

Молекулярные основы новых подходов к терапии остеоартрита (часть I)

Четина Е.В.¹, Маркова Г.А.¹, Лиля А.М.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;
²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Остеоартрит (ОА) — наиболее распространенное заболевание лиц пожилого возраста, которое сопровождается болевым синдромом и повреждает все ткани сустава. ОА характеризуется прогрессирующей потерей суставного хряща, склеротическими изменениями субхондральной кости и образованием остеофитов. Деструкция хряща обусловлена резорбцией внеклеточного матрикса, который состоит преимущественно из коллагена II типа и протеогликана агрекана. Избыточное расщепление коллагена II типа при ОА связано с повышением синтеза и активности металлопротеиназ и экспрессией провоспалительных цитокинов — интерлейкина 1β и фактора некроза опухолей α.

В настоящее время терапия ОА носит симптоматический характер, часто неэффективна и в ряде случаев сопровождаются неблагоприятными реакциями. Необходим поиск новых терапевтических подходов при ОА с использованием современных технологий, в том числе знаний о метаболических нарушениях, которые вызывают заболевание. В статье описываются перспективные методы лечения ОА: применение стволовых клеток, субклеточных структур и молекул-миметиков, основанные на современных представлениях о молекулярных и клеточных механизмах, которые нарушаются в ходе развития и прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: остеоартрит; терапия; молекулярные механизмы; стволовые клетки; миметики.

Контакты: Елена Васильевна Четина; etchetina@mail.ru

Для ссылки: Четина ЕВ, Маркова ГА, Лиля АМ. Молекулярные основы новых подходов к терапии остеоартрита (часть I). Современная ревматология. 2021;15(4):7–12. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-7-12

Molecular basis for new approaches to therapy of osteoarthritis (part I)

Chetina E.V.¹, Markova G.A.¹, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹34A, Kashirskoye shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

Osteoarthritis (OA) is the most common disease of the elderly, which is accompanied by pain and damages all tissues of the joint. OA is associated with progressive loss of articular cartilage, sclerotic changes in the subchondral bone and the formation of osteophytes. Cartilage destruction is caused by resorption of the extracellular matrix, which consists mainly of type II collagen and aggrecan proteoglycan. Excessive cleavage of type II collagen in OA is associated with increased synthesis and activity of metalloproteinases and the expression of pro-inflammatory cytokines of interleukin 1β and tumor necrosis factor α. Currently, OA therapy is symptomatic, often ineffective, and in some cases is accompanied by adverse side effects. Therefore, the search for new therapeutic approaches to the treatment of the disease, using modern technological capabilities and knowledge of the metabolic disorders that cause the disease. The review presents new promising methods in the treatment of OA using stem cells and subcellular structures, based on modern knowledge of molecular and cellular mechanisms that are disrupted during development and disease progression.

Key words: osteoarthritis; therapy; molecular mechanisms; stem cells; mimetics.

Contact: Elena Vasilievna Chetina; etchetina@mail.ru

For reference: Chetina EV, Markova GA, Lila AM. Molecular basis for new approaches to therapy of osteoarthritis (part I). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):7–12. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-7-12

Остеоартрит (ОА) — наиболее распространенное полиэтиологическое заболевание, которому подвержено 10–16% населения земного шара. ОА характеризуется слабым воспалением и затрагивает все компоненты сустава: гиалиновый хрящ, субхондральную кость, синовиальную оболочку, капсулу и связочный аппарат [1].

Восстановление поврежденного суставного хряща считается наиболее сложной проблемой терапии ОА, поскольку

ку он имеет ограниченную способность к самопроизвольному заживлению. Предпринимались многочисленные попытки регенерации очаговых дефектов хряща с помощью различных хирургических методик, включая туннелизацию, микроструктурирование, абразивную хондропластику, имплантацию аутологичных хондроцитов и мозаичную остеонхондропластику [2, 3]. Однако оптимального метода регенерации хряща при ОА до сих пор не найдено. Растущий ин-

терес к методам регенеративной медицины привел к целенаправленному изучению мезенхимальных стволовых клеток (МСК), которые характеризуются высокой биологической активностью и способностью к хондрогенной дифференцировке, что наряду с простотой сбора и относительной безопасностью делает их привлекательными для клинического применения [4, 5]. Более того, оказалось, что МСК обладают паракринным и иммуномодулирующим действием вследствие секреции факторов роста [6, 7].

Стволовые клетки

В основе клеточной терапии с использованием первичных или производных стволовых клеток лежит функциональная замена поврежденной ткани либо стимуляция процессов ее самовосстановления путем улучшения трофики [8]. Стволовые клетки можно разделить на две основные группы: эмбриональные плюрипотентные, полученные из клеточной массы бластоцитов, и зрелые мультипотентные, тканеспецифичные, извлеченные из отдельных органов [9, 10]. МСК относятся ко второй группе стволовых клеток и могут быть выделены из костного мозга, жировой ткани, синовиальной мембраны или суставного хряща [11]. МСК костного мозга по сравнению с другими видами данных клеток легче всего извлекаются из аутологичной ткани, они обладают высокой способностью к пролиферации и дифференцировке в хондроциты благодаря продукции специфичных для суставного хряща ростовых факторов [12, 13]. В отдельных исследованиях при их внутрисуставном введении или имплантации во время хирургических вмешательств были получены обнадеживающие результаты в отношении восстановления суставного хряща [14–17]. К недостаткам МСК костного мозга можно отнести длительное сохранение болезненности в области донорского участка, чрезвычайно низкое содержание в общем пуле ядерных клеток костного мозга и прямо пропорциональное снижение потенциала хондрогенной дифференцировки с увеличением возраста донора [13, 18]. По-видимому, этим объясняется отсутствие статистически значимых различий в уменьшении боли при использовании МСК костного мозга и плацебо при ОА коленных суставов в недавно проведенном проспективном рандомизированном исследовании S.A. Shapiro и соавт. [19].

Концентрация МСК значительно выше в общем объеме жировой ткани, а их способность к дифференцировке не зависит от возраста донора. Эффективность МСК, полученных из жировой ткани, при ОА коленных суставов была продемонстрирована в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании IIb фазы: через 6 мес после инъекции среднее снижение показателя WOMAC составило 55% по сравнению с исходным, а уровень боли по визуальной аналоговой шкале уменьшился с $6,8 \pm 0,6$ до $3,4 \pm 1,5$ см [20]. Недостатком МСК жировой ткани является относительно низкий хондрогенный потенциал [21]. Синовиальные МСК, напротив, имеют более высокий хондрогенный потенциал и выраженные пролиферативные и регенераторные свойства, чем МСК костного мозга и жировой ткани [22, 23]. Однако большинство работ, в которых изучалось применение синовиальных МСК, представляют собой доклинические исследования [24], имеется лишь одно сообщение о клиническом улучшении и заполнении дефекта хряща через 2 года после им-

плантации этих клеток во время артроскопии у больного ОА коленного сустава [25].

Высоким терапевтическим потенциалом обладают МСК, выделенные из ткани пуповины или пуповинной крови [26, 27]. Преимуществами этого типа МСК являются высокая скорость пролиферации и способность к разнонаправленной дифференцировке, медленное старение, низкая иммуногенность и противовоспалительные свойства. Помимо этого, на модели животных было показано, что МСК из пуповины способны создавать ткань, гистологически сходную с таковой гиалинового хряща [28]. Полученные в эксперименте данные подтверждает сообщение об эффективной регенерации хряща у пациента с ОА коленного сустава через 7 лет наблюдения [27]. В то же время отмечалось, что применение МСК может привести к развитию неадекватного иммунного ответа, гетеротрофной кальцификации, канцерогенеза и aberrантной дифференцировки некоторых типов клеток, которые могут вызвать обострение хронических заболеваний [29].

Субклеточные частицы

Одним из направлений современных исследований является изучение эпигенетических механизмов и их потенциального влияния на развитие и прогрессирование ОА. Эпигенетика, или эпигеномика, — область знаний, анализирующая изменения экспрессии генов или фенотипа клетки, такие как конформация ДНК, транскрипция или трансляция, вызванные механизмами, не затрагивающими базовую последовательность ДНК [30]. Существует несколько уровней эпигенетической регуляции, включая метилирование цитозина ДНК, посттрансляционные модификации гистонов хроматина и некодирующие РНК, такие как микроРНК (miRNA) и кольцевые РНК (circRNA) [31, 32], которые в последнее время интенсивно исследуются с целью дальнейшего использования в качестве новых биомаркеров для ранней диагностики и лечения ОА.

Высокопроизводительное секвенирование позволяет идентифицировать эндогенные некодирующие circRNA, производные предшественников матричных РНК в различных тканях [33]. CircRNA представляют собой циклические структуры без полиаденилированных хвостовых участков. Они обладают разнообразными функциями, в частности некоторые из них, так называемые miRNA sponges (губки микроРНК), выступают в качестве регуляторов трансляции посредством сайтов связывания негативных регуляторов экспрессии генов — miRNA [34]. CircRNA широко распространены и являются высокостабильными, эволюционно консервативными элементами у разных видов организмов, а также специфически экспрессируются во многих тканях, причем их экспрессия зависит от стадии развития или специфики заболевания [35]. В ряде исследований было показано, что в суставном хряще больных ОА экспрессия некоторых circRNA нарушена, она значительно повышается в хондроцитах при их стимуляции интерлейкином 1 и фактором некроза опухоли α [36]. Кроме того, суперэкспрессия некоторых circRNA связана с увеличением продукции ферментов, расщепляющих внеклеточный матрикс (ВКМ) хряща, и ингибированием биосинтеза матричных белков, таких как коллаген II типа и агрекан [37]. CircRNA также участвуют в регуляции активности miRNA путем образования miRNA sponges, которые взаимодействуют с РНК-связыва-

ющими белками (RBPs) при регуляции транскрипции генов и трансляции белков [38]. В свою очередь, miRNA представляют собой небольшие некодирующие РНК, способные к посттрансляционной регуляции транскрипции мишеней матричной РНК посредством связывания со специфическими белками MREs (miRNA response elements) [39]. Некоторые circRNA содержат MREs, которые конкурируют за сайты связывания miRNA с образованием miRNA sponges, что приводит к ингибированию функций miRNA [40]. Поэтому считается, что circRNA могут быть использованы в качестве диагностических и прогностических биомаркеров при некоторых заболеваниях, а ингибирование их активности может приводить к восстановлению ВКМ и замедлению процесса деградации суставного хряща [38]. Следует отметить, что хотя многие circRNA описаны у человека, их биологические функции изучены недостаточно [41]. К тому же, по данным P. Barata и соавт. [42], при ингибировании circRNA специфическими малыми интерферирующими РНК (small interfering RNA, siРНК) отмечались их нестабильность в отношении внеклеточных и внутриклеточных нуклеаз и высокая частота неспецифических реакций.

В связи с возможным риском развития неблагоприятных реакций на фоне использования стволовых клеток в последнее время в качестве потенциальных терапевтических мишеней при ОА исследуются внеклеточные мембранные везикулы диаметром 30–120 нм (экзосомы), которые секретируются многими типами клеток, включая МСК [43, 44], и участвуют в межклеточном переносе биоактивных молекул, таких как белки, липиды, матричная РНК или miRNA. Экзосомы активно вырабатываются в ответ на повреждение клеток и регулируют их пролиферацию и дифференцировку [45], а также могут способствовать восстановлению и регенерации ВКМ суставного хряща [46]. В экспериментах на животных с ОА височно-нижнечелюстного сустава было показано, что экзосомы, продуцируемые МСК, обладают свойствами облегчать боль, уменьшать воспаление, деградацию матрикса посредством активации сигнальных путей ERK, протеинкиназы В (Akt) и АМФ-активируемой протеинкиназы (AMPK) [47, 48]. Отсутствие геномного содержимого и, как следствие, способности к репликации обуславливают низкую иммуногенность и опухолестойкость экзосом [49]. Однако широкое применение экзосом сдерживается недостаточными знаниями о точных молекулярных механизмах, посредством которых они участвуют в восстановлении хряща [43]. S.C. Тао и соавт. [50] обнаружили снижение анаболической активности хондроцитов под влиянием экзосом МСК, которые не экспрессировали miRNA-140-5p. Кроме того, экзосомы разных типов клеток являются высокогетерогенными, различаются по выживаемости и способности к регенерации ткани в зависимости от возраста и состояния здоровья доноров [51].

Молекулы-миметики

Недавние исследования *in vitro* и на животных моделях ОА позволили предположить, что состояние больных ОА можно облегчить с помощью миметиков известных молекул, структура и/или функции которых нарушены в процессе развития и прогрессирования заболевания. Например, миметик лубрицина – поверхностно-активный гликопротеин, играющий важную роль в сохранении целостности хряща, замедляет прогрессирование ОА [52], тогда как миметик

гепарансульфата PG545 способен ингибировать действие гепараназы, которая, как известно, стимулирует катаболические металлопротеиназы матрикса и ADAMTS, подавляя синтез компонентов ВКМ хряща, агрекана и коллагена II типа в культурах хондроцитов больших ОА [53]. На животных моделях было показано, что фактор толерантности к глюкозе (GTF), продуцируемый дрожжами, функционирует как миметик инсулина и способен снижать концентрацию глюкозы и липидов в крови. Также известно, что он участвует в фосфорилировании субстрата инсулинового рецептора (insulin receptor substrate 1, IRS1), Akt и митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) независимо от фосфорилирования инсулиновых рецепторов [54]. Однако перспективы применения GTF в лечении ОА до конца неясны, так как его химическая структура не расшифрована. Хлорид кобальта – миметик гипоксии – был использован для доказательства центральной роли глюкозы в метаболизме суставных хондроцитов при ОА. Эти исследования выявили, что энергетический метаболизм хондроцитов нормализуется в условиях гипоксии; однако одновременное снижение активности транспортера глюкозы GLUT1 неблагоприятно воздействует на процессы восстановления хряща при ОА [55]. Синтетические миметики супероксиддисмутазы (SOD), такие как нитроксиды (темпол) и соединение M40403, эффективно блокировали образование гидроксильных радикалов и активность воспаления, а также улучшали состояние поврежденных тканей при ОА. Кроме того, миметики SOD препятствовали проникновению нейтрофилов в очаг воспаления, защищали хондроциты суставного хряща от гибели и потери митохондрий вследствие механической перегрузки [56].

Исследования миметиков позволяют раскрыть не только механизм их действия, но и некоторые звенья патогенеза ОА. Так, анализ миметиков SOD показал, что при высокоэнергетических травмах избыточная продукция супероксида может приводить к выраженному нарушению функции митохондрий хондроцитов и, как следствие, к гибели этих клеток, тогда как при хронической перегрузке изменения в митохондриях хондроцитов происходят за счет окислительно-восстановительных процессов в липидном компартменте, которые могут быть прерваны введением миметиков [57]. Согласно современным теориям патогенеза ОА, анаболические реакции суставного хряща на нормальные нагрузки зависят от активного транспорта электронов в митохондриях и, следовательно, митохондриальная функция может контролировать изменение метаболизма хондроцитов в ответ на воспаление [58]. Подтверждением этого является ослабление такой реакции после блокирования транспорта электронов ротеноном, ингибитором митохондриального комплекса I, или путем добавления антиоксидантов [59]. Напротив, хроническая перегрузка сустава значительно увеличивает выработку свободных радикалов. В этом случае предотвращение гибели клеток может быть достигнуто только посредством добавления антиоксидантов или ингибирования ротеноном митохондриального дыхания как источника активных форм кислорода [60]. Таким образом, хроническая механическая перегрузка сустава приводит к значительному снижению концентрации митохондриальной SOD. Это позволяет предположить, что снижение продукции SOD является одним из ведущих факторов развития ОА [61].

З а к л ю ч е н и е

Итак, необходим поиск новых способов терапии ОА, которые позволят эффективно контролировать симптомы заболевания — боль, воспаление и функциональные нарушения. В то же время одной из актуальных проблем остается предотвращение и замедление структурных повреждений

суставного хряща. Поэтому изучение новых терапевтических подходов при ОА, основанных на современных технологиях, включающих применение стволовых клеток или субклеточных структур, а также молекул-миметиков, является перспективным и ведет к более глубокому пониманию молекулярных механизмов патогенеза этого заболевания.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019;3(11-2):48-52. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis, taking into account updated international recommendations. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2019;3(11-2):48-52. (In Russ.)].
2. Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, et al. Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: an evidence-based systematic analysis. *Am J Sports Med*. 2009 Oct;37(10):2053-63. doi: 10.1177/0363546508328414. Epub 2009 Feb 26.
3. Martincic D, Radosavljevic D, Drobic M. Ten-year clinical and radiographic outcomes after autologous chondrocyte implantation of femoral condyles. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014 Jun;22(6):1277-83. doi: 10.1007/s00167-013-2778-3. Epub 2013 Nov 21.
4. Jo CH, Lee YG, Shin WH, 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 May;32(5):1254-66. doi: 10.1002/stem.1634.
5. Freitag J, Bates D, Boyd R, et al. Mesenchymal stem cell therapy in the treatment of osteoarthritis: reparative pathways, safety and efficacy. A review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 May 26;17:230. doi: 10.1186/s12891-016-1085-9.
6. Barry F, Murphy M. Mesenchymal stem cells in joint disease and repair. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Oct;9(10):584-94. doi: 10.1038/nrrheum.2013.109. Epub 2013 Jul 23.
7. Kim GB, Shon OJ. Current perspectives in stem cell therapies for osteoarthritis of the knee. *Yeungnam Univ J Med*. 2020 Jul;37(3):149-58. doi: 10.12701/yujm.2020.00157. Epub 2020 Apr 13.
8. Buzhor E, Leshansky L, Blumenthal J, et al. Cell-based therapy approaches: the hope for incurable diseases. *Regen Med*. 2014;9(5):649-72. doi: 10.2217/rme.14.35.
9. Johnson MH, McConnell JM. Lineage allocation and cell polarity during mouse embryogenesis. *Semin Cell Dev Biol*. 2004 Oct;15(5):583-97. doi: 10.1016/j.semcdb.2004.04.002.
10. Airene KJ, Hu YC, Kost TA, et al. Baculovirus: an insect-derived vector for diverse gene transfer applications. *Mol Ther*. 2013 Apr;21(4):739-49. doi: 10.1038/mt.2012.286. Epub 2013 Feb 26.
11. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999 Apr 2;284(5411):143-7. doi: 10.1126/science.284.5411.143.
12. Vezina Audette R, Lavoie-Lamoureux A, Lavoie JP, Laverty S. Inflammatory stimuli differentially modulate the transcription of paracrine signaling molecules of equine bone marrow multipotent mesenchymal stromal cells. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Aug;21(8):1116-24. doi: 10.1016/j.joca.2013.05.004. Epub 2013 May 14.
13. Orozco L, Munar A, Soler R, et al. Treatment of knee osteoarthritis with autologous mesenchymal stem cells: a pilot study. *Transplantation*. 2013 Jun 27;95(12):1535-41. doi: 10.1097/TP.0b013e318291a2da.
14. Wong KL, Lee KB, Tai BC, et al. Injectable cultured bone marrow-derived mesenchymal stem cells in varus knees with cartilage defects undergoing high tibial osteotomy: a prospective, randomized controlled clinical trial with 2 years' follow-up. *Arthroscopy*. 2013 Dec;29(12):2020-8. doi: 10.1016/j.arthro.2013.09.074.
15. Wakitani S, Okabe T, Horibe S, et al. Safety of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation for cartilage repair in 41 patients with 45 joints followed for up to 11 years and 5 months. *J Tissue Eng Regen Med*. 2011 Feb;5(2):146-50. doi: 10.1002/term.299.
16. Davatchi F, Abdollahi BS, Mohyeddin M, et al. Mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis. Preliminary report of four patients. *Int J Rheum Dis*. 2011 May;14(2):211-5. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01599.x. Epub 2011 Mar 4.
17. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Mohyeddin M, Nikbin B. Mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis: 5 years follow-up of three patients. *Int J Rheum Dis*. 2016 Mar;19(3):219-25. doi: 10.1111/1756-185X.12670. Epub 2015 May 20.
18. Medical Advisory Secretariat. Osteogenic protein-1 for long bone nonunion: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2005;5(6):1-57. Epub 2005 Apr 1.
19. Shapiro SA, Kazmerchak SE, Heckman MG, et al. A prospective, single-blind, placebo-controlled trial of bone marrow aspirate concentrate for knee osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2017 Jan;45(1):82-90. doi: 10.1177/0363546516662455. Epub 2016 Sep 30.
20. Lee WS, Kim HJ, Kim KI, et al. Intra-articular injection of autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis: a phase IIb, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stem Cells Transl Med*. 2019 Jun;8(6):504-11. doi: 10.1002/sctm.18-0122. Epub 2019 Mar 5.
21. Filardo G, Madry H, Jelic M, et al. Mesenchymal stem cells for the treatment of cartilage lesions: from preclinical findings to clinical application in orthopaedics. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013 Aug;21(8):1717-29. doi: 10.1007/s00167-012-2329-3. Epub 2013 Jan 11.
22. Kubosch EJ, Lang G, Furst D, et al. The potential for synovium-derived stem cells in cartilage repair. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2018 Feb 23;13(3):174-84. doi: 10.2174/1574888X12666171002111026.
23. Sasaki A, Mizuno M, Ozeki N, et al. Canine mesenchymal stem cells from synovium have a higher chondrogenic potential than those from infrapatellar fat pad, adipose tissue, and bone marrow. *PLoS One*. 2018 Aug 23;13(8):e0202922. doi: 10.1371/journal.pone.0202922. eCollection 2018.
24. Koga H, Muneta T, Ju YJ, et al. Synovial stem cells are regionally specified according to local microenvironments after implantation for cartilage regeneration. *Stem Cells*. 2007 Mar;25(3):689-96. doi: 10.1634/stemcells.2006-0281. Epub 2006 Nov 30.
25. 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 Aug;46(10):2384-93. doi: 10.1177/0363546518781825. Epub 2018 Jul 3.
26. Jin YZ, Lee JH. Mesenchymal stem cell

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

- therapy for bone regeneration. *Clin Orthop Surg.* 2018 Sep;10(3):271-8. doi: 10.4055/cios.2018.10.3.271. Epub 2018 Aug 22.
27. Klontzas ME, Kenanidis EI, Heliotis M, et al. Bone and cartilage regeneration with the use of umbilical cord mesenchymal stem cells. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15(11):1541-52. doi: 10.1517/14712598.2015.1068755. Epub 2015 Jul 15.
28. Ha CW, Park YB, Chung JY, Park YG. Cartilage repair using composites of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells and hyaluronic acid hydrogel in a minipig model. *Stem Cells Transl Med.* 2015 Sep;4(9):1044-51. doi: 10.5966/sctm.2014-0264. Epub 2015 Aug 3.
29. Packer M. The Alchemist's Nightmare: Might Mesenchymal Stem Cells That Are Recruited to Repair the Injured Heart Be Transformed Into Fibroblasts Rather Than Cardiomyocytes? *Circulation.* 2018 May 8;137(19):2068-73. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032190.
30. Felsenfeld GA. Brief history of epigenetics. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014 Jan 1;6(1):a018200. doi: 10.1101/cshperspect.a018200.
31. Kristensen LS, Andersen MS, Stagsted LVW, et al. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs. *Nat Rev Genet.* 2019 Nov;20(11):675-91. doi: 10.1038/s41576-019-0158-7. Epub 2019 Aug 8.
32. Patop IL, Wüst S, Kadener S. Past, present, and future of circRNAs. *EMBO J.* 2019 Aug 15;38(16):e100836. doi: 10.15252/emboj.2018100836. Epub 2019 Jul 25.
33. Zaiou M. circRNAs Signature as Potential Diagnostic and Prognostic Biomarker for Diabetes Mellitus and Related Cardiovascular Complications. *Cells.* 2020 Mar 9;9(3):659. doi: 10.3390/cells9030659.
34. Abbaszadeh-Goudarzi K, Radbakhsh S, Pourhanifeh MH, et al. Circular RNA and Diabetes: Epigenetic Regulator with Diagnostic role. *Curr Mol Med.* 2020;20(7):516-26. doi: 10.2174/1566524020666200129142106.
35. Salzman J, Gawad C, Wang PL, et al. Circular RNAs are the predominant transcript isoform from hundreds of human genes in diverse cell types. *PLoS One.* 2012;7(2):e30733. doi: 10.1371/journal.pone.0030733. Epub 2012 Feb 1.
36. Liu Q, Zhang X, Hu X, et al. Circular RNA Related to the Chondrocyte ECM Regulates MMP13 Expression by Functioning as a MiR-136 'Sponge' in Human Cartilage Degradation. *Sci Rep.* 2016 Mar 2;6:22572. doi: 10.1038/srep22572.
37. Liu Q, Zhang X, Hu X, et al. Emerging roles of circRNA related to the mechanical stress in human cartilage degradation of osteoarthritis. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2017 Jun 16;7:223-30. doi: 10.1016/j.omtn.2017.04.004. Epub 2017 Apr 12.
38. Yu CX, Sun S. An Emerging Role for Circular RNAs in Osteoarthritis. *Yonsei Med J.* 2018 May;59(3):349-55. doi: 10.3349/ymj.2018.59.3.349.
39. Liu B, Li J, Cairns MJ. Identifying miRNAs, targets and functions. *Brief Bioinform.* 2014 Jan;15(1):1-19. doi: 10.1093/bib/bbs075. Epub 2012 Nov 22.
40. Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature.* 2013 Mar 21;495(7441):384-8. doi: 10.1038/nature11993. Epub 2013 Feb 27.
41. Chen LL. The biogenesis and emerging roles of circular RNAs. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016 Apr;17(4):205-11. doi: 10.1038/nrm.2015.32. Epub 2016 Feb 24.
42. Barata P, Sood AK, Hong DS. RNA-targeted therapeutics in cancer clinical trials: current status and future directions. *Cancer Treat Rev.* 2016 Nov;50:35-47. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.08.004. Epub 2016 Aug 28.
43. Mianehsaz E, Mirzaei HR, Mahjoubin-Tehran M, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: a new therapeutic approach to osteoarthritis? *Stem Cell Res Ther.* 2019 Nov 21;10(11):340. doi: 10.1186/s13287-019-1445-0.
44. Mirzaei H, Sahebkar A, Jaafari MR, et al. Diagnostic and therapeutic potential of exosomes in cancer: the beginning of a new tale? *J Cell Physiol.* 2017 Dec;232(12):3251-60. doi: 10.1002/jcp.25739. Epub 2017 Apr 25.
45. Toh WS, Lai RC, Hui JHP, Lim SK. MSC exosome as a cell-free MSC therapy for cartilage regeneration: implications for osteoarthritis treatment. *Semin Cell Dev Biol.* 2017 Jul;67:56-64. doi: 10.1016/j.semdcb.2016.11.008. Epub 2016 Nov 18.
46. Zhang S, Chu W, Lai R, et al. Exosomes derived from human embryonic mesenchymal stem cells promote osteochondral regeneration. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016 Dec;24(12):2135-40. doi: 10.1016/j.joca.2016.06.022. Epub 2016 Jul 5.
47. Shipin Zhang, Kristeen Ye Wen Teo, et al. MSC Exosomes Alleviate Temporomandibular Joint Osteoarthritis by Attenuating Inflammation and Restoring Matrix Homeostasis. *Biomaterials.* 2019 Apr;200:35-47. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.02.006. Epub 2019 Feb 8.
48. Mohammadi Ayenehdj H, Niknam B, Rasouli S, et al. Immunomodulatory and protective effects of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in an allograft islet composite transplantation for experimental autoimmune type 1 diabetes. *Immunol Lett.* 2017 Aug;188:21-31. doi: 10.1016/j.imlet.2017.05.006. Epub 2017 May 12.
49. Saeedi Borujeni MJ, Esfandiary E, Taheripak G, et al. Molecular aspects of diabetes mellitus: Resistin, microRNA, and exosome. *J Cell Biochem.* 2018 Feb;119(2):1257-72. doi: 10.1002/jcb.26271. Epub 2017 Aug 23.
50. Tao SC, Yuan T, Zhang YL, et al. Exosomes derived from miR-140-5p-overexpressing human synovial mesenchymal stem cells enhance cartilage tissue regeneration and prevent osteoarthritis of the knee in a rat model. *Theranostics.* 2017 Jan 1;7(1):180-95. doi: 10.7150/thno.17133. eCollection 2017.
51. Heldring N, Mäger I, Wood MJ, et al. Therapeutic potential of multipotent mesenchymal stromal cells and their extracellular vesicles. *Hum Gene Ther.* 2015 Aug;26(8):506-17. doi: 10.1089/hum.2015.072. Epub 2015 Aug 3.
52. Nemirov D, Nakagawa Y, Sun Z, et al. Effect of Lubricin Mimetics on the Inhibition of Osteoarthritis in a Rat Anterior Cruciate Ligament Transection Model. *Am J Sports Med.* 2020 Mar;48(3):624-34. doi: 10.1177/0363546519898691. Epub 2020 Jan 31.
53. Gibor G, Ilan N, Journo S, et al. Heparanase is expressed in adult human osteoarthritic cartilage and drives catabolic responses in primary chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018 Aug;26(8):1110-17. doi: 10.1016/j.joca.2018.05.013. Epub 2018 May 24.
54. Weksler-Zangen S, Mizrahi T, Raz I, Mirsky N. Glucose tolerance factor extracted from yeast: oral insulin-mimetic and insulin-potentiating agent: in vivo and in vitro studies. *Br J Nutr.* 2012 Sep;108(5):875-82. doi: 10.1017/S0007114511006167. Epub 2011 Dec 15.
55. Peansukmanee S, Vaughan-Thomas A, Carter SD, et al. Effects of hypoxia on glucose transport in primary equine chondrocytes in vitro and evidence of reduced GLUT1 gene expression in pathologic cartilage in vivo. *J Orthop Res.* 2009 Apr;27(4):529-35. doi: 10.1002/jor.20772.
56. Afonso V, Champy R, Mitrovic D, et al. Reactive oxygen species and superoxide dismutases: role in joint diseases. *Joint Bone Spine.* 2007 Jul;74(4):324-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.02.002. Epub 2007 May 24.
57. Coleman MC, Brouillette MJ, Andresen NS, et al. Differential Effects of Superoxide Dismutase Mimetics after Mechanical Overload of Articular Cartilage. *Antioxidants (Basel).* 2017 Nov 30;6(4):98. doi: 10.3390/antiox6040098.
58. Terkeltaub R, Johnson K, Murphy A, Ghosh S. Invited review: The mitochondrion in osteoarthritis. *Mitochondrion.* 2002 Feb;1(4):301-19. doi: 10.1016/s1567-7249(01)00037-x.
59. Wolff KJ, Ramakrishnan PS, Brouillette MJ, et al. Mechanical stress and ATP synthesis are coupled by mitochondrial oxidants in articular cartilage. *J Orthop Res.* 2013 Feb;31(2):191-6. doi: 10.1002/jor.22223. Epub 2012 Aug 28.
60. Goodwin W, McCabe D, Sauter E, et al.

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

Rotenone prevents impact-induced chondrocyte death. *J Orthop Res.* 2010 Aug;28(8):1057-63. doi: 10.1002/jor.21091.

61. Gavriilidis C, Miwa S, von Zglinicki T, et al. Mitochondrial dysfunction in osteoarthritis is associated with down-regula-

tion of superoxide dismutase 2. *Arthritis Rheum.* 2013 Feb;65(2):378-87. doi: 10.1002/art.37782.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
24.03.2021/12.05.2021/16.05.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Четина Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-7312-2349>
Маркова Г.А. <https://orcid.org/0000-0001-5946-5695>
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>