

НАО «Медицинский университет Астана»

## **АННОТАЦИЯ**

**Диссертационной работы на соискание степени  
доктора философии (PhD)**

**«Оценка эффективности применения гепарин-конъюгированного  
фибринового гидрогеля при лечении локальных дефектов коленного  
сустава»**

Специальность: 8D10100 – Медицина

Исполнитель: Тоқтаров Түсіпхан Абдығалыұлы

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук,  
профессор

М.Т. Абыльмажинов

кандидат медицинских наук,

Е.К. Раймагамбетов

**Зарубежный научный консультант:**

профессор

Dr. M.N. Doral

Республика Казахстан

Астана 2026

### **Актуальность исследования.**

Остеоартроз является одним из наиболее распространённых хронических дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата и представляет собой значимую медико-социальную проблему во всём мире. За последние десятилетия отмечается устойчивый рост заболеваемости остеоартрозом, что обусловлено увеличением продолжительности жизни населения, старением общества, ростом распространённости ожирения, гиподинамии, а также повышенной нагрузкой на суставы в результате изменения образа жизни и трудовой деятельности [1]. Следует отметить, что остеоартроз встречается и в более молодом возрасте: в группе 25–49 лет распространённость заболевания составляет 2983,5 на 100 000 населения, при этом с возрастом наблюдается закономерное увеличение показателей – до 23 237,2 на 100 000 в группе 50–69 лет и до 38 418,9 на 100 000 среди лиц старше 70 лет, что соответствует поражению более чем трети данной популяции.

Особое место в структуре остеоартроза занимает поражение коленного сустава (гонартроз), которое является одной из наиболее распространённых локализаций заболевания. По данным эпидемиологических исследований, распространённость симптоматического остеоартроза коленного сустава составляет около 16% среди взрослого населения и достигает 22–23% у лиц старше 40 лет [2]. Коленный сустав подвергается значительным биомеханическим нагрузкам, что в сочетании с анатомическими особенностями, нарушением оси конечности, перенесёнными травмами и метаболическими факторами делает его особенно уязвимым к дегенеративным изменениям суставного хряща [3].

Остеоартроз коленного сустава является одной из ведущих причин инвалидизации: на долю таких пациентов приходится около одной трети всех случаев длительной потери трудоспособности при патологии опорно-двигательного аппарата. В связи с этим дегенеративно-дистрофические заболевания коленного сустава, помимо медицинского аспекта, имеют выраженное социально-экономическое значение и формируют значительную нагрузку на системы здравоохранения и социального обеспечения во всем мире [4–7]. Несмотря на значительный прогресс в лечении данной патологии, восстановление обширных и глубоких дефектов хряща коленного сустава по-прежнему остаётся одной из наиболее сложных и до конца не решённых задач современной травматологии и ортопедии [8, 9].

Вместе с тем установлено, что ключевым морфологическим субстратом развития и прогрессирования гонартроза на ранних стадиях являются локальные повреждения суставного хряща, которые при отсутствии своевременного лечения склонны к увеличению площади и глубины поражения с последующим формированием диффузных дегенеративно-дистрофических изменений сустава.

Таким образом, локальные повреждения суставного хряща, особенно сопровождающиеся вовлечением субхондральной кости, следует рассматривать как клинически значимую форму патологии, требующую применения современных регенеративных и реконструктивных подходов.

Одним из наиболее типичных проявлений таких повреждений являются остеохондральные дефекты. Отсутствие сосудистой сети в гиалиновом хряще существенно ограничивает его способность к самостоятельному восстановлению. При формировании глубоких остеохондральных дефектов, достигающих костномозгового пространства, возникает возможность проникновения мезенхимальных стромальных клеток (МСК) из костного мозга в область повреждения, что создаёт потенциальный клеточный ресурс для процессов репарации. Тем не менее в большинстве случаев регенерация повреждённой хрящевой ткани приводит к формированию преимущественно фиброзного хряща. Данный тип ткани отличается от гиалинового хряща особенностями архитектоники, составом внеклеточного матрикса и значительно уступает ему по биомеханическим характеристикам [10].

Медикаментозная терапия локального дефекта хряща коленного сустава направлена преимущественно на купирование болевого синдрома, уменьшение выраженности воспалительных реакций и улучшение функционального состояния сустава. Важно подчеркнуть, что существующие фармакологические средства не оказывают доказанного модифицирующего влияния на течение заболевания и не приводят к восстановлению повреждённого хряща, что существенно ограничивает их роль в лечении данной патологии [11, 12].

Консервативные методы лечения, включающие физиотерапию и реабилитационные мероприятия, являются первой линией лечения при костно-хрящевых дефектах коленного сустава. Однако данные подходы преимущественно направлены на уменьшение болевого синдрома и улучшение функции сустава и не способны восстановить повреждённую структуру суставного хряща. В связи с этим при структурных повреждениях хряща всё большее значение приобретают хирургические и регенеративные методы лечения.

На сегодняшний день для лечения остеохондральных дефектов применяются различные хирургические методы, направленные на стимуляцию регенерации хряща. К наиболее распространённым относятся методы костномозговой стимуляции (микроперфорации, абразивная хондропластика) и мозаичная остеохондральная трансплантация. Эти подходы активируют репаративные процессы за счёт мобилизации мезенхимальных клеток костного мозга. Однако клинические данные показывают, что они не всегда обеспечивают полноценное и долговременное восстановление, так как чаще формируется фиброзный хрящ с ограниченными биомеханическими свойствами [13].

В дополнение к хирургическим методам лечения в ряде стран применяются клеточные технологии, основанные на трансплантации аутологичных хондроцитов для коррекции хрящевых дефектов [14, 15]. Данный подход способен стимулировать процессы регенерации хрящевой ткани, однако его применение связано с рядом ограничений. К основным недостаткам метода относят необходимость забора трансплантата из интактных участков суставного хряща, что сопровождается дополнительной травматизацией тканей, сложности получения достаточного количества жизнеспособных хондроцитов и их

последующей экспансии в культуре. Даже при использовании данной технологии восстановление структуры хряща нередко остается неполным [16]. Кроме того, использование исключительно клеточных технологий не всегда позволяет обеспечить оптимальную архитектуру регенерирующей ткани и стабильность формирующегося хрящевого регенерата. В этой связи в последние годы всё большее внимание уделяется тканеинженерным подходам, сочетающим клеточные элементы, биоматериальные матриксы и биологически активные факторы, что позволяет создавать более благоприятные условия для регенерации хрящевой и субхондральной костной ткани.

В настоящее время значительные перспективы в лечении глубоких остеохондральных дефектов суставов связывают с развитием методов тканевой инженерии. Данный подход направлен на восстановление структурных и функциональных характеристик повреждённой суставной поверхности за счёт применения комбинации стволовых клеток, биологически активных факторов роста и природных биополимерных матриксов (скаффолдов) [17].

В качестве одного из наиболее перспективных клеточных компонентов для инженерии хрящевой ткани рассматриваются МСК, присутствующие практически во всех органах и тканях организма. Эти клетки характеризуются сравнительно простой процедурой выделения и культивирования, способностью к длительной пролиферации в условиях *in vitro*, а также потенциалом дифференцировки в различные специализированные клеточные линии, включая хондроциты и остеобласты. Кроме того, МСК обладают выраженными иммуномодулирующими свойствами и принимают активное участие в процессах репарации и регенерации повреждённых тканей, в том числе суставного хряща [18–20].

Учитывая вышеизложенные данные, следует заключить, что существующие хирургические и клеточные методы лечения локальных костно-хрящевых дефектов не обеспечивают формирования полноценного хряща и сопровождаются рядом технологических ограничений. В этой связи актуальным представляется поиск биосовместимых тканеинженерных конструкций, способных не только поддерживать жизнеспособность и направленную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток, но и обеспечивать контролируемое высвобождение регуляторных факторов хондролиза.

#### **Цель исследования:**

Оценить клинико-функциональную эффективность разработанного способа лечения локальных костно-хрящевых дефектов коленного сустава с применением гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля.

#### **Задачи исследования:**

1. Разработать метод имплантации гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля у пациентов с локальными костно-хрящевыми дефектами коленного сустава.

2. Оценить клинико-функциональные результаты применения гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля у пациентов с локальными костно-

хрящевыми дефектами коленного сустава путём сравнительного анализа результатов лечения.

3. Провести сравнительный анализ результатов репарации костно-хрящевых дефектов коленного сустава в исследуемых группах по данным магнитно-резонансной томографии.

#### **Научная новизна:**

Разработан новый способ лечения локальных костно-хрящевых дефектов коленного сустава с применением гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля (Заявка на патент № 2025/0656.1, находится на рассмотрении) (Приложение А).

В сравнительном исследовании впервые подтверждена клинико-функциональная эффективность применения гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля для лечения локальных костно-хрящевых дефектов коленного сустава.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1) Разработанный способ имплантации гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля обеспечивает улучшение показателей в 2,4 раза по шкале WOMAC ( $p < 0.001$ ) и в 2,1 раза по шкале ВАШ по сравнению с контрольной группой ( $p < 0.001$ ).

2) Применение разработанного способа приводит к восстановлению костно-хрящевых дефектов коленного сустава по данным MPT (MOCART): через 6 месяцев эффект выше в 1,6 раза, через 12 месяцев – в 2,0 раза по сравнению с контрольной группой ( $p < 0.001$ ).

#### **Практическая значимость:**

1) Проведенное исследование обосновывает возможность применения данного способа имплантации гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля в клинической практике в качестве альтернативного метода лечения локального дефекта коленного сустава.

2) Внедрение предложенного способа в клиническую практику травматологии и ортопедии расширяет возможности органосохраняющего лечения локальных костно-хрящевых дефектов коленного сустава и может способствовать замедлению прогрессирования дегенеративно-дистрофических изменений сустава.

3) Создание и производство разработанного гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля на территории Республики Казахстан позволит снизить зависимость от импортных аналогов и обеспечить доступность инновационных методов регенеративного лечения.

#### **Внедрение в практику**

Оформлен акт внедрения в клиническую практику: «Внедрение применения гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля для лечения локальных дефектов хрящевой ткани коленного сустава» (Приложение Б).

#### **Связь диссертации с другими научно-исследовательскими работами**

Диссертационная работа выполнена в рамках научно-технической программы программно-целевого финансирования Министерства

здравоохранения Республики Казахстан № OR11465426-ОТ-22 «Внедрение инновационных тканеинженерных технологий в медицинскую практику для восстановления поврежденных суставов»

### **Личный вклад автора**

Диссертант совместно с научными консультантами и научным коллективом разработал способ имплантации гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля в лечении костно-хрящевых дефектов коленных суставов. Проводил скрининг и набор пациентов в ННЦТО им. академика Н.Д. Батпенова для участия в исследовании, а также формирование базы данных. Принимал участие в лечении пациентов на период сбора клинического материала.

Диссертантом самостоятельно проведен анализ и статистическая обработка клинических и инструментально-лабораторных данных у пациентов с локальными костно-хрящевыми дефектами коленного сустава. Выполнен обзор литературы существующих методов лечения локальных костно-хрящевых дефектов коленных суставов.

Весь материал систематизирован, документирован и оформлен в виде диссертации лично автором.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации докладывались на ученом совете ННЦТО им. академика Батпенова Н.Д.

Результаты научно-исследовательской работы обсуждались на международной научно-практической конференции «Горизонты современной травматологии и ортопедии» (г. Туркестан, 2022); на конкурсе молодых ученых «Батпеновские Чтения» в рамках IV Съезда травматологов-ортопедов Республики Казахстан и III Съезда КАТО (г. Астана, 2024); на конкурсе молодых ученых «Батпеновские Чтения» в рамках «Современные подходы в травматологии, ортопедии и реабилитации: инновации и практическое применение» (г. Караганда, 2025).

### **Публикации:**

По материалам диссертации опубликовано 5 научных работ, из них:

- 3 в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования МНВО Республики Казахстан;
- 2 в журналах, индексируемых в базе данных Scopus;

### **Объем и структура работы:**

Диссертация изложена на 81 странице машинописного текста. Состоит из введения, трех разделов, заключения, выводов и списка литературы. Библиографический указатель включает 110 источников. Диссертация иллюстрирована 34 рисунками и 8 таблицами.

Конфликты интересов отсутствуют.

### **Материалы исследования**

Проведено открытое одноцентровое проспективное нерандомизированное контролируемое исследование в период с мая 2022 по декабрь 2023 года на базе РГП «Национальный научный центр травматологии и ортопедии им. академика Батпенова Н. Д.» МЗ РК, г. Астана в отделении ортопедии №5. Производился

рекрутинг 80 пациентов с верифицированным диагнозом остеоартрозом коленного сустава II–III степени.

Исследование не противоречило принципам Хельсинкской декларации и одобрено Локальным Этическим Комитетом при РГП «Национальный научный центр травматологии и ортопедии им. академика Батпенова Н. Д.» МЗ РК от 29.04.2022 года. Все включённые в исследование пациенты после проведенной разъяснительной беседы заполнили информированное согласие на участие в исследовании, проведение хирургических вмешательств и публикацию полученных данных без идентификации личности с последующим присвоением индивидуального регистрационного кода.

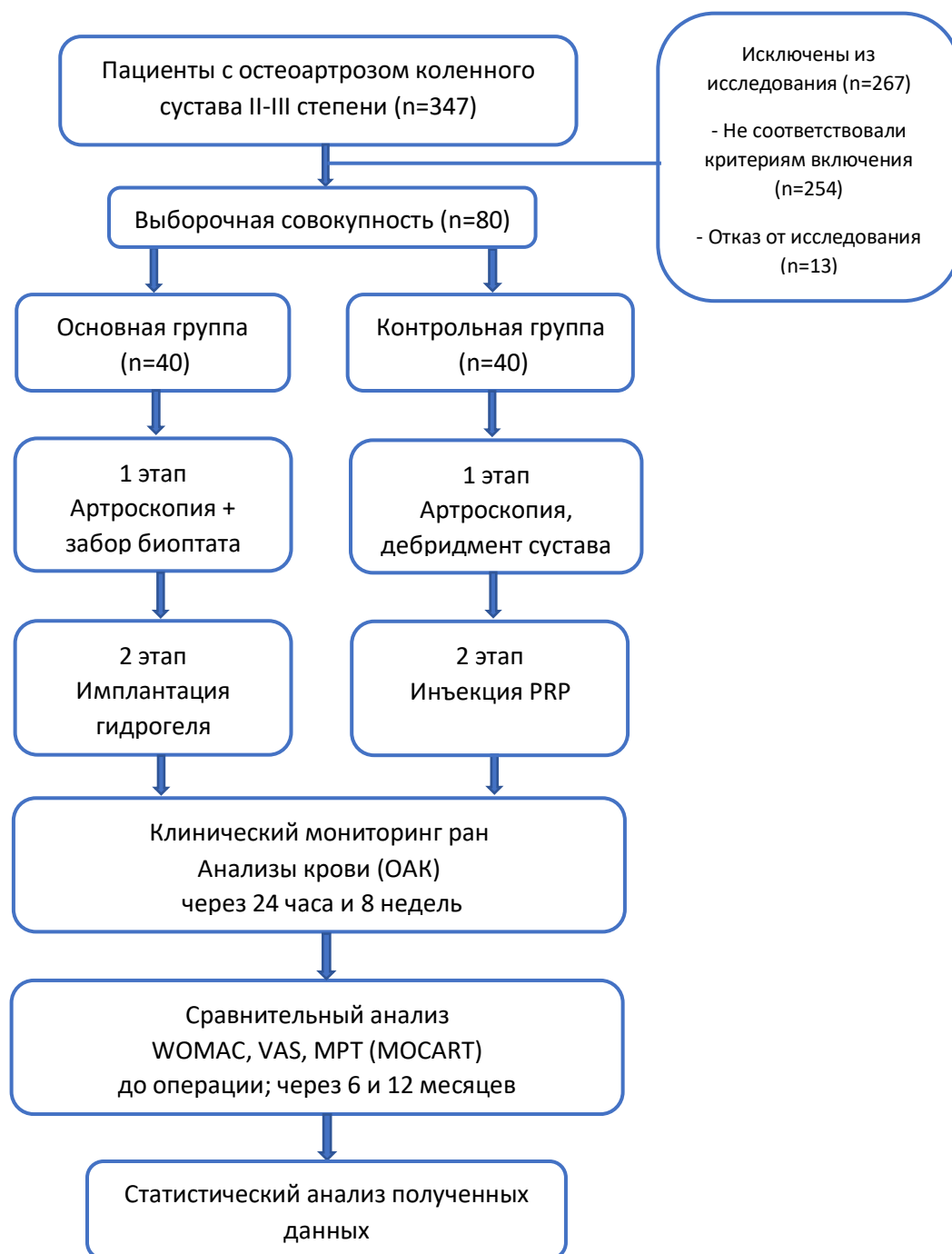
Критериями включения в исследование были:

- возраст от 25 лет до 65 лет обоих полов;
- пациенты с локальными поражениями суставного хряща (Outerbridge II–IV) коленного сустава. Размеры хрящевого дефекта не более 10 см<sup>2</sup> для одного дефекта или 15 см<sup>2</sup> для множественных дефектов;
- коленный сустав пациентов устойчивый и без значительных деформаций;
- отсутствие хронических заболеваний сердечно-сосудистой и нейроэндокринной систем в стадии обострения;
- неэффективность консервативного лечения;

Критериями исключения были:

- возраст менее 25 лет и более 65 лет;
- прогрессирующий остеоартроз (Шкала Келлгрена-Лоуренса >3);
- воспалительный артрит с тяжёлой степенью деформации, синовит, пателлофеморальная нестабильность;
- хронические заболевания сердечно-сосудистой и нейроэндокринной систем в стадии обострения;
- отказ от участия в исследовании.

## Дизайн исследования



## Методы обследования

Для оценки результатов лечения и проведения их сравнительного анализа у всех пациентов, включённых в исследование, мы использовали клиническое обследование, лабораторные и инструментальные методы диагностики – рентгенографию, МРТ, а также данные специальных шкал-опросников оценки клинико-функционального состояния исследуемых суставов и качества жизни.

В работе нами были применены следующие опросники (шкалы):

– Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index (WOMAC) –

методика для оценки состояния пациентов с остеоартрозом, особенно коленных и тазобедренных суставов по баллам (Приложение Д).

– Визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ) – предназначена для измерения интенсивности боли 0–10 (Приложение Е).

Клинико-функциональные обследования пациентов проводились до начала лечения, а также в динамике наблюдения – через 6 и 12 месяцев после оперативного вмешательства.

Дополнительно, в рамках оценки биологической совместимости и профиля безопасности применяемого метода, проводился динамический клинический мониторинг послеоперационного периода, направленный на выявление возможных осложнений и оценку процессов репарации тканей в зоне хирургического вмешательства.

Протокол клинического наблюдения включал регулярную оценку состояния области оперативного вмешательства и коленного сустава с целью своевременного выявления признаков воспалительной реакции, нарушений заживления раны и других послеоперационных осложнений.

Клинический мониторинг пациентов проводился в раннем послеоперационном периоде через 24 часа после операции, что обусловлено необходимостью анализа острой фазовой реакции организма на хирургическую травму и имплантацию биоматериала. Повторное обследование выполнялось через 8 недель после вмешательства, что соответствует фазе активного ремоделирования тканей и позволяет оценить динамику репаративных процессов в зоне хирургического вмешательства.

Лабораторное обследование включало динамическое исследование показателей общего анализа крови (лейкоциты, скорость оседания эритроцитов). Забор венозной крови выполнялся до оперативного вмешательства, через 24 часа после имплантации и через 8 недель после операции. Данный протокол наблюдения позволял оценить системный воспалительный ответ организма на хирургическое вмешательство и имплантацию биоматериала, а также проследить динамику репаративных процессов.

### **ВЫВОДЫ:**

1. Разработанный способ хирургического лечения костно-хрящевых дефектов коленного сустава с использованием гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля, содержащего аутологичные МСК и ростовые факторы TGF- $\beta$ 1 и BMP-4, позволяет заполнить область костно-хрящевого дефекта биологическим матриксом и создает условия для регенерации ткани.

2. Применение разработанного метода приводит к достоверному улучшению функционального состояния коленного сустава. Показатель WOMAC в основной группе снизился с  $52,8 \pm 19,3$  балла до  $39,5 \pm 12,4$  балла через 6 месяцев и до  $23,5 \pm 8,9$  балла через 12 месяцев после лечения, тогда как в контрольной группе – с  $54,0 \pm 16,8$  до  $45,8 \pm 15,7$  через 6 месяцев и до  $41,6 \pm 14,9$  через 12 месяцев ( $p < 0.001$ ). Также метод приводит к уменьшению болевого синдрома по шкале ВАШ. В основной группе боль снизилась с 7,0 [5,9–7,0] баллов до операции до 5,0 [4,2 – 5,0] баллов через 6 месяцев и до 2,0 [1,9–2,5]

баллов через 12 месяцев, тогда как в контрольной группе данный показатель составил с 6,0 [5,7–6,7] баллов до операции до 4,6 [4,3–5,0] баллов через 6 месяцев и до 4,0 [3,7–4,3] баллов через 12 месяцев ( $p < 0.001$ ).

3. По данным МРТ-исследования выявлено восстановление структуры костно-хрящевой ткани в основной группе. Значение шкалы MOCART в основной группе составило через 6 месяцев после операции – 43,5 (Q1–26,2; Q3–47,7) баллов, а через 12 месяцев – 60,25 (Q1–56,2; Q3–64,3) баллов, в то время как в группе контроля через 6 месяцев – 27,5 (Q1–25,5; Q3–31,5) баллов, через 12 месяцев – 30,0 (Q1–28,2; Q3–33,8) баллов ( $p < 0.001$ ), что свидетельствует о более полноценной регенерации костно-хрящевой ткани при использовании разработанной технологии.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10 Makris EA, Gomoll AH, Malizos KN, Hu JC, Athanasiou KA. Repair and tissue engineering techniques for articular cartilage. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Jan;11(1):21-34. doi: 10.1038/nrrheum.2014.157.

11 Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, Callahan L, Copenhaver C, Dodge C, Felson D, Gellar K, Harvey WF, Hawker G, Herzig E, Kwoh CK, Nelson AE, Samuels J, Scanzello C, White D, Wise B, Altman RD, DiRenzo D, Fontanarosa J, Giradi G, Ishimori M, Misra D, Shah AA, Shmigel AK, Thoma LM, Turgunbaev M, Turner AS, Reston J. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Feb;72(2):149-162. doi: 10.1002/acr.24131. Epub 2020 Jan 6. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 May;73(5):764. doi: 10.1002/acr.24615.

12 Lepage S., Robson N., Gilmore H. [et al.]. Beyond Cartilage Repair: The Role of the Osteochondral Unit in Joint Health and Disease // *Tissue Eng. Part B Rev*. 2019. Vol. 25, N 2. P. 114–125. DOI 10.1089/ten.TEB.2018.0122.

13 Brittberg M. Clinical articular cartilage repair—an up to date review. *Ann Joint* 2018;3:94. doi: 10.21037/aoj.2018.11.09

14 Freyria A.M., Mallein-Gerin F. Chondrocytes or adult stem cells for cartilage repair: The indisputable role of growth factors // *Injury*. - 2012. - Vol. 43, No. 3. - P. 259-265. - URL: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.05.035>.

15 Chen P, Zheng L, Wang Y, Tao M, Xie Z, Xia C, Gu C, Chen J, Qiu P, Mei S, Ning L, Shi Y, Fang C, Fan S, Lin X. Desktop-stereolithography 3D printing of a radially oriented extracellular matrix/mesenchymal stem cell exosome bioink for osteochondral defect regeneration. *Theranostics*. 2019 Apr 13;9(9):2439-2459. doi: 10.7150/thno.31017.

16 Jacob G., Shimomura K., Nakamura N. Osteochondral injury, management and tissue engineering approaches // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. - 2020. - Vol. 8. - P. 580868. - URL: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.580868>.

17 Le H, Xu W, Zhuang X, Chang F, Wang Y, Ding J. Mesenchymal stem cells for cartilage regeneration. *J Tissue Eng*. 2020 Aug 26;11:2041731420943839. doi: 10.1177/2041731420943839.

18 Du, X., Cai, L., Xie, J. et al. The role of TGF-beta3 in cartilage development and osteoarthritis. *Bone Res* 11, 2 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41413-022-00239-4>

19 Jiang Y, Tuan RS. Origin and function of cartilage stem/progenitor cells in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Apr;11(4):206-12. doi: 10.1038/nrrheum.2014.200.

20 Toktarov T., Saginov B., Raimagambetov Y., Balbossynov B., Korganbekova G., Urazayev M., Issabekova A., Zhubanova G., Kaukabayeva G., Sekenova A., Kudaibergen G., Akhmetkarimova Zh., Eskendirova S., Ramankulov Y., Bekarissov O., Batpen A., Ogay V. Heparin-Conjugated Fibrin Hydrogel with Chondroinductive Growth Factors and Human Synovium-Derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Articular Cartilage Defects: Evaluation of Clinical Safety. *International Journal of Biomedicine*.2022;12(4):539-547. doi:10.21103/Article12(4)\_OA3.