

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc640858>

Особенности тканеинженерных и клеточных препаратов, применяемых для терапии поражений хрящевой ткани

П.А. Голубинская¹, Е.С. Ручко^{1, 2}, А.С. Пикина¹, О.С. Лебедева¹, А.В. Еремеев^{1, 2}

¹ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия;

² Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова Российской академии наук, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Область регенеративной медицины, в которой используют клетки в качестве терапевтических средств для восстановления тканей и органов, активно развивается во всём мире. Применение клеточной терапии особенно актуально для лечения дефектов суставного хряща, так как из-за особенностей строения хрящевой ткани её регенеративные способности снижены. Поскольку препараты на основе клеток являются сложными для стандартизации объектами по сравнению с традиционными лекарственными средствами, процесс оценки их безопасности и эффективности имеет свои нюансы при планировании доклинических и клинических исследований.

В большинстве случаев основой при изготовлении клеточных продуктов, используемых на сегодняшний день для лечения хондральных дефектов суставов, становятся аутологичные хондроциты и мезенхимальные стволовые/стромальные клетки, полученные из различных тканей. Клеточные продукты, дошедшие до этапов клинического применения, различаются как по методу получения готового препарата, так и по типу используемых клеток, а также по наличию в составе готового продукта матриксов в качестве носителя для клеток. Кроме того, в клинике используется различная хирургическая техника, применяемая врачами во время операций по взятию биопсии для производства и последующей имплантации готовых клеточных продуктов. Каждый препарат для клеточной терапии заболеваний хрящевой ткани имеет свои показания к применению, достоинства и недостатки, что делает актуальным сравнительный анализ средств, используемых в клинической практике. Это позволит врачам оценить возможность применения наиболее подходящей терапии, а исследователям — потенциально расширить спектр нозологий для подобных препаратов или усовершенствовать их.

В данном обзоре рассматриваются некоторые из клеточных продуктов, дошедших до стадий клинических исследований и одобренных для применения в терапии повреждений хрящевой ткани суставов.

Ключевые слова: регенеративная медицина; клинические исследования; тканевая инженерия; хрящ; трансплантация клеток.

Как цитировать:

Голубинская П.А., Ручко Е.С., Пикина А.С., Лебедева О.С., Еремеев А.В. Особенности тканеинженерных и клеточных препаратов, применяемых для терапии поражений хрящевой ткани // Гены и клетки. 2025. Т. 20, № 1. С. 5–17. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc640858>

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc640858>

Tissue-engineered and cell-based therapies for cartilage defects

Polina A. Golubinskaya¹, Evgenii S. Ruchko^{1,2}, Arina S. Pikina¹, Olga S. Lebedeva¹, Artem V. Ereemeev^{1,2}

¹ Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia;

² Koltzov Institute of Developmental Biology Russian Academy of Science, Moscow, Russia

ABSTRACT

Regenerative medicine uses cells as therapeutic agents to heal tissues and organs. It is a rapidly evolving area of research worldwide. Cell-based therapy has emerged as a pivotal treatment approach for articular cartilage defects, recognizing the limited regenerative potential of cartilage inherent to its structural biology. Given the inherent challenges associated with the standardization of cell-based drugs compared to conventional pharmaceuticals, the evaluation of their safety and efficacy in preclinical or clinical trials incurs particular considerations.

In the majority of cases, autologous chondrocytes and mesenchymal stem/stromal cells derived from various tissues become key components of cell-based therapies currently available for cartilage defects. The cell-based therapies that have been approved for clinical use vary in manufacturing methods, types of cells, and use of matrices as a cell carriers in the finished product. Furthermore, clinicians routinely use a range of surgical techniques to perform a biopsy procedure for the preparation and subsequent implantation of finished cell-based products. Each cell-based treatment option available for patients with cartilage diseases offers a particular indication, benefits, and limitations, underscoring the relevance of comparative analysis of the therapies currently used in clinical practice. This will facilitate clinicians in selecting the most suitable therapy, while researchers may potentially expand the range of diagnoses for such therapies or enhance their efficacy.

This review will focus on certain cell-based therapies that have currently arrived at the stages of clinical investigation and have been approved for the treatment of cartilage defects.

Keywords: regenerative medicine; clinical research; tissue engineering; cartilage; cell transplantation.

To cite this article:

Golubinskaya PA, Ruchko ES, Pikina AS, Lebedeva OS, Ereemeev AV. Tissue-engineered and cell-based therapies for cartilage defects. *Genes & cells*. 2025;20(1):5–17. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc640858>

Received: 31.10.2024

Accepted: 04.02.2025

Published online: 04.03.2025

ВВЕДЕНИЕ

Терапия повреждений коленного хряща является сложной клинической задачей из-за низкой способности хрящевой ткани к регенерации. Дефекты хряща встречаются примерно у 12% людей и чаще вызваны травматическими или дегенеративными заболеваниями, для которых не существует этиотропной терапии [1]. Кроме того, к разрушению хряща может приводить использование некоторых лекарственных средств, проявляющих хондротоксический эффект, среди которых — антимикробные препараты фторхинолонового ряда [2], а также лекарственные средства, предназначенные для терапии SARS-CoV-2 [3].

В настоящее время наиболее распространёнными методами лечения дегенерации суставного хряща являются стимуляция костного мозга посредством микроперелома или микрофрактурирования, остеохондральная аутоотрансплантация и имплантация собственных (аутологичных) хондроцитов пациента (autologous chondrocyte implantation, ACI). Во время микрофрактурирования в субхондральной кости просверливаются мелкие отверстия с нанесением микропереломов внутри кости без нарушения её опорной функции, чтобы клетки костного мозга свободно мигрировали и стимулировали регенерацию хряща. Однако данный метод приводит к образованию фиброзной ткани, которая по сравнению с гиалиновым хрящом обладает худшими механическими свойствами, следовательно, менее устойчива к нагрузкам [4]. Исторически следующим методом терапии суставного хряща стала остеохондральная аутоотрансплантация, которая заключается во взятии блоков ткани с ненагружаемой суставной поверхности с одновременной имплантацией в место дефекта [4]. Оба метода — микрофрактурирование и остеохондральная аутоотрансплантация — травматичны для пациента, но довольно давно применяются в клинике из-за относительной простоты манипуляций. Основными их недостатками являются дополнительная травма при взятии аутоотрансплантата и его ограниченное количество. Описание хирургических методов повреждений хряща не исчерпывается приведёнными выше. Дальнейшее обсуждение будет касаться новых подходов, которые предполагают имплантацию различных терапевтических продуктов, содержащих клетки, в первую очередь хондроциты.

Одним из первых типов таких продуктов или подходов в терапии поражений суставов стала ACI. В данном случае артроскопически полученные биоптаты хряща используют в качестве материала для получения и наращивания клеток *in vitro* и изготовления на их основе клеточных препаратов для персонализированной терапии. В результате дальнейшего развития данного подхода появились следующие поколения ACI — матрикс-ассоциированная имплантация аутологичных хондроцитов (matrix-induced autologous chondrocyte implantation, MACI), а также

имплантация препаратов тканевой инженерии (ПТИ) — 3D-тканеподобных структур на основе хондроцитов [4].

В последние годы наблюдается быстрый рост числа зарегистрированных клинических исследований с использованием различных биопрепаратов для восстановления хряща после травм и лечения артрозов и остеоартритов. С 2000 по 2022 год на ClinicalTrials.gov было зарегистрировано в общей сложности 365 клинических исследований, количество которых с 2006 года увеличивается на 16,4% в год. Среди завершённых клинических исследований в качестве аутологичного клеточного компонента изучались не только хондроциты, но и мезенхимальные стволовые клетки (МСК) [4]. За последние два года увеличилось количество одобренных клинических исследований, при этом одно из них успешно проведено в Российской Федерации [5]. Поскольку количество клинических исследований неуклонно растёт с течением времени, а новые клеточные продукты продолжают разрабатываться, необходимо комплексно оценить проведённые исследования и перспективы дальнейших разработок.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ИМПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ХОНДРОЦИТОВ

С тех пор как М. Brittberg и соавт. впервые сообщили о клинических результатах технологии ACI в 1994 году [6], она была признана в качестве варианта лечения больших дефектов хрящевой ткани. Суть технологии заключалась в том, что аутологичные хондроциты пациентов выделяли из биоптата здорового участка хряща, полученного при артроскопии, затем клетки культивировали в течение 14–21 дня и трансплантировали в дефектную область ткани [7]. Применение аутологичных хондроцитов активно изучается, поскольку растёт число случаев повреждений суставов и случаев возрастной дегенерации хряща ввиду тенденции к старению населения [8]. ACI является стандартной процедурой для лечения больших дефектов хрящевой ткани колена [9] и рекомендуется международными медицинскими ассоциациями на основании масштабных клинических исследований. В настоящее время доступны долгосрочные результаты наблюдений по применению аутологичных хондроцитов, включая данные пациентов, получавших лечение около 20 лет назад. В рамках длительного наблюдения за пациентами, получившими лечение в виде ACI, показано улучшение клинических показателей, однако снижения частоты возникновения остеоартрита не выявлено. Более того, опубликовано множество рандомизированных исследований, в которых данный подход сравнивался с другими, чаще всего с микрофрактурированием [10–12]. По результатам этих исследований можно заключить, что микрофрактурирование возможно рекомендовать скорее как комбинированный метод лечения, поскольку он применяется лишь

при небольших дефектах ткани и приводит к образованию не гиалинового, а грубоволокнистого хряща. Недавно опубликованы исследования, сравнивающие в разных странах статус разработки [13], клинический прогресс [14], нормативное регулирование [15] одобренных к клиническому применению продуктов на основе аутологичных хондроцитов [16]. Несмотря на то, что в данных источниках фигурируют разные поколения клеточных продуктов для лечения суставного хряща различных локализаций, чаще всего внимание исследователей акцентировано на терапии коленного сустава.

В АСІ первого поколения клеточная суспензия вводится в дефект, который затем покрывается кусочком надкостницы. Подобный подход применялся в работах по исследованию продукта на основе аутологичных хондроцитов — ChondroCelect¹. Однако выявлены и зафиксированы ограничения и недостатки этой методики [17], которые включали утечку клеток из места их имплантации, неравномерное распределение введенных клеток и гипертрофию надкостницы, что снижало эффективность данной процедуры. Для уменьшения частоты побочных эффектов, связанных с надкостницей, был разработан метод АСІ второго поколения, в котором вместо надкостничного лоскута применяется коллагеновая мембрана. Однако оценка использования коллагеновых подложек в сочетании с ChondroCelect не проводилась. Примером АСІ второго поколения является пересадка аутологичных хондроцитов на мембране Chondro-Gide, изготовленной на основе свиного коллагена I/III типа. Однако такие мембраны способны воздействовать на фенотип используемых клеток, что может сказаться на эффективности применяемого клеточного продукта. Заметим, что Chondro-Gide чаще используют в качестве закрывающего лоскута при микрофрактурировании, а для фиксации самой мембраны необходимы фибриновый клей или шовный материал. Принимая во внимание указанные нюансы, можно сделать вывод о том, что показания к применению технологии АСІ второго поколения ограничиваются небольшими дефектами хряща.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МАТРИКС-АССОЦИИРОВАННОЙ ИМПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ХОНДРОЦИТОВ

Имплантация хондроцитов в составе матрицы, так называемая АСІ третьего поколения, или MACI, была разработана для минимизации потерь клеток из места их трансплантации. Взаимодействие клеток с матриксом

также способствует поддержанию хондроцитарного фенотипа при культивировании *in vitro*. Аутологичные хондроциты сразу культивируются в матрице или переносятся на носитель после наработки необходимого количества клеток в культуре [18]. В настоящее время MACI является единственным одобренным FDA (Food and Drug Administration, США) вариантом клеточной терапии пациентов с поражением суставного хряща размером более 2 см², для которых применение нехирургических методов лечения оказалось неэффективным [19]. Матрица, заселённая хондроцитами, прикрепляется к дефекту хряща с помощью фибринового клея или биорассасывающихся швов, но без покрытия коллагеновым лоскутом [20]. Благодаря более простой технике, чем в предыдущих поколениях клеточных продуктов, MACI приобрела популярность и в клинических исследованиях были получены обнадеживающие результаты с положительной динамикой клинического течения [7, 21].

Применяемые в клинике имплантаты на основе хондроцитов на подложке имеют свою специфику. Например, коммерчески доступный в Европе гидрогель NOVOCART Inject plus (Tissue Engineering Technologies AG, Германия) сравнили по эффективности с методом микрофрактурирования. Исследуемый продукт представляет собой 2-компонентную инъекционную систему: первый компонент состоит из выращенных *in vitro* и охарактеризованных аутологичных хондроцитов, ресуспендированных в растворе, который содержит модифицированный человеческий альбумин, изотонический гиалуронат натрия, человеческую сыворотку крови и среду для культивирования клеток. Второй компонент состоит из сшивающего агента α, ω -бис(ио)-полиэтиленгликоля. При одновременной инъекции компонентов через двухкамерную систему шприца достигается образование гидрогеля *in situ*. Изготовление клеточного продукта занимает 24±5 дней [22]. В процессе двухлетнего наблюдения продемонстрированы превосходные клинические результаты при использовании гидрогеля NOVOCART Inject plus с клетками по сравнению с микрофрактурированием [23]. В другом исследовании показали высокую эффективность трансплантации хондроцитов в геле NOVOCART Inject plus по сравнению с обычной пересадкой клеток без носителя в поражённый хрящ [24, 25].

В случае другого продукта — MACI² — хондроциты из биопсийного материала культивировали в монослойной культуре в течение 4 нед. Далее клетки переносили на матрицу из коллагена I/III типа (ACI-Maix), культивировали в течение нескольких дней и затем трансплантировали в место дефекта. Интересно, что ACI-Maix классифицируется как медицинское устройство, а не как высокотехнологичный лекарственный препарат, что позволяет производителю не выполнять дополнительные исследования

¹ European Medicines Agency. Science medicines health. ChondroCelect®. Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/chondrocelect>

² European Medicines Agency. Science medicines health. MACI. Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/maci>

по оценке биосовместимости данной подложки при изменении клеточного компонента. В клиническом исследовании по оценке продукта MACI лечили полнслойные дефекты хряща тазобедренного сустава у 13 пациентов. Динамику клинической картины оценивали через 6 нед и 3, 6 и 12 мес после операции. Проведённое исследование продемонстрировало повышение уровня активности пациентов, улучшение качества жизни и уменьшение боли в течение периода наблюдения. Несмотря на успех проведённых испытаний, MACI был отозван с рынка по причине банкротства производителя [26].

Другим интересным продуктом данной категории является Chondrocytes-T-Ortho-ACI³, в котором хондроциты после непродолжительного культивирования переносятся в коллагеновые каркасы, а затем вновь культивируются в течение 5 нед до момента трансплантации. По последним опубликованным данным, препарат проходит дополнительные исследования безопасности в рамках пост-регистрационного наблюдения, однако заключительный отчёт ещё не был опубликован.

Один из первых одобренных продуктов по типу MACI — Chondron — получают из аутологичных хондроцитов, культивируемых в течение 4–6 нед на фибриновом геле [27]. Использование подложки из геля может не только устранить необходимость во втором вмешательстве для забора надкостницы и сократить время операции, но и снизить риски потери хондроцитов с мембраны. Кроме того, использование геля снижает вероятность отслоения имплантируемой конструкции от окружающих тканей за счёт вязкоупругих свойств подложки без использования шовного материала.

Следующим из одобренных к применению в клинике продуктов ACI третьего поколения стал JACC⁴, который изготавливается на основе ателоколлагена с использованием надкостницы или коллагеновой мембраны. Данный продукт производился на основе аутологичных хондроцитов, культивированных в подложке в течение 4 нед. Использование JACC включено в медицинское страхование населения Японии. Альтернативным ACI третьего поколения может стать продукт CaReS, разработанный австрийской компанией Arthro Kinetics Biotechnology GmbH. В данном препарате хондроциты в течение 2 нед культивируются на матрице из коллагена I типа из хвостов крыс, а затем имплантируются в дефект хряща с помощью фибринового клея. Уникальность данной технологии заключается в трёхмерном способе культивирования хондроцитов без необходимости введения монослойной культуры. Подобный подход позволяет минимизировать фенотипические изменения клеток в сторону фибробластов. Кроме

того, в сравнении с другими коммерчески доступными подложками CaReS демонстрирует самый высокий уровень экспрессии агрекана и коллагена II типа, а также физиологичное соотношение COL2/COL1, что подтверждает его превосходную способность поддерживать хондроцитарный фенотип [28]. Положительные результаты по этому продукту были получены в клинических исследованиях [29, 30], в рамках которых трансплантация была проведена через 14 дней после операции по взятию биопсии хряща. Указанный срок является рекордным для подобных технологий. Перед имплантацией на предварительно очищенный дефект хрящевой ткани была нанесена капля фибринового клея, а затем внесён исследуемый продукт и второй слой фибринового клея для более надёжной фиксации. После застывания клея рану послойно ушивали. Средний балл по шкале Международного комитета по документации для обследования коленного сустава (International Knee Documentation Committee, IKDC) значительно улучшился: с 36,4 до операции до 74,1 через 52 нед после имплантации ($p < 0,001$). Данные МРТ и артроскопии выявили полную интеграцию продукта в окружающие ткани у 6 из 7 пациентов [30].

Результаты приведённых клинических исследований обнадеживают, несмотря на использование ксеногенных материалов для закрепления трансплантируемого продукта, что сопряжено с рисками нежелательных реакций. Кроме того, использование матрицы предполагает её дополнительное тестирование на биосовместимость с клеточным продуктом и тканями организма. Для нивелирования возможных реакций на ксеногенную подложку в научном сообществе разрабатываются продукты, содержащие в качестве матрицы компоненты внеклеточного матрикса (ВКМ), синтезированные самими клетками *in vitro*. Подобные ПТИ в литературе называют ACI четвёртого поколения или 3D-тканеподобными структурами на основе хондроцитов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 3D-ТКАНЕПОДОБНЫХ СТРУКТУР НА ОСНОВЕ ХОНДРОЦИТОВ

Пожалуй, самый известный клеточный продукт данной категории — Spherox⁵ (Co.don, Германия) — производится путём выделения аутологичных хондроцитов из биоптата хряща ненагружаемой части сустава и последующего культивирования аутологичных хондроцитов в монослое. Затем клетки переносят в условия, при которых образуется трёхмерная сферическая форма. В процессе культивирования не используются никакие факторы роста и ксеногенных соединений. Таким образом, готовый продукт представляет собой сферические

³ Orthocell Ltd home page. Режим доступа: <https://orthocell.com/orthoaci/>

⁴ Pharmaceutical and medical device agency. Review reports: regenerative medical products for JACC®. Режим доступа: <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/0004.html>

⁵ European Medicines Agency. Science medicines health. Spherox® Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spherox>

структуры или хондросферы, состоящие из хондроцитов и их собственного вновь синтезированного ВКМ в физиологическом растворе. Трансплантированные сфероиды адгезируют к очищенной поверхности дефекта за счёт повышения экспрессии молекул адгезии на поверхности хондроцитов, составляющих сфероид; *de novo* синтезируют гиалиноподобные компоненты ВКМ и таким образом интегрируются в окружающую ткань, заполняя дефект без необходимости использования ксеногенного материала или фиксации с помощью надкостничного лоскута. Стоит отметить, что в Российской Федерации компания «Генериум» успешно провела трансфер технологии производства Spherox, а в 2023 году закончились клинические исследования указанного биомедицинского клеточного продукта. Данный клеточный продукт зарегистрирован в нашей стране под коммерческим названием Изитенс [5].

В Германии проведено проспективное рандомизированное открытое многоцентровое клиническое исследование III фазы (102 пациента) для доказательства не меньшей клинической эффективности имплантации Spherox ($n=51$) по сравнению с микрофрактурированием ($n=50$) при дефектах хряща коленного сустава. Состояние пациентов оценивалось по широкому перечню клинических шкал: KOOS, системе оценок MOCART, шкале Берна, модифицированной шкале Лисхольма, рейтингу Международного общества по вопросам восстановления хрящевой ткани (International Cartilage Repair Society, ICRS) и форме обследования IKDC [31]. Размеры дефектов хрящевой ткани до хирургического вмешательства варьировали от 0,5 до 4,0 см². Важно отметить, что по данному показателю пациенты были равномерно распределены между группами лечения.

В ходе клинического исследования доказана не меньшая эффективность нового метода лечения по сравнению с микрофрактурированием: наблюдалось стойкое улучшение клинической картины в течение всего двухлетнего периода наблюдения. Кроме того, не отмечено различий по частоте таких осложнений, как гипертрофия трансплантата, нарушение интеграции введённых клеток с окружающей тканью и недостаточная регенерация в месте операции [32]. При сравнении эффекта лечения в подгруппах пациентов по полу, возрасту, диагнозу и локализации дефекта не выявлено взаимосвязи эффективности метода лечения с любым из упомянутых параметров [33]. Гистологический анализ биопсий 16 пациентов (ACI, $n=9$; микрофрактурирование, $n=7$) показал лучшее качество восстановления ткани у лиц, которым провели ACI. Однако по используемым шкалам оценки состояния пациента, кроме подшкал KOOS, статистически значимых различий между методами лечения не выявлено.

В целом описанные результаты соотносятся с более ранними аналогичными исследованиями по сопоставимости имплантации аутологичных хондроцитов и микрофрактурирования [34–36]. Тем не менее при наблюдении за пациентами в более долгие сроки преимущество ACI

четвёртого поколения подтверждено [37–39]. Кроме описанного клинического исследования, несколько нерандомизированных исследований, а также проспективное рандомизированное многоцентровое клиническое исследование II фазы подтвердили эффективность и безопасность лечения с использованием сфероидной технологии, особенно для дефектов размером до 10 см² [40–42]. Однако данные относительно эффекта дозы (количества сфероидов, внесённых на 1 см² повреждения) оказались весьма ограничены [43].

Другим продуктом на основе аутологичных хондроцитов с новосинтезированными компонентами ВКМ является Cartilife⁶, для изготовления которого хондроциты выделяют из рёберного хряща пациента. Выделенные из биоптата клетки культивируют в течение 6–7 нед для получения сфероидов, которые затем трансплантируются в дефектную область. В клиническом исследовании по изучению Cartilife эффективность была подтверждена с помощью MPT и шкалы MOCART и оказалась не ниже, чем при использовании метода микрофрактурирования, выбранного в качестве метода сравнения [44]. В данном клиническом исследовании у пациентов опытной группы размер дефекта хрящевой ткани в среднем был больше, чем в группе лечения с помощью микрофрактурирования, и использование Cartilife показало лучшую клиническую эффективность на 48-й неделе после операции [44].

В качестве источника аутологичных хондроцитов используется также хрящ носовой перегородки [45]. Данный продукт был протестирован на двух пациентах с остеоартритом. В настоящее время проводится клиническое исследование II фазы. Интересно, что авторы выбрали назальные хондроциты в качестве источника клеток, поскольку по результатам предшествующих *in vitro* и *in vivo* экспериментов клетки данной локализации более устойчивы к факторам воспаления [46].

Таким образом, продемонстрировано, что источником клеток могут быть клетки носовой перегородки и рёберного хряща, что является многообещающей стратегией для лечения дегенеративных заболеваний сустава, когда взятие биопсии непосредственно из суставного хряща невозможно. Заметим, что применение 3D-структур на основе хондроцитов из альтернативных источников может оказаться более эффективным, чем ACI и MACI, поскольку синтез и секреция компонентов ВКМ в данном случае начинаются ещё до имплантации в организм, и это закономерно ускоряет процесс интеграции продукта в окружающие ткани. Однако, несмотря на успех данных исследований, требуется дальнейшее изучение подобной технологии на большой однородной выборке пациентов. Кроме того, для доказательства эффективности

⁶ Ministry of Food and Drug Safety. Approval review report for Cartilife®. Режим доступа: <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBAC02/getItem?totalPages=1&limit=10&searchYn=true&page=1&title=%EC%B9%B4%ED%8B%B0%EB%9D%BC%EC%9D%B4%ED%94%84&jdgmResultInfoSeq=20210000172>

предпочтительным методом сравнения является другой продукт АСІ, что позволило бы провести слепое клиническое исследование.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕРАПИИ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ НА ОСНОВЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДУЦИРОВАННЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

Несмотря на доказанную клиническую эффективность аутологичных хондроцитов, многие авторы считают, что применение отличных от них клеток также является перспективным направлением (рис. 1). Среди клеточных источников, используемых при изготовлении ПТИ для терапии поражений хряща коленного сустава III–IV степени по модифицированной шкале Outerbridge, самыми часто встречающимися являются перечисленные в табл. 1. Отметим, что препараты на основе аутологичных

хондроцитов суставного и рёберного хряща к настоящему времени прошли дополнительные исследования безопасности в рамках пострегистрационного наблюдения.

Небольшое пилотное клиническое исследование, проведённое в Египте, показало эффективность подхода с применением 3D-биопечатного трансплантата из смеси МСК из аутологичного липоасpirата с аллогенным порошком, изготовленным из гиалинового хряща [47]. Описанная процедура является одноэтапной и более экономически выгодной, чем указанные выше методы. Через год после операции у 5 пациентов была взята биопсия хряща в месте имплантации. Гистологический анализ показал образование гиалинового хряща *de novo*. Однако не указано, у каких именно пациентов была проведена повторная артроскопия. Показанная эффективность вызывает вопросы, поскольку выборка пациентов достаточно разнородна по возрасту и глубине повреждения хряща, поэтому требуются дальнейшие сравнительные исследования с большой однородной выборкой пациентов и более длительным наблюдением за ними.

В литературе доступны данные о клинических исследованиях тканеинженерного продукта на основе аутологичных МСК, выделенных из синовиальной оболочки коленного сустава [48]. Клетки характеризовали с помощью проточной цитометрии и иммуногистохимии, формировали

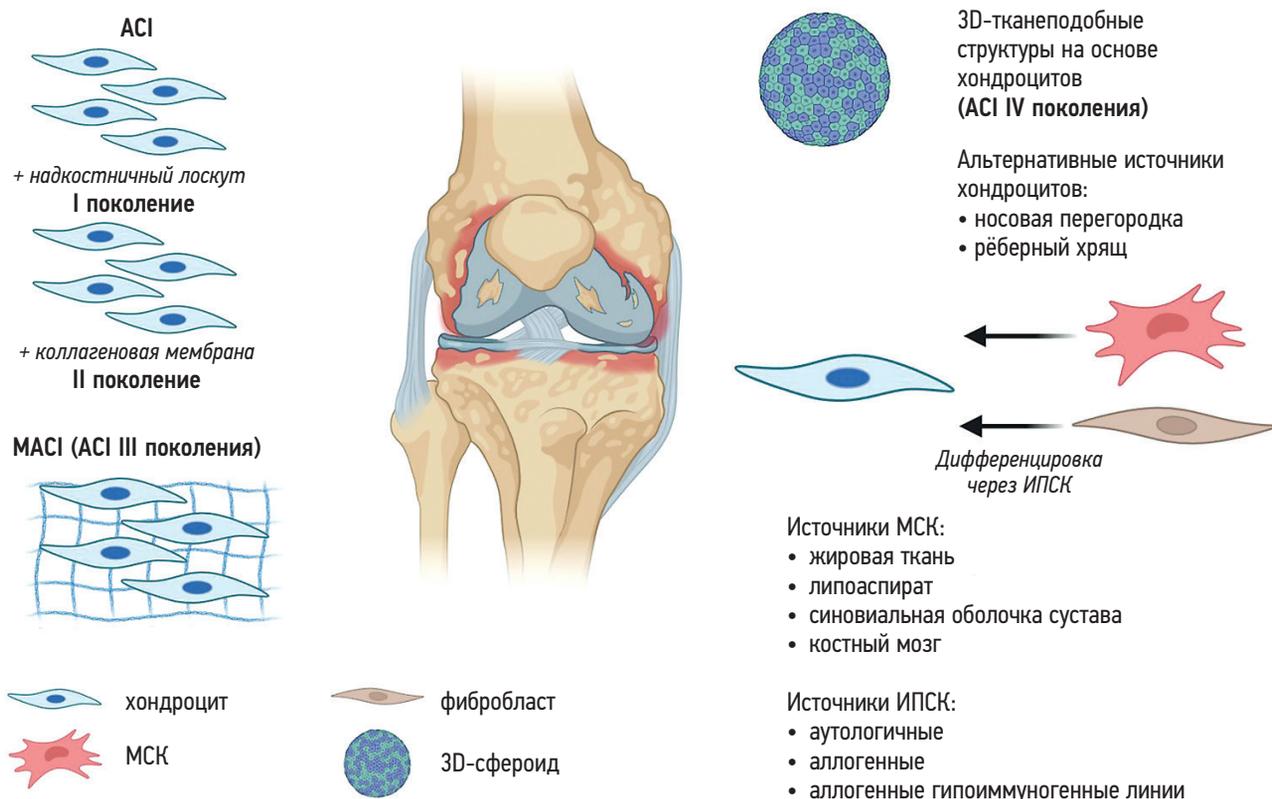


Рис. 1. Источники хондроцитов для создания клеточных и тканеинженерных препаратов для терапии хрящевых дефектов. ИПСК — индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, МСК — мезенхимальные стволовые клетки.

Fig. 1. Chondrocyte sources for cell-based and tissue-engineered therapies of cartilage defects iPSC, induced pluripotent stem cell; MSC, mesenchymal stem cell. ИПСК — induced pluripotent stem cells, МСК — mesenchymal stem cells.

Таблица 1. Клеточные источники, применяемые в терапии хрящевых дефектов**Table 1.** Cellular sources used in the treatment of cartilage defects

| Культура клеток, используемая в терапии | Источник клеток | Тип технологии | Название продукта | Год регистрации | Мероприятия по фармаконадзору | Ссылки на исследование |
|---|--------------------------|----------------|---|-----------------|--|---------------------------|
| Аутологичные хондроциты | Суставной хрящ | MACI | MACI® | 2016 | 5-летняя долгосрочная безопасность и эффективность | См. сноску 2 |
| | | MACI | Chondrocytes-T-Ortho-ACI | 2017 | В настоящее время проходят дополнительные исследования безопасности в рамках пострегистрационного наблюдения | [26] |
| | | MACI | Chondron | 2001 | 4-летняя долгосрочная безопасность и эффективность | См. сноску 3 |
| | | MACI | JACC | 2012 | 7-летняя долгосрочная безопасность и эффективность | [28] |
| | | ACI | ChondroCelect | 2009 | 5-летняя долгосрочная безопасность и эффективность | [17] |
| | | 3D-структура | Spherox | 2017 | 5-летняя долгосрочная безопасность и эффективность | См. сноску 5, [30, 39–42] |
| | Рёберный хрящ | 3D-структура | Cartilife | 2019 | 6-летняя долгосрочная безопасность и эффективность | [44] |
| | Хрящ носовой перегородки | 3D-структура | Cartilife | — | — | [45, 46] |
| МСК | Жировая ткань | 3D-структура | 3D bioprinted micronized adipose tissue (MAT) | — | — | [47] |
| | Синовиальная оболочка | 3D-структура | — | — | — | [48] |
| | Костный мозг | Клетки в геле | — | — | — | [52] |
| ИПСК | Кожные фибробласты | 3D-структура | — | — | — | [61, 62] |

из них и нарабатанного ими матрикса сфероиды, которые культивировали в хондрогенной среде. В данных условиях МСК синтезировали компоненты ВКМ, характерные для гиалинового хряща. При этом на поверхности клеток повышалось количество молекул адгезии, что способствовало лучшей интеграции клеточной конструкции в области дефекта ткани [49]. Такой ПТИ на основе МСК привлёк внимание научного сообщества как средство следующего поколения для восстановления хрящевой ткани. В пилотное клиническое исследование вошли пациенты в возрасте от 20 до 60 лет с изолированными поражениями коленного сустава объёмом не более 5 см² [50]. В рамках исследования на 5 пациентах продемонстрирована безопасность и эффективность данного терапевтического подхода при наблюдении в течение 5 лет после операции [50]. Применение подобного продукта для восстановления хондральных дефектов у пациентов, получивших травму суставного хряща, может потенциально сократить частоту возникновения таких осложнений, как развитие остеоартроза. Более того, ПТИ могут быть произведены из МСК, полученных из других источников, таких как жировая ткань, которая является доступным

источником этих клеток. В случае использования липоаспирата можно получить достаточное количество МСК, не проникая в сустав, и таким образом избежать потенциальных осложнений, связанных с артроскопией и биопсией синовиальной оболочки. Той же группой учёных была предпринята попытка объединения в одном ПТИ МСК с искусственным костным блоком для изготовления двухфазного остеохондрального имплантата. Подобные инновационные технологии находятся в стадии доклинических испытаний.

В исследовании на кроликах [51] продемонстрирована возможность использования таких двухфазных конструкций для лечения полнослойных суставных остеохондральных повреждений. В данном эксперименте животным наносили дефекты хрящевой ткани диаметром 5 мм и глубиной 6 мм, в которые вносили исследуемый продукт. Кроликов выводили из эксперимента через 1, 2 и 6 мес после операции. Интересно, что имплантаты с окружающими тканями извлекали из суставов животных не только для гистологического исследования, но и для биомеханического тестирования, доказавшего состоятельность имплантата.

В другом исследовании [52] получаемые ПТИ из дифференцированных аутологичных МСК в составе ателоколлагенового геля трансплантировали в поражённый хрящ тазобедренного сустава. В результате повторной артроскопии показана хорошая интеграция продукта в окружающие ткани. Поскольку многие из пациентов, принимавших участие в клиническом исследовании, наблюдались в течение 8 лет и более, это позволило продемонстрировать эффективность процедуры в долгосрочной перспективе. Следовательно, наблюдается тенденция к развитию применения многокомпонентных по своему составу ПТИ, в которых клетки находятся на скаффолде, что улучшает механические свойства имплантата.

С целью повышения эффективности применения МСК для терапии повреждений хряща активно изучается взаимодействие клеток с различными подложками. Коллаген I или II типа может поддерживать прикрепление, пролиферацию и хондрогенную дифференцировку МСК [53, 54]. Показано, что матрицы на основе коллагена II типа обеспечивают более высокую секрецию характерных для гиалинового хряща компонентов ВКМ по сравнению с использованием коллагена I типа [53]. Тем не менее хондрогенная стимуляция для МСК с помощью данной подложки не подтвердилась на уровне экспрессии генов [55]. Следует отметить, что коллаген II типа является потенциальным артротогенным агентом [56] и не получил широкого одобрения в ортопедии, его использование ограничено [57]. В другом исследовании [58] использовали аутологичные МСК синовиальной оболочки, которые наносили на мембрану из коллагена типа I/III ChondroGide и полученный продукт (матрикс-индуцированная имплантация аутологичных мезенхимальных стволовых клеток) сравнивали по эффективности с MACI, а не с методом микрофрактурирования. Результаты свидетельствовали о сопоставимости данных способов лечения по эффективности, однако период наблюдения за пациентами составлял только 2 года, что не позволяет оценить отдалённые эффекты проведённой терапии. В данном случае необходимы дальнейшие проспективные, рандомизированные и контролируемые долгосрочные исследования, подкреплённые гистологическими данными. Таким образом, наличие или отсутствие подложки, а также её состав являются важной составляющей тканеинженерного продукта, в том числе на основе МСК, что необходимо учитывать при планировании клинического исследования [59]. Применение МСК также ограничивается лимитированным числом пассажей культуры. Эта проблема может быть решена использованием индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) и их дифференцированных производных.

В последние годы популярность ИПСК растёт — данные клетки исследуют с целью дальнейшего клинического применения для лечения нейродегенеративных, офтальмологических заболеваний и других нозологий [60]. Как правило, сами ИПСК не используются для создания

клеточных или тканеинженерных препаратов из-за высокого риска образования тератом, однако перспективны их дифференцированные производные. Неограниченная способность к пролиферации и дифференцировке в хондроцитарном направлении позволяет решить проблемы ограниченного количества биоматериала и медленного роста культур. Несмотря на очевидные преимущества использования хондроцитоподобных клеточных конструкций на основе ИПСК, исследователи редко решаются на доклинические исследования подобных продуктов и вовсе не переходят к этапу клинического исследования. Сложности использования ИПСК связаны в первую очередь с отсутствием стандартизованного масштабируемого протокола дифференцировки клеток. К настоящему моменту в мире проведено не так много экспериментов по оценке безопасности и эффективности продуктов для лечения хрящевых дефектов на основе производных ИПСК [61–63]. Однако актуальность подобного низкоинвазивного и полностью аутологичного подхода лишь растёт и данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все приведённые выше исследования подчеркивают клиническую значимость процедур трансплантации клеточных продуктов, особенно на основе хондроцитов, связанных с матриксом и нососинтезированными компонентами ВКМ. Описанные ПТИ имеют свои преимущества и недостатки, поэтому каждый из предложенных подходов к лечению повреждений хрящевой ткани может выступить методом выбора в определённых клинических условиях. Результаты приведённых клинических исследований доказывают актуальность использования новых способов лечения, дают почву для размышлений и делают необходимым проведение дальнейших сравнительных исследований. В первую очередь изучаемые продукты могут выступать в качестве профилактики осложнений травм суставного хряща. С учётом успеха клеточной терапии дефектов хрящевой ткани коленного сустава немаловажным становится адаптация подобных технологий для использования в терапии более серьёзных нозологий, например остеоартроза. Поскольку остеоартроз часто сопровождается воспалением, препараты на основе клеток необходимо модифицировать путём добавления противовоспалительного компонента в состав готового продукта. Авторы считают перспективным использование дифференцированных производных ИПСК в случаях, когда получение необходимого количества аутологичных хондроцитов затруднено. Несмотря на отсутствие стандартного протокола получения ИПСК-производных, применение указанных клеток может выступать средством выбора в конкретных клинических случаях. Кроме того, при планировании новых клинических исследований необходимо учитывать ряд факторов, таких как критерии

включения и исключения пациентов, применяемые шкалы для оценки клинического состояния, выбор метода сравнения. Авторы считают, что немаловажными параметрами в клинических исследованиях являются длительность наблюдения за пациентами и прохождение ими курса медицинской реабилитации, поскольку формирование хрящевой ткани при своевременной нагрузке на прооперированный сустав напрямую влияет на долгосрочные эффекты любого клеточного препарата.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. П.А. Голубинская — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, редактирование статьи; А.С. Пикина — подготовка и написание текста статьи; Е.С. Ручко — поиск литературы; О.С. Лебедева — редактирование текста рукописи; А.В. Еремеев — финальное редактирование текста статьи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Неприменимо.

Источники финансирования. Данная публикация выполнена в рамках государственного задания «Хондросфера 2», номер государственного учёта 124031500116-4 от 15.03.2024.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали, работа имеет описательный характер.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали три члена редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contributions. P.A. Golubinskaya — literature review, collection and analysis of literary sources, editing of the article; A.S. Pikina — preparation and writing of the text of the article; E.S. Ruchko — literature search; O.S. Lebedeva — editing; A.V. Eremeev — final editing. All authors approved the manuscript (version for publication) and agreed to take responsibility for all aspects of the work, ensuring the proper consideration and resolution of any issues related to the accuracy and integrity of any part of the study.

Ethics approval. Not applicable.

Funding sources. This publication was carried out within the framework of the state task “Chondrosphere 2”, #124031500116-4 from 15.03.2024.

Disclosure of interests. The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality. In the preparation of this work, the authors did not use any previously published information (text, illustrations, or data).

Data availability statement. The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, no new data was collected or created, and the work is descriptive in nature.

Generative AI. No generative artificial intelligence technologies were used in the preparation of this article.

Provenance and peer-review. This paper was submitted to the journal on an initiative basis and reviewed according to the usual procedure. Three members of the editorial board and the scientific editor of the publication participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Sellards RA, Nho SJ, Cole BJ. Chondral injuries. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14(2):134–141. doi: 10.1097/00002281-200203000-00010
- Jun C, Fang B. Current progress of fluoroquinolones-increased risk of aortic aneurysm and dissection. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):470. doi: 10.1186/s12872-021-02258-1 EDN: MPFOPW
- Kong K, Chang Y, Qiao H, et al. Paxlovid accelerates cartilage degeneration and senescence through activating endoplasmic reticulum stress and interfering redox homeostasis. *J Transl Med*. 2022;20(1):549. doi: 10.1186/s12967-022-03770-4 EDN: OTMZNM
- Zhang Z, Schon L. The current status of clinical trials on biologics for cartilage repair and osteoarthritis treatment: an analysis of ClinicalTrials.gov data. *Cartilage*. 2022;13(2):19476035221093065. doi: 10.1177/19476035221093065 EDN: WUTTJB
- Zoricheva AS, Zvonova EA, Agapova LS, et al. Experience in the production and clinical application of the cell-based medicinal product Easytense® for the repair of cartilage defects of the human knee. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2024;24(2):172–187. doi: 10.30895/2221-996X-2024-24-2-172-187 EDN: OOSRKU
- Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, et al. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med*. 1994;331(14):889–895. doi: 10.1056/NEJM199410063311401
- Peterson L, Minas T, Brittberg M, et al. Two- to 9-year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee. *Clin Orthop Relat Res*. 2000;(374):212–234. doi: 10.1097/00003086-200005000-00020

8. Yano K, Watanabe N, Tsuyuki K, et al. Regulatory approval for autologous human cells and tissue products in the United States, the European Union, and Japan. *Regen Ther.* 2014;1:45–56. doi: 10.1016/j.reth.2014.10.001
9. Niemeyer P, Albrecht D, Andereya S, et al. Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: A guideline by the working group “Clinical Tissue Regeneration” of the German Society of Orthopaedics and Trauma (DGOU). *Knee.* 2016;23(3):426–435. doi: 10.1016/j.knee.2016.02.001
10. Basad E, Ishaque B, Bachmann G, et al. Matrix-induced autologous chondrocyte implantation versus microfracture in the treatment of cartilage defects of the knee: a 2-year randomised study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010;18(4):519–527. doi: 10.1007/s00167-009-1028-1 EDN: BQZEHA
11. Knutsen G, Drogset JO, Engebretsen L, et al. A randomized multicenter trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture: long-term follow-up at 14 to 15 years. *J Bone Joint Surg Am.* 2016;98(16):1332–1339. doi: 10.2106/JBJS.15.01208
12. Saris D, Price A, Widuchowski W, et al. Matrix-applied characterized autologous cultured chondrocytes versus microfracture: two-year follow-up of a prospective randomized trial. *Am J Sports Med.* 2014;42(6):1384–1394. doi: 10.1177/0363546514528093
13. Alkaya D, Gurcan C, Kilic P, et al. Where is human-based cellular pharmaceutical R&D taking us in cartilage regeneration? *3 Biotech.* 2020;10(4):161. doi: 10.1007/s13205-020-2134-5 EDN: GQMNCV
14. Negoro T, Takagaki Y, Okura H, Matsuyama A. Trends in clinical trials for articular cartilage repair by cell therapy. *NPJ Regen Med.* 2018;3:17. doi: 10.1038/s41536-018-0055-2
15. Oberweis CV, Marchal JA, López-Ruiz E, Gálvez-Martín P. A worldwide overview of regulatory frame-works for tissue-based products. *Tissue Eng Part B Rev.* 2020;26(2):181–196. doi: 10.1089/ten.TEB.2019.0315 EDN: CGEBJE
16. Kim J, Park J, Song SY, Kim E. Advanced therapy medicinal products for autologous chondrocytes and comparison of regulatory systems in target countries. *Regen Ther.* 2022;20:126–137. doi: 10.1016/j.reth.2022.04.004 EDN: WPHEKP
17. Goyal D, Goyal A, Keyhani S, et al. Evidence-based status of second- and third-generation autologous chondrocyte implantation over first generation: a systematic review of level I and II studies. *Arthroscopy.* 2013;29(11):1872–1878. doi: 10.1016/j.arthro.2013.07.271
18. Davies RL, Kuiper NJ. Regenerative medicine: a review of the evolution of autologous chondrocyte implantation (ACI) therapy. *Bioengineering (Basel).* 2019;6(1):22. doi: 10.3390/bioengineering6010022
19. Krych AJ, Saris DBF, Stuart MJ, Hacken B. Cartilage injury in the knee: assessment and treatment options. *J Am Acad Orthop Surg.* 2020;28(22):914–922. doi: 10.5435/JAAOS-D-20-00266 EDN: NIZSYM
20. Steinwachs M. New technique for cell-seeded collagen-matrix-supported autologous chondrocyte transplantation. *Arthroscopy.* 2009;25(2):208–211. doi: 10.1016/j.arthro.2008.10.009
21. Niemeyer P, Schubert T, Grebe M, Hoburg A. Matrix-associated chondrocyte implantation is associated with fewer reoperations than microfracture: results of a population-representative, matched-pair claims data analysis for cartilage defects of the knee. *Orthop J Sports Med.* 2019;7(10):2325967119877847. doi: 10.1177/2325967119877847
22. Niemeyer P, Hanus M, Belickas J, et al. Treatment of large cartilage defects in the knee by hydrogel-based autologous chondrocyte implantation: two-year results of a Prospective, Multicenter, Single-Arm Phase III Trial. *Cartilage.* 2022;13(1):19476035221085146. doi: 10.1177/19476035221085146
23. Niemeyer P, Angele P, Spiro RC, et al. Comparison of hydrogel-based autologous chondrocyte implantation versus microfracture: a propensity score matched-pair analysis. *Orthop J Sports Med.* 2023;11(8):23259671231193325. doi: 10.1177/23259671231193325 EDN: YQKMRD
24. Shankar AN, Jeyaraman M, Jayakumar T, et al. Gel-based autologous chondrocyte implantation (GACI) in the chondral defects of the knee: an observational study. *Indian J Orthop.* 2023;57(11):1809–1818. doi: 10.1007/s43465-023-00989-1 EDN: AZTPSF
25. Insall JN, Dorr LD, Scott RD, Scott WN. Rationale for the knee society clinical rating system. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;248:13–14.
26. Thier S, Baumann F, Weiss C, Fickert S. Feasibility of arthroscopic autologous chondrocyte implantation in the hip using an injectable hydrogel. *Hip Int.* 2018;28(4):442–449. doi: 10.5301/hipint.5000580
27. Choi NY, Kim BW, Yeo WJ, et al. Gel-type autologous chondrocyte (Chondron) implantation for treatment of articular cartilage defects of the knee. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010;11:103. doi: 10.1186/1471-2474-11-103 EDN: QDOPHR
28. Albrecht C, Tichy B, Nürnberger S, et al. Gene expression and cell differentiation in matrix-associated chondrocyte transplantation grafts: a comparative study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(10):1219–1227. doi: 10.1016/j.joca.2011.07.004
29. Petri M, Broese M, Simon A, et al. CaReS (MACT) versus microfracture in treating symptomatic patellofemoral cartilage defects: a retrospective matched-pair analysis. *J Orthop Sci.* 2013;18(1):38–44. doi: 10.1007/s00776-012-0305-x
30. Matsushita T, Matsumoto T, Araki D, et al. A phase I/IIa clinical trial of third-generation autologous chondrocyte implantation (IK-01) for focal cartilage injury of the knee. *Asia Pac J Sports Med Arthrosc Rehabil Technol.* 2022;28:6–12. doi: 10.1016/j.asmart.2022.03.004 EDN: HEKUXJ
31. Niemeyer P, Laute V, Zinser W, et al. A prospective, randomized, open-label, multicenter, phase iii noninferiority trial to compare the clinical efficacy of matrix-associated autologous chondrocyte implantation with spheroid technology versus arthroscopic microfracture for cartilage defects of the knee. *Orthop J Sports Med.* 2019;7(7):2325967119854442. doi: 10.1177/2325967119854442
32. Niemeyer P, Pestka JM, Kreuz PC, et al. Characteristic complications after autologous chondrocyte implantation for cartilage defects of the knee joint. *Am J Sports Med.* 2008;36(11):2091–2099. doi: 10.1177/0363546508322131
33. Gebhardt S, Vollmer M, Zimmerer A, et al. Factors affecting choice of surgical treatment of cartilage lesions of the knee: an analysis of data from 5143 patients from the German Cartilage Registry (KnorpelRegister DGOU). *Orthop J Sports Med.* 2024;12(7):23259671241255672. doi: 10.1177/23259671241255672 EDN: MHSNGJ
34. Saris DB, Vanlauwe J, Victor J, et al. Treatment of symptomatic cartilage defects of the knee: characterized chondrocyte implantation results in better clinical outcome at 36 months in a randomized trial compared to microfracture. *Am J Sports Med.* 2009;37 Suppl. 1:10S–19S. doi: 10.1177/0363546509350694
35. Vanlauwe J, Saris DB, Victor J, et al. Five-year outcome of characterized chondrocyte implantation versus microfracture for symptomatic cartilage defects of the knee: early

- treatment matters. *Am J Sports Med.* 2011;39(12):2566–2574. doi: 10.1177/0363546511422220
- 36.** Saris DB, Vanlauwe J, Victor J, et al. Characterized chondrocyte implantation results in better structural repair when treating symptomatic cartilage defects of the knee in a randomized controlled trial versus microfracture. *Am J Sports Med.* 2008;36(2):235–246. doi: 10.1177/0363546507311095
- 37.** Hoburg A, Niemeyer P, Laute V, et al. Matrix-associated autologous chondrocyte implantation with spheroid technology is superior to arthroscopic microfracture at 36 months regarding activities of daily living and sporting activities after treatment. *Cartilage.* 2021;13(1_Suppl.):437S–448S. doi: 10.1177/1947603519897290 EDN: XOVNXY
- 38.** Hoburg A, Niemeyer P, Laute V, et al. Sustained superiority in KOOS subscores after matrix-associated chondrocyte implantation using spheroids compared to microfracture. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2023;31(6):2482–2493. doi: 10.1007/s00167-022-07194-x EDN: EPIQRM
- 39.** Angele P, Zellner J, Schröter S, et al. Biological reconstruction of localized full-thickness cartilage defects of the knee: a systematic review of level 1 studies with a minimum follow-up of 5 years. *Cartilage.* 2022;13(4):5–18. doi: 10.1177/19476035221129571 EDN: PFPDVT
- 40.** Becher C, Laute V, Fickert S, et al. Safety of three different product doses in autologous chondrocyte implantation: results of a prospective, randomised, controlled trial. *J Orthop Surg Res.* 2017;12(1):71. doi: 10.1186/s13018-017-0570-7 EDN: NZYZLD
- 41.** Niemeyer P, Laute V, John T, et al. The effect of cell dose on the early magnetic resonance morphological outcomes of autologous cell implantation for articular cartilage defects in the knee: a randomized clinical trial. *Am J Sports Med.* 2016;44(8):2005–2014. doi: 10.1177/0363546516646092
- 42.** Siebold R, Suezer F, Schmitt B, et al. Good clinical and MRI outcome after arthroscopic autologous chondrocyte implantation for cartilage repair in the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018;26(3):831–839. doi: 10.1007/s00167-017-4491-0 EDN: FYSFCV
- 43.** Everhart JS, Jiang EX, Poland SG, et al. Failures, reoperations, and improvement in knee symptoms following matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation: a meta-analysis of prospective comparative trials. *Cartilage.* 2021;13(1_Suppl.):1022S–1035S. doi: 10.1177/1947603519870861
- 44.** Yoon KH, Yoo JD, Choi CH, et al. Costal chondrocyte-derived pellet-type autologous chondrocyte implantation versus microfracture for repair of articular Cartilage defects: a prospective randomized trial. *Cartilage.* 2021;13(1_Suppl.):1092S–1104S. doi: 10.1177/1947603520921448 EDN: VVQQAS
- 45.** Acevedo Rua L, Mumme M, Manferdini C, et al. Engineered nasal cartilage for the repair of osteoarthritic knee cartilage defects. *Sci Transl Med.* 2021;13(609):eaaz4499. doi: 10.1126/scitranslmed.aaz4499 EDN: GEBHEY
- 46.** Tesch RS, Takamori ER, Menezes K, et al. Nasal septum-derived chondroprogenitor cells control mandibular condylar resorption consequent to orthognathic surgery: a clinical trial. *Stem Cells Transl Med.* 2024;13(7):593–605. doi: 10.1093/stcltm/zaee026 EDN: OIHJFW
- 47.** Abdelhamid MM, Eid G, Othman MHM, et al. The evaluation of cartilage regeneration efficacy of three-dimensionally biofabricated human-derived biomaterials on knee osteoarthritis: a single-arm, open label study in Egypt. *J Pers Med.* 2023;13(5):748. doi: 10.3390/jpm13050748 EDN: NYJELQ
- 48.** Shimomura K, Yasui Y, Koizumi K, et al. First-in-human pilot study of implantation of a scaffold-free tissue-engineered construct generated from autologous synovial mesenchymal stem cells for repair of knee chondral lesions. *Am J Sports Med.* 2018;46(10):2384–2393. doi: 10.1177/0363546518781825
- 49.** Shimomura K, Ando W, Hart DA, Nakamura N. A novel scaffold-free mesenchymal stem cell-derived tissue engineered construct for articular cartilage restoration — From basic to clinic. *Regen Ther.* 2024;26:124–131. doi: 10.1016/j.reth.2024.05.007 EDN: PMMWPA
- 50.** Yokota N, Lyman S, Hanai H, et al. Clinical safety and effectiveness of adipose-derived stromal cell vs stromal vascular fraction injection for treatment of knee osteoarthritis: 2-year results of parallel single-arm trials. *Am J Sports Med.* 2022;50(10):2659–2668. doi: 10.1177/03635465221107364 EDN: BWRNSH
- 51.** Shimomura K, Moriguchi Y, Nansai R, et al. Comparison of 2 different formulations of artificial bone for a hybrid implant with a tissue-engineered construct derived from synovial mesenchymal stem cells: a study using a rabbit osteochondral defect model. *Am J Sports Med.* 2017;45(3):666–675. doi: 10.1177/0363546516668835
- 52.** Liu HC, Liu TT, Liu YL, et al. Atelocollagen-embedded chondrocyte precursors as a treatment for grade-4 cartilage defects of the femoral condyle: a case series with up to 9-year follow-up. *Biomolecules.* 2021;11(7):942. doi: 10.3390/biom11070942 EDN: IAIIPU
- 53.** Matsiko A, Gleeson JP, O'Brien FJ. Scaffold mean pore size influences mesenchymal stem cell chondrogenic differentiation and matrix deposition. *Tissue Eng Part A.* 2015;21(3-4):486–497. doi: 10.1089/ten.TEA.2013.0545
- 54.** Nöth U, Rackwitz L, Heymer A, et al. Chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells in collagen type I hydrogels. *J Biomed Mater Res A.* 2007;83(3):626–635. doi: 10.1002/jbm.a.31254
- 55.** Bosnakovski D, Mizuno M, Kim G, et al. Chondrogenic differentiation of bovine bone marrow mesenchymal stem cells (MSCs) in different hydrogels: influence of collagen type II extracellular matrix on MSC chondrogenesis. *Biotechnol Bioeng.* 2006;93(6):1152–1163. doi: 10.1002/bit.20828
- 56.** Bengtsson T, Aszodi A, Nicolae C, et al. Loss of alpha10beta1 integrin expression leads to moderate dysfunction of growth plate chondrocytes. *J Cell Sci.* 2005;118(Pt 5):929–936. doi: 10.1242/jcs.01678
- 57.** Irawan V, Sung TC, Higuchi A, Ikoma T. Collagen scaffolds in cartilage tissue engineering and relevant approaches for future development. *Tissue Eng Regen Med.* 2018;15(6):673–697. doi: 10.1007/s13770-018-0135-9 EDN: AADGCE
- 58.** Akgun I, Unlu MC, Erdal OA, et al. Matrix-induced autologous mesenchymal stem cell implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation in the treatment of chondral defects of the knee: a 2-year randomized study. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015;135(2):251–263. doi: 10.1007/s00402-014-2136-z EDN: BDYSPB
- 59.** Golubinskaya PA, Pikina AS, Ruchko ES, et al. Application of hydrogel scaffolds as a cell substrate for cartilage tissue regeneration. *Genes & Cells.* 2024;19(1):43–59. doi: 10.17816/gc606639 EDN: GUYXBG

60. Ereemeev A, Pikina A, Ruchko Y, Bogomazova A. Clinical potential of cellular material sources in the generation of iPSC-based products for the regeneration of articular cartilage. *Int J Mol Sci.* 2023;24(19):14408. doi: 10.3390/ijms241914408 EDN: TZXUIY

61. Uto S, Nishizawa S, Hikita A, et al. Application of induced pluripotent stem cells for cartilage regeneration in CLAWN miniature pig osteochondral replacement model. *Regen Ther.* 2018;9:58–70. doi: 10.1016/j.reth.2018.06.003

62. Abe K, Yamashita A, Morioka M, et al. Engraftment of allogeneic iPS cell-derived cartilage organoid in a primate model of articular cartilage defect. *Nat Commun.* 2023;14(1):804. doi: 10.1038/s41467-023-36408-0 EDN: FDJHXR

63. Pikina AS, Golubinskaya PA, Ruchko ES, et al. Assessing biodistribution of biomedical cellular product based on human chondrocytes following implantation to Balb/C nude mice. *Medicine of Extreme Situations.* 2023;25(4):123–130. doi: 10.47183/month2023.057 EDN: XCCFWC

ОБ АВТОРАХ

* **Голубинская Полина Александровна**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 143007, Московская область, Одинцово,
Красногорское ш., д. 15;
ORCID: 0000-0002-1765-9042;
eLibrary SPIN: 5299-9693;
e-mail: polinapigeon@gmail.com

Ручко Евгений Сергеевич;
ORCID: 0000-0002-1361-666X;
eLibrary SPIN: 7220-6031;
e-mail: ruchkoevgeny@yandex.ru

Пикина Арина Сергеевна;
ORCID: 0000-0002-8967-2318;
eLibrary SPIN: 8654-7318;
e-mail: arina.pikina@yandex.ru

Лебедева Ольга Сергеевна, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0003-0767-5265;
eLibrary SPIN: 4911-1830;
e-mail: oslebedeva@rcpcm.org

Еремеев Артем Валерьевич, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0002-3428-7586;
eLibrary SPIN: 4825-5440;
e-mail: art-eremeev@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

* **Polina A. Golubinskaya**, MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 15 Krasnogorskoye hwy, Moscow region, Odintsovo,
Russia, 143007;
ORCID: 0000-0002-1765-9042;
eLibrary SPIN: 5299-9693;
e-mail: polinapigeon@gmail.com

Evgenii S. Ruchko;
ORCID: 0000-0002-1361-666X;
eLibrary SPIN: 7220-6031;
e-mail: ruchkoevgeny@yandex.ru

Arina S. Pikina;
ORCID: 0000-0002-8967-2318;
eLibrary SPIN: 8654-7318;
e-mail: arina.pikina@yandex.ru

Olga S. Lebedeva, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0003-0767-5265;
eLibrary SPIN: 4911-1830;
e-mail: oslebedeva@rcpcm.org

Artem V. Ereemeev, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0002-3428-7586;
eLibrary SPIN: 4825-5440;
e-mail: art-eremeev@yandex.ru