

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.633418>

# Экстремальные примеры репаративного хондрогенеза молекулярные механизмы

А.И. Билялов<sup>1,2</sup>, Н.С. Филатов<sup>1</sup>, Д.Д. Филимошина<sup>3</sup>, О.А. Гусев<sup>4,5,6</sup>, А.П. Киясов<sup>1</sup><sup>1</sup> Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия;<sup>2</sup> Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;<sup>3</sup> Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия;<sup>4</sup> ООО «ЛИФТ Центр», Москва, Россия;<sup>5</sup> Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия;<sup>6</sup> Университет Джунтендо, Токио, Япония

## АННОТАЦИЯ

Восстановление целостности гиалинового хряща — одна из нерешённых проблем регенеративной медицины. В случае повреждения дефект замещается волокнистой соединительной тканью, что ведёт к потере биомеханических свойств самого хряща.

В обзоре рассмотрены сложные молекулярные механизмы, лежащие в основе репаративного хондрогенеза, и представлены примеры восстановления целостности хрящевой ткани, относящиеся к разным видам животных. Описаны сигнальные пути и клеточные реакции, способствующие восстановлению хрящевой ткани, начиная с регенеративных способностей рыб и амфибий (ежовый скат и аксолотль) и заканчивая необычными примерами хондрогенеза ряда представителей млекопитающих (голый землекоп и мышь рода *Acomys*). Понимание динамического взаимодействия между факторами роста, цитокинами и компонентами внеклеточного матрикса проливает свет на сложные сигнальные пути, управляющие репаративным хондрогенезом.

Сравнительный анализ в данном обзоре выявляет как консервативные, так и видоспецифичные молекулярные пути, участвующие в регенерации хряща, что даёт ценную информацию для трансляционных исследований. Раскрывая генетические и эпигенетические детерминанты, управляющие «экстремальными» примерами репаративного хондрогенеза, настоящий обзор представляет собой всеобъемлющую основу для разработки стратегий лечения, направленных на улучшение восстановления хрящевой ткани у людей.

**Ключевые слова:** хондрогенез; хрящевая ткань; регенерация.

## Как цитировать:

Билялов А.И., Филатов Н.С., Филимошина Д.Д., Гусев О.А., Киясов А.П. Экстремальные примеры репаративного хондрогенеза: молекулярные механизмы // Морфология. 2024. Т. 162, № 2. С. 200–212. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.633418>

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.633418>

# Extreme examples of reparative chondrogenesis: molecular mechanisms

Airat I. Bilyalov<sup>1, 2</sup>, Nikita S. Filatov<sup>1</sup>, Daria D. Filimoshina<sup>3</sup>, Oleg A. Gusev<sup>4, 5, 6</sup>, Andrey P. Kiassov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kazan Federal University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup> Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Saint-Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Life Improvement by Future Technologies (LIFT) Center, Moscow, Russia;

<sup>5</sup> Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

<sup>6</sup> Juntendo University, Tokyo, Japan

## ABSTRACT

Restoring hyaline cartilage integrity remains a significant challenge in regenerative medicine. When damaged, the defect is replaced by fibrosis connective tissue, resulting in a loss of the biomechanical properties of the cartilage.

This review examines the intricate molecular mechanisms underlying reparative chondrogenesis and presents examples from a variety of animal species. It provides a comprehensive overview of the signaling pathways and cellular responses that promote cartilage repair, showcasing the regenerative abilities of fish and amphibians, including the little skate and axolotl, and surprising cases of chondrogenesis in mammals like the naked mole-rat and the *Acomys* mouse. Unraveling the dynamic interplay between growth factors, cytokines, and extracellular matrix components will shed light on the complex signaling pathways controlling reparative chondrogenesis.

The comparative analysis presented in this review reveals both conserved and species-specific molecular pathways involved in cartilage regeneration. This provides valuable information for translational studies. By uncovering the genetic and epigenetic determinants governing extreme examples of reparative chondrogenesis, this review provides a comprehensive framework for developing therapeutic strategies to improve cartilage repair in humans.

**Keywords:** chondrogenesis; cartilage; regeneration.

## To cite this article:

Bilyalov AI, Filatov NS, Filimoshina DD, Gusev OA, Kiassov AP. Extreme examples of reparative chondrogenesis: molecular mechanisms. *Morphology*. 2024;162(2):200–212. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.633418>

Received: 12.06.2024

Accepted: 17.07.2024

Published: 11.09.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.633418>

# 修复性软骨生成的极端实例：分子机制

Airat I. Bilyalov<sup>1,2</sup>, Nikita S. Filatov<sup>1</sup>, Daria D. Filimoshina<sup>3</sup>, Oleg A. Gusev<sup>4,5,6</sup>,  
Andrey P. Kiassov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kazan Federal University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup> Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Saint-Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Life Improvement by Future Technologies (LIFT) Center, Moscow, Russia;

<sup>5</sup> Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

<sup>6</sup> Juntendo University, Tokyo, Japan

## 摘要

恢复透明软骨的完整性是再生医学尚未解决的问题之一。在受损的情况下，缺损部位会被纤维结缔组织取代，从而导致软骨本身失去生物力学特性。

这篇综述探讨了修复性软骨生成的复杂分子机制。文章介绍了不同动物物种软骨完整性恢复的实例。文章描述了促进软骨修复的信号通路和细胞反应，从鱼类和两栖动物（海胆缸和腋螈）的再生能力，到一些哺乳动物（裸鼯鼠和Acomys属小鼠）软骨发生的不寻常例子。了解生长因子、细胞因子和细胞外基质成分之间的动态相互作用，有助于了解控制修复性软骨形成的复杂信号通路。

本综述中的比较分析确定了参与软骨再生的保守分子途径和物种特异性分子途径，为转化研究提供了宝贵的信息。通过揭示支配软骨再生“极端”实例的遗传和表观遗传决定因素，本综述为制定改善人类软骨修复的治疗策略提供了一个全面的框架。

**关键词：** 软骨生成；软骨组织；再生。

## To cite this article:

Bilyalov AI, Filatov NS, Filimoshina DD, Gusev OA, Kiassov AP. 修复性软骨生成的极端实例：分子机制. *Morphology*. 2024;162(2):200–212.

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.633418>

Received: 12.06.2024

Accepted: 17.07.2024

Published: 11.09.2024

## ВВЕДЕНИЕ

Хрящевая ткань отличается от большинства других тканей наличием только одного вида клеток — хондроцитов (слабо дифференцированные клетки) и хондроцитов (дифференцированные клетки) — и высокоспецифичного внеклеточного матрикса (ВКМ) [1]. При этом хондроциты занимают лишь около 1% от общего объёма ткани, но распределяются в нём равномерно. Основная часть ткани представлена ВКМ, который состоит из фибриллярной сети коллагена, неколлагеновых белков, протеогликанов и воды. Коллагеновые фибриллы (22–25% от массы) обеспечивают структурный каркас, прочность и упругость хрящевой ткани.

Другой особенностью этой ткани является отсутствие в матриксе кровеносных сосудов, нервных волокон и камбиального резерва, чем объясняется её низкий регенераторный потенциал при повреждении [2].

Хрящ представлен тремя типами: гиалиновым, эластическим и волокнистым.

**Гиалиновый хрящ** встречается наиболее часто и располагается в местах соединения между рёбрами и грудной, трахеей и на поверхностях синовиальных суставов, имеет стекловидную полупрозрачную структуру [3]. Основными и наиболее распространёнными типами коллагена ВКМ являются II, IX и XI, присутствует также небольшое количество более редких (минорных) коллагенов III, IV, V, VI, X, XII, XIV, XVI, XXII и XXVII типов [4]. Матрикс гиалинового хряща также богат гликозаминогликанами, включая отрицательно заряженную гиалуроновую кислоту и хондроитинсульфат [3]. Агрекан является основным протеогликаном в хряще, который взаимодействует с гликозаминогликанами, образуя крупные агрегаты, а их высокий анионный заряд обеспечивает повышенное удержание молекул воды, тем самым облегчая амортизацию при механических нагрузках. Суставной хрящ также является гиалиновым. При этом хондроциты, вырабатывающие матрикс, занимают всего 12% от объёма хряща и неспособны к делению, а предназначены для поддержания целостности суставной поверхности путём баланса синтетической и катаболической активности. Суставной хрящ обладает анизотропией и полярностью, образуя хорошо дифференцируемые зоны: поверхностную, промежуточную, радиальную и зону обызвествления. Подобное деление основано на биохимическом составе ВКМ, строении клеток и плотности их расположения относительно других зон [4]. Хондроциты проявляют низкую анаболическую и пролиферативную активность, а коллагеновые волокна сохраняются на протяжении всей жизни и практически не замещаются [3].

**Волокнистый хрящ.** Волокнисто-хрящевая ткань в основном находится между телами позвонков, лобковым сочленением, мениском и сухожильно-костной поверхностью — где сухожилия прикрепляются к кости [5]. Матрикс данного типа хряща богат плотно упакованными,

параллельными коллагеновыми волокнами I типа, между которыми располагаются хондроциты в лакунах. Хондроциты встречаются поодиночке и часто в составе вытянутых изогенных групп. Подобное строение придаёт фиброзно-хрящевой ткани устойчивость к сжатию, растяжению и сдвигу. По сравнению с гиалиновым хрящом фиброзный хрящ лишён надхрящницы и содержит небольшое количество волокон коллагена II типа [6, 7].

**Эластический хрящ** — это тип эластичной и гибкой ткани, которая представляет собой плотное, упругое межклеточное вещество вокруг хондроцитов [8]. Основное её местоположение — надгортанник, ушная раковина и евстахиева труба. В эластическом хряще строение клеток часто аналогично структуре хондроцитов гиалинового хряща. Коллаген II типа и эластические волокна густо разветвляются во многих направлениях и содержат относительно небольшое количество коллагена III, XII, V типов [9].

Как уже описывалось ранее, хрящевая ткань характеризуется низким потенциалом к регенерации. В большинстве случаев повреждение хряща ведёт к образованию волокнистой соединительной ткани, которая не обладает необходимыми биомеханическими свойствами [10].

К примеру, в ответ на травму или воспалительное заболевание, такое как остеоартрит, запускается процесс ремоделирования хряща. Катаболический ответ опосредован воспалительными цитокинами — интерлейкином-1 (IL-1) и фактором некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), которые подавляют уровни мРНК Sox9 и белка по пути NF- $\kappa$ B. Это приводит к заметному ингибированию экспрессии специфических для хряща генов, ответственных за образование ВКМ и хондрогенез [11]. Данный факт был подтверждён в отдельном исследовании, которое показало опосредованное влияние IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  на ингибирование дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в хондроциты человека через NF- $\kappa$ B-зависимые механизмы [12]. Показано также, что IL-1 $\beta$  усиливает экспрессию матриксной металлопротеиназы-3 (matrix metalloproteinase, MMP3) и стимулируемого фактором некроза опухоли гена 6 (TSG6); подавляет экспрессию агрекана, ещё больше усугубляя катаболический эффект [13]. TNF- $\alpha$  также индуцирует экспрессию молекул деградации хряща, включая MMP9 и MMP13, и снижает синтез коллагена II и XI типа [14].

Образование соединительной ткани в области воспаления или дефекта остаётся нерешённой проблемой регенерации хрящевой ткани. Данный процесс характеризуется дедифференцировкой хондроцитов, которые приобретают фибробластоподобный фенотип, и избыточным отложением ВКМ, в основном коллагена I типа [15]. Кроме того, недостаточное количество стволовых клеток и клеток-предшественниц, мигрирующих в повреждённый участок после повреждения хряща, может усугубить образование фиброзно-хрящевой ткани [16]. Все эти процессы ведут к потере основных биомеханических функций хряща.

Нерешённой проблемой состояний, связанных с повреждением хрящевой ткани, является необходимость запуска репаративного хондрогенеза. В области регенеративной медицины уже достигнуты некоторые успехи путём применения стволовых клеток, генно-клеточных препаратов и биоинженерных конструкций [17–19]. Однако, как правило, эффективность данных методов временная и не решает полностью проблему репаративного хондрогенеза [19].

Изучение механизмов регенерации тканей у животных, обладающих способностями к восстановлению тканей в ходе репаративной регенерации без развития фиброза, поможет раскрыть закономерности репаративного гистогенеза и подтолкнуть к улучшению уже имеющихся или созданию новых генно-клеточных и лекарственных препаратов, направленных на индукцию хондрогенеза в повреждённых тканях.

В данном обзоре представлены «экстремальные» случаи репаративного хондрогенеза у животных разных таксономических групп и предполагаемые механизмы, их объясняющие.

## РЕПАРАТИВНЫЙ ХОНДРОГЕНЕЗ У АНАМНИЙ (*ANAMNIA*)

Анамниоты (анамнии) — это группа позвоночных без амниотического мешка, представляющего собой заполненную жидкостью мембрану, которая окружает и защищает развивающийся эмбрион [20]. Анамниоты являются хладнокровными животными, к ним относят представителей класса рыб и амфибий.

### Рыбы (*Pisces*)

Класс «Рыбы» традиционно разделяют на 2 основных подкласса: костные и хрящевые рыбы.

**Костные рыбы (*Osteichthyes*)** — группа рыб, включающая всех костных позвоночных, за исключением четвероногих. Костные рыбы имеют парные плавники [21].

Известно, что способность к эпиморфной регенерации уменьшается по мере продвижения в эволюционной иерархии. Среди позвоночных костная рыба стала отличной моделью для изучения эпиморфоза, поскольку она обладает способностью к восстановлению различных типов тканей.

Большинство исследований рыб, касающихся репаративного гистогенеза, посвящаются восстановлению плавников после их повреждения. Так, у нескольких костистых рыб были задокументированы случаи регенерации, в том числе у *Salaria pavo*, *Tilapia melanopleura*, *Cyprinus carpio*, *Carassius auratus*, *Danio rerio*, и совсем недавно — у *Poecilia latipinna* [22–25]. Плавники являются костной структурой, но есть и опубликованные случаи репаративного хондрогенеза у представителей данных видов.

Так, в работе J. Smeeton и соавт. описывается регенерация суставного хряща челюсти у взрослых рыб *Danio*

*rerio* [26]. Авторы наблюдали временную дегенерацию суставного хряща челюсти в течение 14 дней в ответ на повреждение связки, однако спустя 28 дней архитектура строения полностью восстановилась. В процессе регенерации отмечалось заметное усиление экспрессии *Sox10* во всех хондроцитах суставного хряща [26].

Во время регенерации активируется программа дифференцировки эмбрионального хряща. В уже упоминавшейся работе [26] проведено иммуноокрашивание на *Sox10* и ядерный антиген пролиферирующих клеток (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) на 21-й день. В неповреждённых суставах рыб в возрасте 1 года не обнаружено экспрессии *Sox10* и PCNA. Напротив, у регенерирующих животных на 21-й день в среднем 1,6% от общего количества клеток на поверхности сустава составляли *Sox10* и PCNA-позитивные клетки. Клетки, экспрессирующие *Sox10*, могут представлять собой незрелые или эмбрионально подобные хондроциты, которые способны быстро пролиферировать и/или дедифференцироваться для регенерации суставного хряща. Таким образом, установлено, что *Danio rerio* обладают пулом эмбрионально подобных клеток, которые в случае повреждения хрящевой ткани способны мигрировать и дедифференцироваться для запуска репаративного хондрогенеза.

**Хрящевые рыбы (*Chondrichthyes*)** — это класс рыб, водных животных из подтипа позвоночных. Наиболее известными представителями являются акулы и скаты. У хрящевых рыб скелет состоит из гиалиновых хрящей, которые покрыты твёрдой кальцифицированной оболочкой (гидроксиапатит — фосфат кальция) [27]. Кальцифицируется только поверхность скелета, образуя минерализованные плитки (тессеры). Хрящевые рыбы демонстрируют неограниченный тип роста, который продолжается на протяжении всей жизни [28, 29]. Поэтому скелетные ткани данных рыб могут обладать постоянным пулом клеток-хондрогениторов для поддержки непрерывного роста их хрящевого эндоскелета на протяжении всей жизни, а также могут наделять эндоскелет способностью запуска запрограммированного репаративного гистогенеза после его повреждения.

Одним из ярких представителей хрящевых рыб, который обладает способностями репаративного хондрогенеза, является ежовый скат. Эндоскелет ската состоит в основном из гиалинового хряща, который не подвергается окостенению в течение жизни. Однако хрящевая ткань всё же подвержена кальцинированию, при этом срединная часть имеет вид гиалинового хряща, а снаружи поверхность покрыта слоем кальция [30].

Особенность строения хрящевой ткани у этого класса рыб — наличие каналов, которые берут свои начала в надхрящнице и простираются к ядру гиалинового хряща. Они содержат в себе преимущественно мезенхимальные/соединительнотканьные клетки, которые синтезируют

коллаген II типа. Многие из этих клеток способны мигрировать в толщу ВКМ гиалинового хряща [31].

В работе А. Marconi и соавт. описан эксперимент повреждения хрящевой ткани у ежового ската [31]. Размеры дефекта составляли 4 мм. Всего было прооперировано 26 взрослых особей. Через 2 мес после операции место повреждения заполнилось волокнистой соединительной тканью, а через 3 мес соединительная ткань начала трансформироваться в хрящевую. К 12-му месяцу место повреждения было полностью заполнено ремоделированной хрящевой тканью. Репарационный хрящ по структуре был схож с нативным гиалиновым хрящом, при этом никаких типичных для фиброзного хряща пучков коллагеновых волокон не наблюдалось [31]. Репарационный хрящ характеризовался ярким окрашиванием коллагена II типа и отсутствием отложения коллагена I типа, что свидетельствует о восстановлении ВКМ без развития фиброза.

Скорее всего, такие возможности быстрого и качественного запуска процесса хондрогенеза достигаются путём миграции мезенхимальных клеток из каналов, которыми пронизана вся площадь гиалинового хряща.

### Земноводные (*Amphibia*)

У земноводных, как и у рыб, выявлена способность восстанавливать хрящевую ткань после повреждения. Чаще всего это бывает в ходе регенерации конечностей, во время которой активируется пул стволовых клеток в ампутированной части. Стволовые клетки дифференцируются в различные виды клеток, необходимых для восстановления утраченной ткани. Процесс регенерации конечностей может варьировать в зависимости от вида земноводных, но обычно для полного восстановления требуется от нескольких недель до нескольких месяцев.

Большая часть исследований возможностей репаративного хондрогенеза проводится на мексиканских аксолотлях (*Ambystoma mexicanum*).

Одним из основных этапов при восстановлении утраченной конечности земноводных является образование бластемы в оставшейся проксимальной части культи [32]. Вновь образованный хрящ восстанавливается не из хондроцитов, а из дермальных фибробластов путём их дифференцировки в клетки бластемы, которые в дальнейшем дают начало различным типам клеток мезодермы [32].

Одной из особенностей регенерации является то, что восстанавливаются только недостающие части конечности, которые находятся вдоль проксимально-дистальной оси уровня ампутации. Ампутация выше запястья или лодыжки приводит к регенерации кисти или стопы соответственно, тогда как ампутация на уровне плеча — к восстановлению всей конечности. Этот факт свидетельствует о том, что оставшиеся после ампутации клетки «хранят» информацию о пространственном положении относительно друг друга [33].

Некоторые исследования показали, что регенерация хряща осуществляется посредством активации

клеток-предшественниц хондроцитов и запуска сигнального пути Wnt, который регулирует дифференцировку клеток в бластеме [34].

В дополнение к клеточным механизмам идентифицированы специфические гены и белки, играющие роль в регенерации хрящевой ткани у аксолотля:

- Indian hedgehog (*IHH*) — этот ген участвует в регуляции клеточной пролиферации и дифференцировки во время регенерации конечностей и, как известно, экспрессируется в регенерирующем хряще аксолотля [35];
- Bone morphogenetic protein 2 (*BMP2*) — этот ген участвует в формировании кости и хряща и экспрессируется в регенерирующей хрящевой ткани аксолотля [36];
- Transforming growth factor beta (*TGF-β*) — этот ген участвует в дифференцировке клеток и, как известно, экспрессируется в регенерирующей хрящевой ткани аксолотля [37];
- Wnt-сигнальный путь играет важную роль в регуляции клеточной дифференцировки, пролиферации и морфогенеза; передача сигналов Wnt необходима для формирования бластемы и дифференцировки клеток в различные типы тканей [34];
- Noggin — белок, который действует как антагонист BMP, необходим для образования бластемы и дифференцировки клеток в различные типы тканей [38, 39].

Модуляция данных генов в сложной сети взаимодействий, опосредованной различными сигнальными путями, контролирует и регулирует регенерацию хряща у аксолотля. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью понять роль этих генов и то, как они взаимодействуют, стимулируя регенерацию хрящевой ткани у аксолотля, и как этот процесс может быть транслирован на другие организмы.

В работе R.S. Cosden и соавт. продемонстрирован эксперимент по повреждению коленного суставного хряща путём резекции медиального мыщелка бедренной кости до уровня метафиза у саламандры [40]. В первую неделю в области дефекта отмечалось скопление эритроцитов, нейтрофилов и лимфоцитов без какой-либо активности со стороны системы репарации. На сроке 2–4 нед в области поражения наблюдались хондроцитоподобные клетки — данный феномен чаще всего отмечался в проксимальной части вдали от суставной поверхности. К 24-й неделе структура коленного сустава приобрела прежний вид с восстановлением однородной морфологии хондроцитов и изотропного распределения клеток по эпифизарной и суставной поверхности хряща. Иммуногистохимическое исследование на коллаген I и II типа подтвердило восстановление матрикса хряща к 18-й неделе. На 24-й неделе отмечено положительное окрашивание сафранином-0, что подтверждает содержание протеогликанов в ВКМ хряща. Результаты этого исследования показывают,

что саламандра обладает способностью восстанавливать локализованные дефекты суставного хряща [40].

## РЕПАРАТИВНЫЙ ХОНДРОГЕНЕЗ У АМНИОТ (*AMNIOTA*)

Амниоты — это монофилетическая группа позвоночных животных, у которых имеются зародышевые оболочки [41]. Группа входит в состав надкласса четвероногие (*Tetrapoda*), включает в себя пресмыкающихся, птиц, а также млекопитающих.

### Пресмыкающиеся (*Reptilia*)

Одним из самых показательных примеров способностей к запуску процесса хондрогенеза у рептилий является регенерация хвоста после его повреждения, однако в исследованиях чаще всего затрагивается тема восстановления костной ткани путём непрямого остеогенеза, а не сам процесс хондрогенеза [42].

В работах L. Alibardi [43, 44] описывается процесс восстановления после травматизации эпифиза ящерицы, который окружён по периферии суставным хрящом. В течение первых дней после повреждения эпифиза наблюдалась диффузная дегенерация суставного хряща. Однако спустя 21 день суставной хрящ полностью восстанавливал своё морфологическое строение. 5BrdU, являющийся маркером синтеза ДНК в S-фазе клеточного цикла, указывает, что пролиферирующие клетки происходят как с поверхности суставного хряща, так и из метафизарной пластинки — из зон покоя и пролиферации, где хондробласты все ещё делятся в нормальных условиях. Вновь образованные хондробласты объединялись в изогенные группы со скудным ВКМ [43, 44]. Высокая регенеративная способность суставного хряща рептилий, по всей вероятности, связана с наличием незакрытых ростовых зон в области эпифиза длинных костей. Видимо, данные области содержат пул резидентных стволовых клеток, которые дают начало новым хондробластам суставного и метафизарного хряща в ходе роста костей рептилий, а в случае повреждения данной области могут участвовать и в процессах репаративного хондрогенеза.

Существует эволюционная гипотеза, которая объясняет возможную причину снижения регенеративной способности амниот (рептилии, птицы, млекопитающие). Водный образ жизни рыб или смена среды в онтогенезе у земноводных требует запуска сложных жизненных циклов в ходе метаморфоза — глубокого преобразования строения организма. Трансформация во взрослый организм у рыб и амфибий также происходит в ходе метаморфоза. Этот процесс контролируется генами, которые являются значительной составляющей частью генома рыб и амфибий [45]. Данные гены могут быть повторно использованы во взрослой жизни амниот для индукции процессов репарации повреждённых или утраченных тканей и органов.

Поскольку у высших позвоночных отсутствует этап метаморфоза, нет необходимости «хранить» отвечающие за этот процесс гены. Недавние исследования подтверждают, что у амниот утрачены некоторые участвующие в процессах регенерации гены, которые присутствуют у рыб и земноводных. К ним относятся, например, ген *Arg1* у *Xenopus* sp., который экспрессируется на стадиях эмбриона и личинки, но отсутствует при метаморфозе и постметаморфозных процессах. Установлено, что ген *Arg1*, отвечающий за формирование миндалин и переднего мозга, необходимый для регенерации у амниот, отсутствует у высших амниот [46]. Ещё один ген *Ras-dva GTPase*, найденный у *Xenopus* sp. и у рыбок *Danio*, который экспрессируется на этапах нейруляции, не обнаруживается у амниот [47]. При регенерации необходимо накопление большого числа эмбриональных клеток для образования бластемы, но у взрослых организмов они взаимодействуют с иммунными клетками, что препятствует регенерации [48].

Наиболее адаптированные к суше саламандры зачастую теряют стадию личинки, их кожа становится более сухой по сравнению с другими хвостатыми амфибиями. У этих видов саламандр также частично или полностью утрачивается способность к регенерации органов [49]. У аксолотля после метаморфоза и выхода на сушу происходит снижение регенеративной способности [50].

### Млекопитающие (*Mammalia*)

Способность к регенерации хряща у млекопитающих резко ограничена, чаще всего любое его повреждение ведёт к образованию в месте дефекта соединительной ткани, которая не обладает нужными биомеханическими функциями. Неполное восстановление хрящевой ткани может привести к развитию дегенеративных заболеваний суставов, таких как остеоартрит [51].

В последние годы наблюдается растущий интерес к пониманию механизмов регенерации хряща у млекопитающих и к разработке новых методов лечения его повреждений и заболеваний. Исследователи изучают использование различных видов стволовых клеток, таких как МСК и индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, для стимулирования образования новой хрящевой ткани [52]. МСК могут быть обнаружены в различных тканях, таких как костный мозг, жировая ткань и синовиальная оболочка, и могут быть индуцированы для дифференцировки в хондроциты. Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки — это взрослые клетки, которые были перепрограммированы в состояние, подобное эмбриональным стволовым клеткам, и могут быть дифференцированы в различные виды клеток, включая хондроциты [53].

Кроме стволовых клеток исследуют возможности использования факторов роста для стимулирования восстановления хряща. TGF- $\beta$ , BMPs и факторы роста

фибробластов могут быть использованы для стимулирования пролиферации и дифференцировки стволовых клеток и хондроцитов. Кроме того, показано, что они эффективны в стимулировании восстановления хрящевой ткани на животных моделях [53–55].

Генная терапия — ещё один многообещающий подход к регенерации хрящевой ткани у млекопитающих. Этот метод включает в себя доставку генетического материала в клетки. Например, в экспериментальной работе Е.В. Преснякова и соавт. использован гидрогелевый ген-активированный материал, содержащий плазмидную конструкцию, несущую ген *VEGFA*, для стимуляции регенерации эластического хряща кролика [17]. В обзорной работе Н. Madry и соавт. описываются принципы и методы доставки генетических конструкций, а также некоторые экспериментальные работы, связанные с использованием генетических факторов (*Sox9*, *Runx2* и сигнальный путь *Wnt*) для стимулирования формирования хрящевой ткани [56].

Одной из серьёзных проблем является ограниченная способность взрослых млекопитающих к регенерации хрящевой ткани. В отличие от некоторых видов рыб, амфибий и рептилий, большинство млекопитающих

не обладают способностью к регенерации хрящевой ткани в ответ на травму или воспаление. Отчасти это связано с низким количеством стволовых клеток, присутствующих во взрослой хрящевой ткани, что ограничивает способность восстанавливать и регенерировать утраченные ткани.

Недостаточное понимание молекулярных и клеточных механизмов, лежащих в основе регенерации хряща у млекопитающих, требует дальнейшего изучения. Хотя исследователи добились определённого прогресса в выявлении некоторых ключевых сигнальных путей и генетических факторов, участвующих в регенерации структур или элементов хрящевой ткани, точные механизмы всё ещё до конца не изучены.

При этом среди млекопитающих всё же можно найти единичные примеры репаративного хондрогенеза. Один из ярких представителей этого класса позвоночных, который обладает повышенными способностями к регенерации, — голый землекоп. В работе Т. Taguchi и соавт. изучалась модель посттравматического остеоартрита на примере голых землекопов [57]. При хирургическом пересечении медиальной коллатеральной связки и удалении части переднего рога медиального мениска коленный

| Таксонометрическая категория | Представитель   | Особенности репаративного хондрогенеза   |
|------------------------------|---|--|
| Костные рыбы                 | Данио-рерио<br>            | Усиление экспрессии гена <i>Sox10</i> в хондроцитах  |
| Хрящевые рыбы                | Ежовый скат<br>            | Наличие хрящевых каналов, содержащих мезенхимальные клетки   |
| Земноводные                  | Мексиканский аксолотль<br> | Образование бластемы, активация сп- <i>Wnt</i> , экспрессия <i>INH</i> , <i>BMP2</i> , <i>TGF-β</i> , <i>NOG</i>   |
| Пресмыкающиеся               | Ящерица<br>                | Незакрытые ростовые зоны в области эпифиза длинных костей, выступающие дополнительным источником резидентных стволовых клеток                            |
| Млекопитающие                | Голый землекоп<br>         | Повышенное содержание гиалуронансинтазы и снижения активности гиалуронидазы. Повышенное содержание в составе внеклеточного матрикса гиалуроновой кислоты |

Рис. 1. Характеристика репаративного хондрогенеза разных животных.

Fig. 1. The characteristics of reparative chondrogenesis in various animal species.



сустав дестабилизировался и возникал посттравматический остеоартрит. Через 12 нед у лабораторных мышей контрольной группы наблюдались дегенеративные изменения в области суставного хряща: потеря некальцинированного слоя, истощение протеогликановых структур, фибрилляция и истончение хряща. В то же время в группе голых землекопов не было указанных патоморфологических признаков дегенеративных изменений. Показано, что ВКМ землекопов обладает повышенным содержанием гиалуроновой кислоты, которая в клинической практике используется в качестве инъекций для облегчения состояния пациентов с остеоартритом.

У голых землекопов обнаружены изменения в гене *HAS2* гиалуронансинтазы, также в клетках установлена повышенная концентрация белка *HAS2* по сравнению с фибробластами человека и мыши. Кроме того, фибробласты голых землекопов обладают низкой активностью гиалуронидазы. Всё это в совокупности повышает молекулярную массу гиалуроновой кислоты в тканях этих животных [58].

Краткая характеристика репаративного хондрогенеза вышеописанных животных представлена на рис. 1.

Одним из малоизученных примеров репаративного хондрогенеза, который был описан в нашей работе [59], является восстановление части ушной раковины после её частичной ампутации у мышей рода *Acotus*. Так, через 2 мес после удаления ушной раковины наблюдали восстановление гистоархитектоники тканей с правильным формированием всех слоев кожи и её придатков, а также процессы хондрогенеза как в проксимальной части регенерата, так и в дистальной. К концу 4-го месяца в группе мышей *Acotus* завершались процессы репаративного хондрогенеза. Вновь образованная хрящевая ткань отличалась от интактного хряща большим количеством межклеточного вещества и меньшим размером хрящевых лакун [59]. Отмечены также отдельные островки хондрогенеза, не связанные с основным хрящом. Нельзя исключить, что отдельные части хрящевого регенерата были образованы путём миграции предшественников хондроцитарных клеток либо путём дифференцировки клеток бластемной части ушной раковины. Кроме того, необходимо выяснить источник эмбрионального происхождения возникших в регенерате хондроцитов. Поскольку эластический хрящ ушной раковины в эмбриональном периоде развивается из нервного гребня, образовавшиеся клетки в результате репаративного хондрогенеза могут иметь схожее происхождение. С другой стороны, источником хондроцитов

могли стать клетки мезенхимального происхождения. Ответ на данный вопрос прольёт свет на особенности хондрогенеза эластического хряща и механизмы, его активирующие.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди представителей животного мира различных таксономических групп, в том числе и млекопитающих, можно найти уникальные примеры репаративного хондрогенеза. Более детальное изучение механизмов хондрогенеза как на морфологическом, так и на молекулярно-генетическом уровне будет являться основой для создания и трансляции технологичной стимуляции процессов репаративного хондрогенеза у человека.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Поисково-аналитическая работа проведена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (грант № 075-15-2021-1344).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: А.И. Билялов, Н.С. Филатов, Д.Д. Филимошина — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста; О.А. Гусев, А.П. Киясов — редактирование статьи.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This article was supported by Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (grant № 075-15-2021-1344).

**Competing interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. A.I. Bilyalov, N.S. Filatov, D.D. Filimoshina — literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text; O.A. Gusev, A.P. Kiassov — editing the article.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Becerra J., Andrades J.A., Guerado E., et al. Articular cartilage: structure and regeneration // *Tissue Eng Part B Rev.* 2010. Vol. 16, N 6. P. 617–627. doi: 10.1089/ten.TEB.2010.0191
2. Chen M., Jiang Z., Zou X., et al. Advancements in tissue engineering for articular cartilage regeneration // *Heliyon.* 2024. Vol. 10, N 3. P. e25400. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e25400

3. Kutaish H., Bengtsson L., Matthias Tscholl P., et al. Hyaline cartilage microtissues engineered from adult dedifferentiated chondrocytes: safety and role of WNT signaling // *Stem Cells Transl Med*. 2022. Vol. 11, N 12. P. 1219–1231. doi: 10.1093/stcltm/szac074
4. Alcaide-Ruggiero L., Molina-Hernández V., Granados M.M., Domínguez J.M. Main and minor types of collagens in the articular cartilage: the role of collagens in repair tissue evaluation in chondral defects // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N 24. P. 13329. doi: 10.3390/ijms222413329
5. Benjamin M., Ralphs J.R. Biology of fibrocartilage cells // *Int Rev Cytol*. 2004. Vol. 233. P. 1–45. doi: 10.1016/S0074-7696(04)33001-9
6. Buchanan J.L. Types of fibrocartilage // *Clin Podiatr Med Surg*. 2022. Vol. 39, N 3. P. 357–361. doi: 10.1016/j.cpm.2022.02.001
7. Benjamin M., Ralphs J.R. Fibrocartilage in tendons and ligaments — an adaptation to compressive load // *J Anat*. 1998. Vol. 193, Pt. 4. P. 481–494. doi: 10.1046/j.1469-7580.1998.19340481.x
8. Sato K., Kurita S., Hirano M., Kiyokawa K. Distribution of elastic cartilage in the arytenoids and its physiologic significance // *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1990. Vol. 99, N 5, Pt 1. P. 363–368. doi: 10.1177/000348949009900509
9. Takebe T., Kobayashi S., Kan H., et al. Human elastic cartilage engineering from cartilage progenitor cells using rotating wall vessel bioreactor // *Transplant Proc*. 2012. Vol. 44, N 4. P. 1158–1161. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.03.038
10. Pap T., Korb-Pap A. Cartilage damage in osteoarthritis and rheumatoid arthritis — two unequal siblings // *Nat Rev Rheumatol*. 2015. Vol. 11, N 10. P. 606–615. doi: 10.1038/nrrheum.2015.95
11. Murakami S., Lefebvre V., de Crombrughe B. Potent inhibition of the master chondrogenic factor Sox9 gene by interleukin-1 and tumor necrosis factor- $\alpha$  // *J Biol Chem*. 2000. Vol. 275, N 5. P. 3687–3692. doi: 10.1074/jbc.275.5.3687
12. Wehling N., Palmer G.D., Pilapil C., et al. Interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibit chondrogenesis by human mesenchymal stem cells through NF- $\kappa$ B-dependent pathways // *Arthritis Rheum*. 2009. Vol. 60, N 3. P. 801–812. doi: 10.1002/art.24352
13. Stöve J., Huch K., Günther K.P., Scharf H.P. Interleukin-1 $\beta$  induces different gene expression of stromelysin, aggrecan and tumor-necrosis-factor-stimulated gene 6 in human osteoarthritic chondrocytes in vitro // *Pathobiology*. 2000. Vol. 68, N 3. P. 144–149. doi: 10.1159/000055915
14. Liacini A., Sylvester J., Li W.Q., et al. Induction of matrix metalloproteinase-13 gene expression by TNF- $\alpha$  is mediated by MAP kinases, AP-1, and NF- $\kappa$ B transcription factors in articular chondrocytes // *Exp Cell Res*. 2003. Vol. 288, N 1. P. 208–217. doi: 10.1016/s0014-4827(03)00180-0
15. Rim Y.A., Ju J.H. The role of fibrosis in osteoarthritis progression // *Life (Basel)*. 2020. Vol. 11, N 1. P. 3. doi: 10.3390/life11010003
16. Hu H., Liu W., Sun C., et al. Endogenous repair and regeneration of injured articular cartilage: a challenging but promising therapeutic strategy // *Aging Dis*. 2021. Vol. 12, N 3. P. 886–901. doi: 10.14336/AD.2020.0902
17. Пресняков Е.В., Рочев Е.С., Церцеил В.В., и др. Индукция хондрогенеза in vivo под влиянием гидрогелевого ген-активированного материала на основе гиалуроновой кислоты и плазмидной ДНК с геном VEGF // *Гены и клетки*. 2021. Т. 16, № 2. С. 47–53. EDN: YUDLRX doi: 10.23868/202107005
18. Grol M.W., Lee B.H. Gene therapy for repair and regeneration of bone and cartilage // *Curr Opin Pharmacol*. 2018. Vol. 40. P. 59–66. doi: 10.1016/j.coph.2018.03.005
19. Wasyleczko M., Sikorska W., Chwojnowski A. Review of synthetic and hybrid scaffolds in cartilage tissue engineering // *Membranes (Basel)*. 2020. Vol. 10, N 11. P. 348. doi: 10.3390/membranes10110348
20. Cieri R.L., Hatch S.T., Capano J.G., Brainerd E.L. Locomotor rib kinematics in two species of lizards and a new hypothesis for the evolution of aspiration breathing in amniotes // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 7739. doi: 10.1038/s41598-020-64140-y
21. Zanaty M.I., Abdel-Moneim A., Kitani Y., et al. Effect of Omeprazole on osteoblasts and osteoclasts in vivo and in the in vitro model using fish scales // *Biochemistry (Mosc)*. 2021. Vol. 86, N 10. P. 1192–1200. doi: 10.1134/S0006297921100035
22. Misof B.Y., Wagner G.P. Regeneration in *Salarias pavo* (Blenniidae, Teleostei). Histogenesis of the regenerating pectoral fin suggests different mechanisms for morphogenesis and structural maintenance // *Anat Embryol (Berl)*. 1992. Vol. 186, N 2. P. 153–165. doi: 10.1007/BF00174953
23. Patel S., Ranadive I., Desai I., Balakrishnan S. Regeneration of caudal fin in *Poecilia latipinna*: Insights into the progressive tissue morphogenesis // *Organogenesis*. 2019. Vol. 15, N 2. P. 35–42. doi: 10.1080/15476278.2019.1633168
24. Caton R.E., Farnell K.E., Chronister R.B., et al. Regeneration of the forebrain of the Japanese carp, *Cyprinus carpio*: a Golgi analysis // *J Hirnforsch*. 1980. Vol. 21, N 3. P. 257–263.
25. Grivas J., Haag M., Johnson A., et al. Cardiac repair and regenerative potential in the goldfish (*Carassius auratus*) heart // *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2014. Vol. 163. P. 14–23. doi: 10.1016/j.cbpc.2014.02.002
26. Smeeton J., Natarajan N., Anderson T., et al. Regeneration of jaw joint cartilage in adult zebrafish // *Front Cell Dev Biol*. 2022. Vol. 9. P. 777787. doi: 10.3389/fcell.2021.777787
27. Wilga C.D., Lauder G.V. Function of the heterocercal tail in sharks: quantitative wake dynamics during steady horizontal swimming and vertical maneuvering // *J Exp Biol*. 2002. Vol. 205, Pt 16. P. 2365–2374. doi: 10.1242/jeb.205.16.2365
28. Mitchell C.D., Criscitiello M.F. Comparative study of cartilaginous fish divulges insights into the early evolution of primary, secondary and mucosal lymphoid tissue architecture // *Fish Shellfish Immunol*. 2020. Vol. 107, Pt B.P. 435–443. doi: 10.1016/j.fsi.2020.11.006
29. Ashhurst D.E. The cartilaginous skeleton of an elasmobranch fish does not heal // *Matrix Biol*. 2004. Vol. 23, N 1. P. 15–22. doi: 10.1016/j.matbio.2004.02.001
30. Dean M.N., Summers A.P. Mineralized cartilage in the skeleton of chondrichthyan fishes // *Zoology (Jena)*. 2006. Vol. 109, N 2. P. 164–168. doi: 10.1016/j.zool.2006.03.002
31. Marconi A., Hancock-Ronemus A., Gillis J.A. Adult chondrogenesis and spontaneous cartilage repair in the skate, *Leucoraja erinacea* // *Elife*. 2020. Vol. 9. P. e53414. doi: 10.7554/eLife.53414
32. Satoh A., Kashimoto R., Ohashi A., et al. An approach for elucidating dermal fibroblast dedifferentiation in amphibian limb regeneration // *Zoological Lett*. 2022. Vol. 8, N 1. P. 6. doi: 10.1186/s40851-022-00190-6
33. Vieira W.A., Wells K.M., McCusker C.D. Advancements to the axolotl model for regeneration and aging // *Gerontology*. 2020. Vol. 66, N 3. P. 212–222. doi: 10.1159/000504294
34. Yokoyama H., Ogino H., Stoick-Cooper C.L., et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling has an essential role in the initiation of limb regeneration // *Dev Biol*. 2007. Vol. 306, N 1. P. 170–178. doi: 10.1016/j.ydbio.2007.03.014

35. Singh B.N., Koyano-Nakagawa N., Donaldson A., et al. Hedgehog signaling during appendage development and regeneration // *Genes* (Basel). 2015. Vol. 6, N 2. P. 417–435. doi: 10.3390/genes6020417
36. Guimond J.C., Lévesque M., Michaud P.L., et al. BMP-2 functions independently of SHH signaling and triggers cell condensation and apoptosis in regenerating axolotl limbs // *BMC Dev Biol.* 2010. Vol. 10. P. 15. doi: 10.1186/1471-213X-10-15
37. Lévesque M., Gatién S., Finnson K., et al. Transforming growth factor: beta signaling is essential for limb regeneration in axolotls // *PLoS One.* 2007. Vol. 2, N 11. P. e1227. doi: 10.1371/journal.pone.0001227
38. Epperlein H.H., Vichev K., Heidrich F.M., Kurth T. BMP-4 and Noggin signaling modulate dorsal fin and somite development in the axolotl trunk // *Dev Dyn.* 2007. Vol. 236, N 9. P. 2464–2474. doi: 10.1002/dvdy.21247
39. Schuelert N., Zhang C., Mogg A.J., et al. Paradoxical effects of the cannabinoid CB2 receptor agonist GW405833 on rat osteoarthritic knee joint pain // *Osteoarthritis Cartilage.* 2010. Vol. 18, N 11. P. 1536–1543. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.005
40. Cosden R.S., Lattermann C., Romine S., et al. Intrinsic repair of full-thickness articular cartilage defects in the axolotl salamander // *Osteoarthritis Cartilage.* 2011. Vol. 19, N 2. P. 200–205. doi: 10.1016/j.joca.2010.11.005
41. Irmis R.B., Parker W.G. Unusual tetrapod teeth from the Upper Triassic Chinle Formation, Arizona, USA // *Canadian Journal of Earth Sciences.* 2005. Vol. 42. P. 1339–1345. doi: 10.1139/e05-031
42. Lozito T.P., Tuan R.S. Lizard tail regeneration: regulation of two distinct cartilage regions by Indian hedgehog // *Dev Biol.* 2015. Vol. 399, N 2. P. 249–262. doi: 10.1016/j.ydbio.2014.12.036
43. Alibardi L. Regeneration of the epiphysis including the articular cartilage in the injured knees of the Lizard *Podarcis muralis* // *J Dev Biol.* 2015. Vol. 3, N 2. P. 71–89. doi: 10.3390/jdb3020071
44. Alibardi L. Regeneration of articular cartilage in lizard knee from resident stem/progenitor cells // *Int J Mol Sci.* 2015. Vol. 16, N 9. P. 20731–20747. doi: 10.3390/ijms160920731
45. Schott R.K., Bell R.C., Loew E.R., et al. Transcriptomic evidence for visual adaptation during the aquatic to terrestrial metamorphosis in leopard frogs // *BMC Biol.* 2022. Vol. 20, N 1. P. 138. doi: 10.1186/s12915-022-01341-z
46. Tanizaki Y., Wang S., Zhang H., et al. Liver development during *Xenopus tropicalis* metamorphosis is controlled by T3-actiation of WNT signaling // *iScience.* 2023. Vol. 26, N 4. P. 106301. doi: 10.1016/j.isci.2023.106301
47. Tereshina M.B., Zaraisky A.G., Novoselov V.V. Ras-dva, a member of novel family of small GTPases, is required for the anterior ectoderm patterning in the *Xenopus laevis* embryo // *Development.* 2006. Vol. 133, N 3. P. 485–494. doi: 10.1242/dev.02207
48. King M.W., Neff A.W., Mescher A.L. The developing *Xenopus* limb as a model for studies on the balance between inflammation and regeneration // *Anat Rec (Hoboken).* 2012. Vol. 295, N 10. P. 1552–1561. doi: 10.1002/ar.22443
49. Joven A., Elewa A., Simon A. Model systems for regeneration: salamanders // *Development.* 2019. Vol. 146, N 14. P. dev167700. doi: 10.1242/dev.167700
50. Roy S., Gatién S. Regeneration in axolotls: a model to aim for! // *Exp Gerontol.* 2008. Vol. 43, N 11. P. 968–973. doi: 10.1016/j.exger.2008.09.003
51. He Y., Li Z., Alexander P.G., et al. Pathogenesis of osteoarthritis: risk factors, regulatory pathways in chondrocytes, and experimental models // *Biology (Basel).* 2020. Vol. 9, N 8. P. 194. doi: 10.3390/biology9080194
52. Kalamegam G., Memic A., Budd E., et al. Comprehensive review of stem cells for cartilage regeneration in osteoarthritis // *Adv Exp Med Biol.* 2018. Vol. 1089. P. 23–36. doi: 10.1007/5584\_2018\_205
53. Deng Z.H., Li Y.S., Gao X., et al. Bone morphogenetic proteins for articular cartilage regeneration // *Osteoarthritis Cartilage.* 2018. Vol. 26, N 9. P. 1153–1161. doi: 10.1016/j.joca.2018.03.007
54. Ellman M.B., Yan D., Ahmadiani K., et al. Fibroblast growth factor control of cartilage homeostasis // *J Cell Biochem.* 2013. Vol. 114, N 4. P. 735–742. doi: 10.1002/jcb.24418
55. Blaney Davidson E.N., Vitters E.L., van den Berg W.B., van der Kraan P.M. TGF beta-induced cartilage repair is maintained but fibrosis is blocked in the presence of Smad7 // *Arthritis Res Ther.* 2006. Vol. 8, N 3. P. R65. doi: 10.1186/ar1931
56. Madry H., Orth P., Cucchiari M. Gene therapy for cartilage repair // *Cartilage.* 2011. Vol. 2, N 3. P. 201–225. doi: 10.1177/1947603510392914
57. Taguchi T., Kotelsky A., Takasugi M., et al. Naked mole-rats are extremely resistant to post-traumatic osteoarthritis // *Aging Cell.* 2020. Vol. 19, N 11. P. e13255. doi: 10.1111/acer.13255
58. Faulkes C.G., Davies K.T., Rossiter S.J., Bennett N.C. Molecular evolution of the hyaluronan synthase 2 gene in mammals: implications for adaptations to the subterranean niche and cancer resistance // *Biol Lett.* 2015. Vol. 11, N 5. P. 20150185. doi: 10.1098/rsbl.2015.0185
59. Билялов А.И., Филимошина Д.Д., Филатов Н.С., и др. У мышей рода *Acomys* после травмы восстанавливается эластический хрящ ушной раковины // *Гены и Клетки.* 2022. Т. 17, № 1. С. 42–47. EDN: EKHSUG doi: 10.23868/202205003

## REFERENCES

1. Becerra J, Andrades JA, Guerado E, et al. Articular cartilage: structure and regeneration. *Tissue Eng Part B Rev.* 2010;16(6):617–627. doi: 10.1089/ten.TEB.2010.0191
2. Chen M, Jiang Z, Zou X, et al. Advancements in tissue engineering for articular cartilage regeneration. *Heliyon.* 2024;10(3):e25400. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e25400
3. Kutaish H, Bengtsson L, Matthias Tscholl P, et al. Hyaline cartilage microtissues engineered from adult dedifferentiated chondrocytes: safety and role of WNT signaling. *Stem Cells Transl Med.* 2022;11(12):1219–1231. doi: 10.1093/stcltm/szac074
4. Alcaide-Ruggiero L, Molina-Hernández V, Granados MM, Domínguez JM. Main and minor types of collagens in the articular cartilage: the role of collagens in repair tissue evaluation in chondral defects. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13329. doi: 10.3390/ijms222413329
5. Benjamin M, Ralphs JR. Biology of fibrocartilage cells. *Int Rev Cytol.* 2004;233:1–45. doi: 10.1016/S0074-7696(04)33001-9
6. Buchanan JL. Types of fibrocartilage. *Clin Podiatr Med Surg.* 2022;39(3):357–361. doi: 10.1016/j.cpm.2022.02.001
7. Benjamin M, Ralphs JR. Fibrocartilage in tendons and ligaments — an adaptation to compressive load. *J Anat.* 1998;193(Pt 4):481–494. doi: 10.1046/j.1469-7580.1998.19340481.x
8. Sato K, Kurita S, Hirano M, Kiyokawa K. Distribution of elastic cartilage in the arytenoids and its physiologic significance. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1990;99(5 Pt 1):363–368. doi: 10.1177/000348949009900509

9. Takebe T, Kobayashi S, Kan H, et al. Human elastic cartilage engineering from cartilage progenitor cells using rotating wall vessel bioreactor. *Transplant Proc.* 2012;44(4):1158–1161. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.03.038
10. Pap T, Korb-Pap A. Cartilage damage in osteoarthritis and rheumatoid arthritis — two unequal siblings. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(10):606–615. doi: 10.1038/nrrheum.2015.95
11. Murakami S, Lefebvre V, de Crombrughe B. Potent inhibition of the master chondrogenic factor Sox9 gene by interleukin-1 and tumor necrosis factor- $\alpha$ . *J Biol Chem.* 2000;275(5):3687–3692. doi: 10.1074/jbc.275.5.3687
12. Wehling N, Palmer GD, Pilapil C, et al. Interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibit chondrogenesis by human mesenchymal stem cells through NF- $\kappa$ B-dependent pathways. *Arthritis Rheum.* 2009;60(3):801–812. doi: 10.1002/art.24352
13. Stöve J, Huch K, Günther KP, Scharf HP. Interleukin-1 $\beta$  induces different gene expression of stromelysin, aggrecan and tumor-necrosis-factor-stimulated gene 6 in human osteoarthritic chondrocytes in vitro. *Pathobiology.* 2000;68(3):144–149. doi: 10.1159/000055915
14. Liacini A, Sylvester J, Li WQ, et al. Induction of matrix metalloproteinase-13 gene expression by TNF- $\alpha$  is mediated by MAP kinases, AP-1, and NF- $\kappa$ B transcription factors in articular chondrocytes. *Exp Cell Res.* 2003;288(1):208–217. doi: 10.1016/s0014-4827(03)00180-0
15. Rim YA, Ju JH. The role of fibrosis in osteoarthritis progression. *Life (Basel).* 2020;11(1):3. doi: 10.3390/life11010003
16. Hu H, Liu W, Sun C, et al. Endogenous repair and regeneration of injured articular cartilage: a challenging but promising therapeutic strategy. *Aging Dis.* 2021;12(3):886–901. doi: 10.14336/AD.2020.0902
17. Presnyakov EV, Rochev ES, Tserceil VV, et al. Chondrogenesis induced in vivo by gene-activated hydrogel based on hyaluronic acid and plasmid DNA encoding VEGF. *Genes & Cells.* 2021;16(2):47–53. EDN: YUDLRX doi: 10.23868/202107005
18. Grol MW, Lee BH. Gene therapy for repair and regeneration of bone and cartilage. *Curr Opin Pharmacol.* 2018;40:59–66. doi: 10.1016/j.coph.2018.03.005
19. Wasylczko M, Sikorska W, Chwojnowski A. Review of synthetic and hybrid scaffolds in cartilage tissue engineering. *Membranes (Basel).* 2020;10(11):348. doi: 10.3390/membranes10110348
20. Cieri RL, Hatch ST, Capano JG, Brainerd EL. Locomotor rib kinematics in two species of lizards and a new hypothesis for the evolution of aspiration breathing in amniotes. *Sci Rep.* 2020;10(1):7739. doi: 10.1038/s41598-020-64140-y
21. Zanaty MI, Abdel-Moneim A, Kitani Y, et al. Effect of Omeprazole on osteoblasts and osteoclasts in vivo and in the in vitro model using fish scales. *Biochemistry (Mosc).* 2021;86(10):1192–1200. doi: 10.1134/S0006297921100035
22. Misof BY, Wagner GP. Regeneration in *Salaria pavo* (Blenniidae, Teleostei). Histogenesis of the regenerating pectoral fin suggests different mechanisms for morphogenesis and structural maintenance. *Anat Embryol (Berl).* 1992;186(2):153–165. doi: 10.1007/BF00174953
23. Patel S, Ranadive I, Desai I, Balakrishnan S. Regeneration of caudal fin in *Poecilia latipinna*: Insights into the progressive tissue morphogenesis. *Organogenesis.* 2019;15(2):35–42. doi: 10.1080/15476278.2019.1633168
24. Caton RE, Farnell KE, Chronister RB, et al. Regeneration of the forebrain of the Japanese carp, *Cyprinus carpio*: a Golgi analysis. *J Hirnforsch.* 1980;21(3):257–263.
25. Grivas J, Haag M, Johnson A, et al. Cardiac repair and regenerative potential in the goldfish (*Carassius auratus*) heart. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2014;163:14–23. doi: 10.1016/j.cbpc.2014.02.002
26. Smeeton J, Natarajan N, Anderson T, et al. Regeneration of jaw joint cartilage in adult zebrafish. *Front Cell Dev Biol.* 2022;9:777787. doi: 10.3389/fcell.2021.777787
27. Wilga CD, Lauder GV. Function of the heterocercal tail in sharks: quantitative wake dynamics during steady horizontal swimming and vertical maneuvering. *J Exp Biol.* 2002;205(Pt 16):2365–2374. doi: 10.1242/jeb.205.16.2365
28. Mitchell CD, Criscitiello MF. Comparative study of cartilaginous fish divulges insights into the early evolution of primary, secondary and mucosal lymphoid tissue architecture. *Fish Shellfish Immunol.* 2020;107(Pt B):435–443. doi: 10.1016/j.fsi.2020.11.006
29. Ashhurst DE. The cartilaginous skeleton of an elasmobranch fish does not heal. *Matrix Biol.* 2004;23(1):15–22. doi: 10.1016/j.matbio.2004.02.001
30. Dean MN, Summers AP. Mineralized cartilage in the skeleton of chondrichthyan fishes. *Zoology (Jena).* 2006;109(2):164–168. doi: 10.1016/j.zool.2006.03.002
31. Marconi A, Hancock-Ronemus A, Gillis JA. Adult chondrogenesis and spontaneous cartilage repair in the skate, *Leucoraja erinacea*. *Elife.* 2020;9:e53414. doi: 10.7554/eLife.53414
32. Satoh A, Kashimoto R, Ohashi A, et al. An approach for elucidating dermal fibroblast dedifferentiation in amphibian limb regeneration. *Zoological Lett.* 2022;8(1):6. doi: 10.1186/s40851-022-00190-6
33. Vieira WA, Wells KM, McCusker CD. Advancements to the axolotl model for regeneration and aging. *Gerontology.* 2020;66(3):212–222. doi: 10.1159/000504294
34. Yokoyama H, Ogino H, Stoick-Cooper CL, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling has an essential role in the initiation of limb regeneration. *Dev Biol.* 2007;306(1):170–178. doi: 10.1016/j.ydbio.2007.03.014
35. Singh BN, Koyano-Nakagawa N, Donaldson A, et al. Hedgehog signaling during appendage development and regeneration. *Genes (Basel).* 2015;6(2):417–435. doi: 10.3390/genes6020417
36. Guimond JC, Lévesque M, Michaud PL, et al. BMP-2 functions independently of SHH signaling and triggers cell condensation and apoptosis in regenerating axolotl limbs. *BMC Dev Biol.* 2010;10:15. doi: 10.1186/1471-213X-10-15
37. Lévesque M, Gatién S, Finnson K, et al. Transforming growth factor:  $\beta$  signaling is essential for limb regeneration in axolotls. *PLoS One.* 2007;2(11): e1227. doi: 10.1371/journal.pone.0001227
38. Epperlein HH, Vichev K, Heidrich FM, Kurth T. BMP-4 and Noggin signaling modulate dorsal fin and somite development in the axolotl trunk. *Dev Dyn.* 2007;236(9):2464–2474. doi: 10.1002/dvdy.21247
39. Schuelert N, Zhang C, Mogg AJ, et al. Paradoxical effects of the cannabinoid CB2 receptor agonist GW405833 on rat osteoarthritic knee joint pain. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18(11):1536–1543. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.005
40. Cosden RS, Lattermann C, Romine S, et al. Intrinsic repair of full-thickness articular cartilage defects in the axolotl salamander. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(2):200–205. doi: 10.1016/j.joca.2010.11.005
41. Irmis RB, Parker WG. Unusual tetrapod teeth from the Upper Triassic Chinle Formation, Arizona, USA. *Canadian Journal of Earth Sciences.* 2005;42:1339–1345. doi: 10.1139/e05-031
42. Lozito TP, Tuan RS. Lizard tail regeneration: regulation of two distinct cartilage regions by Indian hedgehog. *Dev Biol.* 2015;399(2):249–262. doi: 10.1016/j.ydbio.2014.12.036

- 43.** Alibardi L. Regeneration of the epiphysis including the articular cartilage in the injured knees of the Lizard *Podarcis muralis*. *J Dev Biol*. 2015;3(2):71–89. doi: 10.3390/jdb3020071
- 44.** Alibardi L. Regeneration of articular cartilage in lizard knee from resident stem/progenitor cells. *Int J Mol Sci*. 2015;16(9):20731–20747. doi: 10.3390/ijms160920731
- 45.** Schott RK, Bell RC, Loew ER, et al. Transcriptomic evidence for visual adaptation during the aquatic to terrestrial metamorphosis in leopard frogs. *BMC Biol*. 2022;20(1):138. doi: 10.1186/s12915-022-01341-z
- 46.** Tanizaki Y, Wang S, Zhang H. Liver development during *Xenopus tropicalis* metamorphosis is controlled by T3-activation of WNT signaling. *iScience*. 2023;26(4):106301. doi: 10.1016/j.isci.2023.106301
- 47.** Tereshina MB, Zaraisky AG, Novoselov VV. Ras-dva, a member of novel family of small GTPases, is required for the anterior ectoderm patterning in the *Xenopus laevis* embryo. *Development*. 2006;133(3):485–494. doi: 10.1242/dev.02207
- 48.** King MW, Neff AW, Mescher AL. The developing *xenopus* limb as a model for studies on the balance between inflammation and regeneration. *Anat Rec*. 2012;295(10):1552–1561. doi: 10.1002/ar.22443
- 49.** Joven A, Elewa A, Simon A. Model systems for regeneration: salamanders. *Development*. 2019;146(14):dev167700. doi: 10.1242/dev.167700
- 50.** Roy S, Gatién S. Regeneration in axolotls: a model to aim for! *Exp Gerontol*. 2008;43(11):968–973. doi: 10.1016/j.exger.2008.09.003
- 51.** He Y, Li Z, Alexander PG, et al. Pathogenesis of osteoarthritis: risk factors, regulatory pathways in chondrocytes, and experimental models. *Biology (Basel)*. 2020;9(8):194. doi: 10.3390/biology9080194
- 52.** Kalamegam G, Memic A, Budd E, et al. A comprehensive review of stem cells for cartilage regeneration in osteoarthritis. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1089:23–36. doi: 10.1007/5584\_2018\_205
- 53.** Deng ZH, Li YS, Gao X, et al. Bone morphogenetic proteins for articular cartilage regeneration. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26(9):1153–1161. doi: 10.1016/j.joca.2018.03.007
- 54.** Ellman MB, Yan D, Ahmadinia K, et al. Fibroblast growth factor control of cartilage homeostasis. *J Cell Biochem*. 2013;114(4):735–742. doi: 10.1002/jcb.24418
- 55.** Blaney Davidson EN, Vitters EL, van den Berg WB, van der Kraan PM. TGF beta-induced cartilage repair is maintained but fibrosis is blocked in the presence of Smad7. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):R65. doi: 10.1186/ar1931
- 56.** Madry H, Orth P, Cucchiari M. Gene therapy for cartilage repair. *Cartilage*. 2011;2(3):201–225. doi: 10.1177/1947603510392914
- 57.** Taguchi T, Kotelsky A, Takasugi M, et al. Naked mole-rats are extremely resistant to post-traumatic osteoarthritis. *Aging Cell*. 2020;19(11):e13255. doi: 10.1111/accel.13255
- 58.** Faulkes CG, Davies KT, Rossiter SJ, Bennett NC. Molecular evolution of the hyaluronan synthase 2 gene in mammals: implications for adaptations to the subterranean niche and cancer resistance. *Biol Lett*. 2015;11(5):20150185. doi: 10.1098/rsbl.2015.0185
- 59.** Bilyalov AI, Filimoshina DD, Filatov NS, et al. Elastic ear cartilage of *Acomys* mice is recovering after injury. *Genes & Cells*. 2022;17(1):42–47. EDN: EKHSUG doi: 10.23868/202205003

## ОБ АВТОРАХ

### \* Билялов Айрат Ильдарович;

адрес: Россия, 420015, Казань, ул. Карла Маркса, д. 74;  
ORCID: 0000-0002-8888-8395;  
eLibrary SPIN: 6474-9570;  
e-mail: BilyalivAir@yandex.ru

### Филатов Никита Сергеевич;

ORCID: 0000-0002-1386-8971;  
eLibrary SPIN: 9206-8458;  
e-mail: ns.filatov@yandex.ru

### Филимошина Дарья Дмитриевна;

ORCID: 0009-0001-5343-9303;  
e-mail: dashuta1312.filimoshina@yandex.ru

### Гусев Олег Александрович, канд. биол. наук;

ORCID: 0000-0002-6203-9758;  
eLibrary SPIN: 5666-3711;  
e-mail: gaijin.ru@gmail.com

### Киясов Андрей Павлович, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0003-4460-4140;  
eLibrary SPIN: 6000-3551;  
e-mail: kiassov@mail.ru

## AUTHORS' INFO

### \* Airat I. Bilyalov;

address: 74 Karla Marxa street, 420015 Kazan, Russia;  
ORCID: 0000-0002-8888-8395;  
eLibrary SPIN: 6474-9570;  
e-mail: BilyalivAir@yandex.ru

### Nikita S. Filatov;

ORCID: 0000-0002-1386-8971;  
eLibrary SPIN: 9206-8458;  
e-mail: ns.filatov@yandex.ru

### Daria D. Filimoshina;

ORCID: 0009-0001-5343-9303;  
e-mail: dashuta1312.filimoshina@yandex.ru

### Oleg A. Gusev, Cand. Sci. (Biology);

ORCID: 0000-0002-6203-9758;  
eLibrary SPIN: 5666-3711;  
e-mail: gaijin.ru@gmail.com

### Andrey P. Kiassov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0003-4460-4140;  
eLibrary SPIN: 6000-3551;  
e-mail: kiassov@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author