

Хондромалиция надколенника: текущие варианты и новые методы клеточной терапии

Мухсинов Кахрамон Мулхимович

Самаркандский государственный медицинский университет

Аннотация

Хондромалиция надколенника (ХН), также известная как колено бегуна, обычно возникает у молодых пациентов и характеризуется болью в передней части колена (ПЧК), которая связана с видимыми изменениями в хряще надколенника. Начальные патологические изменения включают размягчение хряща, отек и отек. ХН вызывается несколькими факторами, включая травму, повышенную уязвимость хряща, нестабильность надколенника и бедренной кости, анатомические изменения костей, аномальную кинематику надколенника и профессиональные вредности. ХН может быть обратимым или может прогрессировать с развитием пателлофemorального остеоартрита. Истощение четырехглавой мышцы бедра, пателлофemorальный хруст и выпот являются очевидными клиническими признаками. Кроме того, для диагностики также необходимы рентгенологические исследования. Магнитно-резонансная томография (МРТ) — неинвазивный метод диагностики, который обещает иметь уникальную способность потенциально идентифицировать повреждения хряща. Традиционно предлагаются методы лечения поражений хряща в суставе ПФ, но ни один из них не стал золотым стандартом ни для облегчения симптомов и функции, ни для предотвращения дегенерации ОА. В последнее время исследователи сосредоточились на терапии, направленной на хрящ. Различные усилия, включая клеточную терапию и тканевую регенерацию хряща, представляют собой многообещающий режим, особенно при применении мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Внутрисуставные инъекции МСК из различных источников считаются безопасными и полезными для лечения ХН с улучшенными клиническими параметрами, меньшей инвазивностью, облегчением симптомов и уменьшением воспаления. Механизм введения МСК остается предметом дальнейших клинических исследований и является чрезвычайно многообещающим для лечения ПЧК. В этом кратком обзоре рассматриваются этиология, МРТ-диагностика и лечение ХН, особенно лечение клеточной терапией.

Ключевые слова: хондромалиция надколенника, МРТ, клеточная терапия, имплантация хондроцитов, мезенхимальные стволовые клетки .

Коленный сустав представляет собой трехкомпонентную структуру, состоящую из пателлофemorального (ПФ) сустава и медиального и латерального большеберцово-бедренного (ББС) суставов. Боль в передней части колена (ПЧК) обычно связана с нарушениями ТФ, в то время как ПФ редко беспокоит. Нарушения ПФ обычно вызывают ПЧК и уступки, которые обычно усугубляются приседанием, бегом, подъемом по лестнице и другими видами деятельности. Среди наиболее распространенных нарушений ПФ, приводящих к ПЧК, — хондромалиция надколенника (ХН), синдром латеральной компрессии надколенника (СЛКН) и остеоартрит (ОА). ХН, также известный как колено бегуна, является распространенной причиной ПЧК среди молодых людей, особенно молодых женщин, которые любят спорт, и характеризуется АКП, что связано с видимыми изменениями в хряще надколенника. Иногда его также называют универсальной фразой для описания боли при ПФ с документально подтвержденной хрящевой аномалией или без нее. Толщина и целостность покрытого гиалинового хряща определяют здоровье надколенника.

В норме гиалиновый хрящ надколенника имеет голубовато-белый цвет, гладкий, блестящий и эластичный. Начальное патологическое изменение при ХН заключается в том, что хрящ становится тусклым или даже слегка желтовато-белым, становится мягким, опухшим и отечным на ранней стадии . Характерно, что поражение обычно находится в середине медиальной поверхности надколенника, или просто дистальнее этой точки, и имеет диаметр около полдюйма или более, с последующей фибрилляцией, трещиной, фрагментацией или эрозией хряща на поздней стадии. В 1906 г. Budinger et al. впервые сообщили о патологических изменениях хряща надколенника, а затем Kelly et al. рассматривали это патологическое явление как КМП. Первоначальным определением КМП является размягчение хрящевого слоя надколенника или явление, при котором хрящевой слой надколенника уже не такой плотный, каким он был раньше в здоровом состоянии. «Хондромалиция» происходит от греческих слов. Chondros означает хрящ, а malakia означает размягчение. Ральф Эдвард Аутербридж и др. считали, что процесс патологического изменения ХН можно

классифицировать на четыре степени: в степени 1 поражение хряща проявлялось в виде размягчения и припухлости, отека; при 2-й степени имеются осколки и трещины на участке до полдюйма в диаметре; степень 3 такая же, как степень 2, но вовлечена область диаметром более половины дюйма; а при 4 степени наблюдается оголение хряща, эрозия хряща вплоть до субхондральной кости и пролиферация. Что касается азиатского населения, Ye et al. считали, что 1–2-я степень — это ранняя стадия КМП, а 3–4-я степень — это характеристика продвинутой стадии. Между тем, они предположили, что хрящ надколенника обладает способностью восстанавливаться на ранней стадии ХП (стадия 1–2); тем не менее, поражение хряща при прогрессирующем КМП (стадия 3–4) переросло в остеоартрит пателлофemorального сустава (ОПФС), и тогда хрящ надколенника не имеет реальной способности к самовосстановлению. Точно так же в другом отчете также считалось, что ХН может быть обратимым или может перейти в ОПФС. Репликация хондроцитов предполагает способность к заживлению в ранних случаях после лечения, которое изменяет нагрузку, воздействуя на хрящ. Следовательно, вмешательства на ранней стадии могут быть более многообещающими, тогда как ранняя стадия должна быть определена в первую очередь. Идентификация ХН, по-видимому, играет важную роль на ранней и, возможно, даже на доклинической стадии ОПФС.

Этиология КМП

Хотя этиология КМП сложна, несколько факторов, таких как травма (например, прямая к надколеннику), повышенная уязвимость хряща (врожденная, постартротомический/гипсовый реабилитационный период и др.), пателлофemorальная нестабильность (вывих, подвывих и др.) вариации костной анатомии (врожденно уплощенный латеральный мыщелок бедра, костно-хрящевой гребень и т. д.), аномальная кинематика надколенника (высокая надколенник, вальгусные колени, чрезмерное латеральное расположение бугорка большеберцовой кости и т. на коленях и на корточках и т. д.), вовлечены в этиологию ХН. Среди причин ХН подвывих, вероятно, является наиболее распространенным и наиболее часто пропускаемым, поскольку имеет место явный вывих надколенника.

В последние десятилетия исследователи обнаружили несколько новых открытий. В исследовании 301 пациента с болью в колене исследователи исследовали взаимосвязь между морфологией ПФС и ХН с помощью

МРТ. Чтобы оценить тяжесть надколенника, исследователи измерили угол борозды, глубину блока и угол надколенника, а также оценили наклон надколенника, используя угол латерального наклона надколенника. Результаты показали, что латеральный угол наклона надколенника и глубина блока у пациентов с КМП были значительно уменьшены, а угол борозды был значительно выше, а корреляции между углом надколенника и КМП не наблюдалось. Другое исследование МРТ 200 пациентов с болью в колене также показало, что у пациентов с ХН был более низкий латеральный угол наклона надколенника, меньшая глубина блока и более высокий угол борозды. Это также предположило, что отношение угла блоковой борозды к глубине блока может быть использовано в качестве маркера в раннем периоде развития ХН. В дополнение к латеральному углу наклона надколенника и глубине блока, наклон большеберцовой кости и высота надколенника также являются важными факторами, связанными с вероятностью ХН.

Другим важным фактором, связанным с ХН, является толщина подкожного жира в коленях. В исследовании Hong Kuan K et al. оценили связь между ожирением и ХН, они обнаружили, что толщина подкожного жира в коленях у 33 пациентов с ХН, выявленных с помощью МРТ, была значительно выше, чем у нормальной группы, и также наблюдалась значительная корреляция между толщиной подкожного жира в коленях и степенью ХН. Кроме того, пациенты женского пола имели более толстую подкожную жировую клетчатку коленей и более серьезные КМП, чем пациенты мужского пола. Эта корреляция также была подтверждена в упомянутом выше исследовании. Можно сделать вывод, что повышенная толщина подкожной жировой клетчатки связана с возникновением КМП наряду с высоким углом борозды, малой глубиной блока и низким углом наклона надколенника.

Диагностика

Утверждается, что физические признаки ПЧК, такие как выпот, истощение четырехглавой мышцы и ретропателлярная крепитация, более информативны в диагностике ХН. Однако ни один из этих признаков не считается специфичным для КМП. Надежный диагноз ХН требует исключения заболеваний, которые также могут привести к симптомам синдрома ПЧК, таких как смещение надколенника, чрезмерное латеральное давление на надколенник, повреждение костно-хрящевой кости, разрыв

мениска, синдром Хоффа и синовиальная складка, поскольку существуют большие различия в лечении этих заболеваний, особенно при выборе оперативного лечения. Меньшая чувствительность и специфичность рентгенографии является ограничением для диагностики ранних стадий КМП; Рентгенограммы не оказались полезными в диагностике ХН до поздних стадий, таких как обширная потеря хряща, потеря суставной щели и связанные склероз и кистозные изменения в субхондральной кости. Артрография в сочетании с рентгенограммами может выявить выпитывание контраста в области хондромалиции, но опять же чувствительность низкая. Артроскопия может поставить надежный диагноз, так как позволяет хорошо увидеть ПФС; однако корреляции между тяжестью ЦМП и клиническими симптомами синдрома ПСР нет. Таким образом, эти симптомы не следует использовать в качестве показания к артроскопии коленного сустава. Причем артрография, как инвазивный метод диагностики, а также как модальность, обычно используется только при запущенных стадиях нарушений. Магнитно-резонансная томография (МРТ), которая является неинвазивным методом диагностики, обладает уникальной способностью потенциально обнаруживать повреждения хряща, а также внутренние нарушения в хряще до макроскопической морфологической потери хряща.

Было бы полезно, если бы МРТ могла подтвердить диагноз ХН, что является более комфортной процедурой, а также с меньшим риском осложнений, чем при диагностической артроскопии для пациента. МРТ постепенно заменила артроскопию как неинвазивный и надежный метод выявления КМП. Более раннее исследование, сравнивающее артроскопию и 1,0-Тл МРТ, показало, что МРТ имеет более высокую частоту выявления более тяжелой КМП. В исследовании использовалась четырехуровневая рейтинговая система Shahriaree для измерения тяжести поражения хряща. Из 56 пациентов с болью в передней части коленного сустава у 25 пациентов с помощью артроскопии был диагностирован ЦМР-положительный диагноз, среди которых у 17 пациентов была определена ЦМР II и III степени, а точность диагностики у пациентов с ЦМР-положительным статусом составила 68%. Между тем, у 20 пациентов был диагностирован ХН с помощью МРТ, из которых 18 пациентов были диагностированы как степени II и III, с точностью диагностики 90% у положительных пациентов. Кроме того, ни у одного из 36 отрицательных пациентов, у которых не было ЦМП, выявленного с помощью МРТ, при артроскопии не был идентифицирован как положительный ЦМП

более тяжелой степени, чем II степень; однако среди 31 пациента с отрицательным результатом, выявленного при артроскопии, у 2 пациентов была диагностирована ХН III степени по данным МРТ. Тем не менее, тяжесть ХН трудно коррелировать с клиническими симптомами, такими как синдром ПЧК, неясно, может ли МРТ помочь в точной диагностике ХН у пациентов с ПЧК. Поэтому неудивительно, что сообщаемая в литературе точность МРТ при поражении хряща при КМП сильно различается. Предыдущие исследования показали, что чувствительность колебалась от 26 до 100 %, специфичность — от 50 до 94 %, а точность диагностики — от 77 до 90 % . Эти исследования сильно различались в отношении методов визуализации, образцов пациентов и используемых систем классификации, что, вероятно, объясняет разные результаты.

Наряду с развитием медицинской иконографии, МРТ может отображать изображения с более высоким разрешением и четкостью более быстрым и точным способом. В частности, в недавнем исследовании с использованием системы магнитно-резонансной томографии 3,0 Т исследователи разработали более подробную систему классификации на основе системы классификации артроскопических повреждений хряща, разработанной Международным обществом исследования хряща. Под 1 классом он был далее разделен на 1А, 1В и 1С. Под каждой из степеней 2, 3 и 4 было четыре подкласса степени А, В, С и D. Кроме того, любое поражение степени 4 с субхондральными фиброзно-кистозными изменениями кости классифицируется как степень 5. Более подробная классификация повреждений хряща надколенника позволит точнее диагностировать КМП, точнее прогнозировать прогноз и клинические исходы у больных.

Лечение.

ХН может быть обратимым или может перейти в ОПФС. К сожалению, известно, что хрящ не обладает способностью к самовосстановлению при прогрессирующем ОА. Таким образом, ранняя диагностика и интервенционное лечение КМП более важны и эффективны для лечения этого расстройства.

Консервативное лечение

Как мы все знаем, консервативное вмешательство, по-видимому, является начальным лечением для всех пациентов с АКП, включая в основном ограничение активности или отдых и, при необходимости, нестероидные противовоспалительные препараты. Кроме того, до того, как рассматривалась возможность хирургического вмешательства, пациентов всегда инструктировали и поощряли к выполнению упражнений под наблюдением физиотерапевта для укрепления четырехглавой мышцы, уменьшения угла Q и крепитации. Простейшая эффективная процедура, позволяющая избежать дисфункции четырехглавой мышцы бедра и фиброза, — медиальная перестройка дистального отдела сухожилия надколенника с латеральным высвобождением и медиальным рифлением расширения четырехглавой мышцы. Бахтиари и др. и Petersen et al. показали, что укрепление четырехглавой мышцы с помощью различных упражнений заметно облегчало ПЧК у пациентов с ранней ХН.

Хирургическое лечение

Когда ХН прогрессирует до терминальных стадий и консервативное лечение неэффективно, эффективной альтернативой может быть хирургическое лечение, такое как иссечение хряща надколенника, бритье, сверление или операция по выравниванию проксимальных мягких тканей и дистальной кости надколенника; однако выбор наилучшей процедуры сложен, так как каждое измерение имеет свои относительные показания и ограничения, особенно в отношении степени поражения хряща надколенника и возраста пациентов. Пателлэктомия включает в себя частичную пателлэктомию и тотальную пателлэктомию, но она должна выполняться только в том случае, если у пациента до операции сохраняется отличная функция четырехглавой мышцы и у него есть мотивация заниматься физическими упражнениями после операции. Тотальная пателлэктомия является радикальным методом лечения ХН, при котором больше повреждаются окружающие связки и четырехглавая мышца бедра, а также изменение рычажного эффекта мышцы-разгибателя, нестабильность сухожилия разгибателя, острый разрыв сухожилия надколенника и другие осложнения могут возникать в более поздние сроки по сравнению с частичной резекцией надколенника. Так, при лечении КМП обычно применяли частичную пателлэктомию. Операции на бугристости большеберцовой кости, состоящие в основном из остеотомии бугристости большеберцовой кости, антеверсии бугристости большеберцовой кости и поднятия бугристости большеберцовой кости, путем восстановления

биомеханической силовой линии пателлофemorального сустава могут улучшить функцию сустава, но в определенной степени будут способствовать дегенерации ПФС. Харрингтон и др. сообщили, что протез McKeever для шлифовки надколенника показал положительный долгосрочный эффект при лечении тяжелого ХН, который обычно используется в качестве процедуры спасения при прогрессирующей ОПФС. Однако из-за наличия многих осложнений, таких как повреждение сухожилия надколенника, вторичный перелом надколенника, ишемический некроз, нестабильность ПФС и расшатывание протеза, этим методом постепенно пренебрегали. Артроскопия может сгладить фибриллированные и травмированные участки суставного хряща, что обычно используется при II, III и IV стадиях КМП. Однако лечение с помощью артроскопии показано <10% пациентов; кроме того, первоначальное лечение КМП требует периода реабилитации, и, кроме того, как надежный метод диагностики, если при обследовании не обнаружено артроскопически излечимой травмы, он может показаться дорогостоящим методом диагностики, неоправданно потребляющим наши ограниченные ресурсы здравоохранения. Между тем, артроскопия вызывает кратковременную функциональную нетрудоспособность, боль и стресс и сопряжена с рисками, связанными с анестезией и операцией.

Трансплантация аутологичных хондроцитов

Все меры, упомянутые выше, направлены не на поврежденный хрящ, а на облегчение симптомов, поддержание функции и минимизацию инвалидности, а не на регенерацию суставного хряща, учитывая, что ХН характеризуется мягкостью, набуханием и отеком хряща на ранней стадии, а затем фибрилляция, трещина, фрагментация или эрозия хряща на поздних стадиях, ни один из них не появился в качестве основного лечения.

В последние два десятилетия большое количество исследований по лечению ОА было сосредоточено на уровне клеточной терапии. Трансплантация клеток является новым терапевтическим методом лечения ОА, состоящим в основном из использования аутологичных хондроцитов и соответствующей хрящевой ткани. Подобно ОА, авторы настоящего обзора согласны с тем, что КМП является мезенхимальным заболеванием, то есть положительный терапевтический эффект на клеточном уровне при ОА также будет благотворным для КМП. Появляющиеся клеточные методы лечения, включая трансплантацию аутологичных

хондроцитов и инъекции МСК, становятся новыми вариантами лечения пациентов с ХН.

В 1994 г. Brittberg et al. впервые сообщили об имплантации аутологичных хондроцитов (ACI). Они выполнили ACI у 23 пациентов с полнослойными дефектами хряща коленного сустава. Через два года после имплантации 14 из 16 пациентов с имплантацией бедренного мышцелка достигли удовлетворительных результатов. Однако из 7 имплантаций надколенника только 2 имели хорошие или отличные результаты. На самом деле было много сообщений о лечении повреждения хряща имплантацией аутологичных хондроцитов. В октябре 2009 г. ChondroSelect, аутологичный продукт хондроцитов от TiGenix (который был приобретен Takeda в 2018 г.), был одобрен для продажи в октябре 2009 г. Ранее исследование, проведенное Simon Macmull et al. выполнили имплантацию аутологичных хондроцитов, показавшую положительные клинические результаты у 48 пациентов с ХН, они обнаружили, что субъективная оценка боли и оценка объективной функции значительно улучшились в течение среднего периода наблюдения 40,3 месяца. В их исследовании собственные клетки хондроцитов пациентов культивировали *in vitro* в течение 4–6 недель, а затем имплантировали обратно. Из 48 пациентов 25 получили метод ACI, а 23 получили метод имплантации хондроцитов с помощью матрицы (MACI). В методе ACI культивированные клетки инфильтрировали непосредственно под мембрану из коллагена I/III, предварительно пришитую к дефекту хряща. В методе MACI культивируемые клетки предварительно высевают на коллагеновую мембрану I/III типа плотностью 1×10^6 /см². затем приклеивают к дефекту хряща фибриновым клеем. Наконец, было подтверждено, что поражения хряща у пациентов с ХН хорошо реагировали на имплантацию хондроцитов, более того, метод MACI имел лучший результат лечения, чем метод ACI, кроме того, процедура MACI технически проще и занимает меньше времени. В декабре 2016 года MACI от Vericel для лечения повреждений коленного хряща также был одобрен FDA, и это был первый продукт клеточной терапии, одобренный FDA с использованием каркаса мембраны из свиного коллагена. Исследований того, как имплантированные хондроциты взаимодействуют с хрящевой тканью *in vivo*, было немного, но кажется, что экзогенные хондроциты формируют новый гиалуроновый хрящ посредством пролиферации, миграции и секреции внеклеточного матрикса для восстановления. Хотя аутологичные хондроциты как основной тип клеток в

хряще могут быть безопасным и эффективным методом, имплантация хондроцитов имеет присущие недостатки ограниченной доступности, дедифференцировки и потери функции во время культивирования, такие как дедифференцировка хондроцитов *in vitro*, которая может привести к фиброному хрящу. Чем гиалиновый хрящ. Более того, дополнительная хирургическая процедура может привести к дальнейшему повреждению и дегенерации хряща. Поэтому применение МСК для терапии КМП привлекло гораздо больше внимания научных исследователей.

Инъекции МСК

В последние годы аутологичные мезенхимальные стволовые клетки (МСК) стали наиболее важным источником взрослых стволовых клеток в фундаментальных исследованиях и клиническом применении. МСК имеют значительные преимущества в регенеративной медицине благодаря самодоступности, плюрипотентной дифференцировке, паракринному питательному эффекту, иммунному иммунитету, неонкогенности и безопасности. В организме человека имеются обильные источники МСК, главным образом в костном мозге. МСК также существуют в тканях паренхимы, не относящихся к костному мозгу, включая периферическую кровь, жировую ткань, зубы мудрости, молочные зубы, синовиальную жидкость, волосяные фолликулы, а также в неонатальной пуповинной крови и пуповине.

Хондрогенная дифференцировка является одной из минимальных предпосылок для определения МСК и является основой для процедур тканевой инженерии для создания суставного хряща. Дифференциация МСКs по отношению к остеохондральным клонам определяется опосредованием сигнальных путей Indian hedgehog (Ihh) и Wnt/ β -catenin, которые остеобластные предшественники дифференцируются в хондроциты в отсутствие β -catenin. Предпосылкой для хондрогенной дифференцировки *in vitro* является суперсемейство TGF- β . Внеклеточное надсемейство TGF- β способствует ранней и промежуточной фазам хондрогенеза посредством связывания рецептора TGF- β типа II с последующим фосфорилированием рецептора TGF- β типа I, который активирует сигнальные пути Smad 2/3 и 4, тем самым активируя экспрессию Sox9. Фактор транскрипции Sox9 инициирует ранний хондрогенез, индуцируя экспрессию коллагена типа II, альфа-1 (COL2A1) и других нижележащих генов Col I, Col II, Coll IX и ACAN.

Сообщалось также, что надсемейство TGF- β способствует раннему хондрогенезу посредством индукции Runx2 (фактор транскрипции 2, связанный с Runt) и усиливает выработку коллагена II типа и агрекана, которые являются основным хрящевым внеклеточным матриксом.

Известно, что МСК стимулируют пролиферацию хондроцитов и синтез внеклеточного матрикса, а также обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. В предыдущих исследованиях сообщалось, что МСК модулируют воспаление и обеспечивают среду для регенерации тканей либо путем прямой секреции биоактивных материалов, либо путем контроля продукции цитокинов и факторов роста эндогенными клетками. МСК способствовали восстановлению поврежденного суставного хряща посредством самонаведения, приживления и образования хрящевой матрицы в ОА-моделях. Дифференцировка доставленных МСКs в хондроциты, по-видимому, индуцируется локальным окружением хоуминг-сайта. Барри и др. и Каплан и др. считают, что потенциальные механизмы МСК для лечения поражений хряща рассматриваются двумя способами. Один из них - прямая дифференцировка в хондроциты, а другой - паракринные эффекты за счет секреции биоактивных материалов.

Первый случай лечения КМП с помощью МСК был получен от корейской исследовательской группы. Исследователи выделили собственную стромально-васкулярную фракцию пациента, содержащую МСК жирового происхождения, и ввели ее в ретропателлярные суставы трех пациентов, смешав с богатой тромбоцитами плазмой и гиалуроновой кислотой. Через 3 месяца лечения боль у 3 пациентов уменьшилась на 80–90%, а МРТ показала, что поврежденная ткань хряща надколенника почти полностью восстановилась по сравнению с таковой до лечения. Однако следует отметить, что пациенты в этом исследовании получали многократные инъекции богатой тромбоцитами плазмы и гиалуроновой кислоты или дексаметазона в очень низких дозах 3, 7, 14 и 28 числа дней после первоначальной инъекции смесей мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани. Кроме того, отсутствие контрольной группы также затрудняет вывод о том, что возможный механизм лечения был обусловлен исключительно мезенхимальными стволовыми клетками жирового происхождения, но, скорее всего, из-за комплексного фактора, как и сами исследователи. Подобно ОА, обозреватели согласны с тем, что ХН является мезенхимальным заболеванием, состоянием, при котором активность, фенотип или мобилизация популяции

МСК изменены, что приводит к отсутствию репарации и усилению дегенерации хряща. При ОА МСК истощены, имеют сниженную пролиферативную способность и сниженную способность к дифференцировке. Следовательно, было бы полезно, если бы было обеспечено достаточное количество здоровых и функциональных МСК для усиления самовосстановления или торможения прогрессирования потери хряща.

Положительная роль МСК в лечении повреждения хряща коленного сустава и ОА коленного сустава не вызывает сомнений. Более того, в январе 2012 года Южная Корея одобрила препарат CARTISTEM® компании MEDIPOST, представляющий собой мезенхимальные стволовые клетки, полученные из пуповинной крови, для лечения дефектов коленного хряща у пациентов с ОА, вызванных дегенерацией или повторными травмами. Что касается механизма восстановления хряща, индуцированного МСК, все больше и больше доказательств склоняются в поддержку секреторной роли МСК, а не их способности дифференцировки напрямую дифференцироваться в хондроциты. Плюмикерс и другие провели совместное культивирование МСК жировой ткани человека или МСК костного мозга с бычьими хондроцитами *in vitro* или имплантировали их голым мышам NMRI с разрезом хряща вдоль центральной линии позвоночника и обнаружили, что человеческие МСК могут способствовать хондрогенезу, а новая хрящевая ткань происходила только из бычьих хондроцитов. Результаты другого клинического испытания фазы I, проведенного Tommy S de Windt et al. показали, что регенерированная ткань коленного хряща была получена из клеток самих рецепторов после имплантации аллогенных МСК костного мозга, они продемонстрировали, что индуцированные стволовыми клетками паракринные механизмы могут играть важную роль в обнаруженном хондрогенезе и успешной регенерации тканей. Поэтому ясно, что механизм восстановления хряща МСК более вероятен из-за их трофических эффектов и индукции регенерации хондроцитов.

Недавние сообщения о животных показали положительное влияние МСК на улучшение клинических симптомов и облегчение восстановления хряща при ОА. Другое исследование показало, что внутрисуставная инъекция мезенхимальных стволовых клеток, индуцированных эмбриональными стволовыми клетками человека (ESC-МСК), значительно замедляла разрушение хряща на модели мышей DMM ОА. Дальнейшие исследования *in vitro* показали, что внутрисуставная инъекция экзосом, полученных из ЭСК-

МСК, успешно облегчала разрушение хряща за счет увеличения синтеза коллагена II типа и снижения экспрессии ADAMTS-5, что оказывало благотворное терапевтическое воздействие на ОА. В Wang et al. они продемонстрировали, что внутрисуставная инъекция аутологичных мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани человека (hMSCs), способствует регенерации суставного хряща на модели ОА кролика.

Большое количество доклинических данных выявило безопасность и эффективность внутрисуставных инъекций МСК для лечения ОА коленного сустава. В другом отчете Wang et al. они выполнили внутрисуставную инъекцию hMSC с различными дозами для лечения ОА коленного сустава, и во время процедуры были сделаны три инъекции, и пациенты наблюдались в течение 96 недель. . Они продемонстрировали, что внутрисуставные инъекции vMSC не вызывали побочных эффектов и не увеличивали объем хряща при ОА коленного сустава, а vMSC поддерживали долгосрочное улучшение симптоматического облегчения, функции и качества жизни, что может быть многообещающим новым методом лечения коленного сустава. остеоартрит. Точно так же Chris Huynh et al. также обнаружили отсутствие нежелательных явлений при внутрисуставном введении аутологичных МСК, полученных из жировой ткани (AD-МСК), в различных дозах для лечения ОА коленного сустава. Между тем, они подтвердили, что показатель индекса остеоартрита университетов Западного Онтарио и Макмастера (WOMAC) улучшился после инъекции в группе с высокими дозами в течение 6 месяцев. Кроме того, артроскопия и МРТ подтвердили, что размер дефекта хряща уменьшился, в то время как объем хряща увеличился в группе с высокой дозой, кроме того, гистология подтвердила регенерацию толстого гиалиноподобного хряща. Их результаты показали, что внутрисуставная инъекция высокой дозы ($1,0 \times 10^8$) AD-МСК в коленном суставе при остеоартрозе улучшали функцию и облегчали боль в коленном суставе, не вызывая побочных эффектов, а также замедляли дегенерацию хряща за счет регенерации гиалиноподобного суставного хряща. Доказательства из Jaskarndip Chahal et al. исследование показало, что аутологичные мезенхимальные стромальные клетки костного мозга (BM-МСК) были безопасными и приводили к значительному улучшению исходов, сообщаемых пациентами (PROM). В их исследовании пациенты с прогрессирующим ОА коленного сустава получали однократную внутрисуставную инъекцию 1, 10

или 50 миллионов ВМ-МСК в течение 12 месяцев. 50 миллионов доз привели к клинически значимым улучшениям в большинстве PROM, наблюдались значительные общие улучшения боли, симптомов, качества жизни и жесткости WOMAC по шкале исхода остеоартрита по сравнению с исходным уровнем. Более того, уровни провоспалительных моноцитов/макрофагов и интерлейкина 12 снижались в синовиальной жидкости после введения МСК в дозах 50 и 10 миллионов. Что наиболее важно, несмотря на отсутствие прямого защитного действия МСК на регенерацию хряща с помощью МРТ, они показали, что КМ-МСК, сопровождаются повышенными уровнями противовоспалительных и антифиброзных генных и белковых маркеров, которые, вероятно, улучшали клиническую эффективность с точки зрения PROM в течение 12 месяцев. Они пришли к выводу, что ВМ-МСК уменьшают синовиальное воспаление при ОА.]. В исследовании Mohsen Emadedin et al. исследовали безопасность лечения МСК КМ, трансплантированных пациентам с ОА коленного, голеностопного или тазобедренного суставов. В своем исследовании они показали, что у всех испытуемых не было серьезных побочных эффектов, таких как легочная эмболия, смерть или системные осложнения. У ограниченного числа пациентов наблюдались очень незначительные локальные побочные эффекты, такие как сыпь и эритема. Результаты показали, что инъекции МСК в различные суставы, пораженные ОА, были безопасными и терапевтически полезными. Эти результаты предоставили убедительные доказательства того, что клинические результаты, такие как боль и функция, улучшились после внутрисуставного применения МСК. Однако в рандомизированных контролируемых исследованиях были получены противоречивые результаты клинических исходов. В одном исследовании сообщалось, что в группе МСК не было значительных изменений по сравнению с исходным уровнем по сравнению с окончательным последующим наблюдением и что не было различий между группами с точки зрения оценки WOMBS. В исследовании Wakitani et al. они показали, что клиническое улучшение существенно не отличалось между группами, однако восстановление хряща было лучше в группе МСК, чем в контрольной группе без клеток.

Заключение

ХН является распространенным заболеванием ПФС. Являясь неинвазивным методом диагностики, МРТ играет незаменимую роль в оценке тяжести КМП. Для пациентов консервативное вмешательство, безусловно,

является лучшим выбором, чем хирургическое вмешательство, но вопрос о том, может ли оно способствовать самовосстановлению хряща надколенника, затрудняет гарантию долгосрочной эффективности. Тем не менее было трудно сделать точный вывод об эффективности МСК в отношении клинических исходов и восстановления хряща при повреждениях хряща. К счастью, большое количество отчетов показало, что МСК благотворно влияют на регенерацию хряща и улучшают клинические результаты.

JtCoS

Использованная литература

1. Abdurakhmanovich K. O. et al. Magnetic Resonance Tomography in Diagnostics and Differential Diagnostics of Focal Liver Lesions //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2021. – Т. 2. – №. 4. – С. 115-120.
2. Abdurakhmanovich K. O., Khazratkulovich R. Z. Osteonecrosis of the femoral head after COVID-19: a case series //Uzbek journal of case reports. – 2022. – Т. 2. – №. 1. – С. 13-17.
3. Abdurakhmanovich K. O., Servetovna A. A. Features of the ultrasonic picture of the radius and small joints of the hand in patients with rheumatoid arthritis and erosive variant of osteoarthritis //Uzbek journal of case reports. – 2022. – Т. 2. – №. 1. – С. 27-30.
4. Bekmuradova M. S., Yarmatov S. T. Clinical case of liver Cirrhosis in a patient //Uzbek journal of case reports. – 2021. – Т. 1. – №. 1. – С. 9-11.
5. Furkatovich S. B. et al. Ultrasound diagnosis of hip dysplasia in infants //World Bulletin of Public Health. – 2021. – Т. 5. – С. 108-110.
6. Jalilov M. K. et al. Guidelines For Independent Work On "Determination Of The Coefficient Of Internal Friction Of Liquids" //International Scientific and Current Research Conferences. – 2020. – С. 36-38.
7. Jalilov M. X. et al. Online Passage Of The Practical Lesson On The Topic" Fluid Flow And Biophysical Properties" In The Module System //The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2021. – Т. 3. – №. 01. – С. 97-101.
8. Kh J. M. et al. Determining the Presence of the Element 40sa in the Mixture with the Help of (G, Xg/-)Reaction //Texas Journal of Engineering and Technology. – 2022. – Т. 13. – С. 13-15.
9. Khamidullaev F. F., Saidov T. T. L'efficacité de L'utilisation d'inhibiteurs de l'angiogenèse dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge humide, en fonction du stade du processus //EDITOR COORDINATOR. – 2021. – С. 213.
10. Mardieva G. M. et al. Aspects of verification of radiation diagnostics of chronic obstructive lung disease //Евразийский Союз Ученых. – 2020. – №. 3-3 (72). – С. 42-45.
11. Mardiyeva G. M. et al. Ultrasound semiotics of biker cysts //European science review. – 2019. – Т. 2. – №. 1-2. – С. 166-168.
12. NORMATOVA N. M., KHAMIDULLAEV F. F., SAIDOV T. T. The value of anti-vegf drugs in the treatment of various stages of diabetic retinopathy (literature review) //World Bulletin of Public Health. – 2022. – Т. 10. – С. 81-84.
13. Pereira R. R. Metamorphopsia or Alice in Wonderland Syndrome //Uzbek journal of case reports. – 2021. – Т. 1. – №. 1. – С. 7-8.
14. Rajamuradov Z. T. et al. The Influence of Laser Beams up to 10 w/cm2 on the Immune System of Animals //The American Journal of Agriculture and Biomedical Engineering. – 2021. – Т. 3. – №. 11. – С. 1-5.

15. Saidov T. T. et al. The Results of the Usage of Electro Stimulation in Neuroprotective Therapy of the Glaucomatous Optic Neuropathy //Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – 2021. – С. 4198-4203.
16. Saidov T. T., Nazarova J. A., Abdujamilova R. M. Comparative Analysis of Hemodynamic and Electrophysiological Parameters against the Background of Complex Treatment of Glaucomatous Optic Neuropathy with Endonasal Electrophoresis in Combination with Electrical Stimulation //NeuroQuantology. – 2022. – Т. 20. – №. 4. – С. 134.
17. Soleeva N. B. et al. Computed tomography capabilities in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease //Вестник магистратуры. – 2022. – №. 2-2 (125). – С. 15-18.
18. Turdumatov J., Mardieva G. Clinical and X-ray peculiarities of the course of chronic obstructive pulmonary disease in combination with diabetes mellitus //European Journal of Molecular & Clinical Medicine. – 2020. – Т. 7. – №. 02. – С. 2020.
19. Yakubov D. Z., Gaybullaev S. O. The diagnostic importance of radiation diagnostic methods in determining the degree of expression of gonarthrosis //Uzbek journal of case reports. – Т. 36.
20. Yangieva N. R., Saidov T. T., Khamidov U. B. COMPARATIVE ANALYSIS OF HEMODYNAMIC PARAMETERS AGAINST THE BACKGROUND OF COMPLEX TREATMENT OF GLAUCOMATOUS OPTIC NEUROPATHY BY ENDONASAL ELECTROPHORESIS //International Journal of Medical Sciences And Clinical Research. – 2022. – Т. 2. – №. 08. – С. 5-7.
21. Yangieva N. R., Saidov T. T., Khamidov U. B. DYNAMICS OF ELECTROPHYSIOLOGICAL PARAMETERS AGAINST THE BACKGROUND OF COMPLEX TREATMENT OF GLAUCOMATOUS OPTIC NEUROPATHY //International Scientific and Current Research Conferences. – 2022. – С. 14-17.
22. Zafarjonovich U. Z., Mamayusupovich M. B. Influence of post-traumatic chondropathy on the functional state of the knee joints in athletes //Uzbek journal of case reports. – 2022. – Т. 2. – №. 1. – С. 31-35.
23. Айнакулов А. Д., Мавлянов Ф. Ш., Мавлянов Ш. Х. Современное лечение врожденной обструкции верхнего мочевыводящего тракта (обзор литературы) //Uzbek journal of case reports. – 2022. – Т. 2. – №. 2. – С. 24-28.
24. Алиев Б. Г. и др. Частота и структура негативных последствий эндопротезирования тазобедренного сустава в отдаленные сроки //Новости хирургии. – 2022. – Т. 30. – №. 4. – С. 392-400.
25. Алиев М. А. и др. Результат хирургического лечения длинной интрамедуллярной опухоли спинного мозга со сирингомиелией //Uzbek journal of case reports. – 2022. – Т. 2. – №. 3. – С. 7-17.
26. Атаева С. Х., Ахмедов Я. А. УЗИ высокого разрешения для детской патологии мошонки //Uzbek journal of case reports. – 2022. – Т. 2. – №. 1. – С. 18-22.
27. Ахтамов А. и др. Результаты хирургического лечения идиопатических сколиозов грудно-поясничной локализации у детей и подростков //Uzbek journal of case reports. – 2021. – Т. 1. – №. 1. – С. 34-36.
28. Баллгей А. Г. и др. Частота и структура осложнений при артроскопическом лечении остеоартрита коленного сустава //Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. ИИ Мечникова. – 2022. – Т. 14. – №. 2. – С. 35-47.
29. Барановский А. А. и др. Организация лечения остеоартрита коленного сустава //Uzbek journal of case reports. – 2022. – Т. 2. – №. 3. – С. 37-45.
30. Бекмурадова М. С., Шарипова З. Ш., Шодиева Г. Р. Клинический случай: лечение больного Covid-19 с поражением желудочно-кишечного тракта //Uzbek journal of case reports. – 2021. – Т. 1. – №. 1. – С. 12-14.

31. Вансович Д. Ю. и др. Применение электростатического поля электрета при хирургическом лечении больных гонартрозом //Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2021. – Т. 23. – №. 3. – С. 24-30.
32. Вафоева Н. А. Случай коморбидного течения сахарного диабета //Uzbek journal of case reports. – 2021. – Т. 1. – №. 1. – С. 15-17.
33. Вернигородский В. С. и др. Терапевтические маски гипотиреоза //Международный эндокринологический журнал. – 2018. – Т. 14. – №. 5. – С. 503-507.
34. Воронов А. А. и др. Возможности прогноза местных инфекционных осложнений при артропластике тазобедренного и коленного суставов //Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2020. – Т. 22. – №. 12. – С. 106-111.
35. Гайковая Л. Б. и др. Лабораторные маркеры прогноза инфекции области хирургического вмешательства при транспедикулярной фиксации позвоночника //Профилактическая и клиническая медицина. – 2018. – Т. 1. – С. 50-56.
36. Гиясова Н. и др. Визуализация травматических повреждений плечевого пояса (часть 2) //Involta Scientific Journal. – 2022. – Т. 1. – №. 11. – С. 59-75.
37. Гиясова Н. К., Шукурова Л. Б. Оценка результатов перфузионной компьютерной томографии печени как неинвазивного метода изучения гемодинамики печеночной паренхимы у пациентов с фиброзом и циррозом //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2022. – Т. 3. – №. 3. – С. 646-653.
38. Жалилов Х. М. и др. Артроскопическая синовэктомия коленного сустава при ревматоидном артрите //Science and Education. – 2022. – Т. 3. – №. 11. – С. 221-231.
39. Жалилов Х. М. и др. Краткая История Искусственного Интеллекта И Роботизированной Хирургии В Ортопедии И Травматологии И Ожидания На Будущее //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2022. – Т. 3. – №. 6. – С. 223-232.
40. Каримов З. и др. Визуализация травматических повреждений плечевого пояса (часть 1) //Involta Scientific Journal. – 2022. – Т. 1. – №. 11. – С. 43-58.
41. Каххаров А. С. и др. Асептический Некроз Головки Бедренной Кости, Рекомендации Для Врачей //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2022. – Т. 3. – №. 4. – С. 268-277.
42. Каххаров А. С. и др. Отдаленные результаты оперативного лечения врожденного вывиха бедра //Uzbek journal of case reports. – 2022. – Т. 2. – №. 1. – С. 46-50.
43. Каххаров А. С. и др. Профилактика Асептического Некроза Головки Бедренной Кости Вызванного Стероидами При Лечении COVID-19 //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2022. – Т. 3. – №. 6. – С. 63-78.
44. Каххаров А. С. и др. Факторы риска развития асептического остеонекроза (новейший обзор литературы) //Science and Education. – 2022. – Т. 3. – №. 11. – С. 305-313.
45. Курбонов Д. Д. и др. Инородные тела подвздошной кишки—редкий случай из практики (клиническое наблюдение) //Uzbek journal of case reports. – 2022. – Т. 2. – №. 1. – С. 23-26.
46. Мавлянов Ф. Ш., Мавлянов Ш. Х. Клинический случай хорошего результата хирургического лечения врожденного двухстороннего гидронефроза III степени //Uzbek journal of case reports. – 2021. – Т. 1. – №. 1. – С. 22-25.
47. Мамадалиев А. М. и др. Клинический случай риносинусогенного абсцесса головного мозга и обзор литературы //Uzbek journal of case reports. – 2022. – Т. 2. – №. 2. – С. 7-11.
48. Маматкулов К. М., Мардонкулов У. О. У. Способ аутопластической операции при вывихах надколенника //Uzbek journal of case reports. – 2022. – Т. 2. – №. 1. – С. 51-54.
49. МАМУРОВА М. М. и др. On the assessment of anomalies in the development of the vertebrobasilar zone in dyscirculatory encephalopathy by MRI //Журнал биомедицины и практики. – 2022. – Т. 7. – №. 1.

50. Мамурова М. М. и др. Магнитно-Резонансная Томография В Диагностике Дисциркуляторной Энцефалопатии На Фоне Аномалий Развития //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2021. – Т. 2. – №. 6. – С. 131-136.
51. Мансуров Д. Ш. и др. Обоснование медико-организационных мероприятий по улучшению профилактики и оценка вероятности развития инфекции в области хирургического вмешательства у пострадавших с переломами костей //Профилактическая и клиническая медицина. – 2019. – №. 1. – С. 39-45.
52. Мансуров Д. Ш. и др. Организация профилактики местных гнойных осложнений при травматологических операциях в Республике Крым //Профилактическая медицина-2018. – 2018. – С. 85-90.
53. Мансуров Д. Ш. и др. Роль артропластики в комплексном лечении остеоартрита коленного сустава //Политравма. – 2022. – №. 3. – С. 80-88.
54. Мансуров Д. Ш., Жураев И. Г., Мухсинов К. М. Перелом Тилло у взрослых: клинический случай и обзор литературы //Uzbek journal of case reports. – 2022. – Т. 2. – №. 1. – С. 7-12.
55. Мардиева Г. и др. РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА //Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. – 2021. – Т. 2. – №. 3.1. – С. 46-49.
56. Мардиева Г. М. и др. Aspects of ultrasonic diagnostics of chronic thyroiditis //Re-health journal. – 2021. – №. 1. – С. 47-50.
57. Мардиева Г. М. и др. Аспекты ультразвуковой диагностики хронического тиреоидита //Re-health journal. – 2021. – №. 1 (9). – С. 47-50.
58. Мардиева Г. М., Ашуров Ж. Н. У. Possibilities of radiography in the diagnosis of pneumonia in newborns //Uzbek journal of case reports. – 2022. – Т. 2. – №. 3. – С. 31-36.
59. Ризаев Ж. А., Хакимова С. З., Заболотских Н. В. Результаты лечения больных с хроническим болевым синдромом при дорсопатии бруцеллезного генеза //Uzbek journal of case reports. – 2022. – Т. 2. – №. 3. – С. 18-25.
60. Рузикулов О. Ш. и др. Миграция фрагмента спицы Киршнера после остеосинтеза акромиального ключичного сочленения //Eurasian journal of medical and natural sciences. – 2022. – Т. 2. – №. 5. – С. 243-248.
61. Рузикулов О. Ш. и др. Насколько необходима оптимизация ведения больных с переломом шейки бедренной кости //Проблемы биологии и медицины. – 2022. – №. 2. – С. 214-223.
62. Руссу И. И. и др. Возможности вакуумной терапии в лечении инфекционных осложнений у пациентов ортопедо-травматологического профиля (обзор литературы) //Кафедра травматологии и ортопедии. – 2016. – №. 2. – С. 49-54.
63. Саидов Т. и др. Clinical And Functional Effectiveness Of Endonasal Electrophoresis In Combination With Electrostimulation In Complex Therapy Of Glaucomatous Optic Neuropathy //in Library. – 2021. – Т. 21. – №. 1. – С. 12-19.
64. Саидов Т. Т., Янгиева Н. Р. Комплексное лечение глаукомной оптической нейропатии эндоназальным электрофорезом в сочетании с электростимуляцией (обзор) //ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ. – 2021. – Т. 6. – №. 1.
65. Саматов Ж. Ж., Жураев И. Г., Хамидов О. А. Частичные разрывы передней крестообразной связки: обзор анатомии, диагностики и лечения //Биология. – 2022. – Т. 3. – С. 136.
66. Слабоспицкий М. А. и др. Обоснование экономической эффективности авторской мануальной методики вправления вывиха плеча //Российский остеопатический журнал. – 2022. – №. 3. – С. 103-113.
67. Ташинова Л. Х. Случай течения беременности у пациентки с системной красной волчанкой //Uzbek journal of case reports. – 2021. – Т. 1. – №. 1. – С. 26-29.
68. Ташинова Л. Х., Зиядуллаев Ш. Х. Клинический случай из ревматологической практики: осложнение системной склеродермии //Uzbek journal of case reports. – 2021. – Т. 30.

69. Ткаченко А. Н. и др. Возможности прогноза местных инфекционных осложнений при металлоостеосинтезе длинных костей конечностей //Новости хирургии. – 2018. – Т. 26. – №. 6. – С. 697-706.
70. Ткаченко А. Н. и др. Оценка динамики качества жизни методами анализа выживаемости у пациентов, перенесших артропластику тазобедренного сустава //Гений ортопедии. – 2021. – Т. 27. – №. 5. – С. 527-531.
71. Ткаченко А. Н. и др. Прогноз и профилактика инфекции области хирургического вмешательства при операциях на позвоночнике (обзор литературы) //Кафедра травматологии и ортопедии. – 2017. – №. 1. – С. 28-34.
72. Ткаченко А. Н. и др. Частота и структура осложнений при лечении переломов длинных костей конечностей (обзор литературы) //Кафедра травматологии и ортопедии. – 2017. – №. 3. – С. 87-94.
73. ТОХТАЕВ Б. У., ЮСУПОВ А. А., САИДОВ Т. Т. OSHIQ BURCHAKLI GLAUKOMANI KOMPLEKS DAVOLASHDA LAZER USULLARINING ROLI VA O'RNI //ЖУРНАЛ БИМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ. – 2022. – Т. 7. – №. 4.
74. Фадеев Е. М. и др. Частота и структура осложнений при операциях на позвоночнике //Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2017. – Т. 5. – №. 2. – С. 75-83.
75. Хайдаров В. М. и др. Прогноз инфекции в области хирургического вмешательства при операциях на позвоночнике //Хирургия позвоночника. – 2018. – Т. 15. – №. 2. – С. 84-90.
76. Хакимова С. З., Ахмадеева Л. Р. Маркеры дисфункции эндотелия в дистальных сосудах больных с хроническим болевым синдромом при дорсопатиях различного генеза //Uzbek journal of case reports. – 2022. – Т. 2. – №. 3. – С. 26-30.
77. Хакимова С. З., Хамдамова Б. К., Кодиров У. О. Сравнительная корреляция маркеров воспалительного метаморфизма в периферической крови при дорсопатиях различного генеза //Uzbek journal of case reports. – 2022. – Т. 2. – №. 2. – С. 12-18.
78. Хамидов О. А. и др. Современные возможности ультразвуковой диагностики пороков сердца плода. – 2022.
79. Хамидов О. А., Атаева С. Х. Аудит ультразвукового исследования для диагностики острого аппендицита (ретроспективное исследование) //Uzbek journal of case reports. – 2022. – Т. 2. – №. 1. – С. 41-45.
80. Ходжанов И. Ю. и др. Является ли патология вен нижних конечностей фактором риска развития остеоартрита коленного сустава? //Уральский медицинский журнал. – 2022. – Т. 21. – №. 2. – С. 19-25.
81. Широков Б., Янова Э., Турдуматов Ж. Ultrasound assessment of varying degrees of hip dysplasia in neonates //Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. – 2021. – Т. 2. – №. 3.2. – С. 146-149.
82. Щербак Н. П. и др. Особенности организации травматологической помощи в регионах российской федерации (научный обзор) //медицина. – 2021. – Т. 3. – №. 3. – С. 62-72.
83. Янова Э. и др. Костная перемычка первого шейного позвонка //Журнал вестник врача. – 2021. – Т. 1. – №. 4 (101). – С. 93-100.
84. Янова Э. У., Облобердиева П. О., Салохий И. О. Сравнительный Анализ Рентгенологических Методов Исследования В Выявлении Аномалии Киммерле //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2022. – Т. 3. – №. 5. – С. 429-439.
85. Янова Э. У., Юлдашев Р. А., Гиясова Н. К. Аномалия Киммерле при визуализации краниовертебральной области //вестник КГМА имени ИК Ахунбаева. – 2021. – Т. 4. – №. 4. – С. 130-134.
86. Янова Э. У., Юлдашев Р. А., Мардиева Г. М. Лучевая диагностика краниовертебрального кровообращения при аномалии Киммерле //Вопросы науки и образования. – 2019. – №. 27 (76). – С. 94-99.

87. Яцык С. П., Мавлянов Ф. Ш., Мавлянов Ш. Х. Диагностика обструктивных уropатий на современном этапе (обзор литературы) //Uzbek journal of case reports. – 2022. – Т. 2. – №. 2. – С. 19-23.
88. Яцык С. П., Мавлянов Ф. Ш., Мавлянов Ш. Х. Иммуногистопатологическая характеристика обструктивных уropатий у детей (обзор литературы) //Uzbek journal of case reports. – 2022. – Т. 2. – №. 2. – С. 29-32.

