

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М. І. ПИРОГОВА МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МАММАДОВ ЛАЧІН

УДК 611.018.4:616-003.9:576.5:612.08

ДИСЕРТАЦІЯ
ВПЛИВ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН НА
РЕПАРАТИВНИЙ ХОНДРОГЕНЕЗ
(клініко-експериментальне дослідження)

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Л. Маммадов

Науковий керівник: Фіщенко Володимир Олександрович, доктор медичних
наук, професор

Вінниця – 2022

АНОТАЦІЯ

Маммадов Л. Вплив мезенхімальних стовбурових клітин на репаративний хондрогенез (клініко-експериментальне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця, 2022.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуального наукового завдання сучасної медицини – вивченню впливу мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, на репаративний хондрогенез на основі результатів експерименту та даних клінічного дослідження. Метою дисертації є покращення результатів лікування пацієнтів з травмами та дегенеративно-дистрофічними пошкодженнями хрящової тканини під впливом мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини.

Проведено експериментальне дослідження впливу мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, на відновлення хрящової тканини в умовах гострого пошкодження та при її хронічному ураженні. У моделі гострого пошкодження хрящової тканини під впливом мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, спостерігали достовірно кращі морфологічні характеристики репаративного хондрогенезу. У щурів експериментальної групи встановлено достовірно нижчі значення сумарних результатів гістологічної шкали на 7 добу ($p=0,001$), 14 добу ($p=0,0009$), 21 добу ($p=0,0008$) та 28 добу ($p=0,0007$) дослідження порівняно з аналогічними показниками, визначеними в групі контролю. На 28 добу експерименту сумарні показники гістологічної шкали у щурів експериментальної групи були на 64,50% нижчими, що свідчить про позитивну тенденцію в розвитку хрящової тканини на основі даних гістологічної шкали. Аналізуючи морфометричні показники відновлення хрящової тканини у щурів експериментальної групи протягом дослідження, спостерігали збільшення показників питомої ваги хондроцитів в 1,53 раза, питомої ваги хрящового матриксу – в 1,36 раза, а також зниження

значення питомої ваги фіброзної тканини в 1,93 раза. Крім того, у щурів експериментальної групи встановлено збільшення показників товщини зони індиферентного хряща в 1,28 раза, зони проліферувального хряща – в 1,01 раза, зони дефінітивного хряща – в 1,20 раза.

У моделі хронічного пошкодження хрящової тканини під впливом мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, у щурів експериментальної групи спостерігали достовірно кращі сумарні результати гістологічної шкали, визначені на 7 добу ($p=0,002$), 14 добу ($p=0,0009$), 21 добу ($p=0,0008$) та 28 добу ($p=0,0008$) дослідження порівняно з аналогічними показниками, визначеними в контрольній групі. Сумарні показники гістологічної шкали щурів експериментальної групи щодо контрольної до закінчення експерименту були нижчими на 57,74%. Шляхом побудови динамічних рядів у щурів експериментальної групи встановлено збільшення показників питомої ваги хондроцитів в 1,78 раза, питомої ваги хрящового матриксу в 1,26 раза, товщини індиферентного хряща в 1,35 раза та дефінітивного в 1,29 раза. Зафіксовано зниження значень питомої ваги фіброзної тканини в 1,52 раза, товщини проліферувального хряща в 1,13 раза.

На основі проведеного експериментального дослідження доведено високу ефективність застосування мезенхімальних стовбурових клітин одержаних з жирової тканини для стимуляції репаративного хондрогенезу як при гострому пошкодженні хрящової тканини, так і при її хронічних ураженнях. За результатами аналізу морфологічних та морфометричних показників, даних гістологічної шкали у щурів експериментальної групи зафіксовано достовірно кращі характеристики репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, порівняно з показниками щурів контрольної групи.

Під час клінічного етапу дослідження за допомогою порівняльного аналізу віддалених клінічних результатів хірургічного лікування внутрішньосуглобових переломів дистального відділу стегнової кістки у групі хворих, яким додатково застосовували мезенхімальні стовбурові клітини, одержані з жирової тканини,

встановлено достовірно кращі віддаленні функціональні результати лікування за усіма категоріями шкали Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS): «Симптоми» ($p=0,02$), «Біль» ($p=0,03$), «Функція, повсякденне життя» ($p=0,04$), «Функція, спорт та активний відпочинок» ($p=0,0002$) та «Якість життя» ($p=0,0005$), порівнюючи з результатами пацієнтів, яким додаткової хондрогенної стимуляції не проводили. Крім того, у пацієнтів досліджуваної групи вдалося досягнути зростання показників за категоріями: «Симптоми» на 20,40%, «Біль» на 22,27%, «Функція, повсякденне життя» на 22,85%, «Функція, спорт та активний відпочинок» на 9,96% та «Якість життя» на 12,23% порівняно з аналогічними показниками групи контролю.

На наступному етапі було проаналізовано результати використання мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, у пацієнтів з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями колінного суглоба. Функціональний стан колінних суглобів оцінювали з використанням шкали KOOS до початку терапії та через 12 місяців спостереження. Додатково проведено порівняльний аналіз функціональних показників з урахуванням стадії дегенеративно-дистрофічного ураження колінних суглобів.

У віддаленому періоді в обстежених хворих встановлено достовірно кращі результати за категоріями: «Симптоми» ($p<0,0001$), «Біль» ($p<0,0001$), «Функція, повсякденне життя» ($p<0,0001$), «Функція, спорт та активний відпочинок» ($p<0,0001$) та «Якість життя» ($p=0,0005$). Унаслідок проведеного лікування у пацієнтів з гонартрозом вдалося покращити функціональні показники стану колінних суглобів за категоріями: «Симптоми» на 29,05%, «Біль» на 24,33%, «Функція, повсякденне життя» на 19,31%, «Функція, спорт та активний відпочинок» на 26,79% та «Якість життя» на 27,43%.

У результаті проведеного клінічного дослідження доведено високу ефективність внутрішньосуглобового введення мезенхімальних клітин, одержаних з жирової тканини, як при внутрішньосуглобових переломах дистального відділу стегнової кістки, так і при дегенеративно-дистрофічних ураженнях колінного суглоба незалежно від типу внутрішньосуглобового

пошкодження та стадії гонартрозу.

Наукова новизна отриманих результатів. Результати проведеного експерименту засвідчують високу ефективність застосування мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, для стимуляції репаративного хондрогенезу як при гострому, так і при хронічному пошкодженні хрящової тканини. Під впливом мезенхімальних стовбурових клітин, виділених з жирової тканини, у щурів експериментальної групи зафіксовано достовірно кращі морфологічні та морфометричні показники відновлення хрящової тканини проти показників щурів контрольної групи. На основі клінічних результатів інтраопераційного введення мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, під час остеометалосинтезу внутрішньосуглобових переломів дистального відділу стегнової кістки доведено високу ефективність методики незалежно від типу пошкодження. Встановлено достовірно кращі віддалені функціональні результати лікування хворих з внутрішньосуглобовими переломами дистального відділу стегнової кістки, яким проводили інтраопераційне введення мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, порівняно з результатами самостійного використання хірургічних методик. Унаслідок внутрішньосуглобового введення мезенхімальних клітин, одержаних з жирової тканини, у пацієнтів з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями колінних суглобів вдалося суттєво покращити функціональні показники стану колінних суглобів у віддаленому періоді, порівнюючи з показниками до початку лікування.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведеного експерименту розширюють уявлення щодо морфологічних аспектів відновлення хрящової тканини як при травмах, так і при дегенеративно-дистрофічних змінах шляхом локального застосування мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини. Інтраопераційне використання таких клітин під час остеометалосинтезу внутрішньосуглобових переломів дистального відділу стегнової кістки дозволяє досягнути достовірно кращих функціональних результатів лікування у віддаленому періоді, порівнюючи з показниками

самостійного застосування хірургічних методик. Використання мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях колінного суглоба дозволяє попередити прогресування захворювання, розвиток важких форм, знизити необхідність застосування хірургічних методів лікування та частоту післяопераційних ускладнень.

Результати дисертації впроваджено в навчальний процес кафедри травматології та ортопедії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, роботу травматологічного відділення та травм пункту КНП «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги».

Ключові слова: репаративний хондрогенез, пошкодження хрящової тканини, мезенхімальні стовбурові клітини, жирова тканина, регенерація, суглобовий хрящ, експеримент, щур, дегенеративно-дистрофічні захворювання колінного суглоба, лікування, пацієнти.

ABSTRACT

Mammadov L. The effect of mesenchymal stem cells on reparative chondrogenesis (clinical experimental study). – Qualifying scientific work on the rights of a manuscript.

The dissertation for obtaining the scientific degree of a Doctor of Philosophy (PhD) in the field of study 22 “Health”, the speciality 222 “Medicine”. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, 2022.

The dissertation is devoted to solving a pressing scientific issue in modern medicine, which is studying the effect of adipose-derived mesenchymal stem cells on reparative chondrogenesis based on experimental results and clinical trial data. The aim of the dissertation is to improve treatment outcomes for patients with cartilage trauma and degenerative dystrophic cartilage damage by means of adipose-derived mesenchymal stem cells.

The experimental study of adipose-derived mesenchymal stem cells effect on cartilage regeneration in cases of acute and chronic cartilage damage has been

conducted. Reliably better morphological features of reparative chondrogenesis have been observed in the model of acute cartilage damage under the influence of adipose-derived mesenchymal stem cells. In rats of the experimental group, reliably lower values of total scores on the histological scale have been detected on day 7 ($p=0.001$), day 14 ($p=0.0009$), day 21 ($p=0.0008$) and day 28 ($p=0.0007$) compared to similar indicators in the control group. In rats of the experimental group, the total scores on the histological scale were 64.50% lower by day 28. This indicates a positive trend in cartilage development based on the histological scale data. The morphometric parameters of cartilage regeneration in rats of the experimental group were analysed throughout the study. It has been found out that the values of specific weight of chondrocytes have increased 1.53-fold. The values of specific weight of cartilage matrix have elevated 1.36-fold. The values of specific weight of fibrous tissue have decreased 1.93-fold. Moreover, it has been detected that in rats of the experimental group the values of thickness of indifferent cartilage zone have increased 1.28-fold. The values of thickness of proliferating cartilage zone have accelerated 1.01-fold. The values of thickness of definitive cartilage zone have elevated 1.20-fold.

Reliably improved results have been observed in the model of chronic cartilage damage under the influence of adipose-derived mesenchymal stem cells. In rats of the experimental group, reliably better values of total scores on the histological scale have been detected on day 7 ($p=0.002$), day 14 ($p=0.0009$), day 21 ($p=0.0008$) and day 28 ($p=0.0008$) compared to similar indicators in the control group. By the end of the experiment, the values of total scores on the histological scale in rats of the experimental group were 57.74% lower than in rats of the control group. By means of constructing time series, it has been detected that in rats of the experimental group the values of specific weight of chondrocytes have increased 1.78-fold. The values of specific weight of cartilage matrix have elevated 1.26-fold. The values of thickness of indifferent cartilage have raised 1.35-fold. The values of thickness of definitive cartilage have accelerated 1.29-fold. It has been found out that the values of specific weight of fibrous tissue have decreased 1.52-fold and the values of thickness of proliferating cartilage have reduced 1.13-fold.

The results of the conducted experimental study prove that application of adipose-derived mesenchymal stem cells effectively stimulates reparative chondrogenesis in cases of both acute and chronic cartilage damage. According to the analysis of morphological and morphometric parameters and histological scale data, the characteristics of reparative chondrogenesis have been detected to be reliably better in rats of the experimental group under the influence of adipose-derived mesenchymal stem cells than in rats of the control group.

During the clinical study, the author has conducted a comparative analysis of long-term clinical outcomes of surgical treatment of intra-articular fractures of the distal femur in group of patients who were additionally treated with adipose-derived mesenchymal stem cells and in group of patients with no extra chondrogenic stimulation. The patients were assessed by means of Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS). The patients who were treated with adipose-derived mesenchymal stem cells have been detected to have more favourable long-term functional treatment outcomes than patients with no extra chondrogenic stimulation. Patients of the experimental group have had reliably better treatment outcomes according to all the KOOS subscales: “Symptoms” ($p=0.02$), “Pain” ($p=0.03$), “Activities of Daily Living Function” ($p=0.04$), “Sport and Recreation Function” ($p=0.0002$) and “Quality of Life” ($p=0.0005$). Moreover, in patients of the experimental group the scores on the subscale “Symptoms” have improved by 20.40%, the scores on the subscale “Pain” – by 22.27%, the scores on the subscale “Activities of Daily Living Function” – by 22.85%, the scores on the subscale “Sport and Recreation Function” – by 9.96%, and the scores on the subscale “Quality of Life” – by 12.23% compared to similar indicators in the control group.

At the next stage of the experiment, the author has analyzed treatment outcomes of the patients who had degenerative dystrophic knee damage and were treated with adipose-derived mesenchymal stem cells. Knee functional status was assessed by means of KOOS before the therapy and in 12 months of follow-up. The author has also conducted a comparative analysis of functional indicators taking into consideration the stage of degenerative dystrophic knee damage.

In the long term, the examined patients have been found out to have reliably better scores on the subscales “Symptoms” ($p=0.000001$), “Pain” ($p=0.000003$), “Activities of Daily Living Function” ($p=0.000002$), “Sport and Recreation Function” ($p=0.000003$) and “Quality of Life” ($p=0.00005$). As a result of the treatment, the indicators of knee functional status of patients with gonarthrosis have improved according to all the KOOS subscales. The scores on the subscale “Symptoms” have improved by 29.05%, the scores on the subscale “Pain” – by 24.33%, the scores on the subscale “Activities of Daily Living Function” – by 19.31%, the scores on the subscale “Sport and Recreation Function” – by 26.79% and the scores on the subscale “Quality of Life” – by 27.43%.

The results of the conducted clinical study have proved that the intra-articular administration of adipose-derived mesenchymal stem cells is highly effective in case of both intra-articular fractures of the distal femur and degenerative dystrophic knee damage regardless of the type of intra-articular damage or gonarthrosis stage.

Scientific novelty of the research. The results of the conducted experiment have demonstrated that adipose-derived mesenchymal stem cells are highly effective for reparative chondrogenesis stimulation in cases of both acute and chronic cartilage damage. Under the influence of adipose-derived mesenchymal stem cells, the rats of the experimental group have had reliably better morphological and morphometric parameters of cartilage regeneration than rats of the control group. Based on the clinical outcomes, the intraoperative administration of adipose-derived mesenchymal stem cells during metal osteosynthesis of intra-articular fractures of the distal femur has been proved to be highly effective regardless of the damage type. It has been found out that patients with intra-articular fractures of the distal femur who were intraoperatively administered adipose-derived mesenchymal stem cells have reliably better long-term functional treatment outcomes than patients with no adipose-derived mesenchymal stem cells administration. As a result of the intraoperative administration of adipose-derived mesenchymal stem cells, the functional indicators of knee status of patients with degenerative dystrophic knee damage have significantly improved in the long term compared to the pre-treatment indicators.

Practical significance of the research. The results of the conducted experiment complement the data on morphological aspects of cartilage tissue regeneration by means of topical application of adipose-derived mesenchymal stem cells in cases of acute and chronic cartilage damage. Intraoperative administration of these cells during the metal osteosynthesis of intra-articular fractures of the distal femur allows to achieve reliably better long-term functional treatment outcomes compared to surgery with no stem cells administration. Adipose-derived mesenchymal stem cells application helps to prevent the disease progression and the development of severe disease forms. It is also beneficial for reducing the need of surgery and the incidence of postoperative complications.

The results of the dissertation have been introduced into the educational process of the department of Orthopedics and Traumatology in Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University. They also have been implemented in the work of the Traumatology Department and the Emergency Room in Vinnytsia City Clinical Emergency Hospital.

Key words: reparative chondrogenesis, cartilage damage, mesenchymal stem cells, adipose tissue, regeneration, articular cartilage, experiment, rat, degenerative-dystrophic diseases of the knee joint, treatment, patients.

Список наукових праць,

у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Фищенко В. А., Маммадов Л. А. (2020). Морфологические особенности репаративного хондрогенеза под влиянием мезенхимальных стволовых клеток в модели хронического повреждения хрящевой ткани. *Вісник проблем біології і медицини*, 2 (156), 299–304.

2. Маммадов Л. А. (2022). Ефективність застосування мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, при гонартрозі II стадії. *Український медичний часопис*, 1 (147) – I/II, 81–82.

3. Фіщенко В. О., Маммадов Л. А. (2022). Можливості використання мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, при

деформуючому остеоартрози колінного суглоба. *Вісник проблем біології і медицини*, 1 (163), 167–171.

Список наукових праць, які додатково відображають наукові результати та засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Фищенко В. А., Маммадов Л. А., Обейдат Х. Дж. С. (2019). Морфометрический анализ этапов репаративного хондрогенеза под влиянием мезенхимальных стволовых клеток в модели острого повреждения хрящевой ткани. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal)*, 9 (49), 26–32.

5. Фищенко В. О., Маммадов Л. А. (2020). Особливості репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин, виділених з жирової тканини. *«Colloquium-journal» (Medical sciences)*, 31 (83), 50–55.

6. Фищенко В. О., Маммадов Л. А. (2020). Ефективність використання мезенхімальних стовбурових клітин отриманих з жирової тканини в лікуванні внутрішньосуглобових переломів дистального відділу стегнової кістки. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal)*, 10 (62), 58–61.

7. Маммадов. Л. А. Динамика восстановления хрящевой ткани под влиянием мезенхимальных стволовых клеток в модели хронического повреждения. *«Перший крок в науку–2020»* : матеріали XVII міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених з міжнародною участю. Вінниця, 2020. С. 477–478.

8. Фищенко В. А., Маммадов Л. А. Особенности репаративного хондрогенеза под влиянием мезенхимальных стволовых клеток в модели острого повреждения хрящевой ткани. *«Eurasian scientific congress»* : abstracts of V International Scientific and Practical Conference, Barcelona, Spain, 17–19 May 2020. Barcelona, 2020. P. 190–194.

9. Фищенко В. О., Маммадов Л. А. Клінічні результати внутрішньосуглобового введення мезенхімальних стовбурових клітин одержаних з жирової тканини при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях

колінного суглоба. «*Eurasian scientific congress*» : abstracts of XI International Scientific and Practical Conference, Barcelona, Spain, 1–3 Nov. 2020. Barcelona, 2020. P. 133–135.

ЗМІСТ

	Стор.
Перелік умовних позначень, символів, одиниць вимірювання, скорочень	17
Вступ	18
Розділ 1. Особливості використання мезенхімальних стовбурових клітин виділених з жирової тканини при травмах та дегенеративно-дистрофічних захворюваннях опорно-рухового апарату (аналітичний огляд літератури)	25
1.1. Можливості використання клітинних технологій в клінічних умовах	25
1.2. Біологічні передумови використання мезенхімальних стовбурових клітин у відновленні кісткової та хрящової тканин	31
1.3. Ефективність застосування мезенхімальних стовбурових клітин виділених з жирової тканини в лікування травм та дегенеративно-дистрофічних уражень хрящової тканини	35
Розділ 2. Матеріали та методи дослідження	47
2.1. Експериментальне дослідження впливу мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з жирової тканини, при пошкодженні хрящової тканини	47
2.1.1. Дизайн дослідження ефективності мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з жирової тканини, в експериментальних моделях гострого та хронічного пошкодження хрящової тканини.....	49
2.1.2 Методика одержання мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини, використаних в експериментальному дослідженні	
2.2. Дизайн клінічного дослідження.....	50
2.2.1. Дизайн клінічного дослідження ефективності мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з жирової тканини, при внутрішньосуглобових переломах з пошкодженням хрящової тканини	50

2.2.2. Дизайн клінічного дослідження ефективності мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з жирової тканини, при дегенеративно-дистрофічному ураженні хрящової тканини	57
2.2.3. Методика виділення мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини з використанням системи Lipogems®	59
2.3. Методи статистичного аналізу даних.....	60
Розділ 3. Особливості репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин в моделі гострого пошкодження хрящової тканини	61
3.1. Морфологічна характеристика репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин в моделі гострого пошкодження хрящової тканини	61
3.2. Оцінка етапів репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин в моделі гострого пошкодження хрящової тканини на основі гістологічної шкали	70
3.3. Оцінка етапів репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин в моделі гострого пошкодження хрящової тканини на основі морфометричних показників.....	81
Розділ 4. Особливості репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин в моделі хронічного пошкодження хрящової тканини	90
4.1. Морфологічна характеристика репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин в моделі хронічного пошкодження хрящової тканини	90
4.2. Оцінка етапів репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин в моделі хронічного пошкодження хрящової тканини на основі гістологічної шкали	98
4.3. Оцінка етапів репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин в моделі гострого пошкодження хрящової тканини на основі морфометричних показників.....	109

Розділ 5. Порівняльний аналіз результатів лікування пацієнтів з внутрішньосуглобовими переломами дистального відділу стегнової кістки та гострим пошкодженням хрящової тканини з урахуванням застосованого методу лікування.....	117
5.1. Характеристика віддалених результатів хірургічного лікування пацієнтів з внутрішньосуглобовими переломами дистального відділу стегнової кістки та гострим пошкодженням хрящової тканини	117
5.2. Аналіз результатів лікування пацієнтів з внутрішньосуглобовими переломами дистального відділу стегнової кістки та гострим пошкодженням хрящової тканини шляхом локального введення мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з жирової тканини, під час хірургічного лікування.....	120
5.3. Порівняльний аналіз результатів лікування пацієнтів з внутрішньосуглобовими переломами дистального відділу стегнової кістки та гострим пошкодженням хрящової тканини з урахуванням запропонованого методу лікування та типу пошкодження	124
5.3.1. Характеристика результатів лікування пацієнтів з внутрішньосуглобовими переломами дистального відділу стегнової кістки та гострим пошкодженням хрящової тканини з урахуванням запропонованого методу лікування.....	124
5.3.2. Порівняльна характеристика результатів лікування пацієнтів з неповними типами внутрішньосуглобових переломів дистального відділу стегнової кістки з урахуванням запропонованого методу лікування.....	127
5.3.3. Порівняльна характеристика результатів лікування пацієнтів з повними типами внутрішньосуглобових переломів дистального відділу стегнової кістки з урахуванням запропонованого методу лікування.....	130
Розділ 6. Оцінка результатів використання мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, у пацієнтів з	

дегенеративно-дистрофічними захворюваннями колінного суглоба ..	134
6.1. Функціональна характеристика стану колінних суглобів у пацієнтів з гонартрозом при первинному зверненні.....	134
6.2. Характеристика функціонального стану колінних суглобів у пацієнтів з гонартрозом через 12 місяців спостереження.....	137
6.3. Динаміка змін функціонального стану колінних суглобів у пацієнтів з гонартрозом протягом 12-місячного спостереження.....	141
6.3.1. Порівняльний аналіз функціональних результатів лікування пацієнтів з гонартрозом протягом періоду лікування	141
6.3.2. Порівняльний аналіз функціональних результатів лікування пацієнтів з гонартрозом з урахуванням стадії захворювання.....	143
Аналіз та узагальнення отриманих результатів	150
Висновки.....	171
Практичні рекомендації.....	174
Список використаних джерел	175
Додаток А.....	199
Додаток Б.....	207
Додаток В.....	211
Додаток Г	213

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

AAOS	- Американська академія хірургів-ортопедів
KOOS	– Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score
КТ	– комп'ютерна томографія
МСК	– мезенхімальні стовбурові клітини
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
НПЗП	– нестероїдні протизапальні препарати

ВСТУП

Актуальність теми. Протягом тривалого часу проблема відновлення хрящової тканини залишається актуальною. Пошкодження хрящової тканини є морфологічною передумовою розвитку дегенеративно-дистрофічних уражень суглобів, які є найбільш поширеними патологіями в структурі захворювань опорно-рухового апарату та однією з провідних причин інвалідності в світі [98]. Дегенеративно-дистрофічні захворювання опорно-рухового апарату є вагомою соціально-економічною проблемою та потребують великих фінансових витрат систем охорони здоров'я більшості країн світу [110]. Потреба пошуку нових методів лікування та запобігання прогресуванню дегенеративно-дистрофічного ураження суглобів є першочерговим завданням сучасної ортопедії.

Сучасним напрямком в лікуванні подібних патологічних станів є використання клітинних технологій, зокрема мезенхімальних стовбурових клітин. Найбільш оптимальним джерелом мезенхімальних стовбурових клітин є жирова тканина, зважаючи на її обсяги та відносну доступність [23]. Однак суперечливими залишаються питання щодо методики їх виділення, рекомендованих концентрацій клітин та ін. З появою стандартних систем для виділення мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини можливості їх використання стали більш доступними.

В одиничних роботах, присвячених вивченню впливу мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, на процеси репаративного хондрогенезу доведено безпечність їх використання та високу ефективність в лікуванні остеоартрозу [109, 124]. Зважаючи на невелику кількість проведених досліджень, у науковій літературі відсутній єдиний погляд щодо застосування мезенхімальних стовбурових клітин, виділених з жирової тканини, у випадках пошкодження хрящової тканини. Цікавим є експериментальне вивчення морфологічних характеристик репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин, виділених з жирової тканини, в умовах

гострого та хронічного пошкодження хрящової тканини. Важливим залишається й аналіз віддалених клінічних результатів застосування мезенхімальних стовбурових клітин, виділених з жирової тканини, у пацієнтів з внутрішньосуглобовими переломами, що поєднані з гострим пошкодженням хрящової тканини, а також у випадках дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів, які супроводжуються хронічним ураженням хряща.

Отже, зважаючи на обмежені експериментальні та клінічні дані щодо застосування мезенхімальних стовбурових клітин, виділених з жирової тканини, при ураженні хрящової тканини дослідження впливу зазначених клітинних технологій є актуальним завданням сучасної медицини та потребує подальшого вивчення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри травматології та ортопедії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова та є фрагментом теми науково-дослідної роботи: «Комплексна реабілітація хворих з травмами та захворюваннями опорно-рухового апарату», державний реєстраційний номер 0115U007095.

Мета дослідження – покращити результати лікування пацієнтів з травмами та дегенеративно-дистрофічними пошкодженнями хрящової тканини під впливом мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини.

Завдання дослідження:

1. Оцінити ефективність застосування мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, у стимуляції репаративного хондрогенезу в умовах експерименту.
2. Дослідити в експерименті вплив мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, на відновлення хрящової тканини при її гострому пошкодженні.
3. Охарактеризувати особливості репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, в експериментальній моделі хронічного пошкодження хрящової тканини.

4. Визначити клінічні особливості використання мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини при гострому пошкодженні хрящової тканини у пацієнтів з внутрішньосуглобовими переломами дистального відділу стегнової кістки.
5. Оцінити клінічні результати застосування мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, у пацієнтів з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями колінних суглобів.

Об'єкт дослідження – травми та дегенеративно-дистрофічні пошкодження хрящової тканини.

Предмет дослідження – морфологічні особливості репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, в умовах гострого та хронічного пошкодження хрящової тканини; клінічна оцінка функціонального стану колінних суглобів у пацієнтів з внутрішньосуглобовими переломами дистального відділу стегнової кістки, а також у хворих з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями колінних суглобів, яким застосовували локальне введення в зону пошкодження хрящової тканини мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини.

Методи дослідження: експериментальний (експериментальне дослідження впливу мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, на репаративний хондрогенез); морфологічний (оцінка процесів відновлення хрящової тканини під впливом мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, в умовах гострого та хронічного пошкодження); клінічний (збір анамнезу, об'єктивна оцінка стану колінного суглоба, визначення результатів лікування з використанням шкали KOOS); інструментальний (рентгенографія, магнітно-резонансна томографія (МРТ), комп'ютерна томографія (КТ) для діагностики та класифікації пошкодження колінного суглоба, визначення ефективності проведеного лікування); статистичний.

Наукова новизна отриманих результатів. Результати проведеного експерименту засвідчують високу ефективність застосування мезенхімальних

стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, для стимуляції репаративного хондрогенезу як при гострому, так і при хронічному пошкодженні хрящової тканини. Під впливом мезенхімальних стовбурових клітин, виділених з жирової тканини, у щурів експериментальної групи зафіксовано достовірно кращі морфологічні та морфометричні показники відновлення хрящової тканини порівняно з показниками щурів контрольної групи. На основі клінічних результатів інтраопераційного введення мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, під час остеометалосинтезу внутрішньосуглобових переломів дистального відділу стегнової кістки доведено високу ефективність методики незалежно від типу пошкодження. Встановлено достовірно кращі віддалені функціональні результати лікування хворих з внутрішньосуглобовими переломами дистального відділу стегнової кістки, яким проводили інтраопераційне введення мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, порівняно з результатами самостійного використання хірургічних методик. Унаслідок внутрішньосуглобового введення мезенхімальних клітин, одержаних з жирової тканини, у пацієнтів з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями колінних суглобів вдалося суттєво покращити функціональні показники стану колінних суглобів у віддаленому періоді, порівнюючи з показниками до початку лікування.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведеного експерименту розширюють уявлення щодо морфологічних аспектів відновлення хрящової тканини як при травмах, так і при дегенеративно-дистрофічних змінах шляхом локального застосування мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини. Інтраопераційне використання таких клітин під час остеометалосинтезу внутрішньосуглобових переломів дистального відділу стегнової кістки дозволяє досягнути достовірно кращих функціональних результатів лікування у віддаленому періоді, порівнюючи з показниками самостійного застосування хірургічних методик. Використання мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, при дегенеративно-

дистрофічних захворюваннях колінного суглоба дозволяє попередити прогресування захворювання, розвиток важких форм, знизити необхідність застосування хірургічних методів лікування та частоту післяопераційних ускладнень.

Результати дисертації впроваджено в навчальний процес кафедри травматології та ортопедії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, роботу травматологічного відділення та травм пункту КНП «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги».

Особистий внесок здобувача. Дисертація є завершеною науковою працею, яка виконана особисто здобувачем. Автором обраний напрямок наукового дослідження, проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз сучасного стану проблеми. Визначено тему, мету та завдання роботи, обґрунтовано доцільність експериментального та клінічного етапів дослідження. Автором проведено експеримент для оцінки впливу мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, на репаративний хондрогенез в умовах гострого та хронічного пошкодження хрящової тканини. Розроблено дизайн клінічного дослідження, визначено необхідні групи хворих. Обстежено та встановлено результати лікування 48 хворих з внутрішньосуглобовими переломами дистального відділу стегнової кістки та 15 хворих з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями колінного суглоба. Автором проведено статистичну обробку отриманих матеріалів, їх аналіз та узагальнення, сформульовано висновки проведеної роботи та практичні рекомендації. За участі наукового керівника результати проведеного дослідження впроваджено в практику.

Участь співавторів відображено у спільних наукових публікаціях:

1. Фищенко В. А., Маммадов Л. А. Морфологические особенности репаративного хондрогенеза под влиянием мезенхимальных стволовых клеток в модели хронического повреждения хрящевой ткани. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020. № 2. Вип. 156. С. 299–304. DOI : 10.29254/2077-4214-2020-2-156. (Автором проведено експериментальне дослідження, проаналізовані

результати морфологічного аналізу, написано основний текст роботи).

2. Фищенко В. А., Маммадов Л. А. Особенности репаративного хондрогенеза под влиянием мезенхимальных стволовых клеток в модели острого повреждения хрящевой ткани. «*Eurasian scientific congress*» : abstracts of V International Scientific and Practical Conference, Barcelona, Spain, 17–19 May 2020. Barcelona, 2020. P. 190–194. *(Автором виконано експеримент, проведено морфологічний аналіз, написано основний текст роботи).*

3. Фищенко В. А., Маммадов Л. А., Обейдат Х. Дж. С. Морфометрический анализ этапов репаративного хондрогенеза под влиянием мезенхимальных стволовых клеток в модели острого повреждения хрящевой ткани. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal)*. 2019. № 9. Vol. 49. P. 26–32. *(Здобувачем проведено експериментальне дослідження, виконано статистичний аналіз результатів та їх узагальнення, написано основний текст статті).*

4. Фіщенко В. О., Маммадов Л. А. Ефективність використання мезенхімальних стовбурових клітин отриманих з жирової тканини в лікуванні внутрішньосуглобових переломів дистального відділу стегнової кістки. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal)*. 2020. № 10. Vol. 62. P. 58–61. *(Здобувачем проаналізовано клінічні результати лікування пацієнтів, проведено статистичну обробку даних, написано основний текст статті).*

5. Фіщенко В. О., Маммадов Л. А. Клінічні результати внутрішньосуглобового введення мезенхімальних стовбурових клітин одержаних з жирової тканини при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях колінного суглоба. «*Eurasian scientific congress*» : abstracts of XI International Scientific and Practical Conference, Barcelona, Spain, 1–3 Nov. 2020. Barcelona, 2020. P. 133–135. *(Автором обстежені пацієнти, зібрані та проаналізовані їх клінічні дані, написано основний текст роботи).*

6. Фіщенко В. О., Маммадов Л. А. Особливості репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин виділених з

жирової тканини. *«Colloquium-journal» (Medical sciences)*. 2020. № 31. Vol. 83. DOI : 10.24412/2520-2480-2020-3183-49-54. *(Здобувачем виконано експеримент, проведено статистичний аналіз, узагальнено отримані дані, написано основний текст статті).*

Апробація матеріалів дисертації. Результати проведеної роботи повідомлені на засіданні Вченої ради Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (Вінниця, 2022), XVII науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2020» (Вінниця, 8–10 квітня 2020 року), V International Scientific and Practical Conference «Eurasian scientific congress» (Barcelona, Spain, 17–19 May 2020), XI International Scientific and Practical Conference «Eurasian scientific congress» (Barcelona, Spain, 1–3 Nov. 2020).

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 215 сторінках та складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу результатів, 5 висновків, 3 практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Список використаної літератури містить 163 джерело (32 кирилицею та 131 латиницею), оформлений згідно з рекомендаціями APA style. Робота проілюстрована 40 рисунками та 36 таблицями.

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ВИДІЛЕНИХ З ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ ТРАВМАХ ТА ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Можливості використання клітинних технологій в клінічних умовах

Сучасним напрямком в лікуванні травм та дегенеративно-дистрофічних уражень хрящової тканини є застосування клітинних технологій, зокрема стовбурових клітин.

Стовбурові клітини є ранніми неспеціалізованими типами клітин в послідовному ланцюгу строго запрограмованих процесів, як проліферація, міграція, диференціювання, дозрівання і апоптоз. Вони є клітинами з клоногенним потенціалом, які володіють високою здатністю до самовідновлення та диференціації у різні типи клітин [25], чим забезпечують формування та підтримання клітинних ліній тканин організму дорослої людини.

До стовбурових клітин відносять ембріональні стовбурові клітини, стовбурові клітини сформованих органів та індуковані плюрипотентні стовбурові клітини. Нещодавно був відкритий ще один тип плюрипотентних стовбурових клітин – дуже маленькі ембріоноподібні стовбурові клітини, які присутні в кістковому мозку, пуповинній крові, гонадах та інших тканинах [25, 74]. Дуже маленькі ембріоноподібні стовбурові клітини є найпримітивнішими стовбуровими клітинами і демонструють численні характеристики ембріональних стовбурових клітин, включаючи здатність до диференціювання у всіх трьох зародкових листках [25, 33, 47].

За ефективністю диференціації можна виділити наступні групи

стовбурових клітин: тотіпотентні (клітини стадії морули), плюрипотентні (ембріональні та індуковані стовбурові клітини), мультипотентні (гематопоетичні стовбурові клітини, дорослі стовбурові клітини-попередники та мезенхімальні стовбурові клітини), олігопотентні та уніпотентні (клітини-попередники, які диференціюються в декілька або одну лінію клітин) клітини [25, 33, 39, 129].

Тотіпотентні клітини здатні формувати всі ембріональні та екстраембріональні типи клітин, до них відносять запліднений ооцит і бластомери 2-8 стадії.

Здатність до диференціювання плюри-, мульти- та олігопотентних стовбурових клітин є більш обмеженою, ніж у тотіпотентних.

Плюрипотентні стовбурові клітини, до яких належать ембріональні стовбурові клітини, отримані з бластоцист, володіють практично необмеженими властивостями росту та здатністю диференціюватися в клітини всіх трьох зародкових листків, як в лабораторних, так і в природних умовах. Плюрипотентні клітини здатні формувати всі типи клітин ембріона – ембріональні стовбурові клітини, первинні статеві клітини і клітини ембріональних карцином. Однак, їх використання є обмеженим, у зв'язку з етично-правовими аспектами їх виділення та клінічними питаннями безпеки і ефективності. Крім того, використання ембріональних стовбурових клітин асоційовано з високим ризиком утворення тератом та формуванням аутоімунної відповіді *in vivo*.

Ще одним джерелом плюрипотентних стовбурових клітин є індуковані плюрипотентні стовбурові клітини, які формуються внаслідок ектопічної експресії факторів плюрипотентності, таких як Oct4, Nanog, Sox2, c-Myc та Klf4, а також зумовленої вірусними векторними або невірусними факторами перепрограмування, що може призвести до геномної нестабільності. Зазначені клітини індукують Т-клітинну імунну відповідь, що необхідно враховувати перед аутологічною трансплантацією [25].

Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) мезодермального походження

– це широка категорія здатних до самовідновлення дорослих мультипотентних стромальних клітин з різноспрямованим потенціалом диференціації. МСК – це стовбурові клітини сформованих органів, які можуть походити майже з усіх типів тканин, включаючи кістковий мозок, придатки плоду, жирову тканину, тканини зубів, тканини скелетних м'язів, тканини печінки, легень та менструальну кров [74, 116, 119].

Обов'язковими критеріями належності клітин, які проявляють активність стовбурових клітин до ряду «мультипотентних мезенхімальних стовбурових клітин» за рекомендацією комітету Міжнародної спілки клітинної терапії є: адгезивність до пластику при культивуванні в стандартних умовах; експресія специфічних поверхневих антигенів (CD73+, CD90+, CD105+); здатність диференціюватися *in vitro* в остеобласти, хондробласти, і адипоцити [44].

Варто зазначити, що жоден з зазначених критеріїв не є винятково специфічним для МСК. Зокрема, ідентифікація фенотипових маркерів МСК і досі залишається невирішеною проблемою клітинної терапії. Унікальність маркера залежить від протеїнів клітинної поверхні, які в сучасних умовах можна визначити методом проточної цитометрії. Ранні спроби ідентифікації клітинних поверхневих маркерів МСК, які були проведені методом моноклональних антитіл дозволили ідентифікувати антитіла Stro-114 та SH2, SH3, SH415. Антиген, який розпізнається антитілом Stro-1 не вдалося ідентифікувати, однак, антигени, які розпізнаються антитілами SH, були ідентифіковані як CD105 та CD73 [44, 133]. CD90+ відіграє роль у регулюванні диференціації МСК. Однак, механізми впливу чи біологічна роль CD90+, CD105+ залишаються невивченими.

Окрім того, залишається суперечливість поглядів щодо ефективності тестувань на визначення маркерів. Тестові системи спрямовані на оцінку терапевтичної активності, складу кінцевого продукту чи калібрування концентрації конкретної дози. Незважаючи на низьку теоретичну доцільність використання вказаних тестових систем для характеристики маркерів МСК їх широко застосовують на практиці [44].

Стовбурові клітини сформованих органів менш здатні до диференціації в різні типи клітин, порівняно з попередніми. У більшості випадків, стовбурові клітини сформованих органів є мультипотентними та здатні диференціюватися лише до одного зародкового шару. Виняткова мультипотентність МСК також піддається сумнівам. Деякі МСК експресують плюрипотентні маркери, олігопотентні або уніпотентні. Доведено можливість МСК диференціюватися *in vitro* до немезодермальних клітин, включаючи острівцеподібні клітини підшлункової залози, нейроно-подібні клітини та гепатоцити [129]. МСК привертають значну увагу своєю ефективністю та безпекою, низькою імуногенністю, низьким ризиком мутаційних та потенційних побічних ефектів, які характерні для індукованих плюрипотентних стовбурових клітин [25]. У зв'язку з аутологічним методом одержання стовбурових клітин сформованих органів, при їх використанні відсутні вищезгадані етично-правові проблеми. Таким чином, МСК є оптимальним вибором для клінічного застосування.

Незважаючи на численні дослідження, проведені *in vitro* та *ex vivo*, і досі залишається багато питань щодо механізмів дії МСК та їх ідентифікації.

Вважається, що в фізіологічних умовах МСК знаходяться в периваскулярній ніші в стані спокою. Концепція ніші стовбурових клітин була вперше описана Schofield et al., які описували спеціалізоване мікрооточення навколо гемопоетичних стовбурових клітин та механізми підтримки стовбурових клітин у стані спокою. В даний час загально визнано, що ніша стовбурової клітини включає опорні клітини, позаклітинний матрикс, судинну мережу, а також біохімічні та фізичні фактори. У фізіологічних умовах ніша підтримує стовбурові клітини в стані спокою, для попередження їх виснаження. Внаслідок стимуляції травмою або іншими сигналами виникають зміни в ніші, які активують стовбурові клітини та сприяють їх проліферації, диференціації та міграції до зони пошкодження. Активовані клітини можуть ділитися на дочірні стовбурові клітини, які забезпечують підтримку стабільного пулу стовбурових клітин, або на клітини, які спрямовані на диференціювання [105]. Активовані СК сприяють секреції біологічно активних молекул для відновлення тканинного

гомеостазу, тому їх називають «медичними сигнальними клітинами» [54, 55, 57].

Пізніше у дослідженні Crisan et al. було доведено периваскулярне походження МСК, що підтверджено подібністю профілів експресії генів і здатністю до диференціації, визначених у МСК і периваскулярних стромальних клітин. Периваскулярні клітини, переважно перицити, були ідентифіковані в багатьох органах людини, зокрема МСК-подібні клітини були виділені із судинної стінки. Культури цих клітин (периваскулярні клітини) *in vitro* експресують маркери, ідентичні до маркерів МСК та володіють трилінією, тобто остеогенним, хондрогенним та адипогенним потенціалом диференціювання.

Однак, теорія периваскулярної ніші та периваскулярного походження МСК зазнала критики після того, як МСК були виділені з аваскулярних тканин. Наприклад, МСК виділені з хряща продемонстрували клоногенність і здатність до диференціації [94, 95]. Крім того, точне розташування МСК у судинній стінці залишається невідомим, хоча з'являється все більше доказів того, що МСК можуть бути локалізовані в адвенциї. Потенційна адвенциї природа МСК була вперше описана Hoshino et al. у 2008 році [105]. Вони виділили судинні адвенциїальні фібробласти (hVAF) з легеневих артерій людини та показали, що hVAF позитивні щодо маркерів МСК та негативні щодо маркерів гемопоетичних та ендотеліальних клітин. Доведено здатність hVAF до остеогенної та адипогенної диференціації при відповідній стимуляції. У дослідженні Corselli et al. підтверджено, що клітини адвенциї виявляли профілі поверхневого маркера та потенціал диференціації, ідентичні стандартним МСК, отриманим із кісткового мозку. Перицити зберігали фенотипи і генотипи, відмінні від фенотипів і генотипів клітин адвенциї. Крім того, клітини, отримані з адвенциї, оброблені ангіопоетином-2, посилювали експресію маркерів перицитів, що свідчить про те, що МСК можуть функціонувати як попередники перицитів. Виходячи з адвенциїальної природи МСК і середньої периваскулярної природи перицитів, Barcellos-de-Souza et al. запропонував модель для опису асоціації між цими двома типами клітин [47]. У цій моделі МСК служать клітинами-попередниками периваскулярних популяцій, включаючи перицити.

Судячи з вищенаведених досліджень єдиний погляд щодо походження та функції МСК відсутній.

Опубліковано дані про виявлення та успішне виділення МСК практично з усіх тканин організму. МСК одержані з різних джерел мають суттєві відмінності у їх доступності та безпечності [2].

In vivo МСК найчастіше зустрічаються в кістковому мозку, жировій тканині, окісті та синовіальній оболонці [87]. Інші менш клінічно значущі джерела in vivo включають молярні клітини, пуповину та амніотичну рідину. Для застосування в клінічних цілях їх найбільш доцільно отримувати з кісткового мозку та жирової тканини [117, 125]. Однак, у проведених клінічних дослідженнях жодних переваг МСК з урахуванням джерела їх виділення не доведено [35, 150]. МСК обох зазначених джерел подібні у біологічних характеристиках та здатності до диференціювання. Однак процедура виділення МСК з кісткового мозку є більш інвазивною, а кінцевий продукт містить відносно меншу концентрацію МСК, порівняно з його аналогом, отриманим з жирової тканини [64, 146, 148]. Концентрація відновлюючих елементів, що знаходяться в жировій тканині, є вищою в 500 разів, ніж в кістковому мозку, в 5500 разів – ніж у амніотичній рідині та в 25000 разів – ніж у периферичній крові [56]. Необхідно враховувати й життєздатність МСК отриманих з кісткового мозку. Концентрація клітин в жировій тканині та їх здатність до диференціювання не зменшуються з віком, як у кістковому мозку.

Вибір оптимального джерела стовбурових клітин для використання в клінічних умовах є одним із ключових етапів клітинної терапії. Вважається, що жирова тканина є оптимальним джерелом, у зв'язку з її доступністю, простою, можливістю виділення великої кількості клітин за короткий термін, відносною простотою культивування та низькою імуногенністю одержаних клітин. Згідно даних літератури МСК одержані з жирової тканини, порівняно з аналогічними клітинами виділеними з інших джерел, мають більш виражені імуносупресивні властивості [44, 122].

Окрім кісткового мозку та жирової тканини, останнім часом інтерес у

визначенні додаткових джерел МСК викликають й інші тканини [109]. Вважається, що МСК пуповини володіють плюрипотентністю, на відміну від мультипотентного стовбурового потенціалу, притаманного клітинам кісткового мозку та жирової тканини. Є дані про можливість експресії ними ембріональних маркерів Oct4 і Tra-1-60, Tra-1-81, SSEA-1, SSEA-4. Вартонові драгли пуповини (пупкового канатика) містять клітини, які збереглися з ранніх етапів ембріогенезу, на відміну від клітин кісткового мозку та жирової тканини, які є мезенхімальними стовбуровими клітинами дорослого організму. Використання МСК з Вартонових драглів пуповини можна вважати перспективним напрямком щодо подальших досліджень, зважаючи на існування ефективних методик кріоконсервації та відсутність правових конфліктів щодо отримання клітин з пуповини [2, 15].

На сьогоднішній день актуальними напрямками досліджень є розробка та удосконалення оптимальних методів виділення, ідентифікації й отримання достатньої для клінічного застосування кількості клітин зі збереженими нативними характеристиками. Залишаються питання щодо якісного складу і зміни фенотипових характеристик клітин в умовах культивування.

1.2 Біологічні передумови використання мезенхімальних стовбурових клітин у відновленні кісткової та хрящової тканин

Перспективність використання клітинних технологій в лікуванні остеохондральних пошкоджень обумовлена здатністю МСК диференціюватися в тканинно-специфічні лінії клітин, такі як остеобласти, адипоцити і хондроцити [109].

Фенотипи та функції МСК відрізняються відповідно до їх тканинного походження, що свідчить про наявність тканинно-специфічних ніш МСК, однак їх специфіка та характеристики вивчені недостатньо. Шлях диференціації МСК залежить від локальних факторів росту та сигнальних чинників, які унікальні для кожної з тканино-специфічних ліній.

Описана здатність МСК «відчувати» навколишнє середовище та виділяти у відповідь на його зміни комплекс біологічно активних молекул, такий як цитокіни, антиоксиданти та проангіогенні речовини, трофічні фактори та інші білки [120]. Виділення комплексу «зцілюючих факторів» – секретому, без використання живих клітин є перспективним напрямком клітинної трансплантології [105].

Хондрогенез залежить від хондрогенних сигналів транскрипційних факторів Sox9 і Runx2 та передачі сигналів кісткового морфогенетичного білка [35, 155].

Окрім хондрогенного потенціалу, МСК легко культивуються, мають здатність до самовідновлення та володіють паракринною активністю. Вважається доведеним, що мультипотентні МСК сприяють активації ендогенних механізмів репарації за рахунок секреції розчинних трофічних факторів. Вони секретують фактори росту та цитокіни, які сприяють живленню хряща шляхами ангіогенезу та прямої проліферації хондроцитів.

Доведено роль факторів росту VEGF і TGF- β у міграції МСК в області ішемії хряща [35]. Паракринна активність МСК спрямована на репарацію хряща, ліквідацію запалення, обмеження стресових реакцій, апоптозу, низьку імунну відповідь клітин реципієнта [68, 109].

Важливим є імуномодулюючий ефект МСК [161]. За рахунок пригнічення проліферації Т-клітин та секреції антитіл В-клітинами, використання алогенних МСК пов'язано з низьким ризиком аутоімунних реакцій [91, 118, 161]. Однак, вказані питання потребують подальшого вивчення. МСК мають широкі імуномодулюючі функції у відповідь на запальне мікрооточення. Вплив специфічних лігандів TLR поляризує МСК у прозапальні або протизапальні фенотипи, що називаються МСК1 і МСК2 відповідно.

У експериментальній моделі культивування МСК (*in vivo*) з інгібуванням прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1 β та IL-6) та індукцією протизапального IL-10 встановлено, що МСК сприяє імуномодуляції через iNOS і COX2-залежний шляхи. Посилене вироблення Prostaglandin E2 (PGE2) веде до зростання секреції

IL-10 у макрофагах шляхом зв'язування з рецепторами EP2 і EP4. Здатність МСК пригнічувати запальну активацію макрофагів також була продемонстрована і на моделі *in vivo*, в якій введені МСК захищали від розвитку септичного шоку, викликаного ліпополісахаридами [122].

МСК у спільному культивуванні з макрофагами значною мірою запобігають поляризації прозапальних макрофагів – M1 та індукують поляризацію протизапальних – M2, подібні результати індукції протизапального M2-подібного фенотипу макрофагів спостерігали і при спільній культивації МСК з моноцитами периферичної крові людини. У роботі François et al. продемонстрували посилення експресії індоламін-2,3-діоксигенази МСК-ами людини під впливом IFN- γ і TNF- α . Дослідники встановили, що індоламін-2,3-діоксигеназа бере участь у поляризації протизапальних M2, що секретують IL-10 та непрямому пригніченні проліферації Т-клітин [122].

Окрім прямого імуномодуючого впливу на макрофаги, МСК також регулюють їх хемотаксис. МСК секретують велику кількість хемокинів, включаючи CCL2 і CCL4, які є основними хемоатрактантами для моноцитів і макрофагів та сприяють імуномодуляції інфільтрованих макрофагів. Комбінація INF- γ з іншим прозапальним цитокином (TNF- α , IL-1 α або IL-1 β) додатково активує МСК у пошкоджених або запалених тканинах. Цей MSC-опосередкований рекрутинг макрофагів і модуляція протизапального фенотипу макрофагів сприяє посиленню регенерації тканин, включаючи загоєння ран, загоєння травми хребта [122].

Одиничними залишаються роботи щодо можливості та ефективності використання МСК при переломах та розладах остеорепації. Необхідно враховувати, що при внутрішньосуглобових переломах з пошкодженням хряща диференціація МСК відбувається в різні лінії клітин – остеобласти та хондроцити. Сигнальними чинниками мікрооточення в цьому випадку є фактори росту, що вивільняються з кісткового матриксу, а також зміни в напрузі кисню та механічному мікрооточенні [108, 122]. Зокрема, нещодавні дослідження показали, що обидва шляхи загоєння переломів базуються на ретельно

скоординованій перехресній комунікації макрофагів та клітин, що утворюють кістку.

В експериментальній моделі енхондрального зрощення перелому з виснаженням макрофагів спостерігали порушення утворення м'якої мозолі [122, 138, 154]. Таким чином, окрім регуляції остеогенної диференціації, макрофаги відіграють роль у хондрогенній диференціації МСК. Тема залишається значною мірою невивченою, але є вказівки на те, що макрофаги можуть як пригнічувати, так і посилювати опосередкований МСК хондрогенез [140]. Питання мікросередовища, які регулюють перехресні зв'язки між МСК і макрофагами, викликаючи остеогенну або хондрогенну диференціацію, залишаються темою для подальших досліджень.

Seebach та ін. продемонстрували, що МСК, імплантовані в місце дефекту кістки щура в гідрогелі, викликають високу експресію VEGF, швидку інфільтрацію макрофагів типу M1 та ендотеліальних клітин, що веде до покращення васкуляризації та регенерації кістки в місці дефекту [122]. У сукупності накопичуються докази того, що МСК регулюють хемотаксис і функцію макрофагів, а також того, що в деяких випадках, отримані від МСК сигнали можуть сприяти регенерації кісткової тканини шляхом модуляції функції макрофагів. Однак точну роль, яку відіграє регуляція МСК на вплив макрофагів у регенерації кісткової тканини, ще належить визначити.

МСК, клітини-попередники кісток і хрящів спочатку були ідентифіковані в кістковому мозку людини зі здатністю розвиватися у фібробластичні колоноутворюючі клітини *in vitro* та регенерувати гетеротопічну кісткову тканину *in vivo* [122].

Таким чином, використання клітинних технологій в клінічній медицині є перспективною галуззю досліджень. Дієвість підходу підтверджена результатами як доклінічних моделей, так і клінічних досліджень. Крім того, надзвичайна різноманітність методологій, дизайнів та терапевтичних підходів, які використовуються в дослідженнях, не дозволяють узагальнити отримані результати, що обумовлює потребу у проведенні подальших досліджень.

1.3 Ефективність застосування мезенхімальних стовбурових клітин, виділених з жирової тканини, у лікуванні травм та дегенеративно-дистрофічних уражень хрящової тканини

Остеоартроз – це деструктивне захворювання суглобів, що зумовлює дегенерацію хряща з пошкодженням підлеглої кістки та морфологічними змінами інших структур суглоба [215]. У зв'язку зі збільшенням тривалості життя та старінням населення проблема профілактики та лікування остеоартрозу є нагальною для систем охорони здоров'я, оскільки пов'язана із суттєвими соціально-економічними витратами [105, 109]. Останніми роками спостерігається зростання захворюваності у молодих людей. Більше половини осіб, які страждають на симптоматичний остеоартроз колінного суглоба, є молодшими 65 років [72, 150].

Остеоартрит є четвертою за частотою причиною інвалідності. На даний момент не існує ефективного консервативного методу лікування, який би дозволив ліквідувати усі патоморфологічні зміни. На ранніх етапах дегенеративно-дистрофічного процесу традиційним є призначення консервативної терапії, яка була б здатна попередити прогресування захворювання та втрату функціональної спроможності суглоба. Сучасні консервативні підходи лікування включають модифікацію способу життя, призначення фізичних вправ, фізіотерапії, корекцію ваги. У міру загострення симптомів для полегшення болю та покращення функції суглобів також можна використовувати протизапальні препарати, нутрицевтики та внутрішньосуглобові ін'єкції кортикостероїдів, препаратів гіалуронової кислоти та тромбоцитарно збагаченої плазми [109]. Відсутність позитивного клінічного результату від проведеного консервативного лікування є показанням до застосування хірургічних методик, де «золотим стандартом» залишається ендопротезування ураженого суглоба.

Розширення можливостей консервативного підходу є вкрай важливим в лікуванні пацієнтів молодого віку на ранніх етапах дегенеративно-

дистрофічного процесу. З огляду на поточні показники виживаності ендопротезу після первинної та ревізійної тотальної артропластики колінного суглоба [76], багато молодих пацієнтів із симптоматичним остеоартрозом колінного суглоба вважаються «передчасними претендентами» для операції з відновлення поверхні суглоба. Висока фізична активність осіб цієї вікової групи негативно корелює з віддаленими результатами хірургічного лікування та виживанням протезного імплантату.

Сучасним напрямком в лікуванні травм та дегенеративно-дистрофічних уражень суглобів є використання клітинних технологій, зокрема МСК.

Стовбурові клітини можуть бути виділені за допомогою мінімально інвазивних процедур, зокрема з кісткового мозку та жирової тканини. Було доведено, що МСК безпечні [50], і в разі неефективності вони не виключають будь-якого додаткового лікування в подальшому.

Найбільш доцільним методом введення МСК за наявності дифузних хондральних уражень при дегенеративно-дистрофічному процесі є внутрішньосуглобова ін'єкція.

Ефективність використання МСК, виділених з жирової тканини, в терапії репаративного хондрогенезу оцінювали в численних доклінічних та клінічних дослідженнях.

У експериментальній роботі Zhou et al. встановили поліпшення гістологічних ознак остеоартрозу у щурів під впливом місцевої ін'єкції МСК, отриманих із жирової тканини. Дослідники визначили збільшення експресії факторів транскрипції Col2 і Sox9 та зменшення секреції прозапальних цитокінів, що попереджувало апоптоз клітин за рахунок індукції процесів аутофагії [163]. Зменшення ознак дегенерації хряща підтверджено і в роботі Saulnier et al., які довели зменшення експресії матричної металопротеїнази під впливом МСК, виділених з жирової тканини, в експериментальній моделі остеоартрозу на кролях [35].

Зважаючи на чутливість хондроцитів до механічної стимуляції, комбінована терапія з використанням внутрішньосуглобової ін'єкції МСК із

тимчасовою distraкцією суглоба також виявилася ефективною на моделі остеохондрального дефекту у кроликів [35].

З метою підвищення ефективності клітинної терапії досліджувалися комбінації МСК з різними ад'ювантами. Встановлено, що гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (G-CSF) посилює проліферацію МСК *in vitro* майже вдвічі та сприяє швидшій регенерації гіалінового хряща в дефектах хрящового суглоба в моделі на кроликах [135].

Одночасне застосування МСК і плазми, збагаченої тромбоцитами (PRP), веде до покращення структури позаклітинного матриксу, та кращого співвідношення глікозаміногліканів і колагену, ніж самостійне застосування PRP або МСК [160]. Комбінація МСК з гіалуроновою кислотою також пов'язана з кращими гістологічними характеристиками хряща, порівняно із самостійним використанням препаратів, що на думку Chiang et al. пов'язано з приживленням алогенних МСК у поверхневий хрящ [59].

Комбінації МСК з PRP [79, 88, 160] та гіалуроновою кислотою [59, 111] можуть сприяти клітинній проліферації, синтезу колагену типу II та зниженню запального процесу.

Досліджувалися й можливості використання імплантованих каркасів для посилення регенераторного потенціалу МСК та заповнення хрящових дефектів.

Ідеальний каркас згідно з принципами тканинної інженерії повинен сприяти міграції та проліферації клітин у біомеханічному та біохімічному середовищі природного хряща *in vivo*, побудові нового гіалінового хряща та бути здатним до біодеградації [130]. У якості каркасу для МСК досліджували полігліколеву кислоту [106], полімолочну кислоту [115], полі(молочну кислоту)-ко-(гліколеву кислоту), полікапролактон [107], природні полімери на основі фібрину [82], колагену [128], гепарину [132], хітозану [112]. Зокрема, високу ефективність застосування каркасу з хітозану BST-CarGel® доведено у клінічному дослідженні пацієнтів з хондральними ураженнями колінного суглоба важкого ступеня [35, 141]. BST-CarGel® є рідким біоскелетом, який виготовляють шляхом змішування буфера, розчину хітозану та цільної крові

пацієнта. BST-CarGel® стабілізує імплантовані тромби та попереджує їх ретракції, створює адгезивний зв'язок між згустком і навколишнім хрящем та є структурною основою для подальшого клітинного вrostання. Крім того, BST-CarGel® підтримує гіаліновий хрящ, а не фіброзний, останній пов'язаний із негативними наслідками традиційної стимуляції кісткового мозку. Незважаючи на теоретичну доцільність такого способу, на практиці методика не знайшла широкого застосування.

Клінічне використання ін'єкційних препаратів МСК і каркасів є обмеженим через потенціал розвитку реакцій «трансплантат проти хазяїна» при використанні алогенних МСК, труднощі в отриманні культури аутологічних МСК, обмеженість середовищ будівельних матеріалів, доступних через регуляторні органи та необхідність дотримання суворих нормативних вимог. МСК належать до категорії дорослих стовбурових клітин і, відповідно, мають деякі обмеження щодо застосування в медицині, пов'язані з особливостями реакції на них імунної системи реципієнта, навіть у випадках алотрансплантації. Додаткові труднощі щодо їх використання, обумовлені необхідністю дотримання складних нормативних питань, що стосуються ферментативної обробки та/або розділення клітин, призвели до розробки препаратів тканин з мінімальними маніпуляціями.

Після появи доступних комерційних одноразових систем для отримання концентратів тканин з мінімальними маніпуляціями – аспірату кісткового мозку, стромально-васкулярної фракції (СВФ), мікро/нанофрагментованої жирової тканини (МФЖТ) більшість зі складних нормативних питань вдалося подолати [109].

Концентрати клітин-попередників є змішаною клітинною популяцією, яка включає еритроцити, лейкоцити та ендотеліальні клітини, що дозволяє підтримувати МСК у контакті з їх фізіологічною клітинною нішею і покращує їх продуктивність. Використання концентратів алогенних МСК можливе, враховуючи їх низьку імуногенність та можливість пригнічувати активність кількох типів імунних клітин через клітинно-клітинний контакт і паракринну

передачу сигналів. Перевагами цього підходу є можливість застосування у пацієнтів літнього віку та хворих із супутніми захворюваннями, у яких МСК можуть мати знижений регенеративний і терапевтичний потенціал [36, 37, 109]. Крім того, використання готових комерційних препаратів алогенних МСК може знизити загальну вартість клітинної терапії, зберігаючи при цьому точний контроль за якістю препарату [69, 70, 109].

Lipogems® є запатентованою одноразовою системою замкнутого циклу, яка включає забір жирової тканини, її підготовку та трансфер. Жирову тканину механічно, без додаткового ферментативного впливу, мікрофрагментують і промивають з використанням тільки фізіологічного розчину. Процес вимивання прозапальних залишків крові, маслянистої фракції та скупчення мікрофрагментів з жирової тканини здійснюють за допомогою мінімальних технічних зусиль, зберігаючи структурні властивості тканини. Готовий розчин є концентрованим скупченням невеликих інтактних кластерів жирової тканини (250-650 мікрон) зі збереженою мікроархітектурою клітин і тканин, що містить структурні компоненти, перицити, адипоцити та інші клітини, які необхідні для формування лікувального мікросередовища. Перицити зберігаються в інтактній стромальній судинній ніші. Перицити – це клітини розташовані на зовнішній стінці капілярів, які після пошкодження або запалення відокремлюються від капілярів і перетворюються на активовані регенераторні МСК. Вважається, що активовані перицити вивільняють екзосоми, наповнені регенеративними факторами, які дозволяють відновлювати та регенерувати тканини.

Lipogems можна вважати альтернативою хірургічному втручанню, процедурою вибору для пацієнтів, які мають протипоказання до оперативного лікування. Система може бути використана як самостійна методика або як доповнення до хірургічного методу лікування. У зв'язку з мінімальним впливом навколишнього середовища на всіх етапах проведення процедури її виконання пов'язано з мінімальним ризиком інфікування. Використання аутологічної тканини обумовлює низькі шанси розвитку реакцій відторгнення.

В сучасних умовах система Lipogems впроваджується в усьому світі, тому

важливими є дослідження безпекового профілю процедури та її ефективності. LipoGems є безпечним стерильним продуктом, який дозволений для використання FDA (отримав схвалення Агентства з харчових продуктів і медикаментів США в 2014 році), як такий, що відповідає стандартам малоінвазивних маніпуляцій та гомологічного використання тканини.

Ефективність LipoGems продемонстрована в низці випадків у лікуванні різних патологій, включаючи остеоартроз колінного, кульшового, гомілковостопного та плечового суглоба.

У дослідженні Van Genechten et al. оцінювали короткостроковий клінічний ефект, частоту терапевтичної відповіді (TRR) і безпеку застосування однієї внутрішньосуглобової аутологічної ін'єкції МФЖТ на основі результатів лікування 64 пацієнтів з симптоматичним остеоартрозом колінного суглоба. Односторонню ін'єкцію МФЖТ виконали 37 пацієнтам, 27 – двосторонню. МФЖТ отримували шляхом механічної обробки жирової тканини системою LipoGems. Клінічні результати оцінювали за допомогою опитувальників KOOS, Numeric Rating Scale (NRS), UCLA Activity Score та EQ-5D на початку лікування та через 1, 3, 6 та 12 місяців після ін'єкції. Додатково проводили визначення побічних явищ в кожний момент спостереження.

Дослідниками встановлено, що TRR становила 64 % через 3 місяці та 45 % через 12 місяців після ін'єкції із поліпшенням показника больового синдрому за опитувальником KOOS на $28,3 \pm 13,0$ балів та $28,3 \pm 11,4$ балів, відповідно, у групі тих, хто позитивно відповів на терапію. Доведено достовірно кращі клінічні результати за показниками KOOS, NRS та EQ-5D після проведеного лікування ($p < 0,05$). За показниками функціональної активності статистично значущої відмінності показників не доведено. Серед побічних ефектів дослідниками зареєстровано формування запальної реакції у 79 % обстежених суглобів, яка зникла спонтанно протягом $16,6 \pm 13,5$ днів після введення МФЖТ. Більшість ознак запального процесу зникали спонтанно за умови ранньої мобілізації протягом перших 2 тижнів та не потребували додаткового прийому пероральних нестероїдних протизапальних препаратів. Окрім того, через 12 місяців

спостереження у групі пацієнтів, які мали запальну реакцію після ін'єкції МФЖТ встановлено достовірно вищі значення TRR (51 %), порівняно з даними хворих, у яких запальна реакція після введення препарату була відсутньою – TRR (26 %) ($p=0,07$). Таким чином, рання запальна реакція після ін'єкції МФЖТ може бути асоційована з розвитком більш стійкого клінічного ефекту та не вважається негативним предиктором віддалених клінічних результатів протягом 12-місячного спостереження. Дослідники також оцінювали вплив додаткових факторів на результати проведеного лікування. Встановлено що пацієнти ≤ 50 років мали достовірно вищу TRR через 3 місяці (83 %), порівняно з пацієнтами старшого віку (53 %) ($p=0,0161$). Варто зауважити, що статистично значущої відмінності зазначених показників через 12 місяців після ін'єкції не зафіксовано [150]. Таким чином, питання щодо впливу віку пацієнтів на клінічні результати потребує більш ретельного вивчення. У жінок спостерігали достовірно вищі показники інтенсивності больового синдрому за опитувальником ($p=0,014$), що підтверджує парадигму про те, що жінки загалом більш серйозно страждають від симптомів гонартрозу, порівняно з чоловіками. На основі результатів дослідження, об'єктивних даних МРТ доведено негативний зв'язок між наявністю субхондральних пошкоджень суглоба та показниками TRR і значеннями больового синдрому через 12 місяців після ін'єкції. Таким чином, наявність субхондральних пошкоджень та уражень кісткового мозку є важливим критерієм відбору пацієнтів для підвищення терапевтичної відповіді на МФЖТ до 70 % через 12 місяців.

У найбільш масштабному дослідженні щодо використання МФЖТ в лікуванні остеоартрозу, в якому оцінювали результати обстеження 110 колінних суглобів доведено достовірно кращі показники за опитувальниками VAS, OKS і EQ-5D протягом 12 місяців спостереження [86]. У дослідженні Boric і Hudetz, де оцінювали віддалені результати лікування 32 пацієнтів з гонартрозом, яким застосовували МФЖТ, встановлено достовірно нижчі показники VAS протягом 24-місячного спостереження [51, 89]. Доведено й достовірне покращення вмісту глікозаміногліканів у хрящі за даними МРТ (аналіз dGEMRIC) як в період 12-

місячної оцінки, так і через 24 місяців після ін'єкції препарату [150].

Ще одним дискусійним питанням у використанні МСК, виділених з жирової тканини, є вибір оптимальної концентрації лікарського засобу. Вважається, що достатня кількість МСК є одним із ключових чинників у досягненні позитивного клінічного результату.

У дослідженні Jo et al. оцінювали ефективність застосування різних доз МСК, виділених з жирової тканини, – 10×10^6 , 50×10^6 і 100×10^6 клітин в лікуванні остеоартрозу колінного суглоба. Достовірно кращі клінічні результати спостерігали у групі пацієнтів, які отримували високі дози МСК, порівняно з тими, які отримували меншу концентрацію клітин. Крім того, дослідники вказують на збереження позитивних змін у групі пацієнтів, які отримували високі дози МСК, навіть через 2 роки після ін'єкції [96]. Протилежні результати були отримані у дослідженні Pers et al., де оцінювали ефективність застосування МСК у дозах – 2×10^6 , 10×10^6 і 50×10^6 клітин в лікуванні важкого остеоартрозу колінного суглоба [126, 127]. Дослідники відзначали достовірно кращі результати щодо показників болю, функції та активності у пацієнтів, які отримували найнижчі дози препарату під час 6-місячного спостереження. Варто зазначити, що встановлено задовільний профіль безпеки препарату та покращення симптомів захворювання у всіх пацієнтів не залежно від концентрації застосованих клітин. Суперечливість отриманих результатів обумовлена гетерогенністю та обмеженою кількістю пацієнтів досліджених груп, що виключає можливість прямої порівняльної інтерпретації результатів [109, 126, 127].

В клінічних умовах МСК найбільш часто використовують у вигляді СВФ, що представляє собою концентрат жирової тканини, який містить стовбурові клітини жирової тканини, ендотеліальні та гладком'язові клітини кровоносних судин і їх попередників, перицити, фібробласти, макрофаги, Т-лімфоцити і т. д. Васкулярна фракція або ж «біоплазма», яка збагачена факторами росту і тромбоцитами, є живильним середовищем для диференціації стромальних клітин та відновлення наявного дефекту.

Відповідно до правил мінімальних маніпуляцій, необхідних при роботі з клітинними технологіями, обробка тканин повинна проводитися механічним шляхом без використання ферментів або інших компонентів. Виділення СВФ спочатку вимагає розщеплення позаклітинного матриксу з наступним центрифугуванням, що дозволяє досягти отримання висококонцентрованого препарату. Використання МФЖТ є ще одним способом доставки МСК. При цьому позаклітинний матрикс тканини не видаляється, зберігаючи мікроархітектуру тканини та інтактну нішу стовбурової клітини [109].

Клінічна ефективність ін'єкції СВФ в лікування остеоартрозу колінного суглоба підтверджена в ряді досліджень [109, 123]. Однак малі вибірки обстежених хворих, гетерогенність клінічних груп не дозволяють достовірно охарактеризувати ефект СВФ. Так, у дослідженні ефективності СВФ на основі результатів лікування 6 пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба доведено достовірно кращі показники функціональної спроможності через 3 місяці від моменту проведення ін'єкції та зниження інтенсивності больового синдрому через 1 рік [80].

Часто застосування СВФ поєднують з використанням інших терапевтичних засобів, таких як глюкокортикостероїди, PRP, гіалуронова кислота. Комплексне застосування СВФ і PRP дозволило досягнути зменшення больового синдрому, покращити функціональну спроможність у 10 пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба протягом 2 років спостереження. Крім того, внаслідок проведеного лікування дослідники відзначають збільшення товщини хряща через 1 рік у 6 пацієнтів [41].

Ефективність МФЖТ щодо зменшення інтенсивності больового синдрому та якості хряща спостерігали на основі результатів лікування 17 пацієнтів (32 пролікованих колінних суглоби) з гонартрозом протягом 12-місячного спостереження [89]. Дослідники повідомили про кращу якісну характеристику хряща, підтвержену даними МРТ при використанні протоколу dGEMRIC. У дослідженні Bianchi et al. щодо оцінки безпеки ін'єкцій Lirogems при гонартрозі на основі результатів обстеження 26 колінних суглобів встановлено відсутність

серйозних побічних ефектів при використанні методики [48]. Варто зауважити, що хвороби донорської ділянки у проведеній роботі не досліджували [150].

Застосування МФЖТ можна вважати перспективною альтернативою у виборі методу лікування остеоартрозу колінного суглоба, порівняно з повторними ін'єкціями глюкокортикостероїдів, гіалуронової кислоти та PRP.

Використання системи Lipogems є безпечним. На основі даних опублікованих наукових статей (понад 17 тис.), у яких повідомляється про результати лікування гонартрозу понад 320 тис. пацієнтів, серйозних побічних ефектів чи застережень з точки зору безпеки при використанні МСК або тканинних продуктів, одержаних за методикою мінімальної маніпуляції тканин, не спостерігали [43].

Ускладненнями методики можна вважати місцеві косметичні зміни підшкірної клітковини в ділянці аспірації та біль у донорській ділянці. Косметичні зміни підшкірної клітковини є незначним ускладненням, яке зазвичай пов'язується з відсутністю досвіду ліпоаспірації у хірурга-ортопеда та визначають як «ефект кривої навчання». Ліпосакція є однією з найпоширеніших естетичних процедур, і повідомляється про низку ускладнень, але в літературі дуже мало інформації про захворюваність донорської ділянки у пацієнтів з мінімальною ліпоаспірацією, як та, що виконується під час процедури одержання Lipogems.

Мінімальна ліпоаспірація пов'язана з розвитком помірному та сильного больового синдрому у донорській ділянці, який зберігався протягом кількох тижнів після процедури [43, 124]. Жодних повідомлень щодо формування постійного болю у донорській ділянці під час тримісячного спостереження не зафіксовано. У дослідженні Barfod & Blønd одразу після процедури у пацієнтів спостерігали легкий больовий синдром за VAS – 1,8 балів, який посилювався через тиждень після лікування до 4,4 балів. Через 1 місяць після процедури больовий синдром знизився до 1 балу за VAS та до 0,2 балів через три місяці [43].

У роботі Comella et al. повідомили про 3,4 % побічних ефектів, включаючи біль у місці аспірації, які виникали після абдомінальної ліпосакції та терапії

аутологічними стовбуровими клітинами [60]. Про інші ускладнення не повідомлялося, але в статті не було описано систематичного дослідження захворюваності донорської ділянки. Навіть у випадку великих процедур щодо корекції контуру тіла незначні ранові ускладнення реєструють в 6 % випадків [43, 77]. Таким чином, мінімальна ліпоаспірація є безпечною, однак пов'язана з розвитком локального больового синдрому.

Щодо патологічних процесів в місці ін'єкцій, повідомлень про розвиток поверхневих інфекційних ускладнень або септичного артрити не зафіксовано. Однак необхідно враховувати ризик розвитку септичного артрити під час використання внутрішньосуглобових засобів [43].

Таким чином, місцева внутрішньосуглобова ін'єкція аутологічної МФЖТ в терапії остеоартрозу колінного суглоба є безпечною процедурою.

Лікування остеоартрозу колінного суглоба за допомогою внутрішньосуглобових ін'єкцій аутологічної, мікрофрагментованої та жирової тканини, одержаної з використанням методик з мінімальною маніпуляцією є безпечним. Необхідним для визначення ефективності лікування залишається проведення високоякісних рандомізованих клінічних досліджень.

Дискусійним питанням є тривалість ефекту терапії з використанням як МСК, так і решти «біологічних» методів лікування, що включають PRP, препаратів гіалуронової кислоти. Дані досліджень свідчать про різну тривалість ефекту внаслідок використання МСК, яка у деяких випадках становить менше 1 року, в інших – триває до 2 років і більше [41, 96], однак має тенденцію до прогресивного зменшення з часом [66, 67].

Необхідно пам'ятати, що МСК моделюють локальне мікрооточення клітин, створюють умови для репарації та відновлення гомеостазу, проте вони не здатні протидіяти чинникам, що зумовлюють розвиток і прогресування дегенеративно-дистрофічного процесу.

МСК, на відміну від PRP, яка має короткий період напіввиведення *in vivo*, можуть довше виживати в порожнині суглоба та продовжувати вивільняти молекули. Feng et al. повідомили, що ін'єкційні МСК можуть виживати до 14

тижнів після внутрішньосуглобової ін'єкції та приживлятися як у синовіальній оболонці, так і в поверхневому хрящі [35, 79]. Передбачити тривалість життя МСК після доставки в суглоб складно, враховуючи негативні чинники для виживання клітин у суглобі такі, як гіпоксія, висока концентрація медіаторів запалення, низький рН. Додатковими факторами, що впливають на тривалість виживання клітин є фактична кількість доставлених клітин, тяжкість захворювання та загальний стан суглобів/пацієнта [109].

Задовільним результатом клітинної терапії вважається поліпшення якості життя пацієнтів принаймні на 1 рік. Крім того, у разі повернення симптомів повторні ін'єкції МСК дозволяють досягнути більш тривалого клінічного ефекту. Експериментальні дослідження також підтвердили необхідність проведення кількох циклів терапії МСК для зниження проявів остеоартрозу [96].

Таким чином, опубліковані дослідження щодо оцінки ефективності МСК в лікуванні дегенеративно-дистрофічних захворювань свідчать про високий інтерес дослідників до зазначеного консервативного підходу, який потенційно може змінити стандартний сценарій лікування остеоартрозу та знизити частоту інвалідності, зумовлену захворюванням.

Враховуючи результати досліджень, отримані *in vitro* та *in vivo*, застосування МСК при лікуванні дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів може сприяти зниженню інтенсивності симптомів захворювання, попередити його прогресування та розвиток ускладнень.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Експериментальне дослідження впливу мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з жирової тканини, при пошкодженні хрящової тканини

2.1.1 Дизайн дослідження ефективності мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з жирової тканини, в експериментальних моделях гострого та хронічного пошкодження хрящової тканини

Експериментальне дослідження було проведено в умовах віварію Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова на 100 лінійних щурах-самцях масою $300,00 \pm 35,6$ г. Усі етапи проведеного дослідження відповідали етичним нормам поводження з тваринами з дотриманням рекомендацій і вимог Європейської конвенції захисту хребтових тварин, яких використовують для експериментів чи в інших наукових цілях (Страсбург, 1986).

Хірургічне втручання виконували в умовах операційної віварію з дотриманням загальних принципів асептики та антисептики. Щура фіксували на спеціальному маніпуляційному столику так, щоб колінний суглоб був звернений догори. Хірургічне втручання проведено під комбінованим наркозом з використанням тіопенталу натрію 0,05% 20–30 мг/кг та кетаміну 5% 40–50 мг/кг, введеними внутрішньоочеревинно. Після підготовки операційного поля за методом Філончикова виконували медіальний парapatеллярний доступ до колінного суглоба. Дефект хрящової тканини формували за допомогою спиці Кіршнера в навантажуваній ділянці стегнової кістки. Діаметр дефекту складав приблизно 3–4 мм, пошкодження виконували до появи кровотечі з субхондральної кісткової тканини. Після обробки антисептичним розчином операційну рану зашивали пошарово без наступного дренивання. У

післяопераційному періоді додаткового шинування не застосовували, усім тваринам надавали вільний динамічний режим.

Серед прооперованих щурів було сформовано три групи. Тваринам групи № 1, до якої увійшло 36 щурів, мезенхімальні стовбурові клітини вводили локально в момент нанесення дефекту, моделюючи гостре пошкодження хрящової тканини, аналогічно внутрішньосуглобовому пошкодженню стегнової кістки. У групі № 2 з аналогічною кількістю щурів ($n=36$) локальне введення мезенхімальних стовбурових клітин виконували через 7 діб від моменту нанесення дефекту. Таким чином, у щурів групи № 2 моделювали хронічне пошкодження хрящової тканини, подібне до дегенеративно-дистрофічного ураження колінного суглоба. Для порівняльного аналізу процесів репаративного хондрогенезу аналогічне хірургічне втручання виконували 28 щурам, які входили до контрольної групи (група № 3). Додаткової хондрогенної стимуляції щурам контрольної групи не проводили.

Виводили тварин з експериментального дослідження на 7, 14, 21 і 28 добу шляхом введення летальної дози тіопенталу натрію внутрішньоочеревинно. У кожний зі вказаних періодів виводили по 9 щурів з експериментальних груп № 1 і № 2 та по 7 щурів з контрольної групи № 3.

Ділянку колінного суглоба оцінювали макроскопічно. Матеріал фіксували в 10% нейтральному розчині формаліну ($pH=7,4$) протягом 24 годин. Проводили декальцинацію в 12% розчині азотної кислоти і зневоднення в спиртах висхідної концентрації, надалі заливали в парафін. Гістологічні зрізи товщиною 6–8 мкм зафарбовували гематоксиліном та еозином, а також пікрофуксином за Ван Гізоном та вивчали в світлооптичному мікроскопі OLYMPUS BX41 (Olympus Optical Co., Japan).

Кількісну гістологічну оцінку відновлення хрящової тканини виконували за допомогою шкали Wakitani (Yamaguchi et al., 2016) (Додаток А1).

Для кількісної оцінки динаміки процесів хондрогенезу оцінювали такі морфометричні показники: питому вагу хондроцитів, %; питому вагу фіброзної тканини, %; питому вагу хрящового матриксу, %; товщину зони індіферентного

хряща, мкм; товщину зони проліферувального хряща, мкм; товщину зони дефінітивного хряща, мкм.

2.1.2 Методика одержання мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини, використаних в експериментальному дослідженні

Виділення мезенхімальних стовбурових клітин здійснено в умовах лабораторії клітинних та тканинних культур наукового відділу клітинних та тканинних технологій Державної установи «Інститут генетичної та регенеративної медицини Національної академії медичних наук України» (м. Київ, зав. лаб. – к. мед. н., ст. наук. співроб. Кирик В. М.).

Жирова тканина була отримана під час ліпосакції. Пацієнти були проінформовані щодо проведеного втручання та надали письмові згоди. Матеріал у фізіологічному розчині був доставлений в лабораторію протягом 2 годин після операції, одразу був оброблений для виділення мезенхімальних стовбурових клітин. Для відокремлення від крові 10 мл жиру центрифугували при 800xg протягом 10 хвилин за кімнатної температури. Після цього промивали 3–5 разів фосфатним буферним розчином у співвідношенні 1:1 до повного зникнення кольору. Суміш перемішували та залишали відстоюватися протягом 3–5 хв. Для розшарування розчин відбирали знизу. До відмитої жирової тканини додавали підігрітий до 37 °C 0,1% розчин колагенази I типу на фосфатному буферному розчині. Суміш качали на шейкері протягом 1 год, потім центрифугували за кімнатної температури протягом 10 хв при 800xg, додавали 10 мл фосфатного буферного розчину, ретельно струшували протягом 10 хв, надалі знову центрифугували у вказаному режимі. Зрілі жирові клітини, які знаходились зверху, та основну частину рідини видаляли, залишаючи приблизно 1 мл осаду клітин в буфері. Отриманий осад поміщали в 10 мл живильного середовища (DMEM / F12 з 10% ембріональної телячої сироватки й антибіотиками) і центрифугували 5 хв при 800xg за кімнатної температури. Отриманий осад ресуспендували в 20 мл ростового середовища й розсіювали по 5 мл в 4 культуральних флакони з площею поверхні для росту клітин 25 см². Через 24 год змінювали живильне середовище,

видаляючи неадгезовані клітини, надалі заміну середовища проводили щодня 3 дні.

Досягнувши 70–80% конфлюентності, проводили пересівання клітин отриманого нульового пасажу за допомогою суміші 0,25% розчину трипсину і 0,02% розчину Версена у співвідношенні 1:1 за стандартною методикою, а при досягненні клітинами першого пасажу такого ж ступеня конфлюентності – другого. При цьому доза клітин посіву складала 5 тис/см². Клітини 2 пасажу зафарбовували гематоксиліном та еозином для перевірки їхніх морфологічних характеристик, оскільки на цьому рівні пасажу клітини повинні мати однорідну веретеноподібну морфологію. Отримані клітини 2 пасажу перевіряли на експресію поверхневих маркерів CD73, CD90, CD105 (позитивні) та CD34 (негативні) за стандартною методикою. Перевірку здійснювали на цитофлуориметрі FACS Aria (BECTON DICKINSON, USA).

У результаті проведених досліджень було встановлено, що отримані з жирової тканини людини клітини, як за морфологією (веретеноподібна форма), так і за експресією поверхневих маркерів (більше 95% були позитивними за CD73, 90 і 105 маркерами та негативними за CD34), повністю відповідали характеристикам мезенхімальних стовбурових клітин. На рівні 2 пасажу за межами організму вони були отримані в кількості, достатній для введення тваринам під час виконання експерименту.

2.2. Дизайн клінічного дослідження

На наступному етапі було проведено клінічне дослідження щодо оцінки ефективності мезенхімальних стовбурових клітин при гострому та хронічному пошкодженні суглобового хряща.

2.2.1 Дизайн клінічного дослідження ефективності мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з жирової тканини, при внутрішньосуглобових переломах з пошкодженням хрящової тканини

Для оцінки впливу мезенхімальних стовбурових клітин при гострому

пошкодженні хрящової тканини проведено аналіз результатів лікування 48 пацієнтів з внутрішньосуглобовими переломами дистального відділу стегнової кістки. Серед обстежених хворих було сформовано 2 групи. Пацієнтам досліджуваної групи додатково під час проведення остеометалосинтезу перелому дистального відділу стегнової кістки вводили мезенхімальні стовбурові клітини, виділені з жирової тканини. Пацієнтам контрольної групи додаткової стимуляції хондрогенезу не проводили.

До досліджуваної групи увійшло 19 (39,58%) пацієнтів, зокрема 6 (31,58%) чоловіків та 13 (68,42%) жінок, які лікувалися в клініці «General Hospital» (м. Баку, Азербайджан). Середній вік хворих досліджуваної групи становив $62,89 \pm 17,89$ років. Серед обстежених більшість пацієнтів – 7 (36,84%) – похилого віку (60–74 років), 6 (31,58%) – старечого (75–90 років), 3 (15,79%) пацієнтів молодого віку (18–44 років) та 3 (15,79%) – середнього (45–59 років). Вік оцінювали відповідно до класифікації віку ВООЗ.

Додатково оцінювали тип внутрішньосуглобового перелому дистального відділу стегнової кістки згідно з класифікацією АО (Müller, 1987).

До неповних внутрішньосуглобових типів перелому (Тип В) зараховували (рис. 2.1 а–в):

В.1 – неповний внутрішньосуглобовий перелом латерального виростка, сагітальний:

В1.1 – простий, через вирізку;

В1.2 – простий, через навантажувану поверхню;

В1.3 – уламковий.

В.2 – неповний внутрішньосуглобовий перелом медіального виростка, сагітальний:

В2.1 – простий, через вирізку;

В2.2 – простий, через навантажувану поверхню;

В2.3 – уламковий.

В.3 – неповний внутрішньосуглобовий перелом, фронтальний:

В3.1 – перелом передньої, зовнішньої і латеральної частини виростка;

В3.2 – перелом задньої частини одного виростка + деталізація;

В3.3 – перелом задньої частини обох виростків.

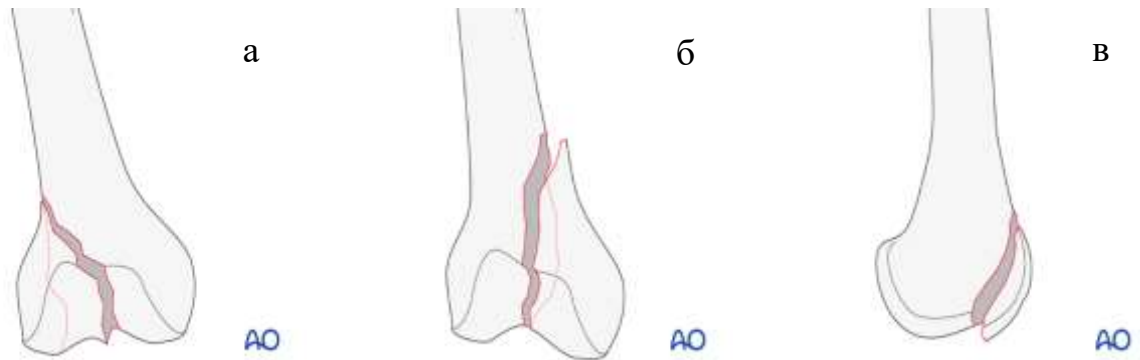


Рис. 2.1. Схематичне зображення неповних внутрішньосуглобових переломів дистального відділу стегнової кістки, де а) тип В.1; б) тип В.2; в) тип В.3 (Gebhard, Kregor & Oliver, 2008).

До повних внутрішньосуглобових типів перелому (Тип С) відносили (рис. 2.2 а–в):

С.1 – повний внутрішньосуглобовий перелом, суглобовий простий, метафізарний простий:

С1.1 – Т- чи Y-подібний з незначним зміщенням;

С1.2 – Т- чи Y-подібний з вираженим зміщенням;

С1.3 – Т-подібний метафізарний.

С.2 – повний внутрішньосуглобовий перелом, суглобовий простий, метафізарний уламковий:

С2.1 – інтактний клин + деталізація;

С2.2 – фрагментований клин + деталізація;

С2.3 – складний.

С.3 – повний внутрішньосуглобовий, суглобовий уламковий:

С3.1 – метафізарний простий;

С3.2 – метафізарний уламковий;

С3.3 – метафізарно-діафізарний уламковий.

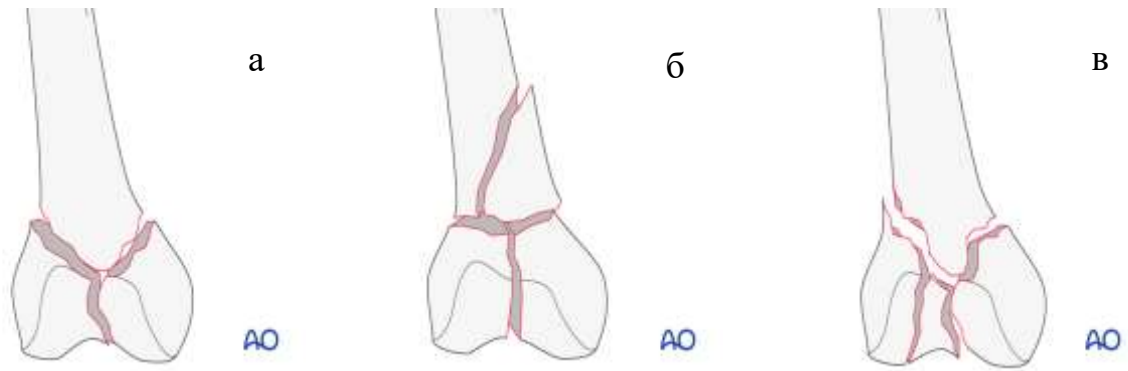


Рис. 2.2. Схематичне зображення повних внутрішньосуглобових переломів дистального відділу стегнової кістки, де а) тип С.1; б) тип С.2; в) тип С.3 (Gebhard, Kregor & Oliver, 2008).

У більшості – 12 (63,16%) – пацієнтів групи зафіксовано неповні внутрішньосуглобові типи переломів (тип В), у решти 7 (36,84%) хворих – повні внутрішньосуглобові типи (тип С).

До складу контрольної групи увійшло 29 (60,42%) хворих, які проходили стаціонарне лікування в травматологічному відділенні КНП «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги». Обстежено 14 (48,28%) чоловіків та 15 (51,72%) жінок. Середній вік пацієнтів групи становив $66,03 \pm 17,95$ років. Серед обстежених 4 (13,79%) особи молодого віку, 3 (10,35%) – середнього, 10 (34,48%) пацієнтів похилого віку та 12 (41,38%) – старечого.

Аналізуючи тип пошкодження у 18 (62,07%) хворих групи спостерігали неповні внутрішньосуглобові типи переломів (тип В) дистального відділу стегнової кістки, в 11 (37,93%) пацієнтів – повні внутрішньосуглобові типи переломів (тип С).

Для ефективного порівняльного аналізу результатів лікування пацієнтів досліджуваної групи та групи контролю було перевірено їх однорідність за визначеними параметрами. Так, однорідність досліджуваної та контрольної груп підтверджена відсутністю статистично значущої різниці за статтю ($p=0,26$) та середніми значенням віку ($p=0,48$) (табл. 2.1). Не встановлено достовірної відмінності серед пацієнтів досліджуваної та контрольної груп за частотою окремих вікових груп: молодого ($p=0,86$), середнього ($p=0,59$), похилого ($p=0,85$)

та старечого ($p=0,77$) віку.

Таблиця 2.1

Характеристика обстежених хворих із внутрішньосуглобовими переломами дистального відділу стегнової кістки за віком та статтю

Ознака	Групи пацієнтів		p
	досліджувана	контрольна	
Вік			
Молодий	3 (15,79%)	4 (13,79%)	0,86
Середній	3 (15,79%)	3 (10,35%)	0,59
Похилий	7 (36,84%)	10 (34,48%)	0,85
Старечий	6 (31,58%)	12 (41,38%)	0,77
Середній вік, років	62,89±17,89	66,03±17,95	0,48
Стать			
Чоловіки	6 (31,58%)	14 (48,28%)	0,26
Жінки	13 (68,42%)	15 (51,72%)	0,26

Аналізуючи частоту визначених типів внутрішньосуглобового пошкодження, статистично значущої відмінності у групах не встановлено ($p=0,95$) (табл. 2.2). Додатково однорідність сформованих груп підтверджена відсутністю достовірної різниці показників середнього періоду спостереження, який у пацієнтів досліджуваної групи становив $26,16\pm 14,18$ міс. та $26,44\pm 20,59$ міс. у пацієнтів групи контролю ($p=0,67$).

Усі пацієнти обстежені з використанням сучасних методів діагностики. Тип внутрішньосуглобового перелому дистального відділу стегнової кістки оцінювали на основі даних рентгенографії та КТ колінного суглоба. Стан відновлення суглобового хряща встановлювали за допомогою даних МРТ.

Крім того, у віддаленому періоді оцінювали функціональний стан колінного суглоба з використанням шкали KOOS (Додаток А2). Шкала KOOS містить 42 запитання, які об'єднані в 5 категорій: 1) симптоми; 2) біль;

3) функція, повсякденне життя; 4) функція, спорт та активний відпочинок; 5) якість життя. Відповідь на кожне запитання оцінюється в діапазоні від 0 до 4 балів (табл. 2.3).

Таблиця 2.2

Характеристика обстежених з урахуванням типу внутрішньосуглобового перелому дистального відділу стегнової кістки та періоду спостереження

Ознака	Групи пацієнтів		р
	досліджувана	контрольна	
Тип перелому			
Тип В	12 (63,16%)	18 (62,07%)	0,95
Тип С	7 (36,84%)	11 (37,93%)	0,95
Період спостереження, міс.	26,16±14,18	26,44±20,59	0,67

Таблиця 2.3

Оцінка варіантів відповідей шкали KOOS

Характеристика	Градація відповідей				
	відсутня	легка	помірна	сильна	надмірна
Вираженість ознаки	ніколи	щомісячно	щотижня	щоденно	постійно
Частота проявів	ніколи	зрідка	інколи	часто	завжди
Бальна оцінка	0	1	2	3	4

Розрахунок за кожною з представлених категорій виконували окремо, використовуючи формули (2.1-2.5) (Абелевич, Абелевич, & Марочков, 2018).

1. Формула для розрахунку середнього показника за категорією «Симптоми»:

$$n(S) = 100 - \frac{S1 + S2 + \dots + S7}{7} * 100 \quad (2.1)$$

де $n(S)$ – середнє значення за категорією «Симптоми»; $S_1+S_2+\dots+S_7$ – сума результатів відповідей на запитання за категорією «Симптоми».

2. Формула для розрахунку середнього показника за категорією «Біль»:

$$n(\text{бали}) = 100 - \frac{\frac{P_1 + P_2 + \dots + P_9}{9} * 100}{4} \quad (2.2)$$

де $n(P)$ – середнє значення за категорією «Біль»; $P_1+P_2+\dots+P_9$ – сума результатів відповідей на запитання за категорією «Біль».

3. Формула для розрахунку середнього показника за категорією «Функція, повсякденне життя»:

$$n(A) = 100 - \frac{\frac{A_1 + A_2 + \dots + A_{17}}{17} * 100}{4} \quad (2.3)$$

де $n(A)$ – середнє значення за категорією «Функція, повсякденне життя»; $A_1+A_2+\dots+A_{17}$ – сума результатів відповідей на відповідні запитання за категорією «Функція, повсякденне життя».

4. Формула для розрахунку середнього показника за категорією «Функція, спорт та активний відпочинок»:

$$n(SP) = 100 - \frac{\frac{SP_1 + SP_2 + \dots + SP_5}{5} * 100}{4} \quad (2.4)$$

де $n(SP)$ – середнє значення за категорією «Функція, спорт та активний відпочинок»; $SP_1+SP_2+\dots+SP_5$ – сума результатів відповідей на запитання за категорією «Функція, спорт та активний відпочинок».

5. Формула для розрахунку середнього показника за категорією «Якість життя»:

$$n(Q) = 100 - \frac{\frac{Q1 + Q2 + \dots + Q4}{4} * 100}{4} \quad (2.5)$$

де $n(Q)$ – середнє значення за категорією «Якість життя»; $Q1+Q2+\dots+Q4$ – сума результатів відповідей на запитання за категорією «Якість життя».

Відповідно за кожною з наведених категорій отриманий результат знаходиться в діапазоні значень від 0 до 100 балів, де 0 балів свідчить про надзвичайно серйозні ураження колінних суглобів, а 100 балів – про відсутність будь-яких проблем, пов'язаних з функцією колінних суглобів.

Згідно з проведеними розрахунками сумарний результат менше 50 балів оцінювали як незадовільний, 50–58 балів – задовільний, 59–79 балів – хороший, 80 балів і вище – відмінний.

2.2.2 Дизайн клінічного дослідження ефективності мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з жирової тканини, при дегенеративно-дистрофічному ураженні хрящової тканини

Вплив мезенхімальних стовбурових клітин на репаративний хондрогенез в умовах хронічного пошкодження хрящової тканини оцінювали у пацієнтів з дегенеративно-дистрофічними ураженнями колінного суглоба. До групи увійшло 15 пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба, зокрема 9 (60,0%) чоловіків та 6 (40,0%) жінок, які перебували на лікуванні в травматологічному відділенні клініки «General Hospital» (м. Баку, Азербайджан). Середній вік обстежених становив $51,41 \pm 12,61$ років. Переважну більшість – 8 (53,33%) становили особи середнього віку (45–59 років), 4 (26,67%) – похилого (60–74 роки) та 3 (20,00%) – молодого (18–44 роки).

У більшості – 13 (86,67%) – хворих процес мав односторонній характер, у 2 (13,33%) – двосторонній. Загалом проаналізовано результати обстеження 17 колінних суглобів.

Стадію остеоартрозу колінного суглоба оцінювали відповідно до класифікації Kellgren-Lawrence (1957 року, зі змінами 1982 року) (Бур'янов, Омельченко & Соболевський, 2015), за якою розрізняють 5 стадій дегенеративно-дистрофічного ураження: 0 або без рентгенологічних проявів; I – сумнівна; II – з мінімальними; III – з помірними; IV – з вираженими рентгенологічними проявами (табл. 2.4).

Гонартроз II стадії зафіксовано в 11 (64,71%) обстежених пацієнтів, у решти 6 (35,29%) – III стадію.

Усі хворі групи проліковані шляхом внутрішньосуглобового введення мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини. Лікування проведено на основі принципу добровільної інформованої згоди пацієнта. Мезенхімальні стовбурові клітини отримували з жирової тканини, використовуючи систему LipoGems® згідно з рекомендованою методикою.

Таблиця 2.4

Рентгенологічні критерії стадій остеоартрозу за J. H. Kellgren і J. S. Lawrence

Стадія	Тяжкість	Характеристика рентгенологічних змін
0	не визначається	відсутність змін на рентгенограмі;
I	сумнівна	мінімальне звуження суглобової щілини; мінімальні остеофіти; загострення суглобових поверхонь;
II	мінімальна	збільшення звуження суглобового простору й розмірів остеофітів порівняно з такими в I стадії;
III	помірна	множинні остеофіти середніх розмірів; помірне звуження суглобового простору; можливі склероз і деформація остеофітів;
IV	тяжка	великі остеофіти; значне звуження суглобового простору; виражений склероз субхондріальної кістки.

До початку проведеного лікування у пацієнтів оцінювали стан колінних суглобів за допомогою об'єктивного обстеження та на основі результатів додаткових методів діагностики. Пацієнтам проводили рентгенографічне дослідження колінного суглоба для визначення стадії дегенеративно-дистрофічного процесу, МРТ для комплексної оцінки стану зв'язок, сухожилків, суглобових сумок колінного суглоба, кісткових структур, суглобового хряща, його цілісності й товщини. Суб'єктивні дані щодо функціонального стану ураженого суглоба одержували з використанням шкали KOOS. Для оцінки ефективності проведеної терапії всім пацієнтам досліджуваної групи через 12 місяців від моменту внутрішньосуглобового введення мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, були проведені ідентичні дослідження. Надалі було оцінено динамічні зміни встановлених показників.

2.2.3 Методика виділення мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини з використанням системи Lipogems®

Для отримання мікрофрагментованої жирової тканини з інтактною стромальною судинною фракцією та мезенхімальних стовбурових клітин з високою регенеративною здатністю використовували технологію Lipogems® (Lipogems International SpA, Italy), яка є достатньо простою у виконанні. Процедура одержання мезенхімальних стовбурових клітин виконується одноетапно за допомогою одноразового набору для ліпоаспірації, обробки та ін'єкції очищеної жирової тканини. Мікрофрагменти жирової тканини одержують винятково механічним шляхом без додаткового застосування ферментів. Забір жирової тканини виконують вакуумним шприцом. Ліпоаспірацію здійснюють під місцевим знеболенням, попередньо виконавши локальну інфільтрацію фізіологічним розчином та адреналіном. Загальне знеболення не рекомендоване [146]. Отриманий ліпоаспірат промивають фізіологічним розчином, а потім емульгують. Виконують відділення перицитів від дрібних кровоносних судин для їх активації. Розміри жирового кластера поступово зменшуються до 0,3–0,8 мм. В отриманому препараті перицити

утримуються в інтактній стромальній судинній фракції. Клітини стромальних васкулярних структур жирової тканини надалі виконують роль опорного каркаса, сприяють процесу загоєння, зокрема репаративному хондрогенезу.

2.3. Методи статистичного аналізу даних

Статистичний аналіз отриманого масиву даних виконано з використанням методів непараметричної статистики. Для оцінки різниці між двома вибірками за кількісними показниками було застосовано U-критерій Манна-Уїтні. Визначення взаємозв'язку між двома змінними проводили за допомогою коефіцієнту рангової кореляції τ -Кендалла. Ймовірність безпомилкового прогнозу встановлювали на рівні $p < 0,05$. Розрахунки отриманих показників було здійснено з використанням прикладних програм Microsoft Excel 2019 та StatSoft STATISTICA 10.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ РЕПАРАТИВНОГО ХОНДРОГЕНЕЗУ ПІД ВПЛИВОМ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН, ВИДІЛЕНИХ З ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ, В МОДЕЛІ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ ХРЯЦОВОЇ ТКАНИНИ

3.1 Морфологічна характеристика репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини в моделі гострого пошкодження хрящової тканини

На 7 добу дослідження при мікроскопії регенерату хряща стегнової кістки щурів експериментальної групи під впливом мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини визначались залишки пошкодженого гіалінового хряща з нерівною поверхнею (рис. 3.1). На межі із зоною пошкодження спостерігалися ділянки некрозу й деструкції. Основу новоутвореного регенерату складали елементи молодого грануляційної тканини, які вросли в зону дефекту переважно з елементів субхондральної кістки. Зональність і полярність структури хондроїдоподібної тканини не прослідковувалася. Гетерогенні хондроцити були розташовані хаотично, зафіксовано зменшення частки основної речовини тканини. Щільність розташування клітин знижена, закономірна орієнтація колагенових волокон відсутня. У ділянках субхондральної кістки спостерігалися хаотично розташовані численні незрілі кісткові балки неоднакової форми та розмірів. З'єднання кісткової й хрящової тканин простежувалося чітко, у невеликій кількості виявлено ділянки остеохондрального з'єднання, в яких матрикс кісткової тканини був продовженням матриксу немінералізованої хрящової. У губчастій кістковій речовині, яка становила основу кісткового регенерату, візуалізувалися кісткові пластинки переважно дугоподібної форми, які орієнтовані вздовж кісткових трабекул. Визначалися елементи незрілої кісткової тканини, сформованої шляхом енхондрального окостеніння.

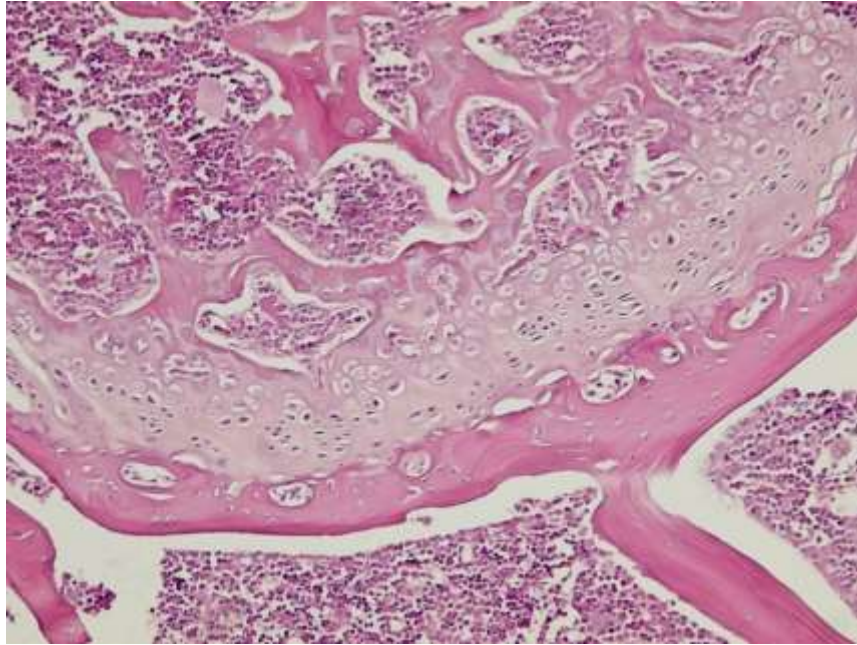


Рис. 3.1. Фотовідбиток гістопрепарату. Регенерат хряща стегнової кістки щура. Експериментальна група. 7 доба дослідження. Гематоксилін та еозин. x200.

У групі контролю до зазначеного періоду процеси заповнення дефекту протікали менш активно (рис. 3.2). У ділянках, розташованих навколо зони ушкодження, спостерігалися вогнища некрозу й виражені дегенеративно-дистрофічні зміни суглобового хряща, зокрема порушення його цілісності, якісного та кількісного складу хондроцитів. Також встановлено численні тріщини, деякі з них поширювалися на всю товщину хряща. Спостерігалася незначна кількість хондроцитів з ознаками осередкового некрозу й вакуольної дистрофії. Основу регенерату у щурів контрольної групи до 7 доби експерименту становили переважно елементи незрілої сполучної тканини. Поблизу від зони ушкодження спостерігалися залишки гіалінового хряща з нерівними контурами й порушеннями зональної будови. Колагенові пучки, що оточували розширені лакуни, мали переважно хаотичне положення. У перилакунарному матриксі зафіксовано збільшення відстані між колагеновими волокнами. У структурі субхондральної кістки виявлено елементи сполучної тканини, незрілі кісткові балки. У невеликій кількості візуалізувалися ділянки енхондрального окостеніння.

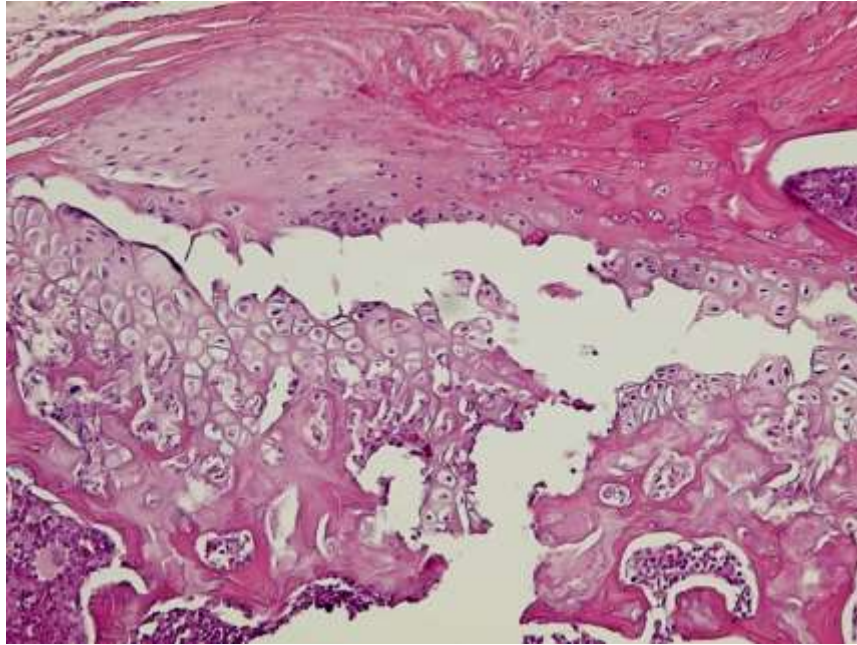


Рис. 3.2. Фотовідбиток гістопрепарату. Регенерат хряща стегнової кістки щура. Контрольна група. 7 доба дослідження. Гематоксилін та еозин. x200.

На 14 добу дослідження у тварин експериментальної групи спостерігалися ділянки активного формування регенерату (рис. 3.3). Основу регенерату становили елементи грануляційної та молоді незрілої хрящової тканини. Клітини хондроїдної тканини знаходилися на різних етапах розвитку – спостерігалися недиференційовані клітини округлої форми, хондробласти з малим ступенем диференціації й типові хондроцити в невеликій кількості. Полярність і зональність ділянки хряща залишалися порушеними, однак зона проліферації чітко переважала. Хондроцити в основному мали сплющену та клиноподібну форми, зберігали своє хаотичне розташування. Частина хондроцитів була локалізована паралельно поздовжній осі метаепіфізарної пластинки. Спостерігалися гіпертрофовані хондроцити I типу, які беруть участь в секреції матриксу. Кровоносні судини в безпосередній близькості від хряща відсутні. У цілому контакт кістки та хряща чітко простежувався, однак простежувалися й ділянки остеохондрального сполучення, де матрикс некальцифікованого хряща безпосередньо переходив у матрикс кісткової тканини. Кальцифікація хрящової тканини виражена слабо. Субхондральна зона представлена елементами губчастої кісткової тканини з невеликою кількістю зрілих мінералізованих

кісткових балок компактної структури. Простежувалися ділянки активного формування кісткової тканини шляхом енхондрального остеогенезу. Кісткові пластинки губчастої кістки орієнтовані паралельно вздовж трабекул. У міжбалкових просторах виявлено незначні ділянки грануляційної тканини з множинними судинними елементами і ретикулярними волокнами. На тлі активної проліферації хрящової тканини зберігалися й осередки її деструкції. Крім того, у зонах, які оточують дефект, спостерігалися ділянки початкової осифікації хрящової тканини. Отже, у щурів експериментальної групи під впливом мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини до вказаного періоду переважали процеси формування молодого хряща, активно відбувалися процеси енхондрального окостеніння та заміщення грануляційної тканини.

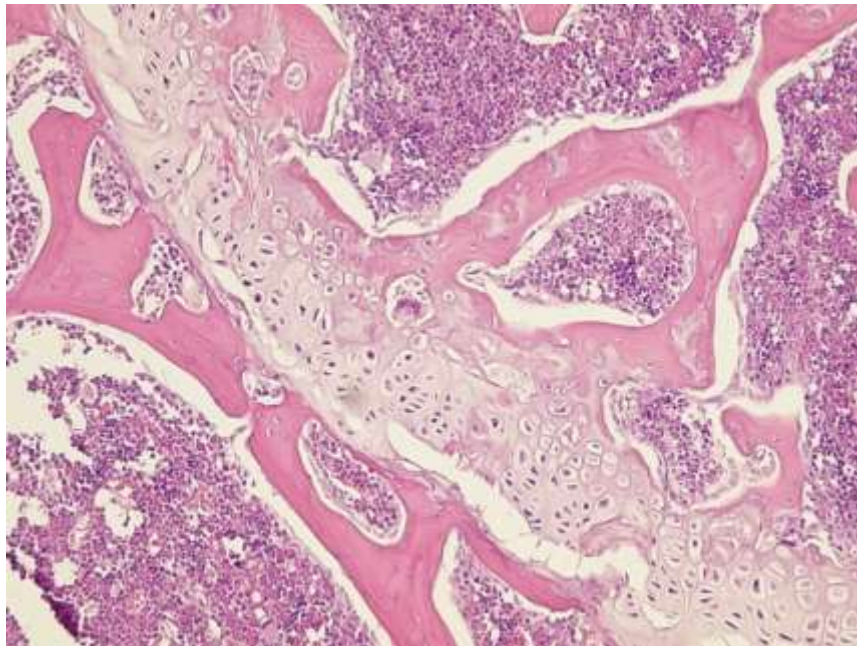


Рис. 3.3. Фотовідбиток гістопрепарату. Регенерат хряща стегнової кістки щура. Експериментальна група. 14 доба дослідження. Гематоксилін та еозин. x200.

У тварин контрольної групи на 14 добу експерименту на тлі деструктивно змінених ділянок, розташованих навколо зони дефекту, виявлено ознаки гіперплазії й проліферації хондроцитів (рис. 3.4). Основу регенерату становили елементи грануляційної та сполучної тканин. Серед ділянок незрілої

хрящоподібної тканини з малорозвиненим матриксом виявлено ділянки інвазії кровоносних судин в зону некальцифікованого хряща. Зберігалися фрагменти пошкодженого гіалінового хряща в безпосередній близькості від зони дефекту. Полярність і зональність хрящової структури відсутні. У товщі пошкодженого хряща виявлено хондроцити з ознаками вакуольної дистрофії, зафіксовано ділянки розширення лакун та дезорганізації колагенових волокон перилакунарного матриксу. Поблизу від зони ушкодження зберігалися тріщини, щілини й пустотні ділянки. Субхондральна кістка представлена переважно губчастою кістковою речовиною з множинними включеннями сполучнотканинних елементів. Кісткові пластинки слабо мінералізованої структури, розташовані хаотично.

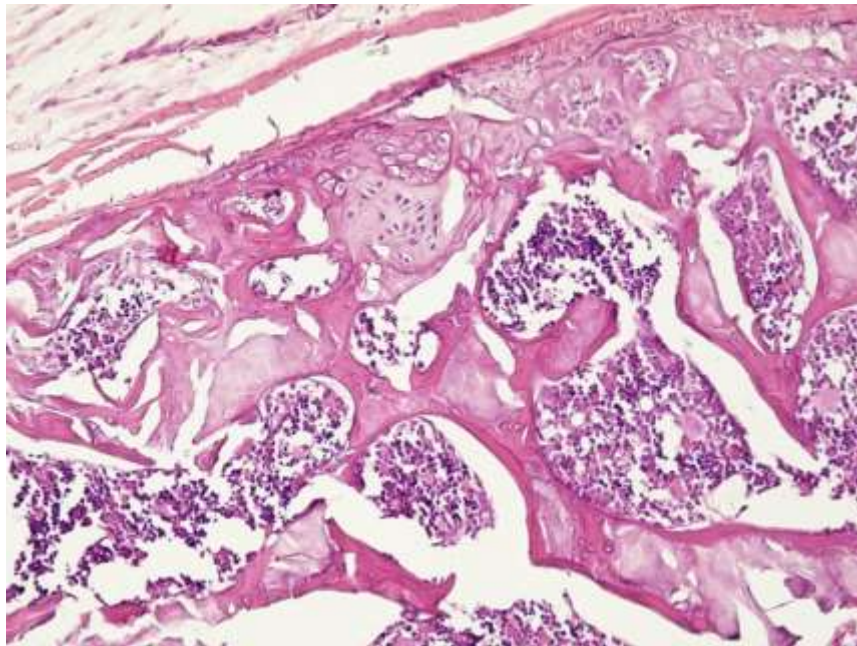


Рис. 3.4. Фотовідбиток гістопрепарату. Регенерат хряща стегнової кістки щура. Контрольна група. 14 доба дослідження. Гематоксилін та еозин. x200.

До 21 доби дослідження у щурів експериментальної групи під впливом мезенхімальних стовбурових клітин, виділених з жирової тканини, у зоні дефекту спостерігалися активні процеси хондрорепарації й хондрогенезу. Дефект був виповнений переважно хрящовою тканиною гіаліноподібного типу з множинними включеннями клітин фібробластичного ряду (рис. 3.5).

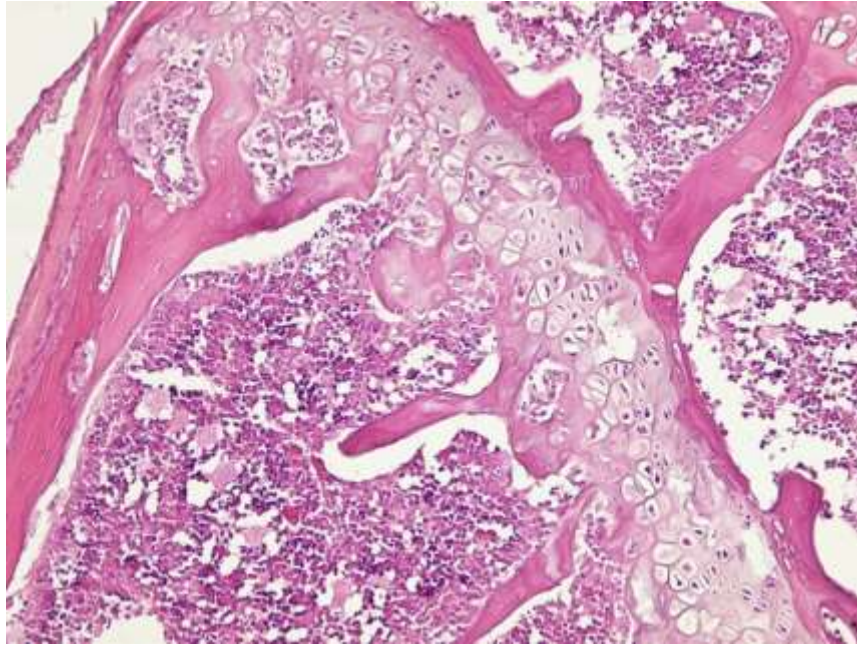


Рис. 3.5. Фотовідбиток гістопрепарату. Регенерат хряща стегнової кістки щура. Експериментальна група. 21 доба дослідження. Гематоксилін та еозин. x200.

Основу регенерату становила хондроїдна тканина зі слабо базофільним матриксом і гетерогенною популяцією хондроцитів. У більшості випадків спостерігалися ділянки хаотичного розташування хондроцитів. Виявлено фокуси з первинними ознаками полярної й зональної орієнтації клітинних структур. Хондроцити в зоні незрілого гіаліноподібного хряща мали переважно клиновидну та сплющену форми, перебували у вигляді ізогенних груп, були розташовані в основному паралельно поздовжній осі метаепіфізарної пластинки. Визначалися ділянки мезенхімоподібної тканини. Колагенові волокна новоутвореного хряща мали переважно паралельний хід пучків та були спрямовані в напрямку довгої осі кістки, частково зберігалася й хаотичне положення цих елементів. Кровоносні судини в зоні хрящової тканини відсутні. Контакт між хрящовою й кістковою тканинами простежувався чітко, виявлено множинні ділянки енхондрального окостеніння. У зоні субхондральної кістки спостерігалися активні процеси формування й перебудови кісткового регенерату, основу якого становила густа сітка кісткових балок, що перебували на різних етапах диференціювання. Визначалася велика кількість кісткових

пластинок губчастої речовини, об'єднаних в кісткові трабекули дугоподібної форми. Спостерігалися також ділянки більш зрілої кісткової тканини у вигляді компактної речовини, пластинки якої орієнтовані уздовж кісткових трабекул. Сформовані зрілі кісткові балки переважно прилягали безпосередньо до слабо вираженої зони кальцифікації гіалінового хряща. Отже, до 21 доби експерименту під впливом мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини спостерігали закриття дефекту регенератом переважно з елементів хондроїдної тканини гіаліноподібного типу. Відновлення субхондральної кістки відбувалося шляхом формування губчастої кістки і до зазначеного періоду завершене не було.

У представників контрольної групи до 21 доби дослідження порушення зонального диференціювання продовжувало зберігатися. Основа регенерату була представлена переважно сполучною тканиною з елементами хондроїдної, виявлено осередки активної проліферації хондроцитів на тлі загального зменшення кількості клітинних структур (рис. 3.6).

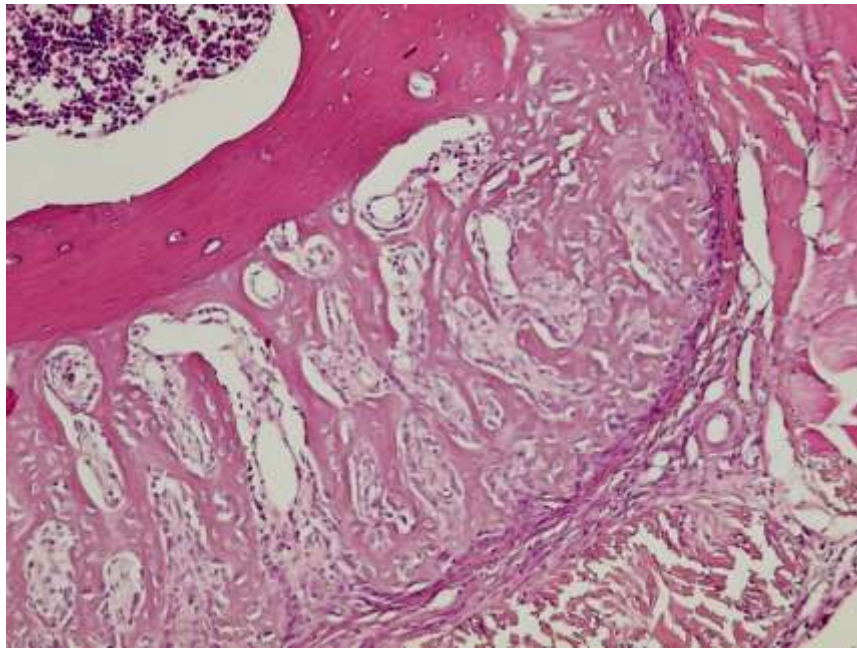


Рис. 3.6. Фотовідбиток гістопрепарату. Регенерат хряща стегнової кістки щура. Контрольна група. 21 доба дослідження. Гематоксилін та еозин. x200.

Виявлено ділянки дегенеративно-дистрофічно зміненої хрящової тканини з ознаками осередкової гіперплазії й осифікації. Колагенові волокна мали

хаотичне розташування та розволокнуену структуру. Частина пучків орієнтована до суглобової поверхні, між ними візуалізувалися ланцюжки фібробластів і судинні структури. Спостерігалися ділянки пустот і безклітинних полів. Хондроцити різного ступеня диференціації, розташовані переважно хаотично. Переважно хондроцити мали зменшені розміри й вакуолізовану цитоплазму. З боку субхондральної кістки виявлено ділянки формування незрілих кісткових балок з численними широкими лакунами.

При мікроскопії препаратів регенерату хряща стегнової кістки щурів експериментальної групи на 28 добу дослідження дефект був виповнений переважно гіаліноподібною хрящовою тканиною, більшу частину якого займав міжклітинний матрикс. Зональність хряща і його полярність визначалися чітко та відповідали структурній організації хрящової тканини (рис. 3.7). Хондроцити в зоні проліферувального хряща, яка переважала, а також у зоні зрілого хряща були розташовані ізогенними групами у вигляді колон. У зоні дозріваючого хряща визначалася велика кількість кубічних клітин. Ближче до базальної зони, яка прилягала до кістки, спостерігалися численні гіпертрофовані хондроцити. Хід колагенових волокон більшою мірою відповідав осі кістки. Однак у зоні хряща в стані спокою, навпаки, колагенові волокна були орієнтовані паралельно до балок субхондральної кістки та перпендикулярно до осі кістки. Контакт кістки й новоутвореного хряща візуалізувався нечітко, спостерігали ділянки енхондрального окостеніння. У місці контакту хряща з кісткою чітко визначалися ділянки підвищеної мінералізації хрящової тканини внаслідок проникнення гемокапілярів. У центральних ділянках хряща виявлено велику кількість клітин хондробластичного типу з великими округлими ядрами. Судинні елементи відсутні. У ділянці дефекту зафіксовано невелику кількість осередків грубоволокнистої сполучної тканини. Навколо зони дефекту спостерігалися активні остеопроліферативні процеси, виявлено ділянки енхондрального окостеніння, осередки хондрогенезу з включеннями гіаліноподібною хрящовою тканини. Субхондральна кістка представлена переважно пластинчастою кістковою тканиною. Серед кісткових пластинок

спостерігалися численні ділянки мінералізованої міжклітинної речовини, які були більш інтенсивно забарвлені гематоксиліном. Кісткові пластинки орієнтовані переважно вздовж трабекул. Пластинчаста кістка представлена в основному компактною кістковою речовиною. У зоні субхондральної кістки виявлено ділянки червоного кісткового мозку, представленого переважно елементами гранулоцитарного ряду й ретикулярними волокнами.

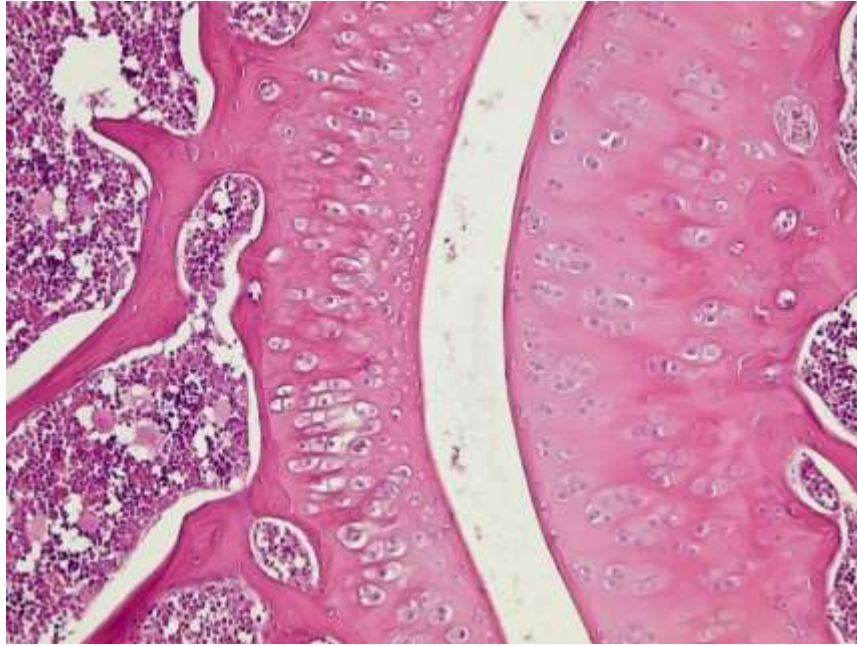


Рис. 3.7. Фотовідбиток гістопрепарату. Регенерат хряща стегнової кістки щура. Експериментальна група. 28 доба дослідження. Гематоксилін та еозин. x200.

Регенерат хряща стегнової кістки щурів контрольної групи до цього ж періоду мав характер гіаліново-фіброзного хряща з незначною кількістю елементів незрілої хондроїдної тканини (рис. 3.8). Відновлення хрящової структури до вказаного періоду не спостерігалось. Поверхня хряща нерівномірна з неглибокими заглибленнями. Переважно ділянка навколо дефекту була виповнена волокнистою хрящовою тканиною з численними дистрофічно зміненими хондроцитами та наявними порожніми лакунами. Закономірного чергування зон хряща не виявлено. Спостерігалися ознаки проліферації хондроцитів, але порівняно з експериментальною групою їхня активність

виражена слабо. У прилеглих ділянках неушкодженого гіалінового хряща зберігалися дегенеративно-дистрофічні зміни. Відзначалася значна вакуолізація цитоплазми хондроцитів, ділянки безклітинних полів та пустот. У зонах, віддалених від дефекту, прослідковувалася зональна організація хряща. Субхондральна кістка представлена переважно грубоволокнистою тканиною та незрілими кістковими балками, сформованими шляхом енхондрального окостеніння. Кісткові пластики були орієнтовані вздовж трабекул, які мали хаотичне розташування. Спостерігалися ділянки активного ангіогенезу.

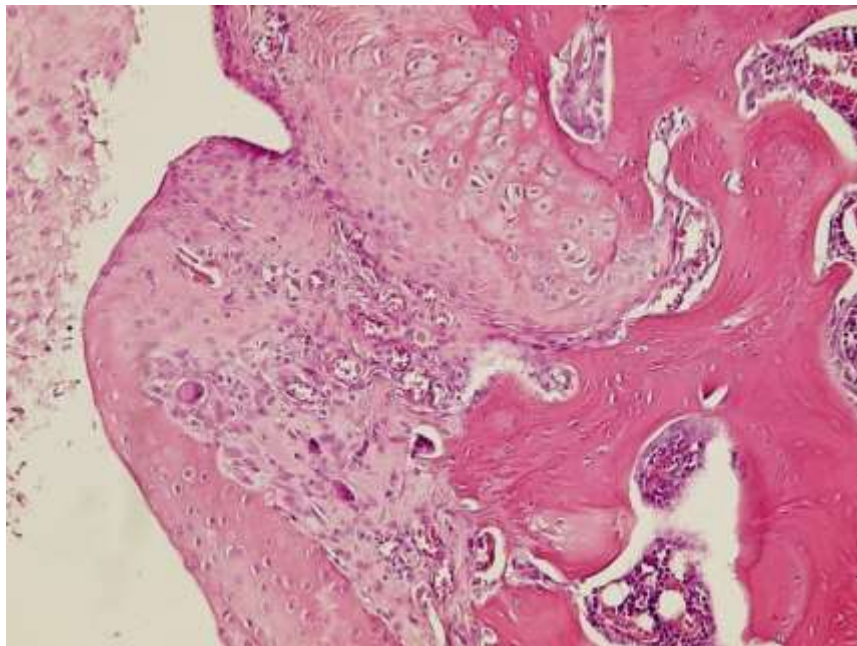


Рис. 3.8. Фотовідбиток гістопрепарату. Регенерат хряща стегнової кістки щура. Контрольна група. 28 доба дослідження. Гематоксилін та еозин. x200.

3.2 Оцінка етапів репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини в моделі гострого пошкодження хрящової тканини на основі гістологічної шкали

На 7 добу дослідження у більшості щурів експериментальної групи – 5 (55,56%) – морфологічна структура новоутвореного хряща більшою мірою відповідала будові гіаліноподібного хряща, у 4 (44,44%) хрящ мав структуру волокнистого (табл. 3.1). Серед щурів контрольної групи в 3 (42,86%) випадках

спостерігався розвиток волокнистого хряща, у більшості – 4 (57,14%) – елементи хрящової тканини не визначалися. При порівнянні показників морфологічного розвитку хрящової тканини у щурів експериментальної групи встановлено достовірно кращі результати порівняно з даними групи контролю ($p=0,005$).

Таблиця 3.1

**Кількісна гістологічна характеристика хрящового регенерату
на 7 добу експерименту**

Показники	Досліджувані групи		p
	експериментальна	контрольна	
Клітинна морфологія	1,44±0,53	2,57±0,53	0,005*
Інтенсивність забарвлення матриксу	2,11±0,60	3,00±0,00	0,004*
Рівномірність поверхні	1,67±0,50	1,86±0,69	0,62
Товщина хряща	1,0±0,50	1,14±0,69	0,65
Інтеграція хряща	1,33±0,50	1,71±0,49	0,16
Сума	7,56±1,01	10,29±0,95	0,001*

Примітка. * - встановлено достовірну відмінність показників при $p<0,05$.

У 6 (66,67%) щурів експериментальної групи встановлено помітне зменшення інтенсивності забарвлення матриксу, в 1 (11,11%) особини групи інтенсивність забарвлення зменшена незначно. Відсутність метакроматичного забарвлення встановлено в 2 (22,22%) випадках експериментальної групи і в усіх випадках групи контролю – 7 (100,0%). Порівняння показників інтенсивності забарвлення доводить їх достовірну відмінність ($p=0,004$).

При порівнянні показників рівномірності поверхні зони регенерату в більшості випадків обох груп спостерігали виражену нерівномірність поверхні, яку зафіксовано в 6 (66,67%) випадках експериментальної групи, а також у 4 (57,14%) випадках групи контролю. Помірну нерівномірність поверхні спостерігали в 3 (33,33%) випадках експериментальної групи та у 2 (28,57%)

групи контролю. Ще в 1 (14,29%) випадку контрольної групи зафіксовано ознаки значно вираженої нерівномірності поверхні. При порівнянні досліджуваних показників статистично значущої різниці в групах не встановлено ($p=0,62$).

За показниками товщини хряща у переважній більшості щурів експериментальної групи – 7 (77,78%) – та групи контролю – 4 (57,14%) – товщина новоутвореного хряща відповідала $1/3$ – $2/3$ товщини оточуючого хряща. Зменшення товщини хряща до $1/3$ відносно оточуючого спостерігали в 1 (11,11%) випадку експериментальної групи і в 2 (28,57%) випадках контрольної групи. Ще в 1 (11,11%) щура експериментальної групи та в 1 (14,29%) групи контролю встановлено значення товщини $>2/3$ відносно товщини оточуючого хряща. Статистично значущої різниці між показниками товщини хрящової тканини в досліджуваних групах не встановлено ($p=0,65$).

Хондроінтеграцію обох сторін новоутвореної тканини не реєстрували в жодному випадку двох груп. У більшості випадків експериментальної групи – 6 (66,67%) – встановлено інтеграцію хрящової тканини з однієї сторони, ще у 3 (33,33%) представників групи хондроінтеграції не спостерігали. У контрольній групі відсутність інтеграції встановлено в більшості – 5 (71,43%) випадках, ще у 2 (28,57%) зафіксовано інтеграцію новоутвореної тканини з однієї сторони. Порівняння показників інтеграції статистично значущої різниці в групах не засвідчило ($p=0,16$).

На 7 добу дослідження сумарний результат гістологічної шкали у щурів експериментальної групи складав $7,56 \pm 1,01$ бала, у щурів групи контролю – $10,29 \pm 0,95$ бала. При порівнянні отриманих результатів встановлено достовірну відмінність показників ($p=0,001$) (рис. 3.9).

Під час аналізу показників гістологічної шкали на 14 добу дослідження встановлено, що у більшості щурів експериментальної групи – 6 (66,67%) – хрящ мав гіаліноподібну структуру, у 3 (33,33%) – переважно фіброзно-хрящову (табл. 3.2). У щурів контрольної групи в більшості випадків – 6 (85,71%) – зафіксовано волокнистий хрящ, в 1 (14,29%) випадку хрящ переважно нагадував гіаліноподібний. При порівнянні морфологічних

показників у досліджуваних групах виявлено достовірну відмінність ($p=0,049$).

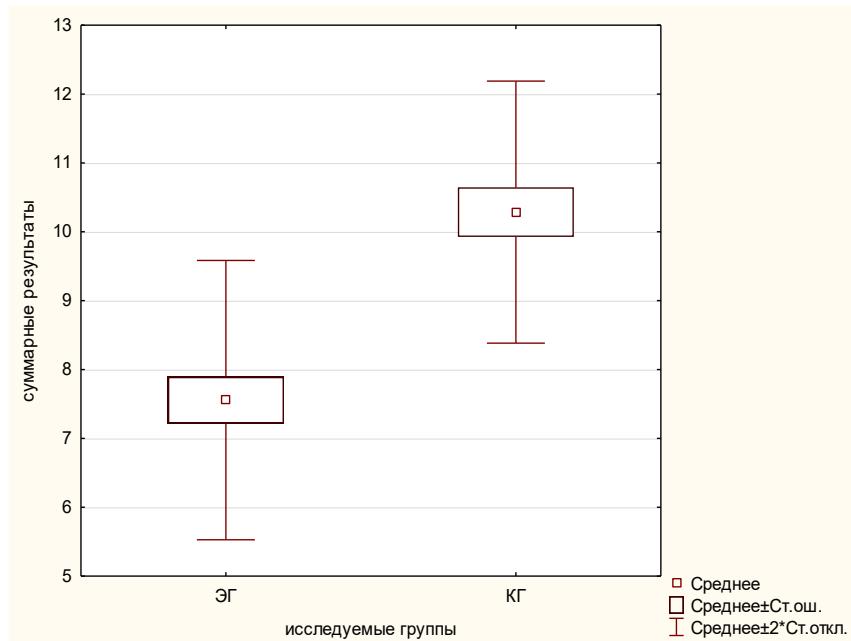


Рис. 3.9. Діаграма розмаху сумарних результатів досліджуваних груп на 7 добу експерименту.

Помітне зниження інтенсивності забарвлення матриксу встановлено в більшості особин експериментальної групи – 7 (77,78%), у решти 2 (22,22%) інтенсивність забарвлення знижена незначно. У всіх особин контрольної групи – 7 (100,0%) – встановлено відсутність забарвлення матриксу. Відмінність показників інтенсивності забарвлення матриксу в групах статистично значуща ($p=0,0003$).

Незначна нерівномірність поверхні зафіксована тільки в 1 (11,11%) випадку експериментальної групи. Помірну нерівномірність поверхні спостерігали в 6 (66,67%) щурів експериментальної групи і у 3 (42,86%) – контрольної. Виражену нерівномірність поверхні встановлено в 2 (22,22%) випадках експериментальної групи і в 3 (42,86%) групи контролю. Ознаки значно вираженої нерівномірності поверхні зафіксовано в 1 (14,28%) випадку контрольної групи. При порівнянні показників достовірної різниці не встановлено ($p=0,12$).

**Кількісна гістологічна характеристика хрящового регенерату
на 14 добу експерименту**

Показники	Досліджувані групи		p
	експериментальна	контрольна	
Клітинна морфологія	1,33±0,50	1,86±0,38	0,049*
Інтенсивність забарвлення матриксу	1,78±0,44	3,00±0,00	0,0003*
Рівномірність поверхні	1,11±0,60	1,71±0,76	0,12
Товщина хряща	0,67±0,50	1,29±0,76	0,09
Інтеграція хряща	0,67±0,50	1,43±0,54	0,02*
Сума	5,56±1,13	9,29±1,11	0,0009*

Примітка. * - встановлено достовірну відмінність показників при $p < 0,05$.

Помірну відповідність товщини новоутвореного хряща оточуючому (1/3–2/3 його товщини) зафіксовано у переважній кількості щурів експериментальної групи – 6 (66,67%), а також 3 (42,86%) контрольної. Зменшення товщини хряща до 1/3 відносно оточуючого встановлено в 3 (42,86%) випадках контрольної групи і не зафіксовано у щурів експериментальної групи. Значення товщини новоутвореного хряща $>2/3$ відносно оточуючого встановлено у 3 (33,33%) щурів експериментальної групи та в 1 (14,28%) випадку контрольної. При порівнянні показників товщини хряща статистично значущої різниці не встановлено ($p=0,09$).

Оцінюючи процеси інтеграції хряща у більшості щурів обох груп – 6 (66,67%) експериментальної групи і 4 (57,14%) контрольної, встановлено інтеграцію однієї зі сторін новоутвореної хрящової тканини. У 3 (33,33%) щурів експериментальної групи зафіксовано інтеграцію обох сторін. Відсутність хондроінтеграції встановлено у 3 (42,86%) щурів контрольної групи, в експериментальній групі аналогічних показників не спостерігали. Із високим ступенем вірогідності доведено відмінність показників у групах ($p=0,02$).

Сумарні результати до 14 доби дослідження в експериментальній групі становили $5,56 \pm 1,13$ бала та $9,29 \pm 1,11$ бала в групі контролю. Порівняння середніх сумарних показників гістологічної шкали засвідчило статистично значущу відмінність результатів ($p=0,0009$) (рис. 3.10).

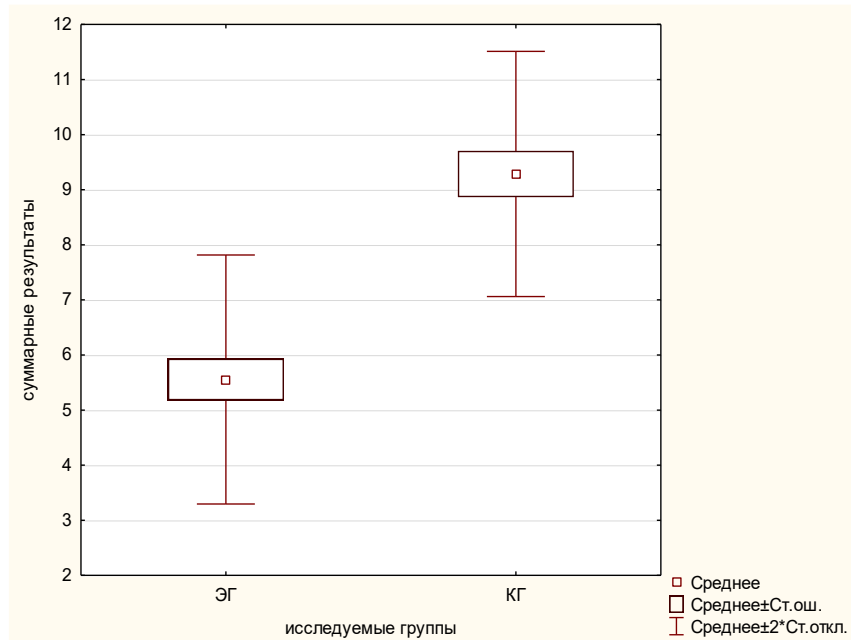


Рис. 3.10. Діаграма розмаху сумарних результатів досліджуваних груп на 14 добу експерименту.

При мікроскопії препаратів, отриманих на 21 добу дослідження, у 5 (55,56%) представників експериментальної групи хрящ мав гіаліноподібну будову, у 3 (33,33%) гіалінову, ще в 1 (11,11%) випадку зберігалися ознаки фіброзно-хрящової тканини (табл. 3.3). У контрольній групі у 3 (42,86%) щурів зафіксовано гіаліноподібну будову хряща, в інших 4 (57,14%) – волокнисту. Порівняння морфологічних показників у групах доводить наявність статистично значущої різниці ($p=0,03$).

У 4 (44,44%) щурів експериментальної групи зафіксовано незначне зниження інтенсивності забарвлення матриксу, у решти 5 (55,56%) представників групи – значне. Відсутність забарвлення матриксу спостерігали у всіх щурів контрольної групи – 7 (100,0%). Встановлено достовірну відмінність досліджуваних показників у групах ($p=0,0007$).

**Кількісна гістологічна характеристика хрящового регенерату
на 21 добу експерименту**

Показники	Досліджувані групи		p
	експериментальна	контрольна	
Клітинна морфологія	0,78±0,67	1,57±0,53	0,03*
Інтенсивність забарвлення матриксу	1,56±0,53	3,00±0,00	0,0004*
Рівномірність поверхні	0,89±0,78	1,43±0,53	0,17
Товщина хряща	0,56±0,53	1,57±0,53	0,007*
Інтеграція хряща	0,56±0,53	1,29±0,49	0,02*
Сума	4,33±0,87	8,86±0,90	0,0008*

Примітка. * - встановлено достовірну відмінність показників при $p < 0,05$.

У 3 (33,33%) щурів експериментальної групи зафіксували незначну нерівномірність поверхні, у 4 (44,45%) помірну, ще у 2 (22,22%) спостерігали виражену нерівномірність поверхні. Встановлено виражену нерівномірність поверхні також у 4 (57,14%) щурів контрольної групи, а в 3 (42,86%) особин групи – значно виражену нерівномірність. При порівнянні показників рівномірності поверхонь достовірної відмінності не встановлено ($p=0,17$).

У 5 (55,56%) особин експериментальної групи та у 3 (42,86%) контрольної встановлено відповідність товщини хряща 1/3–2/3 оточуючому. У 4 (44,44%) щурів експериментальної групи товщина новоутвореного хряща становила $>2/3$ відносно товщини оточуючого, зменшення товщини хряща $<1/3$ відносно оточуючого зафіксовано у 4 (57,14%) щурів групи контролю. Відмінність показників товщини хряща в групах статистично значуща ($p=0,007$).

Процеси інтеграції новоутвореного хряща з однієї сторони спостерігали у 5 (55,56%) особин експериментальної групи, а також у 5 (71,43%) контрольної. Інтеграцію хряща з обох сторін встановлено у 4 (44,44 %) щурів експериментальної групи, а її відсутність у 2 (28,57%) особин групи контролю.

Порівняння показників інтеграції новоутвореного хряща засвідчило достовірну відмінність між показниками експериментальної й контрольної груп ($p=0,02$).

Аналізуючи сумарні результати гістологічної шкали, зафіксовані на 21 добу експерименту, встановлено статистично значущу різницю отриманих показників ($p=0,0008$) (рис. 3.11).

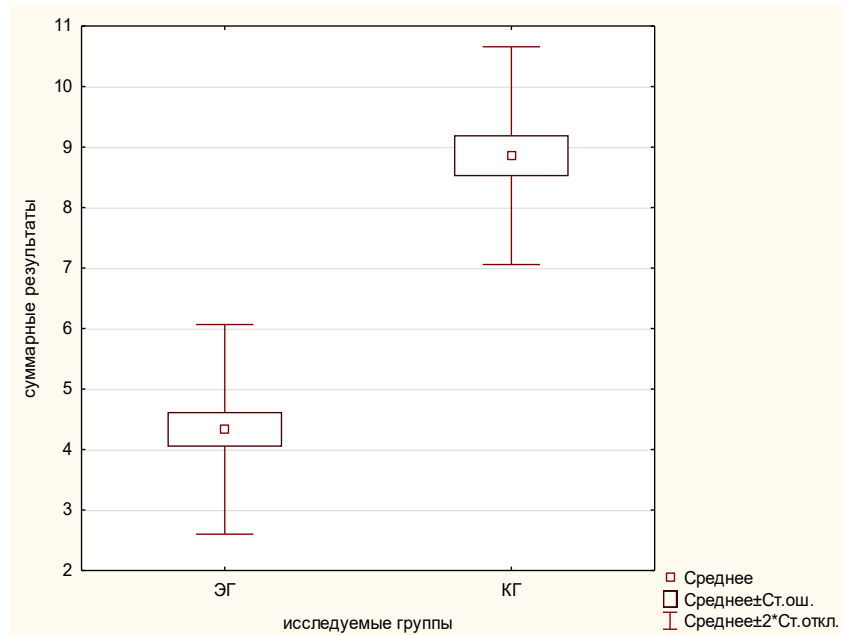


Рис. 3.11. Діаграма розмаху сумарних результатів досліджуваних груп на 21 добу експерименту.

На 28 добу дослідження у 6 (66,67%) щурів експериментальної групи хрящ мав структуру гіалінового, у 3 (11,11%) – гіаліноподібного (табл. 3.4). Переважно гіаліноподібну будову спостерігали в 4 (57,14%) щурів контрольної групи, ще у 3 (42,86%) зафіксовано наявність волокнистого хряща. Відмінність морфологічних показників статистично значуща ($p=0,004$).

Установлено достовірну відмінність показників інтенсивності забарвлення матриксу ($p=0,003$). Нормальну інтенсивність забарвлення зафіксовано в 1 (11,12%) випадку експериментальної групи, незначне її зниження в 4 (44,44%), ще в 4 (44,44%) – значне. У 5 (71,43%) випадках контрольної групи встановлено відсутність забарвлення матриксу, в інших 2 (28,57%) інтенсивність забарвлення

значно знижена.

Таблиця 3.4

**Кількісна гістологічна характеристика хрящового регенерату
на 28 добу експерименту**

Показники	Досліджувані групи		p
	експериментальна	контрольна	
Клітинна морфологія	0,33±0,5	1,43±0,53	0,004*
Інтенсивність забарвлення матриксу	1,33±0,71	2,71±0,49	0,003*
Рівномірність поверхні	0,56±0,53	1,43±0,79	0,03*
Товщина хряща	0,22±0,44	1,29±0,76	0,009*
Інтеграція хряща	0,44±0,53	1,29±0,76	0,03*
Сума	2,89±1,05	8,14±0,69	0,0007*

Примітка. * - встановлено достовірну відмінність показників при $p < 0,05$.

Незначну нерівномірність поверхні спостерігали в 4 (44,44%) щурів експериментальної групи, а також в 1 (14,29%) групи контролю. Помірна нерівномірність поверхні зафіксована в 5 (55,56%) особин експериментальної групи, у контрольній групі в 2 (28,57%). Ще в 4 (57,14%) щурів контрольної групи спостерігали виражену нерівномірність поверхні. Встановлено достовірну відмінність досліджуваних показників ($p=0,03$).

У 7 (77,78%) випадках експериментальної групи і в 1 (14,28%) контрольної товщина хряща становила $> 2/3$ відносно товщини оточуючого хряща. Відповідність товщини новоутвореного хряща $1/3-2/3$ оточуючому встановлена в 2 (22,22%) щурів експериментальної групи та в 3 (42,86%) контрольної. Значення товщини хряща $< 1/3$ відносно оточуючого зафіксовано в 3 (42,86%) щурів контрольної групи. Відмінність показників товщини хряща в групах статистично значуща ($p=0,009$).

У більшості щурів експериментальної групи – 5 (55,56%) – і в 1 (14,28%)

випадку групи контролю зафіксовано ознаки хондроінтеграції з обох сторін. Інтеграцію хряща з однієї сторони встановлено в 4 (44,44%) випадках експериментальної і в 3 (42,86%) – контрольної. Відсутність хондроінтеграції зберігалась у 3 (42,86%) щурів контрольної групи. При порівнянні показників інтеграції в групах спостерігали достовірну відмінність результатів ($p=0,03$).

Встановлено статистично значущу відмінність сумарних результатів у досліджуваних групах ($p=0,0007$) (рис. 3.12).

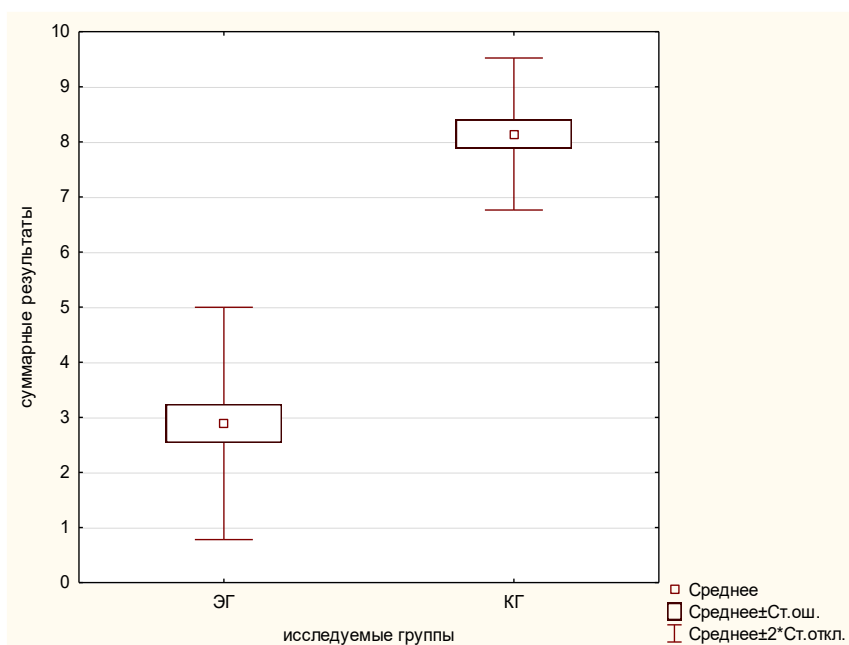


Рис. 3.12. Діаграма розмаху сумарних результатів досліджуваних груп на 28 добу експерименту.

У результаті побудови та на основі аналізу інтервальних динамічних рядів у щурів експериментальної й контрольної груп встановлено достовірне зниження сумарних показників гістологічної шкали протягом дослідження, що свідчить про позитивний тренд у розвитку хрящової тканини (табл. 3.5).

В експериментальній групі встановлено стрімке зниження показників гістологічної шкали в 2,62 раза порівняно з вихідними даними (рис. 3.13).

При порівнянні показників періоду спостереження і сумарних результатів шкали встановлено наявність зворотного сильного кореляційного зв'язку ($\tau=-0,79$, $p<0,0001$), що свідчить про достовірне зниження сумарних результатів

гістологічної шкали у щурів експериментальної групи протягом дослідження.

Таблиця 3.5

Динаміка змін сумарних показників гістологічної шкали

Досліджувані групи	Період спостереження				p
	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба	
експериментальна	7,56±1,01	5,56±1,13	4,33±0,87	2,89±1,05	<0,0001*
контрольна	10,29±0,95	9,29±1,11	8,86±0,90	8,14±0,69	0,007*

Примітка. * - встановлено достовірну відмінність показників при $p < 0,05$.

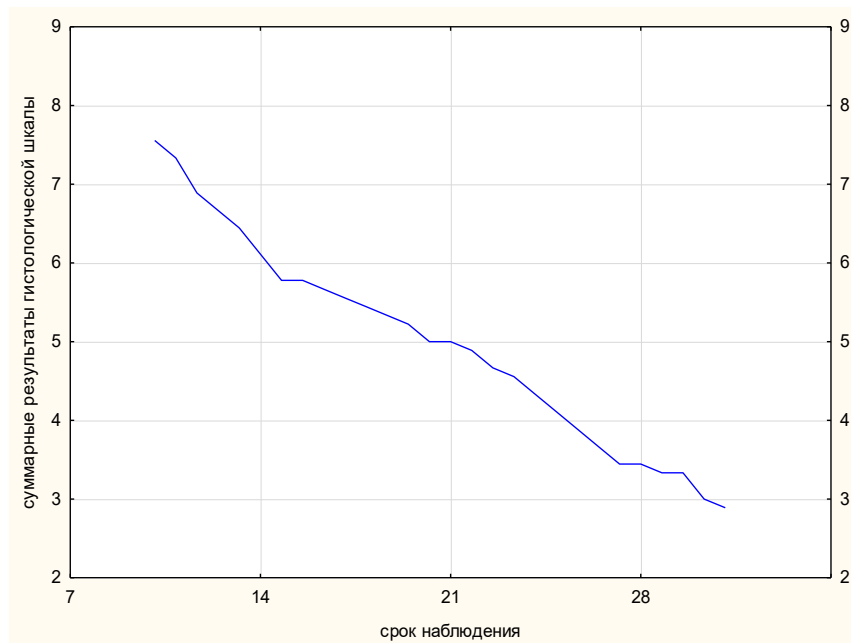


Рис. 3.13. Динаміка змін сумарних показників гістологічної шкали щурів експериментальної групи протягом дослідження.

У контрольній групі виявлено зниження показників гістологічної шкали в 1,26 раза відносно вихідних даних (рис. 3.14). Встановлено наявність зворотного кореляційного зв'язку середньої сили ($\tau = -0,57$, $p < 0,0001$) між періодом дослідження і сумарними результатами гістологічної шкали, що вказує на достовірне зниження сумарних результатів зі збільшенням періоду дослідження.

Сумарні показники гістологічної шкали щурів експериментальної групи

відносно контрольної до 28 доби були нижчими на 64,50%.

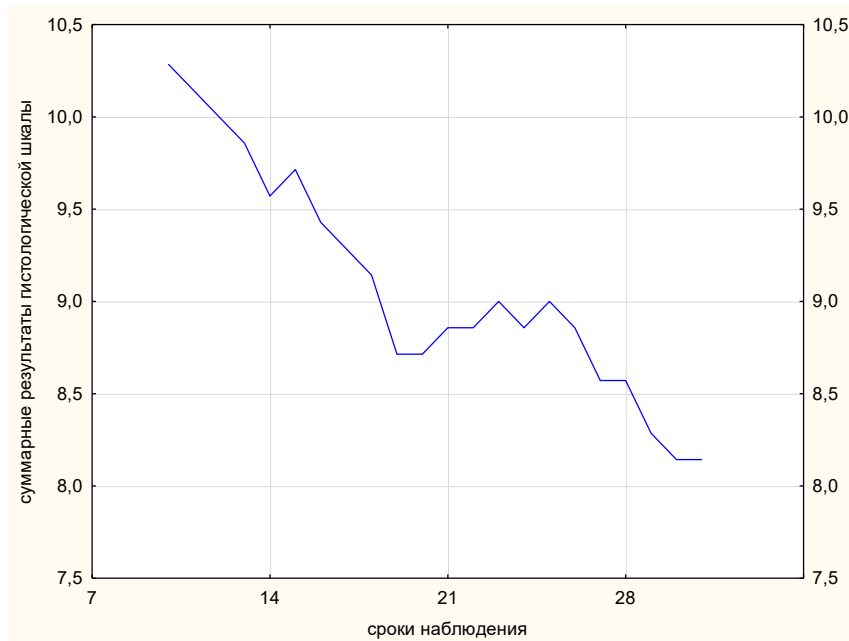


Рис. 3.14. Динаміка змін сумарних показників гістологічної шкали щурів контрольної групи протягом дослідження.

Таким чином, на основі гістологічної шкали у щурів експериментальної групи встановлено достовірно кращі показники кількісної оцінки й динамічних процесів репаративного хондрогенезу порівняно з аналогічними показниками групи контролю.

3.3 Оцінка етапів репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини в моделі гострого пошкодження хрящової тканини на основі морфометричних показників

На 7 добу експерименту питома вага хондроцитів у щурів експериментальної групи складала $10,67 \pm 3,54\%$, у тварин групи контролю – $3,71 \pm 2,29\%$, різниця між показниками статистично значуща ($p=0,002$) (табл. 3.6). Показники питомої ваги фіброзної тканини у групах достовірно не відрізнялися ($p=0,27$), хоча показники групи контролю порівняно з показниками експериментальної групи були вищими ($48,86 \pm 11,68\%$ проти $41,89 \pm 9,76\%$).

Показники питомої ваги хрящового матриксу в щурів експериментальної групи склали $45,11 \pm 9,35\%$, а в групі контролю – $34,29 \pm 16,03\%$, достовірної відмінності між значеннями не встановлено ($p=0,08$).

Таблиця 3.6

**Морфометричні показники репаративного хондрогенезу
на 7 добу експерименту**

Морфометричні показники	Досліджувані групи		p
	експериментальна	контрольна	
Питома вага хондроцитів, %	$10,67 \pm 3,54$	$3,71 \pm 2,29$	0,002*
Питома вага фіброзної тканини, %	$41,89 \pm 9,76$	$48,86 \pm 11,68$	0,27
Питома вага хрящового матриксу, %	$45,11 \pm 9,35$	$34,29 \pm 16,03$	0,08
Товщина індиферентного хряща, мкм	$15,33 \pm 2,83$	$10,71 \pm 2,14$	0,004*
Товщина проліферувального хряща, мкм	$77,78 \pm 3,27$	$54,71 \pm 4,96$	0,001*
Товщина дефінітивного хряща, мкм	$38,56 \pm 3,84$	$22,57 \pm 2,88$	0,001*

Примітка. * - встановлено достовірну відмінність показників при $p < 0,05$.

У щурів обох груп найбільше вираженою була зона проліферувального хряща, товщина якої в експериментальній групі складала $77,78 \pm 3,27$ мкм та $54,71 \pm 4,96$ мкм в групі контролю, різниця між показниками статистично значуща ($p=0,001$). В експериментальній групі показники товщини індиферентного хряща – $15,33 \pm 2,83$ мкм і дефінітивного хряща – $38,56 \pm 3,84$ мкм превалювали порівняно зі значеннями аналогічних показників групи контролю, де товщина зони індиферентного хряща складала $10,71 \pm 2,14$ мкм, а дефінітивного – $22,57 \pm 2,88$ мкм. При порівнянні досліджуваних даних в групах встановлені достовірні відмінності, як в показниках товщини зони індиферентного хряща ($p=0,004$), так і дефінітивного ($p=0,001$).

Аналізуючи морфометричні показники, отримані на 14 добу експерименту,

встановлено, що питома вага хондроцитів у щурів експериментальної групи – $12,33 \pm 1,87\%$ достовірно перевищувала аналогічні показники, визначені в групі контролю – $5,14 \pm 1,86\%$ ($p=0,001$) (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

**Морфометричні показники репаративного хондрогенезу
на 14 добу експерименту**

Морфометричні показники	Досліджувані групи		p
	експериментальна	контрольна	
Питома вага хондроцитів, %	$12,33 \pm 1,87$	$5,14 \pm 1,86$	0,001*
Питома вага фіброзної тканини, %	$38,89 \pm 2,71$	$54,29 \pm 12,84$	0,02*
Питома вага хрящового матриксу, %	$49,56 \pm 10,67$	$34,71 \pm 15,78$	0,04*
Товщина індіферентного хряща, мкм	$16,22 \pm 2,64$	$11,86 \pm 1,77$	0,004*
Товщина проліферувального хряща, мкм	$74,22 \pm 1,72$	$56,43 \pm 4,86$	0,001*
Товщина дефінітивного хряща, мкм	$40,78 \pm 3,53$	$24,86 \pm 2,04$	0,001*

Примітка. * - встановлено достовірну відмінність показників при $p < 0,05$.

На противагу цьому, значення питомої ваги фіброзної тканини були достовірно вищими в групі контролю – $54,29 \pm 12,84\%$ порівняно з показниками експериментальної групи – $38,89 \pm 2,71\%$ ($p=0,02$). Встановлено достовірну відмінність показників питомої ваги хрящового матриксу, яка в експериментальній групі складала $49,56 \pm 10,67\%$ та $34,71 \pm 15,78\%$ в групі контролю ($p=0,04$). В експериментальній групі показники товщини зони індіферентного хряща становили $16,22 \pm 2,64$ мкм, проліферувального – $74,22 \pm 1,72$ мкм і дефінітивного – $40,78 \pm 3,53$ мкм та значно перевищували аналогічні показники, визначені в контрольній групі – $11,86 \pm 1,77$ мкм, $56,43 \pm 4,86$ мкм і $24,86 \pm 2,04$ мкм відповідно ($p < 0,05$).

Морфометричні показники, встановлені на 21 добу експерименту, наведені в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

**Морфометричні показники репаративного хондрогенезу
на 21 добу експерименту**

Морфометричні показники	Досліджувані групи		р
	експериментальна	контрольна	
Питома вага хондроцитів, %	14,11±4,20	6,29±1,50	0,001*
Питома вага фіброзної тканини, %	30,67±13,62	57,86±9,46	0,003*
Питома вага хрящового матриксу, %	55,22±11,49	35,86±10,45	0,01*
Товщина індіферентного хряща, мкм	18,11±3,22	12,29±1,50	0,001*
Товщина проліферувального хряща, мкм	74,33±1,80	57,14±3,39	0,0009*
Товщина дефінітивного хряща, мкм	44,11±1,83	26,57±2,88	0,001*

Примітка. * - встановлено достовірну відмінність показників при $p < 0,05$.

На 21 добу дослідження в експериментальній групі показники питомої ваги хондроцитів – 14,11±4,20% і хрящового матриксу – 55,22±11,49% – достовірно перевищували показники контрольної групи – 6,29±1,50% і 35,86±10,45% відповідно ($p < 0,05$). У контрольній групі встановлено вищі показники питомої ваги фіброзної тканини, яка складала 57,86±9,46% і 30,67±13,62% в експериментальній групі, відмінність між показниками статистично значуща ($p = 0,003$). Зона проліферувального хряща була найбільш вираженою в обох групах. В експериментальній групі товщина зони проліферувального хряща становила 74,33±1,80 мкм, в контрольній групі – 57,14±3,39 мкм, між показниками встановлено статистично значущу відмінність ($p = 0,0009$). Зони

індиферентного й дефінітивного хряща також достовірно більш виражені в експериментальній групі ($18,11 \pm 3,22$ мкм і $44,11 \pm 1,83$ мкм відповідно), порівняно з показниками контрольної ($12,29 \pm 1,50$ мкм і $26,57 \pm 2,88$ мкм відповідно) ($p < 0,05$).

В експериментальній групі до 28 доби дослідження показники питомої ваги хондроцитів склали $16,33 \pm 3,61\%$ та $7,14 \pm 0,69\%$ в групі контролю, при порівнянні показників встановлено достовірну відмінність ($p = 0,0009$) (табл. 3.9). Показники питомої ваги фіброзної тканини в контрольній групі становили $55,43 \pm 13,14\%$ та значно перевищували показники експериментальної групи – $21,67 \pm 8,97\%$ ($p = 0,002$), на противагу цьому, в експериментальній групі – $61,56 \pm 9,99\%$ встановлено достовірно вищі значення питомої ваги хрящового матриксу, порівняно з показниками групи контролю – $37,43 \pm 13,04\%$ ($p = 0,003$).

Таблиця 3.9

**Морфометричні показники репаративного хондрогенезу
на 28 добу експерименту**

Морфометричні показники	Досліджувані групи		p
	експериментальна	контрольна	
Питома вага хондроцитів, %	$16,33 \pm 3,61$	$7,14 \pm 0,69$	0,0009*
Питома вага фіброзної тканини, %	$21,67 \pm 8,97$	$55,43 \pm 13,14$	0,002*
Питома вага хрящового матриксу, %	$61,56 \pm 9,99$	$37,43 \pm 13,04$	0,003*
Товщина індиферентного хряща, мкм	$19,56 \pm 3,50$	$13,14 \pm 0,90$	0,001*
Товщина проліферувального хряща, мкм	$78,89 \pm 2,42$	$59,14 \pm 2,27$	0,001*
Товщина дефінітивного хряща, мкм	$46,22 \pm 1,72$	$29,14 \pm 2,48$	0,001*

Примітка. * - встановлено достовірну відмінність показників при $p < 0,05$.

Товщина зони індиферентного хряща в експериментальній групі склала $19,56 \pm 3,50$ мкм, в групі контролю – $13,14 \pm 0,90$ мкм, показники відрізняються достовірно ($p=0,001$). Товщина зони проліферувального хряща в експериментальній групі – $78,89 \pm 2,42$ мкм також достовірно перевищувала показники контрольної групи – $59,14 \pm 2,27$ мкм ($p=0,001$). Зона дефінітивного хряща в експериментальній групі складала $46,22 \pm 1,72$ мкм і $29,14 \pm 2,48$ мкм в контрольній групі. При порівнянні показників товщини зони дефінітивного хряща встановлено достовірну відмінність у групах ($p=0,001$).

Аналізуючи побудовані інтервальні динамічні ряди в щурів експериментальної групи протягом дослідження встановлено збільшення показників питомої ваги хондроцитів в 1,53 раза, питомої ваги хрящового матриксу – в 1,36 раза (табл. 3.10). На противагу цьому, значення питомої ваги фіброзної тканини знизилась в 1,93 раза. Отже, під впливом мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини встановлено позитивну тенденцію у формуванні хрящової тканини та негативну у формуванні фіброзної. При порівнянні морфометричних показників питомої ваги хондроцитів ($p=0,006$), питомої ваги фіброзної тканини ($p=0,003$) і питомої ваги хрящового матриксу ($p=0,02$), отриманих протягом експерименту, зафіксовано достовірну їх відмінність. Аналізуючи показники питомої ваги хондроцитів і питомої ваги хрящового матриксу з урахуванням терміну спостереження, встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку середньої сили ($\tau=+0,49$, $p<0,0001$ і $\tau=+0,42$, $p=0,0004$ відповідно) між показниками, що свідчить про достовірне зростання досліджуваних показників протягом експерименту. Між значеннями питомої ваги фіброзної тканини й періодом дослідження встановлено наявність зворотного кореляційного зв'язку середньої сили ($\tau=-0,49$, $p<0,0001$), що вказує на достовірне зниження показників зі збільшенням періоду спостереження.

Оцінюючи зміни окремих зон хрящової тканини у щурів експериментальної групи встановлено збільшення товщини зони індиферентного хряща в 1,28 раза, зони проліферувального хряща – в 1,01 раза, зони дефінітивного хряща – в 1,20 раза. Порівняння показників товщини зони

індиферентного хряща ($p=0,03$), зони проліферувального хряща ($p=0,007$) і зони дефінітивного хряща ($p=0,0002$) засвідчує їх достовірну відмінність при вимірюванні в різні періоди спостереження. Між періодом спостереження і показниками товщини індиферентного хряща ($\tau=+0,42$, $p=0,0003$), дефінітивного хряща ($\tau=+0,62$, $p<0,0001$) встановлено наявність прямих кореляційних зв'язків, що свідчать про достовірне зростання показників зі збільшенням періоду спостереження. Достовірного збільшення товщини зони проліферувального хряща протягом експерименту не зафіксовано ($\tau=+0,09$, $p=0,44$).

Таблиця 3.10

Динаміка змін морфометричних показників репаративного хондрогенезу експериментальної групи

Досліджувані групи	Доба спостереження				p
	7	14	21	28	
Питома вага хондроцитів, %	10,67± 3,54	12,33± 1,87	14,11± 4,20	16,33± 3,61	0,006*
Питома вага фіброзної тканини, %	41,89± 9,76	38,89± 2,71	30,67± 13,62	21,67± 8,97	0,003*
Питома вага хрящового матриксу, %	45,11± 9,35	49,56± 10,67	55,22± 11,49	61,56± 9,99	0,02*
Товщина індиферентного хряща, мкм	15,33± 2,83	16,22± 2,64	18,11± 3,22	19,56± 3,50	0,03*
Товщина проліферувального хряща, мкм	77,78± 3,27	74,22± 1,72	74,33± 1,80	78,89± 2,42	0,0007*
Товщина дефінітивного хряща, мкм	38,56± 3,84	40,78± 3,53	44,11± 1,83	46,22± 1,72	0,0002*

Примітка. * - встановлено достовірну відмінність показників при $p<0,05$.

Оцінюючи показники контрольної групи протягом експерименту, встановлено збільшення показників питомої ваги хондроцитів в 1,92 раза,

питомої ваги фіброзної тканини – в 1,13 раза і питомої ваги хрящового матриксу – в 1,09 раза (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Динаміка змін морфометричних показників репаративного хондрогенезу контрольної групи

Досліджувані групи	Доба спостереження				p
	7	14	21	28	
Питома вага хондроцитів, %	3,71± 2,29	5,14± 1,86	6,29± 1,50	7,14± 0,69	0,02*
Питома вага фіброзної тканини, %	48,86± 11,68	54,29± 12,84	57,86± 9,46	55,43± 13,14	0,44
Питома вага хрящового матриксу, %	34,29± 16,03	34,71± 15,78	35,86± 10,45	37,43± 13,04	0,83
Товщина індіферентного хряща, мкм	10,71± 2,14	11,86± 1,77	12,29± 1,50	13,14± 0,90	0,11
Товщина проліферувального хряща, мкм	54,71± 4,96	56,43± 4,86	57,14± 3,39	59,14± 2,27	0,25
Товщина дефінітивного хряща, мкм	22,57± 2,88	24,86± 2,04	26,57± 2,88	29,14± 2,48	0,005*

Примітка. * - встановлено достовірну відмінність показників при $p < 0,05$.

Також спостерігали збільшення товщини індіферентного хряща в 1,23 раза, зони проліферувального хряща в 1,08 раза і зони дефінітивного хряща в 1,29 раза. Порівнюючи морфометричні показники, отримані протягом дослідження, встановили достовірну відмінність значень питомої ваги хондроцитів ($p=0,02$) і товщини зони дефінітивного хряща ($p=0,005$).

Аналізуючи зміни показників питомої ваги хондроцитів з урахуванням періоду дослідження, встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку середньої сили ($\tau=+0,51$, $p=0,0001$), що свідчить про достовірне збільшення

досліджуваного показника протягом експерименту. Між періодом дослідження й показниками питомої ваги фіброзної тканини, питомої ваги хрящового матриксу достовірних кореляційних зв'язків не зафіксовано ($\tau=+0,21$, $p=0,12$ і $\tau=+0,13$, $p=0,33$ відповідно). Доведено достовірне збільшення показників товщини індіферентного хряща ($\tau=+0,40$, $p=0,003$), проліферувального хряща ($\tau=+0,33$, $p=0,01$) і дефінітивного хряща ($\tau=+0,58$, $p<0,0001$) протягом дослідження.

Матеріали розділу наведені в наступних публікаціях:

1. Фищенко В. А., Маммадов Л. А., Обейдат Х. Дж. С. (2019). Морфометрический анализ этапов репаративного хондрогенеза под влиянием мезенхимальных стволовых клеток в модели острого повреждения хрящевой ткани. *East European Scientific Journal*. 2019. № 49 (1). С. 26–32.
2. Фищенко В. А., Маммадов Л. А. (2020). Особенности репаративного хондрогенеза под влиянием мезенхимальных стволовых клеток в модели острого повреждения хрящевой ткани. «Eurasian scientific congress»: материалы V междунар. науч.-практ. конф. 17–19 мая 2020 года в г. Барселона, Испания. С. 190–194.
3. Фіщенко В. О., Маммадов Л. А. (2020). Особливості репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин, виділених з жирової тканини. «*Colloquium-journal*» (*Medical sciences*). 2020. № 31. Vol. 83. DOI : 10.24412/2520-2480-2020-3183-49-54

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ РЕПАРАТИВНОГО ХОНДРОГЕНЕЗУ ПІД ВПЛИВОМ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН, ВИДІЛЕНИХ З ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ, В МОДЕЛІ ХРОНІЧНОГО ПОШКОДЖЕННЯ ХРЯЦОВОЇ ТКАНИНИ

4.1 Морфологічна характеристика репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини в моделі хронічного пошкодження хрящової тканини

На 7 добу після введення мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, та відповідно на 14 добу від моменту формування пошкодження зона дефекту представлена регенератом молоді незрілої хондроїдоподібної тканини із залишками пошкодженого неоднорідного хряща з нерівною поверхнею (рис. 4.1). Поділу структури новоутвореного хряща на зони й полюси не спостерігали. Зафіксовано невелику кількість хондроцитів, що мали переважно хаотичне розташування, у складі ізогенних груп. Щільність розташування хондроцитів значно знижена. У досліджуваних препаратах встановлено ділянки хрящової тканини волокнистого типу. Спостерігалися ділянки формування грануляційної тканини, представленої множинною сіткою капілярів та елементів мезенхімальної природи. У безпосередній близькості від зони ушкодження зберігалися осередки некрозів та ділянки непошкодженого гіалінового хряща з вираженими дегенеративно-дистрофічними змінами. Субхондральна кістка представлена незрілими кістковими балочками неоднорідної форми й розмірів, які мали хаотичне розташування. Спостерігалася невелика кількість ділянок остеохондрального з'єднання. З'єднання кісткової й хрящової тканин простежувалося чітко по всій протяжності. Основу підлеглого кісткового регенерату становили елементи губчастої кісткової тканини, кісткові пластинки якої орієнтовані переважно вздовж кісткових трабекул. Таким чином,

встановлені морфологічні ознаки до вказаного періоду характеризували активне відновлення дефекту, переважно шляхом формування хондрійної тканини.

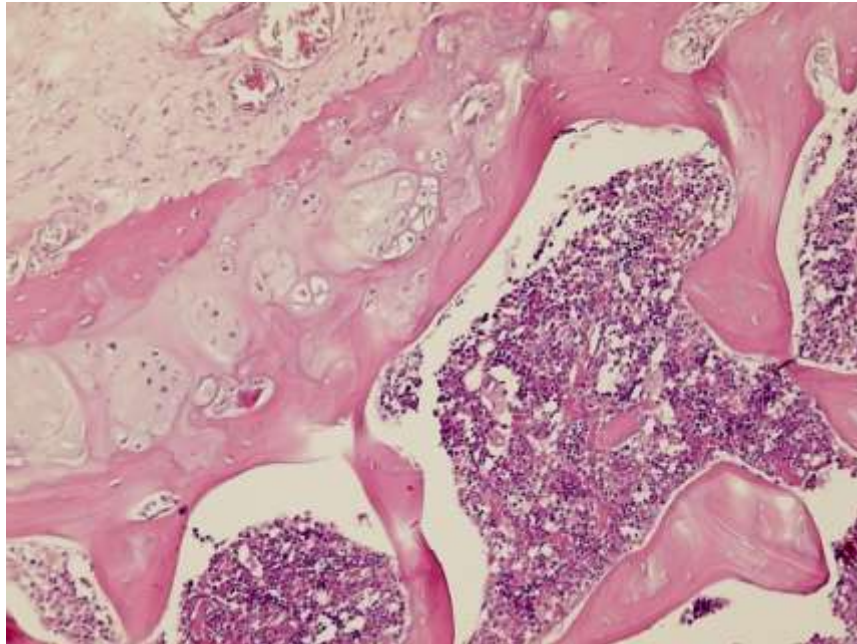


Рис. 4.1. Фотовідбиток гістопрепарату. Регенерат хряща стегнової кістки щура. Експериментальна група. 7 доба дослідження. Гематоксилін та еозин. x200.

При мікроскопії регенерату щурів контрольної групи до зазначеного періоду його основу становили переважно елементи грануляційної й сполучної тканини, а також в невеликій кількості спостерігалися ділянки молоді незрілої хондрійної тканини (рис. 4.2). Навколо зони пошкодження виявлено множинні осередки некрозу хондроцитів з ознаками вакуольної дистрофії. Встановлено значні дегенеративно-дистрофічні зміни залишків суглобового хряща у вигляді порушень його цілісності, фрагментацій з утворенням вертикальних тріщин, нерівномірності та стоншення поверхні, порушення зональної будови. Колагенові волокна розташовані хаотично, відстань між ними збільшена, визначалося розширення лакунарних просторів. Кісткові балочки субхондральної кістки представлені переважно губчастою кістковою речовиною, виявлені ділянки фіброзної тканини. У невеликій кількості візуалізувалися ділянки енхондрального окостеніння.

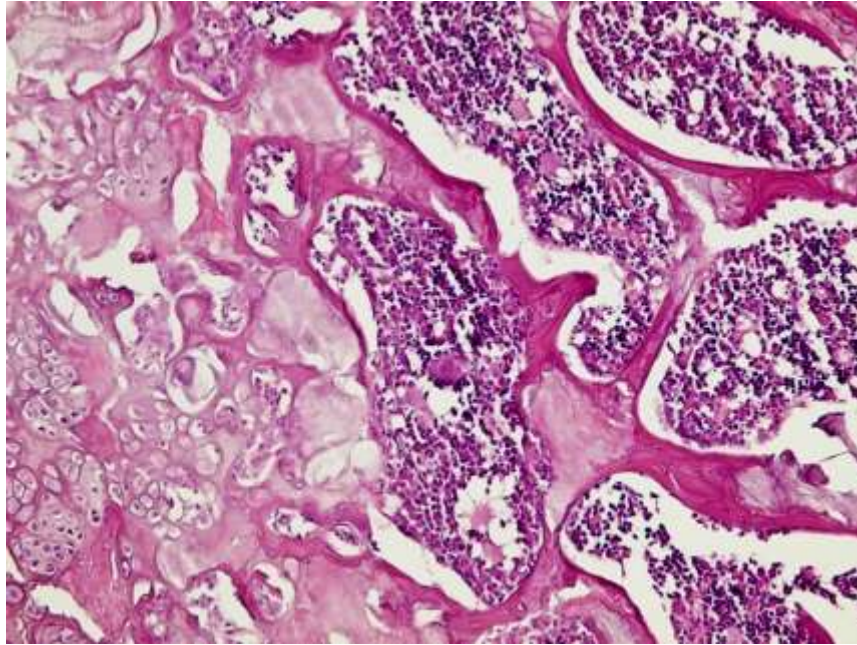


Рис. 4.2. Фотовідбиток гістопрепарату. Регенерат хряща стегнової кістки щура. Контрольна група. 7 доба дослідження. Гематоксилін та еозин. х200.

До 14 доби після введення мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, і на 21 добу від моменту формування пошкодження у тварин експериментальної групи переважали процеси активного формування регенерату (рис. 4.3). Основа регенерату представлена елементами молоді незрілої хрящової тканини. Полярність і зональність хряща не простежувалася чітко, проте зона проліферації суттєво переважала. Більшість хондроцитів мали сплющену і клиноподібну форми. У невеликій кількості спостерігалися гіпертрофовані хондроцити, які беруть участь в секреції матриксу. Переважно хондроцити були розташовані паралельно поздовжній осі метаепіфізарної пластинки, частина клітин зберігала хаотичне розміщення. Хрящова тканина була слабо кальцинованою, кровоносні судини в товщі хряща відсутні. Контакт кістки й хряща простежувався чітко, спостерігалися ділянки остеохондрального з'єднання – безпосереднього переходу матриксу некальцинованого хряща в матрикс кісткової тканини. Субхондральна кістка представлена елементами губчастої кісткової тканини з невеликою кількістю зрілих мінералізованих кісткових балок компактної структури. Спостерігалися ділянки активного формування кісткової тканини шляхом енхондрального остеогенезу. Кісткові

пластинки губчастої кістки орієнтовані паралельно до трабекул. У міжбалкових просторах виявлено незначні ділянки грануляційної тканини з множинними судинними елементами й ретикулярними волокнами. Отже, до цього періоду переважали процеси утворення молодого хряща, енхондрального окостеніння та організації хрящових елементів.

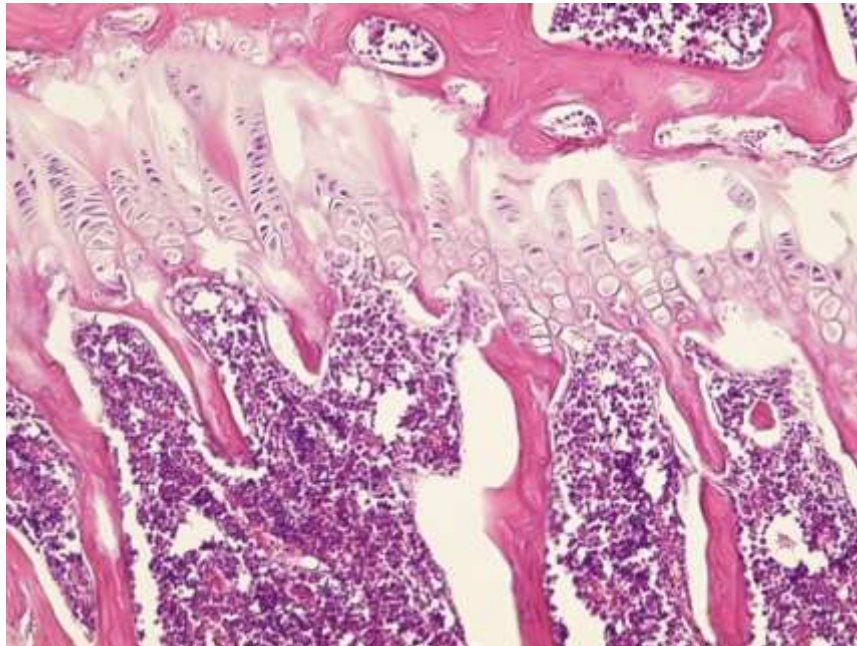


Рис. 4.3. Фотовідбиток гістопрепарату. Регенерат хряща стегнової кістки щура. Експериментальна група. 14 доба дослідження. Гематоксилін та еозин. x200.

До 14 доби в групі контролю основа регенерату представлена хондроїдоподібною тканиною з множинними сполучнотканинними елементами (рис. 4.4). У ділянках навколо зони ушкодження зберігалися ознаки дегенеративно-дистрофічного ураження суглобового хряща. Залишки гіалінового хряща мали нерівні контури з локальним стоншенням в зоні дефекту, в його структурі виявлено множинні тріщини, щілини та фібриляції матриксу. Зберігалися ознаки полярної й структурної дезорганізації. Клітинний склад представлений хондроцитами на різних етапах диференціювання, візуалізувалися ознаки їх осередкового некрозу та вакуольної дистрофії. Хондроцити переважно мали сплющену й клиноподібну форми, гіпертрофовані

хондроцити спостерігалися в невеликій кількості. Колагенові волокна зберігали переважно хаотичне розташування, незначна частина волокон орієнтована до суглобової поверхні. Виявлено фокуси безклітинних полів і розширених лакунарних просторів. У перилакунарному матриксі візуалізовано збільшення відстані між колагеновими волокнами. Спостерігалися численні ділянки енхондрального окостеніння, незрілі балки субхондральної кістки та множинні фокуси сполучної тканини.

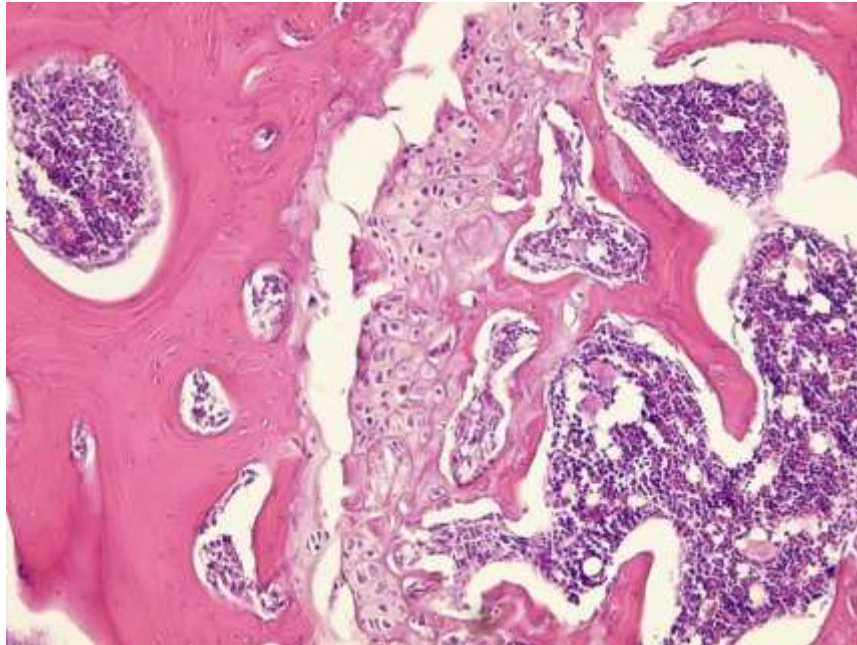


Рис. 4.4. Фотовідбиток гістопрепарату. Регенерат хряща стегнової кістки щура. Контрольна група. 14 доба дослідження. Гематоксилін та еозин. x200.

При мікроскопічному дослідженні препаратів на 21 добу після введення мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, та на 28 добу після нанесення пошкодження, зона дефекту була виповнена елементами як волокнистого хряща, так і хрящовою тканиною гіалінового типу (рис. 4.5). Ділянки гіаліноподібного хряща мали слабо базофільний матрикс, спостерігалася часткова зональність і полярність у структурній організації хондроцитів. У зоні проліферації, яка переважала в структурі новоутвореного хряща, більшість хондроцитів перебували у вигляді ізогенних груп і були розташовані стовпчиками. У значній кількості спостерігалися гетерогенні форми

хондроцитів у вигляді двоядерних клітин. Визначалися ділянки волокнистого хряща, представлені фіброзними волокнами й клітинами фібропластичного ряду. Кровоносні судини відсутні. Виявлено ділянки мезенхімоподібної тканини. Пучки колагенових волокон розташовувалися уздовж довгої осі кістки. Субхондральна кістка не була відновлена до кінця. У безпосередній близькості до зони кальцинації хряща кістка мала сформовані зрілі балки. Таким чином, до вказаного періоду дослідження дефект був виповнений регенератом незрілої хондроїдної тканини з гіаліново-фіброзними елементами. Відновлення субхондральної кістки відбувалося шляхом енхондральної осифікації та не завершилося до зазначеного періоду.

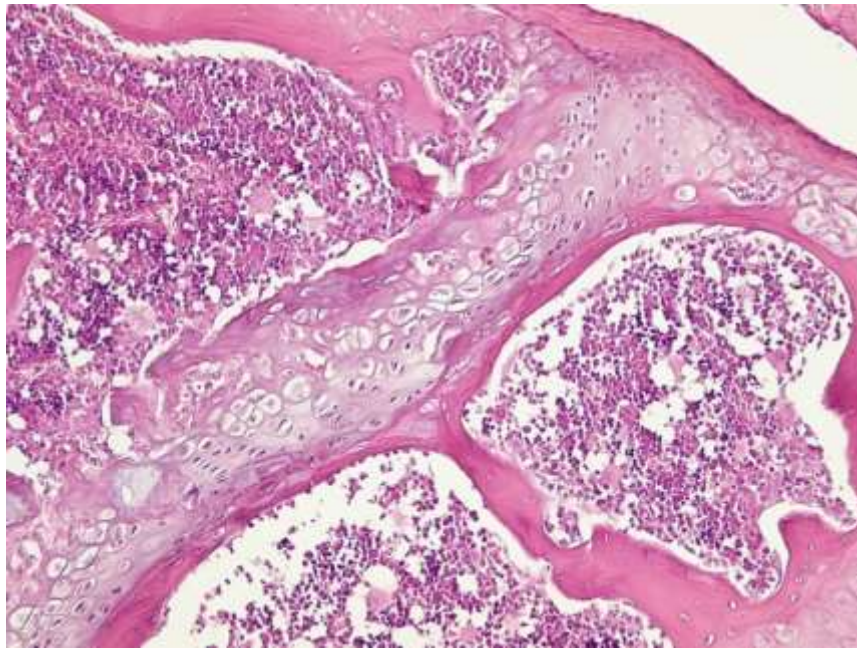


Рис. 4.5. Фотовідбиток гістопрепарату. Регенерат хряща стегнової кістки щура. Експериментальна група. 21 доба дослідження. Гематоксилін та еозин. x200.

У тварин контрольної групи на 21 добу дослідження зберігалися ознаки зональної дезорганізації. Відновлення структури хряща не встановлено (рис. 4.6). Візуалізувалися ознаки фрагментації хряща з формуванням тріщин і щілин. Поверхня хряща нерівномірна з множинними ділянками стоншення в зоні пошкодження. Регенерат представлений переважно тканиною гіаліново-

фіброзного характеру з осередками хондрогенної. Поблизу новоутвореного регенерату виявлено ділянки дегенеративно зміненої волокнистої хрящової тканини з множинними хондроцитами та порушеннями полярної організації. Визначалися ділянки порожніх лакун і безклітинних полів в незначній кількості. У зоні некальцинованого хряща виявлено поодинокі фокуси інвазії судин. У віддалених від зони ушкодження тканинах зберігалася специфіка структурної організації гіалінового хряща. Субхондральна кістка представлена грубоволокнистою тканиною, незрілі балки якої сформовані шляхом енхондрального окостеніння. Кісткові пластики орієнтовані уздовж хаотично розташованих трабекул. Спостерігалися ділянки активного ангіогенезу.

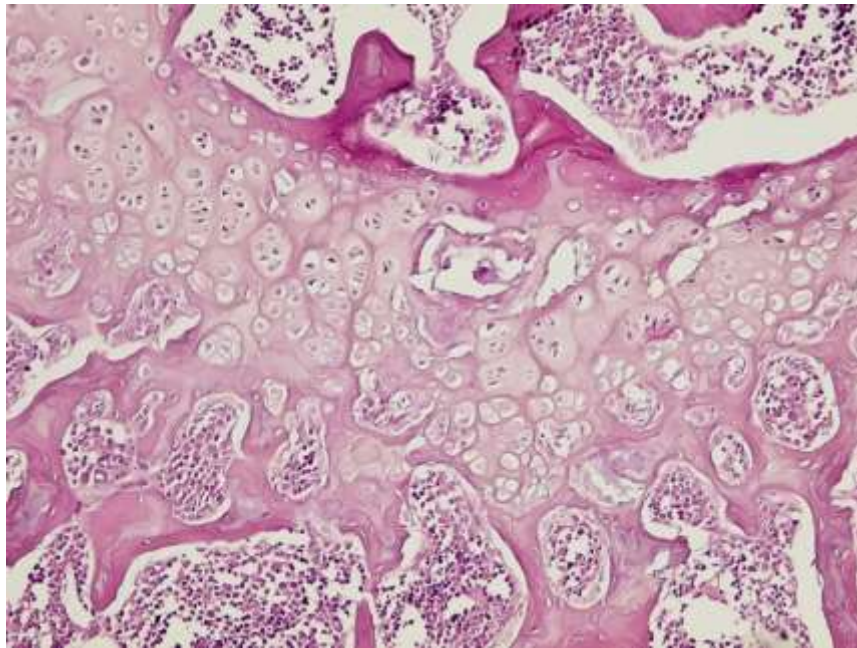


Рис. 4.6. Фотовідбиток гістопрепарату. Регенерат хряща стегнової кістки щура. Контрольна група. 21 доба дослідження. Гематоксилін та еозин. x200.

На 28 добу після введення мезенхімальних стовбурових клітин і на 35 добу експерименту дефект був виповнений переважно хрящем гіаліноподібного типу. Зональність і полярність хряща визначалися чітко, зона проліферувального хряща переважала (рис. 4.7). Більшу частину регенерату займав міжклітинний матрикс, наявні хондроцити, розташовані ізогенними групами у вигляді колон. У зоні дозріваючого хряща у великій кількості спостерігалися кубічні клітини, а

ближче до базальної зони виявлено гіпертрофовані хондроцити. Пучки колагенових волокон розташовані вздовж довгої осі кістки, а в зоні хряща у стані спокою – паралельно до балок субхондральної кістки. Контакт кістки і новоутвореного хряща не простежувався по всій протяжності. У зонах енхондрального окостеніння внаслідок проникнення гемокапілярів візуалізувалися ділянки підвищеної мінералізації хряща. У центральних ділянках хрящ був слабкомінералізованим, судинні елементи відсутні. Субхондральна кістка представлена пластинчастою кістковою тканиною. Серед кісткових пластинок спостерігалися численні ділянки мінералізованої міжклітинної речовини. Кісткові пластинки орієнтовані переважно вздовж трабекул. Пластинчаста кістка представлена в основному компактною кістковою речовиною.

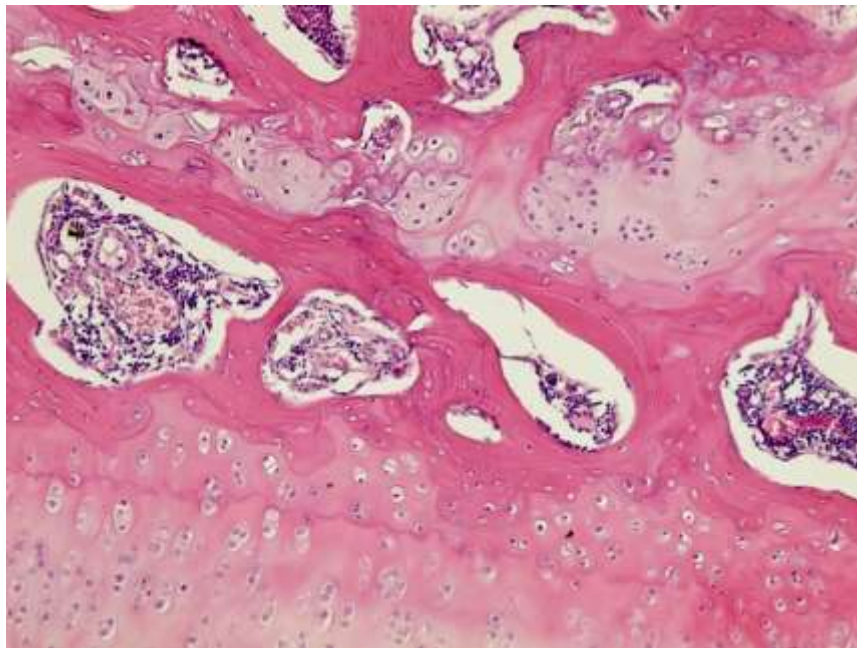


Рис. 4.7. Фотовідбиток гістопрепарату. Регенерат хряща стегнової кістки щура. Експериментальна група. 28 доба дослідження. Гематоксилін та еозин. x200.

При мікроскопії препаратів регенерату хряща щурів контрольної групи до зазначеного періоду спостерігалася нерівномірність товщини хрящової поверхні з локальним стоншенням в зоні пошкодження. У невеликій кількості

спостерігалися поодинокі щілини й фібриляції матриксу. Дефект виповнений переважно хрящовою тканиною гіаліново-фіброзного характеру (рис. 4.8). Візуалізувалися ділянки хондрогенної тканини зі слабкорозвиненим матриксом і великою кількістю клітин, що знаходяться на різних етапах диференціації. У ділянках, що оточують зону ушкодження, зберігалися ознаки порушення полярної й зональної диференціації хряща, у невеликій кількості спостерігалися фокуси його звапнення. У віддалених від дефекту зонах хрящова тканина відповідала структурній специфіці гіалінового хряща. Кісткова тканина мала переважно пластинчасту структуру й складалася з елементів губчастої кісткової речовини. Виявлено незрілі балки субхондральної кістки, сформовані шляхом енхондрального окостеніння.

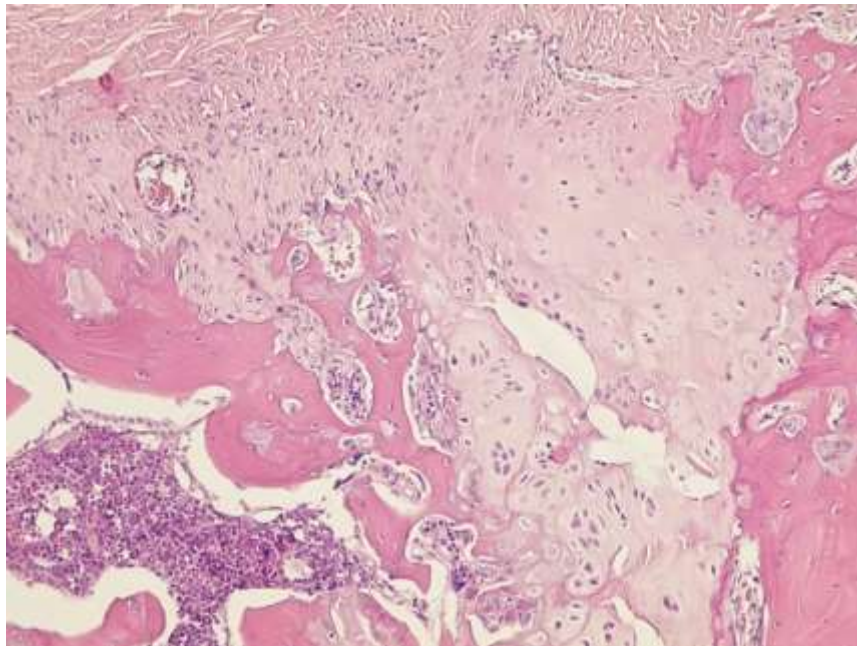


Рис. 4.8. Фотовідбиток гістопрепарату. Регенерат хряща стегнової кістки щура. Контрольна група. 28 доба дослідження. Гематоксилін та еозин. x200.

4.2 Оцінка етапів репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин в моделі хронічного пошкодження хрящової тканини на основі гістологічної шкали

На 7 добу дослідження в експериментальній групі у 4 (44,44%) щурів

морфологічна структура новоутвореного хряща відповідала гіаліноподібному, ще у 4 (44,44%) мала фіброзно-хрящову будову, в 1 (11,12%) випадку дефект був виповнений переважно сполучнотканинними елементами (табл. 4.1). У контрольній групі у більшості особин – 4 (57,14%) – елементи хрящової тканини не зафіксовані, в 3 (42,86%) випадках спостерігали розвиток волокнистого хряща. При порівнянні морфологічних показників встановлено достовірну відмінність результатів у досліджуваних групах ($p=0,02$).

Таблиця 4.1

**Кількісна гістологічна характеристика хрящового регенерату
на 7 добу експерименту**

Показники	Досліджувані групи		p
	експериментальна	контрольна	
Клітинна морфологія	1,67±0,71	2,57±0,53	0,02*
Інтенсивність забарвлення матриксу	2,22±0,67	3,00±0,00	0,03*
Рівномірність поверхні	1,67±0,50	1,86±0,69	0,67
Товщина хряща	1,00±0,50	1,14±0,69	0,71
Інтеграція хряща	1,56±0,53	1,71±0,49	0,63
Сума	8,11±0,93	10,29±0,95	0,002*

Примітка. * - встановлено достовірну відмінність показників при $p<0,05$.

У 5 (55,56%) щурів експериментальної групи встановлено значне зменшення інтенсивності забарвлення матриксу, в 1 (11,11%) особини – незначне. Відсутність метахроматичного забарвлення встановлено у всіх випадках – 7 (100,0%) – групи контролю та у 3 (33,33%) експериментальної групи. Порівняння середніх показників інтенсивності забарвлення матриксу продемонструвало статистично значущу відмінність між групами ($p=0,03$).

У більшості випадків обох груп спостерігали виражену нерівномірність поверхні, яку виявлено в 6 (66,67%) випадках експериментальної групи і в 4

(57,14%) випадках контрольної. Помірну нерівномірність поверхні спостерігали в 3 (33,33%) особин експериментальної групи, а також у 2 (28,57%) групи контролю. Ще в 1 (14,29%) випадку контрольної групи виявлено ознаки значно вираженої нерівномірності поверхні. При порівнянні досліджуваних результатів статистично значущої різниці між групами не встановлено ($p=0,67$).

У переважній більшості щурів експериментальної групи – 7 (77,78%) – і 4 (57,14%) контрольної товщина новоутвореного хряща відповідала $1/3$ – $2/3$ товщини оточуючого. Зменшення товщини хряща $< 1/3$ відносно оточуючого спостерігали в 1 (11,11%) випадку експериментальної групи і в 2 (28,57%) випадках контрольної групи. Ще в 1 (11,11%) щура експериментальної групи та в 1 (14,29%) групи контролю встановлено показники товщини хряща $> 2/3$ відносно оточуючого. Достовірної відмінності між показниками товщини хрящової тканини не зафіксовано ($p=0,71$).

Інтеграцію новоутвореної тканини з обох сторін не реєстрували в жодному випадку. У 4 (44,44%) випадках експериментальної групи встановлено ознаки хондроінтеграції з одного боку, у решти 5 (55,56%) прояви інтеграції хряща відсутні. У контрольній групі відсутність інтеграції новоутвореної тканини спостерігали в більшості – 5 (71,43%) випадках, ще у 2 (28,57%) зафіксовано хондроінтеграцію з однієї сторони. При порівнянні показників статистично значущої різниці не встановлено ($p=0,63$).

На 7 добу дослідження сумарний результат гістологічної шкали експериментальної групи склав $8,11 \pm 0,93$ бала та $10,29 \pm 0,95$ бала в контрольній групі. З високим ступенем вірогідності в експериментальній групі встановлено достовірно кращі сумарні результати порівняно з показниками групи контролю ($p=0,002$) (рис. 4.9).

На 14 добу дослідження в більшості щурів експериментальної групи – 6 (66,67%) – хрящ мав гіаліноподібну будову, у 3 (33,33%) – фіброзно-хрящову (табл. 4.2). У щурів контрольної групи в більшості випадків – 6 (85,71%) – спостерігали волокнистий хрящ, в 1 (14,29%) випадку хрящ мав переважно структуру гіаліноподібного. При порівнянні морфологічних показників

результати експериментальної групи достовірно відрізнялися від даних групи контролю ($p=0,049$).

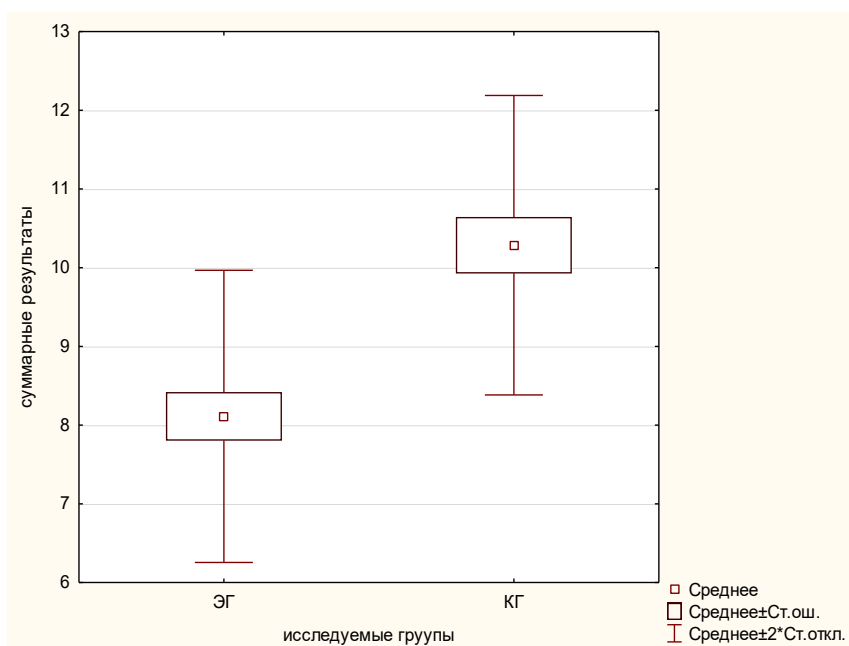


Рис. 4.9. Діаграма розмаху сумарних результатів досліджуваних груп на 7 добу дослідження.

Таблиця 4.2

**Кількісна гістологічна характеристика хрящового регенерату
на 14 добу експерименту**

Показники	Досліджувані групи		p
	експериментальна	контрольна	
Клітинна морфологія	1,33±0,50	1,86±0,38	0,049*
Інтенсивність забарвлення матриксу	1,78±0,44	3,00±0,0	0,001*
Рівномірність поверхні	1,11±0,60	1,71±0,76	0,17
Товщина хряща	0,56±0,53	1,29±0,76	0,08
Інтеграція хряща	0,67±0,50	1,43±0,54	0,04*
Сума	5,44±1,13	9,29±1,11	0,0009*

Примітка. * - встановлено достовірну відмінність показників при $p<0,05$.

У більшості особин експериментальної групи – 7 (77,78%) – встановлено помітне зниження інтенсивності забарвлення матриксу, у 2 (22,22%) – незначне. У всіх особин контрольної групи – 7 (100,0%) – встановлено відсутність забарвлення матриксу. Між показниками інтенсивності забарвлення матриксу встановлено статистично значущу відмінність в порівнюваних групах ($p=0,001$).

В 1 (11,11%) випадку експериментальної групи встановлено ознаки незначної нерівномірності поверхні. Помірну нерівномірність поверхні спостерігали в 6 (66,67%) випадках експериментальної групи, а також у 3 (42,86%) групи контролю. Ознаки значної нерівномірності досліджуваної поверхні виявлено в 2 (22,22%) випадках експериментальної групи і 3 (42,86%) групи контролю. В 1 (14,28%) випадку контрольної групи зберігалися ознаки значно вираженої нерівномірності поверхні. При порівнянні досліджуваних показників статистично значущої різниці між групами не встановлено ($p=0,17$).

Помірна відповідність товщини новоутвореного хряща оточуючому виявлена в 5 (55,56%) щурів експериментальної групи і в 3 (42,86%) групи контролю. У 4 (44,44%) випадках експериментальної групи і в 1 (14,28%) випадку контрольної товщина новоутвореного хряща становила $> 2/3$ товщини відносно оточуючого. Зменшення товщини хряща до $1/3$ відносно оточуючого встановлено в 3 (42,86%) випадках контрольної групи і не зафіксовано в щурів експериментальної групи. Статистично значущої різниці між досліджуваними показниками не встановлено ($p=0,08$).

У більшості щурів обох груп, зокрема 6 (66,67%) експериментальної групи й 4 (57,14%) щурів групи контролю, встановлено ознаки інтеграції новоутвореної хрящової тканини з однієї зі сторін. У решти 3 (33,33%) щурів експериментальної групи встановлено хондроінтеграцію з обох сторін, у 3 (42,86%) щурів контрольної групи ознаки інтеграції новоутвореної хрящової тканини відсутні. З високим ступенем достовірності встановлено відмінність показників процесу хондроінтеграції в досліджуваних групах ($p=0,04$).

До 14 доби дослідження сумарні результати гістологічної шкали в експериментальній групі становили $5,44 \pm 1,13$ бала, а в контрольній групі –

9,29±1,11 бала. При порівнянні отриманих показників встановлено їх статистично значущу відмінність ($p=0,0009$) (рис. 4.10).

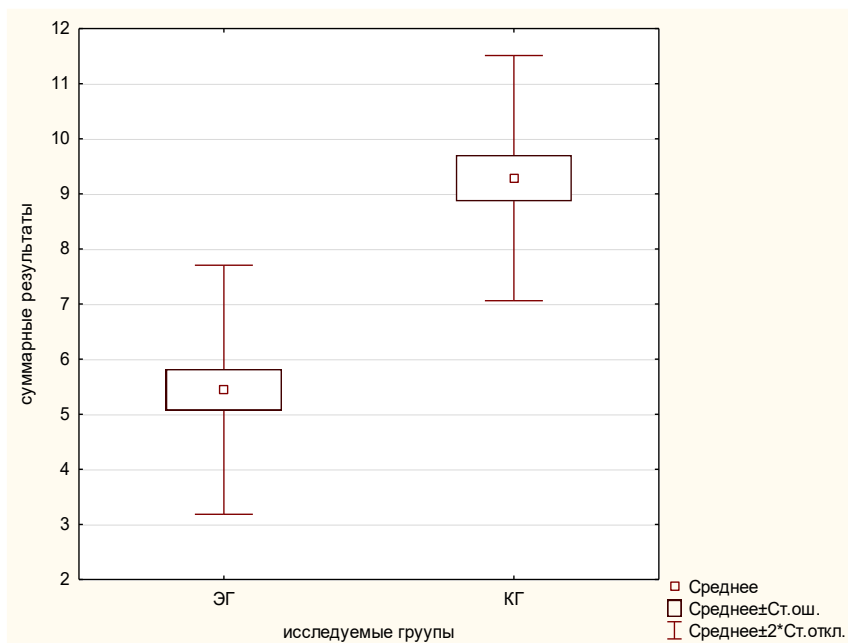


Рис. 4.10. Діаграма розмаху сумарних результатів досліджуваних груп на 14 добу.

При мікроскопії препаратів, отриманих на 21 добу дослідження, у переважної більшості – 6 (66,67%) – щурів експериментальної групи встановлено наявність гіаліноподібного хряща, в 1 (11,11%) випадку гіаліновий хрящ, ще в 2 (22,22%) – волокнистий (табл. 4.3). У контрольній групі у більшості – 4 (57,14%) – щурів зафіксовано хрящ волокнистої структури, у решти 3 (42,86%) – гіаліноподібний. При порівнянні морфологічних показників статистично значущої відмінності не виявлено ($p=0,15$).

У 5 (55,56%) представників експериментальної групи встановлено значне зниження інтенсивності забарвлення матриксу, у решти 4 (44,44%) – незначне. Відсутність забарвлення матриксу спостерігали у всіх щурів групи контролю – 7 (100,0%). Відмінність в групах між досліджуваними показниками статистично значуща ($p=0,001$).

У 3 (33,33%) щурів експериментальної групи встановлено незначну нерівномірність поверхні новоутвореного хряща, у 4 (44,45%) – помірну, ще у 2

(22,22%) – виражену. Помірну нерівномірність поверхні виявлено в 4 (57,14%) щурів контрольної групи, а 3 (42,86%) особин групи мали виражену нерівномірність. При порівнянні показників рівномірності поверхні достовірної відмінності не встановлено ($p=0,20$).

Таблиця 4.3

**Кількісна гістологічна характеристика хрящового регенерату
на 21 добу експерименту**

Показники	Досліджувані групи		p
	експериментальна	контрольна	
Клітинна морфологія	1,11±0,60	1,57±0,53	0,15
Інтенсивність забарвлення матриксу	1,56±0,53	3,00±0,00	0,001*
Рівномірність поверхні	0,89±0,78	1,43±0,53	0,20
Товщина хряща	0,56±0,53	1,57±0,53	0,01*
Інтеграція хряща	0,67±0,50	1,29±0,49	0,09
Сума	4,78±1,09	8,86±0,90	0,0008*

Примітка. * - встановлено достовірну відмінність показників при $p<0,05$.

У 5 (55,56%) особин експериментальної групи та в 3 (42,86%) контрольної товщина новоутвореного хряща відповідала 1/3–2/3 відносно оточуючого. У 4 (44,44%) щурів експериментальної групи товщина хряща становила $> 2/3$ товщини оточуючого, зменшення товщини хряща до 1/3 відносно оточуючого виявлено в 4 (57,14%) щурів групи контролю. В експериментальній групі встановлено достовірно кращі показники товщини хряща ($p=0,01$).

Процеси хондроінтеграції з одного боку спостерігали в більшості – 6 (66,67%) – особин експериментальної групи й 5 (71,43%) контрольної. Інтеграцію хряща з обох боків встановлено в 3 (33,33%) щурів експериментальної групи. Відсутність інтеграції з обох сторін зберігалася в 2 (28,57%) представників групи контролю. При порівнянні показників

хондроінтеграції достовірної відмінності не виявлено ($p=0,09$).

Аналізуючи сумарні результати гістологічної шкали встановлено статистично значущу відмінність у досліджуваних групах ($p=0,0008$) (рис. 4.11).

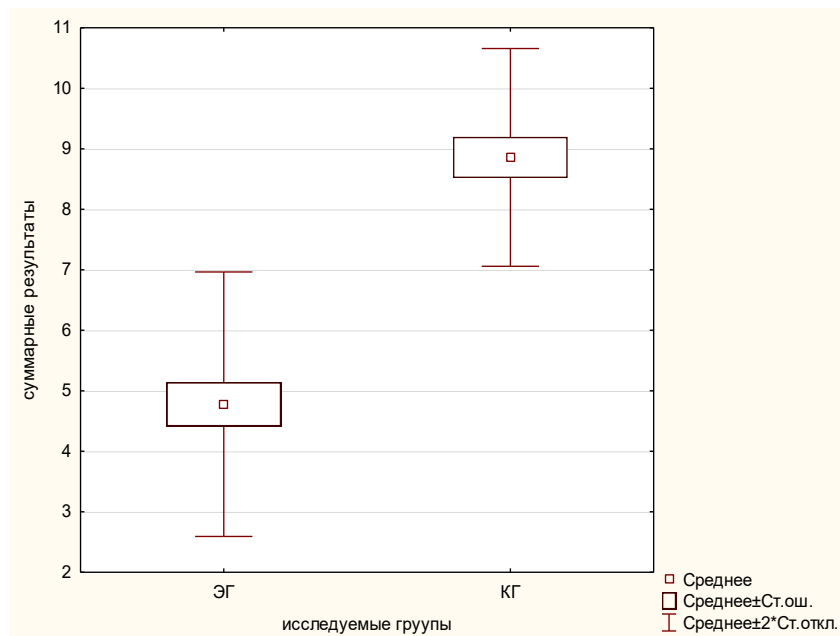


Рис. 4.11. Діаграма розмаху сумарних результатів досліджуваних груп на 21 добу.

До 28 доби дослідження у 5 (55,56%) щурів експериментальної групи встановлено наявність гіаліноподібного хряща, ще у 4 (44,44%) представників групи хрящ мав гіалінову структуру (табл. 4.4). Переважно гіаліноподібну будову спостерігали у 4 (57,14%) щурів контрольної групи, у 3 (42,86%) особин групи зафіксовано волокнистий хрящ. В експериментальній групі встановлено достовірно кращі показники клітинної морфології ($p=0,01$).

Між показниками інтенсивності забарвлення матриксу встановлено статистично значущу відмінність ($p=0,006$). Нормальну інтенсивність забарвлення матриксу зафіксовано лише в 1 (11,12%) випадку експериментальної групи, незначне її зниження спостерігали у 3 (33,33%) особин групи, ще у 5 (55,56%) зниження інтенсивності було значним. У більшості випадків контрольної групи – 5 (71,43%) – зафіксовано відсутність забарвлення матриксу, у решти 2 (28,57%) – значне зниження інтенсивності забарвлення.

**Кількісна гістологічна характеристика хрящового регенерату
на 28 добу експерименту**

Показники	Досліджувані групи		p
	експериментальна	контрольна	
Клітинна морфологія	0,56±0,53	1,43±0,53	0,01*
Інтенсивність забарвлення матриксу	1,44±0,73	2,71±0,49	0,006*
Рівномірність поверхні	0,67±0,5	1,43±0,79	0,06
Товщина хряща	0,33±0,50	1,29±0,76	0,03*
Інтеграція хряща	0,44±0,53	1,29±0,76	0,05*
Сума	3,44±0,73	8,14±0,69	0,0008*

Примітка. * - встановлено достовірну відмінність показників при $p < 0,05$.

У переважної більшості – 6 (66,67%) – особин експериментальної групи і 2 (28,57%) випадках контрольної встановлено помірну нерівномірність поверхні. Незначну її нерівномірність спостерігали в 3 (33,33%) щурів експериментальної групи і в 1 (14,29%) групи контролю. Ще у 4 (57,14%) щурів контрольної групи спостерігали виражену нерівномірність поверхні. Статистично значущої відмінності досліджуваних показників не виявлено ($p=0,06$).

У 6 (66,67%) випадках експериментальної групи і в 1 (14,28%) випадку контрольної товщина новоутвореного хряща становила $> 2/3$ товщини оточуючого хряща. Відповідність товщини новоутвореного хряща $1/3-2/3$ товщині оточуючого встановлена в 3 (33,33%) щурів експериментальної групи та 3 (42,86%) групи контролю. У решти 3 (42,86%) щурів контрольної групи зафіксовано зменшення товщини хряща до $1/3$ відносно оточуючого. Відмінність досліджуваних показників у групах статистично значуща ($p=0,03$).

У більшості щурів експериментальної групи – 5 (55,56%) – і в 1 (14,28%) групи контролю виявлено інтеграцію новоутвореного хряща з обох сторін. Інтеграцію хряща з однієї сторони спостерігали в 4 (44,44%) випадках

експериментальної і в 3 (42,86%) контрольної групи. Відсутність інтеграції новоутвореної тканини зберігалася в 3 (42,86%) щурів контрольної групи. При порівнянні показників хондроінтеграції у досліджуваних групах встановлено достовірну відмінність результатів ($p=0,05$).

Оцінка сумарних результатів доводить, що відмінність показників статистично значуща ($p=0,0008$) (рис. 4.12).

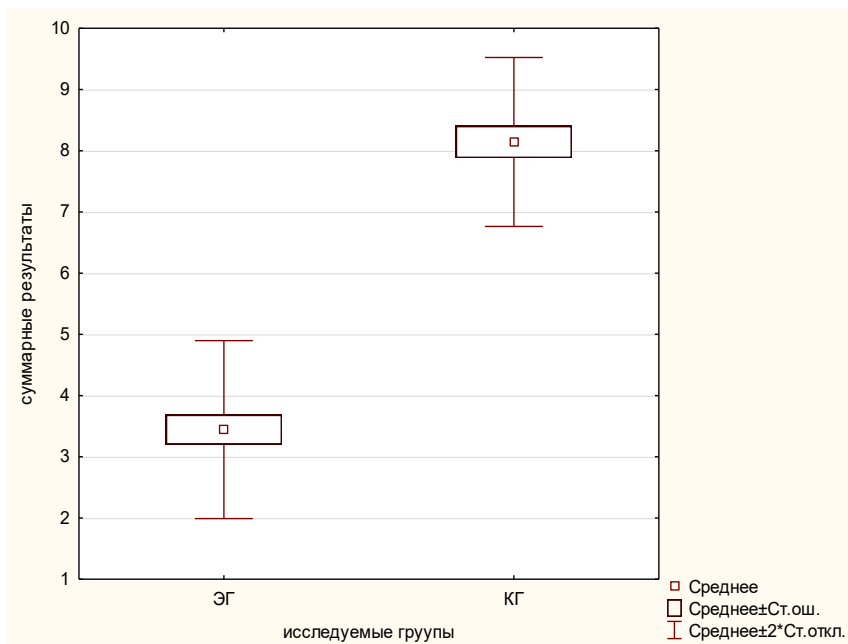


Рис. 4.12. Діаграма розмаху сумарних результатів досліджуваних груп на 28 добу.

Згідно з результатами аналізу інтервальних динамічних рядів у щурів експериментальної і контрольної груп встановлено достовірне зниження сумарних результатів, що вказує на позитивний тренд у розвитку хрящової тканини протягом дослідження (табл. 4.5). Зафіксовано стрімке зниження показників гістологічної шкали експериментальної групи протягом дослідження в 2,36 раза (рис. 4.13). Між сумарними результатами гістологічної шкали й терміном дослідження встановлено наявність сильного кореляційного зв'язку зворотного напрямку ($\tau=-0,77$, $p<0,0001$), що свідчить про достовірне зниження сумарних результатів шкали протягом дослідження.

Динаміка зміни сумарних показників гістологічної шкали

Досліджувані групи	Доба дослідження				p
	7	14	21	28	
експериментальна	8,11±0,93	5,44±1,13	4,78±1,09	3,44±0,73	<0,0001*
контрольна	10,29±0,95	9,29±1,11	8,86±0,90	8,14±0,69	0,007*

Примітка. * - встановлено достовірну відмінність показників при $p < 0,05$.

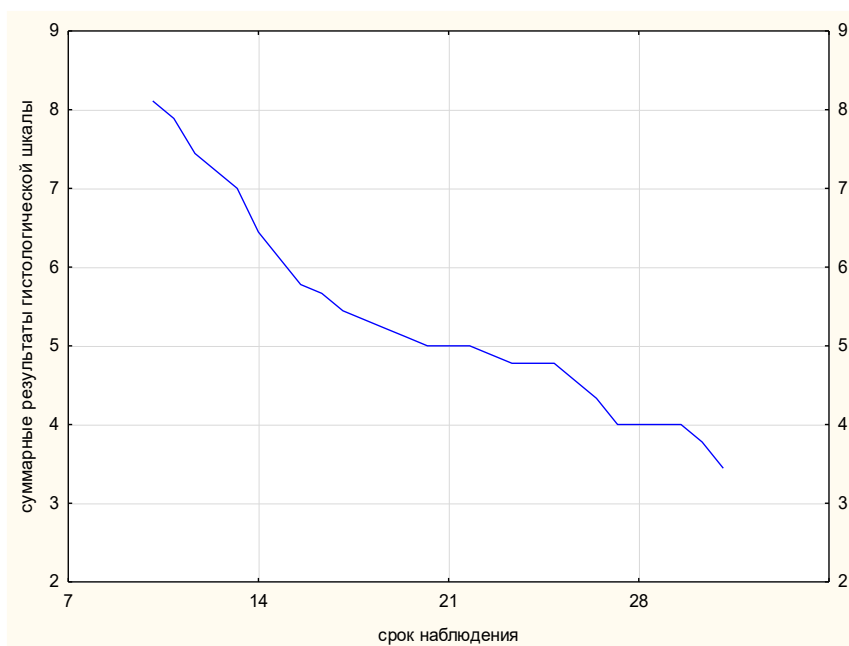


Рис. 4.13. Динаміка змін сумарних показників гістологічної шкали щурів експериментальної групи протягом дослідження.

У контрольній групі також спостерігали зниження показників шкали в 1,26 рази відносно вихідних даних (рис. 4.14). Встановлено наявність зворотного кореляційного зв'язку середньої сили ($\tau = -0,57$, $p < 0,0001$) між терміном дослідження й сумарними результатами гістологічної шкали, що вказує на достовірне зниження сумарних результатів зі збільшенням терміну дослідження.

Показники експериментальної групи відносно значень контрольної групи до закінчення експерименту були нижчими на 57,74%.

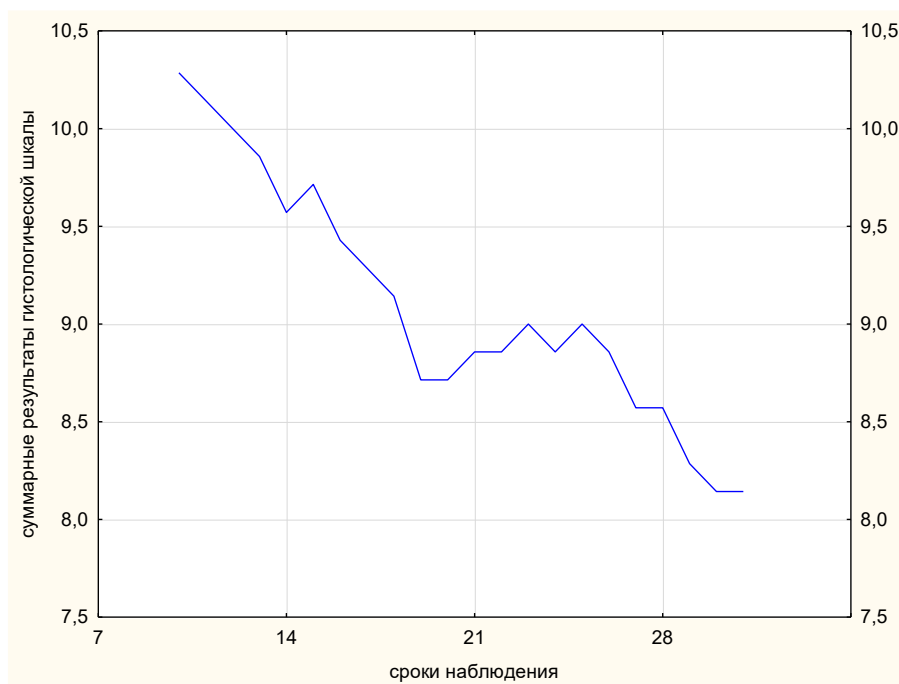


Рис. 4.14. Динаміка зміни сумарних показників гістологічної шкали щурів контрольної групи протягом дослідження.

Таким чином, на основі результатів гістологічної шкали в щурів експериментальної групи встановлено достовірно кращі якісні значення хрящової структури та кращі показники динамічних процесів репаративного хондрогенезу порівняно з аналогічними характеристиками групи контролю.

4.3 Оцінка етапів репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини в моделі хронічного пошкодження хрящової тканини на основі морфометричних показників

В експериментальній групі показники питомої ваги хондроцитів до 7 доби дослідження $7,44 \pm 1,33\%$ достовірно перевищували значення групи контролю $3,71 \pm 2,29\%$ ($p=0,006$) (табл. 4.6). Показники питомої ваги фіброзної тканини в групах достовірно не відрізнялися й становили в експериментальній групі $48,67 \pm 5,34\%$ та $48,86 \pm 11,68\%$ в групі контролю ($p=1,0$). Показники питомої ваги хрящового матриксу в експериментальній групі склали $43,22 \pm 5,33\%$, а в контрольній – $34,29 \pm 16,03\%$, відмінність статистично значуща ($p=0,04$).

Морфометричні показники репаративного хондрогенезу на 7 добу експерименту

Морфометричні показники	Досліджувані групи		p
	експериментальна	контрольна	
Питома вага хондроцитів, %	7,44±1,33	3,71±2,29	0,006*
Питома вага фіброзної тканини, %	48,67±5,34	48,86±11,68	1,0
Питома вага хрящового матриксу, %	43,22±5,33	34,29±16,03	0,04*
Товщина зони індіферентного хряща, мкм	12,89±1,83	10,71±2,14	0,05*
Товщина зони проліферувального хряща, мкм	76,33±4,61	54,71±4,96	0,001*
Товщина зони дефінітивного хряща, мкм	32,67±3,12	22,57±2,88	0,001*

Примітка. * - встановлено достовірну відмінність показників при $p < 0,05$.

В експериментальній групі з високим ступенем вірогідності встановлено достовірно вищі значення товщини зони індіферентного хряща $12,89 \pm 1,83$ мкм, проліферувального $76,33 \pm 4,61$ мкм і дефінітивного $32,67 \pm 3,12$ мкм порівняно з аналогічними показниками контрольної групи ($10,71 \pm 2,14$ мкм, $54,71 \pm 4,96$ мкм і $22,57 \pm 2,88$ мкм відповідно) ($p \leq 0,05$).

На 14 добу експерименту спостерігали достовірно вищі показники питомої ваги хондроцитів і хрящового матриксу в щурів експериментальної групи ($8,89 \pm 1,17\%$ і $45,22 \pm 3,70\%$ відповідно) порівняно з показниками групи контролю ($5,14 \pm 1,86\%$ і $34,71 \pm 15,78\%$ відповідно) ($p \leq 0,05$) (табл. 4.7). На противагу цьому, в контрольній групі показники питомої ваги фіброзної тканини $54,29 \pm 12,84\%$ превалювали порівняно зі значеннями експериментальної групи $45,89 \pm 4,51\%$, відмінність між показниками статистично значуща ($p = 0,04$).

Морфометричні показники репаративного хондрогенезу на 14 добу експерименту

Морфометричні показники	Досліджувані групи		p
	експериментальна	контрольна	
Питома вага хондроцитів, %	8,89±1,17	5,14±1,86	0,002*
Питома вага фіброзної тканини, %	45,89±4,51	54,29±12,84	0,04*
Питома вага хрящового матриксу, %	45,22±3,70	34,71±15,78	0,02*
Товщина зони індіферентного хряща, мкм	14,44±1,33	11,86±1,77	0,01*
Товщина зони проліферувального хряща, мкм	73,22±2,86	56,43±4,86	0,001*
Товщина зони дефінітивного хряща, мкм	35,33±1,66	24,86±2,04	0,001*

Примітка. * - встановлено достовірну відмінність показників при $p < 0,05$.

В обох групах зона проліферувального хряща була найбільшою, її товщина в експериментальній групі становила $73,22 \pm 2,86$ мкм і $56,43 \pm 4,86$ мкм в контрольній, відмінність показників статистично значуща ($p = 0,001$). Значення товщини зон індіферентного й дефінітивного хряща були достовірно вищими в експериментальній групі ($14,44 \pm 1,33$ мкм і $35,33 \pm 1,66$ мкм) порівняно з показниками групи контролю ($11,86 \pm 1,77$ мкм і $24,86 \pm 2,04$ мкм) ($p \leq 0,05$).

Питома вага хондроцитів до 21 доби в експериментальній групі становила $11,67 \pm 1,41\%$, а в групі контролю – $6,29 \pm 1,50\%$, показники достовірно відрізнялися ($p = 0,001$) (табл. 4.8). В експериментальній групі спостерігали достовірно вищі показники питомої ваги хрящового матриксу – $47,11 \pm 3,22\%$ порівняно з даними групи контролю – $35,86 \pm 10,45\%$ ($p = 0,03$). У групі контролю зафіксовано достовірно вищі значення питомої ваги фіброзної тканини – $57,86 \pm 9,46\%$, які в експериментальній становили $41,22 \pm 3,53\%$ ($p = 0,007$).

Морфометричні показники репаративного хондрогенезу на 21 добу експерименту

Морфометричні показники	Досліджувані групи		p
	експериментальна	Контрольна	
Питома вага хондроцитів, %	11,67±1,41	6,29±1,50	0,001*
Питома вага фіброзної тканини, %	41,22±3,53	57,86±9,46	0,007*
Питома вага хрящового матриксу, %	47,11±3,22	35,86±10,45	0,03*
Товщина зони індіферентного хряща, мкм	15,78±1,20	12,29±1,50	0,001*
Товщина зони проліферувального хряща, мкм	70,67±1,80	57,14±3,39	0,0009*
Товщина зони дефінітивного хряща, мкм	37,56±2,88	26,57±2,88	0,001*

Примітка. * - встановлено достовірну відмінність показників при $p < 0,05$.

В експериментальній групі до вказаного періоду в хрящі переважала зона проліферувального хряща, яка становила $70,67 \pm 1,80$ мкм, індіферентний хрящ мав товщину $15,78 \pm 1,20$ мкм, а дефінітивний – $37,56 \pm 2,88$ мкм. Товщина зони проліферувального хряща в контрольній групі становила $57,14 \pm 3,39$ мкм, індіферентного – $12,29 \pm 1,50$ мкм і дефінітивного – $26,57 \pm 2,88$ мкм. Встановлено статистично значущу відмінність при порівнянні показників товщини проліферувального ($p=0,0009$), індіферентного ($p=0,001$) і дефінітивного ($p=0,001$) хряща в досліджуваних групах.

До 28 доби дослідження в експериментальній групі спостерігали достовірно вищі значення питомої ваги хондроцитів – $13,22 \pm 1,20\%$ і хрящового матриксу – $54,67 \pm 3,71\%$ порівняно з показниками контрольної групи – $7,14 \pm 0,69\%$ і $37,43 \pm 13,04\%$ ($p=0,0009$ і $p=0,007$ відповідно) (табл. 4.9).

Морфометричні показники репаративного хондрогенезу на 28 добу експерименту

Морфометричні показники	Досліджувані групи		р
	експериментальна	контрольна	
Питома вага хондроцитів, %	13,22±1,20	7,14±0,69	0,0009*
Питома вага фіброзної тканини, %	32,11±3,62	55,43±13,14	0,007*
Питома вага хрящового матриксу, %	54,67±3,71	37,43±13,04	0,02*
Товщина зони індіферентного хряща, мкм	17,44±1,13	13,14±0,90	0,0009*
Товщина зони проліферувального хряща, мкм	67,67±2,06	59,14±2,27	0,001*
Товщина зони дефінітивного хряща, мкм	42,11±3,10	29,14±2,48	0,001*

Примітка. * - встановлено достовірну відмінність показників при $p < 0,05$.

Між показниками питомої ваги фіброзної тканини в групах також спостерігали статистично значущу відмінність, однак вищі показники встановлено в групі контролю – 55,43±13,14 мкм порівняно з даними експериментальної групи – 32,11±3,62 мкм ($p=0,007$).

Товщина зони проліферувального хряща мала достовірно вищі значення в експериментальній групі – 67,67±2,06 мкм – проти показників групи контролю – 59,14±2,27 ($p=0,001$). Також в експериментальній групі значення товщини зон індіферентного 17,44±1,13 мкм і дефінітивного 42,11±3,10 мкм хрящів мали достовірно вищі показники, порівняно з аналогічними результатами контрольної групи (13,14±0,90 мкм і 29,14±2,48 мкм відповідно) ($p \leq 0,05$).

Оцінюючи динаміку змін морфометричних показників репаративного хондрогенезу протягом дослідження, в експериментальній групі встановлено збільшення показників питомої ваги хондроцитів в 1,78 раза, питомої ваги хрящового матриксу в 1,26 раза, товщини індіферентного хряща в 1,35 раза і

дефінітивного в 1,29 раза (табл. 4.10). Натомість зафіксовано зниження показників питомої ваги фіброзної тканини в 1,52 раза, товщини проліферувального хряща в 1,13 раза. Протягом експерименту виявлено статистично значущу відмінність показників питомої ваги хондроцитів ($p < 0,0001$), питомої ваги фіброзної тканини ($p < 0,0001$), питомої ваги хрящового матриксу, а також значень товщини індіферентного ($p < 0,0001$), проліферувального ($p = 0,0001$) та дефінітивного хряща ($p = 0,0001$).

Таблиця 4.10

Динаміка зміни морфометричних показників репаративного хондрогенезу експериментальної групи

Показники	Доба дослідження				p
	7	14	21	28	
Питома вага хондроцитів, %	7,44± 1,33	8,89± 1,17	11,67± 1,41	13,22± 1,20	<0,0001*
Питома вага фіброзної тканини, %	48,67± 5,34	45,89± 4,51	41,22± 3,53	32,11± 3,62	<0,0001*
Питома вага хрящового матриксу, %	43,22± 5,33	45,22± 3,70	47,11± 3,22	54,67± 3,71	0,0005*
Товщина зони індіферентного хряща, мкм	12,89± 1,83	14,44± 1,33	15,78± 1,20	17,44± 1,13	<0,0001*
Товщина зони проліферувального хряща, мкм	76,33± 4,61	73,22± 2,86	70,67± 1,80	67,67± 2,06	0,0001*
Товщина зони дефінітивного хряща, мкм	32,67± 3,12	35,33± 1,66	37,56± 2,88	42,11± 3,10	0,0001*

Примітка. * - доведено статистично значущу відмінність показників при $p < 0,05$.

Доведено наявність прямого кореляційного зв'язку між терміном дослідження й показниками питомої ваги хондроцитів та хрящового матриксу

($\tau=+0,77$, $p<0,0001$ і $\tau=+0,55$, $p<0,0001$ відповідно), що свідчить про достовірне збільшення досліджуваних морфометричних показників зі збільшенням періоду експерименту. На противагу цьому, встановлено достовірне зниження протягом дослідження показників питомої ваги фіброзної тканини ($\tau=-0,67$, $p<0,0001$) і значень товщини проліферувального хряща ($\tau=-0,66$, $p<0,0001$). Також прямий кореляційний зв'язок зафіксовано між показниками терміну дослідження й значеннями товщини індіферентного ($\tau=+0,69$, $p<0,0001$) та дефінітивного хряща ($\tau=+0,66$, $p<0,0001$).

Протягом експерименту в контрольній групі встановлено збільшення значень питомої ваги хондроцитів в 1,92 раза, питомої ваги фіброзної тканини в 1,13 раза і питомої ваги хрящового матриксу в 1,09 раза (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Динаміка змін морфометричних показників репаративного хондрогенезу контрольної групи

Показники	Доба дослідження				p
	7	14	21	28	
Питома вага хондроцитів, %	3,71± 2,29	5,14± 1,86	6,29± 1,50	7,14± 0,69	0,02*
Питома вага фіброзної тканини, %	48,86± 11,68	54,29± 12,84	57,86± 9,46	55,43± 13,14	0,44
Питома вага хрящового матриксу, %	34,29± 16,03	34,71± 15,78	35,86± 10,45	37,43± 13,04	0,83
Товщина зони індіферентного хряща, мкм	10,71± 2,14	11,86± 1,77	12,29± 1,50	13,14± 0,90	0,11
Товщина зони проліферувального хряща, мкм	54,71± 4,96	56,43± 4,86	57,14± 3,39	59,14± 2,27	0,25
Товщина зони дефінітивного хряща, мкм	22,57± 2,88	24,86± 2,04	26,57± 2,88	29,14± 2,48	0,005*

Примітка. * - встановлено достовірну відмінність показників при $p<0,05$.

Зафіксовано збільшення товщини індиферентного хряща в 1,23 раза, зони проліферувального хряща в 1,08 раза і зони дефінітивного хряща в 1,29 раза. При порівнянні морфометричних показників, отриманих під час дослідження, виявлено достовірну відмінність значень питомої ваги хондроцитів ($p=0,02$) і товщини зони дефінітивного хряща ($p=0,005$) протягом експерименту.

Аналізуючи зміни показників питомої ваги хондроцитів з урахуванням терміну дослідження, встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку середньої сили ($\tau=+0,51$, $p=0,0001$), що свідчить про достовірне збільшення питомої ваги хондроцитів протягом експерименту. Між періодом дослідження і показниками питомої ваги фіброзної тканини та питомої ваги хрящового матриксу достовірних кореляційних зв'язків не зафіксовано ($\tau=+0,21$, $p=0,12$ та $\tau=+0,13$, $p=0,33$ відповідно). Однак доведено достовірне збільшення показників товщини індиферентного хряща ($\tau=+0,40$, $p=0,003$), проліферувального хряща ($\tau=+0,33$, $p=0,01$) і дефінітивного хряща ($\tau=+0,57$, $p<0,0001$) протягом дослідження.

Матеріали розділу наведені в наступних публікаціях:

1. Фищенко В. А., Маммадов Л. А. (2020). Морфологические особенности репаративного хондрогенеза под влиянием мезенхимальных стволовых клеток в модели хронического повреждения хрящевой ткани. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020. № 2 (156). С. 299–304. DOI 10.29254/2077-4214-2020-2-156.
2. Маммадов. Л. А. (2020). Динамика восстановления хрящевой ткани под влиянием мезенхимальных стволовых клеток в модели хронического повреждения. *«Перший крок в науку-2020»* : матеріали XVII міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених, м. Вінниця. С. 477–478.

РОЗДІЛ 5

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ВНУТРІШНЬОСУГЛОБОВИМИ ПЕРЕЛОМАМИ ДИСТАЛЬНОГО ВІДДІЛУ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ ТА ГОСТРИМ ПОШКОДЖЕННЯМ ХРЯЦОВОЇ ТКАНИНИ З УРАХУВАННЯМ ЗАСТОСОВАНОГО МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ

5.1 Характеристика віддалених результатів хірургічного лікування пацієнтів з внутрішньосуглобовими переломами дистального відділу стегнової кістки та гострим пошкодженням хрящової тканини

Аналізуючи результати остеометалосинтезу внутрішньосуглобових переломів дистального відділу стегнової кістки з гострим пошкодженням хрящової тканини, у пацієнтів контрольної групи середнє значення за категорією «Симптоми» шкали KOOS становило $59,85 \pm 6,86$ бала. У групі хворих з переломами типу В спостерігали достовірно вищі значення шкали ($62,70 \pm 5,51$ бала) порівняно з показниками хворих з переломами типу С ($55,19 \pm 6,46$ бала) ($p=0,007$) (рис. 5.1 а) (табл. 5.1). Доведено достовірне зниження показників шкали за категорією «Симптоми» у пацієнтів з важчими типами пошкодження, що підтверджено наявністю оберненого кореляційного зв'язку середньої сили ($\tau=-0,45$, $p=0,0005$) між показниками.

За категорією больового синдрому середній показник в обстежених хворих складав $53,64 \pm 10,84$ бала. Достовірно кращі результати спостерігали в групі хворих з неповними внутрішньосуглобовими типами переломів ($56,79 \pm 9,20$ бала) порівняно з аналогічними даними пацієнтів з повними типами внутрішньосуглобових пошкоджень ($48,48 \pm 11,74$ бала) ($p=0,046$) (рис. 5.1 б). Крім того, між показниками шкали за категорією «Біль» та типом внутрішньосуглобового пошкодження встановлено зворотний середній кореляційний зв'язок ($\tau=-0,33$, $p=0,01$), що вказує на достовірне зростання вираженості больового синдрому в пацієнтів з важчими типами пошкодження.

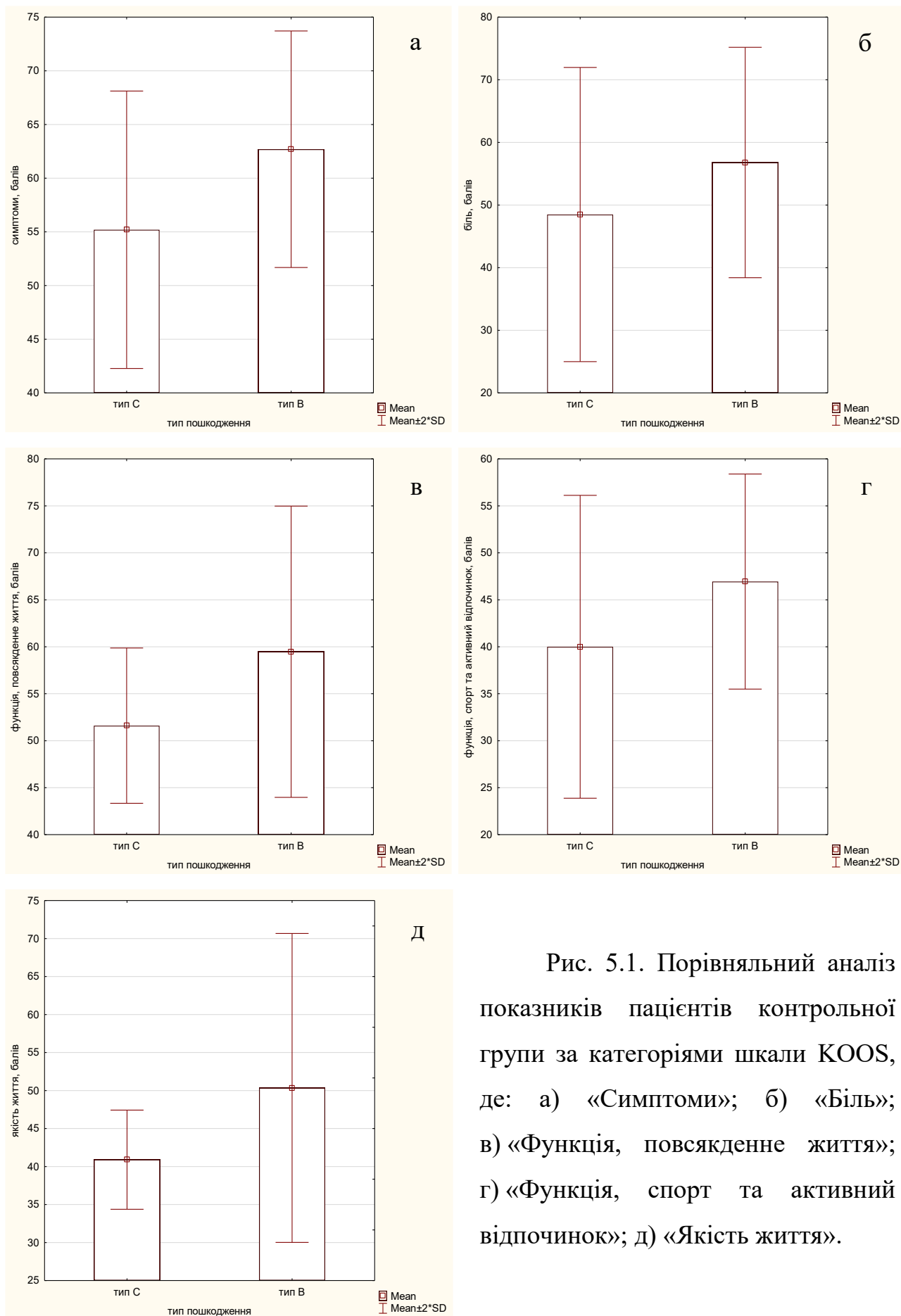


Рис. 5.1. Порівняльний аналіз показників пацієнтів контрольної групи за категоріями шкали KOOS, де: а) «Симптоми»; б) «Біль»; в) «Функція, повсякденне життя»; г) «Функція, спорт та активний відпочинок»; д) «Якість життя».

Оцінка стану колінних суглобів за шкалою KOOS у пацієнтів, яким застосовували хірургічний метод лікування

Характеристика	Тип перелому		p
	тип В	тип С	
Симптоми, балів	62,70±5,51	55,19±6,46	0,007*
Біль, балів	56,79±9,20	48,48±11,74	0,046*
Функція, повсякденне життя, балів	59,48±7,75	51,60±4,13	0,008*
Функція, спорт та активний відпочинок, балів	46,94±5,72	40,0±8,06	0,02*
Якість життя, балів	50,35±10,16	40,91±3,26	0,009*

Примітка. * - встановлено достовірну відмінність показників при $p \leq 0,05$.

Середнє значення за категорією «Функція, повсякденне життя» становило $56,49 \pm 7,60$ бала. У групі хворих з переломами типу В зафіксовано достовірно кращі показники, які характеризували спроможність рухатись та піклуватися про себе ($59,48 \pm 7,75$ бала), ніж у пацієнтів з повними внутрішньосуглобовими типами пошкоджень ($51,60 \pm 4,13$ бала) ($p=0,008$) (рис. 5.1 в). На основі аналізу отриманих результатів встановлено достовірне зниження показників за категорією «Функція, повсякденне життя» у пацієнтів зі зростанням важкості внутрішньосуглобового пошкодження ($\tau=-0,44$, $p=0,0009$).

У пацієнтів контрольної групи середнє значення за категорією «Функція, спорт та активний відпочинок» становило $44,31 \pm 7,41$ бала. У групі хворих з переломами типу В цей показник складав $46,94 \pm 5,72$ бала, у пацієнтів з пошкодженнями типу С – $40,0 \pm 8,06$ бала. При порівнянні отриманих результатів з урахуванням типу пошкодження встановлено достовірну відмінність між показниками ($p=0,02$) (рис. 5.1 г). З високим ступенем вірогідності доведено достовірне зниження показників фізичної активності у хворих з важкими типами пошкоджень, що підтверджено кореляційним зв'язком середньої сили та зворотного напрямку між показниками ($\tau=-0,41$, $p=0,002$).

Показники якості життя у групі обстежених хворих становили $46,77 \pm 9,39$ бала. Значення у пацієнтів з неповними типами внутрішньосуглобових переломів складало $50,35 \pm 10,16$ бала, натомість в групі хворих з повними типами внутрішньосуглобових переломів зазначений показник становив - $40,91 \pm 3,26$ бала. Порівняння отриманих показників продемонструвало статистично значущу різницю з урахуванням типу пошкодження ($p=0,009$) (рис. 5.1 д). Крім того, між показниками якості життя та типом перелому встановлено обернений кореляційний зв'язок середньої сили ($\tau=-0,45$, $p=0,0006$), який свідчить про достовірно нижчі показники за категорією «Якість життя» у пацієнтів з важкими типами внутрішньосуглобового пошкодження.

Таким чином, у пацієнтів, яким застосовували хірургічні методики лікування, спостерігали достовірний зв'язок між типом внутрішньосуглобового перелому дистального відділу стегнової кістки з гострим пошкодженням хрящової тканини та результатами лікування у віддаленому періоді. Так, у хворих з неповними типами внутрішньосуглобових переломів спостерігали достовірно кращі показники за всіма категоріями шкали оцінки стану колінних суглобів KOOS. Окрім цього, доведено достовірне зниження показників шкали за всіма досліджуваними категоріями при наявності важчого типу внутрішньосуглобового пошкодження.

5.2 Аналіз результатів локального введення мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з жирової тканини, під час хірургічного лікування пацієнтів з внутрішньосуглобовими переломами дистального відділу стегнової кістки та гострим пошкодженням хрящової тканини

У хворих, яким додатково проводили локальне введення мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з жирової тканини, під час остеометалосинтезу перелому середнє значення за категорією «Симптоми» становило $75,19 \pm 6,01$ бала. Достовірно кращі показники за даною категорією зафіксовано у

пацієнтів з переломами типу В ($77,68 \pm 4,85$ бала) порівняно з результатами хворих з повними внутрішньосуглобовими типами переломів ($70,92 \pm 5,62$ бала) ($p=0,02$) (табл. 5.2; рис. 5.2 а). Доведено достовірне зростання симптомів ураження колінних суглобів у пацієнтів з важчими типами пошкоджень, що підтверджено наявністю зворотного середнього кореляційного зв'язку ($\tau=-0,52$, $p=0,002$).

Таблиця 5.2

Оцінка стану колінних суглобів за шкалою KOOS у пацієнтів, яким застосовували мезенхімальні стовбурові клітини з жирової тканини

Характеристика	Тип перелому		p
	тип В	тип С	
Симптоми, балів	$77,68 \pm 4,85$	$70,92 \pm 5,62$	0,02*
Біль, балів	$71,06 \pm 1,86$	$65,48 \pm 2,71$	0,0009*
Функція, повсякденне життя, балів	$74,14 \pm 2,12$	$71,64 \pm 1,11$	0,007*
Функція, спорт та активний відпочинок, балів	$53,33 \pm 4,44$	$42,14 \pm 6,36$	0,004*
Якість життя, балів	$56,77 \pm 7,28$	$47,32 \pm 4,92$	0,01*

Примітка. * - встановлено достовірну відмінність показників при $p \leq 0,05$.

Середнє значення больового синдрому в обстежених хворих складало $69,01 \pm 3,50$ бала. У пацієнтів з переломами типу В значення за категорією «Біль» становило $71,06 \pm 1,86$ бала, натомість в групі хворих з пошкодженнями типу С – $65,48 \pm 2,71$ бала. При порівнянні отриманих результатів доведено статистично значущу відмінність між показниками з урахуванням важкості внутрішньосуглобового пошкодження ($p=0,0009$) (рис. 5.2 б). Між показниками категорії «Біль» та типом внутрішньосуглобового перелому встановлено зворотний сильний кореляційний зв'язок ($\tau=-0,73$, $p<0,0001$), що вказує на достовірне зростання вираженості больового синдрому в пацієнтів з важчими типами пошкоджень.

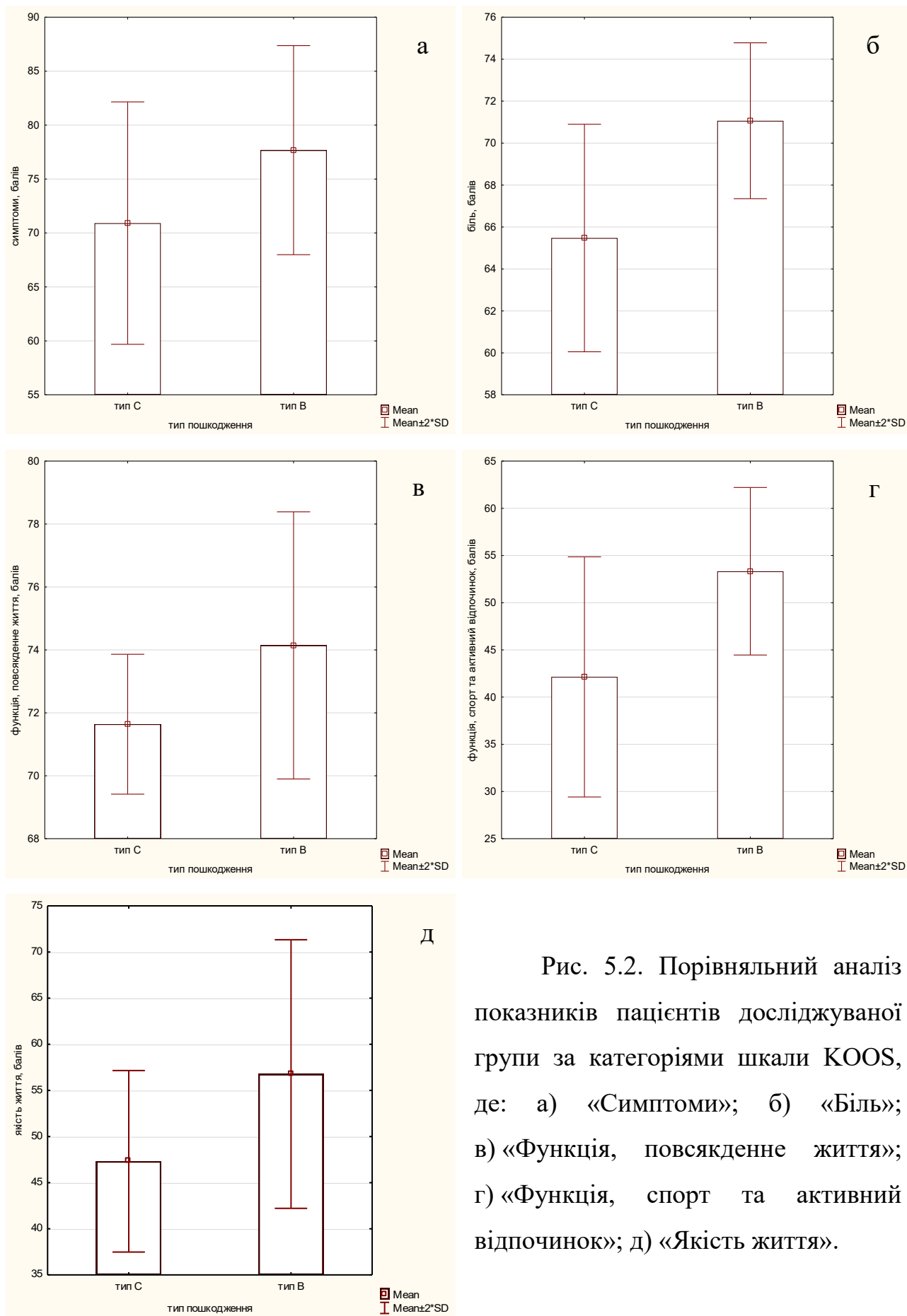


Рис. 5.2. Порівняльний аналіз показників пацієнтів досліджуваної групи за категоріями шкали KOOS, де: а) «Симптоми»; б) «Біль»; в) «Функція, повсякденне життя»; г) «Функція, спорт та активний відпочинок»; д) «Якість життя».

За категорією «Функція, повсякденне життя» середнє значення у групі обстежених хворих становило $73,22 \pm 2,17$ бала. У пацієнтів з неповними типами внутрішньосуглобових переломів показники за вказаною категорією склали $74,14 \pm 2,12$ бала, у групі хворих з переломами типу С – $71,64 \pm 1,11$ бала. Між отриманими результатами з урахуванням важкості пошкодження встановлено статистично значущу відмінність ($p=0,007$) (рис. 5.2 в). Вищі показники скутості, обмеження або уповільнення рухів у суглобі асоційовані з важчими типами внутрішньосуглобового пошкодження, що підтверджено наявністю оберненого середнього кореляційного зв'язку між показниками ($\tau=-0,61$, $p=0,0003$).

Значення за категорією «Функція, спорт та активний відпочинок» в цілому по групі становило $49,21 \pm 7,50$ бала. У пацієнтів з переломами типу В показники фізичної функції відповідали значенням $53,33 \pm 4,44$ бала, у групі хворих з пошкодженнями типу С – $42,14 \pm 6,36$ бала. При порівнянні отриманих результатів доведено статистично значущу відмінність показників ($p=0,004$) (рис. 5.2 г). Між показниками за категорією «Функція, спорт та активний відпочинок» та типом пошкодження доведено зворотний середній кореляційний зв'язок ($\tau=-0,63$, $p=0,0002$), що засвідчує нижчі показники фізичного функціонування у пацієнтів з важчими типами переломів.

В обстежених пацієнтів середнє значення за категорією «Якість життя» становило $53,29 \pm 7,90$ бала. Встановлено достовірно кращі показники якості життя у пацієнтів з неповними типами внутрішньосуглобових переломів ($56,77 \pm 7,28$ бала) порівняно з результатами пацієнтів з повними типами внутрішньосуглобового пошкодження ($47,32 \pm 4,92$ бала) ($p=0,01$) (рис. 5.2 д). Крім того, доведено достовірне зниження показників за категорією «Якість життя» у пацієнтів з важчими типами внутрішньосуглобового пошкодження ($\tau=-0,55$, $p=0,001$), що підтверджено наявністю оберненого кореляційного зв'язку середньої сили між показниками.

Таким чином, у групі хворих з неповними внутрішньосуглобовими переломами дистального відділу стегнової кістки та гострим пошкодженням хрящової тканини після локального введення мезенхімальних стовбурових

клітин з жирової тканини встановлено достовірно кращі показники за всіма критеріями шкали порівняно з показниками групи пацієнтів з переломами типу С. Доведено достовірне зниження показників усіх категорій шкали KOOS у хворих зі збільшенням важкості внутрішньосуглобового пошкодження.

5.3 Порівняльний аналіз результатів лікування пацієнтів з внутрішньосуглобовими переломами дистального відділу стегнової кістки та гострим пошкодженням хрящової тканини з урахуванням запропонованого методу лікування та типу пошкодження

5.3.1 Характеристика результатів лікування пацієнтів з внутрішньосуглобовими переломами дистального відділу стегнової кістки та гострим пошкодженням хрящової тканини з урахуванням запропонованого методу лікування

За категорією «Симптоми» достовірно кращі показники встановлено в групі хворих, яким проводили додаткове локальне введення мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з жирової тканини, під час хірургічного втручання ($75,19 \pm 6,01$ бала) порівняно з показниками групи пацієнтів, яким додаткової стимуляції не виконували ($59,85 \pm 6,86$ бала) ($p=0,02$) (табл. 5.3) (рис. 5.3 а). У пацієнтів досліджуваної групи шляхом додаткової стимуляції з використанням мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини вдалося досягнути зростання середніх показників за категорією «Симптоми» на 20,40% порівняно з результатами самостійного використання хірургічного методу.

У хворих досліджуваної групи за категорією «Біль» зафіксовано достовірно кращі результати – $69,01 \pm 3,50$ бала, порівнюючи з аналогічними показниками групи контролю – $53,64 \pm 10,84$ бала ($p=0,03$) (рис. 5.3 б). У групі пацієнтів, яким під час хірургічного лікування додатково вводили мезенхімальні стовбурові клітини, отримані з жирової тканини, результати за категорією «Біль» перевищували показники групи контролю на 22,27%.

**Оцінка стану колінних суглобів за шкалою KOOS в обстежених хворих з
урахуванням запропонованого методу лікування**

Характеристика	Групи		р
	досліджувана	контрольна	
Симптоми, балів	75,19±6,01	59,85±6,86	0,02*
Біль, балів	69,01±3,50	53,64±10,84	0,03*
Функція, повсякденне життя, балів	73,22±2,17	56,49±7,60	0,04*
Функція, спорт та активний відпочинок, балів	49,21±7,50	44,31±7,41	0,0002*
Якість життя, балів	53,29±7,90	46,77±9,39	0,0005*

Примітка. * - встановлено достовірну відмінність показників при $p \leq 0,05$.

Значення за категорією «Функція, повсякденне життя» у пацієнтів досліджуваної групи становило 73,22±2,17 бала, у пацієнтів контрольної групи – 56,49±7,60 бала. При порівнянні отриманих показників з урахуванням запропонованого методу лікування встановлено достовірну відмінність у досліджуваних групах ($p=0,04$) (рис. 5.3 в). Крім того, у пацієнтів досліджуваної групи вдалося отримати кращі результати за категорією «Функція, повсякденне життя» на 22,85%, ніж у контрольній групі хворих.

Достовірно кращі показники фізичної активності за категорією «Функція, спорт та активний відпочинок» спостерігали у пацієнтів досліджуваної групи 49,21±7,50 бала порівняно з показниками пацієнтів контрольної групи – 44,31±7,41 бала ($p=0,0002$) (рис. 5.3 г). Після інтраопераційного локального введення мезенхімальних стовбурових клітин, виділених з жирової тканини, показники пацієнтів досліджуваної групи за категорією «Функція, спорт та активний відпочинок» покращилися на 9,96% порівняно з показниками хворих групи контролю.

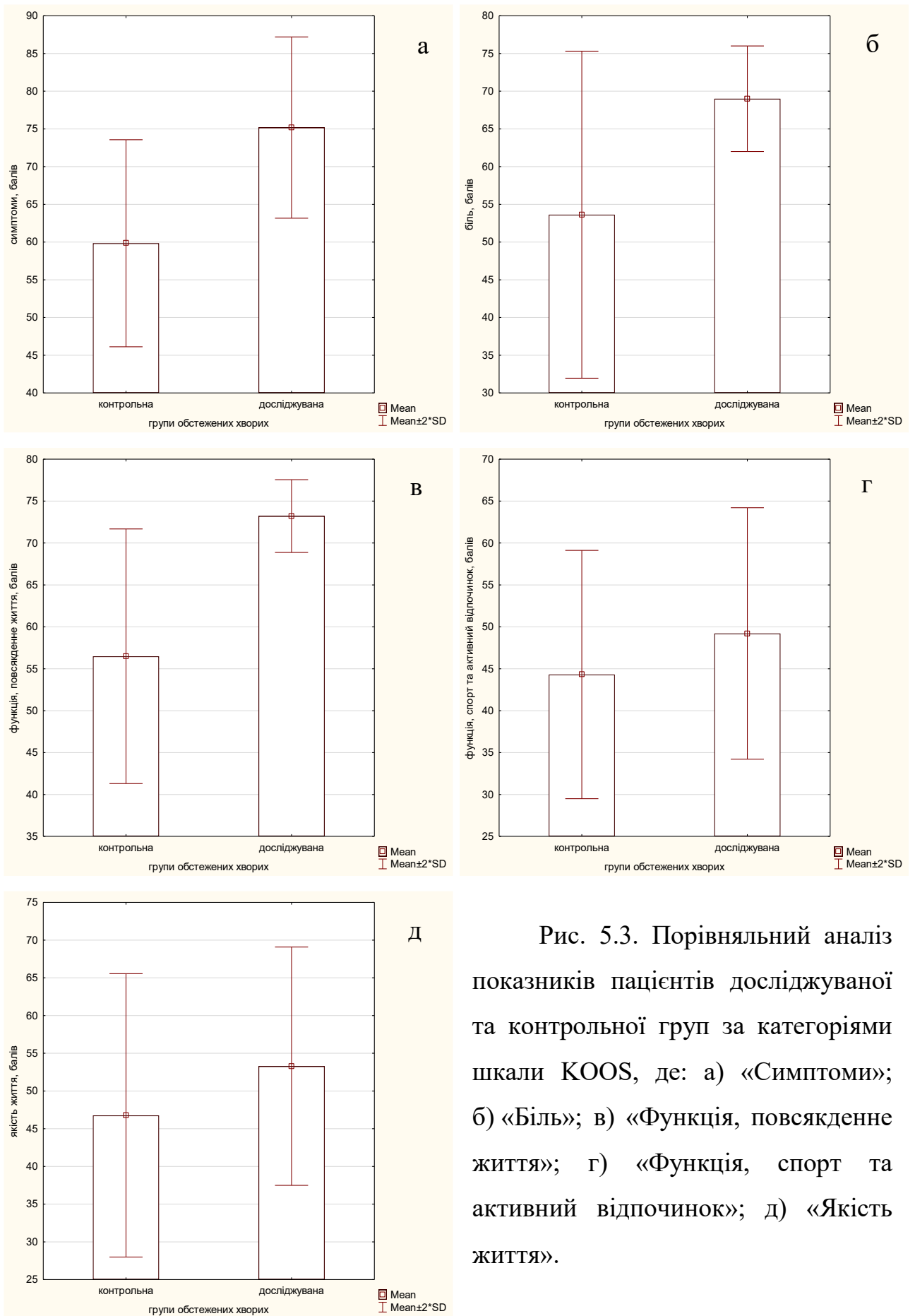


Рис. 5.3. Порівняльний аналіз показників пацієнтів досліджуваної та контрольної груп за категоріями шкали KOOS, де: а) «Симптоми»; б) «Біль»; в) «Функція, повсякденне життя»; г) «Функція, спорт та активний відпочинок»; д) «Якість життя».

У пацієнтів досліджуваної групи показники якості життя ($53,29 \pm 7,90$ бала) достовірно перевищували аналогічні показники, визначені у хворих групи контролю ($46,77 \pm 9,39$ бала) ($p=0,0005$) (рис. 5.3 д). Шляхом додаткового введення мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з жирової тканини, вдалося покращити показники за категорією «Якість життя» у пацієнтів досліджуваної групи на 12,23% порівняно зі значеннями контрольної групи.

5.3.2 Порівняльна характеристика результатів лікування пацієнтів з неповними типами внутрішньосуглобових переломів дистального відділу стегнової кістки з урахуванням запропонованого методу лікування

У групі пацієнтів з неповними типами внутрішньосуглобових переломів, яким застосовували додаткове введення мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з жирової тканини, встановлено достовірно кращі результати за категорією «Симптоми» – $77,68 \pm 4,85$ бала – порівняно з показниками хворих контрольної групи – $62,70 \pm 5,51$ бала ($p < 0,0001$) (табл. 5.4; рис. 5.4 а). Отже, було досягнуто покращення результатів за вказаною категорією у пацієнтів досліджуваної групи на 19,28%.

У хворих досліджуваної групи результати лікування за категорією «Біль» становили $71,06 \pm 1,86$ бала та $56,79 \pm 9,20$ бала у контрольній групі. При порівнянні отриманих показників встановлено статистично значущу відмінність між ними ($p < 0,0001$) (рис. 5.4 б). Під впливом локального введення мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з жирової тканини, встановлено покращення показників за категорією «Біль» на 25,13%.

Достовірно кращі показники фізичної активності у виконанні повсякденних функцій зафіксовано в обстежених досліджуваної групи – $74,14 \pm 2,12$ бала, тоді як у пацієнтів контрольної групи зазначений показник становив $59,48 \pm 7,75$ бала ($p < 0,0001$) (рис. 5.4 в). Встановлено зростання показників за категорією «Функція, повсякденне життя» у пацієнтів досліджуваної групи на 24,65%.

**Оцінка стану колінних суглобів за шкалою KOOS в обстежених хворих з
урахуванням запропонованого методу лікування**

Характеристика	Тип В		р
	досліджувана	контрольна	
Симптоми, балів	77,68±4,85	62,70±5,51	<0,0001*
Біль, балів	71,06±1,86	56,79±9,20	<0,0001*
Функція, повсякденне життя, балів	74,14±2,12	59,48±7,75	<0,0001*
Функція, спорт та активний відпочинок, балів	53,33±4,44	46,94±5,72	0,005*
Якість життя, балів	56,77±7,28	50,35±10,16	0,08

Примітка. * - встановлено достовірну відмінність показників при $p \leq 0,05$.

У хворих досліджуваної групи значення за категорією «Функція, спорт та активний відпочинок» складали 53,33±4,44 бала, у пацієнтів контрольної групи – 46,94±5,72 бала. Порівняння отриманих показників засвідчило достовірну відмінність між ними ($p=0,005$) (рис. 5.4 г). У групі пацієнтів, яким проводили додаткове інтраопераційне введення мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з жирової тканини, зафіксоване зростання показників за категорією «Функція, спорт та активний відпочинок» на 11,98%.

За категорією «Якість життя» не встановлено достовірної відмінності між показниками досліджуваної (56,77±7,28 бала) та контрольної (50,35±10,16 бала) груп ($p=0,08$). Однак встановлено покращення середніх результатів у пацієнтів після локального інтраопераційного введення мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з жирової тканини, на 11,31% порівняно з показниками пацієнтів контрольної групи (рис. 5.4 д).

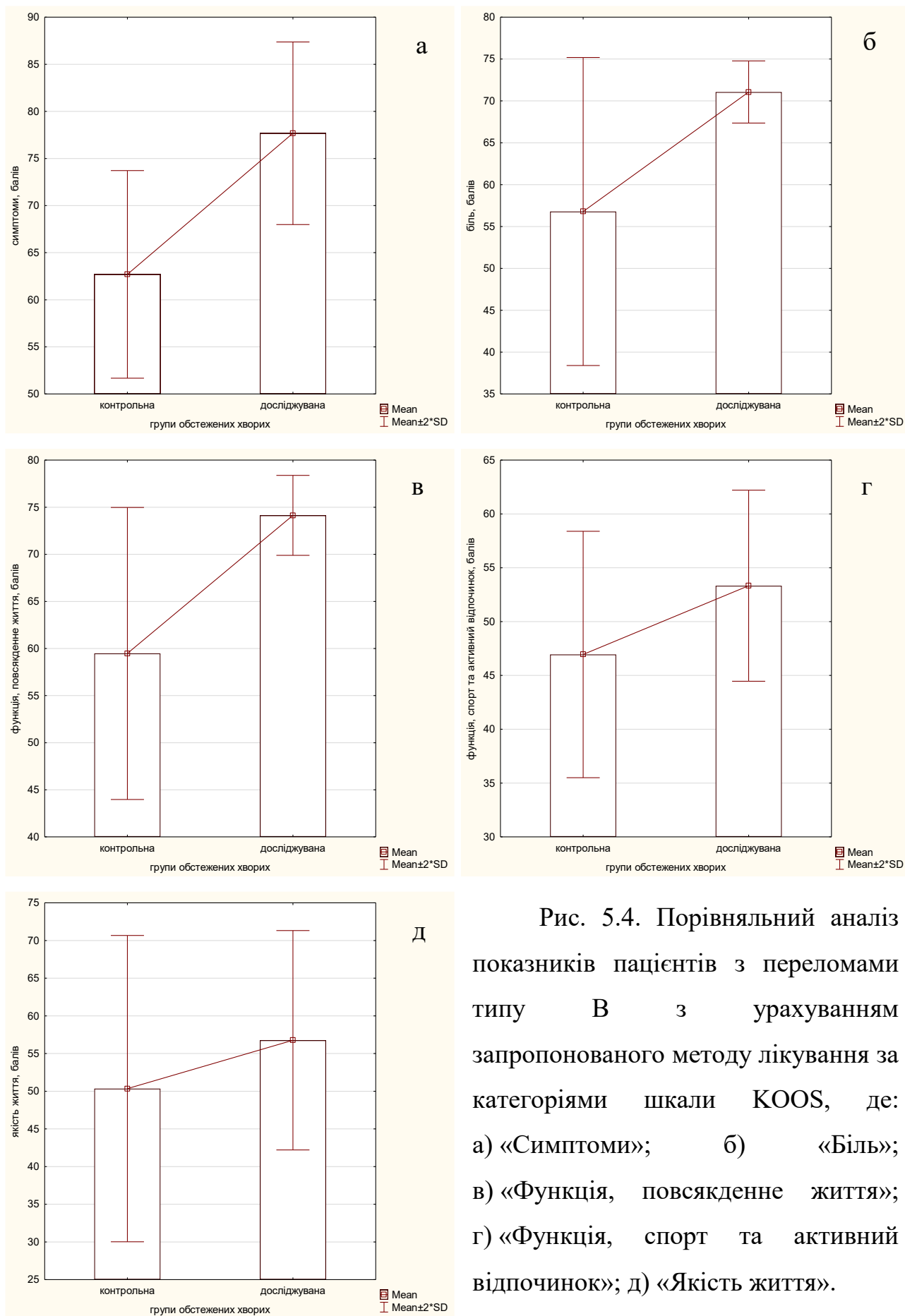


Рис. 5.4. Порівняльний аналіз показників пацієнтів з переломами типу В з урахуванням запропонованого методу лікування за категоріями шкали KOOS, де: а) «Симптоми»; б) «Біль»; в) «Функція, повсякденне життя»; г) «Функція, спорт та активний відпочинок»; д) «Якість життя».

5.3.3 Порівняльна характеристика результатів лікування пацієнтів з повними типами внутрішньосуглобових переломів дистального відділу стегнової кістки з урахуванням запропонованого методу лікування

У хворих з повними внутрішньосуглобовими типами переломів, яким застосовували додаткове інтраопераційне введення мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з жирової тканини, середній показник за категорією «Симптоми» становив $70,92 \pm 5,62$ бала, у контрольній групі – $55,19 \pm 6,46$ бала. При порівнянні отриманих результатів встановлено достовірну відмінність між ними ($p=0,0006$) (табл. 5.5; рис. 5.5 а). Доведено покращення результатів за категорією «Симптоми» у пацієнтів досліджуваної групи на 22,18%.

Достовірно кращі результати за категорією «Біль» зафіксовано у досліджуваній групі хворих – $65,48 \pm 2,71$ бала – порівняно з показниками пацієнтів контрольної групи – $48,48 \pm 11,74$ бала ($p=0,008$) (рис. 5.5 б). У пацієнтів, яким додатково проводили інтраопераційне локальне введення мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з жирової тканини, спостерігали зростання показників шкали на 25,96%.

Таблиця 5.5

Оцінка стану колінних суглобів за шкалою KOOS в обстежених хворих з урахуванням запропонованого методу лікування

Характеристика	Тип С		p
	досліджувана	контрольна	
Симптоми, балів	$70,92 \pm 5,62$	$55,19 \pm 6,46$	0,0006*
Біль, балів	$65,48 \pm 2,71$	$48,48 \pm 11,74$	0,008*
Функція, повсякденне життя, балів	$71,64 \pm 1,11$	$51,60 \pm 4,13$	0,0004*
Функція, спорт та активний відпочинок, балів	$42,14 \pm 6,36$	$40,0 \pm 8,06$	0,54
Якість життя, балів	$47,32 \pm 4,92$	$40,91 \pm 3,26$	0,009*

Примітка. * - встановлено достовірну відмінність показників при $p \leq 0,05$.

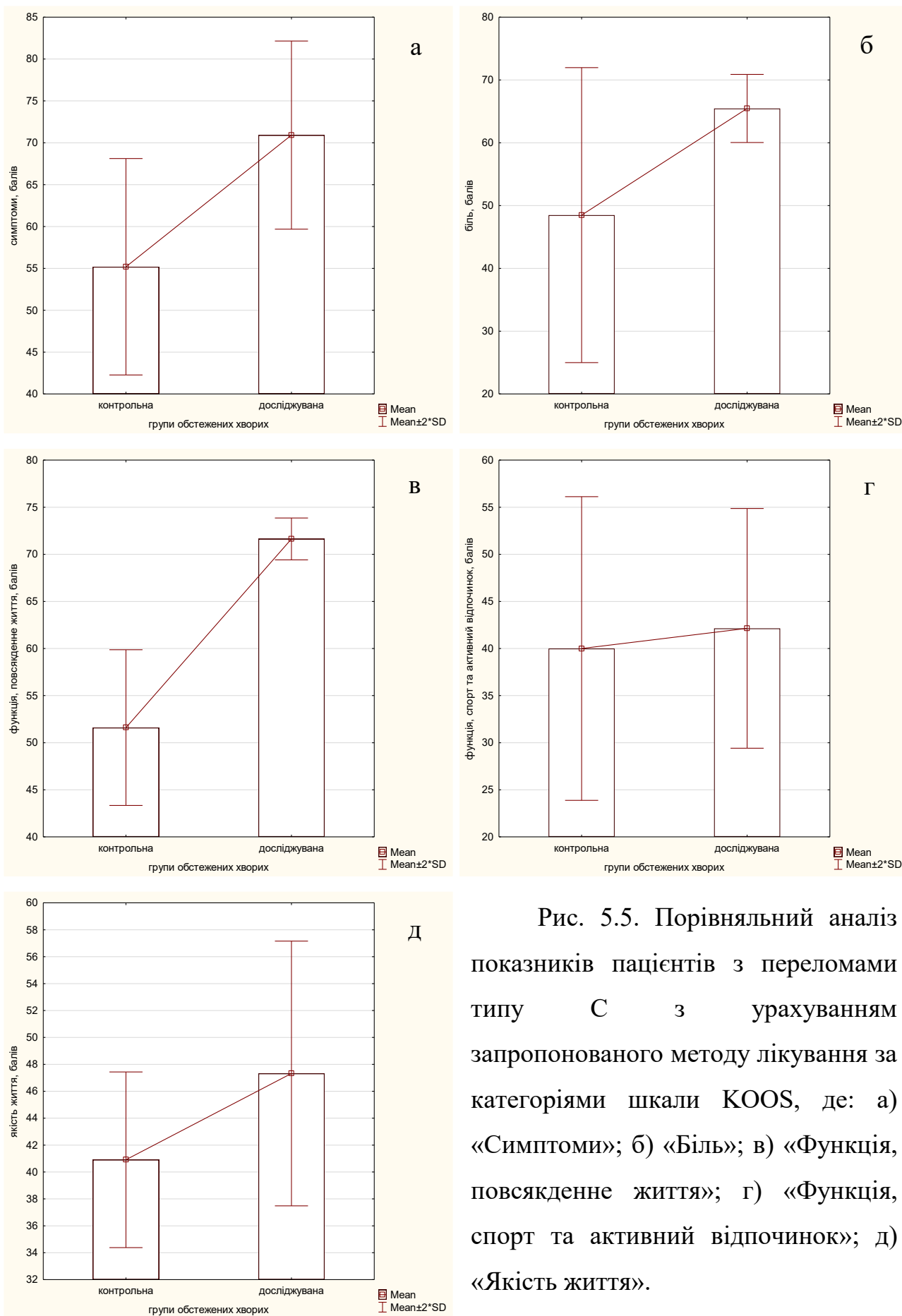


Рис. 5.5. Порівняльний аналіз показників пацієнтів з переломами типу С з урахуванням запропонованого методу лікування за категоріями шкали KOOS, де: а) «Симптоми»; б) «Біль»; в) «Функція, повсякденне життя»; г) «Функція, спорт та активний відпочинок»; д) «Якість життя».

У досліджуваній групі пацієнтів показники повсякденної функціональної активності становили $71,64 \pm 1,11$ бала та були достовірно кращими порівняно з показниками хворих контрольної групи – $51,60 \pm 4,13$ бала ($p=0,0004$) (рис. 5.5 в). Під впливом мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з жирової тканини, вдалося досягнути покращення результатів за категорією «Функція, повсякденне життя» на 27,97%.

Достовірної відмінності за категорією «Функція, спорт та активний відпочинок» у групах пацієнтів з повними внутрішньосуглобовими типами переломів з урахуванням запропонованого методу лікування встановити не вдалося ($p=0,54$), хоча у пацієнтів досліджуваної групи показники шкали були вищими ($42,14 \pm 6,36$ бала) порівняно з результатами хворих контрольної групи ($40,0 \pm 8,06$ бала) на 5,08% (рис. 5.5 г).

За категорією «Якість життя» достовірно кращі показники зафіксовано у пацієнтів досліджуваної групи – $47,32 \pm 4,92$ бала, порівнюючи з результатами хворих групи контролю – $40,91 \pm 3,26$ бала ($p=0,009$) (рис. 5.5 д). У пацієнтів з повними внутрішньосуглобовими типами переломів шляхом інтраопераційного введення мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з жирової тканини, досягнуто покращення результатів на 13,55%.

Таким чином, на підставі проведеного клінічного дослідження вдалося встановити достовірно кращі функціональні результати лікування у пацієнтів з внутрішньосуглобовими переломами дистального відділу стегнової кістки з гострим пошкодженням хряща, яким під час хірургічного втручання застосовували мезенхімальні стовбурові клітини, отримані з жирової тканини. Крім того, достовірно кращі результати спостерігали у пацієнтів досліджуваної групи при порівнянні з аналогічними даними пацієнтів групи контролю з урахуванням типу пошкодження. Доведено, що додаткове застосування мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з жирової тканини, сприяє кращому відновленню хрящової тканини та забезпечує достовірно кращі функціональні результати у віддаленому періоді.

Матеріали розділу наведені в наступних публікаціях:

1. Фіщенко В. О., Маммадов Л. А. (2020). Ефективність використання мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з жирової тканини, в лікуванні внутрішньосуглобових переломів дистального відділу стегнової кістки. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal)*. 2020. № 10. Vol. 62. P. 58–61.

РОЗДІЛ 6

ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ВИКОРИСТАННЯ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН, ОДЕРЖАНИХ З ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ, У ПАЦІЄНТІВ З ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ КОЛІННОГО СУГЛОБА

6.1 Функціональна характеристика стану колінних суглобів у пацієнтів з гонартрозом при первинному зверненні

Аналізуючи показники функціонального стану колінних суглобів з використанням шкали KOOS при первинному зверненні середнє значення за категорією «Симптоми» становило $53,36 \pm 6,13$ бала. З урахуванням стадії дегенеративно-дистрофічного процесу достовірно кращі показники спостерігали у пацієнтів з II стадією – $57,14 \pm 3,19$ бала – порівняно з показниками хворих з III стадією гонартрозу – $46,43 \pm 3,19$ бала ($p=0,001$) (табл. 6.1). Крім того, між стадією гонартрозу та показниками функціонального стану колінних суглобів за категорією «Симптоми» встановлено сильний зворотний кореляційний зв'язок, що свідчить про достовірно нижчі значення шкали KOOS у пацієнтів зі зростанням важкості дегенеративно-дистрофічного процесу ($\tau=-0,74$, $p<0,0001$).

Графічне зображення порівняльного аналізу показників функціонального стану колінних суглобів під час первинного звернення, одержаних з використанням шкали KOOS та з урахуванням стадії дегенеративно-дистрофічного захворювання, наведено на відповідних діаграмах (рис. 6.1 а–д).

Достовірної відмінності між показниками больового синдрому в пацієнтів з урахуванням стадії захворювання не спостерігали ($p=0,11$), зокрема у пацієнтів з II стадією гонартрозу показники за категорією «Біль» склали $54,29 \pm 10,78$ бала, натомість у хворих з III стадією процесу – $45,83 \pm 6,02$ бала. Середнє значення за вказаною категорією в пацієнтів з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями колінного суглоба становило $51,31 \pm 10,07$ бала.

Доведено, що зростання стадії дегенеративно-дистрофічного процесу достовірно асоційоване зі зниженням показників функціонального стану колінних суглобів за категорією «Біль» ($\tau=-0,36$, $p=0,04$).

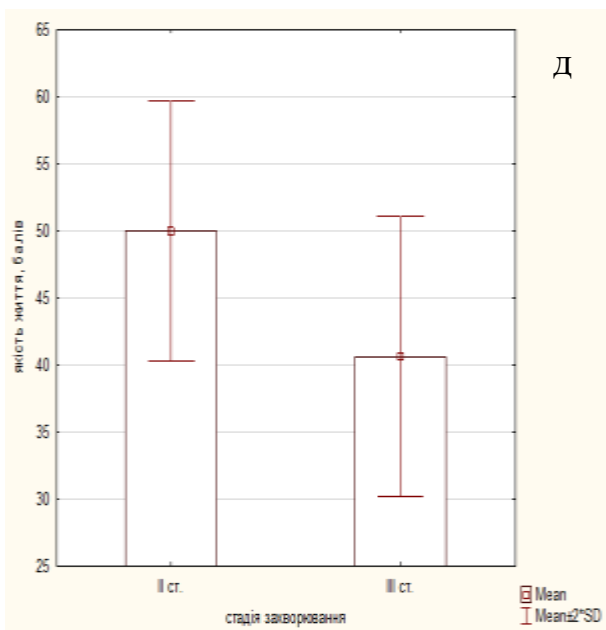
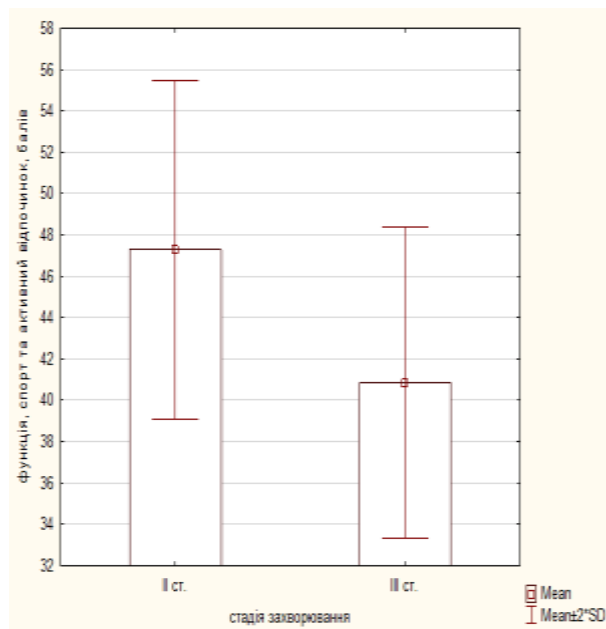
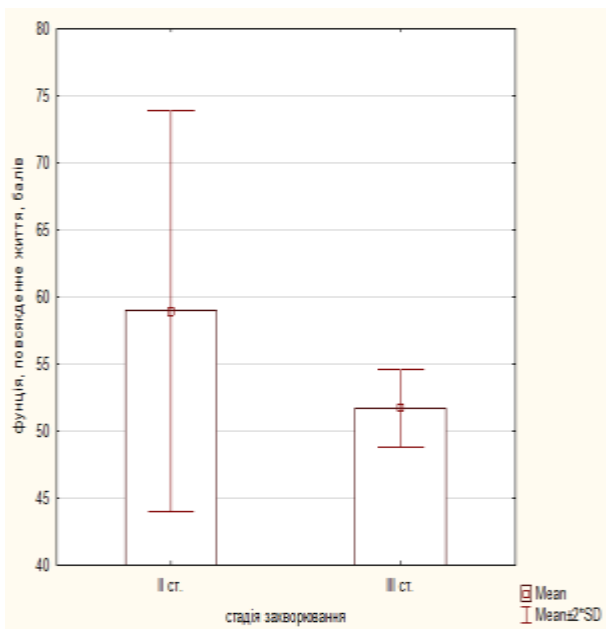
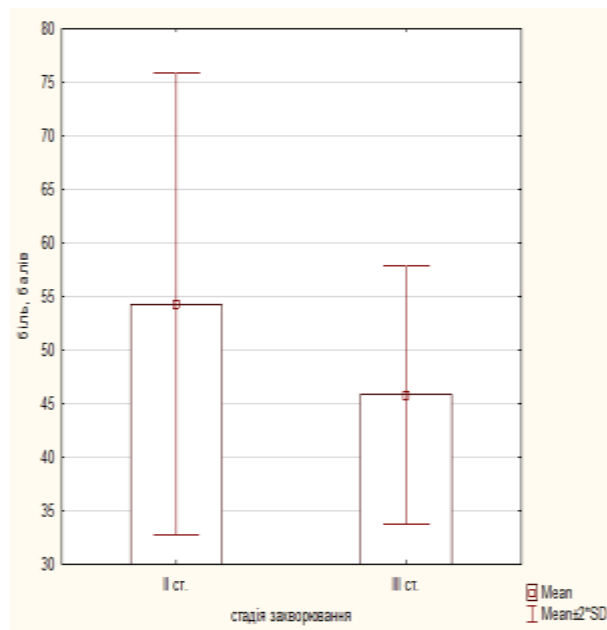
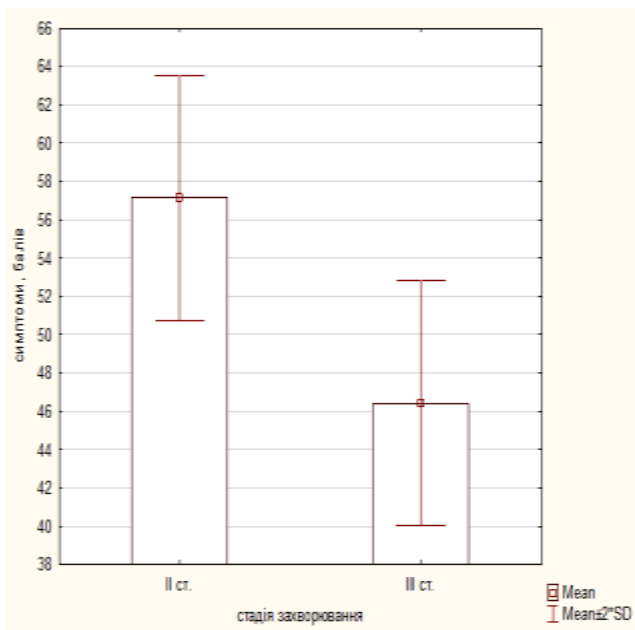
Таблиця 6.1

Оцінка стану колінних суглобів за шкалою KOOS у пацієнтів при первинному зверненні з урахуванням стадії захворювання

Характеристика	Стадія гонартрозу		p
	II	III	
Симптоми, балів	57,14±3,19	46,43±3,19	0,001*
Біль, балів	54,29±10,78	45,83±6,02	0,11
Функція, повсякденне життя, балів	58,96±7,45	51,72±1,45	0,05
Функція, спорт та активний відпочинок, балів	47,27±4,10	40,83±3,76	0,01*
Якість життя, балів	50,00±4,84	40,63±5,23	0,005*

Примітка. * - встановлено достовірну відмінність показників при $p \leq 0,05$.

У обстежених хворих середній показник за категорією «Функція, повсякденне життя» складав 56,40±6,94 бала. У хворих з II стадією гонартрозу значення за вказаною категорією склали 58,96±7,45 бала та 51,72±1,45 бала у пацієнтів з III стадією дегенеративно-дистрофічного процесу. При порівнянні отриманих показників з урахуванням стадії дегенеративно-дистрофічного ураження колінного суглоба достовірної відмінності між показниками не встановлено ($p=0,05$). Доведено, що зростання важкості гонартрозу пов'язано зі зниженням показників шкали KOOS за категорією «Функція, повсякденне життя», що підтверджено наявністю зворотного кореляційного зв'язку середньої сили між показниками ($\tau=-0,43$, $p=0,02$).



Д

Рис. 6.1. Порівняльний аналіз показників за категоріями шкали KOOS пацієнтів з гонартрозом при первинному зверненні, де: а) «Симптоми»; б) «Біль»; в) «Функція, повсякденне життя»; г) «Функція, спорт та активний відпочинок»; д) «Якість життя».

Щодо показників, які характеризували фізичну активність обстежених, достовірно вищі значення за категорією «Функція, спорт та активний відпочинок» зафіксовано в пацієнтів з II стадією захворювання ($47,27 \pm 4,10$ бала) порівняно з показниками, отриманими у хворих з III стадією дегенеративно-дистрофічного процесу ($40,83 \pm 3,76$ бала) ($p=0,01$). Середнє значення показників фізичної активності в пацієнтів з гонартрозом становило $45,00 \pm 5,00$ бала. Між показниками фізичної активності та стадією дегенеративно-дистрофічного ураження колінних суглобів доведено наявність зворотного кореляційного зв'язку середньої сили ($\tau=-0,59$, $p=0,0009$), що вказує на достовірно нижчі показники шкали KOOS за категорією «Функція, спорт та активний відпочинок» у пацієнтів з важчим перебігом гонартрозу.

За категорією «Якість життя» середнє значення в обстежених пацієнтів становило $46,69 \pm 6,67$ бала. У пацієнтів з II стадією дегенеративно-дистрофічних захворювань колінних суглобів середнє значення показників якості життя складало $50,00 \pm 4,84$ бала, а також $40,63 \pm 5,23$ бала у групі хворих з III стадією гонартрозу. При порівнянні спостерігали достовірно кращі показники за категорією «Якість життя» у хворих з II стадією захворювання ($p=0,005$). Крім того, у пацієнтів зі зростанням важкості дегенеративно-дистрофічного ураження колінних суглобів доведено зниження показників за категорією «Якість життя», що підтверджено наявністю зворотного кореляційного зв'язку середньої сили ($\tau=-0,66$, $p=0,0002$) між вказаними значеннями.

6.2 Характеристика функціонального стану колінних суглобів у пацієнтів з гонартрозом через 12 місяців спостереження

Оцінюючи показники функціонального стану колінних суглобів через 12 місяців період після проведеного лікування, середнє значення за категорією «Симптоми» в обстежених хворих складало $75,21 \pm 6,12$ бала. У пацієнтів з II стадією гонартрозу зафіксовано достовірно вищі значення за вказаною категорією – $79,22 \pm 2,15$ бала – порівняно з аналогічними показниками,

визначеними у пацієнтів з III стадією дегенеративно-дистрофічного процесу – $67,86 \pm 3,19$ бала ($p=0,0007$) (табл. 6.2; рис. 6.2 а). Доведено, що зростання важкості гонартрозу асоційовано з нижчими показниками функціонального стану колінних суглобів за категорією «Симптоми» ($\tau=-0,78$, $p<0,0001$).

Таблиця 6.2

Оцінка стану колінних суглобів за шкалою KOOS у пацієнтів через 12 місяців спостереження з урахуванням стадії захворювання

Характеристика	Стадія гонартрозу		p
	II	III	
Симптоми, балів	$79,22 \pm 2,15$	$67,86 \pm 3,19$	0,0007*
Біль, балів	$70,96 \pm 3,37$	$62,04 \pm 4,86$	0,004*
Функція, повсякденне життя, балів	$72,73 \pm 1,52$	$64,71 \pm 2,08$	0,001*
Функція, спорт та активний відпочинок, балів	$66,36 \pm 5,05$	$52,50 \pm 2,74$	0,0008*
Якість життя, балів	$73,30 \pm 5,65$	$47,92 \pm 3,23$	0,0007*

Примітка. * - встановлено достовірну відмінність показників при $p \leq 0,05$.

За категорією «Біль» середнє значення у віддаленому періоді становило $67,81 \pm 5,82$ бала. У пацієнтів з II стадією гонартрозу спостерігали достовірно вищі значення за вказаною категорією – $70,96 \pm 3,37$ бала, ніж у хворих з III стадією дегенеративно-дистрофічного процесу ($p=0,004$) (рис. 6.2 б). Між показниками стану колінних суглобів за категорією «Біль» та стадією гонартрозу доведено зворотний кореляційний зв'язок середньої сили, що вказує на достовірне зниження значень вказаної категорії у пацієнтів зі зростанням важкості дегенеративно-дистрофічного ураження колінних суглобів ($\tau=-0,65$, $p=0,0003$).

Достовірно кращі показники здатності рухатись та піклуватися про себе зафіксовано в пацієнтів з II стадією дегенеративно-дистрофічного ураження

колінного суглоба – $72,73 \pm 1,52$ бала – при порівнянні з аналогічними показниками хворих з III стадією захворювання – $64,71 \pm 2,08$ бала ($p=0,001$) (рис. 6.2 в). Середнє значення за категорією «Функція, повсякденне життя» складало $69,90 \pm 4,29$ бала. Доведено, що зростання стадії гонартрозу пов'язано з достовірно нижчими значеннями функціонального стану колінних суглобів за категорією «Функція, повсякденне життя», що підтверджено наявністю зворотного сильного кореляційного зв'язку між показниками ($\tau=-0,65$, $p=0,0003$).

Аналізуючи показники фізичної активності хворих, достовірно кращі значення у віддаленому періоді спостерігали у пацієнтів з II стадією гонартрозу – $66,36 \pm 5,05$ бала. У хворих з III стадією дегенеративно-дистрофічного захворювання колінних суглобів показники за категорією «Функція, спорт та активний відпочинок» склали $52,50 \pm 2,74$ бала. Відмінність між вказаними показниками з урахуванням стадії захворювання статистично значуща ($p=0,0008$) (рис. 6.2 г). Середній показник фізичної активності в обстежених хворих складав $61,47 \pm 8,06$ бала. Крім того, доведено, що зростання стадії дегенеративно-дистрофічного захворювання колінних суглобів достовірно асоційовано з нижчими показниками фізичної активності, встановленими за шкалою KOOS ($\tau=-0,76$, $p<0,0001$).

Показники якості життя також достовірно відрізнялися з урахуванням стадії дегенеративно-дистрофічного ураження колінного суглоба. У пацієнтів з II стадією гонартрозу середнє значення за категорією «Якість життя» складало $73,30 \pm 5,65$ бала та $47,92 \pm 3,23$ бала у хворих з III стадією захворювання ($p=0,0007$) (рис. 6.2 д). Середнє значення за категорією «Якість життя» у хворих з гонартрозом у віддаленому періоді становило $64,34 \pm 13,40$ бала. Між показниками якості життя та стадією дегенеративно-дистрофічного ураження колінних суглобів доведено зворотний кореляційний зв'язок середньої сили ($\tau=-0,65$, $p=0,0003$), що вказує на достовірно нижчі значення за категорією «Якість життя» у пацієнтів з важчим перебігом гонартрозу.

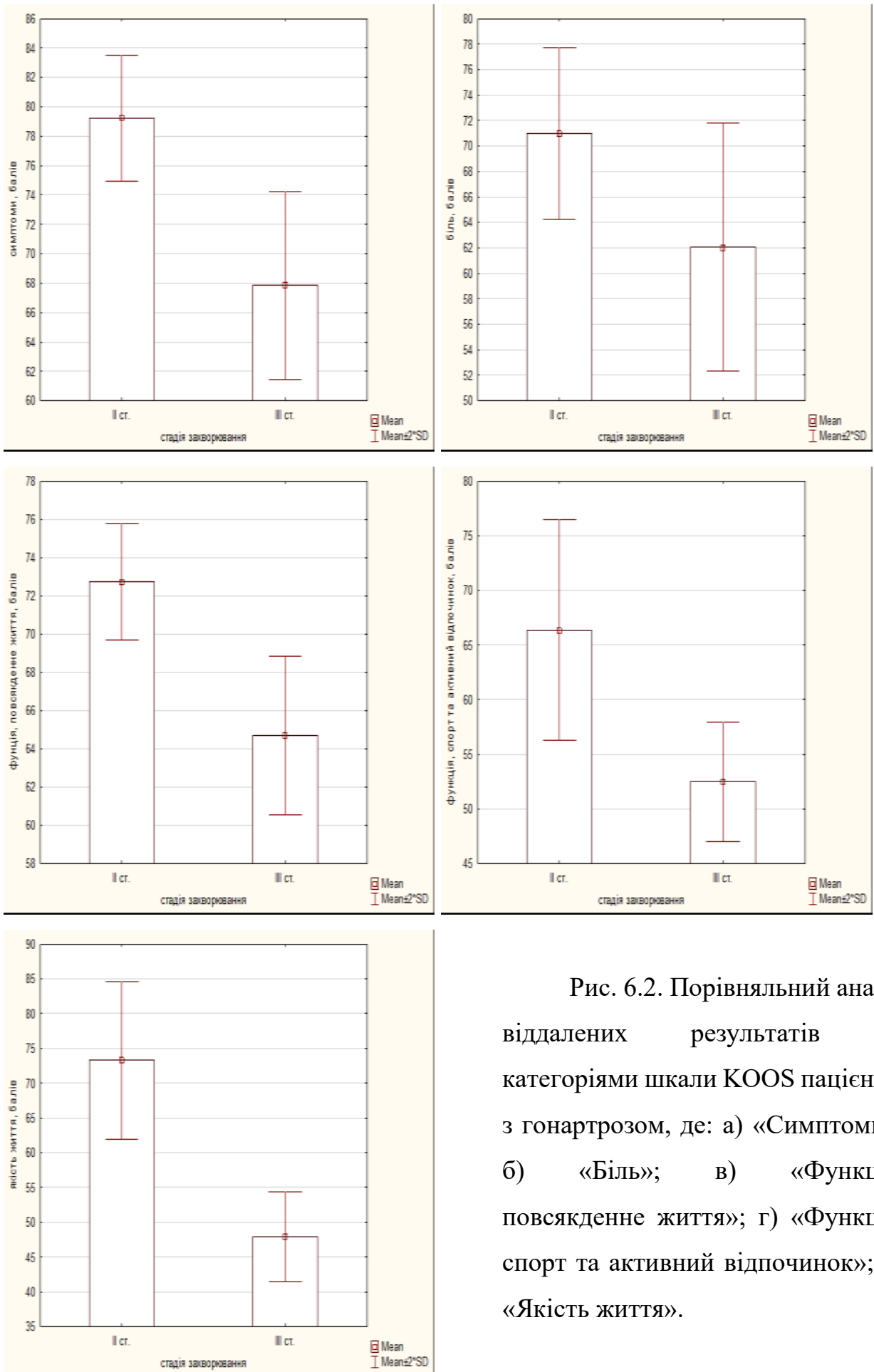


Рис. 6.2. Порівняльний аналіз віддалених результатів за категоріями шкали KOOS пацієнтів з гонартрозом, де: а) «Симптоми»; б) «Біль»; в) «Функція, повсякденне життя»; г) «Функція, спорт та активний відпочинок»; д) «Якість життя».

6.3 Динаміка змін функціонального стану колінних суглобів у пацієнтів з гонартрозом протягом 12-місячного спостереження

6.3.1 Порівняльний аналіз функціональних результатів лікування пацієнтів з гонартрозом протягом лікування

На наступному етапі був проведений порівняльний аналіз показників функціонального стану колінних суглобів, визначених під час першого прийому та через 12 місяців від початку спостереження.

У віддаленому періоді після проведеного лікування спостерігали достовірно кращі показники за всіма досліджуваними категоріями. Так, за категорією «Симптоми» зафіксовано зростання показників на 29,05%. При первинному зверненні середнє значення за вказаною категорією становило – $53,36 \pm 6,13$ бала, у віддаленому періоді – $75,21 \pm 6,12$ бала (табл. 6.3). Відмінність між показниками статистично значуща ($p < 0,0001$). Графічне зображення показників функціонального стану колінних суглобів за категоріями шкали KOOS у пацієнтів з гонартрозом наведено на рис. 6.3 (а–д).

Таблиця 6.3

Динаміка змін результатів лікування за шкалою KOOS протягом лікування

Характеристика	Результати лікування		p
	первинні	віддалені	
Симптоми, балів	$53,36 \pm 6,13$	$75,21 \pm 6,12$	$<0,0001^*$
Біль, балів	$51,31 \pm 10,07$	$67,81 \pm 5,82$	$<0,0001^*$
Функція, повсякденне життя, балів	$56,40 \pm 6,94$	$69,90 \pm 4,29$	$<0,0001^*$
Функція, спорт та активний відпочинок, балів	$45,00 \pm 5,00$	$61,47 \pm 8,06$	$<0,0001^*$
Якість життя, балів	$46,69 \pm 6,67$	$64,34 \pm 13,40$	$0,0005^*$

Примітка. * - встановлено достовірну відмінність показників при $p \leq 0,05$.

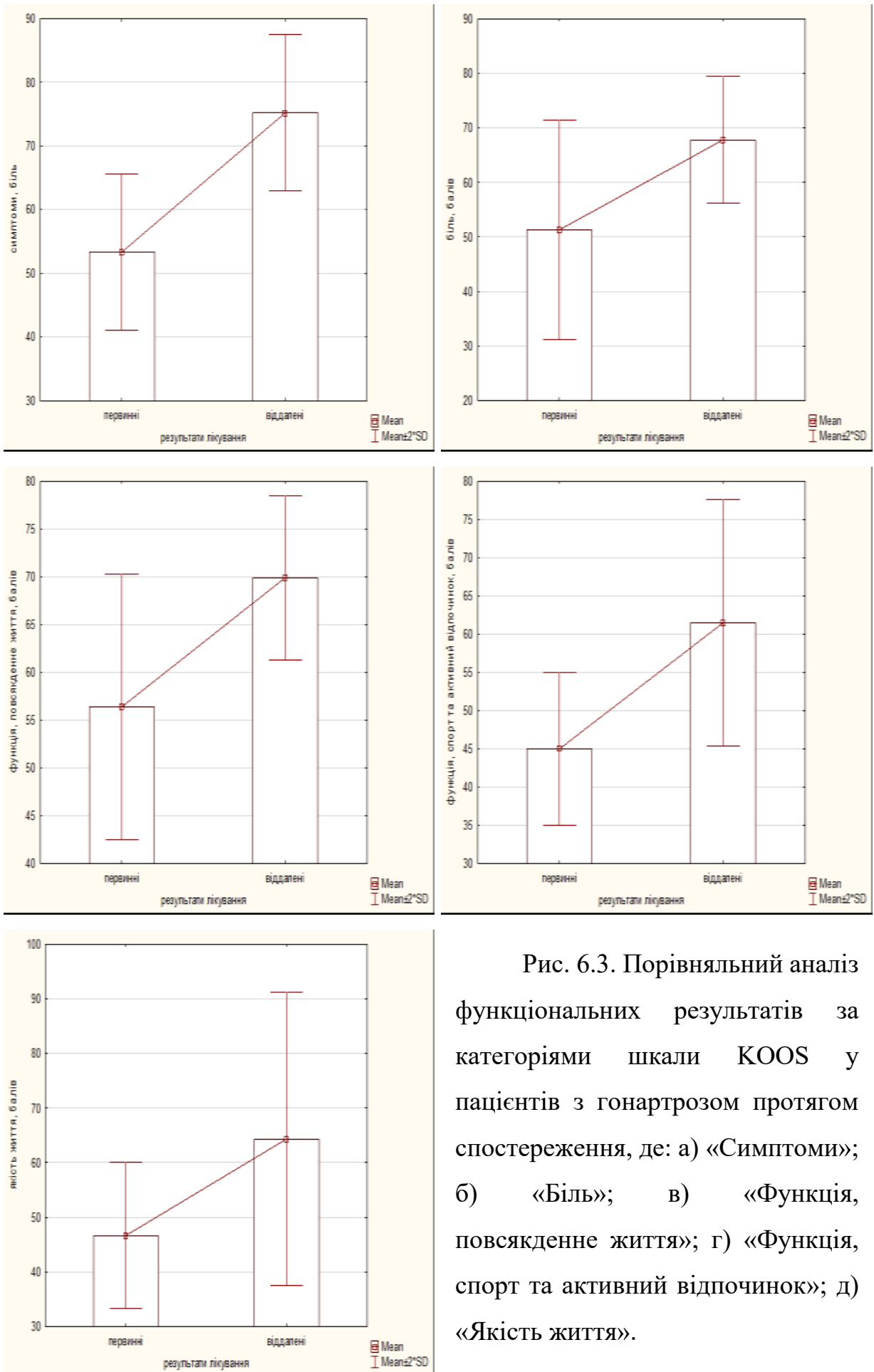


Рис. 6.3. Порівняльний аналіз функціональних результатів за категоріями шкали KOOS у пацієнтів з гонартрозом протягом спостереження, де: а) «Симптоми»; б) «Біль»; в) «Функція, повсякденне життя»; г) «Функція, спорт та активний відпочинок»; д) «Якість життя».

Під час першого прийому середнє значення за категорією «Біль» складало $51,31 \pm 10,07$ бала. Після проведеного лікування та періоду 12-місячного спостереження зафіксовано зростання показника на 24,33% ($67,81 \pm 5,82$ бала). При порівнянні показників, одержаних при первинному зверненні та у віддаленому періоді, спостерігали достовірну відмінність їх значень ($p < 0,0001$).

Достовірно кращі результати у віддаленому періоді спостерігали також за показниками, що характеризували здатність рухатися та піклуватися про себе, значення до початку лікування становили $56,40 \pm 6,94$ бала, у віддаленому періоді – $69,90 \pm 4,29$ бала ($p < 0,0001$). Протягом 12-місячного спостереження зафіксовано зростання показників за шкалою «Функція, повсякденне життя» на 19,31%.

За категорією «Функція, спорт та активний відпочинок» середнє значення при первинному зверненні складало $45,00 \pm 5,00$ бала, через 12 місяців після проведеного лікування – $61,47 \pm 8,06$ бала. Встановлено достовірну відмінність між показниками фізичної активності, визначеними до початку лікування, та у віддаленому періоді ($p < 0,0001$), а також зростання вказаних показників на 26,79% протягом періоду спостереження.

За категорією «Якість життя» середнє значення, встановлене під час першого прийому, складало $46,69 \pm 6,67$ бала, а у віддаленому періоді – $64,34 \pm 13,40$ бала. Порівняння отриманих результатів засвідчує їх статистично значущу відмінність ($p = 0,0005$). В обстежених хворих спостерігали зростання показників якості життя протягом лікування на 27,43%.

6.3.2 Порівняльний аналіз функціональних результатів лікування пацієнтів з гонартрозом з урахуванням стадії захворювання

Оцінюючи показники функціонального стану колінних суглобів у хворих з II стадією гонартрозу, спостерігали позитивну динаміку за всіма досліджуваними категоріями (рис. 6.4 а–д).

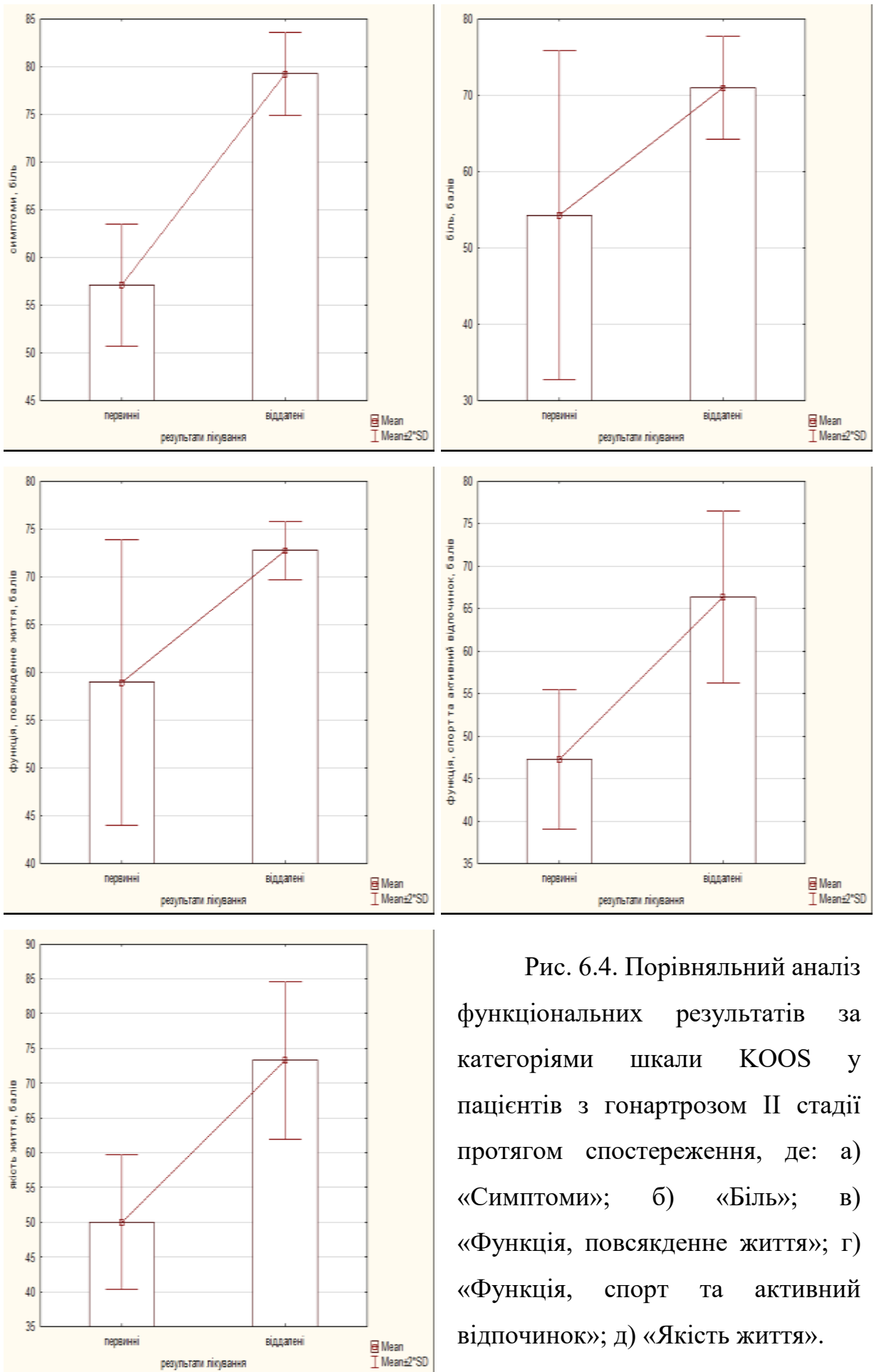


Рис. 6.4. Порівняльний аналіз функціональних результатів за категоріями шкали KOOS у пацієнтів з гонартрозом II стадії протягом спостереження, де: а) «Симптоми»; б) «Біль»; в) «Функція, повсякденне життя»; г) «Функція, спорт та активний відпочинок»; д) «Якість життя».

У віддаленому періоді після проведеного лікування спостерігали зростання показників за категорією «Симптоми» на 27,87%, під час першого прийому значення за вказаною категорією становили $57,14 \pm 3,19$ бала, натомість через 12 місяців – $79,22 \pm 2,15$ бала (табл. 6.4). При порівнянні досліджуваних показників доведена достовірна відмінність між ними ($p < 0,0001$).

Протягом періоду спостереження зафіксовано зниження больового синдрому та відповідно достовірно кращі значення за категорією «Біль» в обстежених хворих. До початку лікування значення за категорією становили $54,29 \pm 10,78$ бала та $70,96 \pm 3,37$ бала через 12 місяців після проведеного лікування. Відмінність між показниками статистично значуща ($p = 0,0002$). Крім того, виявлено зростання зазначених показників на 23,49%.

Таблиця 6.4

**Динаміка змін результатів лікування за шкалою KOOS
у хворих з гонартрозом II ст.**

Характеристика	Результати лікування		p
	первинні	віддалені	
Симптоми, балів	$57,14 \pm 3,19$	$79,22 \pm 2,15$	$< 0,0001^*$
Біль, балів	$54,29 \pm 10,78$	$70,96 \pm 3,37$	$0,0002^*$
Функція, повсякденне життя, балів	$58,96 \pm 7,45$	$72,73 \pm 1,52$	$< 0,0001^*$
Функція, спорт та активний відпочинок, балів	$47,27 \pm 4,10$	$66,36 \pm 5,05$	$< 0,0001^*$
Якість життя, балів	$50,00 \pm 4,84$	$73,30 \pm 5,65$	$< 0,0001^*$

Примітка. * - встановлено достовірну відмінність показників при $p \leq 0,05$.

За категорією «Функція, повсякденне життя» також спостерігали достовірне зростання показників протягом дослідження, а саме: під час першого прийому середнє значення за шкалою становило $58,96 \pm 7,45$ бала, а після проведеного лікування – $72,73 \pm 1,52$ бала ($p < 0,0001$). У результаті лікування спостерігали зростання показників, що характеризували здатність рухатися та

піклуватися про себе, на 18,93%.

У віддаленому періоді після проведеного лікування виявлено достовірно кращі результати за категорією «Функція, спорт та активний відпочинок», які до початку лікування становили $47,27 \pm 4,10$ бала, а через 12 місяців спостереження – $66,36 \pm 5,05$ бала ($p < 0,0001$). Протягом дослідження спостерігали зростання показників фізичної активності на 28,77% внаслідок проведеного лікування.

Щодо показників якості життя у віддаленому періоді вдалося досягнути покращення значень на 31,79%. До початку проведеного лікування значення за категорією «Якість життя» становили $50,00 \pm 4,84$ бала та $73,30 \pm 5,65$ бала у віддаленому періоді, відмінність між показниками статистично значуща ($p < 0,0001$).

У пацієнтів з III стадією дегенеративно-дистрофічного ураження колінного суглоба також спостерігали зростання показників за всіма досліджуваними категоріями.

За категорією «Симптоми» показники до початку лікування становили $46,43 \pm 3,19$ бала, у відділеному періоді після проведеного лікування – $67,86 \pm 3,19$ бала (табл. 6.5). Відмінність між результатами протягом спостереження достовірна ($p = 0,005$). Крім того, встановлено зростання показників за категорією «Симптоми» на 31,58%.

В обстежених хворих спостерігали достовірно кращі показники за категорією «Біль» у відділеному періоді ($62,04 \pm 4,86$ бала) порівняно зі значеннями, одержаними при первинному зверненні ($45,83 \pm 6,02$ бала) ($p = 0,005$). У результаті проведеного лікування відбулося зростання показників за вказаною категорією на 26,13%, що свідчить про зниження вираженості больового синдрому в обстежених хворих.

Під час першого прийому значення за категорією «Функція, повсякденне життя» становили $51,72 \pm 1,45$ бала, $64,71 \pm 2,08$ бала у віддаленому періоді після проведеного лікування. При порівнянні показників встановлено достовірну відмінність між ними ($p = 0,005$), протягом лікування зафіксовано зростання показників, які характеризували здатність рухатися та піклуватися про себе,

на 20,07% .

Таблиця 6.5

**Динаміка змін результатів лікування за шкалою KOOS
у хворих з III ст. гонартрозу**

Характеристика	Результати лікування		p
	первинні	віддалені	
Симптоми, балів	46,43±3,19	67,86±3,19	0,005*
Біль, балів	45,83±6,02	62,04±4,86	0,005*
Функція, повсякденне життя, балів	51,72±1,45	64,71±2,08	0,005*
Функція, спорт та активний відпочинок, балів	40,83±3,76	52,50±2,74	0,004*
Якість життя, балів	40,63±5,23	47,92±3,23	0,02*

Примітка. * - встановлено достовірну відмінність показників при $p \leq 0,05$.

Щодо фізичної активності пацієнтів з гонартрозом III стадії, зафіксовано достовірне її покращення внаслідок проведеного лікування. До початку лікування показники за категорією «Функція, спорт та активний відпочинок» становили 40,83±3,76 бала, а через 12 місяців спостереження – 52,50±2,74 бала ($p=0,004$). У результаті проведеного лікування вдалося досягнути покращення показників фізичної активності на 22,23%.

Оцінюючи показники якості життя у віддаленому періоді після проведеного лікування (47,92±3,23 бала), встановлено достовірно вищі показники порівняно з даними, одержаними при первинному зверненні (40,63±5,23 бала) ($p=0,02$). Крім того, спостерігали зростання показників за категорією «Якість життя» в результаті проведеного лікування на 15,21%.

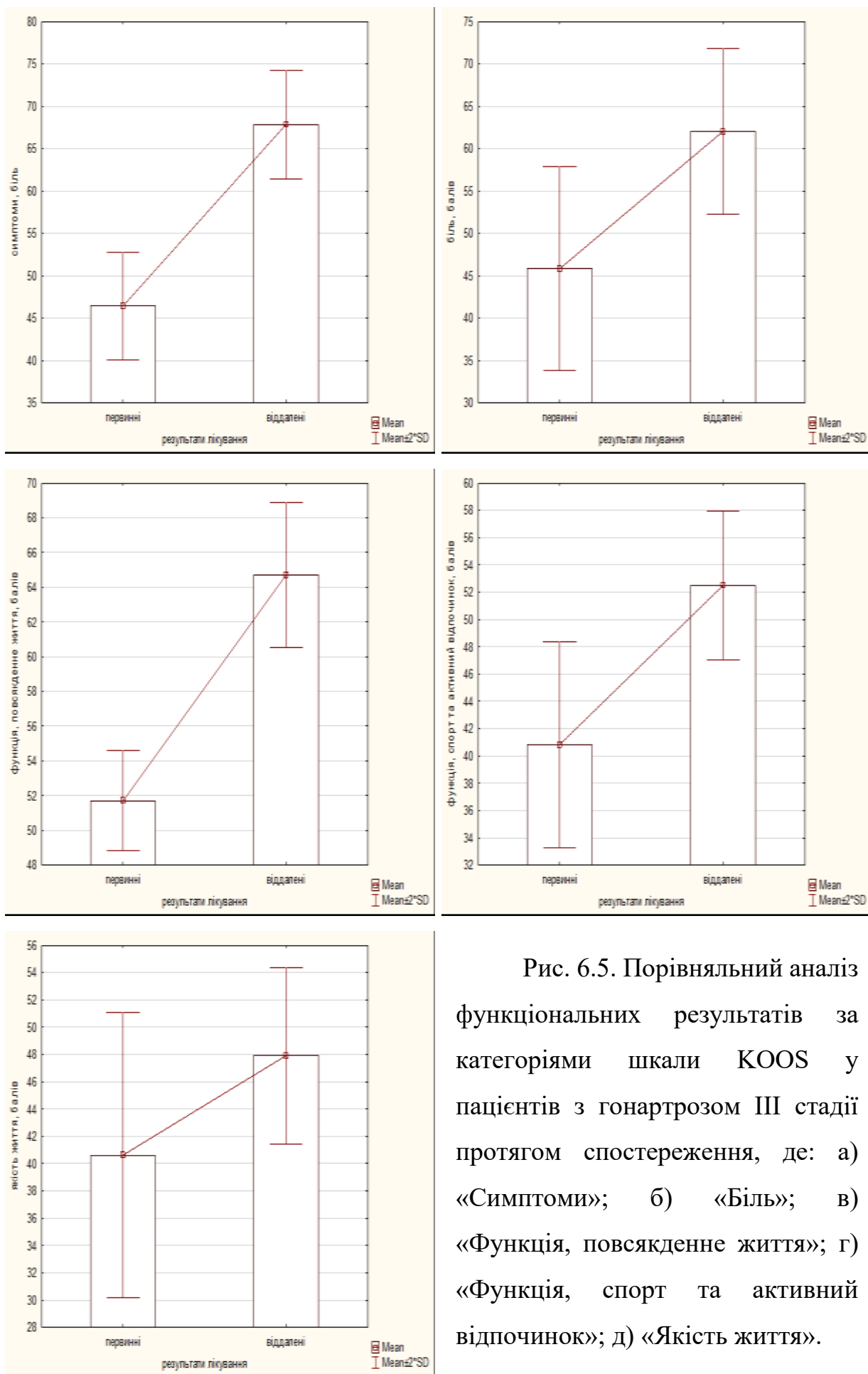


Рис. 6.5. Порівняльний аналіз функціональних результатів за категоріями шкали KOOS у пацієнтів з гонартрозом III стадії протягом спостереження, де: а) «Симптоми»; б) «Біль»; в) «Функція, повсякденне життя»; г) «Функція, спорт та активний відпочинок»; д) «Якість життя».

Таким чином, шляхом внутрішньосуглобового введення мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, у пацієнтів з гонартрозом вдалося досягнути достовірно кращих функціональних показників стану колінних суглобів за шкалою KOOS порівняно з показниками, встановленими при первинному зверненні. Суттєве покращення за всіма критеріями шкали KOOS відносно вихідних показників спостерігали як у пацієнтів з II стадією гонартрозу, так і у хворих з III стадією дегенеративно-дистрофічного процесу. Крім того, встановлено залежність показників функціонального стану колінних суглобів від стадії дегенеративно-дистрофічного процесу. У пацієнтів з важчим перебігом гонартрозу доведено достовірно нижчі показники за шкалою KOOS як при первинному зверненні, так і у віддаленому періоді після проведеного лікування.

Матеріали розділу наведені в наступних публікаціях:

1. Фіщенко В. О., Маммадов Л. А. (2020). Клінічні результати внутрішньосуглобового введення мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях колінного суглоба. «Eurasian scientific congress» : abstracts of XI International Scientific and Practical Conference, Barcelona, Spain, 1–3 Nov. 2020. Barcelona, 2020. P. 133–135.
2. Маммадов Л. А. (2022). Ефективність застосування мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, при гонартрозі II стадії. Український медичний часопис, 1 (147) – I/II, 81–82.
3. Фіщенко В. О., Маммадов Л. А. (2022). Можливості використання мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, при деформуючому остеоартрозі колінного суглоба. *Вісник проблем біології і медицини*, 1 (163), 167–171.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Проблема відновлення хрящової тканини залишається актуальним завданням ортопедії й травматології. Пошкодження хрящової тканини можуть бути обумовлені численними факторами, такими як травма, запалення, онкологічні захворювання, аутоімунні процеси та інші. Хрящова тканина володіє низьким репаративним потенціалом і навіть незначні її пошкодження можуть призвести до повної дегенерації. Тому дегенеративно-дистрофічні ураження є найбільш поширеними захворюваннями опорно-рухового апарату людини та однією з провідних причин інвалідності в світі [98].

Дегенеративно-дистрофічні ураження суглобів є результатом взаємодії механічних та біологічних факторів, які порушують процеси синтезу та провокують процеси деградації в хондроцитах, матриксі суглобового хряща та субхондральній кістці. Захворювання має прогресувальний перебіг, призводить до обмежень функціональної спроможності та працездатності, погіршення рівня якості життя та інвалідності хворих [43, 124].

Протягом останніх років у зв'язку з інтенсивнішим старінням населення, збільшенням частоти ожиріння, зростає поширеність захворюваності на остеоартроз, крім того, найближчим часом очікується подвоєння цього показника [35, 144]. Неухильний ріст частоти випадків дегенеративно-дистрофічних захворювань опорно-рухового апарату обумовлює вагоме соціально-економічне значення патології та веде до збільшення фінансових витрат системи охорони здоров'я [98, 110].

В Україні остеоартроз є найпоширенішим захворюванням суглобів. За даними державної статистичної звітності у 2014 році поширеність остеоартрозу становила 3140 на 10 тис. населення, захворюваність – 460 на 100 тис. населення (Остеоартроз. Клінічна настанова, 2017).

Важливим фактором ризику в розвитку остеоартрозу є наявність травми в анамнезі. Серед усіх випадків симптоматичного дегенеративно-дистрофічного

ураження суглобів частота посттравматичного остеоартрозу становить майже 10–12%. Відомо, що в осіб, які перенесли травму коліна, гонартроз розвивається в 4,2 раза частіше, ніж у тих, хто не мав травми в анамнезі. Внутрішньосуглобові переломи також суттєво сприяють розвитку посттравматичного остеоартрозу колінного суглоба. За оцінками авторів, посттравматичний остеоартроз виникає у 23–44% осіб після внутрішньосуглобових переломів кісток колінного суглоба [144].

Єдиного стандартного підходу до лікування дегенеративно-дистрофічних захворювань не існує, а сучасні методики відновлення хрящової тканини потребують вдосконалення для покращення результатів лікування.

Рекомендованими медикаментозними засобами лікування є анальгетики та нестероїдні протизапальні препарати [113, 131]. У практичній діяльності для лікування остеоартрозу часто використовують внутрішньосуглобові ін'єкції глюкокортикостероїдів, препаратів гіалуронової кислоти, однак доцільність їх застосування залишається суперечливою. Так, за даними Американської академії хірургів-ортопедів (AAOS) існують незаперечні докази, що підтверджують ефективність використання внутрішньосуглобових ін'єкцій глюкокортикостероїдів при остеоартрозі [98]. На противагу цьому, у низці досліджень доведено згубний катаболічний вплив локального застосування кортикостероїдів на хрящ [46, 114, 156].

Щодо препаратів гіалуронової кислоти дані також неоднозначні. Згідно з AAOS препарати гіалуронової кислоти є безпечними, однак їх ефективність у порівнянні з фізіологічним розчином (плацебо) є клінічно незначущою, тому вони не рекомендовані до використання [15, 40]. У роботі Vannabouathong et al. (2018) опубліковано протилежні дані, які суперечать істинності тверджень AAOS [149]. Позитивний вплив препаратів гіалуронової кислоти порівняно з плацебо, у кращому випадку, дозволяє досягнути помірного й короткочасного зниження симптомів [98], тому ці препарати не є ефективним засобом у лікуванні дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів.

Відомі хірургічні методи відновлення хрящової тканини шляхом

пошарової пластики дефектів з використанням хрящового чи кістково-хрящового трансплантату, тканин окістя чи охрястя. Результатом їх застосування є формування регенерату, представленого переважно грубоволокнистою сполучною тканиною. Клінічні наслідки використання подібних методик свідчать про розвиток прогресувальних дегенеративних змін регенерату у віддаленому періоді після пластики, а також асоційовані з достовірно гіршими біомеханічними властивостями новоутвореної тканини порівняно з показниками інтактного суглобового хряща. Використання синтетичних матеріалів для відновлення дефекту хрящової тканини також пов'язане з негативними наслідками лікування, зокрема з інтенсивним погіршенням якості життя пацієнтів, формуванням імунологічної толерантності та швидким зношуванням матеріалів.

Окремою групою хірургічних втручань при пошкодженні хрящової тканини є остеоперфоративні операції, які спрямовані на створення сприятливих умов для хондрогенезу шляхом перфорації субхондральної кісткової пластинки. Основними видами остеоперфоративних операцій є підхрящова тунелізація зони дефекту, абразивна хондропластика та мікрофрактуризація дна хрящового дефекту. Ефективність методик обґрунтована формуванням фібринового згустку в зоні субхондрального пошкодження, який збагачений мезенхімальними стовбуровими клітинами кісткового мозку, та факторами росту. У локальних умовах синовіального середовища стовбурові клітини трансформуються в хондроїдні та беруть участь у формуванні хрящового регенерату. Ця методика є досить простою щодо технічного виконання та пов'язана з низьким ризиком ускладнень. Однак новоутворена хрящова тканина відрізняється від гіалінового хряща вмістом колагену I типу та концентрацією протеогліканів, а за своїми морфологічними особливостями більшою мірою відповідає волокнисто-хрящовій тканині. Відновлення дефекту внаслідок подібного лікування неповноцінне, оскільки зберігаються гістологічні ознаки дегенерації хряща, відмічається збільшення його площі [11].

Сучасним напрямком лікування дегенеративно-дистрофічних захворювань

суглобів є використання клітинних технологій, зокрема мезенхімальних стовбурових клітин. Стовбурові клітини є ранніми типами клітин послідовного ланцюга чітко впорядкованих процесів, таких як проліферація, міграція, диференціювання, дозрівання та апоптоз. Послідовність вказаних процесів забезпечує формування та підтримання клітинних ліній тканин дорослої людини. Таким чином, в індукції процесів регенерації хрящової тканини мультипотентні мезенхімальні стовбурові клітини відіграють важливу роль. Біологічні ефекти мезенхімальних стовбурових клітин обумовлені секрецією молекул, які інгібують фіброзоутворення та апоптоз, зумовлений ішемією [38, 137, 153]. Вони здатні пригнічувати імунні та запальні реакції. Крім того, мезенхімальні стовбурові клітини виділяють велику кількість біологічно активних речовин, що прискорюють метаболізм, активують роботу високоспеціалізованих клітин, стимулюють ангиогенез та володіють здатністю до проліферації та диференціації в інші типи клітин. Доведена здатність мезенхімальних стовбурових клітин до хондрогенної диференціації шляхом експресії колагену II типу та кислих мукополісахаридів, які є типовими для гіалінового хряща.

Проблема використання мезенхімальних стовбурових клітин є надзвичайно дискусійною. Основними субстратами мезенхімальних стовбурових клітин є кістковий мозок, периферична кров, жирова та синовіальна тканини. Серед джерел мезенхімальних стовбурових клітин найбільш оптимальним та перспективним вважають жирову тканину завдяки великій кількості та відносній доступності порівняно з іншими джерелами. Відомі дві фракції жирової тканини: власне зрілі адипоцити та стромально-судинна фракція. Стромально-судинна фракція гетерогенна, вона представлена клітинами крові, фібробластами, перицитами, ендотеліальними клітинами та преадипоцитами. Саме стромально-васкулярна фракція є резервуаром мезенхімальних стовбурових клітин, подібних до мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку [23]. Мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку та жирової тканини не відрізняються за морфологією, імунним фенотипом та здатністю до диференціації, однак клітини жирової тканини є більш

доступними для виділення та використання в практиці. Крім того, концентрація мезенхімальних стовбурових клітин в жировій тканині суттєво перевищує аналогічну в кістковому мозку [48, 58]. У кістковому мозку дорослої людини на 50000–1000000 клітин припадає всього 1 мезенхімальна стовбура клітина, а в жировій тканині вміст стовбурових клітин складає 1 на 30–1000 клітин [23]. Окрім цього, жирова тканина може бути зібрана у великій кількості як із фрагментів жирової тканини, так і методом ліпосакції.

Щодо методики виділення мезенхімальних стовбурових клітин та їх оптимальної концентрації для використання в клінічних умовах існує низка невирішених питань. У дослідженні Jo et al. (2014) оцінювали безпеку та ефективність внутрішньосуглобового введення аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин трьох різних дозувань (10×10^6 , 50×10^6 та 100×10^6 клітин) в лікуванні остеоартрозу колінного суглоба [97]. Науковці довели достовірно кращі клінічні результати в групі хворих, яким застосовували високі концентрації мезенхімальних стовбурових клітин, порівняно з результатами пацієнтів, яким вводили нижчі дози. Дослідники встановили, що основним чинником у досягненні позитивних клінічних результатів є оптимально підібрана концентрація мезенхімальних стовбурових клітин. Крім того, згідно з подальшим спостереження протягом 2 років, достовірно кращі клінічні результати лікування зберігались лише у групі хворих, яким застосовували високі концентрації мезенхімальних стовбурових клітин [96].

Протилежні результати описано в дослідженні Pers et al., 2016, у якому оцінювали ефективність застосування мезенхімальних стовбурових клітин у концентраціях 2×10^6 , 10×10^6 та 50×10^6 клітин. У дослідженні підтверджено безпечність клітинних технологій. На відміну від попередньо описаного дослідження, достовірно кращі результати при 6-місячному спостереженні за показниками болю та функції спостерігали у пацієнтів, які отримували найнижчу концентрацію мезенхімальних стовбурових клітин. Суперечливість результатів двох вищевказаних досліджень можна обґрунтувати неоднорідністю груп спостереження, а також обмеженою кількістю пацієнтів, що були задіяні в

дослідженнях.

Таким чином, нерозкритими залишаються численні питання як щодо біологічних властивостей мезенхімальних стовбурових клітин, так і щодо їх практичного застосування. Незважаючи на певні суперечливі погляди науковців, незаперечним фактом є безпечність використання мезенхімальних стовбурових клітин. А важливим позитивним чинником є їхня низька імуногенність у зв'язку з використанням аллогенного матеріалу.

Із появою стандартних систем для одержання мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини суттєво розширилися можливості використання методики. Відомі результати успішного клінічного застосування мікрофрагментованих ліпоаспіратів, збагачених аутологічними стовбуровими клітинами жирової тканини та перицитами, які виготовляли за методикою Lipogems® [146]. Позитивні результати використання методики доведені в ортопедичній клінічній практиці при реконструкції зв'язок колінного суглоба та в лікуванні остеоартрозу. У низці досліджень підтверджено, що застосування системи Lipogems® на початкових стадіях остеоартрозу колінного суглоба веде до зменшення больового синдрому, покращення клінічних та функціональних показників [17, 63, 109]. Крім того, позитивний вплив мезенхімальних стовбурових клітин, виділених з жирової тканини, підтверджений результатами рентгенологічних досліджень [84, 123]. Згідно з метааналізом McIntyre et al. та узагальненням результатів лікування 584 пацієнтів встановлено, що внутрішньосуглобова терапія з використанням мезенхімальних стовбурових клітин є безпечною та супроводжується позитивними клінічними результатами [63]. Однак малі вибірки хворих у дослідженні, а також застосування інших засобів (тромбоцитарно збагачена плазма чи дексаметазон) не дозволяють чітко визначити самостійний ефект, зумовлений введенням мезенхімальних стовбурових клітин. У дослідженні Bansal et al., 2017 в результаті поєднаного застосування мезенхімальних стовбурових клітин та тромбоцитарно збагаченої плазми дослідникам вдалося досягнути зниження больового синдрому, покращити функціональну активність хворих, яка зберігалася навіть через 2 роки

спостереження. Крім того, у більшості пацієнтів – 60% (6 з 10 хворих) – через 1 рік спостерігали достовірне збільшення товщини хряща. Позитивні результати також були зареєстровані і при самостійному використанні мезенхімальних стовбурових клітин [41]. У дослідженні Fodor & Paulseth (2016) оцінювали результати лікування 6 пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба при повторних зверненнях. Дослідники спостерігали достовірно кращі функціональні результати через 3 місяці спостереження та зниження больового синдрому через 1 рік [80].

Значне зниження больового синдрому та кращі якісні характеристики сформованого хряща під впливом використання мікрофрагментованої жирової тканини підтверджено результатами 12-місячного спостереження 17 пацієнтів (32 проліковані колінні суглоби) [89]. Оцінку якості хряща проводили на основі даних МРТ з використанням протоколу dGEMRIC із затримкою гадолінію хрящовою тканиною. Така процедура дозволяє визначити зміни вмісту глікозаміногліканів в окремих ділянках хряща при повторних вимірюваннях до та після лікування. Зазначені показники дають можливість оцінити трофічну та паракринну дії прогеніторних клітин, а також є більш інформативними, ніж дані щодо товщини хряща та його цілісності, отримані за допомогою стандартної МРТ. Якісна характеристика новоутвореного хряща залишається одним з головних невирішених питань. Навіть в сучасних умовах стійкий гіаліновий хрящ вдалося відновити лише в декількох випадках [80].

Суттєві розбіжності у поглядах щодо використання мезенхімальних стовбурових клітин при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях опорно-рухового апарату обумовлюють підвищений інтерес до вивчення методики. Крім того, актуальним питанням є оцінка впливу мезенхімальних стовбурових клітин на лікування внутрішньосуглобових переломів, що дозволить попередити розвиток посттравматичного остеоартрозу. Свідчення щодо подібного твердження в сучасній літературі відсутні, тому його вивчення має новаторський характер.

Отже, дослідження впливу мезенхімальних стовбурових клітин,

одержаних з жирової тканини, на відновлення хрящової тканини після травми та дегенеративно-дистрофічних змін є актуальною проблемою сучасної ортопедії й травматології та потребує подальшого вивчення.

Для реалізації мети й цілей представленої наукової праці було виконано експериментальне та клінічне дослідження впливу мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, на репаративний хондрогенез.

Експеримент проведено в умовах віварію Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова на 100 лінійних щурах-самцях масою $300,00 \pm 35,6$ г. З дотриманням загальних принципів асептики та антисептики під комбінованим наркозом усім щурам виконували дефект хрящової тканини в навантажуваній ділянці дистального відділу стегнової кістки. Діаметр дефекту складав приблизно 3–4 мм, пошкодження виконували за допомогою спиці Кіршнера до появи кровотечі з субхондральної кісткової тканини. Після обробки антисептичним розчином операційну рану зашивали пошарово без наступного дренивання. У післяопераційному періоді тваринам надавали вільний динамічний режим.

Для оцінки впливу мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, на репаративний хондрогенез в умовах гострого та хронічного пошкодження хряща серед прооперованих щурів було сформовано три групи – дві експериментальні та одну контрольну. До експериментальних груп № 1 та № 2 входило по 36 щурів, ще 28 щурів – до групи контролю. У щурів експериментальної групи № 1 оцінювали вплив мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, в моделі гострого пошкодження хрящової тканини. Для цього досліджували клітини додатково вводили локально в момент нанесення дефекту. В експериментальній групі № 2 локальне введення мультипотентних мезенхімальних стовбурових клітин, виділених з жирової тканини, виконували через 7 діб від моменту нанесення дефекту, моделюючи хронічне пошкодження хрящової тканини. Щурам контрольної групи (група № 3) додаткової хондрогенної стимуляції не виконували.

Виводили тварин з експериментального дослідження на 7, 14, 21 і 28 добу

по 9 особин з експериментальних груп № 1 і № 2 та по 7 щурів з контрольної групи № 3 у кожний зі вказаних періодів.

Надалі проводили аналіз морфологічних та морфометричних показників відновлення хрящової тканини та гістологічну оцінку репаративного хондрогенезу за допомогою шкали Wakitani.

Виділення мультипотентних мезенхімальних стовбурових клітин здійснено в умовах лабораторії клітинних та тканинних культур наукового відділу клітинних та тканинних технологій Державної установи «Інститут генетичної та регенеративної медицини Національної академії медичних наук України» (м. Київ, зав. лаб. – к. мед. н., ст. наук. співроб. Кирик В. М.).

Мезенхімальні стовбурові клітини були отримані після обробки ліпоаспірату колагеназою, центрифугування, елімінації гемопоетичних клітин і подальшого поступового очищення культури від слабкоадгезивних клітин шляхом багатошарового культивування за методикою.

У моделі гострого пошкодження хрящової тканини під впливом мезенхімальних стовбурових клітин, виділених з жирової тканини, спостерігали кращі морфологічні характеристики відновлення хрящової тканини. Достовірно нижчі значення сумарних результатів репаративного хондрогенезу, які визначено на основі гістологічної шкали, зафіксовано у щурів експериментальної групи на 7 добу ($p=0,001$), 14 добу ($p=0,0009$), 21 добу ($p=0,0008$) та 28 добу ($p=0,0007$) дослідження порівняно з аналогічними показниками, визначеними в групі контролю.

Аналізуючи динаміку змін показників гістологічної шкали у щурів обох груп, спостерігали позитивний тренд щодо розвитку хрящової тканини.

В експериментальній групі встановлено суттєве зниження показників гістологічної шкали (в 2,62 раза) порівняно з вихідними даними. Крім того, між показниками періоду дослідження та сумарними результатами гістологічної шкали зафіксовано наявність зворотного сильного кореляційного зв'язку ($\tau=-0,79$, $p<0,0001$), що свідчить про достовірне зниження значень шкали протягом експерименту.

У контрольній групі виявлено зниження показників гістологічної шкали відносно первинних результатів в 1,26 раза. Зафіксовано наявність зворотного кореляційного зв'язку середньої сили ($\tau=-0,57$, $p<0,0001$) між періодом дослідження та сумарними результатами гістологічної шкали, що вказує на достовірне зниження сумарних результатів зі збільшенням тривалості дослідження.

До 28 доби експерименту сумарні показники гістологічної шкали у щурів експериментальної групи були на 64,50% нижчими порівняно з показниками групи контролю.

Таким чином, під впливом мезенхімальних стовбурових клітин, виділених з жирової тканини, зафіксовано достовірно кращі якісні та кількісні морфологічні характеристики новоутвореного хряща.

Оцінюючи морфометричні показники відновлення хрящової тканини у щурів експериментальної групи протягом дослідження, спостерігали збільшення показників питомої ваги хондроцитів в 1,53 раза, питомої ваги хрящового матриксу – в 1,36 раза. Натомість зафіксовано зниження значень питомої ваги фіброзної тканини в 1,93 раза. Отже, під впливом мезенхімальних стовбурових клітин, виділених з жирової тканини, встановлено позитивну тенденцію у формуванні хрящової тканини і негативну – в утворенні фіброзної. При порівнянні морфометричних показників питомої ваги хондроцитів ($p=0,006$), питомої ваги фіброзної тканини ($p=0,003$) і питомої ваги хрящового матриксу ($p=0,02$), зафіксованих на 7, 14, 21 та 28 добу експерименту, встановлено достовірну відмінність між ними. Аналізуючи показники питомої ваги хондроцитів і питомої ваги хрящового матриксу з урахуванням періоду дослідження, встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку середньої сили між показниками ($\tau=+0,49$, $p<0,0001$ і $\tau=+0,42$, $p=0,0004$ відповідно), що свідчить про достовірне зростання досліджуваних показників протягом експерименту. Між значеннями питомої ваги фіброзної тканини й терміном дослідження встановлено наявність зворотного кореляційного зв'язку середньої сили ($\tau=-0,49$, $p<0,0001$), що вказує на достовірне зниження вказаних показників

зі збільшенням терміну спостереження.

Оцінюючи зміни окремих зон хрящової тканини у щурів експериментальної групи встановлено збільшення показників товщини зони індиферентного хряща в 1,28 рази, зони проліферувального хряща – в 1,01 рази, зони дефінітивного хряща – в 1,20 рази. Виявлено достовірну відмінність значень показників товщини зони індиферентного хряща ($p=0,03$), зони проліферувального хряща ($p=0,007$) і зони дефінітивного хряща ($p=0,0002$), визначених у різні періоди спостереження. Крім того, між терміном спостереження і показниками товщини індиферентного хряща ($\tau=+0,42$, $p=0,0003$), дефінітивного хряща ($\tau=+0,62$, $p<0,0001$) встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку середньої сили, що свідчить про достовірне збільшення показників зі збільшенням періоду спостереження. Достовірного збільшення товщини зони проліферувального хряща протягом експерименту не зафіксовано ($\tau=+0,09$, $p=0,44$).

Оцінюючи морфометричні показники контрольної групи протягом експерименту, встановлено збільшення показників питомої ваги хондроцитів в 1,92 рази, питомої ваги фіброзної тканини – в 1,13 рази і питомої ваги хрящового матриксу – в 1,09 рази. Також відзначено збільшення товщини індиферентного хряща в 1,23 рази, зони проліферувального хряща – в 1,08 рази і зони дефінітивного хряща – в 1,29 рази. При порівнянні морфометричних показників, отриманих на 7, 14, 21 та 28 добу дослідження, встановлено статистично значущу відмінність значень питомої ваги хондроцитів ($p=0,02$) і товщини зони дефінітивного хряща ($p=0,005$) протягом експерименту.

Аналізуючи зміни показників питомої ваги хондроцитів з урахуванням терміну дослідження, встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку середньої сили ($\tau=+0,51$, $p=0,0001$), що свідчить про достовірне збільшення досліджуваного показника протягом експерименту. Між терміном дослідження й показниками питомої ваги фіброзної тканини, питомої ваги хрящового матриксу достовірних кореляційних зв'язків не зафіксовано ($\tau=+0,21$, $p=0,12$ і $\tau=+0,13$, $p=0,33$ відповідно). Доведено достовірне збільшення показників

товщини індиферентного ($\tau=+0,40$, $p=0,003$), проліферувального ($\tau=+0,33$, $p=0,01$) і дефінітивного хряща ($\tau=+0,58$, $p=0,00002$) протягом дослідження.

На наступному етапі оцінювали вплив мезенхімальних стовбурових клітин, виділених з жирової тканини, в експериментальній моделі хронічного пошкодження хрящової тканини.

Морфологічні показники відновлення хрящової тканини під впливом мезенхімальних стовбурових клітин, виділених з жирової тканини, мали достовірно кращі характеристики порівняно з показниками, визначеними в групі контролю. У щурів експериментальної групи спостерігали достовірно кращі сумарні результати гістологічної шкали, визначені на 7 добу ($p=0,002$), 14 добу ($p=0,0009$), 21 добу ($p=0,0008$) та 28 добу ($p=0,0008$) експерименту проти аналогічних показників, визначених в контрольній групі.

У результаті побудови динамічних рядів у щурів експериментальної й контрольної груп встановлено зниження сумарних результатів, що вказує на позитивний тренд у розвитку хрящової тканини протягом дослідження.

Зафіксовано стрімке зниження сумарних показників гістологічної шкали експериментальної групи в 2,36 раза порівняно з вихідними даними. Між сумарними результатами гістологічної шкали й терміном дослідження встановлено наявність сильного кореляційного зв'язку зворотного напрямку ($\tau=-0,77$, $p<0,0001$), що свідчить про достовірне зниження сумарних результатів шкали протягом дослідження.

У контрольній групі також спостерігалось зниження показників гістологічної шкали. До 28 доби дослідження у щурів контрольної групи зафіксовано зниження в 1,26 раза сумарних результатів шкали відносно вихідних даних. Встановлено наявність зворотного кореляційного зв'язку середньої сили ($\tau=-0,57$, $p<0,0001$) між терміном дослідження і сумарними результатами гістологічної шкали, що вказує на достовірне зниження сумарних результатів зі збільшенням терміну дослідження.

Показники сумарних результатів гістологічної шкали експериментальної групи щодо контрольної до закінчення експерименту були нижчими на 57,74%.

Таким чином, на основі результатів гістологічної шкали у щурів експериментальної групи встановлено достовірно кращі показники якісної оцінки і динамічних процесів хондрогенезу порівняно з аналогічними показниками групи контролю.

Аналізуючи динаміку змін кількісних характеристик відновлення хрящової тканини на основі морфометричних показників, у щурів експериментальної групи виявлено збільшення показників питомої ваги хондроцитів в 1,78 раза, питомої ваги хрящового матриксу в 1,26 раза, товщини індиферентного хряща в 1,35 раза і дефінітивного – в 1,29 раза. Показники питомої ваги фіброзної тканини знизилися в 1,52 раза, товщини проліферувального хряща – в 1,13 раза. Протягом експерименту зафіксовано статистично значущі відмінності між показниками питомої ваги хондроцитів ($p < 0,0001$), питомої ваги фіброзної тканини ($p < 0,0001$), питомої ваги хрящового матриксу, а також значеннями товщини індиферентного ($p < 0,0001$), проліферувального ($p = 0,0001$) і дефінітивного хряща ($p = 0,0001$).

Доведено наявність прямого кореляційного зв'язку між терміном дослідження й показниками питомої ваги хондроцитів та хрящового матриксу ($\tau = +0,77$, $p < 0,0001$ і $\tau = +0,55$, $p < 0,0001$ відповідно), що свідчить про достовірне збільшення досліджуваних морфометричних показників зі збільшенням періоду експерименту. На противагу цьому, встановлено достовірне зниження протягом дослідження показників питомої ваги фіброзної тканини ($\tau = -0,67$, $p < 0,0001$) і значень товщини проліферувального хряща ($\tau = -0,66$, $p < 0,0001$). Також прямий кореляційний зв'язок зафіксовано між показниками терміну дослідження і значеннями товщини індиферентного ($\tau = +0,69$, $p < 0,0001$) і дефінітивного хряща ($\tau = +0,66$, $p < 0,0001$).

Протягом експерименту в контрольній групі встановлено збільшення показників питомої ваги хондроцитів в 1,92 раза, питомої ваги фіброзної тканини в 1,13 раза і питомої ваги хрящового матриксу в 1,09 раза. Зафіксовано збільшення товщини індиферентного хряща в 1,23 раза, зони проліферувального хряща в 1,08 раза і зони дефінітивного хряща в 1,29 раза. При порівнянні

морфометричних показників, отриманих на 7, 14, 21 та 28 добу дослідження, виявлено достовірну відмінність значень питомої ваги хондроцитів ($p=0,02$) і товщини зони дефінітивного хряща ($p=0,005$).

Аналізуючи зміни показників питомої ваги хондроцитів з урахуванням терміну дослідження, встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку середньої сили ($\tau=+0,51$, $p=0,0001$), що свідчить про достовірне збільшення досліджуваного показника протягом експерименту. Між терміном дослідження і показниками питомої ваги фіброзної тканини та питомої ваги хрящового матриксу достовірних кореляційних зв'язків не зафіксовано ($\tau=+0,21$, $p=0,12$ і $\tau=+0,13$, $p=0,33$ відповідно). Доведено достовірне збільшення показників товщини індіферентного хряща ($\tau=+0,40$, $p=0,003$), проліферувального хряща ($\tau=+0,33$, $p=0,01$) і дефінітивного хряща ($\tau=+0,57$, $p<0,0001$) протягом дослідження.

Отже, у результаті проведеного експериментального дослідження доведено високу ефективність застосування мезенхімальних стовбурових клітин, виділених з жирової тканини, для стимуляції репаративного хондрогенезу як при гострому, так і при хронічному пошкодженнях хрящової тканини. За результатами аналізу морфологічних та морфометричних показників, оцінки кількісних параметрів відновлення хряща на основі даних гістологічної шкали, у щурів експериментальної групи зафіксовано достовірно кращі характеристики новоутвореного хряща порівняно з показниками щурів контрольної групи.

На наступному етапі було здійснено клінічне дослідження щодо оцінки ефективності мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, при гострому та хронічному пошкодженнях суглобового хряща.

Для оцінки впливу мезенхімальних стовбурових клітин при гострому пошкодженні хрящової тканини проведено аналіз результатів лікування 48 пацієнтів з внутрішньосуглобовими переломами дистального відділу стегнової кістки. Серед обстежених хворих було сформовано 2 групи. Пацієнтам досліджуваної групи додатково під час проведення остеометалосинтезу

перелому дистального відділу стегнової кістки вводили мезенхімальні стовбурові клітини, одержані з жирової тканини. Виділення клітин виконували з використанням системи Lipogems®. Пацієнтам контрольної групи додаткової стимуляції хондрогенезу не проводили.

До досліджуваної групи увійшло 19 (39,58%) пацієнтів, зокрема 6 (31,58%) чоловіків та 13 (68,42%) жінок, які лікувалися в клініці «General Hospital» (м. Баку, Азербайджан). Середній вік хворих досліджуваної групи становив $62,89 \pm 17,89$ років. Додатково враховували тип внутрішньосуглобового перелому згідно з класифікацією АО (Müller, 1987). У більшості, а саме 12 (63,16%), пацієнтів групи зафіксовано неповні внутрішньосуглобові типи переломів (тип В), у решти 7 (36,84%) хворих – повні внутрішньосуглобові типи (тип С).

До складу контрольної групи увійшло 29 (60,42%) хворих, які проходили стаціонарне лікування в травматологічному відділенні КНП «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги». Обстежено 14 (48,28%) чоловіків та 15 (51,72%) жінок. Середній вік пацієнтів групи становив $66,03 \pm 17,95$ років. Аналізуючи тип пошкодження у 18 (62,07%) хворих групи спостерігали неповні внутрішньосуглобові типи переломів (тип В) дистального відділу стегнової кістки, в 11 (37,93%) пацієнтів – повні внутрішньосуглобові типи переломів (тип С).

Однорідність досліджуваної та контрольної груп підтверджена відсутністю статистично значущої різниці за показниками статті ($p=0,26$), віку ($p=0,48$), частоти визначених типів внутрішньосуглобового пошкодження ($p=0,95$), середнього періоду спостереження ($p=0,67$).

Усі пацієнти обстежені з використанням сучасних додаткових методів діагностики. Тип внутрішньосуглобового перелому дистального відділу стегнової кістки та динаміку його зрощення оцінювали за допомогою результатів променевих методів діагностики – рентгенографії колінного суглоба та КТ. Стан відновлення суглобового хряща встановлювали з допомогою даних МРТ. Крім того, у віддаленому періоді додатково оцінювали функціональний стан

колінного суглоба з використанням шкали KOOS.

У групі пацієнтів, лікування яких проводилось винятково хірургічними методами, спостерігали достовірний зв'язок між типом внутрішньосуглобового перелому дистального відділу стегнової кістки з гострим пошкодженням хрящової тканини та віддаленими результатами лікування. У хворих з неповними типами внутрішньосуглобових переломів спостерігали достовірно кращі показники за всіма категоріями шкали KOOS: «Симптоми» ($p=0,007$), «Біль» ($p=0,046$), «Функція, повсякденне життя» ($p=0,008$), «Функція, спорт та активний відпочинок» ($p=0,02$) та «Якість життя» ($p=0,009$). Крім того, за наявності важчого типу внутрішньосуглобового пошкодження зафіксовано достовірно гірші результати оцінки функціонального стану колінних суглобів за категоріями «Симптоми» ($\tau=-0,45$, $p=0,0005$), «Біль» ($\tau=-0,33$, $p=0,01$), «Функція, повсякденне життя» ($\tau=-0,44$, $p=0,0009$), «Функція, спорт та активний відпочинок» ($\tau=-0,41$, $p=0,002$) та «Якість життя» ($\tau=-0,45$, $p=0,0006$).

У групі хворих, яким під час остеометалосинтезу перелому додатково вводили мультипотентні мезенхімальні стовбурові клітини, одержані з жирової тканини, також спостерігали достовірну відмінність віддалених результатів з урахуванням типу внутрішньосуглобового пошкодження. Так, у пацієнтів з неповними внутрішньосуглобовими типами переломів дистального відділу стегнової кістки спостерігали достовірно кращі результати за категоріями «Симптоми» ($p=0,02$), «Біль» ($p=0,0009$), «Функція, повсякденне життя» ($p=0,007$), «Функція, спорт та активний відпочинок» ($p=0,004$) та «Якість життя» ($p=0,01$). Наявність важчого типу внутрішньосуглобового пошкодження достовірно асоційована з нижчими показниками функціонального стану колінних суглобів за категоріями «Симптоми» ($\tau=-0,52$, $p=0,002$), «Біль» ($\tau=-0,73$, $p<0,0001$), «Функція, повсякденне життя» ($\tau=-0,61$, $p=0,0003$), «Функція, спорт та активний відпочинок» ($\tau=-0,63$, $p=0,0002$) та «Якість життя» ($\tau=-0,55$, $p=0,001$).

За допомогою порівняльного аналізу результатів лікування пацієнтів з внутрішньосуглобовими переломами дистального відділу стегнової кістки та гострим пошкодженням хрящової тканини з урахуванням запропонованого

методу достовірно кращі показники зафіксовано в групі хворих, яким проводили додаткове локальне введення мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з жирової тканини, за всіма категоріями шкали KOOS: «Симптоми» ($p=0,02$), «Біль» ($p=0,03$), «Функція, повсякденне життя» ($p=0,04$), «Функція, спорт та активний відпочинок» ($p=0,0002$) та «Якість життя» ($p=0,0005$). Крім того, у пацієнтів досліджуваної групи вдалося досягнути зростання показників за категоріями «Симптоми» на 20,40%, «Біль» на 22,27%, «Функція, повсякденне життя» на 22,85%, «Функція, спорт та активний відпочинок» на 9,96% та «Якість життя» на 12,23% порівняно з аналогічними показниками групи контролю.

Аналізуючи ефективність досліджуваної методики з урахуванням типу пошкодження у хворих з неповними внутрішньосуглобовими переломами типу В достовірно кращі функціональні результати спостерігали у пацієнтів, яким застосовували додаткове інтраопераційне введення мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини. Так, у хворих досліджуваної групи зафіксовано достовірно вищі значення за категоріями «Симптоми» ($p<0,0001$), «Біль» ($p<0,0001$), «Функція, повсякденне життя» ($p<0,0001$), «Функція, спорт та активний відпочинок» ($p=0,005$). За категорією «Якість життя» достовірної відмінності з урахуванням запропонованого методу лікування не встановлено ($p=0,08$), однак у пацієнтів досліджуваної групи зафіксовано на 11,31% вищі середні значення порівняно з показниками групи контролю. Крім того, у пацієнтів досліджуваної групи зафіксовано зростання показників шкали за категоріями «Симптоми» на 19,28%, «Біль» на 25,13%, «Функція, повсякденне життя» на 24,65%, «Функція, спорт та активний відпочинок» на 11,98%.

У пацієнтів досліджуваної групи з повними типами внутрішньосуглобових переломів дистального відділу стегнової кістки спостерігали достовірно кращі функціональні результати у віддаленому періоді за категоріями «Симптоми» ($p=0,0006$), «Біль» ($p=0,008$), «Функція, повсякденне життя» ($p=0,0004$) та «Якість життя» ($p=0,009$) порівняно з аналогічними даними, визначеними в групі контролю. Достовірної відмінності між показниками за категорією «Функція, спорт та активний відпочинок» з урахуванням запропонованого методу

лікування не встановлено ($p=0,54$). Шляхом інтраопераційного застосування мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з жирової тканини, у пацієнтів досліджуваної групи вдалося отримати кращі функціональні показники порівняно з результатами пацієнтів контрольної групи за всіма категоріями шкали: «Симптоми» на 22,18%, «Біль» на 25,96%, «Функція, повсякденне життя» на 27,97%, «Функція, спорт та активний відпочинок» на 5,08% та «Якість життя» на 13,55%.

Отже, доведено високу ефективність застосування мезенхімальних стовбурових клітин, виділених з жирової тканини, в умовах гострого пошкодження хряща під час остеометалосинтезу внутрішньосуглобових переломів дистального відділу стегнової кістки незалежно від типу пошкодження порівняно із самостійним застосуванням хірургічних методик лікування. Встановлено достовірно кращі віддаленні функціональні результати лікування в групі хворих, яким проводили інтраопераційне введення мезенхімальних стовбурових клітин, виділених з жирової тканини.

Вплив мезенхімальних стовбурових клітин на репаративний хондрогенез в умовах хронічного пошкодження хрящової тканини оцінювали у пацієнтів з дегенеративно-дистрофічним ураженням колінного суглоба. До групи увійшло 15 пацієнтів з гонартрозом, 9 (60,0%) чоловіків та 6 (40,0%) жінок, пролікованих в клініці «General Hospital» (м. Баку, Азербайджан). Середній вік обстежених становив $51,41 \pm 12,61$ років. Переважну більшість – 8 (53,33%) – становили особи середнього віку (45–59 років), 4 (26,67%) – похилого (60–74 роки) та 3 (20,00%) – молодого (18–44 років).

У більшості – 13 (86,67%) хворих – процес мав односторонній характер, у 2 (13,33%) – двосторонній. Загалом проаналізовано результати обстеження 17 колінних суглобів. Стадію дегенеративно-дистрофічного ураження колінного суглоба оцінювали відповідно до класифікації Kellgren-Lawrence. Гонартроз II стадії зафіксовано в 11 (64,71%) обстежених пацієнтів, у решти 6 (35,29%) – III стадію.

Усі хворі групи проліковані шляхом внутрішньосуглобового введення

мезенхімальних стовбурових клітин одержаних з жирової тканини. Лікування проведено на основі принципу добровільної інформованої згоди пацієнта. Мезенхімальні стовбурові клітини отримували з жирової тканини, використовуючи систему LipoGems® згідно з рекомендованою методикою.

До початку проведеного лікування у пацієнтів оцінювали стан колінних суглобів за допомогою об'єктивного обстеження та на основі результатів додаткових методів діагностики – рентгенографії колінного суглоба, МРТ. Суб'єктивні дані щодо функціонального стану ураженого суглоба одержували з використанням шкали KOOS. Для оцінки ефективності проведеної терапії всім пацієнтам досліджуваної групи через 12 місяців від моменту внутрішньосуглобового введення мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, були проведені ідентичні дослідження. Надалі було оцінено динамічні зміни встановлених показників.

Функціональний стан колінних суглобів оцінювали до початку терапії та через 12 місяців спостереження. Додатково проведено порівняльний аналіз функціональних показників з урахуванням стадії дегенеративно-дистрофічного ураження колінних суглобів.

При первинному зверненні у пацієнтів з II стадією гонартрозу спостерігали достовірно кращі результати шкали KOOS за категоріями «Симптоми» ($p=0,001$), «Функція, спорт та активний відпочинок» ($p=0,01$) та «Якість життя» ($p=0,005$) порівняно з аналогічними показниками у хворих з III стадією захворювання. Між показниками шкали за категоріями «Біль» та «Функція, повсякденне життя» з урахуванням стадії дегенеративно-дистрофічного процесу достовірної відмінності не встановлено ($p=0,11$ та $p=0,05$ відповідно). Однак, доведено достовірно гірші показники функціонального стану колінних суглобів у пацієнтів зі зростанням важкості гонартрозу, що підтверджено кореляційними зв'язками між стадією захворюваннями та всіма досліджуваними категоріями: «Симптоми» ($\tau=-0,74$, $p<0,0001$), «Біль» ($\tau=-0,36$, $p=0,04$), «Функція, повсякденне життя» ($\tau=-0,43$, $p=0,02$), «Функція, спорт та активний відпочинок» ($\tau=-0,59$, $p=0,0009$) та «Якість життя» ($\tau=-0,66$, $p=0,0002$).

У віддаленому періоді після проведеного лікування у пацієнтів з II стадією гонартрозу спостерігали достовірно кращі показники функціонального стану колінних суглобів порівняно з результатами пацієнтів з III стадією дегенеративно-дистрофічного ураження колінних суглобів за всіма категоріями шкали KOOS: «Симптоми» ($p=0,0007$), «Біль» ($p=0,004$), «Функція, повсякденне життя» ($p=0,001$), «Функція, спорт та активний відпочинок» ($p=0,0008$) та «Якість життя» ($p=0,0007$). Крім того, між значеннями, отриманими за шкалою KOOS, та стадією дегенеративно-дистрофічного процесу зафіксовано зворотні кореляційні зв'язки: «Симптоми» ($\tau=-0,78$, $p<0,0001$), «Біль» ($\tau=-0,65$, $p=0,0003$), «Функція, повсякденне життя» ($\tau=-0,73$, $p<0,0001$), «Функція, спорт та активний відпочинок» ($\tau=-0,76$, $p<0,0001$) та «Якість життя» ($\tau=-0,77$, $p<0,0001$), що свідчить про достовірно нижчі показники функціонального стану колінних суглобів у пацієнтів зі зростанням важкості гонартрозу.

Аналізуючи результати функціонального стану колінних суглобів, які були встановлені при первинному зверненні та через 12 місяців спостереження, встановлено достовірно кращі результати у віддаленому періоді за категоріями «Симптоми» ($p<0,0001$), «Біль» ($p<0,0001$), «Функція, повсякденне життя» ($p<0,0001$), «Функція, спорт та активний відпочинок» ($p<0,0001$) та «Якість життя» ($p=0,0005$). Унаслідок внутрішньосуглобового введення мультипотентних мезенхімальних клітин, одержаних з жирової тканини, у пацієнтів з гонартрозом вдалося покращити функціональні показники стану колінних суглобів за категоріями «Симптоми» на 29,05%, «Біль» на 24,33%, «Функція, повсякденне життя» на 19,31%, «Функція, спорт та активний відпочинок» на 26,79% та «Якість життя» на 27,43%.

Окремо аналізували результати, отримані до початку лікування та у віддаленому періоді, з урахуванням стадії дегенеративно-дистрофічного процесу.

У хворих з II стадією дегенеративно-дистрофічного ураження колінних суглобів у віддаленому періоді порівняно з вихідними даними спостерігали достовірно кращі результати функціонального стану колінних суглобів за всіма

досліджуваними категоріями: «Симптоми» ($p < 0,0001$), «Біль» ($p = 0,0002$), «Функція, повсякденне життя» ($p < 0,0001$), «Функція, спорт та активний відпочинок» ($p < 0,0001$) та «Якість життя» ($p < 0,0001$). У результаті проведеного лікування вдалося суттєво покращити результати за вказаними категоріями на 27,87%, 23,49%, 18,93%, 28,77% та 31,79% відповідно.

У пацієнтів з III стадією гонартрозу через 12 місяців спостереження також спостерігали достовірно вищі показники функціонального стану колінних суглобів за категоріями «Симптоми» ($p = 0,005$), «Біль» ($p = 0,005$), «Функція, повсякденне життя» ($p = 0,005$), «Функція, спорт та активний відпочинок» ($p = 0,004$) та «Якість життя» ($p = 0,02$). Використовуючи мультипотентні мезенхімальні клітини, одержані з жирової тканини, у пацієнтів з III стадією дегенеративно-дистрофічного ураження колінних суглобів вдалося покращити результати лікування за категоріями «Симптоми» на 31,58%, «Біль» на 26,13%, «Функція, повсякденне життя» на 20,07%, «Функція, спорт та активний відпочинок» на 22,23% та «Якість життя» на 15,21%.

Таким чином, у результаті проведеного клінічного дослідження доведено високу ефективність внутрішньосуглобового введення мезенхімальних клітин, одержаних з жирової тканини, як при внутрішньосуглобових переломах дистального відділу стегнової кістки, так і при дегенеративно-дистрофічних ураженнях колінного суглоба.

ВИСНОВКИ

1. У результаті проведеного експериментального дослідження доведено високу ефективність застосування мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, для стимуляції репаративного хондрогенезу як при гострому, так і при хронічному пошкодженнях хрящової тканини. Аналізуючи морфологічні та морфометричні показники, дані гістологічної шкали, у щурів експериментальної групи зафіксовано достовірно кращі якісні та кількісні параметри відновлення хрящової тканини порівняно з показниками щурів контрольної групи.

2. В моделі гострого пошкодження хрящової тканини під впливом мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, у щурів експериментальної групи встановлено достовірно нижчі значення сумарних результатів гістологічної шкали на 7 добу ($p=0,001$), 14 добу ($p=0,0009$), 21 добу ($p=0,0008$) та 28 добу ($p=0,0007$) дослідження. Порівняно з показниками групи контролю до 28 доби експерименту сумарні показники гістологічної шкали у щурів експериментальної групи були на 64,50% нижчими, що свідчить про позитивну тенденцію в розвитку хрящової тканини. Під впливом мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, спостерігали достовірне збільшення показників питомої ваги хондроцитів в 1,53 раза, питомої ваги хрящового матриксу – в 1,36 раза, а також зниження значень питомої ваги фіброзної тканини в 1,93 раза протягом дослідження. Крім того, у щурів експериментальної групи встановлено збільшення показників товщини зони індиферентного хряща в 1,28 раза, зони проліферувального хряща – в 1,01 раза, зони дефінітивного хряща – в 1,20 раза.

3. На моделі хронічного пошкодження хрящової тканини у щурів експериментальної групи встановлено достовірно кращі сумарні результати гістологічної шкали, визначені на 7 добу ($p=0,002$), 14 добу ($p=0,0009$), 21 добу ($p=0,0008$) та 28 добу ($p=0,0008$) дослідження порівняно з аналогічними

показниками, визначеними в контрольній групі. Крім того, сумарні показники експериментальної групи щодо контрольної до закінчення експерименту були нижчими на 57,74%. Шляхом побудови динамічних рядів у щурів експериментальної групи встановлено збільшення показників питомої ваги хондроцитів в 1,78 раза, питомої ваги хрящового матриксу в 1,26 раза, товщини індіферентного хряща в 1,35 раза та дефінітивного в 1,29 раза. Показники питомої ваги фіброзної тканини знизилися в 1,52 раза, товщини проліферувального хряща – в 1,13 раза.

4. Доведено високу ефективність застосування мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, під час остеометалосинтезу внутрішньосуглобових переломів дистального відділу стегнової кістки незалежно від типу пошкодження порівняно з результатами самостійного використання хірургічних методик. Встановлено достовірно кращі віддаленні функціональні результати лікування в групі хворих, яким проводили інтраопераційне введення мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, за всіма категоріями шкали KOOS: «Симптоми» ($p=0,02$), «Біль» ($p=0,03$), «Функція, повсякденне життя» ($p=0,04$), «Функція, спорт та активний відпочинок» ($p=0,0002$) та «Якість життя» ($p=0,0005$). Крім того, у пацієнтів досліджуваної групи вдалося досягнути зростання показників за категоріями «Симптоми» на 20,40%, «Біль» на 22,27%, «Функція, повсякденне життя» на 22,85%, «Функція, спорт та активний відпочинок» на 9,96% та «Якість життя» на 12,23%, порівняно з аналогічними показниками групи контролю.

5. Аналізуючи віддалені результати функціонального стану колінних суглобів у пацієнтів з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями колінних суглобів, яким застосовували локальне введення мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, встановлено достовірно кращі результати за категоріями «Симптоми» ($p<0,0001$), «Біль» ($p<0,0001$), «Функція, повсякденне життя» ($p<0,0001$), «Функція, спорт та активний відпочинок» ($p<0,0001$) та «Якість життя» ($p=0,0005$) порівняно з показниками, визначеними до початку лікування. Унаслідок внутрішньосуглобового введення

мультипотентних мезенхімальних клітин, одержаних з жирової тканини, у пацієнтів з гонартрозом вдалося покращити функціональні показники стану колінних суглобів за категоріями «Симптоми» на 29,05%, «Біль» на 24,33%, «Функція, повсякденне життя» на 19,31%, «Функція, спорт та активний відпочинок» на 26,79% та «Якість життя» на 27,43%.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Результати проведеного експерименту дозволяють розширити уявлення щодо морфологічних аспектів відновлення хрящової тканини при травмах та дегенеративно-дистрофічних змінах шляхом локального застосування мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини.

2. Інтраопераційне використання мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, під час остеометалосинтезу внутрішньосуглобових переломів дистального відділу стегнової кістки дозволяє досягнути достовірно кращих функціональних результатів лікування у віддаленому періоді порівняно з показниками самостійного застосування хірургічних методик.

3. Використання мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях колінного суглоба дозволяє попередити прогресування захворювання, розвиток важких форм, знизити необхідність застосування хірургічних методів лікування та частоту післяопераційних ускладнень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абелевич, О. М., Абелевич, А. И., Марочков, А. В. (2018). Оценка функции коленного сустава у пациентов после эндопротезирования с применением шкалы KOOS. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*, 16(6), 666-672. DOI: <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2018-16-6-666-672>.
2. Акінола, С. Т., Вербовська, С. А., Васлович, В. В., Пічкур, Л. Д. (2017). Дослідження впливу стовбурових клітин на перебіг експериментального алергічного енцефаломієліту і морфофункціональний стан нервових волокон спинного мозку. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*, 28, 5-17. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2017_28_3.
3. Астахова, Н. М., Корель, А. В., Орищенко, К. Е., Ефремов, Я. Р., Кудров, Г. А., & Кирилова, И. А. (2018). Культивирование и характеристика мезенхимальных стромальных клеток из костного мозга пациентов с ортопедической патологией. *Сибирский научный медицинский журнал*, 38(1), 38-46.
4. Божокин, М. С., Божкова, С. А., & Нетылько, Г. И. (2016). Возможности современных клеточных технологий для восстановления поврежденного суставного хряща (аналитический обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*, 22(3), 122-134.
5. Веремеев, А. В., Болгарин, Р. Н., Петкова, М. А., Кац, Н., & Нестеренко, В. Г. (2016). Стромально-васкулярная фракция жировой ткани как альтернативный источник клеточного материала для регенеративной медицины. *Гены и клетки*, 11(1), 35-42.
6. Галицына, Е. В., Бухарова, Т. Б., Васильев, А. В., & Гольдштейн, Д. В. (2019). МикроРНК в регуляции остеогенеза in vitro и in vivo: от фундаментальных механизмов к патогенезу заболеваний костной ткани. *Гены и клетки*, 14(1), 41-48.

7. Дем'янцева Ю. В. (2020). Вплив алогенних стовбурових клітин на зміни синовіальної рідини в колінному суглобі кролів в умовах експериментального остеоартрозу. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*, (2), 202-209. <https://doi.org/10.31210/visnyk2020.02.25>
8. Жерносеченко, А., Исайкина, Я., & Михалевская, Т. (2019). Выбор носителя и условий дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток для восстановления костной ткани. *Наука и инновации*, 5(195), 58-61.
9. Киселевский, М. В., Анисимова, Н. Ю., Должикова, Ю. И., Власенко, Р. Я., Сенатов, Ф. С., & Караулов, А. В. (2018). Роль мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток в ремоделировании костной ткани. *Медицинская иммунология*, 20(4), 515-522.
10. Кладницька, Л. В., Мазуркевич, А. Й., Безденежних, Н. О., Чехун, В. Ф., Величко, С. В., Малюк, М. О., Козицька, Т. В., Ковпак, В. В., Данілов, В. Б., Харкевич, Ю. О. (2017). Експресія цитоплазматичних білків стовбуровими клітинами із жирової тканини собаки на різних пасажах культивування in vitro. *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*, 18(1), 48-55. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ntbibt_2017_18_1_9.
11. Літовченко, А. В. (2015). Хірургічні методики мезенхімальної стимуляції репаративного хондрогенезу гіалінового хряща. *ScienceRise. Medical science*, 8(3), 30-35. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/texc_2015_8\(3\)_7](http://nbuv.gov.ua/UJRN/texc_2015_8(3)_7).
12. Майбородин, И. В., Шевела, А. И., Морозов, В. В., Михеева, Т. В., Фигуренко, Н. Ф., Маслов, Р. В., & Майбородина, В. И. (2019). Влияние экстрацеллюлярных везикул (экзосом) мезенхимальных стромальных клеток на регенерацию костной ткани. *Новости хирургии*, 27(2), 196-203.
13. Маммадов. Л. А. Динамика восстановления хрящевой ткани под влиянием мезенхимальных стволовых клеток в модели хронического повреждения. *«Перший крок в науку-2020»* : матеріали XVII міжнар. наук. конф.

студентів та молодих вчених з міжнародною участю, м. Вінниця, 8-10 квітня 2020 р. Вінниця, 2020. С. 477-478.

14. Маммадов Л. А. (2022). Ефективність застосування мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, при гонартрозі II стадії. *Український медичний часопис*, 1 (147) – I/II, 81–82.
15. Маслова, О. А., Дерябина, Е. Г., Пичкур, Л. Д., Вербовская, С. А., Акинола, С. Т. (2017). Современные подходы к криоконсервированию клеток мезенхимального происхождения. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, (1), 5-10.
16. Мироманов, А. М., Мироманов, М. М., & Мироманова, Н. А. (2019). Современные возможности использования стромально- васкулярной фракции жировой ткани в травматологии и ортопедии. *Политравма*, (3), 83-89.
17. Новиков А. В. (2017). Экспериментальное и клиническое использование мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток для стимуляции регенерации суставного хряща. *Журнал «Медицина»*, (3), 125-144.
18. Оразгалиева, М. Г., Нусупбекова, А. М., & Габдулина, Г. Х. (2015). Молекулярно-генетические аспекты деградации сустава. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*, (1), 367-372.
19. *Остеоартроз. Клінічна настанова*. (2017). Київ: Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України, 481 с.
20. Ратушный, А. Ю., Григорьева, О. В., & Буравкова, Л. Б. (2017). Снижение остеогенного потенциала мультипотентных мезенхимальных клеток в условиях длительного моделирования микрогравитации. *Ученые записки Казанского университета. Серия Естественные науки*, 159(2), 206-216.
21. Романенков, Н. С., & Мовчан, К. Н. (2017). Негативные эффекты трансплантации аутологичной жировой ткани, обогащенной культурой стволовых клеток (обзор литературы). *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*, 12(4), 326-339.
22. Спиридонов, А. А. (2019). Жировая ткань как резервный источник

- пластического материала в лечении хронических ран мягких тканей (обзор литературы). *Московский хирургический журнал*, (3), 32-39. <https://doi.org/10.17238/issn2072-3180.2019.3.32-39>
23. Старцева, О. И., Мельников, Д. В., Захаренко, А. С., Кириллова, К. А., Иванов, С. И., Пищикова, Е. Д., & Даштоян, Г. Э. (2016). Мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани: современный взгляд, актуальность и перспективы применения в пластической хирургии. *Research'n Practical Medicine Journal*, 3(3), 68-75. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2016-3-3-7>
 24. Тронько, М. Д., Ковзун, О. І., Пушкарьов, В. М. (2021). Застосування стовбурових клітин в ендокринології: проблеми і перспективи. *Ендокринологія*, 26(4), 376-395. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.376.
 25. Тронько, М. Д., Пушкарьов, В. М., Ковзун, О. І., Пушкарьов, В. В. (2022). Основні сигнальні системи, що беруть участь у функціонуванні стовбурових клітин. «Журнал НАМН України», 28(1), 327-354. DOI:10.13140/RG.2.2.13125.99042.
 26. Фищенко В. А., Маммадов Л. А. Морфологические особенности репаративного хондрогенеза под влиянием мезенхимальных стволовых клеток в модели хронического повреждения хрящевой ткани. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020. № 2. Вип. 156. С. 299-304. DOI : 10.29254/2077-4214-2020-2-156.
 27. Фищенко В. А., Маммадов Л. А. Особенности репаративного хондрогенеза под влиянием мезенхимальных стволовых клеток в модели острого повреждения хрящевой ткани. «*Eurasian scientific congress*» : abstracts of V International Scientific and Practical Conference, Barcelona, Spain, 17-19 May 2020. Barcelona, 2020. P. 190-194.
 28. Фищенко В. А., Маммадов Л. А., Обейдат Х. Дж. С. Морфометрический анализ этапов репаративного хондрогенеза под влиянием мезенхимальных стволовых клеток в модели острого повреждения хрящевой ткани. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal)*. 2019. № 9. Vol. 49. P. 26-32.

29. Фіщенко В. О., Маммадов Л. А. Ефективність використання мезенхімальних стовбурових клітин отриманих з жирової тканини в лікуванні внутрішньосуглобових переломів дистального відділу стегнової кістки. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal)*. 2020. № 10. Vol. 62. P. 58-61.
30. Фіщенко В. О., Маммадов Л. А. Клінічні результати внутрішньосуглобового введення мезенхімальних стовбурових клітин одержаних з жирової тканини при дегенеративнодистрофічних захворюваннях колінного суглоба. «*Eurasian scientific congress*» : abstracts of XI International Scientific and Practical Conference, Barcelona, Spain, 1-3 Nov. 2020. Barcelona, 2020. P. 133-135.
31. Фіщенко В. О., Маммадов Л. А. (2022). Можливості використання мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, при деформуючому остеоартрозі колінного суглоба. *Вісник проблем біології і медицини*, 1 (163), 167–171.
32. Фіщенко В. О., Маммадов Л. А. Особливості репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин виділених з жирової тканини. «*Colloquium-journal*» (*Medical sciences*). 2020. № 31. Vol. 83. DOI : 10.24412/2520-2480-2020-3183-49-54
33. Ahamad, N. & Singh, B. B. (2021). Calcium channels and their role in regenerative medicine. *World J Stem Cells*, 13(4), 260-280. doi: 10.4252/wjsc.v13.i4.260.
34. Al-Najar, M., Khalil, H., Al-Ajlouni, J., Al-Antary, E., Hamdan, M., Rahmeh, R., Alhattab, D., Samara, O., Yasin, M., Abdullah, A. A., Al-Jabbari, E., Hmaid, D., Jafar, H., & Awidi, A. (2017). Intra-articular injection of expanded autologous bone marrow mesenchymal cells in moderate and severe knee osteoarthritis is safe: a phase I/II study. *Journal of orthopaedic surgery and research*, 12(1), 190. <https://doi.org/10.1186/s13018-017-0689-6>
35. Arshi, A., Petrigliano, F. A., Williams, R. J., & Jones, K. J. (2020). Stem Cell Treatment for Knee Articular Cartilage Defects and Osteoarthritis. *Current*

- reviews in musculoskeletal medicine*, 13(1), 20–27.
<https://doi.org/10.1007/s12178-020-09598-z>
36. Atesok, K., Fu, F. H., Sekiya, I., Stolzing, A., Ochi, M., & Rodeo, S. A. (2017). Stem cells in degenerative orthopaedic pathologies: effects of aging on therapeutic potential. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*, 25(2), 626–636. <https://doi.org/10.1007/s00167-015-3763-9>
 37. Atesok, K., Fu, F. H., Sekiya, I., Stolzing, A., Ochi, M., Rodeo, S. A. (2017). Stem cells in degenerative orthopaedic pathologies: effects of aging on therapeutic potential. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 25, 626-636. doi: 10.1007/s00167-015-3763-9.
 38. Avila-Portillo, L. M., Aristizabal, F., Riveros, A., Abba, M. C., & Correa, D. (2020). Modulation of Adipose-Derived Mesenchymal Stem/Stromal Cell Transcriptome by G-CSF Stimulation. *Stem cells international*, 2020, 5045124. <https://doi.org/10.1155/2020/5045124>
 39. Bacakova, L., Zarubova, J., Travnickova, M., Musilkova, J., Pajorova, J., Slepicka, P., et al. (2018). Stem cells: their source, potency and use in regenerative therapies with focus on adipose-derived stem cells – a review. *Biotechnol Adv*, 36(4), 1111-1126.
 40. Bannuru, R. R., Vaysbrot, E. E., & McIntyre, L. F. (2014). Did the American Academy of Orthopaedic Surgeons osteoarthritis guidelines miss the mark? *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*, 30(1), 86–89. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2013.10.007>
 41. Bansal, H., Comella, K., Leon, J., Verma, P., Agrawal, D., Koka, P., & Ichim, T. (2017). Intra-articular injection in the knee of adipose derived stromal cells (stromal vascular fraction) and platelet rich plasma for osteoarthritis. *Journal of translational medicine*, 15(1), 141. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1242-4>
 42. Barcellos-de-Souza, P., Comito, G., Pons-Segura, C., Taddei, M. L., Gori, V.,

- Becherucci, V., Bambi, F., Margheri, F., Laurenzana, A., Del Rosso, M., & Chiarugi, P. (2016). Mesenchymal Stem Cells are Recruited and Activated into Carcinoma-Associated Fibroblasts by Prostate Cancer Microenvironment-Derived TGF- β 1. *Stem cells (Dayton, Ohio)*, *34*(10), 2536–2547. <https://doi.org/10.1002/stem.2412>
43. Barfod, K. W., & Blønd, L. (2019). Treatment of osteoarthritis with autologous and microfragmented adipose tissue. *Danish medical journal*, *66*(10), A5565.
44. Barry F. (2019). MSC Therapy for Osteoarthritis: An Unfinished Story. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*, *37*(6), 1229–1235. <https://doi.org/10.1002/jor.24343>
45. Bedard, N. A., DeMik, D. E., Glass, N. A., Burnett, R. A., Bozic, K. J., Callaghan, J. J. (2018). Impact of clinical practice guidelines on use of intra-articular hyaluronic acid and corticosteroid injections for knee osteoarthritis. *J Bone Jt Surg.*, *100*(10), 827–34.
46. Bedard, N. A., Pugely, A. J., Elkins, J. M., Duchman, K. R., Westermann, R. W., Liu, S. S., Gao, Y., & Callaghan, J. J. (2017). The John N. Insall Award: Do Intraarticular Injections Increase the Risk of Infection After TKA?. *Clinical orthopaedics and related research*, *475*(1), 45–52. <https://doi.org/10.1007/s11999-016-4757-8>
47. Bhartiya, D., Shaikh, A., Anand, S., Patel, H., Kapoor, S., Sriraman, K., et al. (2016). Endogenous, very small embryonic-like stem cells: critical review, therapeutic potential and a look ahead. *Hum Reprod Update*, *23*, 41-76. doi: 10.1093/humupd/dmw030.
48. Bianchi, F., Maioli, M., Leonardi, E. et al. (2013). A new nonenzymatic method and device to obtain a fat tissue derivative highly enriched in pericyte-like elements by mild mechanical forces from human lipoaspirates. *Cell Transplant*, *22*, 2063-2077.
49. Borakati, A., Mafi, R., Mafi, P., & Khan, W. S. (2018). A Systematic Review And Meta-Analysis of Clinical Trials of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Cartilage Repair. *Current stem cell research & therapy*, *13*(3), 215–225.

<https://doi.org/10.2174/1574888X12666170915120620>

50. Borakati, A., Mafi, R., Mafi, P., Khan, W. (2017). A systematic review and meta-analysis of clinical trials of mesenchymal stem cell therapy for cartilage repair. *Curr Stem Cell Res Ther*.
51. Borić, I., Hudetz, D., Rod, E., Jeleč, Ž., Vrdoljak, T., Skelin, A., Polašek, O., Plečko, M., Trbojević-Akmačić, I., Lauc, G., & Primorac, D. (2019). A 24-Month Follow-Up Study of the Effect of Intra-Articular Injection of Autologous Microfragmented Fat Tissue on Proteoglycan Synthesis in Patients with Knee Osteoarthritis. *Genes*, *10*(12), 1051. <https://doi.org/10.3390/genes10121051>
52. Buda, R., Castagnini, F., Cavallo, M., Ramponi, L., Vannini, F., & Giannini, S. (2016). "One-step" bone marrow-derived cells transplantation and joint debridement for osteochondral lesions of the talus in ankle osteoarthritis: clinical and radiological outcomes at 36 months. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*, *136*(1), 107–116. <https://doi.org/10.1007/s00402-015-2344-1>
53. Buda, R., Cavallo, M., Castagnini, F., Cenacchi, A., Natali, S., Vannini, F., & Giannini, S. (2015). Treatment of Hemophilic Ankle Arthropathy with One-Step Arthroscopic Bone Marrow-Derived Cells Transplantation. *Cartilage*, *6*(3), 150-155. <https://doi.org/10.1177/1947603515574286>
54. Caplan A. I. (2015). Adult Mesenchymal Stem Cells: When, Where, and How. *Stem cells international*, *2015*, 628767. <https://doi.org/10.1155/2015/628767>
55. Caplan A. I. (2016). MSCs: The Sentinel and Safe-Guards of Injury. *Journal of cellular physiology*, *231*(7), 1413–1416. <https://doi.org/10.1002/jcp.25255>
56. Caplan A. I. (2017). Mesenchymal Stem Cells: Time to Change the Name!. *Stem cells translational medicine*, *6*(6), 1445–1451. <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0051>
57. Caplan, A.I. (2016). MSCs: the sentinel and safe-guards of injury. *J. Cell Physiol*, *231*(7), 1413-1416.
58. Ceserani, V., Ferri, A., Berenzi, A., Benetti, A., Ciusani, E., Pascucci, L., Bazzucchi, C., Coccè, V., Bonomi, A., Pessina, A., Ghezzi, E., Zeira, O.,

- Ceccarelli, P., Versari, S., Tremolada, C., & Alessandri, G. (2016). Angiogenic and anti-inflammatory properties of micro-fragmented fat tissue and its derived mesenchymal stromal cells. *Vascular cell*, 8, 3. <https://doi.org/10.1186/s13221-016-0037-3>
59. Chiang, E.-R., Ma, H.-L., Wang, J.-P., Liu, C.-L., Chen, T.-H., Hung, S.-C. (2016). Allogeneic mesenchymal stem cells in combination with hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis in rabbits. Li W-J, ed. *PLoS One*, 11(2), e0149835.
60. Comella, K., Parlo, M., Daly, R. et al. (2017). Safety analysis of autologous stem cell therapy in a variety of degenerative diseases and injuries using the stromal vascular fraction. *J Clin Med Res*, 9, 935-942.
61. Corselli, M., Crisan, M., Murray, I. R., West, Ch. C., Scholes J., Codrea, F., Khan, N., Péault, Br. (2013). Identification of perivascular mesenchymal stromal/stem cells by flow cytometry. *Cytometry Part A*, 83A, 714-720. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.22313>
62. Crisan, M., Yap, S., Casteilla, L., Chen, C. W., Corselli, M., Park, T. S., Andriolo, G., Sun, B., Zheng, B., Zhang, L., Norotte, C., Teng, P. N., Traas, J., Schugar, R., Deasy, B. M., Badylak, S., Buhring, H. J., Giacobino, J. P., Lazzari, L., Huard, J., ... Péault, B. (2008). A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell stem cell*, 3(3), 301–313. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2008.07.003>
63. Dall'Oca, C., Breda, S., Elena, N., Valentini, R., Samaila, E. M., & Magnan, B. (2019). Mesenchymal Stem Cells injection in hip osteoarthritis: preliminary results. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*, 90(1-S), 75–80. <https://doi.org/10.23750/abm.v90i1-S.8084>
64. Damia, E., Chicharro, D., Lopez, S., Cuervo, B., Rubio, M., Sopena, J. J., Vilar, J. M., & Carrillo, J. M. (2018). Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells: Are They a Good Therapeutic Strategy for Osteoarthritis?. *International journal of molecular sciences*, 19(7), 1926. <https://doi.org/10.3390/ijms19071926>
65. Danišovič, L., Boháč M, Zamborský R, Oravcová L, Provazníková Z,

- Csőbönyeióvá M, Varga I. Comparative analysis of mesenchymal stromal cells from different tissue sources in respect to articular cartilage tissue engineering. *Gen.Physiol. Biophys.* 2016; 35 (2): 207-214.
66. Davatchi, F., Sadeghi Abdollahi, B., Mohyeddin, M., & Nikbin, B. (2016). Mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis: 5 years follow-up of three patients. *International journal of rheumatic diseases*, 19(3), 219–225. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12670>
67. Davatchi, F., Sadeghi Abdollahi, B., Mohyeddin, M., & Nikbin, B. (2016). Mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis: 5 years follow-up of three patients. *International journal of rheumatic diseases*, 19(3), 219-225. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12670>
68. de Girolamo, L., Kon, E., Filardo, G., Marmotti, A. G., Soler, F., Peretti, G. M., Vannini, F., Madry, H., & Chubinskaya, S. (2016). Regenerative approaches for the treatment of early OA. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*, 24(6), 1826–1835. <https://doi.org/10.1007/s00167-016-4125-y>
69. de Windt, T. S., Vonk, L. A., Slaper-Cortenbach, I. C., van den Broek, M. P., Nizak, R., van Rijen, M. H., de Weger, R. A., Dhert, W. J., & Saris, D. B. (2017). Allogeneic Mesenchymal Stem Cells Stimulate Cartilage Regeneration and Are Safe for Single-Stage Cartilage Repair in Humans upon Mixture with Recycled Autologous Chondrons. *Stem cells (Dayton, Ohio)*, 35(1), 256–264. <https://doi.org/10.1002/stem.2475>
70. de Windt, T. S., Vonk, L. A., Slaper-Cortenbach, I., Nizak, R., van Rijen, M., & Saris, D. (2017). Allogeneic MSCs and Recycled Autologous Chondrons Mixed in a One-Stage Cartilage Cell Transplantation: A First-in-Man Trial in 35 Patients. *Stem cells (Dayton, Ohio)*, 35(8), 1984–1993. <https://doi.org/10.1002/stem.2657>
71. Desando G, Giavaresi G, Cavallo C, et al. Autologous bone marrow concentrate in a sheep model of osteoarthritis: new perspectives for cartilage and meniscus repair. *Tissue Eng Part C Methods*. 2016;22(6):608–19.

72. Deshpande, M., Feiger, Z., Shilton, A.K., Luo, C.C., Silverman, E., Rodal, A.A. (2016). Role of BMP receptor traffic in synaptic growth defects in an ALS model. *Mol. Biol. Cell* 27(19): 2898--2910.
73. Ebert JR, Edwards PK, Fallon M, Ackland TR, Janes GC, Wood DJ. Two-year outcomes of a randomized trial investigating a 6- week return to full weightbearing after matrix-induced autologous chondrocyte implantation. *Am J Sports Med.* 2017;45(4):838–48.
74. El-Helw, M., Chelvarajan, L., Abo-Aly, M., Soliman, M., Milburn, G., Conger, A. L., et al. (2020). Identification of human very small embryonic like stem cells (VSELS) in human heart tissue among young and old individuals. *Stem Cell Rev Rep*, 16, 181-185. doi: 10.1007/s12015-019-09923-1.
75. Enea, D., Cecconi S., Calcagno S. et al. One-step cartilage repair in the knee: collagen-covered microfracture and autologous bone marrow concentrate. A pilot study. *Knee* 2015; 22 (1): 30-35.
76. Evans, J. T., Walker, R. W., Evans, J. P., Blom, A. W., Sayers, A., & Whitehouse, M. R. (2019). How long does a knee replacement last? A systematic review and meta-analysis of case series and national registry reports with more than 15 years of follow-up. *Lancet (London, England)*, 393(10172), 655-663. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32531-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32531-5)
77. Ezzeddine, H., Husari, A., Nassar, H. et al. (2018). Life threatening complications post-liposuction. *Aesthetic Plast Surg*, 42, 384-387.
78. Fahy N, Alini M, Stoddart MJ. Mechanical stimulation of mesenchymal stem cells: implications for cartilage tissue engineering. *J Orthop Res.* 2017;36(1):52–63.
79. Feng C, Luo X, He N, Xia H, Lv X, Zhang X, et al. (2018). Efficacy and persistence of allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells combined with hyaluronic acid in osteoarthritis after intra-articular injection in a sheep model. *Tissue Eng Part A.*, 24(3-4), 219-233.
80. Fodor, P. B., & Paulseth, S. G. (2016). Adipose Derived Stromal Cell (ADSC) Injections for Pain Management of Osteoarthritis in the Human Knee

Joint. Aesthetic surgery journal, 36(2), 229–236.
<https://doi.org/10.1093/asj/sjv135>

81. Garay-Mendoza, D., Villarreal-Martínez, L., Garza-Bedolla, A., Pérez-Garza, D. M., Acosta-Olivo, C., Vilchez-Cavazos, F., Diaz-Hutchinson, C., Gómez-Almaguer, D., Jaime-Pérez, J. C., & Mancías-Guerra, C. (2018). The effect of intra-articular injection of autologous bone marrow stem cells on pain and knee function in patients with osteoarthritis. *International journal of rheumatic diseases*, 21(1), 140–147. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13139>
82. Gardner, O., Musumeci, G., Neumann, A. J., Eglin, D., Archer, C. W., Alini, M., & Stoddart, M. J. (2017). Asymmetrical seeding of MSCs into fibrin-poly(ester-urethane) scaffolds and its effect on mechanically induced chondrogenesis. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 11(10), 2912–2921. <https://doi.org/10.1002/term.2194>
83. Ghezzi, C. E., Marelli, B., Donelli, I., Alessandrino, A., Freddi, G., Nazhat, S. N. (2017). Multilayered dense collagen-silk fibroin hybrid: a platform for mesenchymal stem cell differentiation towards chondrogenic and osteogenic lineages. *J Tissue Eng Regen Med*, 11(7), 2046– 59.
84. Gibbs, N., Diamond, R., Sekyere, E. O., & Thomas, W. D. (2015). Management of knee osteoarthritis by combined stromal vascular fraction cell therapy, platelet-rich plasma, and musculoskeletal exercises: a case series. *Journal of pain research*, 8, 799–806. <https://doi.org/10.2147/JPR.S92090>
85. Glyn-Jones, S., Palmer, A. J., Agricola, R., Price, A. J., Vincent, T. L., Weinans, H., & Carr, A. J. (2015). Osteoarthritis. *Lancet (London, England)*, 386(9991), 376–387. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60802-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60802-3)
86. Heidari, N., Noorani, A., Slevin, M., Cullen, A., Stark, L., Olgıati, S., Zerbi, A., & Wilson, A. (2020). Patient-Centered Outcomes of Microfragmented Adipose Tissue Treatments of Knee Osteoarthritis: An Observational, Intention-to-Treat Study at Twelve Months. *Stem cells international*, 2020, 8881405. <https://doi.org/10.1155/2020/8881405>
87. Heo, J. S., Choi, Y., Kim, H., Kim, H. O. (2016). Comparison of molecular

- profiles of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow, umbilical cord blood, placenta and adipose tissue. *Int J Mol Med*, 37(1), 115-125.
88. Hermeto, L. C., DeRossi, R., Oliveira, R. J., et al. (2016). Effects of intra-articular injection of mesenchymal stem cells associated with platelet-rich plasma in a rabbit model of osteoarthritis. *Genet Mol Res*, 5(3).
 89. Hudetz, D., Borić, I., Rod, E., Jeleč, Ž., Radić, A., Vrdoljak, T., Skelin, A., Lauc, G., Trbojević-Akmačić, I., Plečko, M., Polašek, O., & Primorac, D. (2017). The Effect of Intra-articular Injection of Autologous Microfragmented Fat Tissue on Proteoglycan Synthesis in Patients with Knee Osteoarthritis. *Genes*, 8(10), 270. <https://doi.org/10.3390/genes8100270>
 90. Hurley, E. T., Yasui, Y., Gianakos, A. L., Seow, D., Shimozone, Y., Kerkhoffs, G., & Kennedy, J. G. (2018). Limited evidence for adipose-derived stem cell therapy on the treatment of osteoarthritis. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*, 26(11), 3499–3507. <https://doi.org/10.1007/s00167-018-4955-x>
 91. Hynes, K., Bright, R., Proudman, S., Haynes, D., Gronthos, S., Bartold, M. (2016). Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cell in experimental arthritis in rat and mouse models: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*, 46(1), 1–19.
 92. Jang, Y., Koh, Y. G., Choi, Y. J., Kim, S. H., Yoon, D. S., Lee, M., & Lee, J. W. (2015). Characterization of adipose tissue-derived stromal vascular fraction for clinical application to cartilage regeneration. *In vitro cellular & developmental biology. Animal*, 51(2), 142–150. <https://doi.org/10.1007/s11626-014-9814-6>
 93. Jevsevar, D., Donnelly, P., Brown, G. A., & Cummins, D. S. (2015). Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 97(24), 2047–2060. <https://doi.org/10.2106/JBJS.N.00743>
 94. Jiang, B., Fu, X., Yan, L., Li, S., Zhao, D., Wang, X., Duan, Y., Yan, Y., Li, E., Wu, K., Inglis, B. M., Ji, W., Xu, R. H., & Si, W. (2019). Transplantation of human ESC-derived mesenchymal stem cell spheroids ameliorates spontaneous

- osteoarthritis in rhesus macaques. *Theranostics*, 9(22), 6587-6600. <https://doi.org/10.7150/thno.35391>
95. Jiang, P., Mao, L., Qiao, L., Lei, X., Zheng, Q., & Li, D. (2021). Efficacy and safety of mesenchymal stem cell injections for patients with osteoarthritis: a meta-analysis and review of RCTs. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*, 141(7), 1241-1251. <https://doi.org/10.1007/s00402-020-03703-0>
 96. Jo, C. H., Chai, J. W., Jeong, E. C., Oh, S., Shin, J. S., Shim, H., & Yoon, K. S. (2017). Intra-articular Injection of Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A 2-Year Follow-up Study. *The American journal of sports medicine*, 45(12), 2774-2783. <https://doi.org/10.1177/0363546517716641>
 97. Jo, C. H., Lee, Y. G., Shin, W. H., Kim, H., Chai, J. W., Jeong, E. C., Kim, J. E., Shim, H., Shin, J. S., Shin, I. S., Ra, J. C., Oh, S., & Yoon, K. S. (2014). Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a proof-of-concept clinical trial. *Stem cells (Dayton, Ohio)*, 32(5), 1254–1266. <https://doi.org/10.1002/stem.1634>
 98. Jones, I. A., Wilson, M., Togashi, R., Han, B., Mircheff, A. K., & Thomas Vangsness, C., Jr (2018). A randomized, controlled study to evaluate the efficacy of intra-articular, autologous adipose tissue injections for the treatment of mild-to-moderate knee osteoarthritis compared to hyaluronic acid: a study protocol. *BMC musculoskeletal disorders*, 19(1), 383. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2300-7>
 99. Kim, Y. S., Choi, Y. J., Koh, Y. G. (2015). Mesenchymal stem cell implantation in knee osteoarthritis: an assessment of the factors influencing clinical outcomes. *Am J Sports Med*, 43(9), 2293-2301.
 100. Kim, Y. S., Kwon, O. R., Choi, Y. J., Suh, D. S., Heo, D. B., & Koh, Y. G. (2015). Comparative Matched-Pair Analysis of the Injection Versus Implantation of Mesenchymal Stem Cells for Knee Osteoarthritis. *The American journal of sports medicine*, 43(11), 2738–2746. <https://doi.org/10.1177/0363546515599632>

101. Koh, Y. G., Choi, Y. J., Kwon, S. K., Kim, Y. S., & Yeo, J. E. (2015). Clinical results and second-look arthroscopic findings after treatment with adipose-derived stem cells for knee osteoarthritis. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*, 23(5), 1308–1316. <https://doi.org/10.1007/s00167-013-2807-2>
102. Lamo-Espinosa, J. M., Mora, G., Blanco, J. F., Granero-Moltó, F., Nuñez-Córdoba, J. M., Sánchez-Echenique, C., Bondía, J. M., Aquerreta, J. D., Andreu, E. J., Ornila, E., Villarón, E. M., Valentí-Azcárate, A., Sánchez-Guijo, F., Del Cañizo, M. C., Valentí-Nin, J. R., & Prósper, F. (2016). Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). *Journal of translational medicine*, 14(1), 246. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0998-2>
103. Lamo-Espinosa, J. M., Mora, G., Blanco, J. F., Granero-Moltó, F., Nuñez-Córdoba, J. M., López-Elío, S., Andreu, E., Sánchez-Guijo, F., Aquerreta, J. D., Bondía, J. M., Valentí-Azcárate, A., Del Consuelo Del Cañizo, M., Villarón, E. M., Valentí-Nin, J. R., & Prósper, F. (2018). Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: long-term follow up of a multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). *Journal of translational medicine*, 16(1), 213. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1591-7>
104. Lee, W. J., Park, J. S., Jang, S. J., Lee, S. C., Lee, H., Lee, J. H., Rho, G. J., & Lee, S. L. (2016). Isolation and Cellular Phenotyping of Mesenchymal Stem Cells Derived from Synovial Fluid and Bone Marrow of Minipigs. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (113), 54077. <https://doi.org/10.3791/54077>
105. Lin, H., Sohn, J., Shen, H., Langhans, M. T., Tuan, R. S. (2019). Bone marrow mesenchymal stem cells: Aging and tissue engineering applications to enhance bone healing. *Biomaterials*, 203, 96-110. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.06.026. Epub 2018 Jun 22. PMID: 29980291; PMCID: PMC6733253.

106. Lin, X., Wang, W., Zhang, W., Zhang, Z., Zhou, G., Cao, Y., Liu, W. (2017). Hyaluronic acid coating enhances biocompatibility of nonwoven PGA scaffold and cartilage formation. *Tissue Eng Part C Methods*, 23(2), 86-97.
107. Liu, Y., Tian, K., Hao, J., Yang, T., Geng, X., Zhang, W. (2019). Biomimetic poly (glycerol sebacate)/polycaprolactone blend scaffolds for cartilage tissue engineering. *J Mater Sci Mater Med*, 30(5), 53.
108. Loi, F., Córdova, L. A., Zhang, R., Pajarinen, J., Lin, T. H., Goodman, S. B., Yao, Z. (2016). The effects of immunomodulation by macrophage subsets on osteogenesis in vitro. *Stem Cell Res Ther*, 22(7), 15.
109. Lopa, S., Colombini, A., Moretti, M., & de Girolamo, L. (2019). Injective mesenchymal stem cell-based treatments for knee osteoarthritis: from mechanisms of action to current clinical evidences. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*, 27(6), 2003–2020. <https://doi.org/10.1007/s00167-018-5118-9>
110. Losina, E., Paltiel, A. D., Weinstein, A. M., Yelin, E., Hunter, D. J., Chen, S. P., Klara, K., Suter, L. G., Solomon, D. H., Burbine, S. A., Walensky, R. P., & Katz, J. N. (2015). Lifetime medical costs of knee osteoarthritis management in the United States: impact of extending indications for total knee arthroplasty. *Arthritis care & research*, 67(2), 203–215. <https://doi.org/10.1002/acr.22412>
111. Lv, X., He, J., Zhang, X., Luo, X., He, N., Sun, Z., Xia, H., Liu, V., Zhang, L., Lin, X., Lin, L., Yin, H., Jiang, D., Cao, W., Wang, R., Zhou, G., & Wang, W. (2018). Comparative Efficacy of Autologous Stromal Vascular Fraction and Autologous Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Combined With Hyaluronic Acid for the Treatment of Sheep Osteoarthritis. *Cell transplantation*, 27(7), 1111–1125. <https://doi.org/10.1177/0963689718773333>
112. Man, Z., Hu, X., Liu, Z., Huang, H., Meng, Q., Zhang, X., Dai, L., Zhang, J., Fu, X., Duan, X., Zhou, C., & Ao, Y. (2016). Transplantation of allogenic chondrocytes with chitosan hydrogel-demineralized bone matrix hybrid scaffold to repair rabbit cartilage injury. *Biomaterials*, 108, 157–167.

<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.09.002>

113. Maniar, K. H., Jones, I. A., Gopalakrishna, R., & Vangsness, C. T., Jr (2018). Lowering side effects of NSAID usage in osteoarthritis: recent attempts at minimizing dosage. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 19(2), 93–102. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1414802>
114. McAlindon, T. E., LaValley, M. P., Harvey, W. F., Price, L. L., Driban, J. B., Zhang, M., & Ward, R. J. (2017). Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 317(19), 1967–1975. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.5283>
115. Muhonen, V., Salonius, E., Haaparanta, A.-M., Järvinen, E., Paatela, T., Meller, A., Hannula, M., Björkman, M., Pyhältö, T., Ellä, V., Vasara, A., Töyräs, J., Kellomäki, M., Kiviranta, I. (2016). Articular cartilage repair with recombinant human type II collagen/poly lactide scaffold in a preliminary porcine study. *J Orthop Res*, 34(5), 745-753.
116. Najimi, M., Berardis, S., El-Kehdy, H., Rosseels, V., Evraerts, J., Lombard, C., et al. (2017). Human liver mesenchymal stem/progenitor cells inhibit hepatic stellate cell activation: in vitro and in vivo evaluation. *Stem Cell Res Ther*, 8(1), 131.
117. Nancarrow-Lei, R., Mafi, P., Mafi, R., Khan, W. (2017). A systemic review of adult mesenchymal stem cell sources and their multilineage differentiation potential relevant to musculoskeletal tissue repair and regeneration. *Curr Stem Cell Res Ther*, 12(8), 601-610.
118. Ng, J., Hynes, K., White, G., Sivanathan, K. N., Vandyke, K., Bartold, P. M., & Gronthos, S. (2016). Immunomodulatory Properties of Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Mesenchymal Cells. *Journal of cellular biochemistry*, 117(12), 2844–2853. <https://doi.org/10.1002/jcb.25596>
119. Nordgren, T. M., Bailey, K. L., Heires, A. J., Katafiasz, D., Romberger, D. J. (2018). Effects of agricultural organic dusts on human lung-resident mesenchymal stem (stromal) cell function. *Toxicol Sci*, 162(2), 635-644

120. Oja, A. E., Piet, B., Helbig, C., Stark, R., van der Zwan, D., Blaauwgeers, H., Remmerswaal, E., Amsen, D., Jonkers, R. E., Moerland, P. D., Nolte, M. A., van Lier, R., & Hombrink, P. (2018). Trigger-happy resident memory CD4⁺ T cells inhabit the human lungs. *Mucosal immunology*, *11*(3), 654-667. <https://doi.org/10.1038/mi.2017.94>
121. Ozeki, N., Muneta, T., Koga, H., Nakagawa, Y., Mizuno, M., Tsuji, K., Mabuchi, Y., Akazawa, C., Kobayashi, E., Matsumoto, K., Futamura, K., Saito, T., & Sekiya, I. (2016). Not single but periodic injections of synovial mesenchymal stem cells maintain viable cells in knees and inhibit osteoarthritis progression in rats. *Osteoarthritis and cartilage*, *24*(6), 1061–1070. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.12.018>
122. Pajarinen, J., Lin, T., Gibon, E., Kohno, Y., Maruyama, M., Nathan, K., Lu, L., Yao, Z., & Goodman, S. B. (2019). Mesenchymal stem cell-macrophage crosstalk and bone healing. *Biomaterials*, *196*, 80-89. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.12.025>
123. Pak, J., Lee, J. H., Park, K. S., Jeong, B. C., & Lee, S. H. (2016). Regeneration of Cartilage in Human Knee Osteoarthritis with Autologous Adipose Tissue-Derived Stem Cells and Autologous Extracellular Matrix. *BioResearch open access*, *5*(1), 192–200. <https://doi.org/10.1089/biores.2016.0024>
124. Panchal, J., Malanga, G., & Sheinkop, M. (2018). Safety and Efficacy of Percutaneous Injection of Lipogems Micro-Fractured Adipose Tissue for Osteoarthritic Knees. *American journal of orthopedics (Belle Mead, N.J.)*, *47*(11), 10.12788/ajo.2018.0098. <https://doi.org/10.12788/ajo.2018.0098>
125. Pas, H. I., Winters, M., Haisma, H. J., Koenis, M. J., Tol, J. L., Moen, M. H. (2017). Stem cell injections in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *Br J Sports Med*, *51*(15), 1125-1133.
126. Pers, Y. M., Rackwitz, L., Ferreira, R., Pullig, O., Delfour, C., Barry, F., Sensebe, L., Casteilla, L., Fleury, S., Bourin, P., Noël, D., Canovas, F., Cyteval, C., Lisignoli, G., Schrauth, J., Haddad, D., Domergue, S., Noeth, U., Jorgensen, C., & ADIPOA Consortium (2016). Adipose Mesenchymal Stromal Cell-Based

- Therapy for Severe Osteoarthritis of the Knee: A Phase I Dose-Escalation Trial. *Stem cells translational medicine*, 5(7), 847–856. <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0245>
127. Pers, Y. M., Rackwitz, L., Ferreira, R., Pullig, O., Delfour, C., Barry, F., Sensebe, L., Casteilla, L., Fleury, S., Bourin, P., Noël, D., Canovas, F., Cyteval, C., Lisignoli, G., Schrauth, J., Haddad, D., Domergue, S., Noeth, U., Jorgensen, C., & ADIPOA Consortium (2016). Adipose Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapy for Severe Osteoarthritis of the Knee: A Phase I Dose-Escalation Trial. *Stem cells translational medicine*, 5(7), 847–856. <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0245>
 128. Pot, M. W., de Kroon, L. M. G., van der Kraan, P. M., van Kuppevelt, T. H., Daamen, W. F. (2017). Unidirectional BMP2-loaded collagen scaffolds induce chondrogenic differentiation. *Biomed Mater*, 13(1), 015007.
 129. Qi, Y., Ma, J., Li, S., Liu, W. (2019). Applicability of adipose-derived mesenchymal stem cells in treatment of patients with type 2 diabetes. *Stem Cell Res Ther*, 10(1), 274. doi: 10.1186/s13287-019-1362-2.
 130. Rai, V., Dilisio, M. F., Dietz, N. E., Agrawal, D. K. (2017). Recent strategies in cartilage repair: a systemic review of the scaffold development and tissue engineering. *J Biomed Mater Res A*, 105(8), 2343-2354.
 131. Rannou, F., Pelletier, J. P., & Martel-Pelletier, J. (2016). Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 45(4 Suppl), S18–S21. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.007>
 132. Recha-Sancho, L., Semino, C. E. (2016). Heparin-based self-assembling peptide scaffold reestablish chondrogenic phenotype of expanded dedifferentiated human chondrocytes. *J Biomed Mater Res A*, 104(7), 1694–706.
 133. Saalbach, A., Anderegg, U. (2019). Thy-1: more than a marker for mesenchymal stromal cells. *FASEB J*, fj201802224R. <https://doi.org/10.1096/fj.201802224R> [Epub ahead of print].
 134. Samsudin, E. Z., Kamarul, T. (2016). The comparison between the different

- generations of autologous chondrocyte implantation with other treatment modalities: a systematic review of clinical trials. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc*, 24(12), 3912–26.
135. Sasaki, T., Akagi, R., Akatsu, Y., Fukawa, T., Hoshi, H., Yamamoto, Y., Enomoto, T., Sato, Y., Nakagawa, R., Takahashi, K., Yamaguchi, S., Sasho, T. (2017). The effect of systemic administration of G-CSF on a full-thickness cartilage defect in a rabbit model MSC proliferation as presumed mechanism: G-CSF for cartilage repair. *Bone Joint Res*, 6(3), 123-131.
 136. Saulnier, N., Viguier, E., Perrier-Groult, E., Chenu, C., Pillet, E., Roger, T., Maddens, S., & Boulocher, C. (2015). Intra-articular administration of xenogeneic neonatal Mesenchymal Stromal Cells early after meniscal injury down-regulates metalloproteinase gene expression in synovium and prevents cartilage degradation in a rabbit model of osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 23(1), 122–133. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.09.007>
 137. Schiavone Panni, A., Vasso, M., Braile, A., Toro, G., De Cicco, A., Viggiano, D., & Lepore, F. (2019). Preliminary results of autologous adipose-derived stem cells in early knee osteoarthritis: identification of a subpopulation with greater response. *International orthopaedics*, 43(1), 7-13. <https://doi.org/10.1007/s00264-018-4182-6>
 138. Schlundt, C., El Khassawna, T., Serra, A., Dienelt, A., Wendler, S., Schell, H., van Rooijen, N., Radbruch, A., Lucius, R., Hartmann, S., Duda, G. N., Schmidt-Bleek, K. (2015). Macrophages in bone fracture healing: their essential role in endochondral ossification. *Bone*, pii: S8756-3282(15)00392–0.
 139. Sekiya, I., Muneta, T., Horie, M., & Koga, H. (2015). Arthroscopic Transplantation of Synovial Stem Cells Improves Clinical Outcomes in Knees With Cartilage Defects. *Clinical orthopaedics and related research*, 473(7), 2316–2326. <https://doi.org/10.1007/s11999-015-4324-8>
 140. Sesia, S. B., Duhr, R., Medeiros da Cunha, C., Todorov, A., Schaeren, S., Padovan, E., Spagnoli, G., Martin, I., Barbero, A. (2015). Anti-inflammatory/tissue repair macrophages enhance the cartilage-forming capacity

- of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. *J Cell Physiol*, 230(6), 1258-1269.
141. Snow, M., Williams, R., Pagkalos, J., Grover, L. (2018). An in vitro study to determine the feasibility of combining bone marrow concentrate with BST-CarGel as a treatment for cartilage repair. *Cartilage*, 1947603518812564 In vitro study demonstrating retention of implanted MSCs in chondral defects using a combination of BST-CarGel® and bone marrow aspirate concentrate.
 142. Song, Y., Du, H., Dai, C., Zhang, L., Li, S., Hunter, D. J., Lu, L., & Bao, C. (2018). Human adipose-derived mesenchymal stem cells for osteoarthritis: a pilot study with long-term follow-up and repeated injections. *Regenerative medicine*, 13(3), 295–307. <https://doi.org/10.2217/rme-2017-0152>
 143. Sun, Y., Deng, W., Geng, L., Zhang, L., Liu, R., Chen, W., Yao, G., Zhang, H., Feng, X., Gao, X., & Sun, L. (2015). Mesenchymal stem cells from patients with rheumatoid arthritis display impaired function in inhibiting Th17 cells. *Journal of immunology research*, 2015, 284215. <https://doi.org/10.1155/2015/284215>
 144. Thomas, A. C., Hubbard-Turner, T., Wikstrom, E. A., & Palmieri-Smith, R. M. (2017). Epidemiology of Posttraumatic Osteoarthritis. *Journal of athletic training*, 52(6), 491-496. <https://doi.org/10.4085/1062-6050-51.5.08>
 145. Topoluk, N., Steckbeck, K., Siatkowski, S., Burnikel, B., Tokish, J., & Mercuri, J. (2018). Amniotic mesenchymal stem cells mitigate osteoarthritis progression in a synovial macrophage-mediated in vitro explant coculture model. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 12(4), 1097–1110. <https://doi.org/10.1002/term.2610>
 146. Tremolada, C., Colombo, V., & Ventura, C. (2016). Adipose Tissue and Mesenchymal Stem Cells: State of the Art and Lipogems® Technology Development. *Current stem cell reports*, 2(3), 304–312. <https://doi.org/10.1007/s40778-016-0053-5>
 147. Tremolada, C., Ricordi, C., Caplan, A. I., & Ventura, C. (2016). Mesenchymal Stem Cells in Lipogems, a Reverse Story: from Clinical Practice to Basic Science. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1416, 109–122.

https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3584-0_6

148. Van Genechten, W., Vuylsteke, K., Martinez, P. R., Swinnen, L., Sas, K., & Verdonk, P. (2021). Autologous Micro-Fragmented Adipose Tissue (MFAT) to Treat Symptomatic Knee Osteoarthritis: Early Outcomes of a Consecutive Case Series. *Journal of clinical medicine*, *10*(11), 2231. <https://doi.org/10.3390/jcm10112231>
149. Vannabouathong, C., Bhandari, M., Bedi, A., Khanna, V., Yung, P., Shetty, V., & Khan, M. (2018). Nonoperative Treatments for Knee Osteoarthritis: An Evaluation of Treatment Characteristics and the Intra-Articular Placebo Effect: A Systematic Review. *JBJS reviews*, *6*(7), e5. <https://doi.org/10.2106/JBJS.RVW.17.00167>
150. Varghese, J., Griffin, M., Mosahebi, A. et al. (2017). Systematic review of patient factors affecting adipose stem cell viability and function: implications for regenerative therapy. *Stem Cell Res Ther*, *8*, 45. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0483-8>
151. Varghese, J., Griffin, M., Mosahebi, A., Butler, P. (2017). Systematic review of patient factors affecting adipose stem cell viability and function: implications for regenerative therapy. *Stem Cell Res Ther*, *8*(1), 45.
152. Vega, A., Martín-Ferrero, M. A., Del Canto, F., Alberca, M., García, V., Munar, A., Orozco, L., Soler, R., Fuertes, J. J., Huguet, M., Sánchez, A., & García-Sancho, J. (2015). Treatment of Knee Osteoarthritis With Allogeneic Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells: A Randomized Controlled Trial. *Transplantation*, *99*(8), 1681–1690. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000678>
153. Vezzani, B., Shaw, I., Lesme, H., Yong, L., Khan, N., Tremolada, C., & Péault, B. (2018). Higher Pericyte Content and Secretory Activity of Microfragmented Human Adipose Tissue Compared to Enzymatically Derived Stromal Vascular Fraction. *Stem cells translational medicine*, *7*(12), 876-886. <https://doi.org/10.1002/sctm.18-0051>
154. Vi L, Baht GS, Whetstone H, Ng A, Wei Q, Poon R, Mylvaganam S, Grynpas

- M, Alman BA. Macrophages promote osteoblastic differentiation in-vivo: implications in fracture repair and bone homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2015 Jun;30(6):1090–1102.
155. Wang, T., Nimkingratana, P., Smith, C. A., Cheng, A., Hardingham, T. E., Kimber, S. J. (2019). Enhanced chondrogenesis from human embryonic stem cells. *Stem Cell Res*, 39, 101497.
 156. Wernecke, C., Braun, H. J., & Dragoo, J. L. (2015). The Effect of Intra-articular Corticosteroids on Articular Cartilage: A Systematic Review. *Orthopaedic journal of sports medicine*, 3(5), 2325967115581163. <https://doi.org/10.1177/2325967115581163>
 157. Xia, P., Wang X., Lin Q., Li X. (2015). Efficacy of mesenchymal stem cells injection for the management of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Int Orthop*, 39(12), 2363-2372.
 158. Xia, T., Yu, F., Zhang, K., Wu, Z., Shi, D., Teng, H., Shen, J., Yang, X., & Jiang, Q. (2018). The effectiveness of allogeneic mesenchymal stem cells therapy for knee osteoarthritis in pigs. *Annals of translational medicine*, 6(20), 404. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.09.55>
 159. Xing, D., Kwong, J., Yang, Z., Hou, Y., Zhang, W., Ma, B., & Lin, J. (2018). Intra-articular injection of mesenchymal stem cells in treating knee osteoarthritis: a systematic review of animal studies. *Osteoarthritis and cartilage*, 26(4), 445–461. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.01.010>
 160. Yun, S., Ku, S.-K., Kwon, Y.-S. (2016). Adipose-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma synergistically ameliorate the surgical-induced osteoarthritis in beagle dogs. *J Orthop Surg Res*, 11(1), 9.
 161. Zahari, W., Hashim, S. N., Yusof, M. F., Osman, Z. F., Kannan, T. P., Mokhtar, K. I., Ahmad, A., & Noordin, K. B. (2017). Immunomodulatory Effect of Cytokines in the Differentiation of Mesenchymal Stem Cells: A Review. *Current stem cell research & therapy*, 12(3), 197–206. <https://doi.org/10.2174/1574888X11666160614103404>
 162. Zhang, J., Huang, X., Wang, H., Liu, X., Zhang, T., Wang, Y., & Hu, D. (2015).

The challenges and promises of allogeneic mesenchymal stem cells for use as a cell-based therapy. *Stem cell research & therapy*, 6, 234.
<https://doi.org/10.1186/s13287-015-0240-9>

163. Zhou, J., Wang, Y., Liu, Y., Zeng, H., Xu, H., Lian, F. (2018). Adipose derived mesenchymal stem cells alleviated osteoarthritis and chondrocyte apoptosis through autophagy inducing. *J Cell Biochem*, 120(2), 2198–212.

ДОДАТОК А

Додаток А1

ШКАЛА ОЦІНКИ ВІДНОВЛЕННЯ ХРЯЦОВОЇ ТКАНИНИ WAKITANI

	Характеристика	Бали
1.	Клітинна морфологія	
	гіаліновий хрящ	0
	переважно гіаліноподібний хрящ	1
	переважно волокнистий хрящ	2
	переважно сполучна тканина	3
	елементи хрящової тканини відсутні	4
2.	Інтенсивність зафарбовування матриксу	
	відповідає оточуючим ділянкам	0
	незначне зменшення	1
	помітне зменшення	2
	відсутність метахроматичного забарвлення	3
3.	Рівномірність поверхні (відношення частки рівномірних ділянок до зони хрящового дефекту)	
	рівномірна ($> \frac{3}{4}$)	0
	помірна нерівномірність ($> \frac{1}{2} - \frac{3}{4}$)	1
	виражена нерівномірність ($\frac{1}{4} - \frac{1}{2}$)	2
	значно виражена нерівномірність ($< \frac{1}{4}$)	3
4.	Товщина хряща	
	$> \frac{2}{3}$ відносно товщини оточуючого хряща	0
	$\frac{1}{3} - \frac{2}{3}$ товщини оточуючого хряща	1
	до $\frac{1}{3}$ відносно оточуючого хряща	2
5.	Інтеграція хряща	
	з обох сторін	0
	з однієї сторони	1
	відсутність інтеграції	2

АНКЕТА З ОЦІНКИ СТАНУ КОЛІННИХ СУГЛОБІВ – KOOS

Сьогоднішня дата: ____ / ____ / ____ Дата народження: ____ / ____ / ____

П.І.Б.: _____

ІНСТРУКЦІЇ: Ця анкета запитує про Вашу думку стосовно Вашого коліна. Ця інформація допоможе нам стежити за тим, як Ви почуваетесь стосовно Вашого коліна, та за тим, наскільки Ви в змозі виконувати Ваші звичайні діяльності.

Дайте відповідь на кожне запитання, відмітивши галочкою тільки один відповідний квадратик для кожного запитання. Якщо Ви не впевнені, як відповісти на запитання, будь ласка, дайте найкращу відповідь, яку Ви можете.

Симптоми

Відповідаючи на ці запитання, слід подумати про симптоми ураження колін, які були у Вас впродовж останнього тижня.

S1. Чи мали Ви набрякання коліна?

Ніколи	Рідко	Інколи	Часто	Завжди
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

S2. Чи відчували Ви скрегіт, чули хруст або будь-який інший вид шуму, коли Ви робили рухи у колінному суглобі?

Ніколи	Рідко	Інколи	Часто	Завжди
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

S3. Чи мали Ви заклинення або блокування коліна, коли Ви ним рухали?

Ніколи	Рідко	Інколи	Часто	Завжди
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

S4. Чи могли Ви повністю розігнути Ваше коліно?

Завжди	Часто	Інколи	Рідко	Ніколи
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

S5. Чи могли Ви повністю зігнути Ваше коліно?

Завжди	Часто	Інколи	Рідко	Ніколи
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Продовження додатка А2*Скутість*

Наступні запитання стосуються того, наскільки сильну скутість суглоба Ви відчували впродовж останнього тижня у Вашому коліні. Скутість – це відчуття обмеження або уповільнення рухів у Вашому колінному суглобі.

S6. Наскільки сильною була скутість Вашого колінного суглоба одразу після того, як Ви прокидалися вранці?

Відсутня	Слабка	Помірна	Сильна	Дуже сильна
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

S7. Наскільки сильною була скутість Вашого коліна після того, як Ви сиділи, лежали або відпочивали пізніше вдень?

Відсутня	Слабка	Помірна	Сильна	Дуже сильна
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Біль

P1. Як часто Ви відчуваєте біль у коліні?

Ніколи	Щомісяця	Щотижня	Щодня	Завжди
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Наскільки сильний біль Ви відчували у коліні за останній тиждень під час наступних діяльностей?

P2. Повертання на носі у коліні

Відсутній	Слабкий	Помірний	Сильний	Дуже сильний
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P3. Повного розгинання коліна

Відсутній	Слабкий	Помірний	Сильний	Дуже сильний
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P4. Повного згинання коліна

Відсутній	Слабкий	Помірний	Сильний	Дуже сильний
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Продовження додатка А2**Р5. Ходьби по плоскій поверхні**

Відсутній	Слабкий	Помірний	Сильний	Дуже сильний
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Р6. Ходьби вгору або вниз сходами

Відсутній	Слабкий	Помірний	Сильний	Дуже сильний
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Р7. Вночі в ліжку

Відсутній	Слабкий	Помірний	Сильний	Дуже сильний
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Р8. Сидячи або лежачи

Відсутній	Слабкий	Помірний	Сильний	Дуже сильний
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Р9. Стоячи вертикально

Відсутній	Слабкий	Помірний	Сильний	Дуже сильний
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Функція, повсякденне життя

Наступні запитання стосуються Вашої фізичної функції. Під цим ми маємо на увазі Вашу спроможність рухатися та піклуватися про себе.

Для кожної з нижченаведених діяльностей, будь ласка, вкажіть, наскільки важко Вам було за останній тиждень через Ваше коліно.

А1. Спускатися сходами

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

А2. Підніматися сходами

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Продовження додатка А2

Для кожної з нижченаведених діяльностей, будь ласка, вкажіть, наскільки важко Вам було за останній тиждень через Ваше коліно.

А3. Вставати із сидячого положення

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

А4. Стоячи

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

А5. Нагинатися до підлоги/піднімати предмет з підлоги

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

А6. Ходити по плоскій поверхні

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

А7. Сідати у машину/виходити з машини

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

А8. Ходити у магазин за покупками

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

А9. Одягати шкарпетки/панчохи

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

А10. Вставати з ліжка

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Продовження додатка А2

А11. Знімати шкарпетки/панчохи

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

А12. Лежати у ліжку (перевертатися або підтримувати положення коліна)

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

А13. Залазити у ванну/вилазити з ванни

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

А14. Сидячи

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

А15. Сідати на унітаз/вставати з унітаза

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Для кожної з нижченаведених діяльностей, будь ласка, вкажіть, наскільки важко Вам було за останній тиждень через Ваше коліно.

А16. Виконувати інтенсивні повсякденні домашні справи (переміщення важких коробок, миття та тертя підлоги, інше)

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

А17. Виконувати легкі повсякденні домашні справи (готування їжі, витирання пилу, інше)

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Продовження додатка А2*Функція, спорт та активний відпочинок*

Наступні запитання стосуються Вашої фізичної функції при активності на більш високому рівні. Відповідаючи на запитання, слід подумати про те, наскільки важко Вам було впродовж останнього тижня через Ваше коліно.

SP1. Сидячи навпочіпках

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SP2. Бігати

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SP3. Стрибати

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SP4. Повертатися на носі з враженим коліном

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SP5. Стоячи на колінах

Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Якість життя

Q1. Як часто Ви думаєте про проблему з Вашим коліном?

Ніколи	Щомісяця	Щотижня	Щодня	Постійно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Q2. Чи змінили Ви свій спосіб життя для того, щоб уникати діяльностей, що можуть пошкодити Ваше коліно?

Зовсім ні	Трохи	Помірно	Значно	Повністю
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Продовження додатка А2

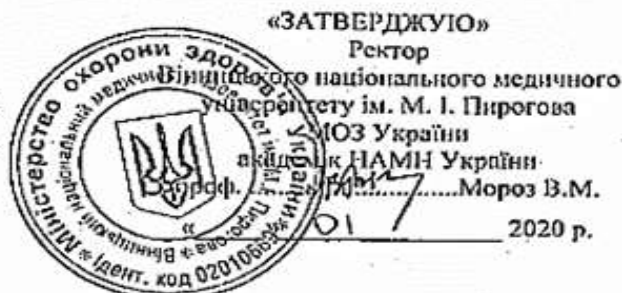
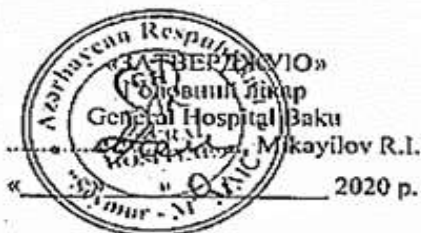
Q3. Наскільки Вас турбує те, що Ви недостатньо впевнені у Вашому коліні?

Зовсім ні	Трохи	Помірно	Значно	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Q4. Загалом як багато клопоту Ви маєте з Вашим коліном?

Зовсім ні	Трохи	Помірно	Значно	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

ДОДАТОК Б

Договір між ВНМУ ім. М. І. Пирогова і General Hospital

ДОГОВІР

про науково-практичне співробітництво між Вінницьким національним медичним університетом ім. М. І. Пирогова і General Hospital Baku на 2020-2021 роки

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, далі за текстом «Університет», в особі ректора академіка НАМН України професора Мороза Василя Максимовича, який діє на підставі Статуту, з однієї сторони.

General Hospital Baku

далі за текстом «Лікарня» в особі головного лікаря Mikayilov R.A., яка діє на підставі Статуту, з другої сторони, а разом «Сторони», за даним договором, уклали цю угоду про наступне:

1. ПРЕДМЕТ ТА МЕТА ДОГОВОРУ.

1.1. Діяльність сторін-виконавців цієї Програми здійснюється відповідно до Закону України «Про наукову і науково-технічну діяльність».

1.2. З метою сумісної організації і проведення діагностичних досліджень у хворих на серцеву недостатність «Університет» та «Лікарня» укладають Договір про наукове співробітництво між кафедрою травматології та ортопедії «Університету», далі за текстом «Кафедра», в особі її завідувача проф. Фіщенко Володимира Олександровича, з однієї сторони, та в особі головного лікаря Mikayilov R.I., з другої сторони та приймають на себе обов'язки для сумісної організації і проведення клінічних досліджень щодо вивчення особливостей відновлення хрящової тканини під впливом мезенхімальних стовбурових клітин, які є фрагментом НДР «Кафедри» «Комплексна реабілітація хворих з травмами та захворюваннями опорно-рухового апарату», державний реєстраційний номер 0115U007095 та фрагментом дисертаційної роботи аспіранта «Кафедри» Маммадов Лачин Али оглы на тему «Влияния мезенхимальных стволовых клеток на репаративный хондрогенез (клинико-экспериментальное исследование)».

1.3. Метою даного Договору є визначення принципових базових засад щодо співпраці Сторін відносно предмету, визначеного цією угодою.

1.4. Співробітництво за цією угодою передбачає:

- обмін документами, матеріалами та інформацією в межах обумовлених робіт;
- координацію самостійних дій Сторін, з метою досягнення сумісного результату;
- надання на взаємовигідних умовах допомоги один одному в виконанні самостійних робіт;
- використання на взаємовигідних умовах обладнання, техніки, технологій, якими володіє кожна із Сторін за даним Договором;
- сумісні дії, з метою досягнення єдиного взаємовигідного результату.

1.5. Сумісна діяльність за даним Договором не передбачає створення сторонами спільних господарюючих суб'єктів.

1.6. Сторони не несуть ніякої відповідальності перед третіми особами за самостійні дії один одного, в тому числі поза межами даного Договору.

1.7. Взаємовідносини Сторін за даним Договором будуються на принципах взаєморозуміння, рівності, взаємної вигоди і ділового партнерства.

2. УПОВНОВАЖЕНІ ПРЕДСТАВНИКИ.

Уповноваженими представниками «Сторін» за даним Договором є:

- від «Університету» - проф. Фіщенко Володимир Олександрович – зав. кафедрою травматології та ортопедії;
- від «Лікарні» - головного лікаря Mikayilov R.I. General Hospital Baku.

3. ПРАВА ТА ОБОВ'ЯЗКИ СТОРІН.**3.1. Обов'язки «Кафедри»:**

- забезпечує можливість проведення клінічного обстеження пацієнтів з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями суглобів;
- забезпечує можливість проведення клінічного обстеження пацієнтів з внутрішньосуглобовими переломами трубчастих кісток кінцівок;
- забезпечує можливість використання методів променевої діагностики для оцінки стану кістково-м'язової системи пацієнтів досліджуваної групи;
- дисертант вказує в анотації і тексті дисертації дані про те, де і на якому обладнанні виконані додаткові методи обстеження хворих;
- на вимогу «Лікарні» дисертант інформує її про результати проведених досліджень.

3.2. Обов'язки «Лікарні»:

- надає дисертанту можливість роботи з пацієнтами з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями суглобів та внутрішньосуглобовими переломами трубчастих кісток кінцівок, які перебувають на лікуванні у «Лікарні»;
- надає дисертанту можливість використання даних з медичних карт стаціонарних хворих з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями суглобів

та внутрішньосуглобовими переломами трубчастих кісток кінцівок, які перебувають на лікуванні у «Лікарні»;

- надає дисертанту «перелік засобів вимірювальної техніки (форма-3)», яка використовувалась при виконанні сумісних досліджень, з висновком і круглою печаткою;

3.3. Обов'язки «Сторін»:

- спільно публікувати результати досліджень;
- своєчасно обмінюватися інформацією з вищевказаних проблем;
- зберігати конфіденційність інформації, отриманої протягом дослідження.

4. СПІЛЬНА ДІЯЛЬНІСТЬ ТА ЇЇ РЕЗУЛЬТАТИ.

4.1. Спільна діяльність за цією угодою не передбачає створення Сторонами спільних господарюючих суб'єктів.

З фінансових питань Сторони діють як самостійні господарюючі суб'єкти, ведуть самостійний бухгалтерський облік, статистичну, податкову та іншу звітність.

Сторони не несуть ніякої відповідальності перед третіми особами за дії один одного поза межами даного Договору.

4.2. Спільну діяльність за цією угодою Сторони здійснюють за взаємним погодженням.

Жодна із Сторін не має права, без письмової згоди іншої Сторони, уступати свої повноваження за даним Договором третій стороні.

4.3. Координацію спільної діяльності та бухгалтерський облік її результатів і відповідну звітність здійснює Університет, як головна організація за цією угодою в порядку, передбаченому Договором про співпрацю та чинним законодавством.

4.4. НакOVO-технічним продуктом і результатом спільної діяльності за цією угодою є науковий звіт, патент, наукові публікації, які є спільною власністю Сторін.

5. ТЕРМІН ДІЇ ДОГОВОРУ.

5.1. Цей договір набирає чинності після підписання обома Сторонами, і якщо не буде обмежений в цьому, матиме юридичну силу протягом 3-х років. Потім дія Договору автоматично продовжується на кожний наступний 1 (один) рік, якщо за три місяці до цього одна Сторона не направить іншій Стороні письмове повідомлення про припинення дії Договору.

5.2. Кожна з Сторін може розірвати дану угоду протягом 30 днів у випадку порушення іншою Стороною умов договору та неналежного виконання роботи та у випадку, якщо буде вирішено припинити дослідження в цілому.

6. ПРИКІНЦЕВІ ПОЛОЖЕННЯ.

6.1. «Сторони» погодуються, що Вся інформація, отримана в ході цього дослідження, вважається конфіденційною. Доступ до інформації обмежується колом осіб, які безпосередньо залучені до дослідження та усвідомлюють важливість конфіденційності. Вся інформація та дані, пов'язані із дослідженням, зберігаються у виключній таємничості до моменту їх опублікування, після чого можуть бути розкриті в узагальненому вигляді, проте ідентифікація залучених у дослідження пацієнтів заборонена за винятком випадків, передбачених чинним законодавством України.

6.2. Для внесення змін та доповнень в рамках даного Договору сторони складають додаткові договори з відповідними положеннями.

6.3. Договір укладено українською мовою, в двох ідентичних екземплярах, по одному примірнику у кожної із Сторін, що мають однакову юридичну силу.

ЮРИДИЧНІ АДРЕСИ СТОРІН

«ЛІКАРНЯ»
General Hospital Baku,
Qaracixur qesebesi R.Elcanov 1
Телефон: +994 50 315 17.

УНІВЕРСИТЕТ
Вінницький національний медичний
університет ім. М.І.Пирогова
21018, м. Вінниця,
вул. Пирогова, 56
тел. 57-03-60; факс- (0432) 67-01-91
E-mail: admission@vsmu.vinnica.ua

Від університету

проф. В.М.Мороз



УПОВНОВАЖЕНІ ОСОБИ

зав. Кафедрою

проф.  Фіщенко В. О.

« 01 » 2020 р.

ДОДАТОК В**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Фищенко В. А., Маммадов Л. А. (2020). Морфологические особенности репаративного хондрогенеза под влиянием мезенхимальных стволовых клеток в модели хронического повреждения хрящевой ткани. *Вісник проблем біології і медицини*, 2 (156), 299–304.

2. Маммадов Л. А. (2022). Ефективність застосування мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, при гонартрозі II стадії. *Український медичний часопис*, 1 (147) – I/II, 81–82.

3. Фищенко В. О., Маммадов Л. А. (2022). Можливості використання мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, при деформуючому остеоартрозі колінного суглоба. *Вісник проблем біології і медицини*, 1 (163), 167–171.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати та засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Фищенко В. А., Маммадов Л. А., Обейдат Х. Дж. С. (2019). Морфометрический анализ этапов репаративного хондрогенеза под влиянием мезенхимальных стволовых клеток в модели острого повреждения хрящевой ткани. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal)*, 9 (49), 26–32.

5. Фищенко В. О., Маммадов Л. А. (2020). Особливості репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин, виділених з жирової тканини. *«Colloquium-journal» (Medical sciences)*, 31 (83), 50–55.

6. Фищенко В. О., Маммадов Л. А. (2020). Ефективність використання мезенхімальних стовбурових клітин отриманих з жирової тканини в лікуванні внутрішньосуглобових переломів дистального відділу стегнової кістки.

Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal), 10 (62), 58–61.

7. Маммадов. Л. А. Динамика восстановления хрящевой ткани под влиянием мезенхимальных стволовых клеток в модели хронического повреждения. «Перший крок в науку–2020»: матеріали XVII міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених з міжнародною участю. Вінниця, 2020. С. 477–478.

8. Фищенко В. А., Маммадов Л. А. Особенности репаративного хондрогенеза под влиянием мезенхимальных стволовых клеток в модели острого повреждения хрящевой ткани. «Eurasian scientific congress»: abstracts of V International Scientific and Practical Conference, Barcelona, Spain, 17–19 May 2020. Barcelona, 2020. P. 190–194.

9. Фіщенко В. О., Маммадов Л. А. Клінічні результати внутрішньосуглобового введення мезенхімальних стовбурових клітин одержаних з жирової тканини при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях колінного суглоба. «Eurasian scientific congress»: abstracts of XI International Scientific and Practical Conference, Barcelona, Spain, 1–3 Nov. 2020. Barcelona, 2020. P. 133–135.

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. засідання Вченої ради Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (Вінниця, 2022), усна доповідь;

2. XVII Науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2020» (Вінниця, 8–10 квітня 2020 року), публікація тез;

3. V International Scientific and Practical Conference «Eurasian scientific congress» (Barcelona, Spain, 17–19 May 2020), публікація тез;

4. XI International Scientific and Practical Conference «Eurasian scientific congress» (Barcelona, Spain, 1–3 Nov. 2020), публікація тез.

ДОДАТОК Г-1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП

Вінницька міська клінічна лікарня
швидкої медичної допомоги,
д.мед.н., професор Олександр ФОМІН

« _ » _____ 20р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у науковій роботі, в практичну медицину

1. **Назва роботи:** Використання мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, при деформуючому остеоартрозі колінного суглоба.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, кафедра травматології та ортопедії, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна.
3. **Джерело інформації:** Фіщенко В. О., Маммадов Л. А. (2022). Можливості використання мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, при деформуючому остеоартрозі колінного суглоба. *Вісник проблем біології і медицини*, 1 (163), 167–171.
4. **Актуальність дослідження:** Сучасним і актуальним напрямком в консервативному лікуванні дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів та профілактиці прогресування патологічного процесу є використання мезенхімальних стовбурових клітин, які завдяки своїм біологічним ефектам сприяють індукції процесів регенерації хрящової тканини.
5. **Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено в роботу травматологічного пункту КНП «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги».
6. **Термін впровадження:** Жовтень 2021 року – вересень 2022 року
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3):** у пацієнтів з гонартрозом шляхом внутрішньосуглобового введення мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, зафіксовано покращення функціональних показників стану колінних суглобів порівняно з результатами, встановленими при первинному зверненні.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор
КНП «Вінницька міська клінічна лікарня
швидкої медичної допомоги»

Богдан ТРОХИМЕНКО

ДОДАТОК Г-2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП
Вінницька міська клінічна лікарня
швидкої медичної допомоги,
д.мед.н., професор Олександр ФОМІН



20р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у науковій роботі, в практичну медицину

1. **Назва роботи:** Застосування мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, при гонартрозі II стадії.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, кафедра травматології та ортопедії, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна.
3. **Розроблювач:** Маммадов Лачін Алі огли, аспірант кафедри травматології та ортопедії.
3. **Джерело інформації:** Маммадов Л. А. (2022). Ефективність застосування мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, при гонартрозі II стадії. *Український медичний часопис*, 1 (147) – I/II, 81–82.
4. **Актуальність дослідження:** Деформуючий остеоартроз колінного суглоба вважають найбільш поширеним захворюванням опорно-рухового апарату людини та однією з провідних причин інвалідності в світі. Серед сучасних та актуальних напрямків в лікуванні дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів важливе місце посідає використання мезенхімальних стовбурових клітин.
5. **Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено в роботу травматологічного відділення КНП «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги».
6. **Термін впровадження:** Січень 2022 року – вересень 2022 року
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3):** отримані клінічні результати доводять високу ефективність застосування мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, при деформуючому остеоартрозі II ст. У хворих зафіксовано позитивну динаміку за всіма категоріями оцінювання функціонального стану колінного суглоба («Симптоми», «Біль», «Функція, повсякденне життя», «Функція, спорт та активний відпочинок», «Якість життя»).
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач травматологічного відділення
КНП «Вінницька міська клінічна лікарня
швидкої медичної допомоги»

Сергій ПСЮК

ДОДАТОК Г-3



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор ЗВО з наукової роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М. І. Пирогова,
професор Олег ВЛАСЕНКО

2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Морфологічні особливості репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин в моделі хронічного пошкодження хрящової тканини.

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, кафедра травматології та ортопедії, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна.

Розроблювач: Маммадов Лачін Алі огли, аспірант кафедри травматології та ортопедії; Фіщенко Володимир Олександрович, д. мед.н., професор, завідувач кафедри травматології та ортопедії ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

3. Джерело інформації: Фіщенко В. А., Маммадов Л. А. (2020). Морфологические особенности репаративного хондрогенеза под влиянием мезенхимальных стволовых клеток в модели хронического повреждения хрящевой ткани. *Вісник проблем біології і медицини*, 2 (156), 299–304.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра травматології та ортопедії.

5. Результати застосування пропозиції у 2020–2021 н. р. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри травматології та ортопедії на лекційних та практичних заняттях, під час самостійної роботи здобувачів вищої освіти при підготовці до практичних занять.

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3): Використання результатів наукового дослідження у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо морфологічних особливостей репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин в моделі хронічного пошкодження хрящової тканини.

7. Зауваження, пропозиції: не вносилися.

8. Затверджено на засіданні кафедри від «30» травня 2022р. (протокол № 13)

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри травматології та ортопедії
Вінницького національного медичного
університету ім. М. І. Пирогова,
доктор медичних наук, професор

Володимир ФІЩЕНКО