенез факторларының реттелген бөлінуін қамтамасыз ететін биосәйкес тіндік инженериялық конструкцияларды іздеу өзекті болып табылады.

Зерттеудің мақсаты

Гепарин-конъюгацияланған фибринді гидрогельді қолдану арқылы тізе буынының локальды сүйек-шөміршек дефектілерін емдеудің клиникалық-функционалдық тиімділігін бағалау.

Зерттеу міндеттері

1. Тізе буынының локальды сүйек-шөміршек дефектілері бар пациенттерде гепарин-конъюгацияланған фибринді гидрогельді имплантациялау әдісін әзірлеу.
2. Гепарин-конъюгацияланған фибринді гидрогельді қолданудың клиникалық-функционалдық нәтижелерін салыстырмалы талдау арқылы бағалау.
3. Магниттік-резонанстық томография деректері бойынша зерттеу топтарында сүйек-шөміршек дефектілерінің репарация нәтижелерін салыстырмалы талдау.

Ғылыми жаңалығы

Тізе буынының жергілікті сүйек-шөміршек ақауларын емдеуге арналған гепарин-конъюгацияланған фибринді гидрогельді қолданудың жаңа әдісі әзірленді (патентке өтінім № 2025/0656.1, қаралу үстінде).

Салыстырмалы зерттеуде тізе буынының жергілікті сүйек-шеміршек ақауларын емдеуде гепарин-конъюгацияланған фибринді гидрогельді қолданудың клиникалық-функционалдық тиімділігі алғаш рет дәлелденді.

Қорғауға шығарылатын негізгі ережелер:

1. Гепарин-конъюгацияланған фибринді гидрогельді имплантациялаудың әзірленген әдісі бақылау тобымен салыстырғанда WOMAC шкаласы бойынша көрсеткіштердің 2,4 есе жақсаруын ($p < 0.001$) және ВАШ шкаласы бойынша 2,1 есе жақсаруын қамтамасыз етеді ($p < 0.001$).

2. Әзірленген әдісті қолдану MPT (MOCART) деректері бойынша тізе буынының сүйек-шеміршек ақауларының қалпына келуіне әкеледі: 6 айдан кейін әсері бақылау тобымен салыстырғанда 1,6 есе жоғары, ал 12 айдан кейін – 2,0 есе жоғары ($p < 0.001$).

Практикалық құндылығы:

1. Жүргізілген зерттеу гепарин-конъюгацияланған фибринді гидрогельді имплантациялау әдісін тізе буынының жергілікті дефектілерін емдеудің баламалы тәсілі ретінде клиникалық тәжірибеде қолданудың мүмкіндігін негіздейді.

2. Ұсынылған әдісті травматология және ортопедияның клиникалық тәжірибесіне енгізу тізе буынының жергілікті сүйек-шеміршек дефектілерін органсақтаушы емдеудің мүмкіндіктерін кеңейтеді және буындағы дегенеративті-дистрофиялық өзгерістердің үдеуін баяулатуға ықпал етуі мүмкін.

3. Қазақстан Республикасының аумағында әзірленген гепарин-конъюгацияланған фибринді гидрогельді өндіру және енгізу импорттық аналогтарға тәуелділікті азайтып, инновациялық регенеративті емдеу әдістерінің қолжетімділігін арттыруға мүмкіндік береді.

Зерттеу нәтижелерін енгізу

Клиникалық тәжірибеге енгізу актісі рәсімделді: «Тізе буыны шеміршек тінінің жергілікті дефектілерін емдеуде гепарин-конъюгацияланған фибринді гидрогельді қолдануды енгізу».

Диссертацияның басқа ғылыми-зерттеу жұмыстарымен байланысы

Диссертациялық жұмыс Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің бағдарламалық-нысаналы қаржыландыру шеңберіндегі ғылыми-техникалық бағдарламасы аясында орындалды: № OR11465426-ОТ-22 «Зақымданған буындарды қалпына келтіру үшін медициналық практикаға инновациялық тіндік инженерия технологияларын енгізу».

Докторанттың жеке үлесі:

Диссертант ғылыми кеңесшілермен және ғылыми ұжыммен бірлесіп тізе буынының сүйек-шеміршек дефектілерін емдеуде гепарин-конъюгацияланған фибринді гидрогельді имплантациялау әдісін әзірледі. Сонымен қатар Н.Д. Батпенов атындағы Ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығында зерттеуге қатысатын пациенттерді скринингтен өткізу және іріктеу жұмыстарын жүргізіп, деректер базасын қалыптастырды. Клиникалық материал жинау кезеңінде пациенттерді емдеу үдерісіне қатысты.

Диссертант тізе буынының жергілікті сүйек-шеміршек дефектілері бар пациенттердің клиникалық, аспаптық және зертханалық деректерін өз бетінше талдап, статистикалық өңдеу жұмыстарын жүргізді. Сондай-ақ тізе буынының жергілікті сүйек-шеміршек дефектілерін емдеудің қолданыстағы әдістері бойынша ғылыми әдебиеттерге шолу жасады.

Зерттеу материалдарының барлығы жүйелендіріліп, құжаттандырылып, диссертация түрінде автордың өзі тарапынан рәсімделді.

Жұмысты апробациялау

Диссертацияның негізгі нәтижелері Н.Д. БатпенOV атындағы Ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығының Ғылыми кеңесінде баяндалды.

Ғылыми-зерттеу жұмысының нәтижелері келесі халықаралық ғылыми-практикалық конференцияларда талқыланды: – «Заманауи травматология мен ортопедияның көкжиектері» халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы (Түркістан қ., 2022); – «БатпенOV оқулары» жас ғалымдар байқауы, Қазақстан Республикасының травматолог-ортопедтерінің IV съезі және КАТО-ның III съезі аясында (Астана қ., 2024); – «Травматология, ортопедия және реабилитациядағы заманауи тәсілдер: инновациялар және практикалық қолдану» конференциясы аясындағы «БатпенOV оқулары» жас ғалымдар байқауы (Қарағанды қ., 2025).

Диссертация тақырыбы бойынша жарияланымдар:

Диссертация материалдары бойынша 5 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде:

- 3 мақала Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған журналдарда;

- 2 мақала Scopus деректер базасында индекстелетін журналдарда.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы:

Диссертация 81 беттен тұратын машиналық мәтінде баяндалған. Жұмыс кіріспеден, үш бөлімнен, қорытындыдан, тұжырымдардан және әдебиеттер тізімінен тұрады. Библиографиялық көрсеткіш 110 дереккөзді қамтиды. Диссертация 34 суретпен және 8 кестемен иллюстрацияланған.

Мүдделер қақтығысы анықталған жоқ.

Материалдар

Ашық, бір орталықта жүргізілген, проспективті, рандомизацияланбаған бақылаулы зерттеу 2022 жылғы мамырдан 2023 жылғы желтоқсанға дейін Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің «Академик Н.Д. БатпенOV атындағы Ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы» ШЖҚ РМК базасында, Астана қаласында, №5 ортопедия бөлімшесінде жүргізілді. Зерттеуге тізе буыны остеоартрозының II–III дәрежесі диагнозы расталған 80 пациент іріктеліп алынды.

Зерттеу Хельсинки декларациясының қағидаттарына қайшы келмейді және Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің «Академик Н.Д. БатпенOV атындағы Ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы» ШЖҚ РМК жанындағы Жергілікті этикалық комитеттің 2022 жылғы 29 сәуірдегі

шешімімен мақұлданған. Зерттеуге енгізілген барлық пациенттерге зерттеудің мақсаты мен барысы туралы түсіндірме әңгіме жүргізілгеннен кейін, зерттеуге қатысуға, хирургиялық араласулар жүргізуге және алынған нәтижелерді жеке тұлғаны сәйкестендіруге жариялауға келісім беретін ақпараттандырылған келісім парағына қол қойылды. Әрбір қатысушыға жеке тіркеу коды берілді.

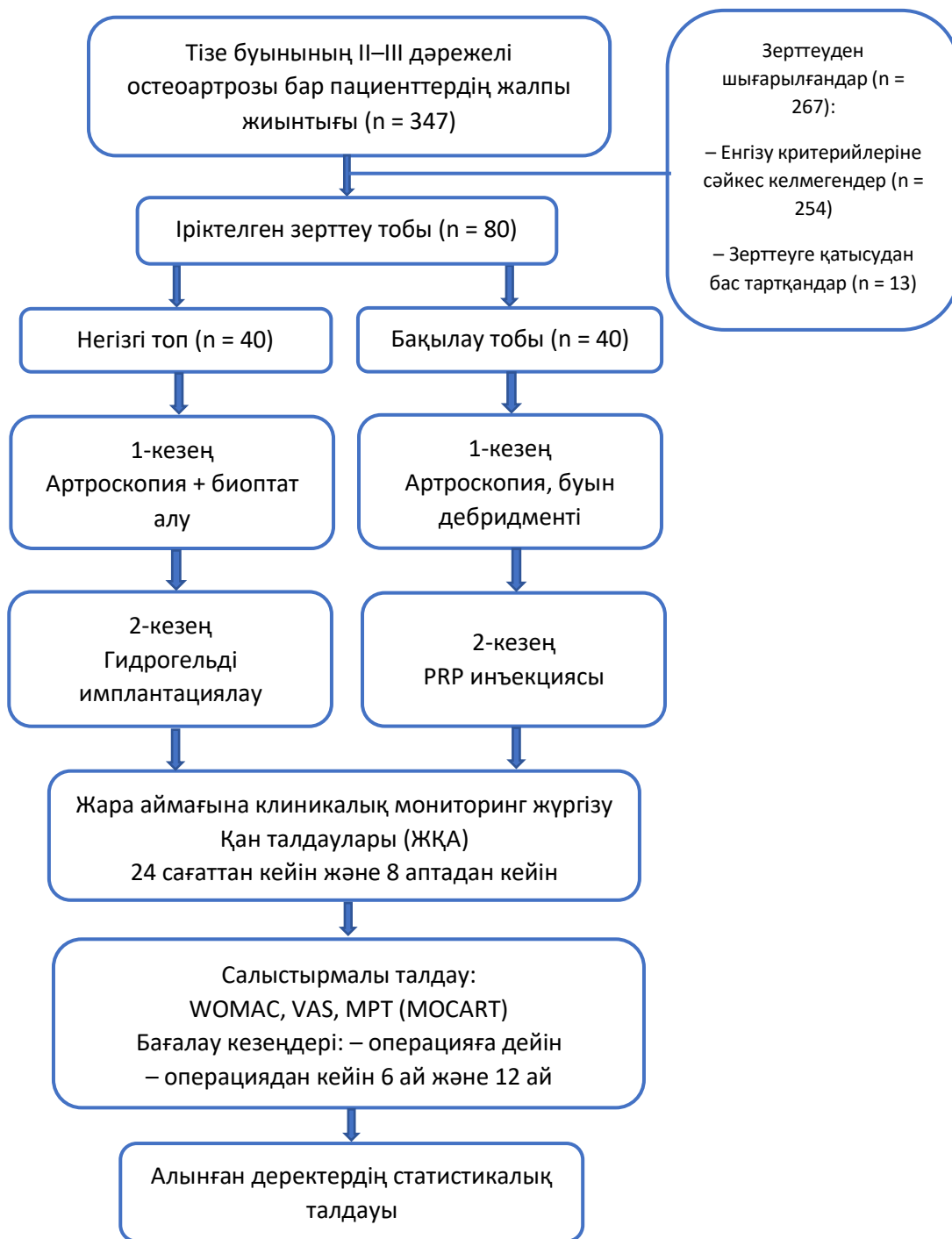
Зерттеуге енгізу критерийлері:

- жасы 25-тен 65 жасқа дейінгі екі жыныстағы пациенттер;
- тізе буынының буын шеміршегінің жергілікті зақымданулары бар пациенттер (Outerbridge II–IV); шеміршек дефектісінің көлемі бір дефект үшін 10 см²-ден аспайтын немесе бірнеше дефект болған жағдайда 15 см²-ден аспайтын;
- тізе буыны тұрақты және айқын деформацияларсыз;
- жүрек-қантамыр жүйесі, орталық жүйке жүйесі ауруларының және қант диабетінің болмауы;
- консервативті емнің тиімсіздігі.

Зерттеуден шығару критерийлері:

- жасы 25 жастан төмен және 65 жастан жоғары;
- үдемелі остеоартроз (Kellgren–Lawrence шкаласы бойынша >3 дәрежесі);
- айқын деформациямен жүретін қабынбалы артрит, синовит, пателлофеморальды тұрақсыздық;
- жүрек-қантамыр және нейроэндокриндік жүйенің созылмалы аурулары;
- зерттеу барысында пайда болған медициналық қарсы көрсетілімдер;
- зерттеуге қатысудан бас тарту.

Зерттеу дизайны



Зерттеу әдістері

Емдеу нәтижелерін бағалау және оларды салыстырмалы талдау мақсатында зерттеуге енгізілген барлық пациенттерге клиникалық тексеру, зертханалық және аспаптық диагностикалық әдістер қолданылды. Оларға рентгенография, магниттік-резонанстық томография (МРТ), сондай-ақ зерттелетін буындардың клиникалық-функционалдық жағдайын және өмір сапасын бағалауға арналған арнайы сауалнамалық шкалалардың деректері кірді.

Жұмыста келесі сауалнамалар (шкалалар) қолданылды:

– Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index (WOMAC) – остеоартрозы бар пациенттердің жағдайын, әсіресе тізе және жамбас буындарының функционалдық жағдайын балдық жүйе бойынша бағалауға арналған әдістеме.

– Көрнекі аналогтық ауырсыну шкаласы (ВАШ) – ауырсыну қарқындылығын 0-ден 10-ға дейінгі аралықта бағалауға арналған әдіс.

Пациенттердің клиникалық-функционалдық тексерулері емдеу басталғанға дейін, сондай-ақ динамикалық бақылау барысында – операциядан кейін 6 және 12 ай өткен соң жүргізілді.

Қолданылған әдістің биологиялық үйлесімділігі мен қауіпсіздік профилін бағалау мақсатында операциядан кейінгі кезеңде динамикалық клиникалық мониторинг жүргізілді. Бұл бақылау ықтимал асқынуларды анықтауға және хирургиялық араласу аймағындағы тіндердің репарация үдерістерін бағалауға бағытталды.

Клиникалық бақылау хаттамасы операция аймағы мен тізе буынының жағдайын тұрақты түрде бағалауды қамтыды. Бұл қабыну реакцияларының белгілерін, жараның жазылуындағы бұзылыстарды және операциядан кейінгі басқа да асқынуларды дер кезінде анықтауға мүмкіндік берді.

Пациенттердің клиникалық мониторингі операциядан кейінгі ерте кезеңде, яғни операциядан кейін 24 сағат өткен соң жүргізілді. Бұл хирургиялық жарақат пен биоматериал имплантациясына организмнің жедел фазалық реакциясын бағалау қажеттілігімен түсіндіріледі. Қайта тексеру операциядан кейін 8 апта өткен соң жүргізілді, бұл тіндердің белсенді ремоделдеу кезеңіне сәйкес келеді және хирургиялық араласу аймағындағы репаративті процестердің динамикасын бағалауға мүмкіндік береді.

Зертханалық тексеру жалпы қан талдауының көрсеткіштерін (эритроциттер, лейкоциттер, тромбоциттер, эритроциттердің шөгу жылдамдығы) динамикалық түрде зерттеуді қамтыды. Веноздық қан операцияға дейін, имплантациядан кейін 24 сағат өткен соң және операциядан кейін 8 апта өткен соң алынды. Бұл бақылау хаттамасы хирургиялық араласу мен биоматериал имплантациясына организмнің жүйелік қабыну жауабын бағалауға, сондай-ақ репаративті процестердің динамикасын бақылауға мүмкіндік берді.

Қорытындылар:

1. Аутологиялық мезенхималық дін жасушаларын (МДЖ) және TGF- β 1 мен BMP-4 өсу факторларын қамтитын гепарин-конъюгацияланған фибринді гидрогельді қолдануға негізделген тізе буынының сүйек-шеміршек дефектілерін хирургиялық емдеудің әзірленген тәсілі сүйек-шеміршек дефектісі аймағын биологиялық матриксмен толтыруға мүмкіндік береді және тіндердің регенерациясына қолайлы жағдай жасайды.

2. Әзірленген әдісті қолдану тізе буынының функционалдық жағдайының статистикалық тұрғыдан сенімді жақсаруына әкелді. Негізгі топта WOMAC көрсеткіші емге дейінгі $52,8 \pm 19,3$ балдан 6 айдан кейін $39,5 \pm 12,4$ балға және 12 айдан кейін $23,5 \pm 8,9$ балға дейін төмендеді. Ал бақылау тобында бұл көрсеткіш $54,0 \pm 16,8$ балдан 6 айдан кейін $45,8 \pm 15,7$ балға және 12 айдан кейін

41,6±14,9 балға дейін төмендеді ($p < 0,001$). Сонымен қатар ВАШ шкаласы бойынша ауырсыну синдромының айтарлықтай азаюы байқалды. Негізгі топта ауырсыну деңгейі операцияға дейінгі 7,0 [5,9–7,0] балдан 6 айдан кейін 5,0 [4,2–5,0] балға және 12 айдан кейін 2,0 [1,9–2,5] балға дейін төмендеді. Бақылау тобында бұл көрсеткіш операцияға дейінгі 6,0 [5,7–6,7] балдан 6 айдан кейін 4,6 [4,3–5,0] балға және 12 айдан кейін 4,0 [3,7–4,3] балға дейін төмендеді ($p < 0,001$).

3. МРТ зерттеу нәтижелері бойынша негізгі топта сүйек-шеміршек тінінің құрылымының қалпына келуі анықталды. Негізгі топта MOCART шкаласының мәні операциядан кейін 6 айдан соң 43,5 (Q1–26,2; Q3–40,7) балды, ал 12 айдан соң 60,25 (Q1–56,2; Q3–64,3) балды құрады. Ал бақылау тобында 6 айдан кейін – 27,5 (Q1–25,5; Q3–31,5) балл және 12 айдан кейін – 30,0 (Q1–28,2; Q3–33,8) балл болды ($p < 0,001$). Бұл әзірленген технологияны қолдану кезінде сүйек-шеміршек тінінің анағұрлым толық регенерациясы жүретінін көрсетеді.

ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Wiggers TG, Winters M, Van den Boom NA, Haisma HJ, Moen MH. Autologous stem cell therapy in knee osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Sports Med*. 2021 Oct;55(20):1161-1169. doi: 10.1136/bjsports-2020-103671.

2 Cui A, Li H, Wang D, Zhong J, Chen Y, Lu H. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine*. 2020 Nov 26;29-30:100587. doi: 10.1016/j.eclim.2020.100587.

3 Palazzo C., Ravaut J.-F., Papelard A., Ravaut P., Poiraudou S. The burden of musculoskeletal conditions // *PLOS One*. - 2014. - Vol. 9, No. 3. - P. e90633. - URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090633>.

4 Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019 Apr 27;393(10182):1745-1759. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30417-9.

5 Wallace IJ, Worthington S, Felson DT, Jurmain RD, Wren KT, Maijanen H, Woods RJ, Lieberman DE. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Aug 29;114(35):9332-9336. doi: 10.1073/pnas.1703856114.

6 Safiri S, Kolahi AA, Smith E, Hill C, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: A systematic analysis of the global burden of disease study 2017. *Ann Rheum Dis* 2020;79:819-28.

7 Mobasher A., Matta C., Zákány R., Musumeci G. Chondrosenescence: definition, hallmarks and potential role in the pathogenesis of osteoarthritis. *Maturitas*. 2015;80(3):237–244.

8 Geng R, Li J, Yu C, Zhang C, Chen F, Chen J, Ni H, Wang J, Kang K, Wei Z, Xu Y, Jin T. Knee osteoarthritis: Current status and research progress in treatment (Review). *Exp Ther Med*. 2023 Aug 25;26(4):481. doi: 10.3892/etm.2023.12180.

9 Filardo G, Andriolo L, Angele P, et al. Scaffolds for Knee Chondral and Osteochondral Defects: Indications for Different Clinical Scenarios. A Consensus Statement. *CARTILAGE*. 2021;13(1_suppl):1036S-1046S. doi:10.1177/1947603519894729

- 10 Makris EA, Gomoll AH, Malizos KN, Hu JC, Athanasiou KA. Repair and tissue engineering techniques for articular cartilage. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Jan;11(1):21-34. doi: 10.1038/nrrheum.2014.157.
- 11 Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, Callahan L, Copenhaver C, Dodge C, Felson D, Gellar K, Harvey WF, Hawker G, Herzig E, Kwoh CK, Nelson AE, Samuels J, Scanzello C, White D, Wise B, Altman RD, DiRenzo D, Fontanarosa J, Giradi G, Ishimori M, Misra D, Shah AA, Shmigel AK, Thoma LM, Turgunbaev M, Turner AS, Reston J. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Feb;72(2):149-162. doi: 10.1002/acr.24131. Epub 2020 Jan 6. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 May;73(5):764. doi: 10.1002/acr.24615.
- 12 Lepage S., Robson N., Gilmore H. [et al.]. Beyond Cartilage Repair: The Role of the Osteochondral Unit in Joint Health and Disease // *Tissue Eng. Part B Rev*. 2019. Vol. 25, N 2. P. 114–125. DOI 10.1089/ten.TEB.2018.0122.
- 13 Brittberg M. Clinical articular cartilage repair—an up to date review. *Ann Joint* 2018;3:94. doi: 10.21037/aoj.2018.11.09
- 14 Freyria A.M., Mallein-Gerin F. Chondrocytes or adult stem cells for cartilage repair: The indisputable role of growth factors // *Injury*. - 2012. - Vol. 43, No. 3. - P. 259-265. - URL: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.05.035>.
- 15 Chen P, Zheng L, Wang Y, Tao M, Xie Z, Xia C, Gu C, Chen J, Qiu P, Mei S, Ning L, Shi Y, Fang C, Fan S, Lin X. Desktop-stereolithography 3D printing of a radially oriented extracellular matrix/mesenchymal stem cell exosome bioink for osteochondral defect regeneration. *Theranostics*. 2019 Apr 13;9(9):2439-2459. doi: 10.7150/thno.31017.
- 16 Jacob G., Shimomura K., Nakamura N. Osteochondral injury, management and tissue engineering approaches // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. - 2020. - Vol. 8. - P. 580868. - URL: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.580868>.
- 17 Le H, Xu W, Zhuang X, Chang F, Wang Y, Ding J. Mesenchymal stem cells for cartilage regeneration. *J Tissue Eng*. 2020 Aug 26;11:2041731420943839. doi: 10.1177/2041731420943839.
- 18 Du, X., Cai, L., Xie, J. et al. The role of TGF-beta3 in cartilage development and osteoarthritis. *Bone Res* 11, 2 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41413-022-00239-4>
- 19 Jiang Y, Tuan RS. Origin and function of cartilage stem/progenitor cells in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Apr;11(4):206-12. doi: 10.1038/nrrheum.2014.200.
- 20 Toktarov T., Saginov B., Raimagambetov Y., Balbossynov B., Korganbekova G., Urazayev M., Issabekova A., Zhubanova G., Kaukabayeva G., Sekenova A., Kudaibergen G., Akhmetkarimova Zh., Eskendirova S., Ramankulov Y., Bekarissov O., Batpen A., Ogay V. Heparin-Conjugated Fibrin Hydrogel with Chondroinductive Growth Factors and Human Synovium-Derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Articular Cartilage Defects: Evaluation of Clinical Safety. *International Journal of Biomedicine*.2022;12(4):539-547. doi:10.21103/Article12(4)_OA3.