

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

БОЦУЛ ОЛЕКСАНДР ВІКТОРОВИЧ

УДК 611.018.3:616-036.1:612.08

ДИСЕРТАЦІЯ

ВПЛИВ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ВАРТОНОВИХ
ДРАГЛІВ НА РЕПАРАТИВНИЙ ХОНДРОГЕНЕЗ
(КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії з галузі «Охорона здоров'я»

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

 (підписано ЕП) О. В. Боцул

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

Вінниця – 2024

АНОТАЦІЯ

Боцул О. В. Вплив мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів на репаративний хондрогенез (клініко-експериментальне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2024.

У дисертаційній роботі наведено результати аналізу впливу мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів на відновлення дегенеративно-зміненої та механічно пошкодженої хрящової тканини суглоба в експериментальній моделі на тваринах, а також визначено ефективність даного методу лікування при клінічних дослідженнях на пацієнтах.

Дисертаційне дослідження здійснено відповідно до планів наукових досліджень Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова і є фрагментом науково-дослідної роботи “Удосконалення методів діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів з травмами та захворюваннями опорно-рухового апарату” (№ державної реєстрації: 0123U102765 від 02.06.2023).

Для виконання дослідження культуру мультипотентних мезенхімальних стовбурових клітин отримували методом експлантів з пупкових канатиків, які пасажували за стандартною методикою. В дослідженні використано мезенхімальні стовбурові клітини другого пасажу.

Експериментальна частина дослідження проведена з використанням 60 білих щурів, яким проводили деструкцію суглобової поверхні виростків великогомілкової кістки. В першій серії дослідів 30 щурам післяопераційну рану промивали фізіологічним розчином, наглухо ушивали та обробляли розчином йодонату без подальшої іммобілізації. В другій серії дослідів 30 щурам на додачу вводили інтраартикулярно мезенхімальні стовбурові клітини у кількості 25 тисяч

клітин в 25 мкл фізіологічного розчину. Надалі тварин виводили з дослідження шляхом передозування ефірного наркозу у строки: 7, 14, 28 діб після проведення оперативного втручання. Для гістологічного дослідження вилучали елементи проксимального епіфізу великогомілкової кістки. Зрізи фарбували гематоксилином та еозином. Мікроскопію гістологічних препаратів проводили із застосуванням збільшень у 40, 100, 200 та 400 разів. Виконували морфометрію з вивченням структурних змін усіх компонентів гіалінового хряща.

Клінічна частина дослідження передбачала аналіз результатів застосування класичного методу лікування остеоартриту колінних суглобів, що включало стандартну методику введення гіалуронової кислоти внутрішньосуглобово, прийому НПЗП, хондропротекторів, засобів не медикаментозного впливу та комбінації методик та експериментальної методики з внутрішньосуглобовим введенням мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з вартонових драглів пупкового канатика людини. В подальшому вивчалися результати рентгенологічного, МРТ дослідження та оцінки стану колінних суглобів за шкалою KOOS.

Вперше досліджені механізми дії мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів на регенерацію дегенеративно-зміненої та механічно пошкодженої хрящової тканини на морфологічному рівні шляхом експериментального дослідження на щурах, клінічно оцінено зміни хрящової тканини суглобу на різних стадіях остеоартрозу при використанні мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів під час клінічного дослідження, проаналізовано віддалені результати лікування пацієнтів на гонартроз традиційними консервативними засобами окремо та у комбінації і проведено порівняння результатів медикаментозного лікування пацієнтів з остеоартрозом на різних стадіях з використанням мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів та класичного методу лікування.

За результатами виконаного клініко-експериментального дослідження в умовах внутрішньо-суглобового введення мезенхімальних стовбурових клітин

драглів пуповини відбувається помітно активніша регенеративна репарація у пошкоджену епіфізі проксимального великогомілкової кістки у щурів порівняно з контрольною групою на усіх етапах розвитку. У ранній період, спостерігається мобілізація стовбурових клітин з різних джерел хондрогенезу та збільшення кількості диференційованих хондроцитів. Пізніше, через 14 діб, мітотична активність спеціалізованих хондроцитів домінує як джерело хондрогенезу, а також активна заміна волокнистого хряща на гіаліновий стає більш помітною. На завершальному етапі, через 28 діб, спостерігається практично повна заміна волокнистого хряща гіаліновим, з активним ремоделюванням хрящової тканини. Використання мезенхімальних стовбурових клітин дозволяє прискорити процеси репарації на 1.5-2 тижні порівняно з контрольною групою, забезпечуючи структурований остеогенез та уникнення негативних ефектів, таких як надмірна рання продукція осифікуючого матриксу та дистрофічні зміни хондроцитів.

Результати дослідження виявили стабільний ефект лікування пацієнтів з використанням стовбурових клітин, джерелом яких були Вартонові драгли протягом 12 місяців. Середні значення шкали болю за цей період залишалися практично незмінними: на 3 місяці – $(81,53 \pm 10,56)$ бали, на 6 місяці – $(80,32 \pm 10,09)$ бали, на 12 місяці – $(80,86 \pm 6,63)$ бали. Шкала болю KOOS практично залишалася на одному рівні протягом усього періоду ($p=0,5$), що свідчить про стабільність ефективності методу лікування. Щодо симптомів, середні значення за період також не виявили значних змін: на 3 місяці – $(78,37 \pm 7,66)$ бали, на 6 місяці – $(77,75 \pm 8,25)$ бали, на 12 місяці – $(80,14 \pm 7,20)$ бали. Хоча спостерігається невелика тенденція до збільшення загального балу, це потребує подальших досліджень. Шкала функції та повсякденного життя показала схожу динаміку: на 3 місяці – $(79,27 \pm 7,77)$ бали, на 6 місяці – $(80,32 \pm 6,47)$ бали, на 12 місяці – $(81,0 \pm 6,55)$ бали. Тенденція до покращення була помітна, особливо на другому півріччі. Щодо спорту та активного відпочинку, середні значення знижувалися: на 3 місяці – $(69,60 \pm 8,56)$ бали, на 6 місяці – $(67,54 \pm 7,62)$ бали, на 12

місяці – $(66,86 \pm 5,83)$ бали. Проте відбувалося зростання показників через 12 місяців. Показники якості життя залишалися стабільними: на 3 місяці – $(78,43 \pm 6,93)$ бали, на 6 місяці – $(67,54 \pm 7,62)$ бали, на 12 місяці – $(78,93 \pm 6,94)$ бали. Дослідження демонструє стабільний та позитивний вплив лікування протягом року, аналізуючи різні аспекти симптомів та функціонування суглобів. Хоча спостерігаються деякі тенденції до змін, вони не досягають статистичної значимості, що може бути пов'язано зі зменшенням кількості учасників дослідження з плином часу. В цілому, стабільність ефекту лікування підтверджується на всіх рівнях оцінки.

Аналіз різних методів лікування остеоартрозу дозволив виділити декілька ключових висновків. По-перше, використання ін'єкцій гіалуронової кислоти продемонструвало найвищу ефективність у зменшенні болю, симптомів, покращенні функцій, активного спорту та якості життя. Це підтверджується наступними рівнями: біль – $76,82 \pm 8,46$, симптоми – $76,75 \pm 8,94$, функція та повсякденне життя – $79,11 \pm 8,41$, функція під час спорту та активного відпочинку – $68,14 \pm 8,31$, якість життя – $76,32 \pm 6,755$. На другому місці за ефективністю знаходиться консервативне лікування за допомогою нестероїдних протизапальних препаратів та глюкозаміну сульфату. Цей метод також призводить до поліпшення стану пацієнтів, але на меншому рівні порівняно з гіалуроновою кислотою: біль – $62,52 \pm 9,21$, симптоми – $64,095 \pm 10,08$, функція та повсякденне життя – $66,81 \pm 7,66$, функція під час спорту та активного відпочинку – $56,81 \pm 12,28$, якість життя – $64,86 \pm 11,555$. Також слід відзначити, що комбінація фізіотерапевтичного лікування та медикаментозного лікування призвела до певних покращень, особливо у показниках функції та повсякденного життя, але не досягла такого ж рівня, як гіалуронова кислота: біль – $64,38 \pm 12,61$, симптоми – $66,38 \pm 10,78$, функція та повсякденне життя – $71,08 \pm 10,58$, функція під час спорту та активного відпочинку – $56,61 \pm 8,96$, якість життя – $68,0 \pm 11,88$. Результати дослідження підтверджують, що використання гіалуронової кислоти має найбільший вплив на поліпшення стану пацієнтів з суглобовими захворюваннями, що підкріплюється

рівнями значущості (p): 0,00045 та 0,03 для шкали болю порівняно з групою НПЗП та хондропротекторами, 0,0022 для шкали симптомів порівняно з групою НПЗП та хондропротекторів, 0,0006 для шкали функції та повсякденної діяльності порівняно з групою НПЗП та хондропротекторів, 0,015 для групи НПЗП та хондропротекторів та 0,011 для групи фізіотерапевтичне лікування відповідно до шкали активного відпочинку та спорту, 0,0055 для групи НПЗП та хондропротекторів відповідно до якості життя. Консервативні методи також є ефективними, але менш ефективними, і хоча комбіноване лікування може покращити результати, воно не досягає рівня гіалуронової кислоти. Ці результати надають змогу зробити висновок про оптимальний вибір лікування для пацієнтів з захворюванням суглобів.

Порівнюючи ефективність медикаментозного лікування пацієнтів, які страждають на остеоартроз на різних стадіях захворювання, з використанням мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів та традиційного методу лікування, було виявлено статистично значущі ($p=0,00002$ - $p=0,05$) відмінності у всіх аспектах оцінки за шкалою KOOS під час 3, 6 та 12 місяців спостереження після проведення терапії. Також, виявлено, що товщина хрящового покриву медіального виростка стегна, виміряна за даними МРТ, відрізнялася статистично достовірно ($p=0,002$) між обома групами, що свідчить про активне формування хрящового матриксу при використанні клітинної терапії. Крім того, результати томографічного дослідження показали статистично значиму різницю ($p=0,021$) у показнику поверхні хрящового регенерату, який залишався непошкодженим у пацієнтів із дослідної групи.

Ключові слова: мезенхімальні стовбурові клітини, репаративний хондрогенез, Вартонові драгли, пошкодження хрящової тканини суглоба, остеоартроз, експериментальне моделювання, щури, дегенеративно-дистрофічні зміни суглоба, клінічне дослідження.

ABSTRACT

Botsul O. V. The effect of Wharton's jelly mesenchymal stem cells on reparative chondrogenesis (clinical-experimental study). - Qualification scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 «Health Care», specialty 222 - «Medicine». - National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2024.

The results of the analysis of the effect of Wharton's jelly mesenchymal stem cells on the restoration of degenerative-changed and mechanically damaged cartilage tissue of the joint in an experimental animal model are presented in the dissertation, and the effectiveness of this treatment method in clinical studies on patients is also determined.

The dissertation research was carried out in accordance with the research plans of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya and is a fragment of the research work “Improvement of methods of diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with injuries and diseases of the musculoskeletal system” (state registration number: 0123U102765 of 02.06.2023).

To carry out the study, the culture of multipotent mesenchymal stem cells was obtained by the method of explants from umbilical cords, which were passaged according to the standard method. Mesenchymal stem cells of the second passage were used in the study.

The experimental part of the study was conducted using 60 white rats, which underwent destruction of the articular surface of the tibial condyles. In the first series of experiments, the postoperative wound of 30 rats was washed with saline solution, tightly sutured and treated with iodinate solution without further immobilization. In the second series of experiments, 30 rats were additionally injected intra-articularly with mesenchymal stem cells in the amount of 25 thousand cells in 25 μ l of physiological solution. In the future, the animals were withdrawn from the study by means of an overdose of ether anesthesia in the following terms: 7, 14, 28 days after the surgical intervention. Elements of the proximal epiphysis of the tibia were removed for

histological examination. Sections were stained with hematoxylin and eosin. Microscopy of histological preparations was performed using magnifications of 40, 100, 200, and 400 times. Morphometry was performed with the study of structural changes of all components of hyaline cartilage.

The clinical part of the study included the analysis of the results of the classical method of treatment of osteoarthritis of the knee joints, which included the standard method of intra-articular injection of hyaluronic acid, the use of NSAIDs, chondroprotectors, non-pharmacological agents, and a combination of methods and experimental methods with the intra-articular injection of mesenchymal stem cells obtained from Wharton's umbilical cord jelly. The results of X-ray, ultrasound, MRI examination and assessment of the condition of the knee joints according to the KOOS scale were studied.

For the first time, the mechanisms of the action of mesenchymal stem cells of Wharton's jelly on the regeneration of degenerative-changed and mechanically damaged cartilage tissue at the morphological level were investigated by means of an experimental study on rats, the changes in cartilage tissue of the joint at different stages of osteoarthritis were clinically evaluated when using mesenchymal stem cells of Wharton's jelly during a clinical study, analyzed the long-term results of treatment of patients with gonarthrosis by traditional conservative means alone and in combination, and compared the results of medical treatment of patients with osteoarthritis at different stages using mesenchymal stem cells of Wharton's jelly and the classical method of treatment.

According to the results of the performed clinical and experimental research, under the conditions of intra-articular injection of mesenchymal stem cells of the umbilical cord, there is a significantly more active regenerative repair in the damaged epiphysis of the proximal tibia in rats compared to the control group at all stages of development. In the early period, there is a mobilization of stem cells from various sources of chondrogenesis and an increase in the number of differentiated chondrocytes. Later, after 14 days, the mitotic activity of specialized chondrocytes

dominates as a source of chondrogenesis, and the active replacement of fibrous cartilage by hyaline cartilage becomes more noticeable. At the final stage, after 28 days, there is almost complete replacement of fibrous cartilage with hyaline cartilage, with active remodeling of cartilage tissue. The use of mesenchymal stem cells makes it possible to speed up repair processes by 1.5-2 weeks compared to the control group, ensuring structured osteogenesis and avoiding negative effects, such as excessive early production of the ossifying matrix and dystrophic changes of chondrocytes.

The results of the study revealed a stable effect of treatment of patients with the use of stem cells, the source of which was Wharton jelly for 12 months. The average values of the pain scale during this period remained practically unchanged: at 3 months – (81.53 ± 10.56) points, at 6 months – (80.32 ± 10.09) points, at 12 months – (80.86 ± 6.63) points. The KOOS pain scale practically remained at the same level during the entire period ($p=0.5$), which indicates the stability of the effectiveness of the treatment method. Regarding symptoms, the average values for the period also did not show significant changes: at 3 months – (78.37 ± 7.66) points, at 6 months – (77.75 ± 8.25) points, at 12 months – $(80, 14 \pm 7.20)$ points. Although there was a small trend towards an increase in the total score, this requires further research. The function and daily life scale showed similar dynamics: at 3 months – (79.27 ± 7.77) points, at 6 months – (80.32 ± 6.47) points, at 12 months – $(81.0 \pm 6, 55)$ points. The trend towards improvement was noticeable, especially in the second half of the year. Regarding sports and active recreation, the average values decreased: at 3 months – (69.60 ± 8.56) points, at 6 months – (67.54 ± 7.62) points, at 12 months – (66.86 ± 5.83) points. However, there was an increase in indicators after 12 months. Quality of life indicators remained stable: at 3 months – (78.43 ± 6.93) points, at 6 months – (67.54 ± 7.62) points, at 12 months – (78.93 ± 6.94) points. The study demonstrates a stable and positive effect of treatment over a year, analyzing various aspects of joint symptoms and functioning. Although some trends toward change are observed, they do not reach statistical significance, which may be due to a decrease in the number of study participants over time. In general, the stability of the treatment effect is confirmed at all levels of

assessment.

The analysis of various methods of treatment of osteoarthritis made it possible to highlight several key conclusions. First, the use of hyaluronic acid injections has demonstrated the highest effectiveness in reducing pain, symptoms, improving function, active sports and quality of life. This is confirmed by the following levels: pain – 76.82 ± 8.46 , symptoms – 76.75 ± 8.94 , function and daily life – 79.11 ± 8.41 , function during sports and active recreation – 68.14 ± 8.31 , quality of life – 76.32 ± 6.755 . Conservative treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and glucosamine sulfate ranks second in terms of effectiveness. This method also leads to an improvement in the condition of patients, but at a lower level compared to hyaluronic acid: pain - 62.52 ± 9.21 , symptoms - 64.095 ± 10.08 , function and daily life - 66.81 ± 7.66 , function during sports and active recreation – 56.81 ± 12.28 , quality of life – 64.86 ± 11.555 . It should also be noted that the combination of physiotherapy treatment and drug treatment led to some improvements, especially in function and daily life indicators, but did not reach the same level as hyaluronic acid: pain - 64.38 ± 12.61 , symptoms - 66.38 ± 10.78 , function and everyday life – 71.08 ± 10.58 , function during sports and active recreation – 56.61 ± 8.96 , quality of life – 68.0 ± 11.88 . The results of the study confirm that the use of hyaluronic acid has the greatest effect on improving the condition of patients with joint diseases, which is supported by the levels of significance (p): 0.00045 and 0.03 for pain scale compared to NSAIDs and chondroprotectors group, 0.0022 for symptom scale compared to NSAIDs and chondroprotectors group, 0.0006 for function and daily activities scale compared to NSAIDs and chondroprotectors group, 0.015 for NSAIDs group and chondroprotectors and 0.011 for the group of physiotherapy treatment according to the scale of active recreation and sports, 0.0055 for the group of NSAIDs and chondroprotectors according to the quality of life. Conservative methods are also effective, but less effective, and although combined treatment can improve results, it does not reach the level of hyaluronic acid. These results allow us to draw a conclusion about the optimal choice of treatment for patients with joint disease.

Comparing the effectiveness of medical treatment of patients suffering from osteoarthritis at different stages of the disease, with the use of mesenchymal stem cells of Wharton's jelly and the traditional method of treatment, statistically significant ($p=0.00002$ - $p=0.05$) differences were found in all aspects of the evaluation by the KOOS scale during 3, 6 and 12 months of follow-up after therapy. Also, it was found that the thickness of the cartilage covering of the medial femoral condyle, measured by MRI data, differed statistically significantly ($p=0.002$) between both groups, which indicates the active formation of the cartilage matrix when using cell therapy. In addition, the results of the tomographic study showed a statistically significant difference ($p=0.021$) in the surface index of the cartilage regenerate, which remained intact in patients from the experimental group.

Keywords: mesenchymal stem cells, reparative chondrogenesis, Wharton's jelly, joint cartilage damage, osteoarthritis, experimental modeling, rats, degenerative-dystrophic joint changes, clinical research.

Список публікацій здобувача, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

1. Fishchenko, V. O., Botsul, O. V., Shuvalova, N. S., Deryabina, O. G., Iaremyn, S. Y., Fishchenko, O. V., & Bielieha, O. V. (2022). Current problems and perspectives of the treatment of cartilage injuries using mesenchymal stem cells. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 26(4), 681-686.

2. Fishchenko, V. O., Gavrilyuk, A. O., Rosha, L. G., Botsul, O. V., Bevz, V. O., Sukhan, D. S., & Koreneva, G. B. (2021). Reparative chondrogenesis at rats shinbone proximal epiphyseis traumatic injury with the use of Wharton drugs star cells mesenchymal stem cells in the experiment. *World of Medicine and Biology*, 17(77), 249-254.

3. Боцул, О., & Фіщенко, В. (2024). Clinical analysis of conservative methods of gonarthrosis treatment. *Перспективи та інновації науки*, 1(35), 727-736.

4. Боцул, О., & Фіщенко, В. (2024). Comparison of treatment with stem cells of Wharton's jelly and the classical combined method in osteoarthritis of the knee joint. *Перспективи та інновації науки*, 2(36), 884-895.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

5. Kordium, V., Toporova, O., Deriabina, O., Fishchenko, V., Pokholenko, I., Shuvalova, N., Botsul, O., Morgunov, P., & Totchilovski, A. (2019). Genetically modified human mesenchymal stem cells for articular cartilage repair. In *TERMIS EU 2019. Tissue Engineering Therapies: From Concept Clinical Translation & Commercialisation* (pp. 27-31).

6. Botsul, O. V. (2023). Indicators of pain and symptoms when using wharton's jelly stem cells in patients with knee osteoarthritis. In *The 5th International scientific and practical conference "Topical aspects of modern scientific research" (January 25-27, 2024) CPN Publishing Group, Tokyo, Japan. 2024. 645 p. (pp. 34-38).*

7. Botsul, O. V. (2023). The effect of cell therapy using wharton's jelly stem cells in patients with knee osteoarthritis on KOOS indicators. In *The 1st International scientific and practical conference "European congress of scientific achievements"*

(January 29-31, 2024) Barca Academy Publishing, Barcelona, Spain. 2024. 439 p. (pp. 45-50).

8. Botsul, O. V. (2023). Indicators of pain and symptoms when using hyaluronic acid and physiotherapeutic methods in patients with osteoarthritis of the knee joint. In *The 6th International scientific and practical conference "Global science: prospects and innovations"* (February 1-3, 2024) Cognum Publishing House, Liverpool, United Kingdom. 2024. 555 p. (pp. 42-46).

9. Botsul, O. V. (2023). Features of the indicators of the KOOS scale in the classical treatment of osteoarthritis of the knee joint. In *The 12th International scientific and practical conference "Modern problems of science, education and society"* (February 5-7, 2024) SPC "Sciconf.com.ua", Kyiv, Ukraine. 2024. 1331 p. (pp. 112-116).

ЗМІСТ

	Стор.
АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	17
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ДАНІ ЩОДО МОЖЛИВОСТЕЙ ЗАСТОСУВАННЯ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН З МЕТОЮ ЛІКУВАННЯ ПОШКОДЖЕННЯ ХРЯЩОВОЇ ТКАНИНИ СУГЛОБА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	26
1.1. Мезенхімальні стовбурові клітини: джерела та імунні властивості.....	26
1.2. Шляхи застосування мезенхімальних стовбурових клітин в медицині. Сучасні досягнення.....	32
1.3. Дегенеративно-дистрофічні патології суглоба. Епідеміологія, клінічна картина, ускладнення та наслідки.....	40
РОЗДІЛ 2 ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА І ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	48
2.1. Дизайн експериментального дослідження.....	48
2.2. Дизайн клінічного дослідження.....	49
2.3. Методи дослідження.....	51
2.3.1. Одержання мезенхімальних стовбурових клітин з Вартонових драглів.....	51
2.3.2. Гістологічне дослідження.....	52
2.3.3. Клінічне обстеження.....	53
2.3.4. Математична статистика.....	54

РОЗДІЛ 3 РЕПАРАТИВНИЙ ХОНДРОГЕНЕЗ ПРИ ТРАВМАТИЧНОМУ ПОШКОДЖЕНІ ПРОКСИМАЛЬНОГО ЕПІФІЗУ ВЕЛИКОГОМІЛКОВОЇ КІСТКИ ЩУРІВ З ЗАСТОСУВАННЯМ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ВАРТОНОВИХ ДРАГЛІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ.....	56
3.1. Репаративна регенерація хряща при травматичному пошкоджені проксимального епіфізу великогомілкової кістки щурів без застосування мезенхімальних стовбурових клітин.....	56
3.2. Репаративна регенерація хряща при травматичному пошкоджені проксимального епіфізу великогомілкової кістки щурів з застосуванням мезенхімальних стовбурових клітин.....	67
РОЗДІЛ 4 РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ГОНАРТРОЗОМ II-III СТАДІЇ ОСНОВНОЇ ТА КОНТРОЛЬНОЇ ГРУП, ЯКІ ОТРИМАЛИ ЛІКУВАННЯ ЗА РОЗРОБЛЕНОЮ ТА КЛАСИЧНОЮ МЕТОДИКАМИ.....	81
4.1. Оцінка результатів лікування пацієнтів основної групи, яких лікували локальним уведенням стовбурових клітин Вартонових драглів пупкового канатика.....	81
4.2. Оцінка результатів лікування пацієнтів контрольної групи, яких лікували комбінованим класичним методом з локальним уведенням гіалуронової кислоти та фізіотерапевтичною підтримкою.....	88
4.3. Порівняння результатів лікування за допомогою стовбурових клітин Вартонових драглів пупкового канатика та класичного комбінованого методу лікування.....	94
РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ НА ГОНАРТРОЗ II-III СТУПЕНІВ ТРАДИЦІЙНИМИ КОНСЕРВАТИВНИМИ ЗАСОБАМИ.....	107
5.1. Оцінка повсякденного життя KOOS у пацієнтів ретроспективної групи дослідження.....	107

5.2. Ретроспективне порівняння результатів лікування гонартрозу різними методами.....	112
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	122
ВИСНОВКИ.....	135
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	138
ДОДАТОК А.....	161
ДОДАТОК Б.....	165
ДОДАТОК В.....	170

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

BT	– Вартонові драглі
ММСК	– мультипотентні мезенхімальні стовбурові клітини
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
МСК	– мезенхімальні стовбурові клітини
НПЗП	– нестероїдні протизапальні препарати
УЗД	– ультразвукова діагностика
КООС	– Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score

ВСТУП

Актуальність теми. Остеоартроз є найпоширенішим дегенеративно-дистрофічним захворюванням суглобів, що призводить до морфологічних змін в структурі суглоба та оточуючих його структур, що може завершитися його повним руйнуванням.

За попередніми даними епідеміологічних досліджень, на остеоартроз страждає до 16% населення світу [5], зокрема, у більше половини пацієнтів уражається колінний суглоб [28]. В Україні захворюваність на остеоартроз невинно зростає [9, 15], що співпадає з світовою тенденцією [123]. Така тенденція пояснюється старінням населення більшості розвинутих країн світу – бо разом зі старінням зростає ймовірність виникнення остеоартрозу.

Остеоартроз має виражену мультифакторіальну природу виникнення, в якій чітко спостерігається виражений вплив спадкового компоненту [144], запального процесу [89], конституціонального елементу [111, 180] (зокрема, виражені прояви статевого диморфізму [87, 114]) та порушення метаболічних процесів в тілі людини, зокрема, і в ділянці безпосередньо суглобового хрящу [140]. Не останнє місце також займає травматичний анамнез в етіології виникнення даної патології [148].

Підвищена цікавість до вивчення даного захворювання з боку науковців та клініцистів зумовлена соціально-економічними факторами на які впливає остеоартроз. Мова йде про значний рівень інвалідизації осіб з даною патологією [151], тимчасову втрату працездатності [164], високий ризик виникнення депресії, суїцидальних думок та дистресу [150, 156]. Усе це лягає тягарем на економіку держави, адже витрати на лікування остеоартрозу та його ускладнень складають до майже 30 тисяч доларів в США [191]. Враховуючи відсутність лікувальних засобів, що дозволяють повністю зупинити розвиток остеоартрозу, високий ризик необхідності заміни суглоба, дана патологія є серйозним викликом для

медицини.

У зв'язку з цим наукова спільнота зацікавлена у винайденні нових засобів, що дозволятимуть ефективно зупиняти прогрес і навіть викликати регрес вже завданих морфологічних ушкоджень суглобу. Одним з найбільш перспективних напрямків медицини, які наразі має широкі можливості застосування в неврології, кардіології, пульмонології, урології та інших підрозділах є клітинна терапія [34, 70, 118] де ключову роль займають мезенхімальні стовбурові клітини, що мають здатність до диференціювання в різні тканини тіла людини і які розташовуються практично по всьому тілу [7].

Від моменту їх відкриття до завершення перших клінічних досліджень щодо застосування в практичній діяльності пройшло лише близько 150 років [22], проте вже очевидно, що мезенхімальні стовбурові клітини можуть стати панацеєю від багатьох захворювань, зокрема і остеоартрозу.

Проте, ще одне питання, яке наразі постає перед дослідниками – це вивчення властивостей мезенхімальних стовбурових клітин з різних локацій тіла людини. Існують достовірні дані про те, що навіть в межах одного анатомічного регіону, існують кілька різних субпопуляцій мезенхімальних стовбурових клітин, що мають різні морфологічні особливості [21].

Довгий час найбільш недооціненим джерелом мезенхімальних стовбурових клітин були Вартонові драгли пупкового канатика. Проте, все більше даних досліджень з різних куточків світу впевнено показують, що клітини саме цього походження мають кращі властивості щодо експресії CD3, CD14, CD19, CD34, CD44, CD45, CD73, CD90 і CD105 та пухлиноцидні властивості [36, 55, 63, 185].

Враховуючи значну поширеність остеоартрозу в Україні та світі, стрімке старіння населення та несприятливу економічну ситуацію, доцільним було б виконання експериментального і клінічного дослідження з метою встановлення ефективності застосування клітинної терапії, а саме мезенхімальних стовбурових клітин джерелом яких є Вартонові драгли у осіб з даною патологією.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертації затверджена Вченою радою Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України (протокол № 2 від 21 жовтня 2021 року). Дослідження виконується в рамках науково-дослідної роботи Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова “Удосконалення методів діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів з травмами та захворюваннями опорно-рухового апарату” (№ державної реєстрації: 0123U102765 від 02.06.2023).

Мета дослідження – оцінити та обґрунтувати вплив мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів на відновлення дегенеративно-зміненої та механічно пошкодженої хрящової тканини суглоба, а також визначити ефективність даного методу лікування пацієнтів шляхом проведення клініко-експериментального дослідження та порівняти з результатами традиційного лікування.

Для реалізації поставленої мети були вирішені наступні основні **завдання**:

1. Дослідити механізм дії мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів на регенерацію дегенеративно-зміненої та механічно пошкодженої хрящової тканини на морфологічному рівні шляхом експериментального дослідження на щурах.

2. Оцінити клінічно зміни хрящової тканини суглобу на різних стадіях остеоартрозу при використанні мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів шляхом клінічного дослідження.

3. Провести аналіз віддалених результатів лікування пацієнтів на гонартроз традиційними консервативними засобами окремо та у комбінації.

4. Провести порівняльний статистичний аналіз результатів медикаментозного лікування пацієнтів з остеоартрозом на різних стадіях з використанням мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів та класичного методу лікування.

Об'єкт дослідження – порушення відновлення хрящової тканини при

дегенеративно-дистрофічних змінах у суглобах.

Предмет дослідження – вплив мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів на регенераційну здатність хрящової тканини суглобів при дегенеративно-дистрофічних процесах та механічних ушкодженнях хрящової тканини суглобу.

Методи дослідження: експериментальне моделювання механічного пошкодження суглобу у щурів при застосуванні мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів; морфологічне дослідження для оцінки та розуміння механізму дії мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів на механічне пошкодження суглобу; клінічне дослідження з застосуванням клінічних, рентгенологічного та МРТ дослідження хворих на різних стадіях остеоартрозу при застосуванні мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів та класичного методу лікування дегенеративно-дистрофічних змінах у суглобах; статистичний аналіз – для обґрунтування об'єктивності результатів дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. В ході проведених досліджень уперше встановлені механізми дії мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів на регенерацію дегенеративно-зміненої та механічно пошкодженої хрящової тканини на гістологічному рівні при експериментальному дослідженні на щурах, яким проводили деструкцію суглобової поверхні виростків великогомілкової кістки. На морфологічному рівні в групах щурів яким вводили мезенхімальні стовбурові клітини відмічено більш структурований остеогенез, в той час як в контрольній групі процеси репарації відставали на майже 2 тижні, що свідчить про значну перевагу клітинної терапії.

Вперше оцінено результати лікування пацієнтів, яким локально вводили стовбурові клітин вартонових драглів пупкового канатика. Отримані дані щодо анкетування відповідно до шкал KOOS показали стабільний вплив запропонованого методу лікування протягом року, що стосувалося якості життя, спорту та активного відпочинку, функції та повсякденного життя, симптомів і що

важливо – болю.

Вперше проаналізовано результати лікування остеоартрозу у пацієнтів традиційними консервативними засобами окремо та у комбінації в віддалених періодах спостереження. Встановлено, що найсуттєвіший вплив на суб'єктивний стан пацієнтів справляє застосування гіалуронової кислоти. Водночас комбінація та перехід від одного методу до іншого зумовлює посилення ефективності самого лікування, що підтверджується результатами статистичної обробки даних анкетування KOOS.

Вперше проведено порівняльний аналіз результатів медикаментозного лікування пацієнтів з остеоартрозом на різних стадіях з використанням мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів та класичного методу лікування. Статистичний аналіз отриманих даних показав, що порівняно з класичним методом лікування, застосування клітинної терапії значно покращує клінічний стан пацієнтів, що підтверджується даними інструментальних методів дослідження, де відмічено достовірну відмінність стосовно товщини хрящового покриву медіального виростка стегна ($p=0,002$) та стан поверхні хряща медіального виростка стегна ($p=0,021$) за даними МРТ.

Практичне значення одержаних результатів. Встановлені в ході дослідження дані дозволяють розширити уявлення про вплив мезенхімальних стовбурових клітин, джерелом яких є Вартонові драгли на відновлення хрящової тканини суглоба, що постраждала як внаслідок травматичного процесу, так і внаслідок дегенеративно-дистрофічних змін. В результаті експериментального дослідження отримано нові дані щодо процесу організації пошкодженої хрящової тканини суглоба, що підсилює теоретичну базу стосовно репараційних процесів під впливом дії мезенхімальних стовбурових клітин, джерелом яких є Вартонові драгли. Отримані та проаналізовані результати клінічних досліджень показали, що порівняно з класичними методами лікування остеоартрозу, використання мезенхімальних стовбурових клітин, джерелом яких є Вартонові драгли дозволяє покращити клінічну картину захворювання, якість життя

пацієнтів відповідно до шкали KOOS, яка складається з п'яти шкал– симптомів (з окремим виділенням питань скутості рухів у суглобі), болю, функції суглобів під час повсякденного життя, функції суглобів під час спорту та активного відпочинку, якості життя загалом. Усі ці дані підтверджуються і інструментальними методами дослідження суглобів – рентгенологічним та МРТ. В свою чергу все це дозволить уникати розвитку тяжких форм патології, вираженого прогресування симптомів захворювання та необхідності хірургічного втручання.

Результати проведених досліджень використовуються в лекційних курсах та практичних заняттях на кафедрах: травматології та ортопедії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; загальної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; а також проваджені у практичну діяльність: відділення травматології Комунального некомерційного підприємства вінницької міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги; травматологічного пункту Комунального некомерційного підприємства вінницької міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги; хірургічного відділення Університетської клініки Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Автором здійснено самостійний патентно-інформаційний пошук, аналіз сучасних літературних джерел в наукометричних базах, що присвячені темі дослідження. Автором створено дизайн виконання клінічного та експериментального дослідження. Виконано клінічне дослідження 120 пацієнтів з первинною об'єктивною оцінкою колінних суглобів, що включало: паспортну частину, дату огляду, оцінку осі кінцівки, висоту розміщення надколінка, латеральне розміщення надколінка, обсяг активних та пасивних рухів у суглобі, пальпаторні больові точки суглобу, наявність/відсутність крепітації суглоба, наявність/величина випоту у суглобі, стандартні стрес-тести на зв'язковий апарат, проведено в різні терміни дослідження анкетування з застосуванням універсальної шкали оцінки стану

колінних суглобів KOOS, а також виконано вибрано адекватні методи статистичної обробки даних, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних з подальшим формуванням висновків. Таким чином основні результати оцінки впливу мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів на відновлення дегенеративно-зміненої та механічно пошкодженої хрящової тканини суглоба, а також ефективності даного методу лікування пацієнтів, що було досягнуто шляхом проведення клініко-експериментального дослідження належать автору.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи викладені та обговорені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «TERMISEU2019. Tissue Engineering Therapies: From Concept Clinical Translation&Commercialisation» (Родос, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю The 5th International scientific and practical conference “Topical aspects of modern scientific research” (Токіо, 2024); науково-практичній конференції з міжнародною участю The 1st International scientific and practical conference “European congress of scientific achievements” (Барселона, 2024); науково-практичній конференції з міжнародною участю The 6th International scientific and practical conference “Global science: prospects and innovations” (Ліверпуль, 2024); науково-практичній конференції з міжнародною участю The 12th International scientific and practical conference “Modern problems of science, education and society” (Київ, 2024).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць. 4 статей опубліковано в наукових фахових журналах, серед яких 1 відноситься до міжнародної наукометричної бази Web of Science.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація представлена українською мовою на 173 сторінках (114 сторінок залікового машинописного тексту) і складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів, вступу, огляду літератури, загальної методики й основних методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, з яких 29

викладені кирилицею і 168 – латиницею, а також трьох додатків. Дисертація ілюстрована 44 рисунками та 19 таблицями.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ДАНІ ЩОДО МОЖЛИВОСТЕЙ ЗАСТОСУВАННЯ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН З МЕТОЮ ЛІКУВАННЯ ПОШКОДЖЕННЯ ХРЯЩОВОЇ ТКАНИНИ СУГЛОБА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Мезенхімальні стовбурові клітини: джерела та імунні властивості

Мезенхімальні стовбурові клітини є популяцією мультипотентних клітин, що мають здатність до диференціювання і розташовуються в практично всіх органах тіла людини [7].

Існує два протилежні по суті описи мезенхімальних стовбурових клітин в науковій літературі: в першому випадку їх описують як постнатальні, самовідновлювальні та мультипотентні стовбурові клітини, в другому як клітини, що мають здатності модулювати функцію тканин першоджерела (власника) [43]. Окрім того є неоднозначність щодо і самого визначення, що таке мезенхімальні стовбурові клітини. Адже одночасно таким чином називають і клітини, що осідають на місцях пошкоджень або захворювань і виділяють біоактивні фактори але не диференціюються [50]. Також окремо існує таке поняття як пухлинні стовбурові клітини, що описує популяцію ракових пухлин відповідальну за збереження пухлини, її стійкість до хіміотерапії, рецидиви та метастази [64].

Відкриття мезенхімальних стовбурових клітин належить Фріденштейну О.Я., який описав їх як мультипотентну популяцію негемопоетичних клітин, що в ранній науковій літературі були відомі як колонієутворюючі одиниці фібробластів, через їх здатність проліферуватися та утворювати адгезивні колонії фібробластоподібних клітин [22]. Проте, перші спостереження таких клітин здійснені ще в 1867 році Конгеймом. А безпосередньо натхненною для

Фріденштейна та інших дослідників стовбурових клітин є публікація Тавасоллі і Кросбі 1968 року де вони описують результати аутологічного трансплантування фрагментів кісткового мозку в екстремедулярні ділянки щурів, собак і кроликів з виявленням проліферативного і остеобластного потенціалу цих фрагментів [169].

За своєю суттю, мезенхімальні стовбурові клітини є похідними перицитів. В області пошкодження чи запалення судини, перицит вивільняється з базальної пластинки кровоносної судини і перетворюється в мезенхімальну стовбурову клітину [49].

Відповідно до Міжнародного товариства клітинної терапії, мультипотентні мезенхімальні стовбурові клітини мають відповідати трьом критеріям: мають прилягати до культуральних колб, мати здатність диференціюватися в остеобласти, хондробласти або адипоцити та мати рівень експресія CD105, CD73 та CD90 ≥ 95 % а CD45, CD34, CD14/CD11b, CD79 α /CD19 та HLA ≤ 2 % [42].

Процес отримання мезенхімальних стовбурових клітин можна умовно поділити на кілька ключових, загальних етапів: виділення та культивування клітин, оцінка морфологічної характеристики клітин, встановлення життєздатності клітин, індуксія диференціювання клітин, імуноцитохімічне підтвердження диференціювання клітин та їх фенотипування [24, 27]. Останній етап, зокрема, досі викликає у науковців жвавий інтерес, адже остаточна морфологічна детекція мезенхімальних стовбурових клітин після їх диференціювання досі є недослідженою сповна [25].

Культивування клітин може проходити за двома механізмами. В першому випадку (культивування експлантів) тканина джерело очищається від крові і дрібно розсікається з подальшим поміщенням тканини в пластикові культуральні посудини з ростовим середовищем. В другому випадку (ферментативний протокол) нарізану тканину інкубують із розчином ферменту, який руйнує позаклітинний матрикс, з подальшим вивільненням клітин з тканини, які вже переносяться в чашки з культуральним середовищем [142].

Пасаж клітин грає важливу роль у ефективності застосування клітин в

подальшій терапії. При дослідженнях на мезенхімальних стовбурових клітинах собак виявлено, що на сьомому пасажі культивування змінюються розподіли клітин за фазами клітинного циклу, що вказує на старіння клітин. Авторами виявлено зворотного напрямку кореляцію між вмістом клітин проліферативного пулу G2/M+S із кількістю пасажів ($r = -0,96 - (-0,97)$; $p < 0,001$) [11].

В динаміці культивування, мезенхімальні стовбурові клітини отримані з Вартонових драглів, поступово зменшують інтенсивність експресії маркерів CD90 та CD105, а типова їх морфологія зберігається до двох пасажів культивування [26].

Не всі мезенхімальні стовбурові клітини навіть в межах однієї популяції мають однакові властивості і морфологію. При аналізі мезенхімальних стовбурових клітин виділених з жирової тканини щурів авторами дослідження виявлено три субпопуляції клітин – перші, дрібного розміру (10-15 мкм), веретеноподібної форми, другі – середнього розміру (40 мкм), округлої форми, треті, що активно здатні до проліферації – крупні (80 мкм) [21].

Введення або зміна концентрацій речовин може як позитивно так і негативно впливати на розвиток мезенхімальних стовбурових клітин. Так, концентрація перекису водню впливає на біфазну залежність відповіді мезенхімальних стовбурових клітин – при збільшенні його концентрації (більше 50 мкМ) відбувається пригнічення метаболічної активності клітин. Максимальна стимуляція активності клітин спостерігається при концентраціях від 12,5 до 25 мкМ [12]. Зокрема, у випадку використання мезенхімальних стовбурових клітин джерелом яких є Вартонові драгли, стимулюючий ефект також проявляється за концентрації 50 мкМ [13].

Сірководень навіть за умов зниженого вмісту кисню призводить до сповільнення проліферації мезенхімальних стовбурових клітин, що відбувається за рахунок поглинання із живильного середовища амінокислот, що беруть участь у синтезі білків [20].

За умов зберігання при низьких температурах одним з актуальних питань є

вивчення і порівняння властивостей різних кріопротекторів мезенхімальних стовбурових клітин. Диметилсульфоксид дає рівень життєздатності клітин понад 80 %, гліцерил близько 70-80 %, трегалози 30-40 % а цукрози – 20-30 % [19].

Залежно від джерела, мезенхімальні стовбурові клітини можуть мати значні відмінності у властивостях.

Вартонові драгли є одним з найперспективніших джерелом мезенхімальних стовбурових клітин, хоча цей «шлях до визнання» був досить непростим. В 1974 році було виявлено, що пуповинна кров є цінним джерелом стовбурових клітин, в той час як інші структури пуповини були описані як такі, що не мають наукового чи клінічного значення. Лише в 1991 році ця думка була змінена – коли було проаналізовано вміст Вартонових драглів. Як виявилось в 2008 році, на початку ембріогенезу мезенхімальні стовбурові клітини мігрують із жовткового мішка та аорти-гонад-мезонефроса до плаценти, а потім назад до печінки та кісткового мозку плода через пуповину. Саме під час цих двох міграцій частина цих клітин застрягають в драглях і лишаються там і надалі [36]. Особливо важливою для терапії та наукових досліджень є периваскулярна зона Вартонових драглів, що простягається на 430 мікрон навколо медії і містить майже 45 % усіх клітин драглів [63].

Мезенхімальні стовбурові клітини мають властивість контролювати диференціювання, дозрівання та функціонування дендритних клітин, які по своїй суті є ключовими антигенпрезентуючими клітинами, які регулюють клітинний та гуморальний імунітет [127]. Мезенхімальні клітини кісткового мозку мають низьку експресію молекул ГКС-1, CD-80, CD-86, CD-40 за рахунок чого вони набувають імунопривілейованих та слабоімуногенних властивостей. Також вони секретують імуномодульовальні фактори, апоптотичні та антизапальні молекули [17, 100, 126]. Це та інші властивості дозволяють мезенхімальним стовбуровим клітинам уникати видалення з боку імунної системи господаря.

Культури мезенхімальних стовбурових клітин щурів як з жирової так і з хрящової тканин мають експресії CD44, CD73, CD90 та CD105 на рівні більше

90 % та низький рівень експресії CD45 – менше 1 % та приблизно схожі рівні здатності до адгезії, проліферації та диференціювання [4].

Різні популяції стовбурових клітин по різному змінюються з віком: у осіб похилого віку стовбурові клітини кісткового мозку мають погіршений хондрогенний потенціал, в той час як адипогенний потенціал однаково погіршувався в усіх досліджуваних популяціях стовбурових клітин [40].

При порівнянні стовбурових клітин з тканини пуповини та жирової тканини дослідниками не було виявлено достовірних відмінностей щодо експресії CD3, CD14, CD19, CD34, CD44, CD45, CD73, CD90 і CD105. Водночас клітини з пуповини показали кращий проліферативний потенціал та менші показники колонієутворюючих одиниць [55].

Mennan С. зі співавторами [137] проаналізували властивості мезенхімальних стовбурових клітин взятих з різних ділянок пуповини, а саме: артерій, вени, Вартонових драглів та оболонки пуповини. Між клітинами з різних локацій не було достовірної відмінності щодо швидкості росту чи імунологічного профілю. Проте, найкращі показники остеогенної та адипогенної диференціації виявлені серед клітин з Вартонових драглів. Ще однією перевагою є пухлиноцидні здібності. Так, стовбурові клітини отримані з кісткового мозку стимулюють ріст пухлини, в той же час в експериментальних дослідженнях було продемонстровано, що мезенхімальні стовбурові клітини з Вартонових драглів послаблюють ріст пухлин [185].

Кращі властивості мезенхімальних клітин отриманих з Вартонових драглів також описують Secunda R. та інші [162] в дослідженні де порівнювали клітини отримані з пуповинної крові, Вартонових драглів, кісткового мозку та жирової тканини. Зокрема автори підкреслюють не тільки перевагу у швидкості росту але і простоти виділення і продуктивності.

Порівняння властивостей мезенхімальних клітин з періодонтальної зв'язки, пуповини та жирової тканини показало, що клітини з пуповини росли з найбільшою швидкістю, найбільше пригнічують проліферацію активованих

мононуклеарних клітин периферичної крові та мають мінімальну експресію HLA-DR [105].

Зубо-щелепна система також є перспективним джерелом отримання мезенхімальних стовбурових клітин. Наразі розглядають такі субпопуляції клітин даної локалізації: стовбурові клітини пульпи зуба (постійні та молочні), апікального сосочка, зубного фолікула, періодонтальної зв'язки, ясен та тканини, взятої під час імплантації зубів [165].

Мезенхімальні стовбурові клітини печінкового походження окрім загальних властивостей, притаманних всіх стовбуровим клітинам, також мають такі переваги: при диференціації утворюють клітини більш схожі на гепатоцити, краще приживаються після трансплантації, продукують більше захисних факторів [184].

Новим, перспективним методом отримання мезенхімальних стовбурових клітин, є їх вилучення у померлих осіб. Дослідження показують, що протягом певного посмертного інтервалу різні тканини тіла людини можуть бути використані з даною метою. Відкритим досі лишається питання правового і етичного шляхів легалізації використання даного джерела у світі [92].

Нервовий гребінь може бути новим джерелом для отримання мезенхімальних стовбурових клітин [99].

Мезенхімальні клітини джерелом яких є Вартонові драгли та амніотична рідина можуть диференціюватися окрім як в остеоцити, хондроцити та адипоцити у міоцити, кардіоміоцити, епідермальні, ендотеліальні клітини, клітини рогівки, гепатоцити та інсулін продукуючі клітини [102].

Мезенхімальні стовбурові клітини з кісткового мозку показують кращий потенціал регенеративних процесів порівняно з клітинами джерелом яких є тканина пуповини або амніотична мембрана [186].

Необхідна для проведення терапевтичного курсу лікування доза мезенхімальних стовбурових клітин (орієнтовно 100-150 мільйонів клітин) може бути отримана з 25 мл кісткового мозку протягом 3 тижнів культивування.

Сумарно така кількість клітин займатиме 0,4-0,5 мл об'єму [155].

В той же час слід пам'ятати про можливість мезенхімальних стовбурових клітин трансформуватися у злоякісні пухлини. Вони мають схильність до утворення пухлин при імплантації у вигляді недиференційованих клітин *in vivo*, що потребує додаткового вивчення цього питання [194].

В цілому ж факт відкриття мезенхімальних стовбурових клітин, та виявлення їх терапевтичного потенціалу стало великим проривом для медицини 20 століття. Відкриття нових, різноманітних джерел стовбурових клітин, виявлення їх особливих властивостей є сучасним і перспективним напрямком дослідження.

1.2 Шляхи застосування мезенхімальних стовбурових клітин в медицині. Сучасні досягнення

Клінічні дослідження з застосуванням мезенхімальних стовбурових клітин активно провадяться в різних куточках світу і знаходяться на різних стадіях – певні дослідження досі проводяться на тваринних моделях, і водночас багато досліджень вже проходять або завершені на людях [134, 161, 168].

Одним з напрямків, де успішно можна застосувати терапію мезенхімальними стовбуровими клітинами є неврологія [118, 119, 174, 181]. Так, наприклад значною проблемою наразі є нейродегенеративні захворювання, частка яких невпинно зростає і наразі вони займають четверте місце серед причин смерті. Успішні результати вже є стосовно застосування мезенхімальних стовбурових клітин при лікуванні хвороби Хантінгтона, хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера та хвороби Кребба [6]. Незважаючи на здатність до диференціювання у нейрони чи клітини подібні до мікроглії, досі не представлені достовірні докази того, що такі новоутворені клітини можуть інтегруватися в нейронні чи синаптичні системи центральної нервової системи [52].

Також клітинна терапія показала ефективність при ураженні спинного мозку. Окрім відновлення нейронів в ділянці ураження такий вид терапії забезпечує імуномодулюючий ефект і зменшує прозапальну реакцію за рахунок зниження активації мікроглії та астроглії, знижує рівень IL-1 β , IL-6, TNF- α [33]. Клінічне дослідження дії мезенхімальних стовбурових клітин джерелом яких був кістковий мозок на пацієнтах з хронічним ураженням спинного мозку показала у 10 з 20 пацієнтів клінічне покращення. Середнє покращення моторики за шкалою AIS становило $0,9 \pm 1,07$, за шкалою ASIA — $11,5 \pm 17,07$, за шкалою сенсорного уколу — $5,2 \pm 7,78$, а за шкалою сенсорного легкого дотику — $5,4 \pm 8,22$ [57]. Значно кращі результати лікування при пошкодженні спинного мозку має терапевтичний підхід коли одночасно з мезенхімальними стовбуровими клітинами вводять невральні стовбурові клітини. Порівняно з монотерапіями та контрольною групою у таких тварин нижчі показники активності каспази-3, цитокінів IL-1 β та IL-6 ($P < 0,05$) [94].

За рахунок своїх властивостей проникати через гематоенцефалічний бар'єр можуть використовуватися при багатьох патологіях мозку, проте, водночас мають обмежену здатність проникати в зони ішемічного ураження мозку. З іншого боку мезенхімальні стовбурові клітини мають здатність репрограмувати мікроглію. В експериментальних дослідженнях на тваринах показано, що у випадках інсульту вони зменшують втрату нервової тканини [41].

Після ін'єкції двох мільйонів стовбурових клітин внутрішньовенно щурам, що мали черепно-мозкову травму дослідниками відмічено проникнення мезенхімальних стовбурових клітин у тканину мозку в кількості 25 клітин/мм² через 1 місяць і 4 клітини/мм² через 3 місяці після введення, що пояснюється захопленням більшості клітин легенями і лише в подальшому їх міграцією у мозок [61]. Питання щодо ефективності введення мезенхімальних стовбурових клітин та їх здатності накопичуватися у органі мішені є частим об'єктом дискусій. Так, міграція у мозок після введення у сонну артерію стала можливою тільки після введення пермеабілізуючого агента, такого як маніт. Проте, усе одно

значна кількість клітин на 7 і 28 добу спостереження виявлені в легенях і селезінці [82].

В дослідженні на макаках було продемонстровано нейропротекторну, антиастрогліальну та антиапоптозну дію введення мезенхімальних стовбурових клітин з кісткового мозку людини внутрішньочерепно при ішемічних ураженнях мозку. При застосуванні як високих так і низьких доз (1×10^6 та 5×10^6 клітин відповідно) на 7 добу вже спостерігалися вищеописані ефекти [196].

Обнадійливими є результати досліджень стосовно лікувальних властивостей мезенхімальних стовбурових клітин при ураженні зв'язкового апарату [107]. Експериментальне дослідження на 75 щурах з дегенеративно-дистрофічними ураженням ахіллових сухожилів, яким вводили аlogenні мезенхімальні стовбурові клітини з кісткового мозку показало значне зростання площі ділянок колагену I типу в уражених ділянках на 21 та 45 добу спостереження порівняно з контрольною групою. Зокрема, кращі результати отримано при локальному а не генералізованому введенні клітин [16].

Дослідження ефекту клітинної терапії на загоєння медіальних колатеральних зв'язок показало, що низькі дози клітинної терапії (1×10^6 клітин) викликають менше запалення, зменшену кількість макрофагів M1 та вищу міцність зв'язок ніж застосування високих доз (4×10^6 клітин) [51].

Лікування патології міжхребцевих дисків є значним викликом – адже вони не мають васкуляризації, перебувають в стані гіпоксії, підвищеної кислотності та гіперосмолярності. Усе це з часом призводять до їх патології. Водночас внутрішньодискова клітинна терапія дозволяє синтезувати протизапальні і трофічні фактори, що можуть відновлювати міжхребцеві диски [177].

Кардіоваскулярна система є ще одним місцем прикладання лікувальних властивостей мезенхімальних стовбурових клітин [104, 106]. Достовірно частіше нижня кінцівка зберігається при критичній ішемії периферичних артерій у пацієнтів, яким вводять мезенхімальні стовбурові клітини – такі результати експериментального дослідження виконаного українськими дослідниками. В

роботі використовували клітини джерелом яких була жирова тканина. Кінцівка зберігалася у 82 % пацієнтів протягом 3 років спостереження, тоді як в контрольній групі показник складав 18-24 % [18]. VEGF є основним фактором який запускає ендотеліальну диференціацію мезенхімальних стовбурових клітин, що відбувається за допомогою сигнального шляху Rho/ROCK, що лежить в основі застосування клітинної терапії як судинноутворюючої [149, 172].

За певних умов стовбурові клітини можуть диференціюватися в кардіоміоцити. Експериментальні дослідження показали, що мезенхімальні стовбурові клітини людини, що експресують репортерний ген β -галактозидази після трансплантації мишам з ураженим міокардом, призводять до появи β -галактозидази+ кардіоміоцитів у міокарді [38]. Міграція мезенхімальних стовбурових клітин в місце ураження при інфаркті міокарда за рахунок вироблення ними паракринних факторів, що включають TGF- β , FGF-2, ангіопетин-2, VEGF-1 [78].

Метааналіз дев'яти досліджень (сумарно 612 пацієнтів) щодо застосування мезенхімальних стовбурових клітин при систолічній серцевій недостатності показав що серед пролікованих ними рівень смертності знизився на 36 % (ДІ = 0,64 [0,35, 1,16], $p = 0,143$), часто повторної госпіталізації знизилась на 34 % (ДІ = 0,66 [0,51, 0,85], $p = 0,001$) [70].

Gabrielyan A. V. та співавторами [79] наведено клінічний випадок використання у 50 літнього пацієнта мезенхімальних стовбурових клітин для лікування дилатаційної кардіоміопатії. За 2 роки спостереження відмічено значне зростання показника пройденої відстані під час тесту 6 хвилинної ходьби (від 80 до 620 метрів), значне зниження рівня BNP (від 921,26 до 74, 2 пг/мл).

Після трансплантації мезенхімальних стовбурових клітин щурам з інфарктом міокарда відбувається активна неоваскуляризація ураженої ділянки – щільність судин збільшується на 80 % а вміст колагену знижується на 33 % порівняно з класичними методами терапії [84].

Клітинна терапія дозволяє покращити показники фракції викиду лівого

шлуночка, кінцево-систоличного об'єму лівого шлуночка і кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка при інтроміокардіальних ін'єкціях в тваринних моделях експерименту на фоні ішемічної хвороби серця [157].

Важливим напрямком є пошук терапевтичних засобів для покращення загоювання ран та шкірних патологій [120, 133, 145]. Наприклад, ефективність лікування гнійно-некротичних ран різними методами досліджено на щурах. Динаміка морфологічних змін показала, що порівняно з класичним методом лікування ран, застосування мезенхімальних стовбурових клітин з пупкового канатику та клітин клонованих в інертних газах значно покращує морфологічну картину заживлення на всіх термінах дослідження [23].

Мезенхімальні клітини отримані з кісткового мозку з культивуванням *in vitro* мають більш високий показник експерсії певних про-загоювальних генів ніж стовбурові клітини культивовані шляхом прикріплення. У клітин культивованих першим методом виявило більш високий рівень GFP⁺-клітинного приживлення [32].

Значні успіхи досягнуті у експериментальному дослідженні патології нирок за умов застосування мезенхімальних стовбурових клітин. Так, при застосуванні клітин, джерелом яких є Вартонові драгли досягнуто сприятливого клінічного ефекту при односторонньому ішемічно-реперфузійному ураженні нирок, гострому ураженні нирок, нирковому фіброзі [30]. Мета-аналіз 21 джерела щодо застосування мезенхімальних стовбурових клітин в терапії гострих і хронічних травм нирок показав, що при клітинній терапії відбувається постійне зниження рівня креатиніну. Зокрема дозування стовбуровими клітинами у значній кількості ($>10^6$) було ефективніше за низьке ($<10^6$) [75].

В цілому мезенхімальні стовбурові клітини можуть потрапляти у нирку кількома шляхами: внутрішньоочеревинним, внутрішньоартеріальним, внутрішньовенним, внутрішньопаренхімальним або внутрішньокістковим шляхами. Успішне їх застосування в терапії ниркових патологій досягається шляхом їх антифіброзних, антиапоптичних, проангіогенних, проліферативних і

диференційних механізмів [152].

Клітинна терапія може стати ефективним засобом для лікування гострого респіраторного дистрес синдрому. Мезенхімальні стовбурові клітини знижують проникність легеневого білка шляхом впливу на секрецію ангіопоетину1, що дозволяє стабілізувати ендотеліальні клітини та впливають на фактор росту кератиноцитів, що сприяє виведенню альвеолярної рідини [34].

Ідіопатичний фіброз легень виникає внаслідок дії епітеліально-залежних процесів, які активуються фібробластами. За рахунок цього, патогенетично обґрунтованим є використання мезенхімальних стовбурових клітин в терапії даної патології, адже вони впливають на регулятори епітеліального мезенхімального переходу та імунну відповідь, що відіграють ключову роль у диференціації фібробластів або виробництві колагену [56].

Дані 2 річного спостереження за пацієнтами, яким вводили мезенхімальні стовбурові клітини у кількості 100×10^6 клітин/інфузію (всього 4 інфузії) при хронічному обструктивному захворюванні легень показало відсутність випадків смерті, токсичності чи серйозних побічних явищ. У пацієнтів помітно знижувався рівень С-реактивного білка [187].

Окремі дослідження направлені на пошук терапевтичного клінічного ефекту, що здатні чинити мезенхімальні стовбурові клітини у випадку захворювань шлунково-кишкового тракту. Метааналіз 13 клінічних випробувань, що стосувалися лікування перианальних нориць при хворобі Крона показало, що при застосуванні мезенхімальних стовбурових клітин OR їх загоєння складає 2,05 ($P = 0,0002$; 95 % ДІ 1,41, 3,00) а швидкість загоєння $OR = 1,95$ ($P = 0,0007$; 95% ДІ 1,33, 2,87) порівняно з контрольною групою [53].

Існують дані про позитивний вплив мезенхімальних стовбурових клітин жирового походження на перебіг хвороби Крона, що спричинено секрецією ними miR1236, який керує ослабленням імунної відповіді Th1 [158].

Значний вплив мезенхімальних стовбурових клітин виявлено при їх застосуванні в терапії системного червоного вовчака на моделях мишей з

введенням 10^6 стовбурових клітин/100 мкл [65]. Стовбурові клітини джерелом яких є кістковий мозок мають надмірну експресію таких маркерів як CD123 і CD166, які пов'язані із розвитком Т-клітин, що пояснює пригнічення Т-лімфоцитів та проліферацію Th2 і В-клітинами вироблення аутоантитіл, які в свою чергу зменшують патологічні ознаки вовчака [71].

Захворювання печінки також є перспективною мішенню для лікування клітинною терапією [176]. При цирозі печінки на експериментальних моделях лікування мишей встановлено, що мезенхімальні клітини джерелом яких є кістковий мозок можуть диференціюватися в гепатоцити, що здатні виробляти альбумін. Також клітини викликають підвищення рівнів MMP-2, MMP-9 і MMP-14, що в свою чергу спричинює зниження вираженості фіброзу печінки [68]. Окрім того вони здатні експресувати оксид азоту, PGE2, IDO, IL-6, IL-10 і HLA-G, які регулюють проліферацію та функції різноманітних імунних клітин і індукують Т-регулюючі клітини. Це дозволяє в свою чергу підтримувати імунний стан печінки, що уберігає її від пошкодження і відповідно розвитку фіброзу [69].

Застосування протягом шести сеансів (кожні 3-5 тижнів) мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини у групі з 22 пацієнтів з алопецією показало збільшення кількості волосся $29 \pm 4,1$ у чоловіків і $15,6 \pm 4,2$ у жінок, в середньому 1 волосина на $0,65 \text{ см}^2$ [80].

Випадок з практики показує ефективність застосування та перспективи для подальших досліджень застосування клітинної терапії для лікування COVID-19 [136, 138]. Пацієнт 65 років в критичному стані на фоні неефективності використанні медикаментозної терапії мав значне покращення аналізів та симптомів після застосування монотерапії з мезенхімальних стовбурових клітин у кількості 5×10^7 тричі [81].

Результати 29 досліджень на 1266 тваринах показали ефективність застосування клітинної терапії при лікуванні сепсису. Зокрема відмічено достовірне зниження смертності (OR 0,29, 95% ДІ 0,22–0,38, $P < 0,001$) в групах

тварин з клітинною терапією [170]. Водночас дані експериментального дослідження на тваринах з індукованим перитонітом, показали, що мезенхімальні стовбурові клітини жодним чином не покращують клінічну картину при даній патології [93].

Терапевтичні досягнення у боротьбі з іншими патологіями дозволили розглянути мезенхімальні стовбурові клітини як метод лікування онкологічних захворювань. Ракові клітини мають хемоаттрактантну дію на стовбурові клітини. За рахунок паракринної функції вони впливають на проліферацію пухлинних клітин, що дозволяє контролювати ріст пухлини [91].

У випадку гепатоцелюлярної карциноми мезенхімальні стовбурові клітини значно пригнічують пухлинний ріст шляхом інгібування сигнальних шляхів Wnt і NF- κ B. Водночас інші повідомлення показують, що клітинна терапія сприяє ангиогенезу в пухлинах та індукує епітеліально-мезенхімальний перехід, що стимулює метастазування [96].

Клітинна терапія може успішно застосовуватися для відновлення кісткової тканини [112, 122, 147].

За рахунок здатності трансформуватися в інсулін продукуючі клітини, мезенхімальні стовбурові клітини можуть бути перспективним методом для лікування цукрового діабету [141, 175].

Порівняно з традиційною терапією ревматоїдного артриту, при застосуванні мезенхімальних стовбурових клітин пуповини людини відмічено достовірне зниження сироваткових рівнів фактору некрозу пухлини-альфа та інтерлейкіну-6 ($P < 0,05$) та підвищення рівня CD4+CD25+Foxp3+ регуляторних Т-клітин ($P < 0,05$). В цілому клітинна терапія спричиняла значну ремісію захворювання [183]. Клінічна ефективність підтверджена при застосуванні як внутрішньовенного так і місцевого введення мезенхімальних стовбурових клітин при артриті спричиненому протеогліканами. В експериментальних тварин відмічено на фоні застосування клітинної терапії зниження рівня патогенних PG-специфічних IgG2a антитіл [171].

Широкий ряд наукових робіт присвячено дослідженню терапевтичному впливу стовбурових клітин при патології хрящової тканини суглобів. В вітчизняній літературі дану тему зачіпають лише одиниці публікацій [8, 14, 29].

Серед закордонних робіт тема вивчення впливу мезенхімальних стовбурових клітин на репаративні процеси в хрящовій тканині представлена значно ширше [39, 54, 85, 88, 101, 116, 121, 131, 132, 146, 179, 182, 190, 195]. Kim Y. S. зі співавторами [108, 109, 110] показали достовірне ($P < 0,001$) покращення перед- і післяопераційні показники IKDC і активності Тегнера при застосуванні клітинної терапії у випадку остеоартрозу. Найкращі результати лікування як показав статистичний аналіз даних можна отримати у пацієнтів віком до 60 років з площею ураження до $6,0 \text{ см}^2$ ($P < 0,05$).

Введення мезенхімальних стовбурових клітин дозволило полегшити біль більше ніж на половину у 60 % пацієнтів і більше ніж на дві третини у 40 % при остеоартрозі [76, 77].

Результати доклінічних досліджень щодо використання мезенхімальних стовбурових клітин джерелом яких є жирова тканина показують їх ефективність при внутрішньосуглобових ін'єкціях у дозуванні 5×10^7 клітин при остеоартриті [166, 167].

В цілому автори підтверджують позитивний ефект від застосування клітинної терапії при захворюваннях хрящів [59, 62, 83, 86, 90, 95, 98, 113, 128, 130, 135, 154, 163, 188, 193, 197].

Проведений огляд джерел показує значну різноманітність терапевтичних можливостей застосування мезенхімальних стовбурових клітин в різних галузях медицини. Зокрема, широко представлені позитивні результати досліджень впливу даних клітин на патологію опорно-рухового апарату, а саме хрящів суглобів. Такі результати вказують на значну важливість подальшого вивчення даної теми.

1.3 Дегенеративно-дистрофічні патології суглоба. Епідеміологія, клінічна картина, ускладнення та наслідки

Дегенеративно-дистрофічні захворювання суглобів є сукупністю це патологічних процесів, наслідком яких є структурні зміни у суглобах аж до їх руйнування.

Станом на 2016 рік в Україні на 0,5 % порівняно з 2015 роком зросла первинна інвалідність унаслідок захворювань кістково-м'язової системи та сполучної тканини і складала 4,9 на 10 000 дорослого населення [9].

Одним з найбільш поширених дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів є остеоартроз. Дана артропатія не тільки руйнує суглобовий хрящ але і втягує в процес сусідні структури, зокрема і кісткову тканину. На остеоартроз припадає близько 55 % суглобової патології. За попередніми оцінками на нього страждає 12-16 % населення планети [5]. В Україні поширеність деформуючого артрозу зросла в період спостереження 2014-2017 років, порівняно з 1993-2013 і складала $1836,23 \pm 229,19$ та $1770,96 \pm 32,56$ відповідно. Зокрема, поширеність перевищувала захворюваність в 2001 році в 5,66 разів а в 2017 у 7,80 разів [15]. В структурі остеоартрозів при аналізі української вибірки пацієнтів переважає гонартроз з зустрічаємостю 66,5 %; значно менше зустрічається коксартроз – 9,5 % і крузартроз – 5,4 %. Пацієнти жінки зустрічаються в 2,2 рази частіше, ніж чоловіки і страждають у достовірно у більш літньому віці ($p < 0,001$) [28].

6,8 % дорослого населення мають рентгенографічні ознаки остеоартрозу кисті і 19 % коліна відповідно до даних The Framingham Osteoarthritis Study. Johnston County Osteoarthritis Project дослідження виявило остеоартрит тазостегнового та колінного суглобів у 28 % афроамериканців і європеїдних чоловіків і жінок [103].

Станом на 2005 рік в США налічувалося понад 26 мільйонів людей з тією чи іншою формою остеоартриту. Частота виявлення захворювання впевнено зростає з віком, особливо у віці після 40-50 років. Дані встановлені

Голландським інститутом громадської охорони здоров'я (RIVM) у 2000 році показали таку частоту виявлення остеоартрозу: остеоартроз кульшового суглоба зустрічається в 0,9 і 1,6 на 1000 осіб на рік у чоловіків і жінок відповідно, колінного суглоба – 1,18 і 2,8 на 1000 осіб на рік у чоловіків і жінок відповідно [123].

Така поширеність патології зумовлює підвищений інтерес клініцистів до її вивчення [10, 139, 178, 189].

Генетичний ризик остеоартрозу залежить від ряду біологічних механізмів, що охоплюють такі явища як формування, гомеостаз і підтримку суглобового суглоба. При цьому вплив на експресію генів синовіальної тканини суглоба є загальним. Згідно даних досліджень поточна частка спадковості, яка припадає на відомі локуси ризику остеоартрозу становить трохи більше 20 % [37]. Проведений великою командою вчених з різних куточків світу мета аналіз загальногеномного дослідження асоціацій у хворих остеоартрозом охопив більше 800 тисяч осіб. В результаті аналізу визначено 100 незалежно пов'язаних варіантів ризику в 11 фенотипах остеоартрити. З них 52 раніше з цим не асоціювалися [44].

Розуміння такої патології як остеоартроз є обмеженим у зв'язку з відсутністю відповідної моделі відтворення даної патології. Існуючі моделі на тваринах не дають це зробити через відмінності в анатомії та біомеханіці, що ускладнює перенесення результатів на модель людини [58].

Спадковий елемент остеоартрозу складає від 40 % до 65 % за даними різних авторів. Донедавна було встановлено 3 локуси, що відповідальні за розвиток остеоартрозу: GDF5, хромосома 7q22 і MCF2L. останні дані досліджень виявили ще 5 нових локусів – в 3 хромосомі в екзоні GNL3, один на хромосомі 9 поблизу ASTN2, один на хромосомі 6 між FILIP1 і SENP6, один на хромосомі 12 поблизу KLHDC5 і PTHLH, один на хромосомі 12 поблизу CHST11 [144].

Остеоартроз відповідно до сучасних уявлень визнається процесом, що включає в себе незначного прояву запалення. Ключовим аспектом в процесі

запалення при остеоартрозі володіють синовіальні макрофаги, продуковані макрофагами цитокіни. Цікавим є факт того, що концентрація сечової кислоти в синовіальній рідині при остеоартрозі сильно пов'язана з концентрацією кількох запальних цитокінів [60]. Імунопатогенез остеоартрозу включає в себе такі ключові цитокіни як IL-1 β і TNF- α . В експериментальних моделях з вилученням синовіальних макрофагів відмічалось значне зниження продукції не тільки зазначених IL-1 β і TNF- α але і IL-6, IL-8, MMP-1 і MMP-3 [89].

Важливу роль в розвитку остеоартрозу відіграє порушення метаболізму в суглобовому хрящі. При остеоартрозі хондроцити в суглобовій тканині зазнають метаболічних змін та переходять від регуляторного стану спокою до високометаболічно активного стану, а метаболічні продукти провокують клітинні реакції [140].

При остеоартрозі на гістологічному рівні виділяють 4 рівня змін субхондральної кістки. Найменші порушення відмічаються при 0 ступені де субхондральний склероз відсутній а об'єм кістки не збільшений. При 1 ступені відмічено легкий субхондральний склероз і збільшенням об'єму кістки. 2 ступінь характеризується виразним збільшенням склерозу та об'єму субхондральної кістки. При 3 ступені зміни стають настільки вираженими, що втрачається суглобовий хрящ [31]. Мікроскопічне дослідження синовіальної оболонки у хворих остеоартрозом виявило патологічні зміни у ній, що проявлялися наявністю мононуклеарних інфільтратів, дифузним розростанням зрілої сполучної тканини, потовщенням покривного шару, появою макрофагів і наявністю численних новоутворених судин [67].

Аномальна механіка рухів в суглобі є одним з ключових факторів розвитку остеоартрозу. Дана теорія була підтверджена численними експериментальними моделями на тваринах, зокрема з перетином передньої хрестоподібної зв'язки, пошкодженням меніска. Експериментально було викликано остеоартроз при варусному вирівнювання на 10° на коліні кролів. У 50 % людей, що перенесли видалення меніску протягом 21 року виникають

рентгенологічні ознаки остеоартрозу (і 7 % серед осіб без менісектомії) [72].

Існують відмінності в причинах виникнення, особливостях перебігу остеоартрозу чоловіків та жінок. У жінок остеоартроз зустрічається значно частіше ніж чоловіків. З анатомічної точки зору це вужчі стегнові кістки, тонші колінні чашечки, більші кути чотириголового м'яза та відмінності в розмірі виростків великогомілкової кістки у жінок. Відмінності існують і в особливостях ходи – жінки мають більшу силу переднього та заднього зсуву, більший момент розгинання та вальгус ніж чоловіки [87]. Середнє медіальне значення заднього нахилу великогомілкової кістки у чоловіків з остеоартрозом складає $8,8^\circ \pm 4,0^\circ$, у жінок $10,2^\circ \pm 3,4^\circ$. Середнє і загальне значення заднього нахилу великогомілкової кістки значно вищі у пацієнтів жіночої статі ($P < 0,05$) [114].

Yang B. зі співавторами [192] виявили статеві відмінності у комп'ютернотомографічних показниках великогомілкової кістки у хворих на остеоартрит. Практично всі середні розміри (ML, AP, MAP і LAP) проксимального відділу великогомілкової кістки показали достовірні відмінності між чоловіками і жінками ($P < 0,01$).

Все частіше зустрічається наукова думка щодо існування певних різних фенотипів остеоартриту, що в свою чергу відображають різні механізми захворювання. Такі фенотипи включають в себе не тільки стать і вік але і расову приналежність, особливості дієти, масу кісткової тканини, спортивну діяльність тощо [180].

Діагностика остеоартрозу включає в себе різноманітні інструментальні методи обстеження – рентгенографію, комп'ютерну томографію, магнітно-резонансну томографію. Проте жодний з цих методів не є золотим стандартом, що здатний охопити всі необхідні кількісні вимірювання [66]. Для оцінки рентгенологічних змін в колінному (зазвичай) суглобі при остеоартрозі використовується класифікація Келлгрена-Лоуренса, де рентгенограмам присвоюється значення від 0 до 4 (0 відсутність змін, 4 – тяжкий остеоартроз) [115].

Остеоартроз є серйозною психологічною і соціо-економічною проблемою: близько 70 % таких пацієнтів маю розлади сну, пацієнти віком від 50 до 84 мають значне зниження показника якості життя, щорічна вартість медичного обслуговування складає більше 12 тисяч доларів США на одного пацієнта (дані дослідження з Канади). Заміна колінного суглоба в США сумарно обходиться економіці країни в 15 мільярдів доларів США щорічно [97]. Мета аналіз 28 публікацій виявив, що в США в середньому прямі витрати на лікування остеоартрозу складають від 1442 до 21335 доларів США, а непрямі витрати коливалися від 238 до 29935 доларів США [191].

Далі літературного огляду 32 публікацій виявили, що в середньому витрати на лікування пацієнта з остеоартрозом становлять від 0,7 до 12 тис. євро на рік, загальні витрати на лікування пацієнта з остеоартрозом колінного та кульшового суглобів становлять 11,1 тисяч євро на рік загальних витрат [160].

В Канаді на хворих остеоартритом припадає 44,4 % від осіб незайнятих через хворобу повний рік і 59,4 % тих хто незайнятий через хворобу неповний рік. Чисельність хворих на остеоартит зростає до 1,7 мільйона в 2031 році (порівняно з 1, 5 мільйона в 2010 році) [164].

Дані досліджень показують, що лише 34,3 % пацієнтів (середній вік пацієнтів вибірки 60 років) з остеоартрозом колінного суглобу є незалежними від допомоги сторонніх осіб. Між залежними і незалежними особами виявлено достовірні відмінності в показниках фізичної функції ($p=0,001$), тілесної болі ($p=0,001$), загального стану здоров'я ($p=0,004$), рольово-емоційного ($p=0,002$) та психічного здоров'я ($p=0,001$) [35].

У осіб з остеоартрозом відмічено больовим синдромом VAS на рівні близько 5, алгофункціональний бал Lequesne у середньому 9,31, середній бал WOMAC 63,63, фізичне здоров'я за SF36 на рівні 40,63, а психічне здоров'я SF36 44,20 [129].

Біль при остеоартрозі має більш складний і комплексний механізм утворення. В його утворенні приймає участь як центральна так і периферична

нервова система, а саме має такі механізми: ноцицептивний, нейропатичний та центральний [153]. Зокрема, встановлено генетичної схильності до підвищеної чутливості до болю при остеоартрозі. Так, при болю в стегні знайдений функціональний поліморфізм (Val158Met) у гені COMT, в колінному суглобі TRPV1 і ген PACE4 PCSK6 [143].

Порівняно зі здоровими особами, хворі на остеоартит мають вищі співвідношення шансів розвитку депресії (2,80 у чоловіків та 1,51 у жінок), суїцидальних думок (1,97 у чоловіків та 1,92 у жінок), психологічного дистресу (1,92 у чоловіків та 1,36 у жінок) [150]. У осіб з остеоартрозом відмічено наявність перехресних зв'язків між порушенням сну, болем і депресією. Зокрема, порушення сну може бути прогностичним фактором в передбаченні виникнення інвалідизації [151]. При остеоартриті колінного суглоба частота депресії за деякими джерелами сягає 40,7 %, у осіб які очікують на заміну колінного суглоба поширеність тривоги складає 20,3 % [156].

King L. K. зі співавторами [111] дослідили вплив ожиріння на остеоартроз. Аналіз отриманих даних виявив, що ожиріння пов'язане з збільшенням ризику виникнення та прогресуванням остеоартрозу, що в свою чергу підвищує ризик проведення оперативних втручань з метою заміни суглобів.

Статичне вирівнювання впливає на навантаження на коліно та може застосовуватися для прогнозування виникнення чи прогресування остеоартриту. Дослідниками виявлено зв'язок між статичним вирівнюванням та періартикулярною мінеральною щільністю кістки [124].

Вікові зміни, що відбуваються в опорно-руховому апараті сприяють розвитку остеоартрозу, проте вони є незалежними одне від одного процесами. Серед вікових змін, що найбільше сприяють розвитку даної патології виділяють клітинне старіння, виснаження стовбурових клітин, мітохондріальну дисфункцію, виснаження теломер [125].

Травма є одним з важливих тригерів розвитку остеоартрозу. В 13 % осіб, що мали розрив передньої хрестоподібної зв'язки, через 10–15 років виникав

остеоартроз колінного суглоба, а при додатковому пошкодженні хряща, субхондральної кістки, колатеральних зв'язок та/або менісків відсоток зростає до 21 [148].

В цілому ж остеоартроз є патологією, яка підлягає ранній профілактиці, яка полягає як у зниженні ваги тіла (ожиріння як згадувалося вище один з факторів прогресії), нейром'язові та пропіоцептивні тренувальні вправи (запобігають до 50 % тяжких травм при занятті спортом), покращенні фізичної активності [159].

У випадку якщо попередити захворювання не вдалося, лікування надалі залежить від тяжкості і вираженості симптомів. Немедикаментозні методи включають в себе фізичну активність (водні, наземні вправи), застосування шин. Фармакотерапія включає в себе застосування естероїдних протизапальних засобів, інгібіторів циклооксигенази-2 та внутрішньосуглобових ін'єкцій стероїдів. Хірургічні методи застосовується в крайніх випадках і включають в себе зрощення та промивання суглобів, артроскопію та артропластику [173].

Таким чином встановлено, що дегенеративно-деструктивні захворювання суглобів є серйозним викликом сучасної медицини – маючи значне поширення, зокрема, і серед осіб працездатного віку та спричиняючи інвалідизацію, що також лягає тяжким тягарем на економіку країни. Наявні методи лікування інвазивного і неінвазивного характеру не можуть в повній мірі задовільнити потреби і лікарів і пацієнтів, що вимагає створення і впровадження у практичну діяльність нових лікувальних методів, одним з яких може бути застосування мезенхімальних стовбурових клітин.

Результати досліджень, які представлені у даному розділі дисертації, відображені в одній тезі міжнародної науково-практичної конференції [117] та одній публікації в фаховому виданні України [74].

РОЗДІЛ 2

ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА І ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Дизайн експериментального дослідження

З метою обґрунтування можливості застосування мезенхімальних стовбурових клітин для покращення умов перебігу хондрогенезу, нами проведено експериментально-морфологічні дослідження на 60 білих щурах віком 7-8 місяців та вагою від 210 до 360 г. Оперативне втручання виконували в умовах асептики та антисептиківід загальним наркозом (Кетамін) у розрахунку 10 мг на кілограм маси тіла. Уданому випадку рівень дози коливався від 2,1 мг до 3,6 мг в/м. Поставлено дві серії дослідів. В першу контрольну серію дослідів (30щурів), увійшли тварини, яким після передопераційної підготовки та обробки операційного поля розчином йодонату виконано артротоміюколінного суглобу. Пошарово розтинали шкіру та підшкірну жирову клітковину, капсулу суглобу до оголення суглобових поверхонь стегнової та великогомілкової кісток. За допомогою стерильних кісткових щипців Liston виконано деструкцію суглобової поверхні виростків великогомілкової кістки. Післяопераційну рану промивали фізіологічним розчином, наглухо ушивали та обробляли розчином йодонату. Іммобілізацію тваринам не застосовували. У другій серії дослідів (30 щурів), на відміну від першої серії після отримання за вищеописаною методикою моделі пошкодження хряща за допомогою шприца було введено інтраартикулярно мезенхімальні стовбурові клітини у кількості 25 тисяч клітин в 25 мкл фізіологічного розчину. Тварин утримували на звичайному раціоні віварію згідно з «Правилами проведення робіт з використанням експериментальних тварин». Тварин з дослідів виводили шляхом передозування ефірного наркозу в строки: 7, 14, 28 діб після проведення оперативного втручання. 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).

2.2 Дизайн клінічного дослідження

Проаналізовано результати лікування пацієнтів, які з 2018 по 2022 роки перебували на диспансерному лікуванні у Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги та клініці «Вінпрофімед».

Клінічну частину дисертаційної роботи виконано на базі кафедри травматології та ортопедії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова в травматологічному відділенні Вінницької міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги та приватному діагностично-лікувальному центрі «Вінпрофімед». Всього було проаналізовано ретроспективні результати лікування 120 пацієнтів класичними методами консервативного впливу, що зверталися за допомогою в період з 2016 по 2021 рік, та 62 пацієнти, що увійшли у проспективне дослідження (30 – в основну, 32 – у контрольну групи).

Хворі з гонартрозом II-III стадії за класифікацією Kellgren & Lawrence, які включені в ретроспективний аналіз, отримали консервативне лікування з використанням стандартної методики введення гіалуронової кислоти внутрішньосуглобово, прийому нестероїдних протизапальних препаратів, хондропротекторів, засобів не медикаментозного впливу та комбінації методик. Для лікування пацієнтів даної когорти було використано гіалуронову кислоту ViscoPlus Gelv дозуванні 75 мг (3мл) 2,5% виробництва Biomedical (Німеччина). Серед фізіотерапевтичних методів лікування застосовувалися цикли по 7 днів ударно-хвильової терапії на апараті FioPro-2000 Марка: AlviPrague, країни виробники Чехія та Україна, іонофорезу на апараті ComboRehab² Vac CT2201 з частотою 1 мГц та 3 мГц, країна виробник Україна, лазеротерапія на апараті LasoRehab Mobile LS2100 з частотою випромінювання 1 Гц – 10000 Гц,

максимальною потужністю 200 мВт±20%, країна виробник Україна.

Увесь комплекс застосованих методів лікування, які застосовувалися у пацієнтів, можна розподілити наступним чином:

- перша група – Гіалуронова кислота внутрішньосуглобово;
- друга група – НПЗП у комбінації з глюкозаміном сульфату (відповідно рекомендацій ESCEO та OARSI 2019 року);
- третя група – Фізіотерапевтичне лікування у комбінації з НПЗП.

У проспективному дослідженні до досліджуваної групи увійшли хворі з первинними діагнозами остеоартрозу колінного суглоба II-III ст. з ураженням або одного, або обох суглобів. Для внутрішньосуглобового введення використовувалися мультипотентні стовбурові клітини вартонових драглів пупкових канатиків, отримані методом експлантів.

В усіх варіантах дослідів пацієнтам внутрішньосуглобово вводилися мезенхімальні стовбурові клітини з розрахунку 25 тис клітин на 25 мкл фізіологічного розчину, загальним об'ємом 2 мл на ін'єкцію.

Критерії відбору пацієнтів для проспективного дослідження:

- дорослі віком від 45 до 65 років;
- відсутність первинних важких травм менісково-зв'язкового апарату;
- відсутність оперативних втручань на суглобах;
- відсутність грубих порушень осі нижніх кінцівок;
- останній цикл активного лікування не раніше 3 міс до звернення.

Також в дослідження включались пацієнти за відсутністю супутніх захворювань з боку ендокринної системи, захворювань крові та усіх аутоімунних та хвороб сполучної тканини, а також генетичних аномалій, що проявляються будь-якими змінами з боку сполучної тканини. Пацієнти зі стійкою відповіддю на місцеве та немедикаментозне лікування не включалися через фактичну відсутність показань.

Таким чином, в контрольну групу дослідження увійшли 32 пацієнти обох статей, віком від 45 до 65 років, які отримували лікування у вигляді одноразової

ін'єкції гіалуронової кислоти 75 мг/мл 3 мл.

Досліджувану групу склали 30 пацієнтів з відповідним діагнозом, віком від 45 до 65 років, яким проводилося лікування шляхом внутрішньосуглобового введення мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з вартонових драглів пупкового канатика людини.

Комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (протокол № 8 від 30.09.2021 та протокол № 3 від 12.03.2024) встановлено, що проведені дослідження не суперечать основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), відповідним положенням ВООЗ та законам України.

2.3 Методи дослідження

2.3.1 Одержання мезенхімальних стовбурових клітин з Вартонових драглів

Культуру мультипотентних мезенхімальних стовбурових клітин отримано методом експлантів. Пупкові канатики були отримані при нормальних пологах клінічно здорових жінок з фізіологічним перебігом вагітності, в терміні гестації 39-40 тиж., при добровільній згоді породіль. Пуповину витримували при кімнатній температурі протягом 30хвилин в поживному середовищі DMEM з 10-кратною концентрацією антибіотиків стрептоміцин та пеніцилін в концентрації 1 мг/мл та 1000 од/мл., відповідно, після чого промивали фізіологічним розчином NaCl і подрібнювали матеріал на шматочки до 0,5 мм. Отримані шматочки вміщували в поживне середовище DMEM/F12 з 10% ембріональної телячої сироватки (ETC), вносили у флакони для культури клітин площею 25 см² і культивували в інкубаторі з вмістом CO₂ 5% при 37°C до появи клонів. Поживне середовище замінювали на свіже кожні 3 доби. Перші клітини, що мігрували з експланту, спостерігалися на дні флакону через 5-7 діб. Через 14 днів кількість клітин виявлялась достатньою для пересіву. Культуру мультипотентних мезенхімальних стовбурових клітин було пасажовано за стандартною методикою

з використанням розчину трипсину 0,25 % та EDTA 0,02 % і культивовано протягом 2-х вказаних пасажів. Для досліду було використано мезенхімальні стовбурові клітини на другому пасажі. Для підготовки клітин до введення культуру відкріпляли від субстрату з допомогою розчину версена (0,02%) і трипсина (0,1%), після чого трипсин в суспензії інактивували додаванням рівного об'єму ростового середовища. Отриману суспензію обробляли на центрифугі (1000 об/хв.). Мезенхімальні стовбурові клітини, що залишилися в осаді, ресуспендували в комбіновані середовища ДМСО, ЕТС, а також трегалозита підраховували в камері Горяєва.

2.3.2 Гістологічне дослідження

Дослідження проводилось на 60 білих щурах віком 7-8 місяців та вагою від 210 до 360 г., що знаходились в умовах віварію ВНМУ ім. М. І. Пирогова. Тварини, що були розподілені на контрольну та експериментальну групи, по 30 тварин у кожній, знаходилися у звичайних умовах віварію. Експерименти на тваринах проводились у відповідності до правил Європейської конвенції про гуманне поводження з тваринами. Матеріал для дослідження вилучався на 7, 14, 21 та 28 доби експерименту. Для гістологічного дослідження матеріал, а саме елементи проксимального епіфізу великогомілкової кістки, які фіксували 10% нейтральним формаліном, після чого проводили декальцинацію кісткової тканини, використовуючи ТРІЛОН Б, зневоднювали у спиртах концентрації, що зростали та занурювали у парафін. Зрізи, отримані на санному мікротомі, фарбували гематоксиліном та еозином, укладали на предметні скельця.

Мікроскопію гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX 41 (МОЗ України Свідоцтво про державну реєстрацію № 8120/2008, код 9011800000) із застосуванням збільшень у 40, 100, 200 та 400 разів. Візуалізацію зображення та морфометрію здійснювали за допомогою морфометричної програми Quickphoto micro 2.3 (ліцензійна згода № 925113924), що дозволяє проводити 2737 пікселів. При морфологічному дослідженні

вивчались структурні зміни всіх компонентів гіалінового хряща–хондроцитів, клітини, які знаходяться в матриці хряща, міжклітинну матрицю гіалінового хряща яка складається з колагенових волокон, хондрокластів, спеціалізованих клітини, які руйнують міжклітинну матрицю хряща, поверхневого, проміжного та глибокого шарів, ступеню розвитку та активізації ангіогенезу, стану судин строми, гематоми, поліморфноклітинної інфільтрації та інших реактивних змін.

2.3.3 Клінічне обстеження

Усі хворі проходили обстеження на основі власної форми первинної об'єктивної оцінки колінних суглобів, що включало: паспортну частину, дату огляду, оцінку осі кінцівки, висоту розміщення надколінка, латеральне розміщення надколінка, обсяг активних та пасивних рухів у суглобі, пальпаторні больові точки суглобу, наявність/відсутність крепітації суглоба, наявність/величина випоту у суглобі, стандартні стрес-тести на зв'язковий апарат, а також:

- показники рентгенологічного дослідження – з акцентом оцінювання окремо медіального, латерального, переднього суглобового простору та надколінково-стегнового сегменту; на апараті Mobilett Mira max, заводський номер ДІВ_ХР 1059738-1008, рентгенівська трубка: Single tank, прискорювальна напруга 135 кВ, максимальний струм 450 мА, номінальна потужність 150 кВт, виробник Siemens Healthcare GmbH, Німеччина;

- показники магнітно-резонансної томографії – висота хрящової тканини в окремих просторах суглобу, набряк кісткового мозку, субхондральний склероз, величина випоту, стан синовіальної оболонки, наявність спайкового процесу, наявність/відсутність пошкоджень менісків дегенеративного характеру на апараті МРТ Philips Achieva 1,5 Т – країна виробник США.

Окремо оцінювалась кореляція показників інструментальних методів дослідження між собою.

Всього в період з січня 2016 до грудня 2021 року у дослідження було

включено 120 пацієнтів віком від 45 до 64 років, середній вік ($50,4 \pm 8,8$) років.

Чоловіків у дослідженні було 51 (42,5%), жінок – 69 (57,5%). Середній вік для чоловіків становив ($56,1 \pm 5,3$) років, для жінок – ($48,9 \pm 7,2$) років.

В проспективну модель дослідження увійшло 62 пацієнти, що отримували лікування або МСК (основна група), або гіалуронову кислоту (контрольна група) внутрішньосуглобово протягом 2022 року.

Стандартом додаткових методів дослідження у всіх пацієнтів була рентгенографія суглобів з визначеним ступенем враження II та/або початку III. Об'єктивним критерієм початку III ст. процесу вважалась наявність остеофітів.

Для клінічної оцінки отриманих результатів було використано систему анкетування до початку лікування та через 3, 6, 12 місяців після первинної ін'єкції за універсальною шкалою оцінки стану колінних суглобів KOOS.

Шкала KOOS складається з п'яти блоків запитань, що включають шкали симптомів (з окремим виділенням питань скутості рухів у суглобі), болю, функції суглобів під час повсякденного життя, функції суглобів під час спорту та активного відпочинку, якості життя загалом. Для кожної шкали дані заповнюються окремо та виводиться відповідний результат з максимальним можливим результатом у 100 балів, що вказує на повну відсутність симптомів.

Для динамічної оцінки бальний критерій шкали був розподілений для уніфікації результату лікування у вигляді:

- 90-100 балів – відмінний;
- 70-89 балів – добрий;
- 50-69 балів – задовільний.

Нижчі бали розцінювалися як незадовільні по відповідній шкалі.

2.3.4 Математична статистика

Статистичному аналізу [1] підлягали усі дані експериментальних досліджень та дані анкетування досліджуваних пацієнтів у встановлені терміни спостереження.

Для обґрунтування методів аналізу експериментальних даних було проведено перевірку на характер розподілу за критерієм Колмогорова-Смірнова. Для перевірки обґрунтованих результатів, до дослідження всі методики були попередньо апробовані. Методами описової статистики знаходили середнє (M) та його стандартне відхилення (SD).

Результати опитувальників, що містили дані у різні терміни спостереження пацієнтів досліджуваної та контрольної груп, оцінювали на основі критерію Фрідмана та коефіцієнту конкордації Кендала з огляду на значні відхилення отриманих показників від нормального розподілу.

Порівняння результатів лікування пацієнтів основної та контрольної груп обробляли за допомогою U-критерію Манна-Уїтні у фіксовані строки спостереження.

Оцінка якісних даних томограм здійснювалася із застосуванням точного критерію Фішера.

Збір даних проводили в пакеті MS Excel. Обробку даних проводили у пакеті статистичної обробки даних Statistica 12.

РОЗДІЛ 3

РЕПАРАТИВНИЙ ХОНДРОГЕНЕЗ ПРИ ТРАВМАТИЧНОМУ ПОШКОДЖЕНІ ПРОКСИМАЛЬНОГО ЕПІФІЗУ ВЕЛИКОГОМІЛКОВОЇ КІСТКИ ЩУРІВ З ЗАСТОСУВАННЯМ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ВАРТОНОВИХ ДРАГЛІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

3.1 Репаративна регенерація хряща при травматичному пошкодженні проксимального епіфізу великогомілкової кістки щурів без застосування мезенхімальних стовбурових клітин

В досліджуваних препаратах проксимального епіфізу великогомілкової кістки щурів без застосування мезенхімальних стовбурових клітин відмічалися поетапні зміни, що чітко відрізнялися у своїй мікроскопічній характеристиці в різні досліджувані терміни експериментального дослідження.

При мікроскопічному дослідженні зони ураження хряща проксимального епіфізу великогомілкової кістки щурів в першій групі забору, на 7 добу у всіх піддослідних тварин відзначали повне порушення його структурно-функціональної будови, часткову організацію запальної гематоми, незначну проліферацію плюрипотентних мезенхімальних клітин з помірним неоангіогенезом та появою дифузних скупчень хондробластів-клітин, що входять до складу хрящової тканини і мали сплющену форму з розвиненим ендоплазматичним ретикулумом. В більшості досліджуваних полях зору відмічалось нерівномірне кровонаповнення новоутворених судин з тенденцією до недокрів'я (рис. 3.1).

До процесу залучалися, в основному, тканина перихондрію, клітини кісткового мозку, клітини запальної гематоми, а саме макрофаги, натуральні кілери, поліморфноядерні лейкоцити, дендритичні клітини (див. рис. 3.1) та власне сама хрящова тканина й синовія (рис. 3.2).

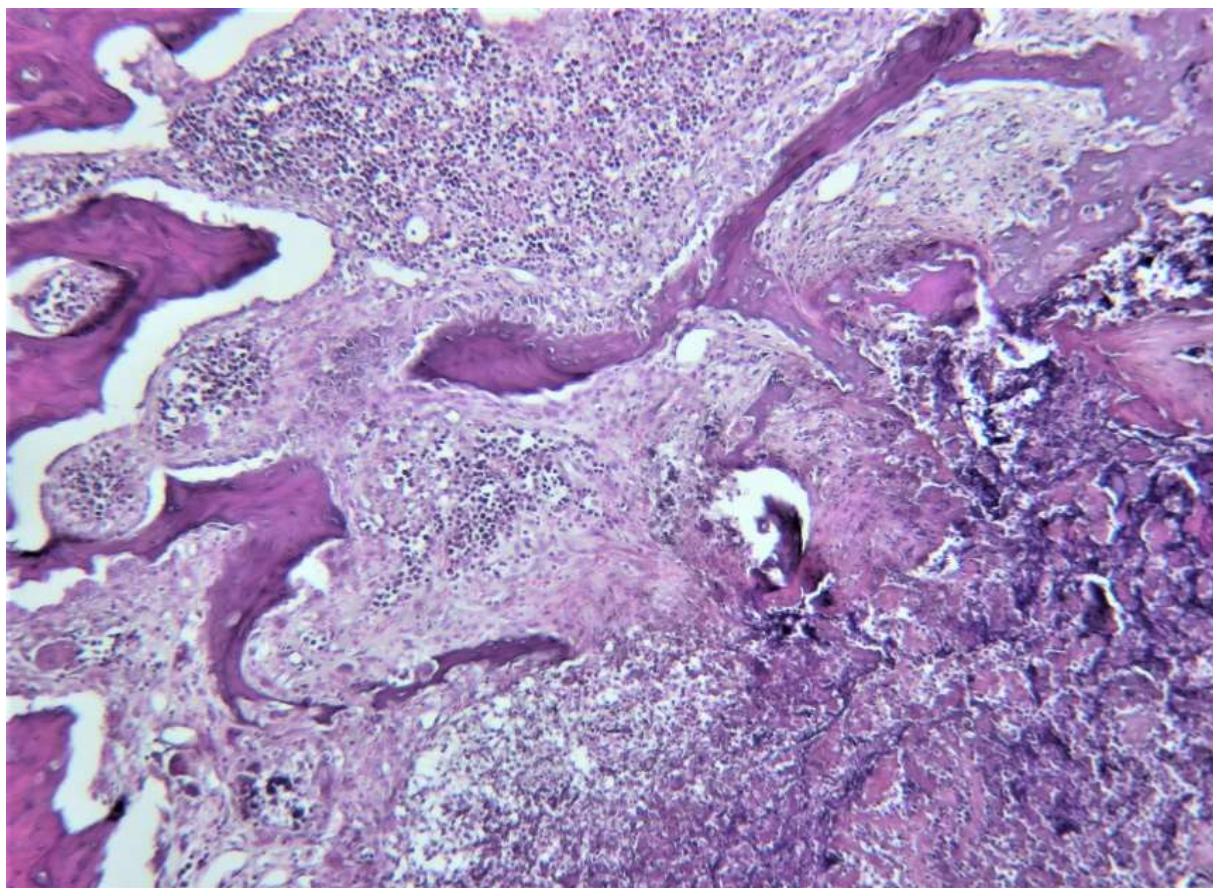


Рис. 3.1. Часткова організація запальної гематоми з формуванням грануляційної тканини з суміші незрілої сполучної тканини, хрящової тканини та кісткової тканини. Скупчення хондробластів та вогнищевий неоангіогенез. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. x100.

Тобто, процес регенерації кістки відбувався під впливом різноманітних клітинних компонентів. Ці різноманітні клітинні складові взаємодіяли для сприяння процесам остеогенезу, резорбції та регенерації кістки після перелому.

Також відмічався дещо хаотичний процес репарації у вигляді вогнищевих скупчень хондробластів. Організація запальної гематоми відбувалась шляхом проліферації фібробластоподібних елементів та ендотеліоцитів, продукцією сполучнотканинних волокон та міжклітинного матриксу й формуванням грануляційної тканини (рис. 3.3).

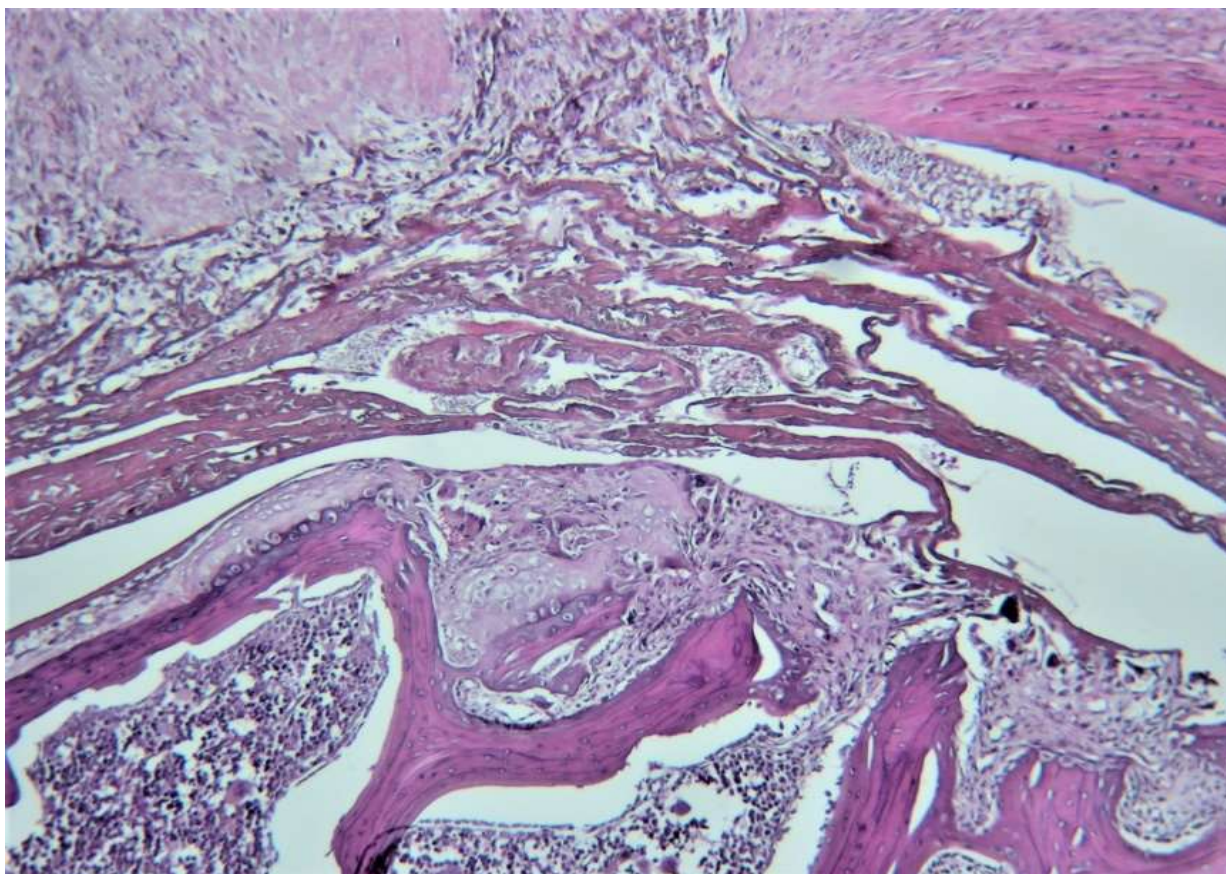


Рис. 3.2. Ранній перихондральний хондрогенез: конденсація та проліферація плюрипотентних мезенхімальних клітин окістя, перихондрію та клітин кісткового мозку з незначною хрящовою диференціацією та вогнищевим неоангіогенезом. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. x100.

Таким чином, процес репарації після перелому виявився складним, з виявом хаотичних скупчень хондробластів і організацією запальної гематоми шляхом проліферації клітин та формуванням грануляційної тканини.

Поруч з процесами раннього репаративного хондрогенезу в більшості полях зору досліджуваних препаратів спостерігались дистрофічні зміни молодшої хрящової тканини у вигляді гідропічної дистрофії хондроцитів, а в їх ядрах відмічали зморщування у вигляді конденсації його хроматину(каріопікноз) та подекуди розпад його на частини(каріорексис) (рис. 3.4).

Процеси репарації тканин, а саме хрящової, можуть включати як ранні етапи регенерації, так і виникнення дистрофічних змін, які впливають на їхню структуру та функціонування.

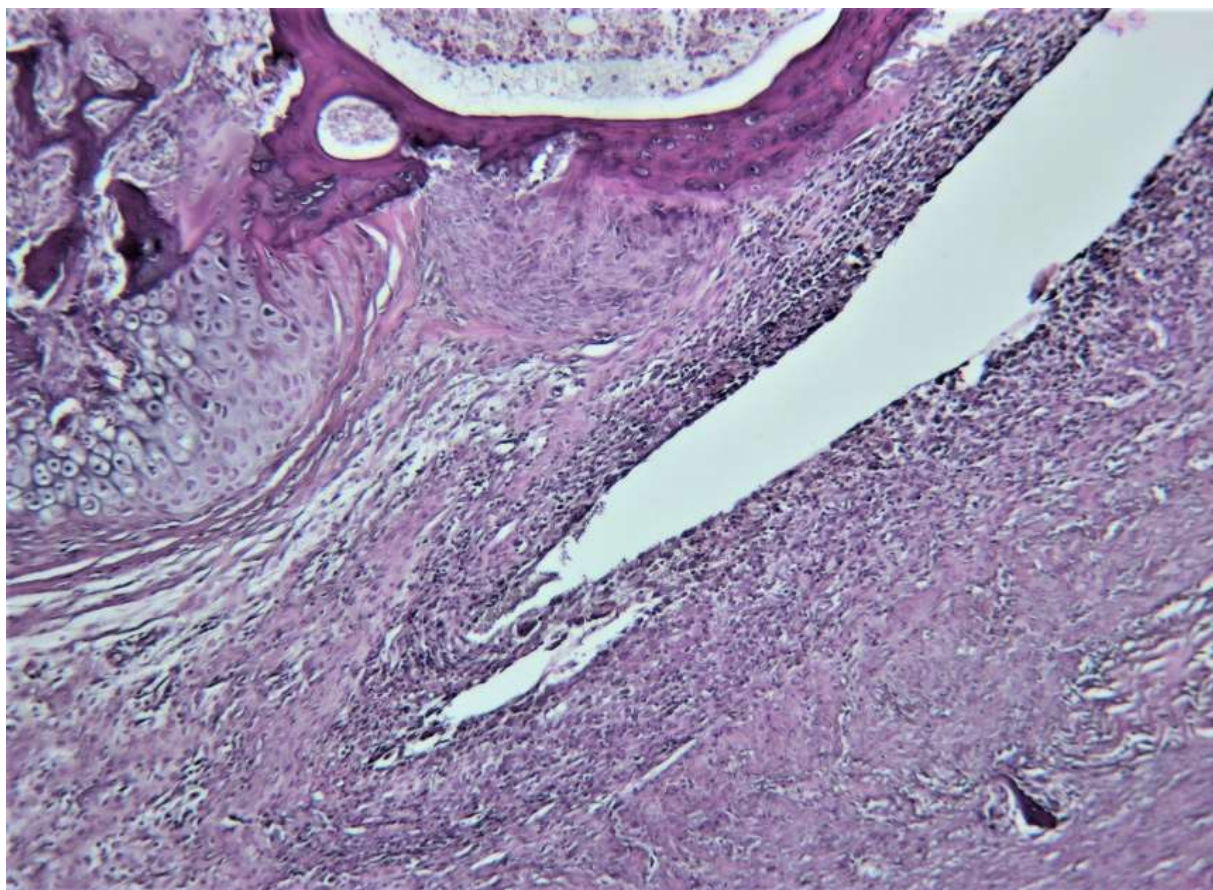


Рис. 3.3. Організація гематоми. Хаотичний вогнищевий неохондрогенез. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. x100.

Через 7 діб від початку експерименту у більшості ще залишались вогнища неорганізованої гематоми з ознаками вираженої запальної інфільтрації переважно мононуклеарами (макрофагами, лімфоцитами, фібробластами) та помірною кількістю нейтрофілів. Паралельно виявлялись волокнисті структури хаотично розміщеного колагену, а подекуди ніжні безструктурні скупчення синтезованого позаклітинного матриксу. Траплялись гнізда раннього ангиогенезу. В густих інфільтратах стовбурових клітин – ендоліоцити орієнтувались в ряди між яким визначався просвіт, базальна мембрана ще не була сформована. Натомість спостерігались множинні відгалуження – «бруньки» потенціальних кровоносних судин. В контролі, як і в експерименті, до процесу регенераційної репарації підключались всі джерела стовбурових клітин, але на цей термін спостереження їх активність та чисельність були помітно меншими

ніж у піддослідних.

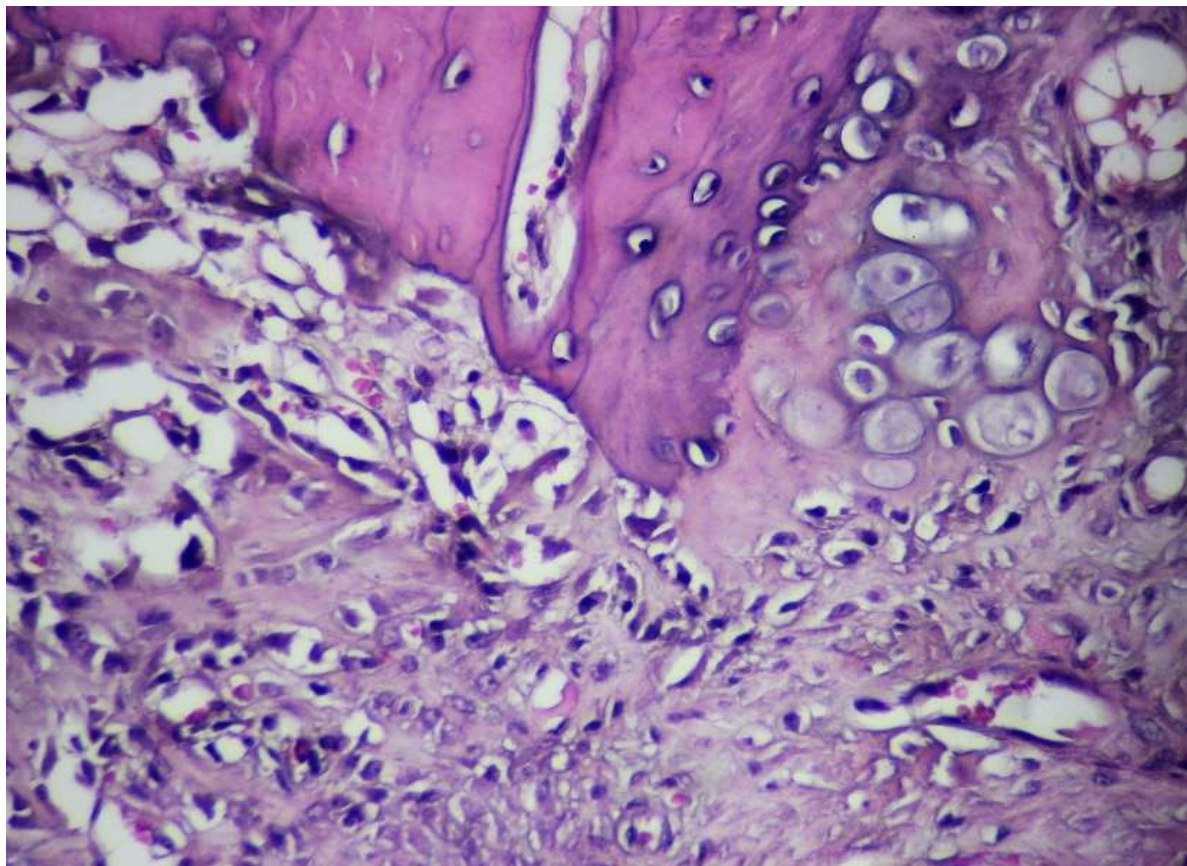


Рис. 3.4. Дистрофічні зміни молоді хрящової тканини. Вогнищевий неоангіогенез. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. x400.

Отож, на 7 добу після отримання травматичного ушкодження хряща проксимального епіфізу великогомілкової кістки у щурів спостерігали організацію запальної гематоми та кволе хаотичне формування молоді хрящової тканини. Процеси репарації супроводжувалися дистрофічними змінами молоді хрящової тканини.

В контрольних щурів через 14 діб від початку експерименту теж спостерігаються активні регенераційні процеси. Вони за характером і розповсюдженням подібні до тих, що виявляються через 7 діб в експерименті (у 3-х щурів через 14 діб ще чітко визначаються активні джерела хондрогенезу стовбурових клітин кісткового мозку, окістя перихондріальні). Трапляються фрагменти неповністю організованої гематоми з різним ступенем запальної

інфільтрації та формуванням фіброзно-хрящової тканини.

Через 14 днів від початку експерименту спостерігали вогнищеве формування зрілої хрящової тканини у вигляді волокнистого хряща переважно за рахунок тканин періосту (рис. 3.5).

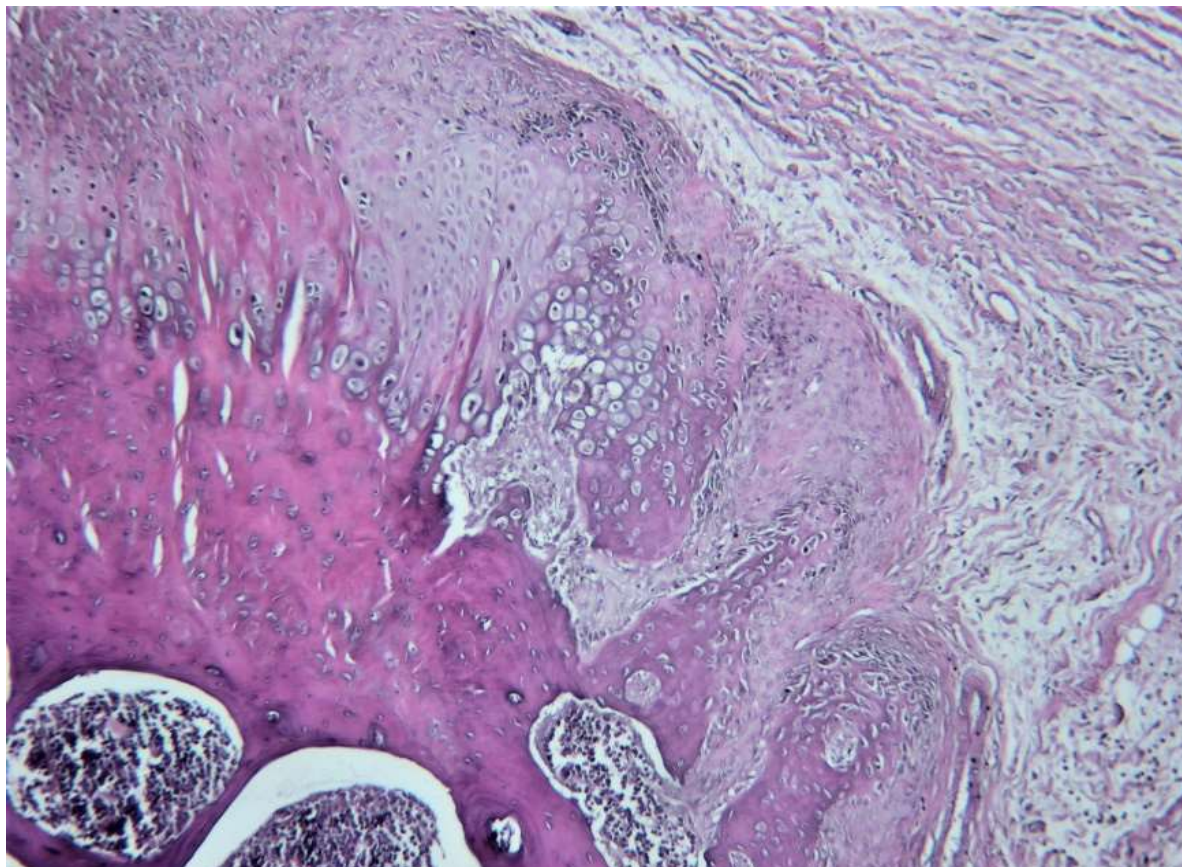


Рис. 3.5. Початок формування волокнистого хряща та зрілої хрящової тканини за рахунок періосту. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. x100.

В базальних шарах хрящової тканини, що регенерує відмічали вогнищеве, хаотичне відкладання осифікуючого матриксу (рис. 3.6).

Запальна гематома зорганізувалася з утворенням великої кількості острівців неохондрогенезу, що були оточені пучками колагенових волокон. Процес мав хаотичний характер та не створював єдиного комплексу регенеративної репарації епіфізарного хряща (рис. 3.7).

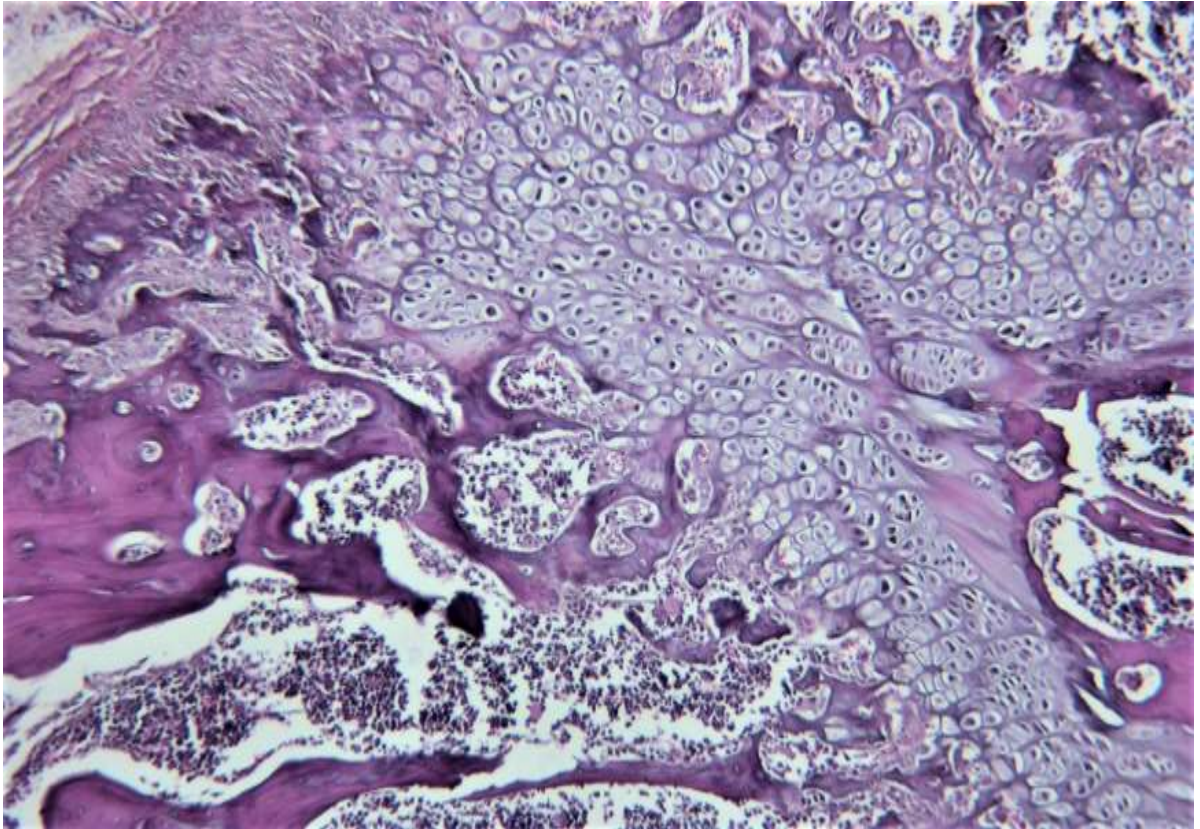


Рис. 3.6. Початок формування зрілої хрящової тканини за рахунок ендосту. Хаотичне незначне відкладання осифікуючого матриксу. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. x100.

Звертає увагу активне заміщення волокнистого хряща гіаліновим з формуванням пануса. Панус в основному представлений волокнистим хрящем, який нерівномірно заміщується некомпактним гіаліновим. Рідко в ньому спостерігається тенденція до стратифікації шарів, але конгруентність поверхні місцями не чітко означена. Натомість мітотична активність хондробластів і хондроцитів аналогічна експерименту. В цей термін спостерігається особливо виражений поділ хондробластів і хондроцитів, що підтверджується множинними мітозами в різних фазах, в тому числі багато і асиметричних, що визначаються в більшості полях зору зрізів, що вивчалися. Асиметричні мітози свідчать про відновлення не тільки спеціалізованих клітин – хондроцитів, а і стовбурових клітин резерву, що знаходяться в «нішах».

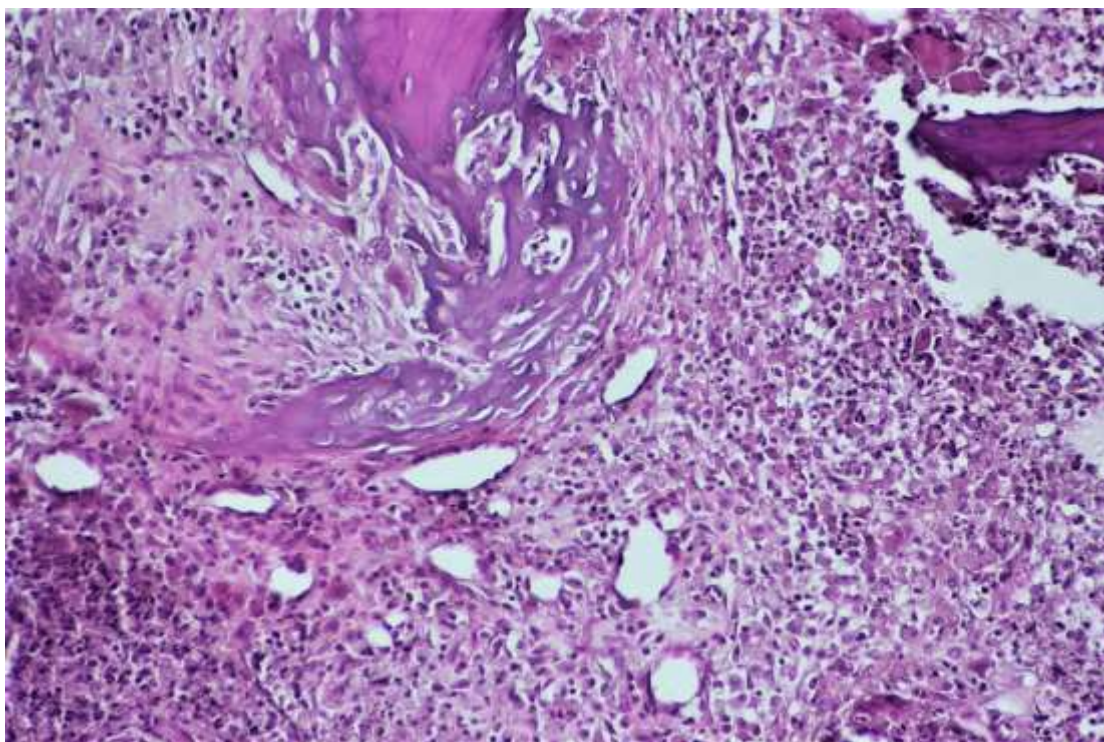


Рис. 3.7. Завершення організації запальної гематоми. Хаотичний неохондрогенез. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб.х200.

На відміну від попереднього терміну спостереження джерела стовбурових клітин в хондрогенезі не так чітко означені. Основним джерелом хондрогенезу, є поділ зрілих високо диференційних хондроцитів і хондробластів, внаслідок чого утворюються великі ділянки зрілої хрящової тканини, які побудовані із одного типу компактно-розміщених клітин, не мають ознак стратифікації шарів і чіткого обмеження, що підкреслює не повну зрілість новоутвореної хрящової тканини.

Має місце і активний ангиогенез, про що свідчать сформовані багаточисельні кровоносні судини (капіляри, вени, артерії) особливо на межі між хрящовою та кістковою тканиною, а також у фібрознохрящовій тканині; осередки якої ще траплялись. Ангиогенез строкатий – в одних осередках регенерату характерний для раннього етапу, а в інших визначаються повністю сформовані капіляри, артерії і вени. В більшості полях зору досліджуваних препаратів відмічено нерівномірне кровонаповнення судин усіх типів з переважанням недокрів'я.

Звертає увагу, що сформовані місцями панус і гіаліновий, і волокнистий

мають нерівномірну товщину, проникають до кісткового мозку, який іноді заміщувався ніжними волокнистими структурами. Рідко траплялись дрібні вогнища вторинного пошкодження поверхні пануса з дефектом, навколо якого спостерігалась запальна інфільтрація, що свідчить про недосконалість конгруентності його поверхні. Трапляються великі ділянки хрящової тканини, які не межують з кістковими фрагментами, а проникають поміж них.

Одночасно поруч з процесами неохондрогенезу та неоангіогенезу відбувалася рання ремоделяція хрящової тканини. В зонах регенерації відмічалися хаотичні вогнища хондрокластичної резорбції молодого хрящової тканини з утворенням мікрокіст різних розмірів та форми, що спостерігалися в більшості полях зору досліджуваних препаратів (рис. 3.8).

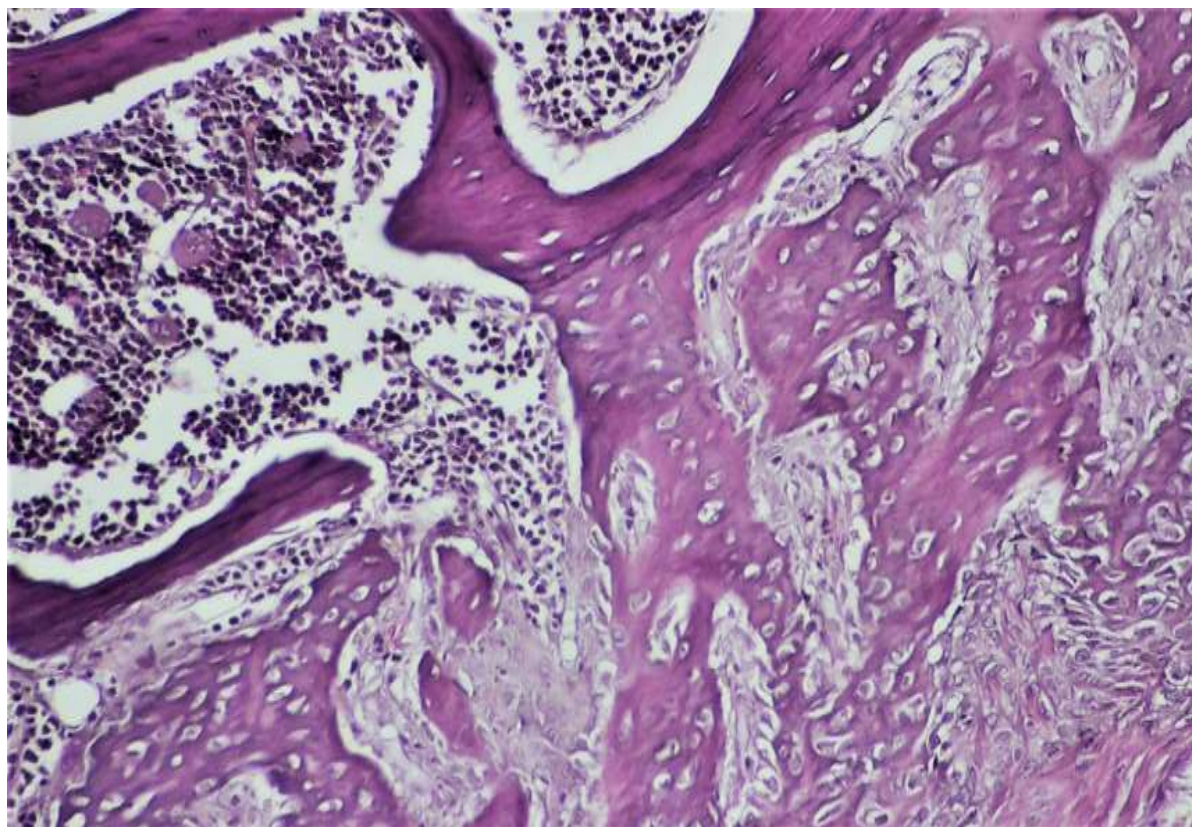


Рис. 3.8. Поруч з хондробластами та хондроцитами поява хондрокластів з вогнищевим руйнуванням молодого хрящової тканини та утворенням мікрокіст. Забарвлення гематоксилін-еозин. 36.х200.

На цей термін спостереження у молодій хрящовій тканині уже траплялись невеличкі скупчення хондрокластів, які рано ремоделивали хрящовий панус скорочували термін повноцінного відновлення дефекту тобто скорочували і термін повної регенеративної репарації. Паралельно у відновленому панусі виявлялись осередки неповної стратифікації шарів і зменшувалась кількість мітозів, що свідчить про завершення регенераційного процесу.

Таким чином, на 14 добу після отримання травматичного ушкодження хряща проксимального епіфізу великогомілкової кістки у щурів спостерігали повну організацію запальної гематоми та активний репаративний неохондрогенез з утворенням молодого волокнистого хрящу. Процеси репарації були хаотичними та супроводжувалися дистрофічними змінами молоді хрящової тканини.

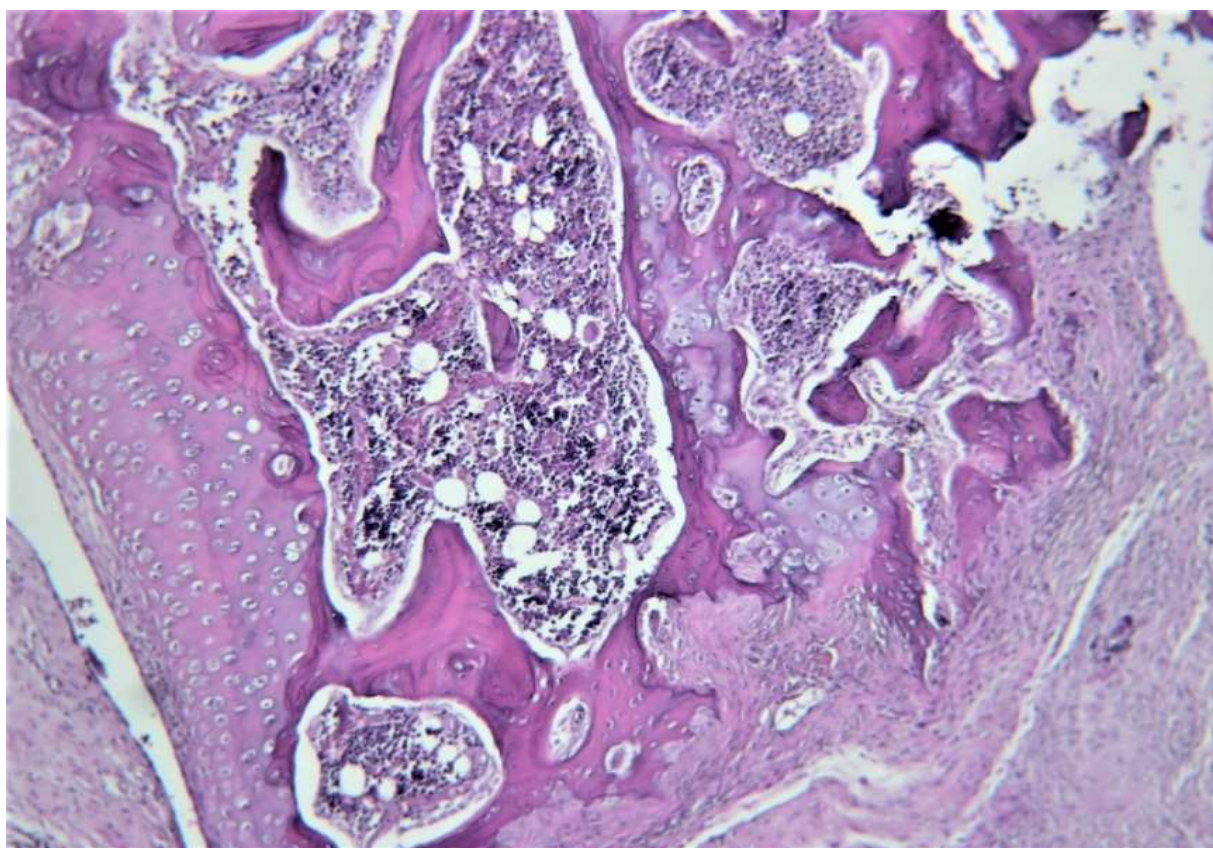


Рис. 3.9. Хаотична репарація хрящової тканини за рахунок фібро-ретикулярного кісткового мозку, ендо- та екхондрогенезу. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. x100.

На 28 добу від початку експерименту продовжувалося формування зрілого гіалінового хрящу епіфізу з волокнистого хрящу та хаотичних острівців неохондрогенезу (рис. 3.9). В базальних шарах хрящу відмічався досить кволий неоангіогенез, а в периферійних відділах активне ремоделювання хондробластами та хондрокластами хрящової тканини. Також відмічалось порушення стратифікації шарів гіалінового хрящу та надмірне відкладання матриксу (рис. 3.10).

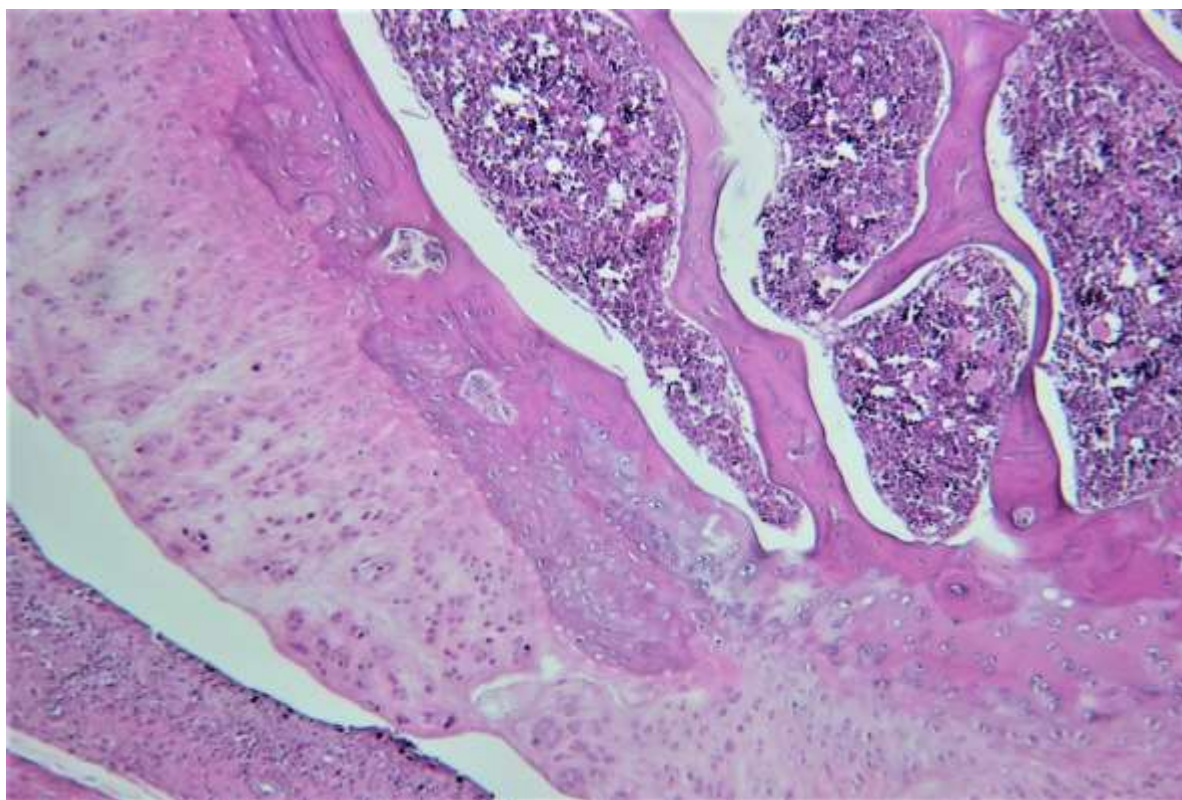


Рис. 3.10.Ремоделювання хондробластами та хондрокластами молодого хрящової тканини з ендосту та перихондрію. Зabarвлення гематоксилін-еозин. Зб. x100.

Таким чином, на 28-й день експерименту спостерігалось активне формування гіалінового хрящу, включаючи ремоделювання та організацію тканини, що характеризується активним неохондрогенезом та різноманітністю клітинних активностей.

В контролі через 28 діб від початку експерименту у більшості випадків визначались великі поля резорбції хрящової і кісткової тканини. Панус місцями

представлений волокнистим хрящем, а клітини гіалінового розміщувались некомпактно, не повністю стратифіковані в шари, нерівномірно визначалась конгруентність поверхні.

У всіх щурів експерименту був майже повністю відновлений хрящ проксимального епіфізу великогомілкової кістки. Однак, не зважаючи на тривалий час репарації, на периферії хрящу регенеративний процес тривав у вигляді ремодулятивних змін, а сама тканина гіалінового хрящу була дещо незрілою та недостатньо васкуляризованою.

3.2 Репаративна регенерація хряща при травматичному пошкодженні проксимального епіфізу великогомілкової кістки щурів з застосуванням мезенхімальних стовбурових клітин

Регенеративна медицина вимагає нових пошуків впливу стовбурових клітин на регенеративний процес різних органів і тканин при їх пошкодженні. В даному підрозділі пропонуються дані морфологічного дослідження тканин пошкодженого хряща в умовах застосування мезенхімальних стовбурових клітин вартонових драглів.

Так, при оглядовій мікроскопії зрізів декальцинованої тканини проксимальних епіфізів великогомілкової кістки щурів через 7 днів після експериментальної травми та внутрішньо-суглобового введення мезенхімальних стовбурових клітин вартонових драглів виявлялись мозаїчні зміни. У всіх піддослідних тварин на місці пошкодження переважали ознаки організації гематоми з формуванням фіброздохрящової тканини, в якій визначались численні кровоносні судини, переважно сформовані капіляри, іноді крупнішого калібру.

У щурів, яким внутрішньосуглобово вводили мезенхімальних стовбурових клітин, ранній ангиогенез спостерігався лише у однієї тварини і не мав поширеного характеру. Натомість у них виявлялись численні сформовані капіляри і переважав ранній хондрогенез.

Звертали увагу великі осередки синтезованого позаклітинного матриксу, який мав місцями безструктурний гомогенний вигляд, а місцями в ньому виявлялись волокнисті структури колагену та еластину, характерні для волокнистого хряща. На відміну від контрольних, у піддослідних тварин в цей термін спостереження в зонах синтезу позаклітинного матриксу виявлялись процеси раннього хондрогенезу, які полягали у наявності диференціації хондробластів і хондроцитів.

При мікроскопічному дослідженні зони ураження хряща проксимального епіфізу великогомілкової кістки щурів на 7 добу у всіх піддослідних тварин з використанням мезенхімальних стовбурових клітин відзначали високу мітотичну активність хондробластів, активну продукцію міжклітинного матриксу та формування вогнищ зрілих хондроцитів з формуванням хондрогенного панусу (рис. 3.11).

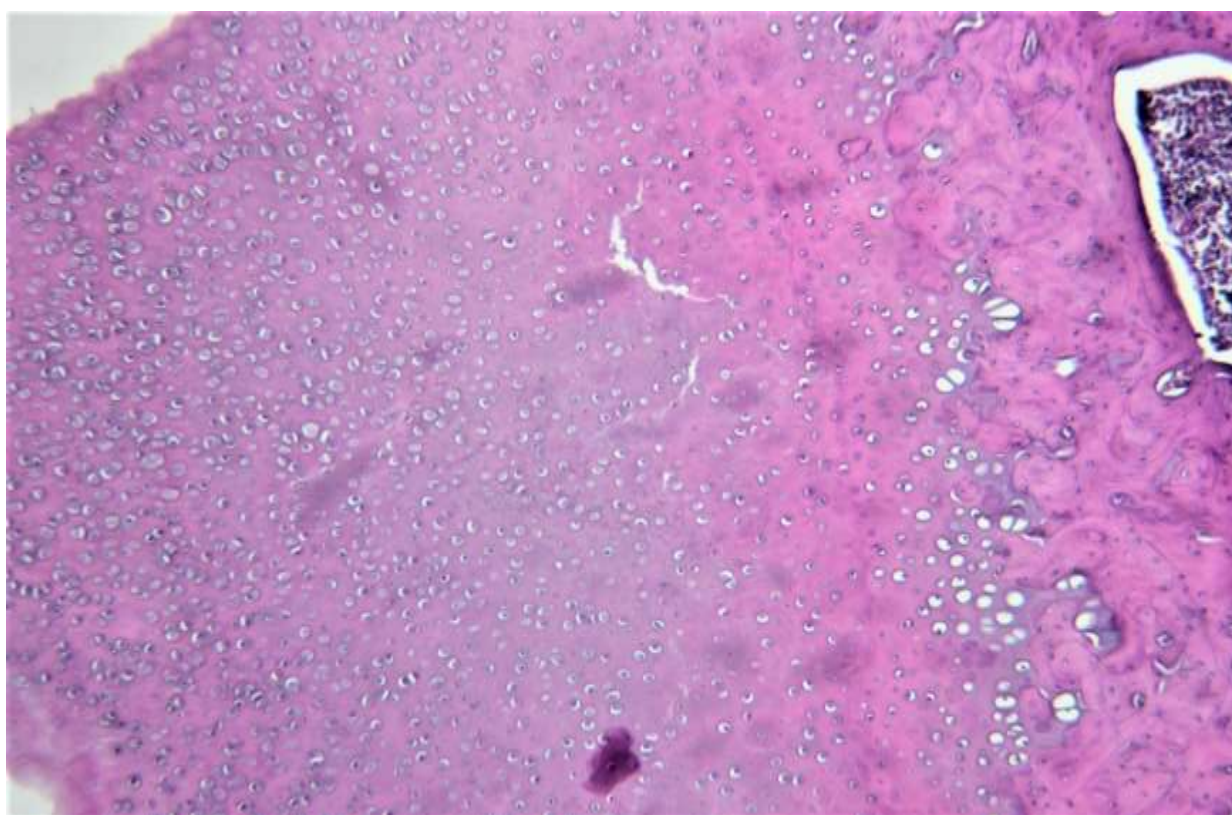


Рис. 3.11. Висока мітотична активність хондробластів та формуванням зрілих хондроцитів з формуванням хондрогенного панусу. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. x200.

Хондробласти і хондроцити поодинокі виявлялись і в фіброзно-хрящовій тканині, яка заміщувала гематому. В даному випадку така орієнтація зрілих хрящових клітин може бути результатом диференціації стовбурових клітин кісткового мозку, які присутні в крові, активно мігрують в різні органи і можуть бути заміниками клітин всіх мезенхімальних тканин, в тому числі і відмерлих хондроцитів. При застосуванні мезенхімальних стовбурових клітин вартонових драглів вони раніше ніж в контролі активізуються до поділу і диференціації. Диференціація мігруючих стовбурових клітин кісткового мозку в хондробласти і хондроцити у ранньому періоді регенеративної репарації в цілому скорочує термін відновлення ушкодженої тканини, тому що відбувається поживлення мітотичної активності і новоутворення зрілих хондроцитів. Хрящові клітини, як відомо, в репаративному процесі є лабільними і за рахунок різних джерел стовбурових клітин самовідновлюються в повному об'ємі не тільки в нормі, а і при пошкодженні.

У експериментальних тварин через 7 діб від початку експерименту з використанням мезенхімальних стовбурових клітин вартонових драглів підключаються і інші джерела хондрогенезу. Так спостерігається активна проліферація і диференціація стовбурових клітин окістя та перихондрію. Вони мають витягнуту фібробластоподібну форму і трансформуються не тільки в хондробласти і хондроцити, а і в ендотеліюцити, які формують кровоносні судини типу синусоїдів, що характерно для першого етапу ангіогенезу.

Джерелом хондрогенезу являються дрібні осередки неушкодженого старого хряща, клітини якого дистрофічно змінені, що підтверджується набряком цитоплазми, каріопікнозом, каріорексісом. По периферії таких осередків виявляється активний поділ хондроцитів і хондробластів із частковою заміною новоутвореної фіброзно-хрящевої тканини. Ці джерела хондрогенезу, іноді мають досить поширений характер, сприяють формуванню пануса, в якому новоутворенні хондроцити в фазах мітозу, однотипні, стратифікація шарів відсутня.

Через 7 днів від початку експерименту, досить поширеним був синтез волокнистого хряща. Вогнищево він формувався у вигляді невисокої товщини пануса. Формування волокнистого хряща спостерігалось і в лунках кісткового мозку, які знаходились поблизу пошкодження.

На ранніх етапах поруч з процесами активного неохондрогенезу відмічалася трансформація сформованого волокнистої хрящової тканини, що була сформована з періосту, в гіаліновий хрящ (рис. 3.12).

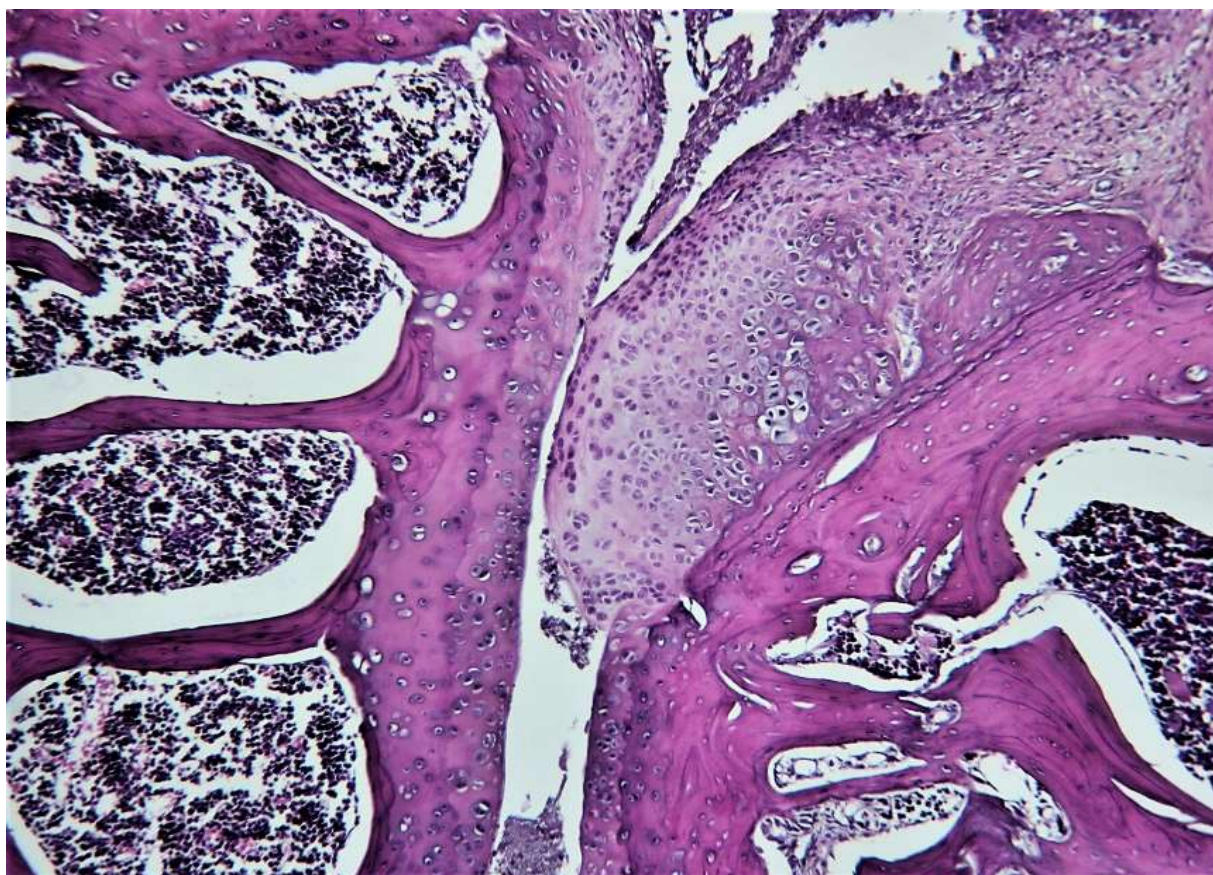


Рис. 3.12. Активне заміщення сформованого волокнистого хряща на гіаліновий. Зabarвлення гематоксилін-еозин. Зб. x100.

Молода хрящова тканина була добре васкуляризована, спостерігалось утворення молодих кровоносних судин у всіх шарах хрящу. В більшості досліджуваних полей зору препаратів виявлено нерівномірне кровонаповнення судин всіх типів і калібрів з незначною тенденцією до повнокров'я. До регенерації було залучено всі компоненти хрящової та кісткової тканин у вигляді

екзохондрального та ендохондрального неохондрогенезу (рис. 3.13).

Тобто, виявлено активну васкуляризацію молоді хрящової тканини, супроводжувану утворенням нових кровоносних судин. Однак спостерігалася нерівномірність кровопостачання, що вказує на динамічний процес регенерації, в якому беруть участь різноманітні клітинні компоненти, включаючи хрящову та кісткову тканини.



Рис. 3.13. Активний неоангіогенез в молоді хрящовій тканині. Активний ек- та ендохондральний неохондрогенез. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. x100.

Волокнистий хрящ в експерименті місцями заміщався гіаліновим, чого не було в контролі. Формування гіалінового хряща, який витісняв волокнистий, характеризувався формуванням нерівномірної товщини панусу, але в ньому клітини розміщувались не упорядковано хаотично, із ознаками порушення архітекτονіки, що підкреслює його незрілість.

Таким чином, через 7 діб від початку експерименту та введення щурам мезенхімальних стовбурових клітин спостерігалось активне відновлення хрящової тканини з формуванням зрілих хондроцитів, продукції міжклітинного матриксу та формування осередків гіалінового хряща. Стадія запальної гематоми вірогідно була значно раніше сьомої доби.

Через 14 діб від початку експерименту із використанням мезенхімальних стовбурових клітин вартонових драглів, у всіх піддослідних щурів, визначається досить помітна позитивна динаміка регенеративного процесу на місці ушкодженого проксимального епіфізу великогомілкової кістки щурів. По-перше, звертає увагу активне заміщення волокнистого хряща гіаліновим з формуванням пануса. В цей термін спостерігається особливо виражений поділ хондробластів і хондроцитів, що підтверджується множинними мітозами в різних фазах, в тому числі багато і асиметричних. Асиметричні мітози свідчать про відновлення не тільки спеціалізованих клітин – хондроцитів, а і стовбурових клітин резерву, що знаходяться в «нішах».

На відміну від попереднього терміну спостереження джерела стовбурових клітин в хондрогенезі не так чітко означені. Основним джерелом хондрогенезу, є поділ зрілих високо диференційних хондроцитів і хондробластів, внаслідок чого утворюються великі ділянки зрілої хрящової тканини, які побудовані із одного типу компактно-розміщених клітин, не мають ознак стратифікації шарів і чіткого обмеження, що підкреслює не повну зрілість новоутвореної хрящової тканини.

Має місце і активний ангиогенез, про що свідчать сформовані багаточисельні кровоносні судини (капіляри, вени, артерії) особливо на межі між хрящовою та кістковою тканиною, а також у фіброзно-хрящовій тканині; осередки якої ще траплялись. Звертає увагу, що сформовані місцями панус і гіаліновий, і волокнистий мають нерівномірну товщину, проникають до кісткового мозку, який іноді заміщувався ніжними волокнистими структурами. Рідко траплялись дрібні вогнища вторинного пошкодження поверхні пануса з дефектом, навколо якого спостерігалась запальна інфільтрація, що свідчить про недосконалість

конгруентності його поверхні. Трапляються великі ділянки хрящової тканини, які не межують з кістковими фрагментами, а проникають поміж них.

Через 14 днів від початку експерименту у всіх піддослідних щурів спостерігалася активна репаративна трансформація волокнистого хряща у гіаліновий. Відбувалася активна продукція міжклітинного хрящового матриксу, відновлення стратифікації клітин хряща, резорбція колагенових волокон та васкуляризація базального шару хрящової тканини з формуванням зрілих судин капілярного, артеріального та венозного типів (рис. 3.14, 3.15 та 3.16).

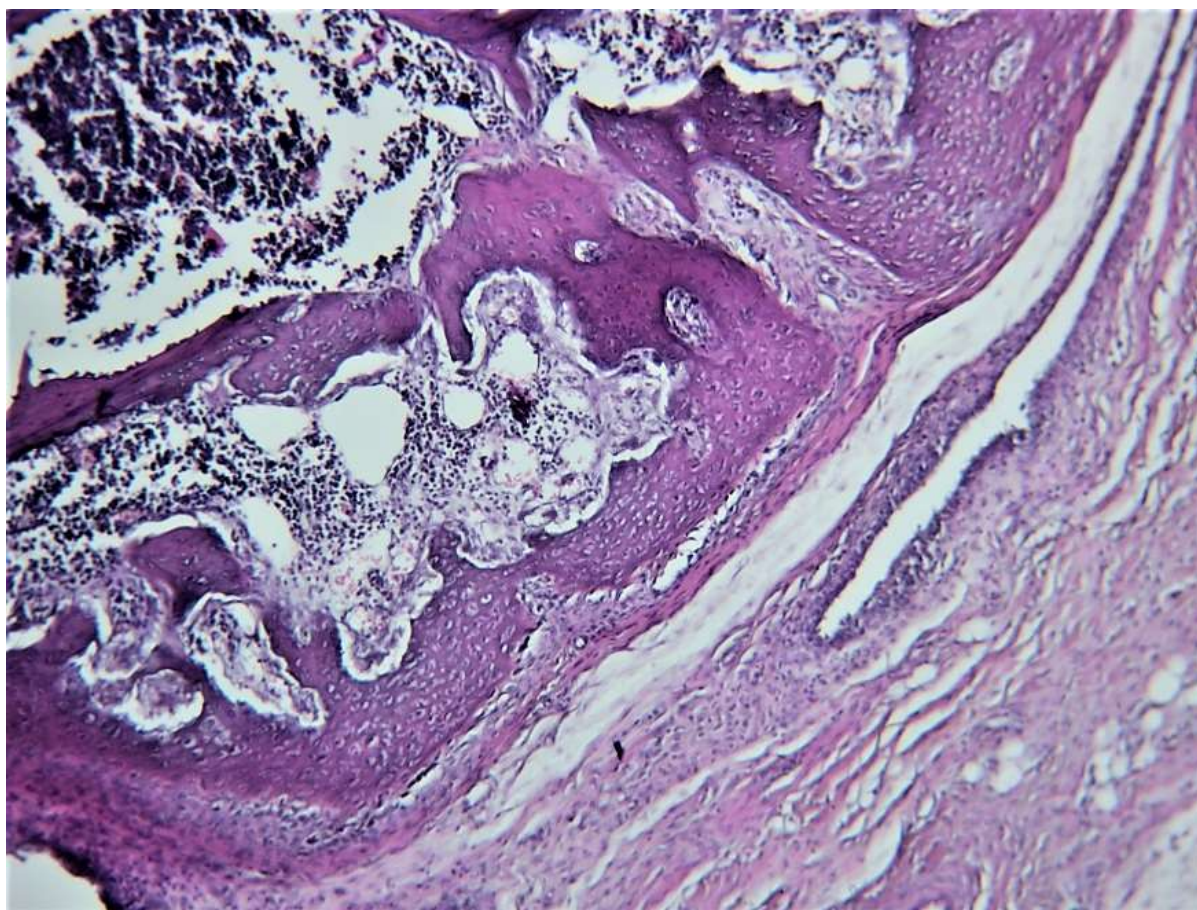


Рис. 3.14. Трансформація волокнистого хряща у гіаліновий. Зabarвлення гематоксилін-еозин. Зб. x100.

Стратифікація шарів гіалінового хрящу включала в себе чітку диференціацію поверхневого шару, що мав гладку поверхню і складається з компактних колагенових волокон і хондроцитів, що відділяються від базальної

мембрани, проміжний шар, що містить хондроцити, які розташовані у групах, і глибокий шар, який містить найбільше кількість хондроцитів і має більше еластичних волокон, ніж поверхневий шар.

Тобто, у період 14 діб від початку дослідження спостерігалася інтенсивна перебудова хрящової тканини від волокнистого до гіалінового типу. Цей процес супроводжувався активною синтезом міжклітинного матриксу, відновленням стратифікації клітин хряща та резорбцією колагенових волокон.

Базальний шар хрящової тканини став об'єктом інтенсивної васкуляризації, що сприяло формуванню зрілих судин різних типів. Стратифікація шарів гіалінового хрящу була детально відновлена, з виділенням поверхневого, проміжного та глибокого шарів з характерними особливостями структури та розташуванням клітин.

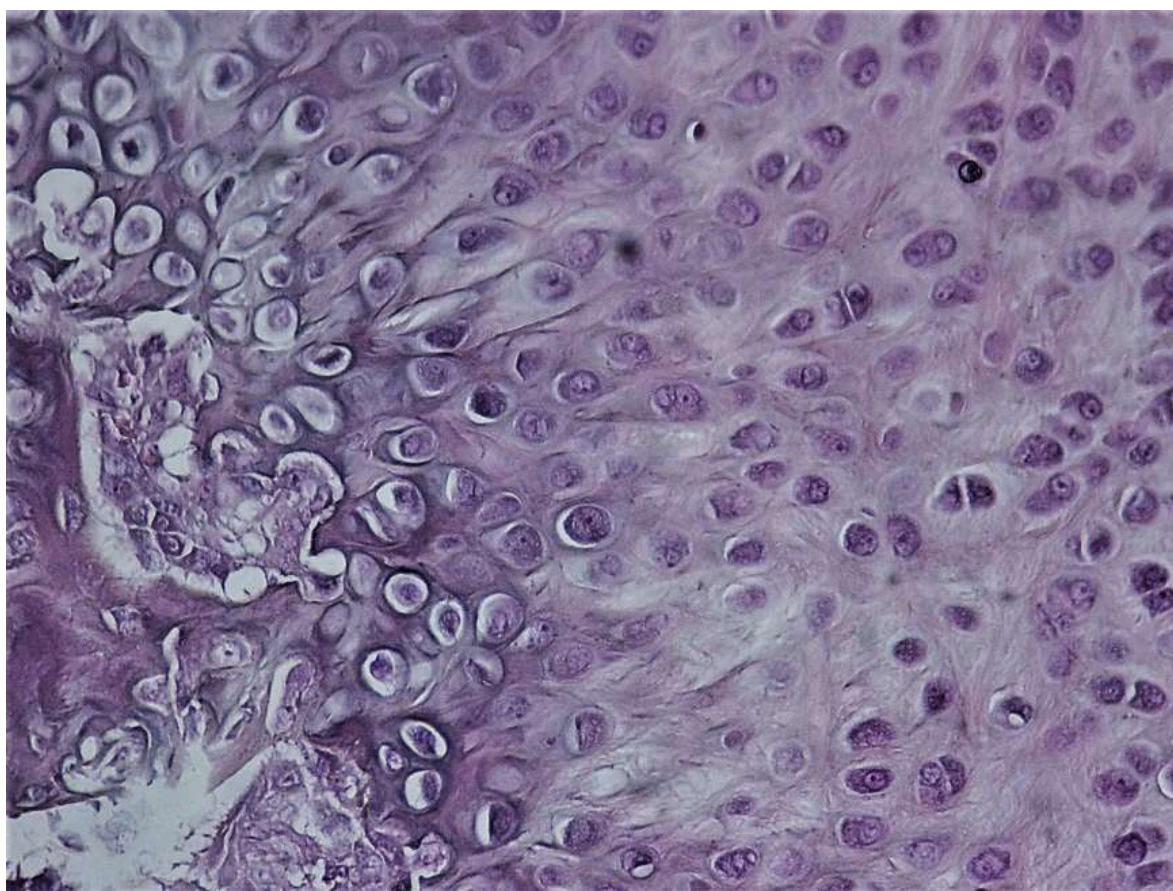


Рис. 3.15. Відновлення стратифікації шарів гіалінового хрящу. Активний неоангіогенез. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. х400.

На цей термін спостереження у молодій хрящовій тканині уже траплялись невеличкі скупчення хондрокластів, які рано ремоделивали хрящовий панус скорочували термін повноцінного відновлення дефекту тобто скорочували і термін повної регенеративної репарації. Паралельно у відновленому панусі виявлялись осередки неповної стратифікації шарів і зменшувалась кількість мітозів, що свідчить про завершення регенераційного процесу.

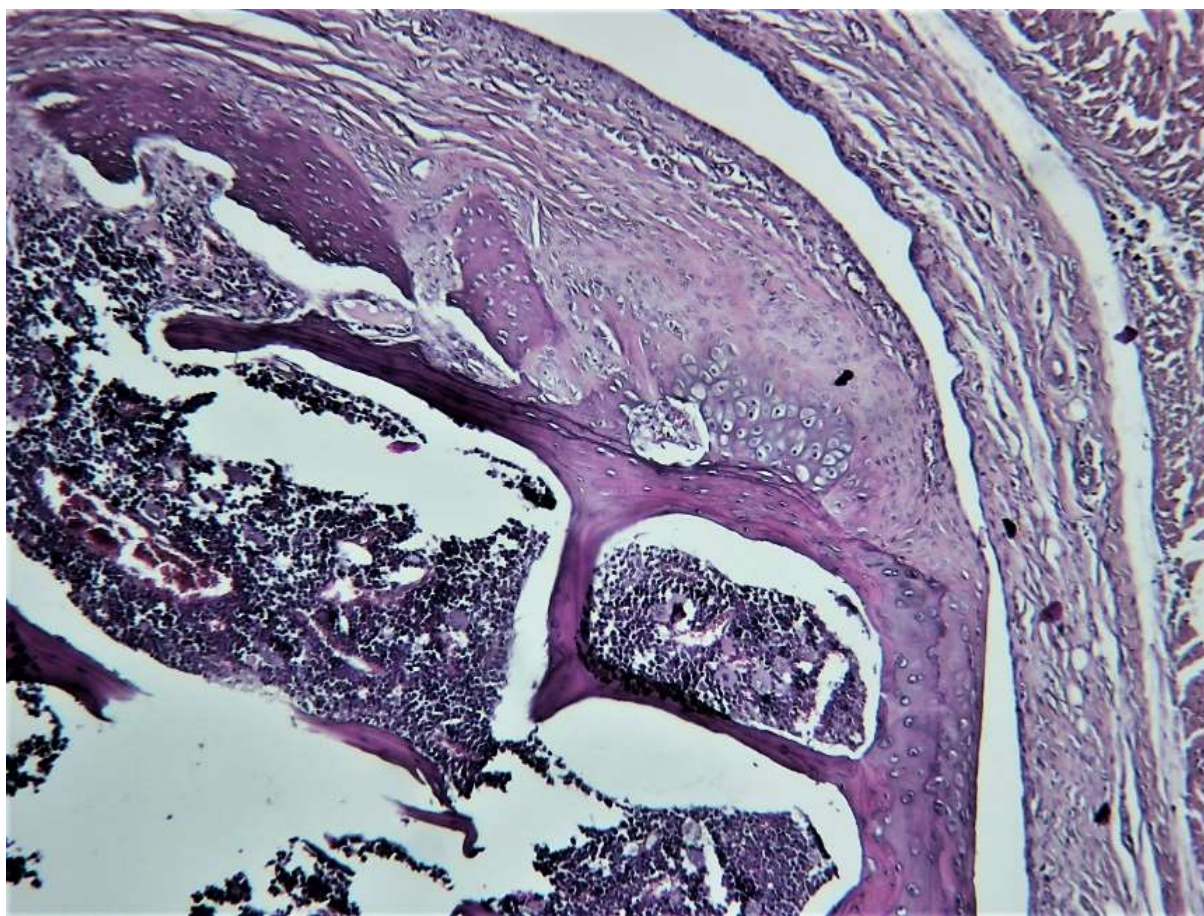


Рис. 3.16. Ремоделювання сформованої хрящової тканини. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. x100.

Поруч з активними процесами репаративного хондрогенезу, хондрокласти в верхніх шарах хрящової тканини руйнували хондрогенний панус, створюючи конгруентну хрящову поверхню епіфізу великогомілкової кістки (рис. 3.17).

Хондрокласти є тим типом клітин, які беруть участь у руйнуванні та розчиненні міжклітинної матриці гіалінового хряща під час процесу

ремоделювання кістково-хрящових структур. Дані клітини на зрізах мали численні ядра та містили у собі великі вакуолі.

Тобто, на даному етапі спостерігалася активна участь хондрокластів у руйнуванні та розчиненні міжклітинної матриці гіалінового хряща, що сприяло формуванню конгруентної хрящової поверхні епіфізу. Це призвело до скорочення терміну повного відновлення дефекту та завершення регенераційного процесу. Одночасно спостерігалися ознаки неповної стратифікації шарів у відновленому панусі та зменшення кількості мітозів, що свідчило про завершення ремоделювання хрящової тканини.

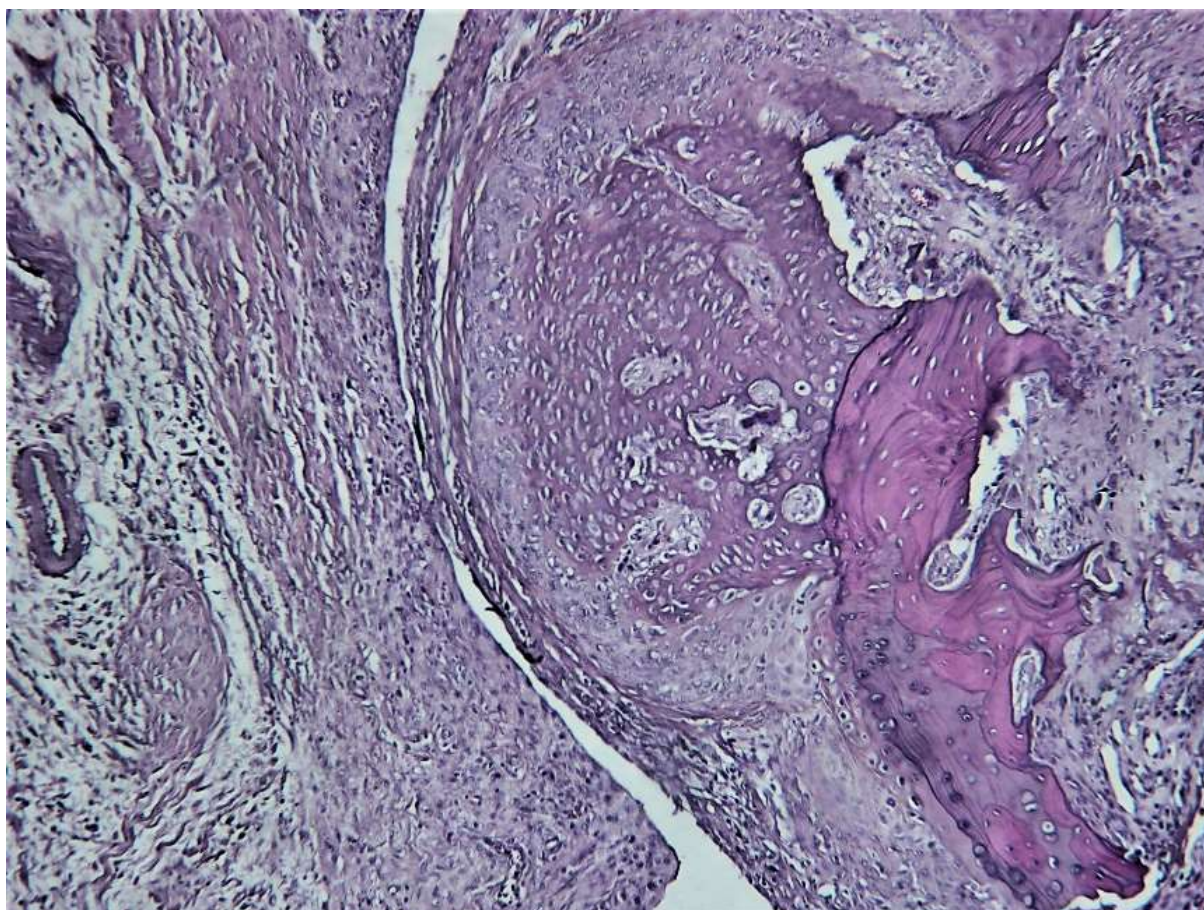


Рис. 3.17. Периферійний крайовий неохондрогенез та остеогенез. Ремоделювання хондрогенного панусу. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. x100.

Таким чином, через 14 діб від початку експерименту та введення щурам мезенхімальних стовбурових клітин спостерігалось майже повне відновлення гістологічної будови епіфізарного хряща щурів та активно лізувався надлишковий хондрогенний панус, що був утворений на цьому добу експерименту.

На завершальному терміні мікроскопічного дослідження хондрогенезу пошкодженого хряща епіфіза великогомілкової кістки в експерименті з використанням мезенхімальних стовбурових клітин вартонових драглів пуповини, тобто через 28 діб, виявляється практично повне відновлення архітектоніки гіалінового хряща у поверхні епіфіза. Вторинних пошкоджень не виявляється. Хрящова поверхня епіфіза в основному конгруентна. Панус представлений гіаліновим хрящем з чітко означеною стратифікацією шарів. На межі з кістковою тканиною виявляється достатня, властива нормі, кількість сформованих кровоносних судин. Рідко виявляються заглиблені в кісткову тканину фрагменти волокнистого хряща, а також дрібні вогнища резорбції хрящової і кісткової тканини остеокластами, які локалізувались глибоко під панусом. Звертає увагу значне пригнічення мітотичної активності хондроцитів, що підтверджується значним зменшенням кількості хондроцитів в стані поділу. Характерними ознаками позитивної динаміки хондрогенезу на цей термін спостереження були ознаки ремоделювання хрящової тканини з відновленням стратифікації шарів та конгруентності поверхні пануса.

На 28 добу від початку експерименту у всіх щурів гістологічна будова епіфізу великогомілкової кістки була в варіаціях норми, а саме чітка й задовільна стратифікація всіх шарів хондроцитів гіалінового хряща, достатня продукція хрящового міжклітинного матриксу та створена повністю конгруентна суглобова поверхня (рис. 3.18 та 3.19).

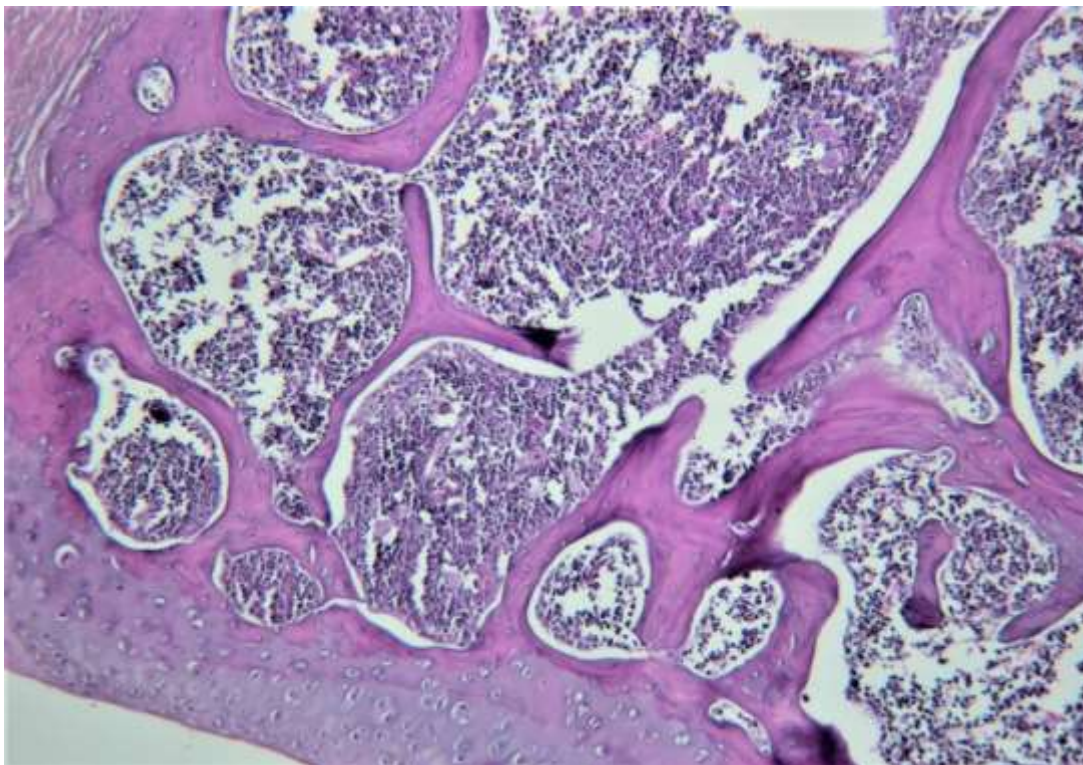


Рис. 3.18. Повністю сформований гіаліновий хрящ. Зabarвлення гематоксилін-еозин. Зб. х100.

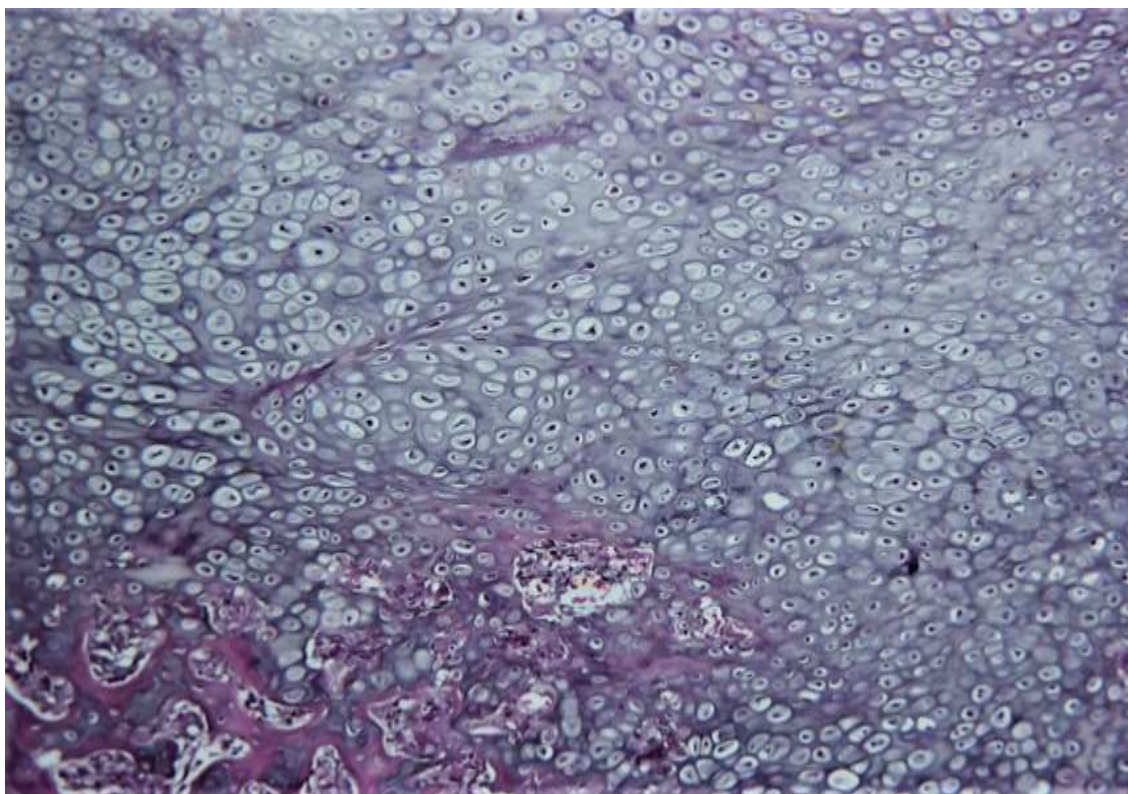


Рис. 3.19. Активна васкуляризація епіфізарного хряща великогомілкової кістки. Зabarвлення гематоксилін-еозин. Зб. х100.

Також, відмічалось продовження васкуляризації базальних шарів хрящової тканини. Судини, що спостерігалися в більшості полей зору мали нерівномірне кровонаповнення з тенденцією до повнокров'я, з явищами одиночного стазу еритроцитів в поодиноких судинах. Поліморфноядерних клітин, представників білої крові чи тромботичних утворень в просвітах судин не спостерігалося. Поряд з цим спостерігалося остаточне формування трьох типових шарів характерних для гіалінового хряща, що свідчить про завершення відновлювального процесу (рис. 3.20).

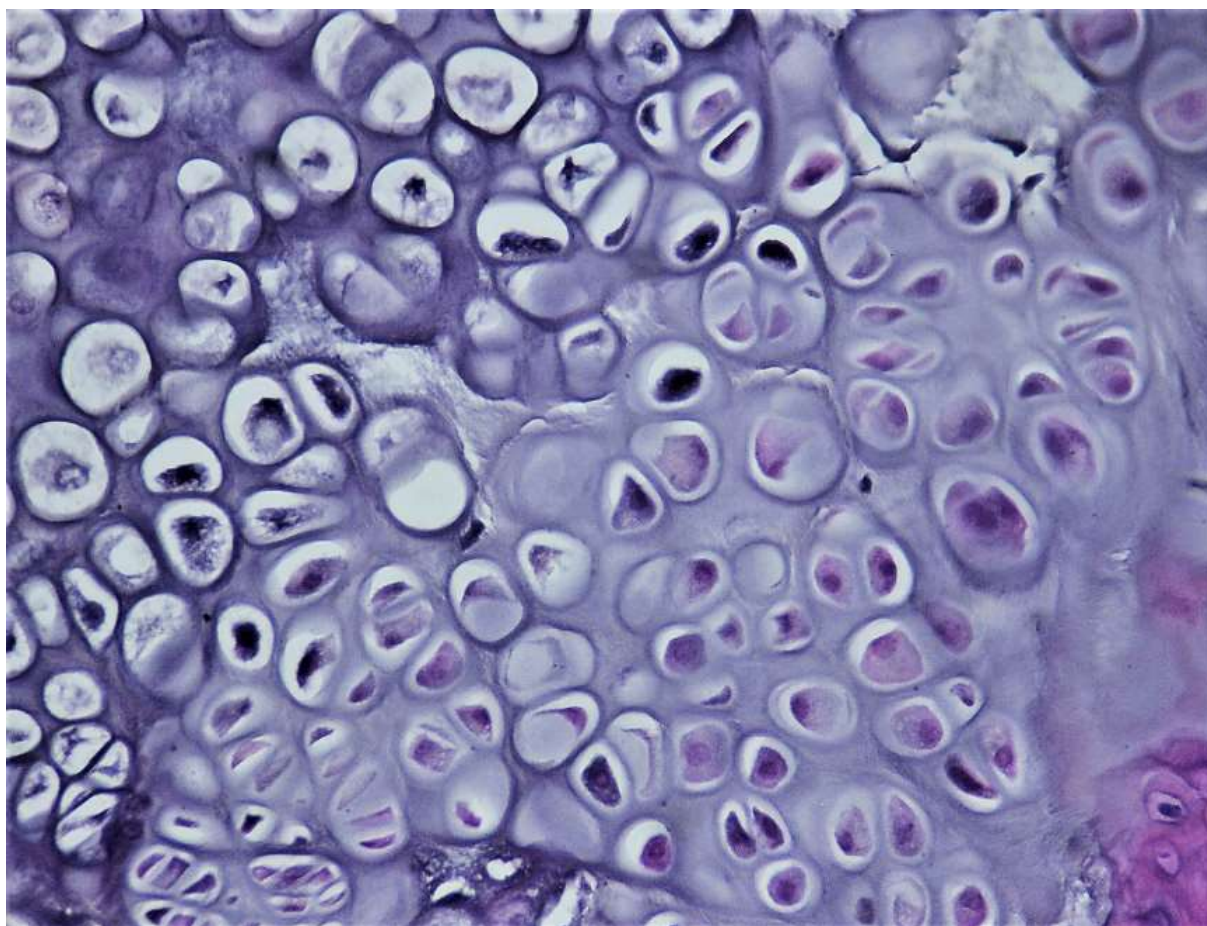


Рис. 3.20. Добре сформована та стратифікована тканина гіалінового хряща. Зрілі хондроцити та міжклітинний матрикс. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. x400.

В даному експерименті застосування мезенхімальних стовбурових клітин сприяло більш ефективному проходженню процесів репаративного

остеохондрогенезу. Процеси репарації з використанням мезенхімальних стовбурових клітин відбувалися швидше на 1.5-2 тижні порівняно з контрольною групою, де остеогенез мав хаотичний характер. У контрольній групі спостерігалися дистрофічні зміни хондроцитів та хондробластів, а також надмірна рання продукція осифікуючого матриксу. Крім того, у контрольній групі відзначалася активація остеокластів навіть до початку формування повноцінної кісткової тканини.

Результати досліджень, які представлені у даному розділі дисертації, відображені в 1 статті у фаховому науковому журналі України [73], яка відноситься до міжнародної наукометричної бази Web of Science.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ГОНАРТРОЗОМ II-III СТАДІЇ
ОСНОВНОЇ ТА КОНТРОЛЬНОЇ ГРУП, ЯКІ ОТРИМАЛИ ЛІКУВАННЯ ЗА
РОЗРОБЛЕНОЮ ТА КЛАСИЧНОЮ МЕТОДИКАМИ

4.1 Оцінка результатів лікування пацієнтів основної групи, яких лікували локальним введенням стовбурових клітин вартонових драглів пупкового канатика

Клінічні результати лікування оцінювали за шкалою Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score на 3, 6 та 12 місяці після лікування представлені в таблиці 4.1.

Таблиця. 4.1

Параметри досліджуваної групи згідно шкал KOOS через 3, 6, 12 місяців
спостереження

Термін спостереження, міс	Шкала KOOS	Кількість спостережуваних	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Стд. відхилення	Стд. похибка
1	2	3	4	5	6	7	8	9
3 міс	Біль	30	81,53	83,0	62,0	98,0	10,56	1,93
	Симптоми		78,37	78,0	65,0	95,0	7,66	1,30
	Функція та повсякденне життя		79,27	77,0	65,0	95,0	7,77	1,42
	Спорт та активний відпочинок		69,60	68,0	56,0	88,0	8,56	1,56
	Якість життя		78,43	77,0	68,0	92,0	6,93	1,26

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
6 міс	Біль	28	80,32	82,5	62,0	94,0	10,09	1,91
	Симптоми		77,75	78,0	60,0	92,0	8,25	1,56
	Функція та повсякденне життя		80,32	81,0	65,0	92,0	6,47	1,22
	Спорт та активний відпочинок		67,54	65,0	58,0	85,0	7,62	1,44
	Якість життя		80,75	80,0	70,0	92,0	6,27	1,18
12 міс	Біль	14	80,86	81,0	68,0	92,0	6,63	1,77
	Симптоми		80,14	81,0	68,0	90,0	7,2	1,92
	Функція та повсякденне життя		81,0	82,0	70,0	90,0	6,55	1,75
	Спорт та активний відпочинок		66,86	67,5	58,0	75,0	5,83	1,56
	Якість життя		78,93	78,0	70,0	90,0	6,94	1,86

Через 6 місяців після лікування у обстежених пацієнтів було отримано наступні узагальнені показники (за основу взято під шкалу болю):

- відмінний (понад 90 балів) – у 7 (25,0 %) пацієнта;
- добрий (70–89 балів) – у 15 (53,57%);
- задовільний (50–69 бали) – у 6 (21,43%);
- незадовільний (менше 50 балів) – відсутні.

Двоє пацієнтів на шостому місяці не надали відповідь на анкетування, через 1 рік після уведення мезенхімальних стовбурових клітин отримано результати анкет у 14 осіб.

Перш за все, усі отримані значення шкал знаходилися мінімально в межах задовільних/добрих, відповідно попередньо декларованим позначенням.

Середні значення по шкалі болю: на 3 місяці лікування – $(81,53 \pm 10,56)$ бали, на 6 місяці лікування – $(80,32 \pm 10,09)$ бали, на 12 місяці лікування – $(80,86 \pm 6,63)$ бали (рис. 4.1).

Біль, як основний суб'єктивний параметр, є важливим критерієм також з позиції досліджуваних. Динаміка шкали болю KOOS практично відсутня ($p=0,5$) протягом 3 часових піків спостереження, що вказує на стабільний вплив запропонованого методу лікування протягом року (рис. 4.1).

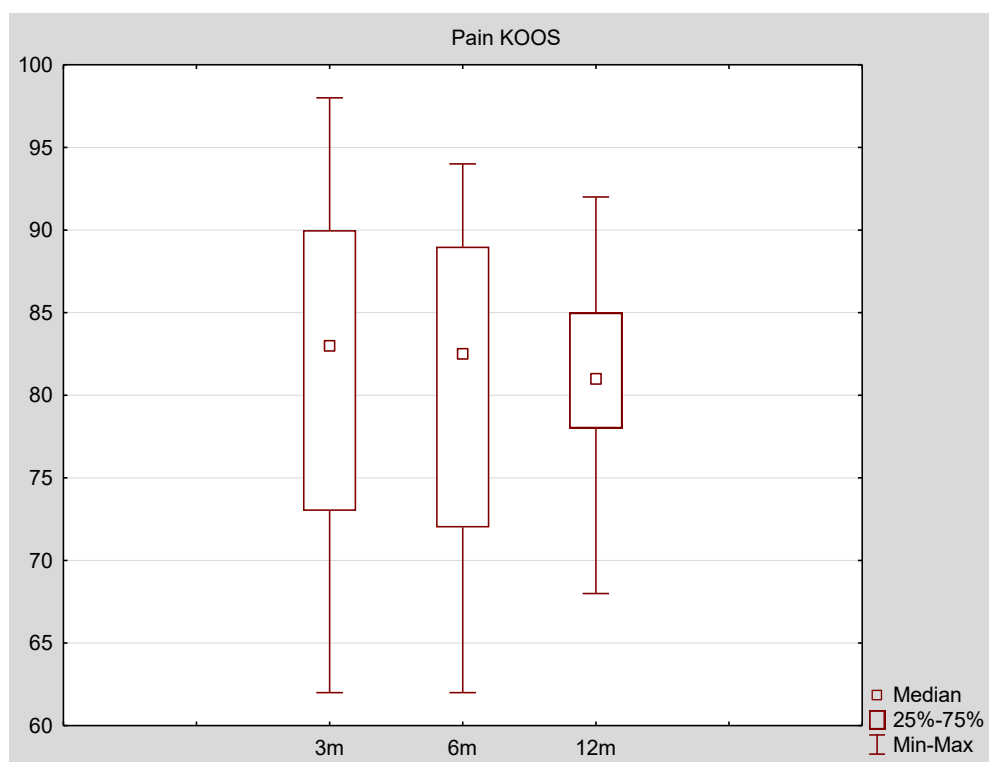


Рис. 4.1. Аналіз показників шкали болю KOOS через 3-6-12 міс після лікування в основній групі.

Середні значення по шкалі симптомів: на 3 місяці лікування – $(78,37 \pm 7,66)$

бали, на 6 місяці лікування – $(77,75 \pm 8,25)$ бали, на 12 місяці лікування – $(80,14 \pm 7,20)$ (рис. 4.2).

Візуальна стабільність по шкалі симптомів також підтверджується статистичним підрахунком ($p=0,47$). Спостерігається незначна візуальна тенденція до збільшення загального балу, що вимагає подальших досліджень зі збільшенням досліджуваної вибірки та з подовженими термінами спостереження (рис. 4.2). Загальне наростання клінічно значущого ефекту з боку симптомів, особливо зменшення набряку, може вказувати саме на прямий вплив стовбурових клітин на певні патогенетичні ланки в процесі дегенерації хрящової тканини та залучення до процесу синовіальної оболонки.

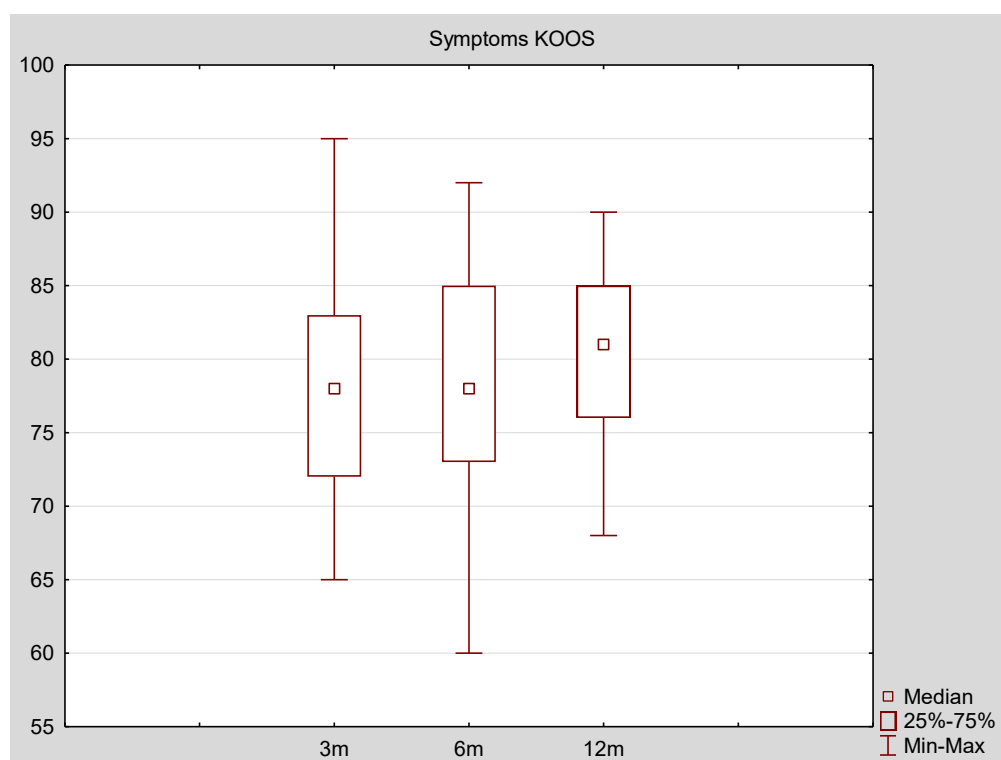


Рис. 4.2. Аналіз показників шкали симптомів KOOS через 3-6-12 міс після лікування в основній групі.

Середні значення по шкалі функції та повсякденного життя: на 3 місяці лікування – $(79,27 \pm 7,77)$ бали, на 6 місяці лікування – $(80,32 \pm 6,47)$ бали, на 12 місяці лікування – $(81,0 \pm 6,55)$ бали (рис. 4.3).

Аналогічний стабільний ефект виявляється за шкалою функції та повсякденної діяльності ($p=0,67$) з візуальною тенденцією до покращення протягом року (рис. 4.3). Найчастіша кореляція даної шкали спостерігається з шкалою симптомів. Питання збірника KOOS в даному розділі найчастіше відображають відсутність або мінімальні прояви випітного процесу, при якому полегшується максимальне згинання суглобу, що і дозволяє вільно рухатися при звичній активності людини протягом дня.

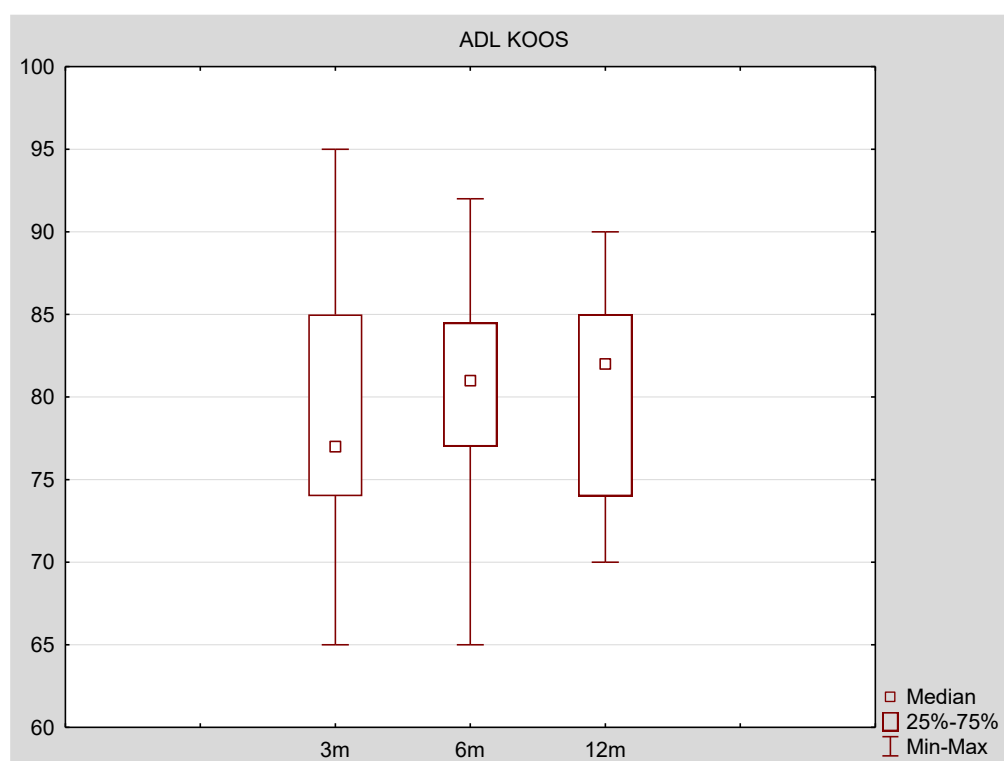


Рис. 4.3. Аналіз показників шкали функції та повсякденного життя KOOS через 3-6-12 міс після лікування в основній групі.

Середні значення по шкалі спорту та активного відпочинку: на 3 місяці лікування – $(69,60 \pm 8,56)$ бали, на 6 місяці лікування – $(67,54 \pm 7,62)$ бали, на 12 місяці лікування – $(66,86 \pm 5,83)$ бали (рис. 4.4).

Показники шкали спорту та активного відпочинку прогнозовано мали нижчі значення. Аналіз даних показав найкращий результат в 3 міс, статистично важливе тимчасове зниження показників у 6 міс з подальшою тенденцією до

зростання через 12 міс після лікування ($p=0,04$) (рис. 4.4). Кореляційна тенденція до покращення саме на другому півріччі має вкрай важливе значення як з погляду патогенезу захворювання, так і з погляду можливості залучення суглоба до активної фізичної реабілітації.

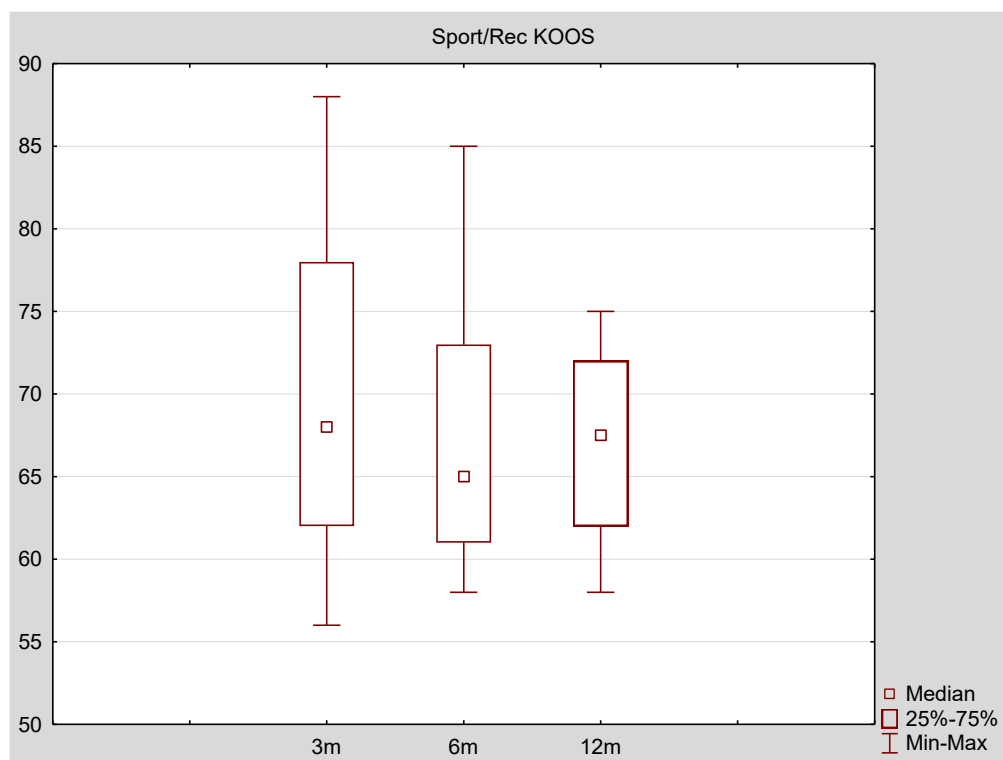


Рис. 4.4. Аналіз показників шкали спорту та активного відпочинку KOOS через 3-6-12 міс після лікування в основній групі.

Середні значення по шкалі якості життя: на 3 місяці лікування – $(78,43 \pm 6,93)$ бали, на 6 місяці лікування – $(67,54 \pm 7,62)$ бали, на 12 місяці лікування – $(78,93 \pm 6,94)$ бали (рис. 4.5).

Показники якості життя залишалися на практично постійному рівні ($p=0,55$) протягом усього періоду спостереження з тенденцією до покращення в середині циклу спостереження (рис. 4.5). І хоча дана підшкала не демонструє повноцінний наслідок застосованого методу лікування, ймовірна кореляція показників по часових рамках з попередньо розглянутими шкалами болю та симптомів створює підґрунтя для узагальнюючої суб'єктивної оцінки пацієнтів

їхнього стану.

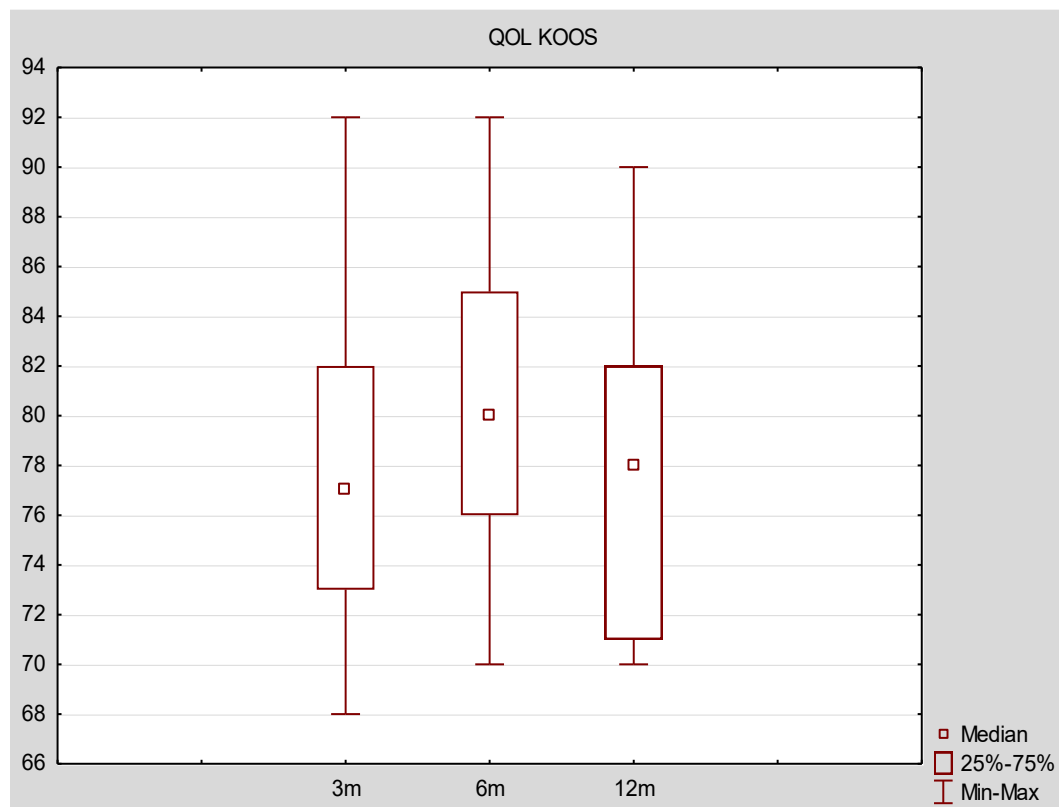


Рис. 4.5. Аналіз показників шкали якості життя KOOS через 3-6-12 міс після лікування в основній групі.

Узагальнюючи отримані дані, варто відмітити, що суб'єктивна шкальна оцінка демонструє стабільно добрі результати лікування в усі терміни спостереження при повній відсутності негативних ефектів, побічних дій та ускладнень. Зображені тенденції до того чи іншого зміщення показників не були статистично значимими, а тому важко трактуються з позиції доказовості. Дане явище також може бути пов'язане з поступовою втратою кількості респондентів протягом часу, і хоча, чутливість статистичного аналізу також може падати, загальний стабільний ефект протягом року лікування переважає згідно усіх спостережуваних критеріїв та шкал.

4.2 Оцінка результатів лікування пацієнтів контрольної групи, яких лікували комбінованим класичним методом з локальним введенням гіалуронової кислоти та фізіотерапевтичною підтримкою

Через 6 місяців після лікування у обстежених пацієнтів було отримано наступні узагальнені показники (за основу взято під шкалу болю):

- відмінний (понад 90 балів) – у 1 (3,45 %) пацієнта;
- добрий (70–89 балів) – у 16 (55,17%);
- задовільний (50–69 бали) – у 12 (41,38%);
- незадовільний (менше 50 балів) – відсутні.

Троє пацієнтів на шостому місяці не надали відповідь на анкетування, через 1 рік після введення гіалуронової кислоти отримано результати анкет у 17 осіб. Загальні результати спостереження наведені у таблиці 4.2.

Таблиця. 4.2

Показники контрольної групи згідно шкал KOOS через 3, 6, 12 місяців спостереження

Термін спостереження, міс	Шкала KOOS	Кількість спостережуваних	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Стд. відхилення	Стд. похибка
1	2	3	4	5	6	7	8	9
3 міс	Біль	32	73,47	72,5	60,0	92,0	8,91	1,58
	Симптоми		70,41	70,0	56,0	90,0	8,32	1,47
	Функція та повсякденне життя		73,19	72,0	60,0	94,0	9,23	1,63
	Спорт та активний відпочинок		62,10	60,0	55,0	78,0	5,62	0,99

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Якість життя		74,84	74,5	62,0	88,0	6,64	1,17
6 міс	Біль	29	71,55	70,0	60,0	90,0	8,07	1,5
	Симптоми		68,0	68,0	58,0	80,0	6,05	1,12
	Функція та повсякденне життя		71,52	70,0	60,0	90,0	7,27	1,35
	Спорт та активний відпочинок		63,0	62,0	58,0	78,0	5,07	0,94
	Якість життя		73,21	72,0	65,0	85,0	5,33	1,0
12 міс	Біль	17	70,18	68,0	60,0	85,0	7,37	1,77
	Симптоми		66,41	64,0	54,0	78,0	6,94	1,68
	Функція та повсякденне життя		70,59	72,0	60,0	88,0	7,31	1,77
	Спорт та активний відпочинок		61,18	60,0	56,0	72,0	4,69	1,14
	Якість життя		70,06	71,0	60,0	78,0	6,24	1,51

Середні значення по шкалі болю: на 3 місяці лікування – $(73,47 \pm 8,91)$ бали, на 6 місяці лікування – $(71,55 \pm 8,07)$ бали, на 12 місяці лікування – $(70,18 \pm 7,37)$ бали (рис. 4.6).

Як один із основних показників серед усіх можливих шкал та критеріїв,

біль в даній когорті хворих після використання лікування гіалуроновою кислотою залишався фактично на стабільному рівні увесь період спостереження згідно критерію Фрідмана ($p=0,19$). По візуальній складовій болю, як видно з блокової схеми, протягом року спостерігається певна тенденція до послаблення ефекту лікування.

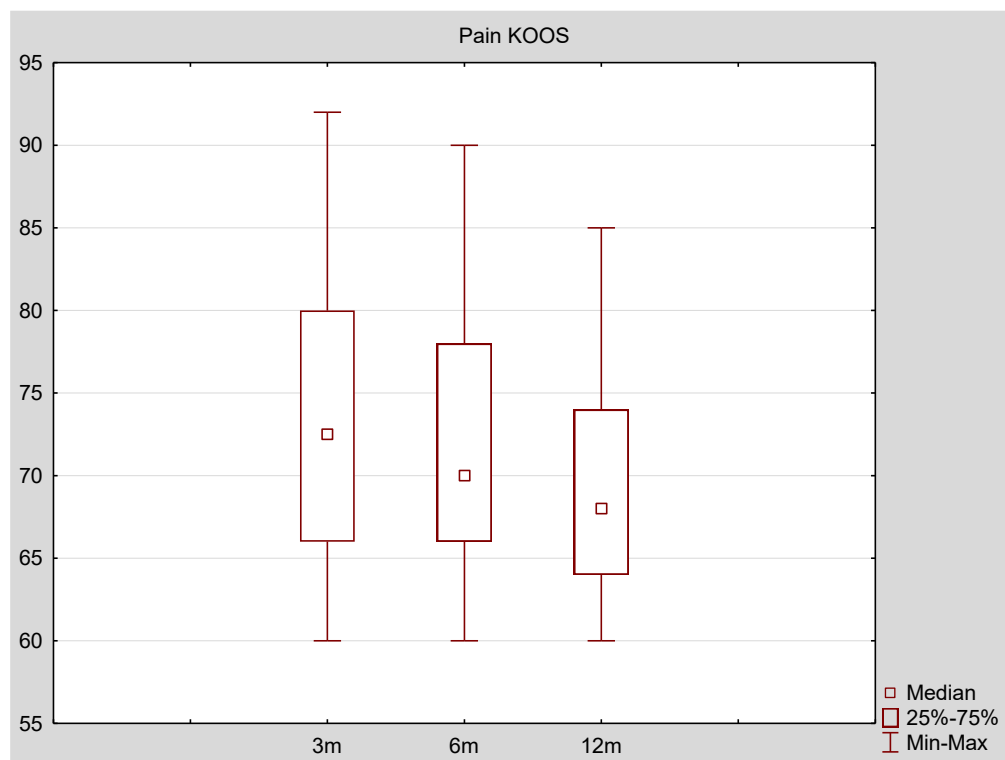


Рис. 4.6. Аналіз показників шкали болю KOOS через 3-6-12 міс після лікування в контрольній групі.

Середні значення по шкалі симптомів: на 3 місяці лікування – $(70,41 \pm 8,32)$ бали, на 6 місяці лікування – $(68,0 \pm 6,05)$ бали, на 12 місяці лікування – $(66,41 \pm 6,94)$ (рис. 4.7).

Як видно зі схеми, стабільний ефект застосованого класичного методу лікування спостерігається протягом перших точок спостереження в 3 та 6 міс з подальшим відновленням клінічної симптоматики, що відображається зниженням загального балу шкали симптомів ($p=0,01$).

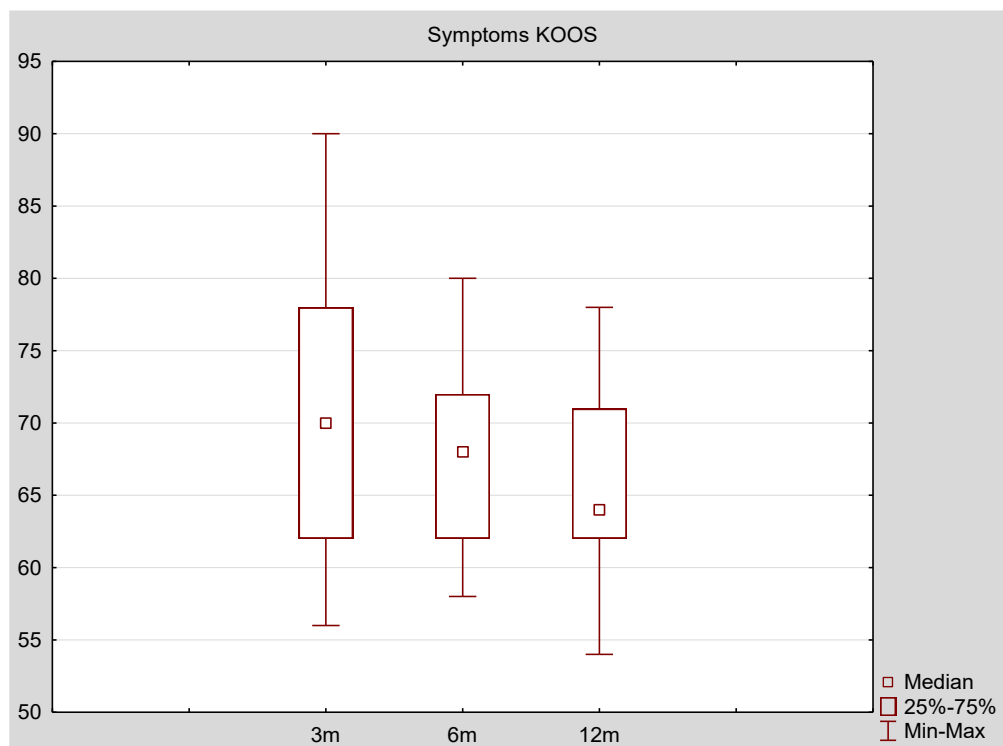


Рис. 4.7. Аналіз показників шкали симптомів KOOS через 3-6-12 міс після лікування в контрольній групі.

Середні значення по шкалі функції та повсякденного життя: на 3 місяці лікування – $(73,19 \pm 9,23)$ бали, на 6 місяці лікування – $(71,52 \pm 7,27)$ бали, на 12 місяці лікування – $(70,59 \pm 7,31)$ бали (рис. 4.8).

Даний комплекс суб'єктивних критеріїв демонструє статистичну стабільність протягом 12 міс від початку лікування ($p=0,47$) з можливою незначною тенденцією до погіршення на другому півріччі.

Таким чином, середні значення показників функціонального стану та якості життя за шкалою оцінювання на різних етапах лікування вказують на стабільність результатів протягом року. Індикатори підтверджують високу статистичну достовірність результатів на період лікування, хоча можливе незначне погіршення у другому півріччі.

Середні значення по шкалі спорту та активного відпочинку: на 3 місяці лікування – $(62,10 \pm 5,62)$ бали, на 6 місяці лікування – $(63,0 \pm 5,07)$ бали, на 12 місяці лікування – $(61,18 \pm 4,69)$ бали (рис. 4.9).

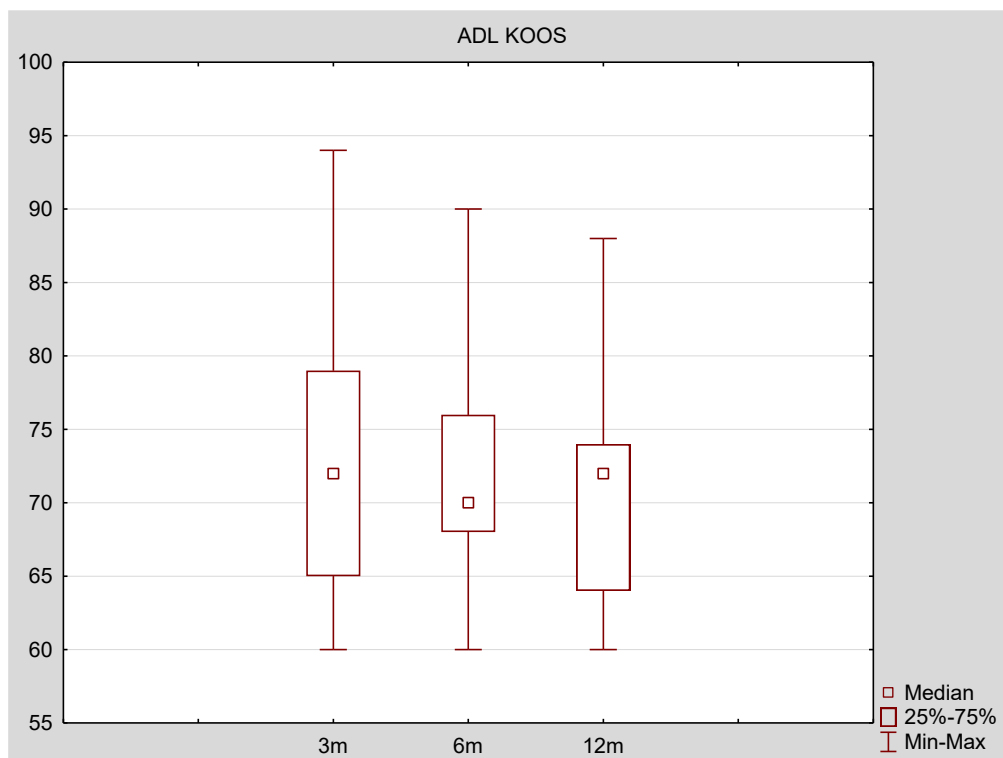


Рис. 4.8. Аналіз показників шкали функції та повсякденної діяльності KOOS через 3-6-12 міс після лікування в контрольній групі.

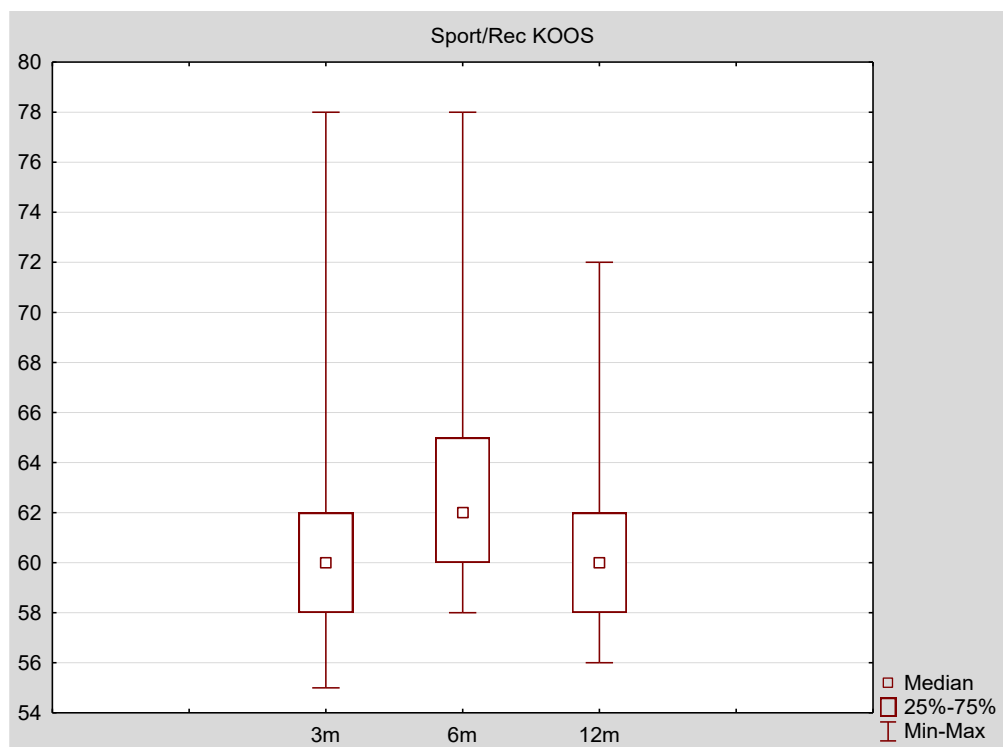


Рис. 4.9. Аналіз показників шкали спорту та активного відпочинку KOOS через 3-6-12 міс після лікування в контрольній групі.

З огляду на специфічні критерії фізичної активності, дана шкала очікувано має найнижчі бали в цілому по досліджуваній когорті. Візуально по схемі спостерігається парадоксальний ефект покращення від методу лікування аж на 6 місяці спостереження з поступовим поверненням до вихідної симптоматики через рік після початку лікування. Хоча статистична оцінка, в цілому, демонструє стабільний середній бал протягом усього періоду спостереження ($p=0,4$).

За аналізом результатів оцінки фізичної активності за шкалою спорту та активного відпочинку встановлено, що в середньому показники зазначених параметрів зазнали певних коливань протягом першого року лікування. Незважаючи на відмітні покращення на піврічному етапі, зафіксовано поступове збільшення симптоматики та відновлення вихідних показників через рік після початку терапії. Такі зміни, хоча неоднорідні, в цілому, підтверджують стабільність середніх значень показників протягом дослідженого періоду.

Середні значення по шкалі якості життя: на 3 місяці лікування – $(74,84 \pm 6,64)$ бали, на 6 місяці лікування – $(73,21 \pm 5,33)$ бали, на 12 місяці лікування – $(70,06 \pm 6,24)$ бали (рис. 4.10).

Якість життя – неспецифічний показник, який індивідуально може мати різнобічні прояви у спостережуваних осіб. Як видно з графіку, статистично значимої різниці між трьома часовими рамками в 3,6 та 12 місяці немає ($p=0,075$). Хоча спостерігається виражена тенденція до погіршення протягом другого півріччя. Дана ситуація цілком корелює з показниками шкали симптомів, що потребує подальшого уточнення та дослідження.

Враховуючи отримані дані, можна ствердно говорити про значущий клінічний ефект від лікування класичним методом лікування ін'єкційними засобами гіалуронової кислоти та фізіотерапевтичної підтримки. Ефект є вираженим та стабільним принаймні протягом першого півріччя. Тенденція до поступового погіршення здебільшого спостерігається не так за рахунок відновлення больового синдрому, як за рахунок появи попередніх симптомів та

погіршення загальної якості життя. Посилені фізичні навантаження, а також активні види відпочинку та спорту створюють найбільше перешкод для повноцінного відновлення. За весь період спостереження були відсутні ускладнення від даного методу лікування.

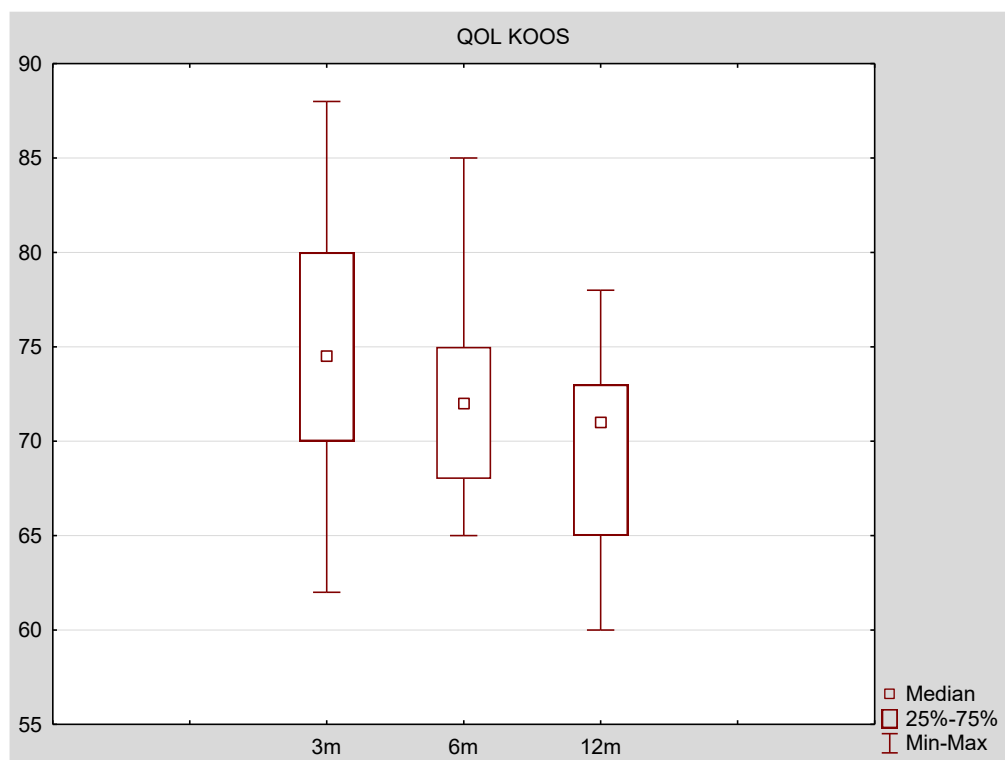


Рис. 4.10. Аналіз показників шкали якості життя KOOS через 3-6-12 міс після лікування в контрольній групі.

4.3 Порівняння результатів лікування за допомогою стовбурових клітин вартонових драглів пупкового канатика та класичного комбінованого методу лікування

Загальний грубий показник для порівняння результатів лікування в обох групах лікування можна розглянути на прикладі абсолютних числових значень використаної шкали KOOS (табл. 4.3).

В цілому, через 3 міс після початку лікування спостерігається 65,62% відмінних та добрих результатів у контрольній групі та 83,34% - у основній;

через 6 міс – в контрольній групі 58,62%, в основній групі – 78,57%; через 12 міс – відповідно 41,18% та 92,86%. В обох групах лікування відсутні незадовільні наслідки лікування.

Таблиця 4.3

Загальна оцінка результатів у контрольній та основній групах

Група лікування		Термін спостереження, міс.											
		3				6				12			
		Відмінний	Добрий	Задовільний	Незадовільний	Відмінний	Добрий	Задовільний	Незадовільний	Відмінний	Добрий	Задовільний	Незадовільний
Контрольна	Абс. (%)	2 (6,25)	19 (59,37)	11 (34,37)	-	1 (3,45)	16 (55,17)	12 (41,38)	-	-	7 (41,18)	10 (58,82)	-
Основна	Абс. (%)	8 (26,67)	17 (56,67)	5 (16,67)	-	7 (25)	15 (53,57)	6 (21,43)	-	2 (14,29)	11 (78,57)	1 (7,14)	-

Таблиця 4.4

Оцінка динаміки шкали KOOS у пацієнтів основної та контрольної груп згідно U-критерію Манна-Уїтні

Показник	Кількість (осн.)	Кількість (контр.)	Термін, міс	U	Z	p
1	2	3	4	5	6	7
Біль	30	32	3	269,5	2,96	0,003
	28	29	6	207,5	3,16	0,002
	14	17	12	35,5	3,29	0,001

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5	6	7
Симптоми	30	32	3	234,5	3,45	0,0006
	28	29	6	140,5	4,23	0,00002
	14	17	12	22,0	3,83	0,0001
Функція та повсякденна діяльність	30	32	3	286,5	2,72	0,007
	28	29	6	150,5	4,07	0,00005
	14	17	12	35,0	3,31	0,0009
Спорт та активний відпочинок	30	32	3	216,0	3,71	0,0002
	28	29	6	262,5	2,28	0,022
	14	17	12	51,5	2,66	0,008
Якість життя	30	32	3	340,5	1,96	0,05
	28	29	6	142,5	4,2	0,00003
	14	17	12	45,5	2,9	0,004

Як видно з отриманих даних, спостерігається статистично значима різниця між двома групами дослідження як у 3, так і в 6, так і в 12 місяців по п'яти окремих шкалах KOOS. Це доводить високу клінічну ефективність методу застосування мезенхімальних стовбурових клітин при лікуванні початкових та помірних проявів остеоартрозу колінних суглобів, а також виражену стабілізацію процесу протягом 1 року спостереження.

Основним показником для оцінки впливу мезенхімальних стовбурових клітин нами було обрано товщину хряща медіального виростка стегна, а саме його зміна протягом циклу спостереження в основній та контрольній підгрупах. МРТ-обстеження проводилося до початку лікування та в терміни від 3 до 6 міс після виконаних первинних ін'єкцій в основній та контрольній групах дослідження. Отримані значення зміни товщини хряща відображені в рис. 4.11.



Рис. 4.11. Зміни щодо товщини хряща в основній та контрольних групах пацієнтів відповідно до даних МРТ досліджень.

Представлені дані також були перевірені за допомогою U-критерію Манна-Уїтні та визначено статистично значиму різницю в зміні товщини хрящового покриву медіального виростка стегна пацієнтів за даними МРТ ($Z=3,06$; $p=0,002$). Ці дані в першу чергу свідчать про вплив мезенхімальних стовбурових клітин на морфологічну побудову хрящової тканини, відновлення клітинного потенціалу з активною побудовою хрящового матриксу.

Оцінка якісних показників за даними томограм здійснювалася із застосуванням точного критерію Фішера. Основними критеріями слугували хрящова поверхня медіального виростка стегна, наявність змін субхондральної кістки у вигляді кіст та набряку, набряку суглобу з наявністю випоту, а також наявність значущих остеофітів ($>4\text{мм}$). Усі дані з статистичною оцінкою наведені у таблиці.

Таблиця 4.5

Томографічний аналіз суглобів основної та контрольної підгруп

	Ознака	Основна група(n = 12)	Контрольна група(n = 9)	Статистична значимість, p
Поверхня хряща медіального виростка стегна	Поверхня інтактна (інтактна блискуча пластинка)	12	5	0,021
	Поверхня ушкоджена (фібриляції, тріщини)	0	4	
Зміни субхондральної кістки	Інтактна	4	0	0,1
	Порушена (набряк, кістоутворення)	8	9	
Набряк, випіт у суглобі	Немає	7	3	0,39
	Присутній	5	6	
Формування остеофітів	Відсутні	5	2	0,64
	Наявні	7	7	

Єдиним параметром зі статистично значимою різницею ($p=0,021$) виявилась поверхня хрящового регенерату, яка була очевидно кращою в основній групі дослідження. Зміни субхондральної кістки, так само як і формування остеофітів мають неспецифічний характер прояву, а тому не регресують протягом дослідження в терміні до півроку. Запальна реакція суглобу у вигляді набряку та випітної реакції, в цілому, за даними МРТ спостерігається в обох піддослідних групах ($p=0,39$). Хоча, набряк у всіх випадках незначний, відсутня кореляція, порівнюючи з попередніми клінічними даними (динаміка

симптомів). В подальшому це потребуватиме особливої цілеспрямованої оцінки з більшою кількістю вихідних даних томограм.

Клінічний приклад 1

Хворий О., 44 років, звернувся за допомогою в грудні 2020 року. Діагноз: Правобічний гонартроз 2 ст.

Травматичний анамнез відсутній. Об'єктивно при зверненні: загальна нестабільність відсутня, вісь – нейтральна, надколінок центрований, нормально розміщений, обсяг рухів: 0°/0°/120°. Випіт не визначається, при пасивних рухах визначається незначна медіальна крепітація. Стрес-тести на зв'язковий та менісковий апарат негативні.

Найбільш суттєві суб'єктивні зміни відобразилися під час стояння вертикально, ходьби по сходах та повного згинання коліна.

Під час первинного МРТ – обстеження визначено дифузне зниження висоти суглобового хряща по медіальному виростку стегна до 2,05 мм та 2,54 мм на фронтальних та сагітальних зрізах відповідно (рис. 4.12).

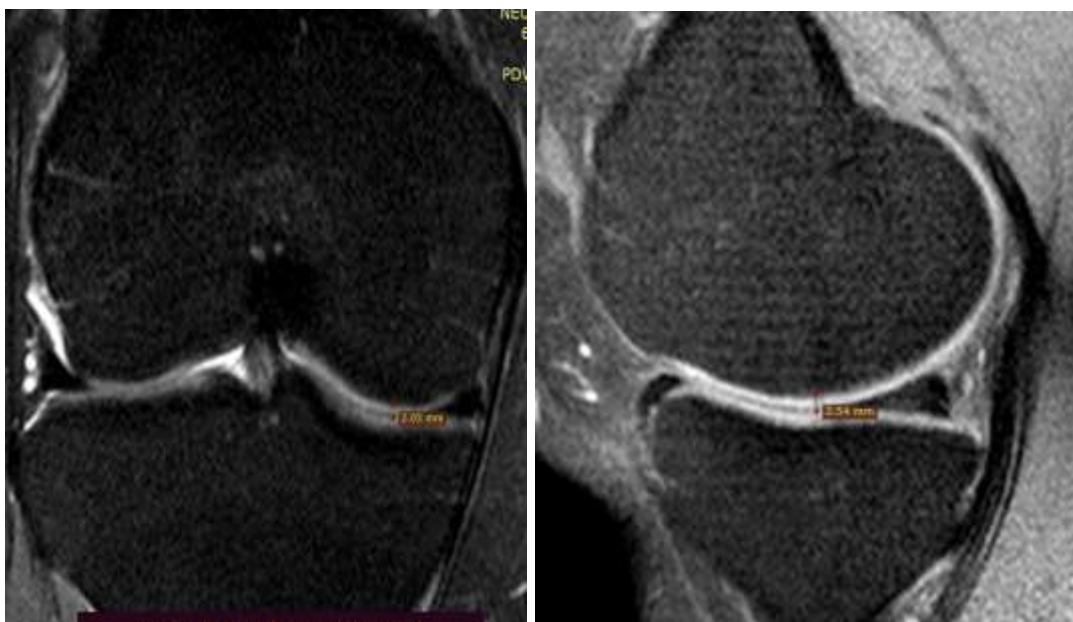


Рис. 4.12. МРТ хворого О., фронтальний та сагітальний зрізи до лікування.

Виконано внутрішньо суглобове введення завису стовбурових клітин. Анкетування по шкалі KOOS продемонструвало наступні показники через 6 міс:

Біль – 90, Симптоми – 82, Функція під час повсякденної діяльності – 84, Функція під час спорту та активного відпочинку – 72, Якість життя – 92.

Повторне МРТ через 6 міс після початку лікування: визначається збільшення товщини хрящової тканини медіального виростка стегна до 2,59 мм та 3,33 мм на фронтальних та сагітальних зрізах (рис. 4.13).



Рис. 4.13. МРТ хворого О., фронтальний та сагітальний зрізи після лікування.

Фактичний приріст показника товщини хрящової тканини медіального виростка стегна протягом періоду спостереження склав 0,79 мм на фронтальних та 0,54 мм на сагітальних зрізах.

Клінічний приклад 2

Хвора З., 47 років, звернулася за допомогою в березні 2021 року. Діагноз: Лівобічний гонартроз 2 ст.

Травму в анамнезі заперечує, за допомогою раніше не зверталася. При первинному огляді спостерігається: набряк відсутній, зв'язковий апарат стабільний, надколінок центрований, обсяг рухів у суглобі в межах 0°/0°/120°.

При перевірці пасивних рухів спостерігається легка нелокалізована крепітація.

На первинній томограмі визначається стоншений хрящовий покрив медіальних виростків стегна з абсолютними значеннями 1,45 мм та 1,56 мм на фронтальних та сагітальних зрізах. Хрящова поверхня нерегулярна. Визначаються ознаки початку формування осте офітів (<1 мм) (рис. 4.14).

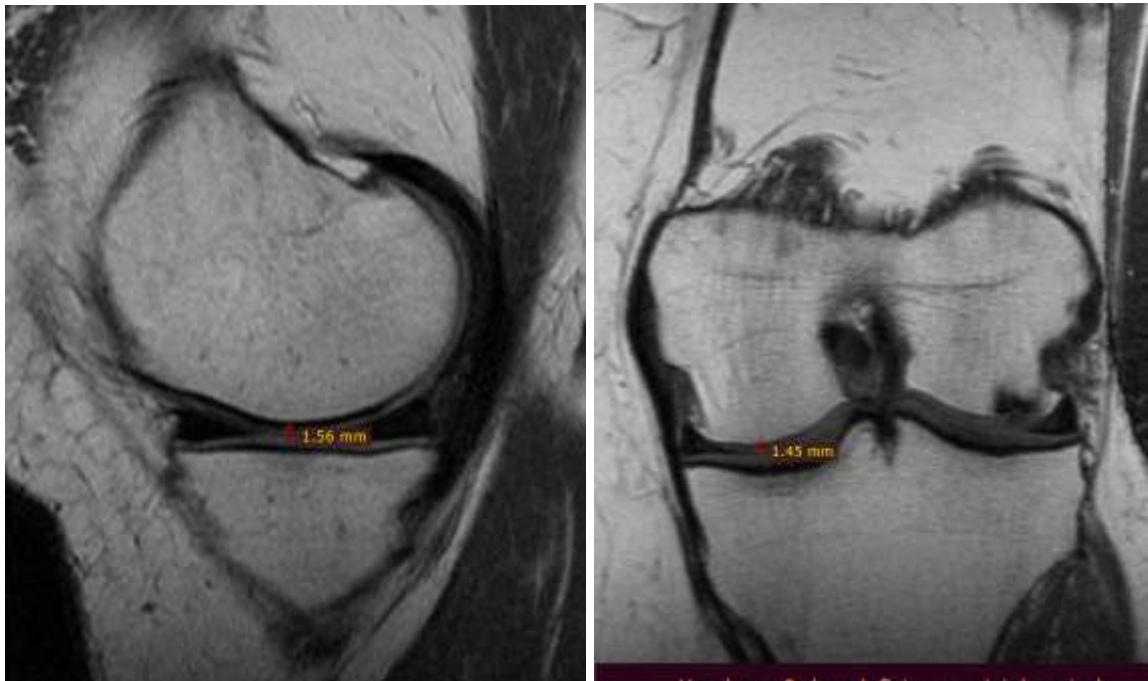


Рис. 4.14. МРТ хворої З., фронтальний та сагітальний зрізи до лікування.

Після внутрішньосуглобового введення стовбурових клітин найшвидша клінічна реакція пацієнтки виявилася у зменшенні та зникненні загальних симптомів скутості, а також суб'єктивного відчуття крепітації. Контрольне анкетування по шкалі KOOS продемонструвало наступні показники через 6 міс: Біль – 94, Симптоми – 80, Функція під час повсякденної діяльності – 78, Функція під час спорту та активного відпочинку – 62, Якість життя – 80.

Контрольне МРТ через 5 міс виявило однорідне згладжування хрящової тканини виростків стегна з потовщенням до 2,28 мм та 2,54 мм на відповідних проєкціях томограм (рис. 4.15).

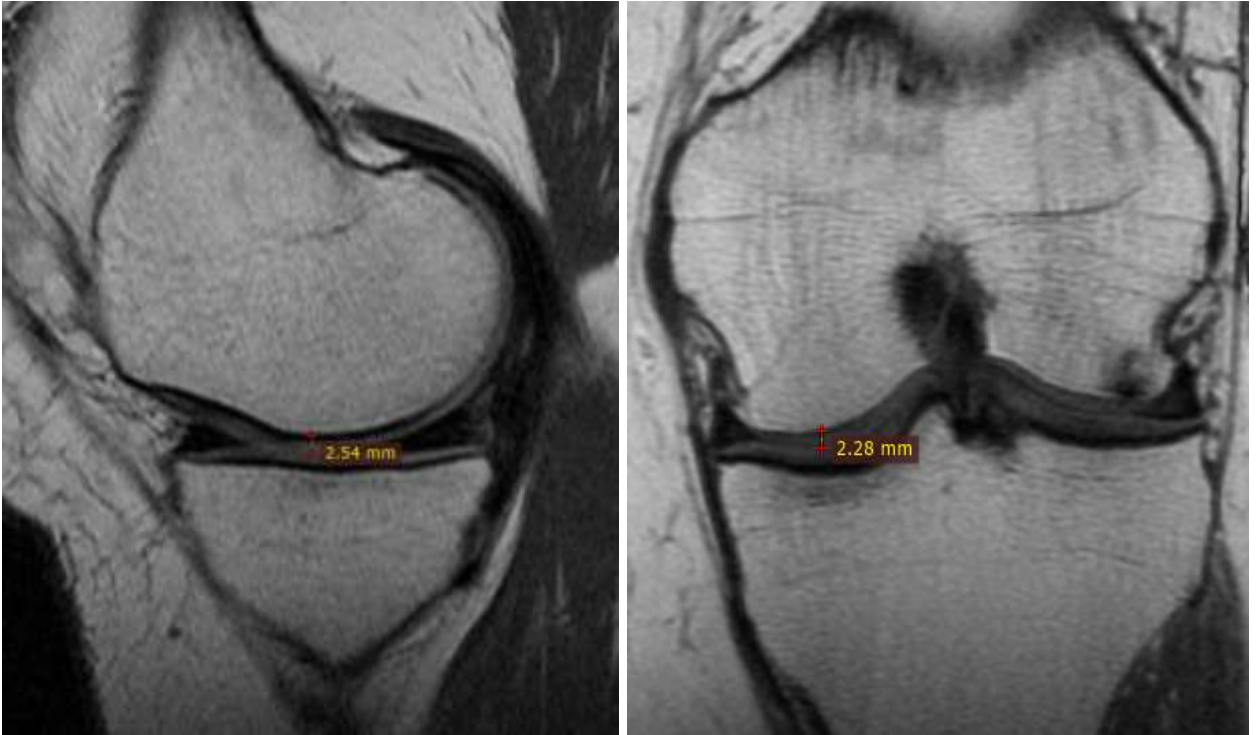


Рис. 4.15. МРТ хворої З., фронтальний та сагітальний зрізи після лікування.

Як видно з отриманих даних спостерігається стійкий формальний приріст товщини хрящової тканини 0,98 мм та 0,83 мм. Стійкий клінічний ефект в подальшому тримався протягом річного спостереження пацієнтки.

Клінічний приклад 3

Хвора Д., 54 років, звернулася за допомогою в квітні 2021 року. Діагноз: Правобічний гонартроз 2 ст.

Травми суглобу в анамнезі заперечує. Об'єктивно при зверненні: загальна нестабільність відсутня, вісь – нейтральна, надколінок з незначною латеропозицією, обсяг рухів у суглобі: 0°/0°/110°. Випіт не визначається, симптоми флуктуації негативні, при пасивних рухах визначається помірна крепітація здебільшого в піднадколінковій зоні. Стрес-тести на зв'язковий та менісковий апарат негативні.

На томограмах товщина хрящового покриву медіального виростка стегна складала 1,81 мм та 1,91 мм на сагітальних та фронтальних зрізах. Спостерігається неоднорідність сигналу від хрящової поверхні, субхондральний склероз (рис.

4.16).



Рис. 4.16. МРТ хворої Д., фронтальний та сагітальний зрізи до лікування.

Згідно опитувальника KOOS через півроку після лікування показники зросли наступним чином: Біль – 88, Симптоми – 75, Функція під час повсякденної діяльності – 72, Функція під час спорту та активного відпочинку – 68, Якість життя – 78.

Контрольна томограма через 4 міс виявила зміну величини хрящового покриву до 2,26 мм та 2,59 мм на відповідно бічних та передньо-задніх проєкціях (рис. 4.17).

Після лікування відчуття крепітації, також об'єктивні ознаки незначного набряку на час контрольного огляду зберігаються. Незважаючи на це, больовий синдром практично повністю контрольований без необхідності застосування нестероїдних протизапальних засобів.

Фактичний приріст показника товщини хрящової тканини медіального виростка стегна протягом періоду спостереження склав 0,68 мм на фронтальних

та 0,45 мм на сагітальних зрізах.

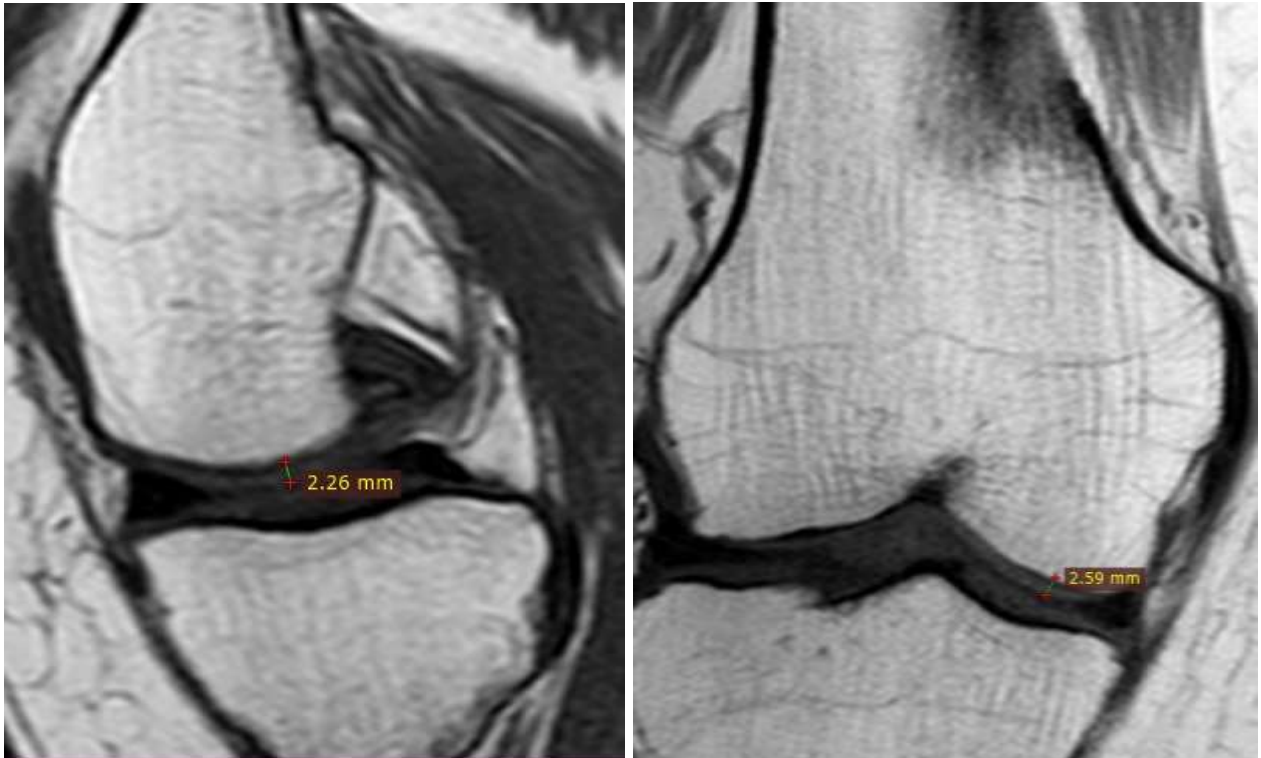


Рис. 4.17. МРТ хворої Д., фронтальний та сагітальний зрізи після лікування.

Клінічний приклад 4

Хворий Т., 51 років, звернувся за допомогою в серпні 2021 року. Діагноз: Правобічний гонартроз 2 ст.

Травматичний анамнез відсутній. Об'єктивно при зверненні: загальна нестабільність відсутня, вісь – нейтральна, надколінок центрований, обсяг рухів у суглобі: 0°/0°/120°. Випіт не визначається. Стрес-тести на зв'язковий та менісковий апарат негативні.

Первинне МРТ обстеження продемонструвало рівномірне зниження товщини хряща медіального виростка стегна до 2,04-2,06 мм. Субхондральне склерозування більше виражене на медіальному виростку великогомілкової кістки, кісто утворення відсутнє (рис. 4.18).

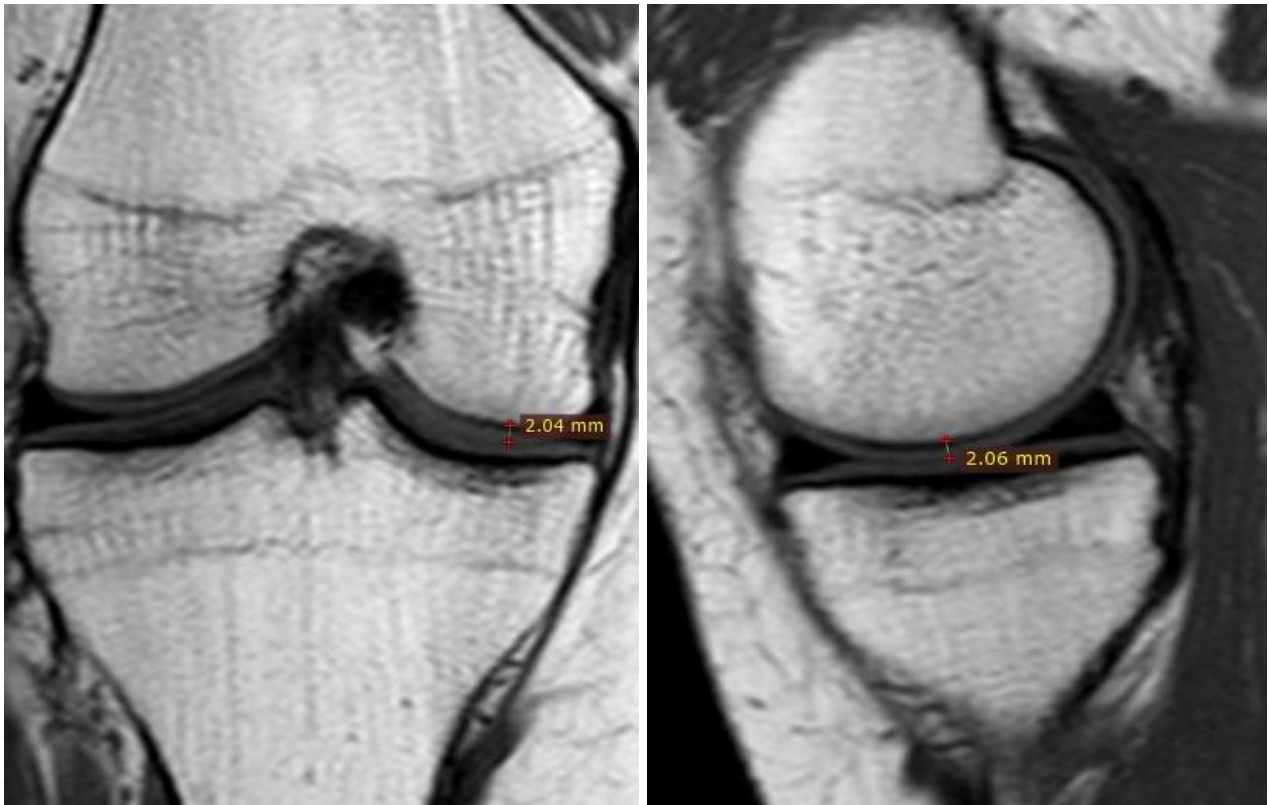


Рис. 4.18. МРТ хворого Т., фронтальний та сагітальний зрізи до лікування.

За даними опитувальника KOOS на 6 місяці отримано високі показники по усім субшкалам: Біль – 92, Симптоми – 80, Функція під час повсякденної діяльності – 85, Функція під час спорту та активного відпочинку – 72, Якість життя – 88.

Фактичні значення величини хряща склали 2,38 мм та 2,52 мм. Субхондральна кістка регулярна, дещо склерозована по медіальному компартменту, сигнал від поверхні хряща регулярний (рис. 4.19).

Незначний приріст товщини хрящової тканини (0,32 мм та 0,46 мм), тим не менш, супроводжувався вираженою клінічною ремісією захворювання.

Таким чином, спостерігається статистично доведений вплив внутрішньосуглобових ін'єкцій мезенхімальних стовбурових клітин вартонових драглів при лікуванні гонартрозу у порівнянні з класичним комбінованим методом лікування із залученням гіалуронової кислоти та фізіотерапевтичних заходів. Клінічна оцінка запропонованого методу підтверджується даними динамічних томограм із статистично значимим приростом товщини хрящової

тканини медіального виростка стегна та відновлення хрящової поверхні. У порівнянні зі стандартними методами спостерігається прогресуюче покращення самопочуття респондентів протягом 1 року спостереження.

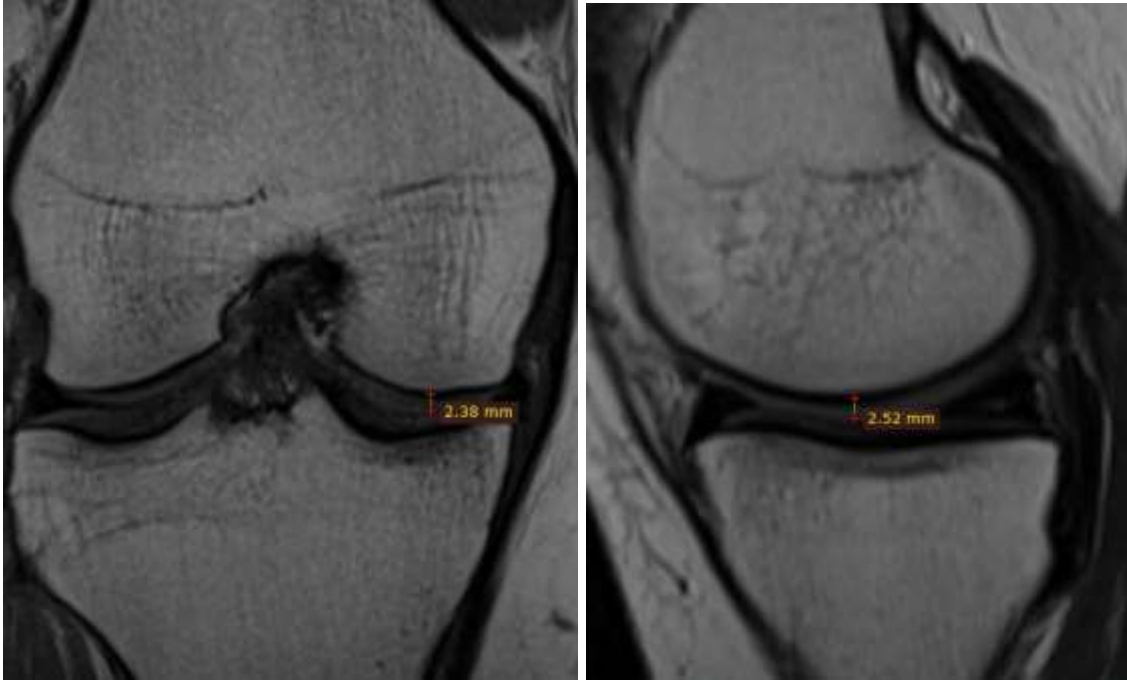


Рис. 4.19. МРТ хворого Т., фронтальний та сагітальний зрізи після лікування.

Результати досліджень, які представлені у даному розділі дисертації, відображені в чотирьох тезах міжнародних науково-практичних конференцій [45, 46, 47, 48].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ НА ГОНАРТРОЗ II-III СТУПЕНІВ ТРАДИЦІЙНИМИ КОНСЕРВАТИВНИМИ ЗАСОБАМИ

5.1 Оцінка повсякденного життя KOOS у пацієнтів ретроспективної групи дослідження

Консервативне лікування деформуючого остеоартрозу колінного суглобу передбачає комплекс медикаментозних та не медикаментозних заходів, спрямованих на полегшення симптомів та відновлення максимально можливої функції уражених суглобів. Згідно сучасної доказової доктрини, питання морфологічного відновлення хрящової тканини є невирішеним, більшість сучасних методик не дають повноцінної відповіді та підтвердження відновлення хрящової тканини. Найбільш поширеними методами ортопедичного медикаментозного лікування є внутрішньосуглобове введення препаратів гіалуронової кислоти, факторів росту, а також, менш поширені, лікування стовбуровими клітинами. Хірургічні втручання, спрямовані на відновлення хрящової тканини, мають обмежені можливості та вважаються малоефективними при дифузному ураженні хрящової тканини та залученні в процес інших структур суглоба.

Середній вік хворих склав ($52,6 \pm 8,8$) років. За статтю пацієнти розподілилися так: чоловіки – 51 (42,5 %), жінки – 69 (57,5 %).

Усім хворим було встановлено клінічний діагноз первинного остеоартрозу колінних суглобів, при чому у 86 (71,7%) обстежених було діагностовано двобічний процес.

У 27 (22,5%) пацієнтів використовувалася комбінація та взаємозаміна зазначених методик, що склало четверту групу для аналізу. У пацієнтів первинна

корекція клінічних симптомів суб'єктивно була недостатньою, тому здійснювався перехід до лікування гіалуроновою кислотою та/або збільшення дозування НПЗП, а також перехід від фізіотерапевтичних засобів до медикаментозних в цілому.

У всіх випадках застосування нестероїдних протизапальних препаратів на початку терапії перевага надавалась топічним та пероральним засобам.

Гіалуронову кислоту в дозі 60 мг/мл отримало одноразово 28 (%) пацієнти. Одразу після ін'єкції пацієнтам пояснювався механізм можливого тимчасового посилення больового синдрому протягом 1-3 діб з можливістю контролю холодowymi аплікаціями.

Лікування протизапальними препаратами у комбінації з глюкозаміном сульфату проведено у 21 (%) пацієнтів. Схема лікування являла собою застосування Мелоксікаму у дозі 7,5 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів та препарату глюкозаміну сульфату («Дона») також 1 раз на добу протягом 2 місяців.

У 13 пацієнтів застосовувався двотижневий курс Мелоксікаму 7,5 мг та фонофорез з гідрокортизоном, ударно-хвильова, магнітно-лазерна терапія на суглоби циклом по 10 днів.

Результати лікування оцінювали за шкалою Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score. Протягом 6 міс – 1 року після виконаного комплексу лікувальних заходів у пацієнтів отримані такі результати:

- відмінний (понад 90 балів) – у 3 (%) пацієнта;
- добрий (70–89 балів) – у 47 (%);
- задовільний (50–69 бали) – у 28 (%);
- незадовільний (менше 50 балів) – у 11 (%).

В анкетуванні після лікування всього взяло участь 89 обстежуваних, що склало 74,17%.

В цілому, середні значення по шкалі болю KOOS після лікування склали (68,72±13,47) бали. Тобто середній рівень болю після лікування є помірним, з

можливістю подальшого покращення в результаті додаткових заходів або лікування (рис. 5.1).

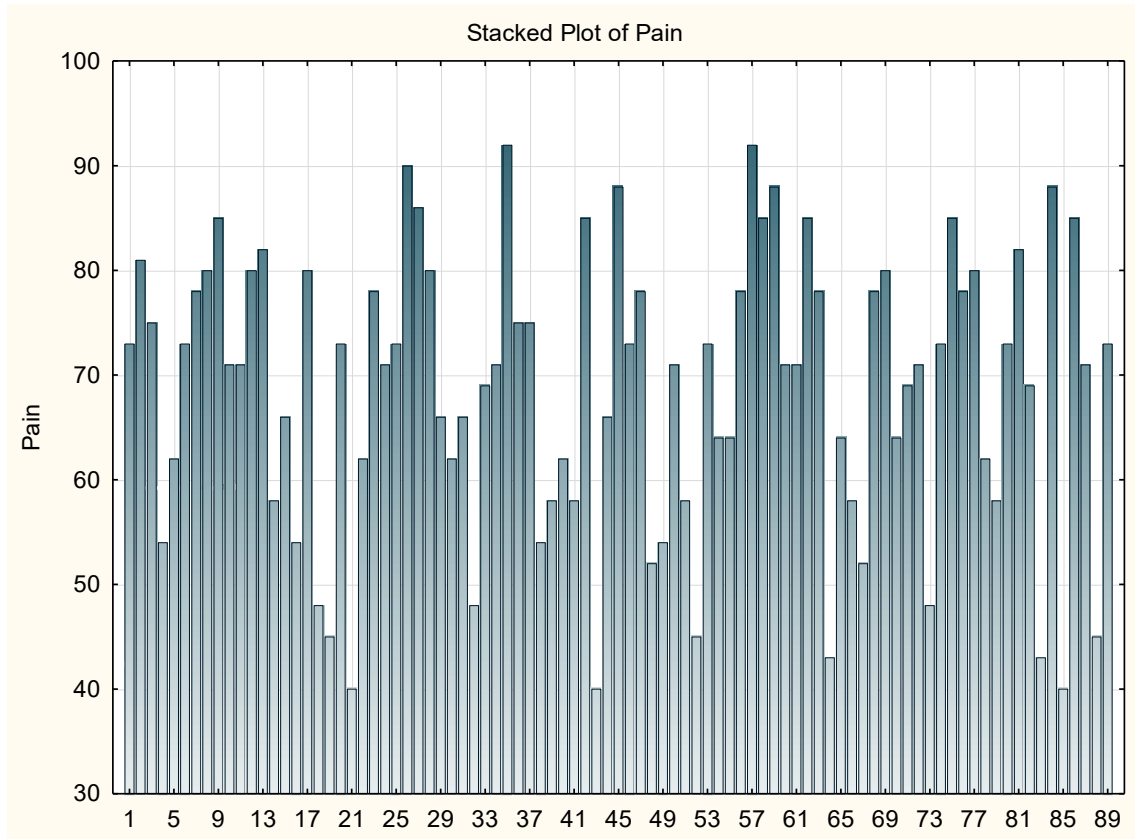


Рис. 5.1. Значення шкали болю KOOS у пацієнтів ретроспективної групи дослідження.

Середні значення по шкалі симптомів після лікування – $(69,70 \pm 13,14)$ бали, тобто середній рівень симптомів після лікування є помірним, з можливістю подальшого покращення в результаті додаткових заходів або лікування (рис. 5.2).

Середні значення по шкалі функції та повсякденної діяльності після лікування – $(72,64 \pm 12,11)$ бали. Таким чином можна зробити висновок, що середній рівень функціонування та здатності до повсякденної діяльності є помірним, з можливістю подальшого покращення в результаті додаткових заходів або лікування (рис. 5.3).

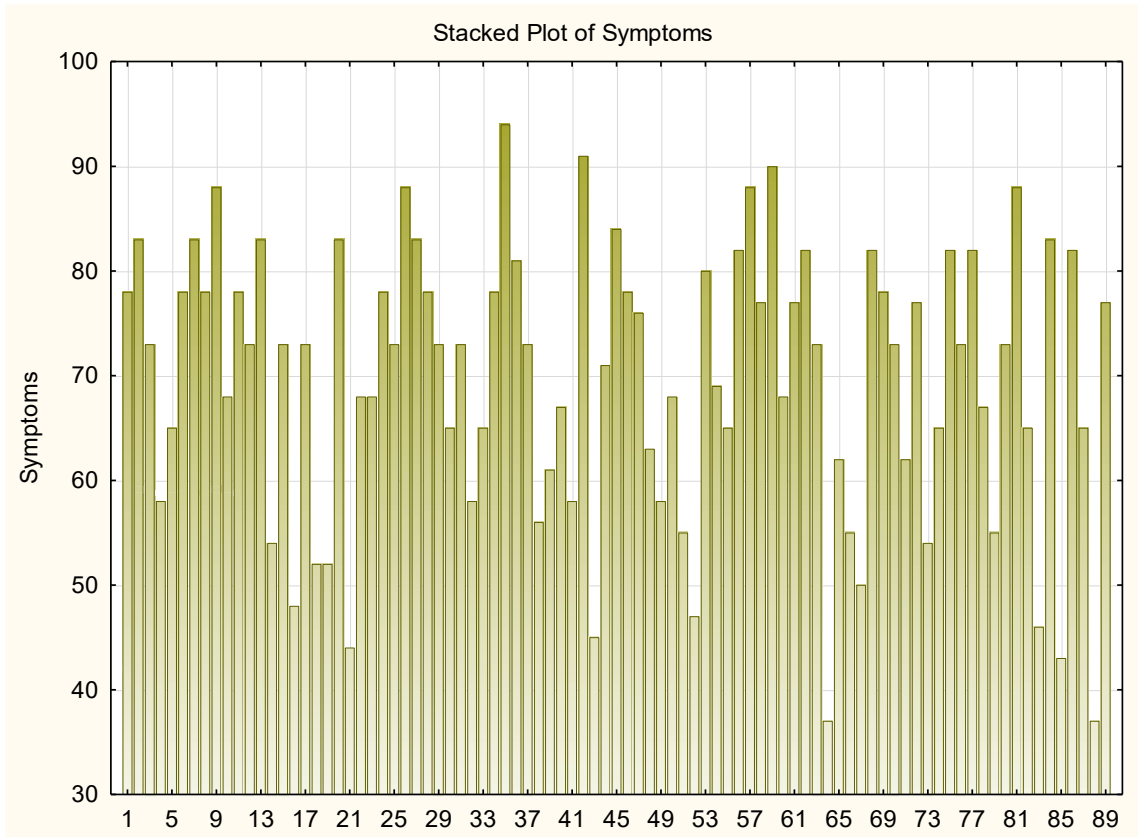


Рис. 5.2. Значення шкали симптомів KOOS у пацієнтів ретроспективної групи дослідження.

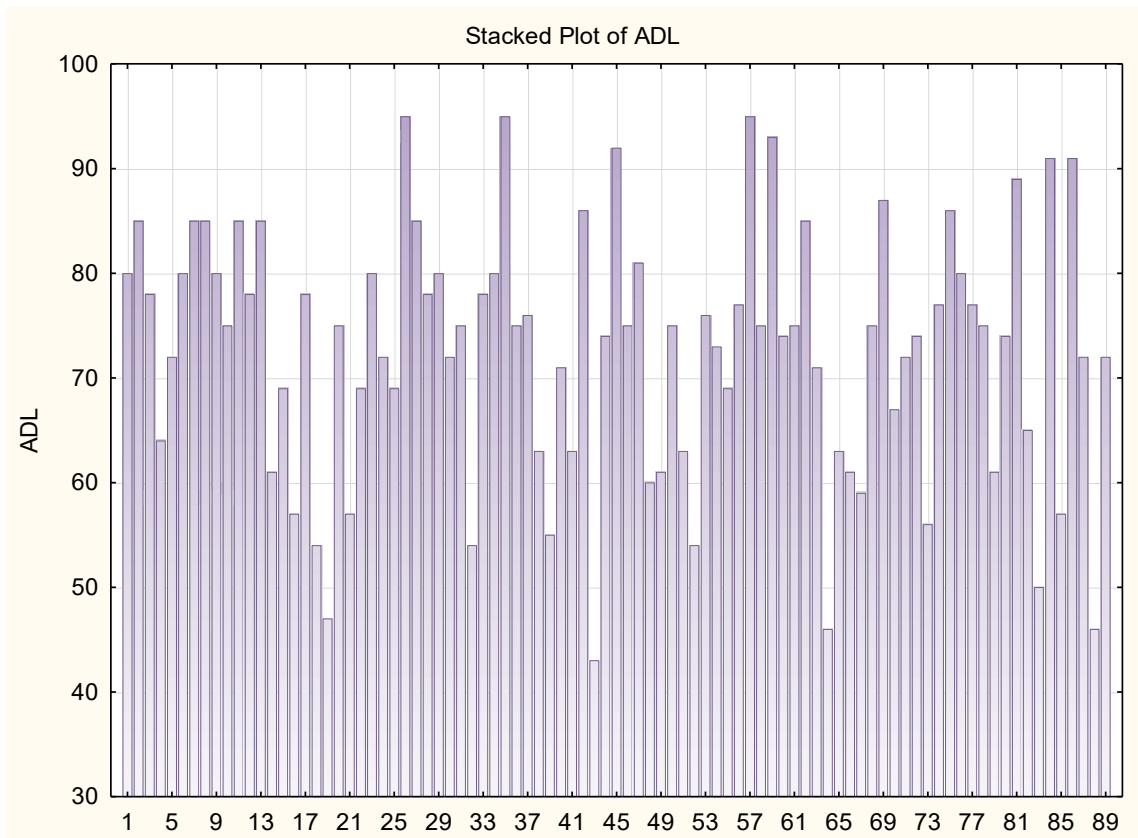


Рис. 5.3. Значення шкали функції та повсякденного життя KOOS у пацієнтів ретроспективної групи дослідження.

Середні значення по шкалі функції суглобів під час спорту та активного відпочинку після лікування – $(61,24 \pm 12,57)$ бали. Тобто середній рівень функції суглобів під час спорту та активного відпочинку після лікування є помірним, з можливістю подальшого покращення в результаті додаткових заходів або лікування (рис. 5.4).

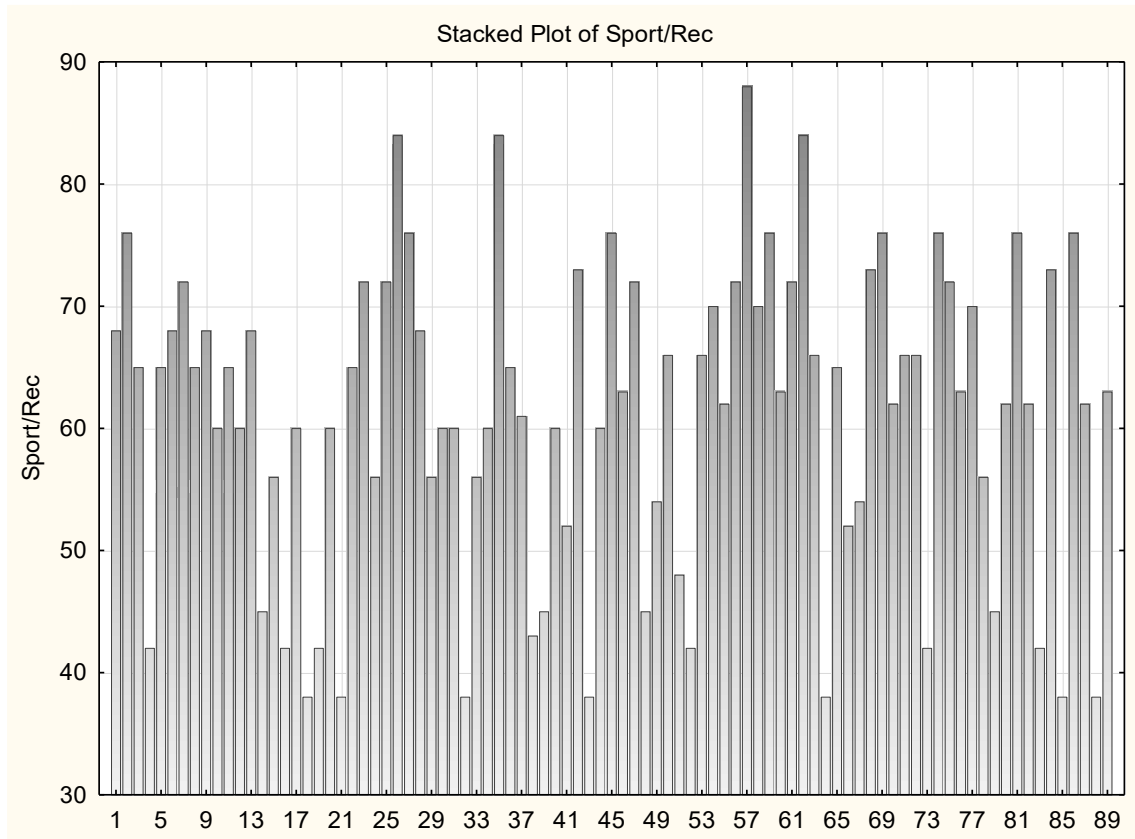


Рис. 5.4. Значення шкали функції суглобів під час спорту та активного відпочинку KOOS у пацієнтів ретроспективної групи дослідження.

Середні значення по шкалі якості життя після лікування – $(69,79 \pm 12,52)$ бали (рис. 5.5) – це означає, що середній рівень якості життя після лікування є помірним, з можливістю подальшого покращення в результаті додаткових заходів або лікування.

У 12 пацієнтів, незважаючи на проведене лікування та повторні звертання протягом 5 років, відбувся прогрес хвороби з подальшим залученням оперативних методів.

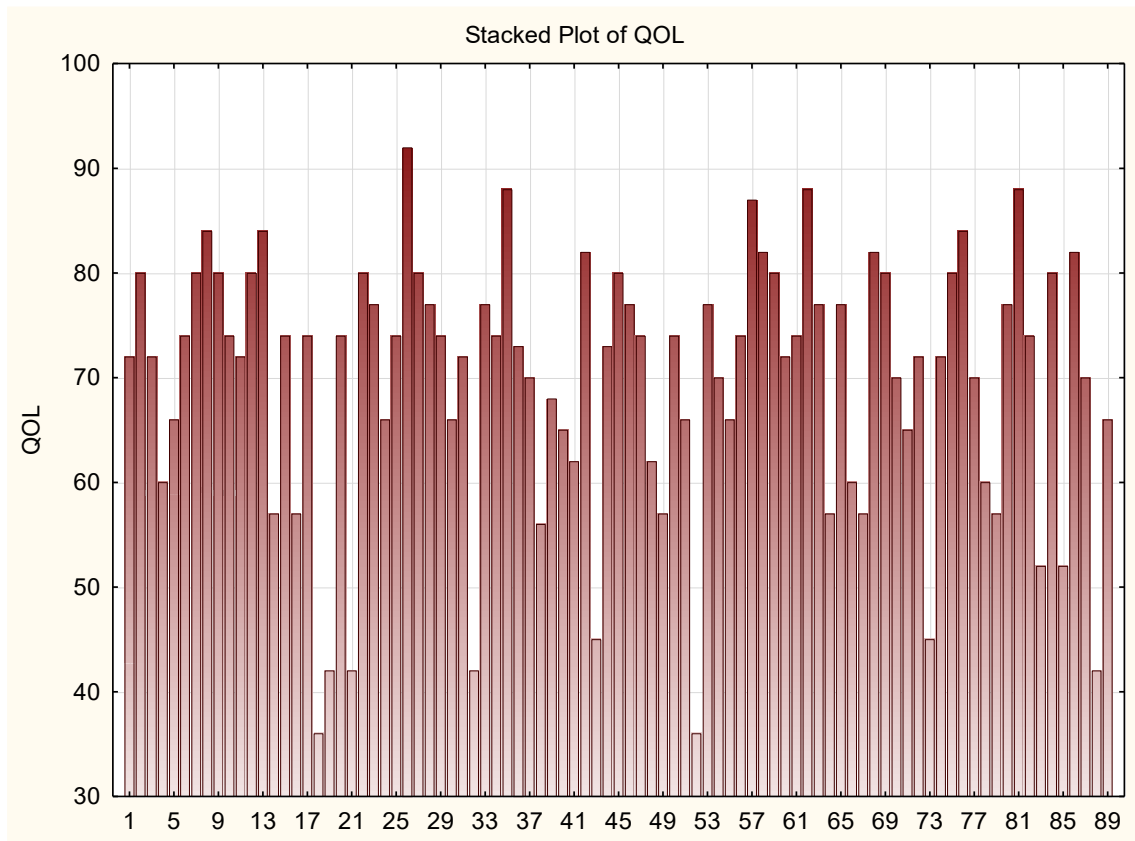


Рис. 5.5. Значення шкали якості життя KOOS у пацієнтів ретроспективної групи дослідження.

Розглядаючи конкретні випадки незадовільних результатів лікування, найчастішими проявами відновлення клінічної симптоматики відповідно шкал були: біль при ходьбі по сходах, стоячи вертикально, біль і неможливість повністю зігнути ногу в колінному суглобі при активних фізичних навантаженнях.

5.2 Рестроспективне порівняння результатів лікування гонартрозу різними методами

Отримані в попередньому параграфі дані дозволяють судити про загальний обсерваційний наслідок загальноновживаних підходів у лікуванні деформуючого артрозу колінних суглобів. Але, з нашої точки зору, важливим аспектом при такій оцінці є виділення категорій пацієнтів відповідно проведеному лікуванню з

внутрішньо груповим порівнянням.

Отже, згідно анкетування, при застосуванні ін'єкцій гіалуронової кислоти спостерігаються показники групи болю KOOS в межах $76,82 \pm 8,46$, групи симптомів – $76,75 \pm 8,94$, групи функції та повсякденного життя – $79,11 \pm 8,41$, групи функції під час спорту та активного відпочинку – $68,14 \pm 8,31$, групи якості життя – $76,32 \pm 6,755$ (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

**Показники шкали KOOS при застосуванні ін'єкцій гіалуронової кислоти
(n=28)**

	Середнє	Медіана	Мінімальне	Максимальне	Стнд. відхилення	Стнд. похибка
Біль	76,82	76,50	58,00	92,00	8,46	1,60
Симптоми	76,75	78,00	55,00	94,00	8,94	1,69
Функція	79,11	78,00	61,00	95,00	8,41	1,59
Спорт	68,14	68,00	52,00	84,00	8,31	1,57
Якість життя	76,32	75,500	60,00	92,00	6,755	1,28

При застосуванні консервативного лікування із застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів та глюкозаміну сульфату визначені наступні показники: біль – $62,52 \pm 9,21$, симптоми – $64,095 \pm 10,08$, функція та повсякденне життя – $66,81 \pm 7,66$, функція під час спорту та активного відпочинку – $56,81 \pm 12,28$, якість життя – $64,86 \pm 11,555$ (табл. 5.2).

Комбінація фізіотерапевтичного лікування та курсового призначення нестероїдних протизапальних препаратів зумовила компенсацію болю до рівня $64,38 \pm 12,61$, симптомів – $66,38 \pm 10,78$, функції при повсякденній діяльності – $71,08 \pm 10,58$, функції під час спорту та активного відпочинку – $56,61 \pm 8,96$, якості життя – $68,0 \pm 11,88$ (табл. 5.3). Привертає увагу порівняно вищій

функціональний повсякденний показник, ймовірно, пов'язаний із прямим відновним впливом методу.

Таблиця 5.2

Показники шкали KOOS при застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів та глюкозаміну сульфату(n=21)

	Середнє	Медіана	Мінімальне	Максимальне	Стнд. відхилення	Стнд. похибка
Біль	62,52	64,00	48,00	78,00	9,21	2,01
Симптоми	64,095	65,00	48,00	82,00	10,08	2,20
Функція	66,81	67,00	54,00	78,00	7,66	1,67
Спорт	56,81	56,00	38,00	76,00	12,28	2,68
Якість життя	64,86	66,00	36,00	80,00	11,555	2,52

Таблиця 5.3

Показники шкали KOOS при застосуванні фізіотерапевтичного лікування(n=13)

	Середнє	Медіана	Мінімальне	Максимальне	Стнд. відхилення	Стнд. похибка
Біль	64,38	62,00	40,00	80,00	12,61	3,50
Симптоми	66,38	67,00	44,00	78,00	10,78	2,99
Функція	71,08	74,00	50,00	85,00	10,58	2,93
Спорт	56,615	60,00	38,00	65,00	8,96	2,48
Якість життя	68,00	68,00	42,00	84,00	11,88	3,295

Послідовне та паралельне застосування фізіотерапевтичних та медикаментозних методів лікування очікувано мало дуже розрізнені наслідки з

великим розкидом показників згідно застосованих шкал KOOS. Тим не менш, в даній групі показник болю склав $67,22 \pm 16,97$, симптомів – $68,33 \pm 16,83$, функції та повсякденної діяльності – $71,22 \pm 15,84$, функції при спорті та активному відпочинку – $59,74 \pm 15,17$, якості життя – $67,7 \pm 15,59$ (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Показники шкали KOOS при застосуванні фізіотерапевтичних та медикаментозних методів лікування (n=27)

	Середнє	Медіана	Мінімальне	Максимальне	Стнд. відхилення	Стнд. похибка
Біль	67,22	71,00	40,00	92,00	16,97	3,265
Симптоми	68,33	73,00	37,00	91,00	16,83	3,24
Функція	71,22	75,00	43,00	95,00	15,84	3,05
Спорт	59,74	65,00	38,00	88,00	15,17	2,92
Якість життя	67,70	72,00	36,00	88,00	15,595	3,00

Для аналізу порівняння усіх результатів застосованого лікування було застосовано ранговий метод Крускала-Уолліса з медіанним тестом, а також множинне порівняння р-значень (двофакторне). Параметрична оцінка не застосовувалась внаслідок суттєвого відхилення спостережуваних значень від очікуваного нормального розподілу.

Статистично значима різниця показників болю шкали KOOS спостерігалася лише в групі пацієнтів, які лікувались з допомогою гіалуронової кислоти внутрішньосуглобово: $p=0,00045$ при порівнянні з групою НПЗП та хондропротеторів, $p=0,03$ при порівнянні з групою фізіотерапевтичного лікування та НПЗП. Статистично значимої різниці між наслідками лікування другої та третьої груп не спостерігається.

Таблиця 5.5

Порівняння показників болю між усіма групами на основі тесту Крускала-Уолліса

Група	Кількість	Сума рангів	Середній ранг
1	28	1688,5	60,3
2	21	646,0	30,76
3	13	467,5	35,96
4	27	1203,0	44,56

Pain: Kruskal-Wallis test: $H(3, N=89) = 17,87381$ $p = ,0005$

Примітка. (тут і надалі) Група 1, пацієнти, що отримували гіалуронову кислоту, група 2, пацієнти, що отримували НПЗП та хондропротектори, група 3, пацієнти, що отримували фізіотерапевтичне лікування, група 4, пацієнти, що отримували комбінацію методів.

Таблиця 5.6

Порівняння показників болю між усіма групами на основі множинного порівняння р-значень

Група	R:60,304	R:30,762	R:35,962	R:44,556
1		0,0005	0,03	0,14
2	0,0005		1,0	0,4
3	0,03	1,0		1,0
4	0,14	0,4	1,0	

Multiple Comparisons p values (2-tailed); Pain: Kruskal-Wallis test: $H(3, N=89) = 17,87381$ $p = ,0005$

З боку шкали симптомів KOOS статистично значима різниця результатів лікування очевидна лише в першій групі при порівнянні з другою ($p=0,0022$), застосування інших методів лікування суттєвої різниці не має.

Таблиця 5.7

**Порівняння показників симптомів між усіма групами на основі тесту
Крускала-Уолліса**

Група	Кількість	Сума рангів	Середній ранг	Група
1	28	1636,5	58,45	1
2	21	669,5	31,88	2
3	13	473,0	36,38	3
4	27	1226,0	45,41	4
Symptoms: Kruskal-Wallis test: $H(3, N=89) = 14,52443$ $p = ,0023$				

Таблиця 5.8

**Порівняння показників симптомів між усіма групами на основі множинного
порівняння р-значень**

Група	R:58,446	R:31,881	R:36,385	R:45,407
1		0,002	0,07	0,37
2	0,002		1,0	0,43
3	0,07	1,0		1,0
4	0,37	0,43	1,0	
Multiple Comparisons p values (2-tailed); Symptoms: Kruskal-Wallis test: $H(3, N=89) = 14,52443$ $p = ,0023$				

Згідно анкетної групи функції та повсякденної діяльності статистично кращі результати спостерігаються в першій обстежуваній групі, що отримувала гіалуронову кислоту, у порівнянні, знову ж таки, з другою досліджуваною групою ($p=0,0006$). Застосування інших методів на результат лікування суттєво не впливає.

Таблиця 5.9

Порівняння показників функції під час повсякденного життя між усіма групами на основі тесту Крускала-Уолліса

Група	Кількість	Сума рангів	Середній ранг
1	28	1650,0	58,93
2	21	628,5	29,93
3	13	537,0	41,31
4	27	1189,5	44,06

ADL: Kruskal-Wallis test: $H(3, N=89) = 15,63818$ $p = ,0013$

Таблиця 5.10

Порівняння показників функції під час повсякденного життя між усіма групами на основі множинного порівняння р-значень

Група	R:58,929	R:29,929	R:41,308	R:44,056
1		0,0006	0,25	0,2
2	0,0006		1,0	0,36
3	0,25	1,0		1,0
4	0,2	0,36	1,0	

Multiple Comparisons p values (2-tailed); ADL: Kruskal-Wallis test: $H(3, N=89) = 15,63818$ $p = ,0013$

Статистично значимий результат лікування по шкалі функції під час активного відпочинку та спорту також спостерігається в групі застосування гіалуронової кислоти ($p=0,015$ для другої групи та $p=0,011$ для третьої групи). Суттєвої різниці по наслідкам лікування між другою та третьою групою не визначається.

Таблиця 5.11

Порівняння показників функції під час активного відпочинку та спорту між усіма групами на основі тесту Крускала-Уолліса

Група	Кількість	Сума рангів	Середній ранг
1	28	1641,0	58,61
2	21	757,5	36,07
3	13	410,5	31,58
4	27	1196,0	44,3
Sport/Rec: Kruskal-Wallis test: $H(3, N=89) = 13,86542$ $p = ,0031$			

Таблиця 5.12

Порівняння показників функції під активного відпочинку та спорту між усіма групами на основі множинного порівняння р-значень

Група	R:58,607	R:36,071	R:31,577	R:44,296
1		0,01	0,01	0,24
2	0,01		1,0	1,0
3	0,01	1,0		0,87
4	0,24	1,0	0,87	
Sport/Rec: Kruskal-Wallis test: $H(3, N=89) = 13,86542$ $p = ,0031$				

Загальна якість життя згідно опитувальника KOOS статистично відрізняється також в групі пацієнтів, пролікованих з допомогою гіалуронової кислоти ($p=0,0055$ для другої групи), хоча різниця відсутня при порівнянні з третьою групою, де було скомбіновано лікування за реабілітаційною програмою із застосуванням фізіотерапії та НПЗП. Результати для другої та третьої групи статистично не суттєві.

Таблиця 5.13

Порівняння показників якості життя між усіма групами на основі тесту**Крускала-Уолліса**

Група	Кількість	Сума рангів	Середній ранг
1	28	1611,5	57,55
2	21	689,5	32,83
3	13	515,0	39,61
4	27	1189,0	44,04

QOL: Kruskal-Wallis test: $H(3, N=89) = 11,95656$ $p = 0,0075$

Таблиця 5.14

Порівняння показників якості життя між усіма групами на основі**множинного порівняння р-значень**

Група	R:57,554	R:32,833	R:39,615	R:44,037
1		0,006	0,23	0,31
2	0,006		1,0	0,82
3	0,23	1,0		1,0
4	0,31	0,82	1,0	

QOL: Kruskal-Wallis test: $H(3, N=89) = 11,95656$ $p = 0,0075$

Необхідно зазначити, що результати лікування пацієнтів згідно анкетування KOOS, які отримували комбінацію методів, статистично не відрізнялися від окремих застосованих методик.

Отже, згідно проведеного аналізу, найсуттєвіший вплив на суб'єктивний стан пацієнтів справляє застосування гіалуронової кислоти. Використання консервативних методів, на кшталт НПЗП та глюкозаміну сульфату або фізіотерапевтичного лікування та НПЗП однаково ефективно. Комбінація та перехід від одного методу до іншого зумовлює посилення ефективності самого лікування, що відображено в нашому огляді однаковими статистичними

проявами при усіх можливих порівняннях.

Результати досліджень, які представлені у даному розділі дисертації, відображені нами у двох публікаціях в фахових наукових журналах [2, 3].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Хронічні захворювання опорно-рухового апарату є однією з найбільш розповсюджених причин інвалідизації осіб працездатного віку, що є актуальною соціально-економічною проблемою для будь якої країни. Найбільш поширеним представником даного роду патологій є остеоартрит, який вражає різноманітні суглоби тіла людини. Найбільш поширена локалізація уражень включає в себе колінні та кульшові суглоби. Часто вражаються суглоби верхньої кінцівки [39, 76, 88].

Всього у світі на остеоартрит страждає близько 300 мільйонів осіб [86]. За останніми даними в США щонайменше 27 мільйонів осіб страждають на дану патологію а сумарні збитки складають більше 89 мільярдів доларів США. Рентгенологічні ознаки остеоартриту виявлено у близько 80% осіб віком після 65 років[76].

Мультифакторіальна природа даного захворювання включає в себе як травматичний генез, так і підвищене навантаження на суглоби, як наслідок підвищеної ваги тіла особи, генетичну схильність тощо. В будь якому випадку запускається патологічний механізм, що веде до дегенерації хряща з послідовним пошкодженням прилягаючої кістки, що включає зменшення її товщини, формування кіст, остеофітів. Усе це відбувається на фоні запалення, що виникає в синовіальній оболонці [39]. Не менш важливим є віковий фактор – з часом зазнають структурних змін компоненти хрящового позаклітинного матриксу, такі як колаген типу II і протеоглікани, хондроцити в хрящовому матриці. Усе це призводить до погіршення біомеханічних властивостей хряща та активації експресії запальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1 (IL-1), фактор некрозу пухлини альфа (TNF α), що додатково деградують хрящ. Також в процесі розвитку остеоартриту грає важливу роль оксид азоту (NO), який є вільним радикалом, і синтезується хондроцитами. NO має здатність

пригнічувати синтез протеогліканів, та викликає апоптоз хондроцитів [76, 86].

На гістологічному рівні остеоартроз проявляється у вигляді набряку, повнокров'я та фіброзу синовіальної оболонки, неоангіогенезом та нейрогінезом, формування остеофітів, дистрофічними змінами хондроцитів [163].

Діагностика даного захворювання відбувається шляхом зібрання анамнезу захворювання, де звертають увагу на скарги щодо болю та ранкової скутості, фізикального обстеження, під час якого виявляють ознаки запалення суглоба (набряк, почервоніння, обмеження рухливості тощо), лабораторні методи обстеження з виявленням маркерів запалення і нарешті, інструментальних методів обстеження, що включають в себе рентгенографію, ультразвукове обстеження, МРТ, КТ [116]. Під час проведення нашого дослідження нами були використані як дані анамнезу і фізикального обстеження, так і були використані всі потужності інструментальних методів обстеження з використанням як рутинної рентгенографії чи УЗД так і МРТ колінного суглоба.

Етіопатогенетичне лікування остеоартриту досі не знайдене. Усі наявні методи лікування даної патології по суті є симптоматичними, направлених на зменшення запальних процесів у суглобі та зниження болю. Класичними препаратами для лікування є стероїдні і нестероїдні протизапальні препарати, гіалуронан натрію, хондроїтину сульфат, глюкозамін, омега-3 жирні кислоти тощо (зокрема, частим явищем є внутрішньосуглобове введення препаратів). Також широко застосовуються фізіотерапевтичні методи терапії, що включають масажі, лікувальну фізкультуру та інші процедури. Проте, жоден з зазначених засобів не зупиняє втрату тканини суглоба [39, 76, 86].

Фінальним методом лікування остеоартрозу є повна заміна суглобу, що відновлює рухливість, прибирає біль та інші ознаки запалення. Але повна заміна суглобу є значною хірургічною процедурою, що потребує значних коштів, включає в себе в подальшому реабілітаційні заходи та має низку

загрозливих ускладнень, такі як тромбоз та інфікування, що виникають в 2% випадків і навіть можуть призводити до смерті пацієнта. В США щорічно виконується близько 600 тисяч замін суглобу[76]. Таким чином остеоартрит є небезпечною патологією, що має значне поширення, високий ризик інвалідизації, вигорання і несе значні грошові витрати, зважаючи на відсутність етіологічного лікування. У зв'язку з цим існує потреба у розробленні лікувальних засобів, що дозволили б впливати на ключовий фактор – деградацію хряща.

Вже минуло більше 40 років з моменту відкриття мезенхімальних стовбурових клітин, що відкрило нову сторінку в історії медицини. З того моменту значно змінилися уявлення про дані клітини – якщо з самого початку єдиним джерелом їх вважався кістковий мозок, то на тепер доведено їх існування в практично всіх тканинах тіла людини. Найбільш правильним визначенням терміну мезенхімальні стовбурові клітини є: стромальні клітини, які мають здатність до самооновлення, а також демонстрування здатності до багатолінійного диференціювання, які не мають специфічного та унікального маркера. Міжнародне товариство клітинної терапії визначило, щоб популяція мезенхімальних стовбурових клітин повинна демонструвати принаймні $\geq 95\%$ експресії CD105, CD73 і CD 90 і $\leq 2\%$ гемопоетичних маркерів для прийняттого рівня чистоти[76, 88].

Мезенхімальні стовбурові клітини за рахунок своїх властивостей розглядаються як потенційні лікувальні засоби для різного роду патологій, зокрема і остеоартриту. Станом на 2018 рік налічувалося 44 клінічні дослідження, щодо вивчення можливості застосування мезенхімальних стовбурових клітин в терапії остеоартриту – з них 27 були завершені і 17 були відкриті. Дослідження включають в себе вивчення впливу клітинної терапії на остеоартрит різної локалізації (але більша частина робіт виконується на уражених колінних суглобах), популяцій клітин різних джерел (кістковий мозок, жирова тканина, тканина пупкового канатика тощо), різні методи і

шляхи введення клітин в тіло людини[86]. Оціночна вартість проведення курсу лікування остеоартриту з застосуванням мезенхімальних стовбурових клітин станом на 2017 рік складала близько 5000 доларів США, а задоволеність пацієнтами щодо проведеного лікування складало 80% позитивних відгуків стосовно клінічної симптоматики [98].

Найбільш перспективним джерелом з точки зору як активності так і специфічності для лікування остеоартриту є Вартонові драгли [14]. Мезенхімальні стовбурові клітини даного походження мають специфічну комбінацію маркерів: вони експресують CD10, CD73, CD49, CD166, CD90, CD146, CD44, CD13, CD29, CD105 але водночас не експресують CD14 і CD34. Дані досліджень свідчать про те, що вони досить наближені по природі до мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку, але є більш примітивними і тому мають більшу здатність до диференціювання[121].

Окрім безпосередньої участі у відновленні пошкодженого хряща, мезенхімальні стовбурові клітини також приймають участь у пригніченні однієї з ключових ланок у патогенезі остеоартрозу, а саме запального компонента. Це відбувається за рахунок пригнічення міграції, активації та вироблення запальних цитокінів в імунних клітинах— в макрофагах знижується здатність виробляти прозапальний TNF- α також пригнічується дозрівання детритних клітин, що призводить до зниження продукції TNF- α та IL-12 і збільшення продукції IL-10. І нарешті за рахунок пригнічення активації В-лімфоцитів послаблюється вироблення аутоантитіл [88]. Секреторний профіль мезенхімальних стовбурових клітин також включає в себе IL-6, 8, хемокін ліганд або CXCL2, 5, 6 і 10 і білок 1 хемоаттрактанта моноцитів MCP1, протеази та інгібітори протеаз, тканинні інгібітори металопротеїназ 1 і 2, молекули позаклітинного матриксу[130]. Ендогенні стовбурові клітини в більшій мірі діють як резервуари для відновлення клітин або як імуномодулятори для зменшення запалення з функцією паракринної передачі сигналів стосовно диференціації, стимулювання тощо. Тобто по суті

мезенхімальні стовбурові клітини в більшій мірі координують чи посилюють процеси відновлення втраченої хрящової тканини аніж виконують його заміну [182].

Ще одним шляхом використання мезенхімальних стовбурових клітин є застосування екзосом, що вони продукують. Екзосоми здатні впливати як і мезенхімальні стовбурові клітини на обмінні та репаративні процеси при остеоартрозі [90].

Результати нашого дослідження показують, що при внутрішньосуглобовому введенні мезенхімальних стовбурових клітин джерелом яких є Вартонові драгли, в ділянку з пошкодженою хрящовою тканиною відбувається активний процес репарації, який на початкових етапах передбачає залучення всіх джерел хондрогенезу, доступні в ділянці пошкодження.

Варто зазначити, що сам суглоб є значним джерелом мезенхімальних стовбурових клітин. Синовіальна оболонка та синовіальна рідина містить клітини з високою проліферативною активністю та хондрогенним потенціалом CD90+, CD105+, CD147+, CD44+. Значну проліферативну активність в будь якому напрямку мають клітини з жирової прокладки суглобу. Слабку проліферативну активність мають клітини джерелом яких є меніск – CD90+, CD166+, CD147+, CD44+ та зв'язковий апарат суглобу – CD29+, CD44+, CD73+, CD90+, CD105+, CD146+, CD166+ [39].

Внаслідок диференціації клітин з даних джерел а також додатково введених збільшувалася кількість диференційованих хондробластів і хондроцитів, що підтверджувалося значною мітотичною активністю, яку видно на препаратах. Вже на 14 добу від моменту введення клітин в суглоб, відімчалася активна заміна волокнистого хряща на гіаліновий, що досягло свого піку на 28 добу спостереження, коли відбулася повна заміна волокнистого хряща гіаліновим в якому відновлялась стратифікація шарів, мітотична активність хондроцитів пригнічувалась, з'являлися осередки резорбції хрящової

та кісткової тканини.

При дослідженні впливу стовбурових клітин на лікування дегенеративних порушень міжхребцевих дисків щурів на 30 добу експерименту виявляли високу інтенсивність репаративних процесів. Водночас драглисте ядро було досі фрагментоване і містило клітини з гіпохромними ядрами [29].

Якщо порівнювати з результатами в групі, яку лікували класичними методами, то описані вище процеси відбувалися з запізненням на 7-10 діб. Окрім того, часто відмічалось надмірна рання продукція осифікуючого матриксу, активація остеокластів та дистрофічні зміни хондроцитів та хондробластів, що свідчило про хаотичний характер хондро- і остеогенезу (на відміну від групи де вводили мезенхімальні стовбурові клітини) Переважання клітинної терапії над класичною описано і в інших морфологічних дослідженнях. Так, Дем'янцева Ю. В. [8] на тваринній моделі остеоартрозу при відборі синовіальної рідини через 7, 14 і 28 діб від проведення лікування виявила, що запальний процес найбільш активний в групі тварин з традиційним методом лікування, але водночас відмічалася зменшена кількість пінистих макрофагів. Тварини, яким вводили мезенхімальні стовбурові клітини, натомість, мали значно більшу кількість синовіоцитів.

В досліді на щурах Cosenza S. зі співавторами [59] оцінили вплив клітинної терапії на хондроцити при індукованому остеоартрозі. Визначено, що при їх дії відбувається пригнічення апоптозу та активація макрофагів, відбувається експресія маркерів хондроцитів, а саме колаген типу II та аггрекан.

Комбіноване використання екстракорпоральної ударно-хвильової терапії та мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів у комбінації дають достовірно ($P < 0,01$) кращі показники об'єму кістки, товщину трабекул та синовіальної оболонки порівняно з монотерапією [54].

Високі дози (1×10^8) внутрішньосуглобового введення мезенхімальних стовбурових клітин дозволили в фазі II клінічного дослідження встановити, що через 6 місяців у пацієнтів відбувається зменшення площі хрящового дефекту,

гістологічно відмічається збільшення товщини та гіаліноподібна регенерація хряща [101]. Тобто, в цілому отримані нами в дослідженні дані цілком узгоджуються з загальними тенденціями, що представлені в інших наукових джерелах.

Також нами проведено дослідження впливу терапії з застосуванням мезенхімальних стовбурових клітин з Вартонових драглів на зміни у клінічних показниках. Серед різних опитувальників, що оцінюють зміни в клінічній симптоматиці при ураженні остеоартрозом суглобів, нами обрано шкалу KOOS як найбільш інформативну, з оцінкою стану пацієнтів, яким проводили лікування в динаміці на 3, 6 та 12 місяці після внутрішньосуглобового введення клітин.

Наше дослідження підтвердило постійний та стабільний ефект лікування пацієнтів, яким застосовували мезенхімальні стовбурові клітини з Вартонових драглів упродовж року. Середні значення шкали болю за цей період майже не змінювалися: на 3 місяці склало $81,53 \pm 10,56$ бали, на 6 місяці $80,32 \pm 10,09$ бали, на 12 місяці $80,86 \pm 6,63$ бали. Шкала болю KOOS практично не зазнавала змін протягом усього періоду ($p=0,5$), що свідчить про стабільність ефективності цього методу лікування. Щодо симптомів, середні значення за період також залишалися майже незмінними: на 3 місяці $78,37 \pm 7,66$ бали, на 6 місяці $77,75 \pm 8,25$ бали, на 12 місяці $80,14 \pm 7,20$ бали. Щодо функції та повсякденного життя, показники також показали подібну динаміку: на 3 місяці склало $79,27 \pm 7,77$ бали, на 6 місяці $80,32 \pm 6,47$ бали, на 12 місяці $81,0 \pm 6,55$ бали. Щодо активного спорту та відпочинку, середні значення спадали: на 3 місяці $69,60 \pm 8,56$ бали, на 6 місяці $67,54 \pm 7,62$ бали, на 12 місяці $66,86 \pm 5,83$ бали. Показники якості життя залишалися стабільними: на 3 місяці було $78,43 \pm 6,93$ бали, на 6 місяці $67,54 \pm 7,62$ бали, на 12 місяці $78,93 \pm 6,94$ бали.

Отримані нами результати в повній мірі відповідають результатам, отриманим науковцями в інших дослідженнях щодо вивчення дії клітинної терапії на лікування остеоартрозу. Так, 5 річне спостереження за 4 пацієнтами з

остеоартрозом, яким вводили до $8-9 \times 10^6$ мезенхімальних стовбурових клітин виявило, що через 6 місяців від проведення лікування всі клінічні параметри, що включали час ходьби, підйом по сходах тощо значно покращилися. Водночас, авторами дослідження відмічено поступове погіршення симптоматики з часом, яка все одно через 5 років не була на такому ж низькому рівні як якби не проводили лікування[62].

Клінічне дослідження з застосуванням жирових мезенхімальних стовбурових клітин при лікуванні остеоартрозу виявило значне покращення клінічної симптоматики в періоді простеження 12 місяців, що підтверджувалося результатами МРТ дослідження. За час клінічного дослідження не було виявлено жодного побічного явища [77].

В серії робіт Kim Y. S. зі співавторами[108, 109, 110] виконано дослідження за участі 44 пацієнтів з остеоартрозом колінного суглобу, яким імплантували або проводили ін'єкцію стовбурових клітин з подальшою оцінкою клінічних та рентгенологічних параметрів. При імплантації клітин відповідно до даних опитувальників та шкал клінічні дані значно покращилися ($P < 0,001$ для всіх шкал). Окрім того дані МРТ вказували на достовірно ($P < 0,001$) кращі результати порівняно з передопераційними значеннями. Також авторами відмічено кореляції клінічних показників з параметрами МРТ ($P < 0,05$). Водночас порівняння методів введення стовбурових клітин показало значну перевагу імплантування над ін'єкційним методом. Показники IKDC і активності Тегнера достовірно відрізнялися при спостереженні через 28 місяців у випадку імплантування ($P < 0,001$ і $P = 0,035$ відповідно) але не ін'єкції ($P = 0,130$ і $P = 0,655$ відповідно).

Достовірні відмінності в показниках клінічного стану пацієнтів з остеоартрозом колінного суглобу після 40 місяців від моменту введення стовбурових клітин виявлено стосовно всіх шкал оцінки: VAS $p=0.0001$, WOMAC $p=0.15$, NHSM $p=0.003$, VAIL $p=0.02$ в дослідженні проведеному командою вчених на чолі з Mardones R.[131].

Спостереження за 12 пацієнтами з хронічним остеоартрозом протягом року після введення внутрішньосуглобово стовбурових клітин показало покращення альгофункціональних показників, які наближалися до 65-78%а також значуще зменшення пошкоджених ділянок хряща на 27%[146].

Мета аналіз літературних джерел, що стосуються лікування остеоартрозу колінного суглобу стовбуровими клітинами показав, що така терапія значно знижує показники VAS (12місяцівспостереження) порівняно з контролем ($P < 0,001$), показників WOMAC після 6-місячного спостереження ($P < 0,001$). Водночас не виявлено різниці в порівнянні з контрольною групою ($P > 0,05$) у побічних ефектах[167]

Інші дані проведеного мета аналізу 25 досліджень на людях дії клітинної терапії при остеоартрозі колінного суглобу показали достовірне покращення функціонального стану суглобу ($SMD = 0,66$, $P < 0,001$), об'єму хряща ($SMD = 0,84$, $P < 0,001$) і якості хряща- $0,37$ (95%, від $-0,03$ до $0,77$, $P = 0,07$) [128].

За результатами клінічних випробувань у яких брали участь 314 осіб з остеоартрозом колінного суглоба, ін'єкція мезенхімальних стовбурових клітин не мала суттєвого впливу на біль (95 % ДІ, $-1,33(-3,08, 0,41)$, $P = 0,13$), проте показала тенденцію до покращення фізичної функції за власними оцінками ($SMD = 2,35$ (0,92, 3,77), $P = 0,001$)[190].

Аналогічний позитивний ефект засвідчено в роботі Yubo M. зі співавторами [193]. Аналіз досліджень за участі 582 пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба показав значне зниження показників VAS і збільшити показники IKDC після 24-місячного спостереження порівняно з контрольною групою ($P < 0,05$).

Результати нашого дослідження демонструють сталу та корисну дію лікування протягом року, яке оцінює різні аспекти симптомів та функціонування суглобів. Показники болю, симптомів та функціональності залишаються стабільними протягом усього періоду спостережень. Однак спостерігається покращення у деяких випадках, особливо щодо фізичної

активності та повсякденного життя. Ці результати підкреслюють ефективність застосованого методу лікування без негативних наслідків чи ускладнень.

Цікавим є факт того, що кількість стовбурових клітин введених для лікування остеоартрозу колінного суглоба позитивно пов'язана з покращення клінічних симптомів та МРТ картини ураженого суглоба. Так, показник МРТ покращився від початку лікування до 24 місяця спостереження від 60,0 балів до 48,3 балів відповідно ($P < 0,001$), показники індексу остеоартриту Університетів Західного Онтаріо та МакМастера знизилися з 49,9 балів перед операцією до 30,3 балів ($P < 0,001$)[113].

Після ретельного аналізу різних класичних методів лікування суглобових захворювань нами виокремлюються декілька ключових тенденцій. Виявлено, що використання ін'єкцій гіалуронової кислоти є найбільш ефективним у зменшенні болю, симптомів, покращенні функціональності, активного спорту та якості життя. Це відображено на рівнях: біль – $76,82 \pm 8,46$, симптоми – $76,75 \pm 8,94$, функція та повсякденне життя – $79,11 \pm 8,41$, функція під час спорту та активного відпочинку – $68,14 \pm 8,31$, якість життя – $76,32 \pm 6,755$. На другому місці за ефективністю знаходиться консервативне лікування з використанням нестероїдних протизапальних препаратів та глюкозаміну сульфату. Цей метод також поліпшує стан пацієнтів, але на меншому рівні в порівнянні з гіалуроновою кислотою: біль – $62,52 \pm 9,21$, симптоми – $64,095 \pm 10,08$, функція та повсякденне життя – $66,81 \pm 7,66$, функція під час спорту та активного відпочинку – $56,81 \pm 12,28$, якість життя – $64,86 \pm 11,555$.

Проте, варто зазначити, що дані китайських науковців вказують на те, що внутрішньосуглобове введення стероїдів показує ефективність тільки протягом 2 тижнів спостереження, втрачаючи клінічне значення в більш тривалих спостереженнях [197].

Важливо відзначити, що поєднання фізіотерапевтичного лікування та медикаментозного лікування призводить до певних покращень, особливо у показниках функціональності та повсякденного життя, але не досягає такого ж

рівня, як гіалуронова кислота: біль – $64,38 \pm 12,61$, симптоми – $66,38 \pm 10,78$, функція та повсякденне життя – $71,08 \pm 10,58$, функція під час спорту та активного відпочинку – $56,61 \pm 8,96$, якість життя – $68,0 \pm 11,88$.

Ймовірно такі позитивні зрушення можуть бути і наслідком активації власних мезенхімальних стовбурових клітин синовіальної оболонки, які в нормі приймають участь в відновленні травмованого суглоба, що варто приймати до уваги при інтерпретації результатів [135].

Узагальнюючи отримані нами дані виявлено, що застосування гіалуронової кислоти має найсильніший вплив на поліпшення стану пацієнтів із суглобовими захворюваннями: $p=0,00045$ та $p=0,03$ для шкали болю порівняно з групою НПЗП та хондропротекторами, $p=0,0022$ для шкали симптомів порівняно з групою НПЗП та хондропротекторів, $p=0,0006$ для шкали функції та повсякденної діяльності порівняно з групою НПЗП та хондропротекторів, $p=0,015$ для групи НПЗП та хондропротекторів та $p=0,011$ для групи фізіотерапевтичного лікування відповідно до шкали активного відпочинку та спорту, $p=0,0055$ для групи НПЗП та хондропротекторів відповідно до якості життя. Консервативні методи також є ефективними, але менш ефективними, а комбіноване лікування може покращити результати, але не досягти рівня гіалуронової кислоти. Ці висновки роблять можливим прийняття оптимального рішення щодо лікування пацієнтів із суглобовими захворюваннями.

Порівнюючи ефективність медикаментозного лікування пацієнтів з остеоартрозом на різних стадіях за допомогою мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів та стандартного методу лікування, було виявлено значні ($p=0,00002$ - $p=0,05$) різниці у всіх аспектах KOOS протягом 3, 6 та 12 місяців після початку терапії. Товщина хрящового покриву медіального виростка стегна, виміряна за допомогою МРТ, також суттєво відрізнялася між групами дослідження ($p=0,002$), що підтверджує активний процес регенерації хрящової тканини при застосуванні клітинної терапії. Також томографічні дані показали статистично значущу відмінність ($p=0,021$) у показнику поверхні

хрящового регенерату, який залишався недоторканим у пацієнтів із дослідної групи.

Такі ж тенденції в переважанні лікувального ефекту мезенхімальних стовбурових клітин отримані й іншими групами дослідників. Результати 12 місячного клінічного дослідження за 10 пацієнтами з остеоартрозом, яким внутрішньосуглобово ввели 1×10^8 мезенхімальних стовбурових клітин з Вартонових драглів показало кращі клінічні показники ніж до початку лікування. МРТ виявило збільшення товщини хряща в практично усіх областях спостереження [83].

Такі ж позитивні результати в динаміці отримано в дослідженні Gupta A. та інших [85] де через 3 місяці спостереження за пацієнтом, якому також ввели мезенхімальні стовбурові клітини з Вартонових драглів виявлено зниження NPRS на 50%, збільшення показників шкал KOOS на 10% та зміна показника SF-36 на 25%. Показано значний позитивний ефект застосування клітинної терапії порівняно з застосування гіалуронової кислоти, що було доведено в клінічному дослідженні де обидві ін'єкції проводилися внутрішньосуглобово. Зокрема, це відмічено як з боку результатів шкал оцінки якості життя так і даними МРТ[179].

Водночас команда тайванських вчених виявила, що поєднане використання шоково-хвильової терапії з мезенхімальними стовбуровими клітинами жирового походження є більш ефективним ніж моно застосування стовбурових клітин з Вартонових драглів [95]. Нами не було проведено дослідження в даному напрямку, проте наведені дані свідчать про ймовірну перспективність наступного дослідження комбінованого впливу як класичних так і нових методів лікування остеоартрозу.

Підводячи підсумок усієї роботи слід підкреслити, що проведені дослідження дають можливість судити, що мезенхімальні стовбурові клітини джерелом яких є Вартонових драглі допомагають відновлювати хрящову тканину суглоба ефективніше ніж застосування класичних методів лікування,

що включає фізіотерапію та медикаменти. Клітинна терапія покращує клінічний стан пацієнтів з остеоартрозом і запобігає розвитку важких форм патології. Ці результати підтверджуються інструментальними обстеженнями суглобів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі подано вирішення науково-практичної задачі, яка полягає у дослідженні механізму дії мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів на регенерацію дегенеративно-зміненої та механічно пошкодженої хрящової тканини на морфологічному рівні шляхом експериментального дослідження на щурах, клінічній оцінці змін хрящової тканини суглобу на різних стадіях остеоартрозу при використанні мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів шляхом клінічного дослідження, аналізі віддалених результатів лікування пацієнтів на гонартроз традиційними консервативними засобами окремо та у комбінації та порівнянні результатів медикаментозного лікування пацієнтів з остеоартрозом на різних стадіях з використанням мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів та класичного методу лікування.

1. В умовах внутрішньо-суглобового введення мезенхімальних стовбурових клітин драглів пуповини регенеративна репарація пошкодженого епіфіза проксимального великогомілкової кістки у щурів відбувається помітно активніше ніж в контролі на всіх етапах розвитку. Процеси репарації з мезенхімальними стовбуровими клітинами випереджали контрольну групу на 1.5-2 тижні, остеогенез з мезенхімальними стовбуровими клітинами був структурований – в контрольній групі він був хаотичний. В контрольній групі часто відмічалось надмірна рання продукція осифікуючого матриксу та дистрофічні зміни хондроцитів та хондробластів. В контрольній групі спостерігалась активація остеокластів ще до початку формування повноцінної кісткової тканини.

2. Дослідження показує стабільний та позитивний ефект лікування

протягом року, оцінюючи різні аспекти симптомів та функціонування суглобів. Біль, симптоми та функціональність не показують значних змін протягом спостереженого періоду. Проте, спостерігається покращення показників у деяких випадках, особливо відносно фізичної активності та повсякденного життя. Ці результати підкреслюють ефективність запропонованого методу лікування без негативних наслідків або ускладнень. Хоча деякі тенденції до змін спостерігаються, вони не мають статистичної значимості, що може бути пов'язано з поступовим зменшенням кількості учасників дослідження з плином часу. Таким чином, загальна стабільність ефекту лікування відзначається на всіх рівнях оцінки.

3. Застосування ін'єкцій гіалуронової кислоти виявилось найефективнішим у поліпшенні показників болю, симптомів, функції, активного спорту та якості життя, що відображено на рівнях. Друге місце за ефективністю належить консервативному лікуванню з використанням нестероїдних протизапальних препаратів та глюкозаміну сульфату. Цей метод також призводить до покращення стану пацієнтів, але на меншому рівні порівняно з гіалуроновою кислотою. Комбінація фізіотерапевтичного лікування та медикаментозного лікування призвела до певних покращень, особливо у показниках функції та повсякденного життя, але не досягла такого ж рівня, як гіалуронова кислота.

4. При порівнянні результатів медикаментозного лікування пацієнтів з остеоартрозом на різних стадіях з використанням мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів та класичного методу лікування виявлено достовірні ($p=0,00002$ - $p=0,05$) відмінності значень в усіх досліджуваних шкалах KOOS в періоди спостереження як 3, так і 6 та 12 місяців від моменту проведення лікування. Товщина хрящового покриву медіального виростка стегна пацієнтів за даними МРТ також достовірно відрізнялася між досліджуваними групами ($p=0,002$), що свідчило на

користь активного будівництва хрящового матриксу при застосуванні клітинної терапії. Також результати томографічного дослідження виявили статистично значиму різницю ($p=0,021$) щодо показника поверхні хрящового регенерату, яка була інтактна в пацієнтів дослідної групи.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антомонов, М. Ю. (2018). *Математическая обработка и анализ медико-биологических данных*. К.: МИЦ «Мединформ».
2. Боцул, О., & Фіщенко, В. (2024). Clinical analysis of conservative methods of gonarthrosis treatment. *Перспективи та інновації науки*, 1(35), 727-736.
3. Боцул, О., & Фіщенко, В. (2024). Comparison of treatment with stem cells of Wharton's jelly and the classical combined method in osteoarthritis of the knee joint. *Перспективи та інновації науки*, 2(36), 884-895.
4. Введенський, Д. Б., Волкова, Н. О., & Гольцев, А. М. (2019). Порівняльна оцінка морфофункціональних характеристик кріоконсервованих мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин із різних джерел. *Проблеми кріобіології і кріомедицини*, (29, № 2), 175-175.
5. Гайко, Г. В., & Калашніков, О. В. (2014). Остеоартроз кульшового суглоба: чинники виникнення та прогресування, лікування та профілактика. *Науковий журнал МОЗ України*, (1), 70-77.
6. Гнатів, В. В., Бабуленко, О. М., & Демчак, Х. С. (2013). Перспективи застосування мезенхімальних стовбурових клітин у лікуванні нейродегенеративних захворювань. *Вісник наукових досліджень*, (1), 8-11.
7. Грабовий, О. М., Невмержицька, Н. М., Яременко, Л. М., Костинський, Г. Б., Демидчук, А. С., & Кондаурова, Г. Ю. (2023). Мезенхімальні стовбурові клітини: різноманітність. *Патологія*, 20(1), 76-84.
8. Дем'янцева, Ю. В. (2020). Вплив аlogenних стовбурових клітин на зміни синовіальної рідини в колінному суглобі кролів в умовах експериментального остеоартрозу. *Вісник Полтавської державної*

аграрної академії, (2), 202-209.

9. Дорошенко, Е. (2017). Якість життя й соціальні аспекти фізичної реабілітації при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях суглобів. *Молодіжний науковий вісник Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки*, (26), 71-75.

10. Карпінська, О. Д., Карпінський, М. Ю., Фіщенко, О. В., Яремін, С. Ю., & Клімовицький, Р. В. (2016). Особливості вертикального стояння хворих із дегенеративними патологіями кульшових суглобів за даними статистичних досліджень. *Травма*, 17(3), 20-21.

11. Кладницька, Л. В. (2017). Взаємозв'язок пасажування та розподілу мезенхімальних стовбурових клітин за фазами клітинного циклу. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина*, (11), 46-50.

12. Ковальчук, М. В., Шувалова, Н. С., & Кордюм, В. А. (2020). Особливості метаболічної активності мезенхімальних стовбурових клітин за умов окислювального стресу. *Фактори експериментальної еволюції організмів*, 26, 212-216.

13. Ковальчук, М. В., Шувалова, Н. С., & Кордюм, В. А. (2021). Донорна варіабельність мезенхімальних стовбурових клітин Вартонова студня за умов окислювального стресу. *Biopolymers and Cell*, 37(6), 419-427.

14. Ковальчук, М. В., Шувалова, Н. С., Похолоенко, Я. О., Драгулян, М. В., Гулько, Т. П., Дерябіна, О. Г., & Кордюм, В. А. (2015). Моніторинг трансплантованих мезенхімальних стовбурових клітин Вартонового студня пуповини людини *in vivo* у ксеногених системах. *Biopolymers and Cell*, 31(3), 193-199.

15. Колесніченко, В. А., Голка, Г. Г., Ханік, Т. Я., & Векліч, В. М. (2021). Епідеміологія остеоартрозу колінного суглоба. *Вісник Харківського національного університету імені ВН Каразіна. Серія*

"Медицина", (43), 115-126.

16. Коструб, О. О., Блонський, Р. І., Волкова, Н. О., & Гольцев, А. М. (2017). Застосування локального та генералізованого введення кріоконсервованих аутологічних мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин у терапії експериментальної тендопатії. *Вісник ортопедії, травматології та протезування*, (2), 10-16.
17. Лісяний, М. І. (2013). Мезенхімальні стовбурові клітини та їх імунні властивості. *Фізіологічний журнал*, (59, № 3), 126-134.
18. Літвінова, Н. Ю., Черняк, В. А., КефеліЯновська, О. І., & Дубенко, Д. Є. (2019). Методика лікування хворих із нереконструктабельною хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок із застосуванням аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин. *Серце і судини*, (1), 5-12.
19. Маслова, О. О., Дерябіна, О. Г., Пічкур, Л. Д., Вербовська, С. А., & Акінола, С. Т. (2017). Сучасні підходи до кріоконсервування клітин мезенхімального походження. *Український нейрохірургічний журнал*, (1), 5-10.
20. Плотнікова, Л. М., Березовський, В. Я., & Весельський, С. П. (2015). Вплив зниженої концентрації кисню та сірководню на амінокислотний метаболізм і проліферацію мезенхімальних клітин. *Фізіологічний журнал*, (61, № 1), 56-62.
21. Салютін, Р. В., Запольська, К. М., Паляниця, С. С., Сірман, В. М., & Соколов, М. Ф. (2015). Диференціація мезенхімальних стовбурових клітин жирової тканини. *Клінічна хірургія*, (3), 61-64.
22. Скоробогатова, Н. Г., & Узленкова, Н. Є. (2015). Мезенхімальні стромальні клітини кісткового мозку: біологічні і радіобіологічні аспекти досліджень. *Український радіологічний журнал*, (23, вип. 1), 73-79.
23. Слободяник, С. В., Хіміч, С. Д., Вернигородський, С. В., & Школьніков, В. С. (2022). Морфологічне обґрунтування місцевого

застосування мезенхімальних стовбурових клітин у лікуванні експериментальних хронічних гнійно-некротичних ран. *Патологія*, 19(1), 70-78.

24. Торяник, І. І., & Колесник, В. В. (2015). Алгоритм отримання аутологічних мезенхімальних клітин у експерименті. *Вісник проблем біології і медицини*, (1), 207-211.

25. Торяник, І. І., & Колесник, В. В. (2015). Імуноцитофлуоресцентний аналіз: основні етапи фенотипування та диференційний потенціал аутологічних стовбурових мезенхімальних клітин *in vitro*. *Буковинський медичний вісник*, (19, № 1), 173-177.

26. Цимбалюк, В. І., Дерябіна, О. Г., Шувалова, Н. С., Маслова, О. О., Похолоenko, Я. О., Топорова, О. К., ... & Кордюм, В. А. (2015). Фенотипові зміни і проліферативний потенціал мезенхімальних стовбурових клітин з вартонових драглів пуповини людини в умовах культивування. *Український нейрохірургічний журнал*, (2), 17-24.

27. Цимбалюк, В. І., Торяник, І. І., & Колесник, В. В. (2015). Диференційний потенціал аутологічних стовбурових мезенхімальних клітин за умов інтактного мозку. *Шпитальна хірургія. Журнал імені ЛЯ Ковльчука*, (3), 14-16.

28. Шуба, В. (2022). Сучасний стан питання епідеміології остеоартрозу. *Grail of Science*, (17), 447-452.

29. Юхта, М. С., & Волкова, Н. О. (2013). Досвід застосування мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин для відновлення дегенеративно-дистрофічних пошкоджень міжхребцевих дисків в експерименті. *Вісник ортопедії, травматології та протезування*, (2), 29-32.

30. Abbaszadeh, H., Ghorbani, F., Derakhshani, M., Movassaghpour, A. A., Yousefi, M., Talebi, M., & Shamsasenjan, K. (2020). Regenerative potential of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells: A new horizon of stem cell

therapy. *Journal of Cellular Physiology*, 235(12), 9230-9240.

31. Aho, O. M., Finnilä, M., Thevenot, J., Saarakkala, S., & Lehenkari, P. (2017). Subchondral bone histology and grading in osteoarthritis. *PloS one*, 12(3), e0173726.
32. An, Y., Wei, W., Jing, H., Ming, L., Liu, S., & Jin, Y. (2015). Bone marrow mesenchymal stem cell aggregate: an optimal cell therapy for full-layer cutaneous wound vascularization and regeneration. *Scientific reports*, 5(1), 17036.
33. Andrzejewska, A., Dabrowska, S., Lukomska, B., & Janowski, M. (2021). Mesenchymal stem cells for neurological disorders. *Advanced Science*, 8(7), 2002944.
34. Antebi, B., Mohammadipoor, A., Batchinsky, A. I., & Cancio, L. C. (2018). The promise of mesenchymal stem cell therapy for acute respiratory distress syndrome. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 84(1), 183-191.
35. Araujo, I. L. A., Castro, M. C., Daltro, C., & Matos, M. A. (2016). Quality of life and functional independence in patients with osteoarthritis of the knee. *Knee surgery & related research*, 28(3), 219-224.
36. Arutyunyan, I., Elchaninov, A., Makarov, A., & Fatkhudinov, T. (2016). Umbilical cord as prospective source for mesenchymal stem cell-based therapy. *Stem cells international*, 2016, 6901286.
37. Aubourg, G., Rice, S. J., Bruce-Wootton, P., & Loughlin, J. (2022). Genetics of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 30(5), 636-649.
38. Bagno, L., Hatzistergos, K. E., Balkan, W., & Hare, J. M. (2018). Mesenchymal stem cell-based therapy for cardiovascular disease: progress and challenges. *Molecular Therapy*, 26(7), 1610-1623.
39. Barry, F., & Murphy, M. (2013). Mesenchymal stem cells in joint disease and repair. *Nature Reviews Rheumatology*, 9(10), 584-594.
40. Beane, O. S., Fonseca, V. C., Cooper, L. L., Koren, G., & Darling, E. M. (2014). Impact of aging on the regenerative properties of bone marrow-

muscle-, and adipose-derived mesenchymal stem/stromal cells. *PloS one*, 9(12), e115963.

41. Bedini, G., Bersano, A., Zanier, E. R., Pischitta, F., & Parati, E. A. (2018). Mesenchymal stem cell therapy in intracerebral haemorrhagic stroke. *Current medicinal chemistry*, 25(19), 2176-2197.

42. Berebichez-Fridman, R., & Montero-Olvera, P. R. (2018). Sources and clinical applications of mesenchymal stem cells: state-of-the-art review. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 18(3), e264-e277.

43. Bianco, P. (2014). "Mesenchymal" stem cells. *Annual review of cell and developmental biology*, 30, 677-704.

44. Boer, C. G., Hatzikotoulas, K., Southam, L., Stefánsdóttir, L., Zhang, Y., de Almeida, R. C., ... & Wilkinson, J. M. (2021). Deciphering osteoarthritis genetics across 826,690 individuals from 9 populations. *Cell*, 184(18), 4784-4818.

45. Botsul, O. V. (2023). Features of the indicators of the KOOS scale in the classical treatment of osteoarthritis of the knee joint. In *The 12th International scientific and practical conference "Modern problems of science, education and society" (February 5-7, 2024) SPC "Sciconf.com.ua", Kyiv, Ukraine. 2024. 1331 p. (pp. 112-116).*

46. Botsul, O. V. (2023). Indicators of pain and symptoms when using wharton's jelly stem cells in patients with knee osteoarthritis. In *The 5th International scientific and practical conference "Topical aspects of modern scientific research" (January 25-27, 2024) CPN Publishing Group, Tokyo, Japan. 2024. 645 p. (pp. 34-38).*

47. Botsul, O. V. (2023). Indicators of pain and symptoms when using hyaluronic acid and physiotherapeutic methods in patients with osteoarthritis of the knee joint. In *The 6th International scientific and practical conference "Global science: prospects and innovations" (February 1-3, 2024) Cognum Publishing House, Liverpool, United Kingdom. 2024. 555 p. (pp. 42-46).*

48. Botsul, O. V. (2023). The effect of cell therapy using wharton's jelly stem cells in patients with knee osteoarthritis on KOOS indicators. In *The 1st International scientific and practical conference "European congress of scientific achievements" (January 29-31, 2024) Barca Academy Publishing, Barcelona, Spain. 2024. 439 p. (pp. 45-50).*
49. Caplan, A. I. (2015). Adult mesenchymal stem cells: when, where, and how. *Stem cells international, 2015*, 628767.
50. Caplan, A. I. (2017). Mesenchymal stem cells: time to change the name!. *Stem cells translational medicine, 6(6)*, 1445-1451.
51. Chamberlain, C. S., Saether, E. E., Aktas, E., & Vanderby, R. (2017). Mesenchymal stem cell therapy on tendon/ligament healing. *Journal of cytokine biology, 2(1)*, 112.
52. Chen, X., Wang, S., & Cao, W. (2018). Mesenchymal stem cell-mediated immunomodulation in cell therapy of neurodegenerative diseases. *Cellular Immunology, 326*, 8-14.
53. Cheng, F., Huang, Z., & Li, Z. (2019). Mesenchymal stem-cell therapy for perianal fistulas in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Techniques in Coloproctology, 23*, 613-623.
54. Cheng, J. H., Wang, C. J., Chou, W. Y., Hsu, S. L., Chen, J. H., & Hsu, T. C. (2019). Comparison efficacy of ESWT and Wharton's jelly mesenchymal stem cell in early osteoarthritis of rat knee. *American Journal of Translational Research, 11(2)*, 586-598.
55. Choudhery, M. S., Badowski, M., Muise, A., & Harris, D. T. (2013). Comparison of human mesenchymal stem cells derived from adipose and cord tissue. *Cytotherapy, 15(3)*, 330-343.
56. Chuang, H. M., Shih, T. E., Lu, K. Y., Tsai, S. F., Harn, H. J., & Ho, L. I. (2018). Mesenchymal stem cell therapy of pulmonary fibrosis: improvement with target combination. *Cell Transplantation, 27(11)*, 1581-1587.

57. Cofano, F., Boido, M., Monticelli, M., Zenga, F., Ducati, A., Vercelli, A., & Garbossa, D. (2019). Mesenchymal stem cells for spinal cord injury: current options, limitations, and future of cell therapy. *International journal of molecular sciences*, 20(11), 2698.
58. Cope, P. J., Ourradi, K., Li, Y., & Sharif, M. (2019). Models of osteoarthritis: the good, the bad and the promising. *Osteoarthritis and cartilage*, 27(2), 230-239.
59. Cosenza, S., Ruiz, M., Toupet, K., Jorgensen, C., & Noël, D. (2017). Mesenchymal stem cells derived exosomes and microparticles protect cartilage and bone from degradation in osteoarthritis. *Scientific reports*, 7(1), 16214.
60. Daghestani, H. N., & Kraus, V. B. (2015). Inflammatory biomarkers in osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 23(11), 1890-1896.
61. Das, M., Mayilsamy, K., Mohapatra, S. S., & Mohapatra, S. (2019). Mesenchymal stem cell therapy for the treatment of traumatic brain injury: progress and prospects. *Reviews in the Neurosciences*, 30(8), 839-855.
62. 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.
63. Davies, J. E., Walker, J. T., & Keating, A. (2017). Concise review: Wharton's jelly: the rich, but enigmatic, source of mesenchymal stromal cells. *Stem cells translational medicine*, 6(7), 1620-1630.
64. Davies, S., Beckenkamp, A., & Buffon, A. (2015). CD26 a cancer stem cell marker and therapeutic target. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 71, 135-138.
65. DiMarino, A. M., Caplan, A. I., & Bonfield, T. L. (2013). Mesenchymal stem cells in tissue repair. *Frontiers in immunology*, 4, 201.
66. Durongbhan, P., MacKay, J. W., Schadow, J. E., Davey, C. E., & Stok, K. S. (2023). Quantitative morphometric analysis in tibiofemoral joint

- osteoarthritis imaging: a literature review. *Osteoarthritis Imaging*, 3(1), 100088.
67. Ene, R., Sinescu, R. D., Ene, P., Cîrstoiu, M. M., & Cîrstoiu, F. C. (2015). Synovial inflammation in patients with different stages of knee osteoarthritis. *Rom J Morphol Embryol*, 56(1), 169-173.
68. Eom, Y. W., Kim, G., & Baik, S. K. (2015). Mesenchymal stem cell therapy for cirrhosis: present and future perspectives. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 21(36), 10253-10261.
69. Eom, Y. W., Shim, K. Y., & Baik, S. K. (2015). Mesenchymal stem cell therapy for liver fibrosis. *The Korean journal of internal medicine*, 30(5), 580-589.
70. Fan, M., Huang, Y., Chen, Z., Xia, Y., Chen, A., Lu, D., ... & Qian, J. (2019). Efficacy of mesenchymal stem cell therapy in systolic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Research & Therapy*, 10(1), 150.
71. Farini, A., Sitzia, C., Erratico, S., Meregalli, M., & Torrente, Y. (2014). Clinical applications of mesenchymal stem cells in chronic diseases. *Stem cells international*, 2014, 306573.
72. Felson, D. T. (2013). Osteoarthritis as a disease of mechanics. *Osteoarthritis and cartilage*, 21(1), 10-15.
73. Fishchenko, V. O., Gavrilyuk, A. O., Rosha, L. G., Botsul, O. V., Bevz, V. O., Sukhan, D. S., & Koreneva, G. B. (2021). Reparative chondrogenesis at rats shinbone proximal epiphyphis traumatic injury with the use of Warton drugs star cells mezenchenichemis in the experiment. *World of Medicine and Biology*, 17(77), 249-254.
74. Fishchenko, V. O., Botsul, O. V., Shuvalova, N. S., Deryabina, O. G., Iaremyn, S. Y., Fishchenko, O. V., & Bielieha, O. V. (2022). Current problems and persprectives of the treatment of cartilage injuries using mesenchimal stem cells. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 26(4), 681-686.

75. Fleig, S. V., & Humphreys, B. D. (2014). Rationale of mesenchymal stem cell therapy in kidney injury. *Nephron Clinical Practice*, 127(1-4), 75-80.
76. Freitag, J., Bates, D., Boyd, R., Shah, K., Barnard, A., Huguenin, L., & Tenen, A. (2016). Mesenchymal stem cell therapy in the treatment of osteoarthritis: reparative pathways, safety and efficacy—a review. *BMC musculoskeletal disorders*, 17, 230.
77. Freitag, J., Bates, D., Wickham, J., Shah, K., Huguenin, L., Tenen, A., ... & Boyd, R. (2019). Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Regenerative medicine*, 14(3), 213-230.
78. Fu, X., Liu, G., Halim, A., Ju, Y., Luo, Q., & Song, G. (2019). Mesenchymal stem cell migration and tissue repair. *Cells*, 8(8), 784.
79. Gabrielyan, A. V., Smorzhevskiy, V. J., & Kudlai, I. V. (2022). Лікування пацієнта з дилатаційною кардіоміопатією із застосуванням мезенхімальних стовбурових клітин. *Ukrainian Journal of Cardiology*, 29(5-6), 37-42.
80. Gentile, P., & Garcovich, S. (2019). Advances in regenerative stem cell therapy in androgenic alopecia and hair loss: Wnt pathway, growth-factor, and mesenchymal stem cell signaling impact analysis on cell growth and hair follicle development. *Cells*, 8(5), 466.
81. Golchin, A., Seyedjafari, E., & Ardeshirylajimi, A. (2020). Mesenchymal stem cell therapy for COVID-19: present or future. *Stem cell reviews and reports*, 16, 427-433.
82. Gugliandolo, A., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2017). Mesenchymal stem cell therapy in Parkinson's disease animal models. *Current research in translational medicine*, 65(2), 51-60.
83. Günay, A. E., Karaman, I., Guney, A., Karaman, Z. F., Demirpolat, E., Gonen, Z. B., ... & Yerer, M. B. (2022). Assessment of clinical, biochemical, and radiological outcomes following intra-articular injection of Wharton jelly-

derived mesenchymal stromal cells in patients with knee osteoarthritis: A prospective clinical study. *Medicine*, *101*(37), e30628.

84. Guo, Y., Yu, Y., Hu, S., Chen, Y., & Shen, Z. (2020). The therapeutic potential of mesenchymal stem cells for cardiovascular diseases. *Cell Death & Disease*, *11*(5), 349.

85. Gupta, A., Rodriguez, H. C., Potty, A. G., Levy, H. J., & El-Amin III, S. F. (2021). Treatment of knee osteoarthritis with intraarticular umbilical cord-derived Wharton's jelly: a case report. *Pharmaceuticals*, *14*(9), 883.

86. Hached, F., Vinatier, C., Le Visage, C., Gondé, H., Guicheux, J., Grimandi, G., & Billon-Chabaud, A. (2017). Biomaterial-assisted cell therapy in osteoarthritis: From mesenchymal stem cells to cell encapsulation. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, *31*(5), 730-745.

87. Hame, S. L., & Alexander, R. A. (2013). Knee osteoarthritis in women. *Current reviews in musculoskeletal medicine*, *6*, 182-187.

88. Harrell, C. R., Markovic, B. S., Fellabaum, C., Arsenijevic, A., & Volarevic, V. (2019). Mesenchymal stem cell-based therapy of osteoarthritis: Current knowledge and future perspectives. *Biomedicine & pharmacotherapy*, *109*, 2318-2326.

89. Haseeb, A., & Haqqi, T. M. (2013). Immunopathogenesis of osteoarthritis. *Clinical immunology*, *146*(3), 185-196.

90. He, L., He, T., Xing, J., Zhou, Q., Fan, L., Liu, C., ... & Rong, L. (2020). Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes protect cartilage damage and relieve knee osteoarthritis pain in a rat model of osteoarthritis. *Stem cell research & therapy*, *11*, 276.

91. Hmadcha, A., Martin-Montalvo, A., Gauthier, B. R., Soria, B., & Capilla-Gonzalez, V. (2020). Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for cancer therapy. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, *8*, 43.

92. Hodgetts, S. I., Stagg, K., Sturm, M., Edel, M., & Blancafort, P. (2014). Long live the stem cell: the use of stem cells isolated from post mortem tissues

for translational strategies. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 56, 74-81.

93. Horak, J., Nalos, L., Martinkova, V., Tegl, V., Vistejnova, L., Kuncova, J., ... & Matejovic, M. (2020). Evaluation of mesenchymal stem cell therapy for sepsis: a randomized controlled porcine study. *Frontiers in immunology*, 11, 126.

94. Hosseini, S. M., Sani, M., Haider, K. H., Dorvash, M., Ziaee, S. M., Karimi, A., & Namavar, M. R. (2018). Concomitant use of mesenchymal stem cells and neural stem cells for treatment of spinal cord injury: a combo cell therapy approach. *Neuroscience letters*, 668, 138-146.

95. Hsu, C. C., Cheng, J. H., Wang, C. J., Ko, J. Y., Hsu, S. L., & Hsu, T. C. (2020). Shockwave therapy combined with autologous adipose-derived mesenchymal stem cells is better than with human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells on knee osteoarthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), 1217.

96. Hu, C., Wu, Z., & Li, L. (2020). Pre-treatments enhance the therapeutic effects of mesenchymal stem cells in liver diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 24(1), 40-49.

97. Hunter, D. J., Schofield, D., & Callander, E. (2014). The individual and socioeconomic impact of osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 10(7), 437-441.

98. Im, G. I. (2018). Tissue engineering in osteoarthritis: current status and prospect of mesenchymal stem cell therapy. *BioDrugs*, 32(3), 183-192.

99. Isern, J., García-García, A., Martín, A. M., Arranz, L., Martín-Pérez, D., Torroja, C., ... & Méndez-Ferrer, S. (2014). The neural crest is a source of mesenchymal stem cells with specialized hematopoietic stem cell niche function. *Elife*, 3, e03696.

100. Jacobs, S. A., Roobrouck, V. D., Verfaillie, C. M., & Van Gool, S. W. (2013). Immunological characteristics of human mesenchymal stem cells and

- multipotent adult progenitor cells. *Immunology and cell biology*, 91(1), 32-39.
101. Jo, C. H., Lee, Y. G., Shin, W. H., Kim, H., Chai, J. W., Jeong, E. C., ... & 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*, 32(5), 1254-1266.
102. Joerger-Messerli, M. S., Marx, C., Oppliger, B., Mueller, M., Surbek, D. V., & Schoeberlein, A. (2016). Mesenchymal stem cells from Wharton's jelly and amniotic fluid. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 31, 30-44.
103. Johnson, V. L., & Hunter, D. J. (2014). The epidemiology of osteoarthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*, 28(1), 5-15.
104. Karantalis, V., & Hare, J. M. (2015). Use of mesenchymal stem cells for therapy of cardiac disease. *Circulation research*, 116(8), 1413-1430.
105. Kim, J. H., Jo, C. H., Kim, H. R., & Hwang, Y. I. (2018). Comparison of immunological characteristics of mesenchymal stem cells from the periodontal ligament, umbilical cord, and adipose tissue. *Stem Cells International*, 2018, 8429042.
106. Kim, S. H., Cho, J. H., Lee, Y. H., Lee, J. H., Kim, S. S., Kim, M. Y., ... & Kim, H. S. (2018). Improvement in left ventricular function with intracoronary mesenchymal stem cell therapy in a patient with anterior wall ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiovascular drugs and therapy*, 32, 329-338.
107. Kim, Y. M., Yi, T., Choi, J. S., Lee, S., Jang, Y. H., Kim, C. H., ... & Lim, J. Y. (2013). Bone marrow-derived clonal mesenchymal stem cells as a source of cell therapy for promoting vocal fold wound healing. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 122(2), 121-130.
108. 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. *The American journal of sports medicine*, 43(9), 2293-2301.

109. Kim, Y. S., Choi, Y. J., Lee, S. W., Kwon, O. R., Suh, D. S., Heo, D. B., & Koh, Y. G. (2016). Assessment of clinical and MRI outcomes after mesenchymal stem cell implantation in patients with knee osteoarthritis: a prospective study. *Osteoarthritis and Cartilage*, 24(2), 237-245.
110. 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.
111. King, L. K., March, L., & Anandacoomarasamy, A. (2013). Obesity & osteoarthritis. *The Indian journal of medical research*, 138(2), 185-193.
112. Knight, M. N., & Hankenson, K. D. (2013). Mesenchymal stem cells in bone regeneration. *Advances in wound care*, 2(6), 306-316.
113. Koh, Y. G., Jo, S. B., Kwon, O. R., Suh, D. S., Lee, S. W., Park, S. H., & Choi, Y. J. (2013). Mesenchymal stem cell injections improve symptoms of knee osteoarthritis. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 29(4), 748-755.
114. Koh, Y. G., Nam, J. H., Chung, H. S., Chun, H. J., Kim, H. J., & Kang, K. T. (2020). Morphometric study of gender difference in osteoarthritis posterior tibial slope using three-dimensional magnetic resonance imaging. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 42, 667-672.
115. Kohn, M. D., Sassoon, A. A., & Fernando, N. D. (2016). Classifications in brief: Kellgren-Lawrence classification of osteoarthritis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®, 474, 1886-1893.
116. Kong, L., Zheng, L. Z., Qin, L., & Ho, K. K. (2017). Role of mesenchymal stem cells in osteoarthritis treatment. *Journal of orthopaedic translation*, 9, 89-103.
117. Kordium, V., Toporova, O., Deriabina, O., Fishchenko, V., Pokholenko, I., Shuvalova, N., Botsul, O., Morgunov, P., & Totchilovski, A. (2019). Genetically modified human mesenchymal stem cells for articular cartilage

repair. In *TERMIS EU 2019. Tissue Engineering Therapies: From Concept Clinical Translation & Commercialisation* (pp. 27-31).

118. Labrador-Velandia, S., Alonso-Alonso, M. L., Alvarez-Sanchez, S., González-Zamora, J., Carretero-Barrio, I., Pastor, J. C., ... & Srivastava, G. K. (2016). Mesenchymal stem cell therapy in retinal and optic nerve diseases: An update of clinical trials. *World journal of stem cells*, 8(11), 376-383.

119. Leow, S. N., Luu, C. D., Hairul Nizam, M. H., Mok, P. L., Ruhaslizan, R., Wong, H. S., ... & Then, K. Y. (2015). Safety and efficacy of human Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells therapy for retinal degeneration. *PLoS One*, 10(6), e0128973.

120. Li, Y., Ye, Z., Yang, W., Zhang, Q., & Zeng, J. (2021). An update on the potential of mesenchymal stem cell therapy for cutaneous diseases. *Stem Cells International*, 2021, 8834590.

121. Liang, H., Suo, H., Wang, Z., & Feng, W. (2020). Progress in the treatment of osteoarthritis with umbilical cord stem cells. *Human Cell*, 33(3), 470-475.

122. Lin, W., Xu, L., Zwingenberger, S., Gibon, E., Goodman, S. B., & Li, G. (2017). Mesenchymal stem cells homing to improve bone healing. *Journal of orthopaedic translation*, 9, 19-27.

123. Litwic, A., Edwards, M. H., Dennison, E. M., & Cooper, C. (2013). Epidemiology and burden of osteoarthritis. *British medical bulletin*, 105(1), 185-199.

124. Lo, G. H., Merchant, M. G., Driban, J. B., Duryea, J., Price, L. L., Eaton, C. B., & McAlindon, T. E. (2018). Knee alignment is quantitatively related to periarticular bone morphometry and density, especially in patients with osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 70(2), 212-221.

125. Loeser, R. F., Collins, J. A., & Diekman, B. O. (2016). Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 12(7), 412-420.

126. Ma, S., Xie, N., Li, W., Yuan, B., Shi, Y., & Wang, Y. (2014).

- Immunobiology of mesenchymal stem cells. *Cell Death & Differentiation*, 21(2), 216-225.
127. Machado, C. D. V., Telles, P. D. D. S., & Nascimento, I. L. O. (2013). Immunological characteristics of mesenchymal stem cells. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, 35, 62-67.
128. Maheshwer, B., Polce, E. M., Paul, K., Williams, B. T., Wolfson, T. S., Yanke, A., ... & Chahla, J. (2021). Regenerative potential of mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis and chondral defects: a systematic review and meta-analysis. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 37(1), 362-378.
129. Mahir, L., Belhaj, K., Zahi, S., Azanmasso, H., Lmidmani, F., & El Fatimi, A. (2016). Impact of knee osteoarthritis on the quality of life. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 59, e159.
130. Mancuso, P., Raman, S., Glynn, A., Barry, F., & Murphy, J. M. (2019). Mesenchymal stem cell therapy for osteoarthritis: the critical role of the cell secretome. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 7, 9.
131. Mardones, R., Jofré, C. M., Tobar, L., & Minguell, J. J. (2017). Mesenchymal stem cell therapy in the treatment of hip osteoarthritis. *Journal of hip preservation surgery*, 4(2), 159-163.
132. Maumus, M., Manferdini, C., Toupet, K., Peyrafitte, J. A., Ferreira, R., Facchini, A., ... & Noël, D. (2013). Adipose mesenchymal stem cells protect chondrocytes from degeneration associated with osteoarthritis. *Stem cell research*, 11(2), 834-844.
133. Mazini, L., Rochette, L., Admou, B., Amal, S., & Malka, G. (2020). Hopes and limits of adipose-derived stem cells (ADSCs) and mesenchymal stem cells (MSCs) in wound healing. *International journal of molecular sciences*, 21(4), 1306.
134. Mazini, L., Rochette, L., Amine, M., & Malka, G. (2019). Regenerative capacity of adipose derived stem cells (ADSCs), comparison with

- mesenchymal stem cells (MSCs). *International journal of molecular sciences*, 20(10), 2523.
135. McGonagle, D., Baboolal, T. G., & Jones, E. (2017). Native joint-resident mesenchymal stem cells for cartilage repair in osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 13(12), 719-730.
136. Meng, F., Xu, R., Wang, S., Xu, Z., Zhang, C., Li, Y., ... & Wang, F. S. (2020). Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell therapy in patients with COVID-19: a phase 1 clinical trial. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 172.
137. Mennan, C., Wright, K., Bhattacharjee, A., Balain, B., Richardson, J., & Roberts, S. (2013). Isolation and characterisation of mesenchymal stem cells from different regions of the human umbilical cord. *BioMed research international*, 2013, 916136.
138. Metcalfe, S. M. (2020). Mesenchymal stem cells and management of COVID-19 pneumonia. *Medicine in drug discovery*, 5, 100019.
139. Mobasheri, A., & Batt, M. (2016). An update on the pathophysiology of osteoarthritis. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 59(5-6), 333-339.
140. Mobasheri, A., Rayman, M. P., Gualillo, O., Sellam, J., Van Der Kraan, P., & Fearon, U. (2017). The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 13(5), 302-311.
141. Moreira, A., Kahlenberg, S., & Hornsby, P. (2017). Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for diabetes. *Journal of molecular endocrinology*, 59(3), R109-R120.
142. Mushahary, D., Spittler, A., Kasper, C., Weber, V., & Charwat, V. (2018). Isolation, cultivation, and characterization of human mesenchymal stem cells. *Cytometry Part A*, 93(1), 19-31.
143. Neogi, T. (2013). The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 21(9), 1145-1153.

144. Neogi, T., & Zhang, Y. (2013). Epidemiology of osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics*, 39(1), 1-19.
145. Nuschke, A. (2014). Activity of mesenchymal stem cells in therapies for chronic skin wound healing. *Organogenesis*, 10(1), 29-37.
146. Orozco, L., Munar, A., Soler, R., Alberca, M., Soler, F., Huguet, M., ... & García-Sancho, J. (2013). Treatment of knee osteoarthritis with autologous mesenchymal stem cells: a pilot study. *Transplantation*, 95(12), 1535-1541.
147. Oryan, A., Kamali, A., Moshiri, A., & Baghaban Eslaminejad, M. (2017). Role of mesenchymal stem cells in bone regenerative medicine: what is the evidence?. *Cells Tissues Organs*, 204(2), 59-83.
148. Palazzo, C., Nguyen, C., Lefevre-Colau, M. M., Rannou, F., & Poiraudreau, S. (2016). Risk factors and burden of osteoarthritis. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 59(3), 134-138.
149. Pankajakshan, D., & Agrawal, D. K. (2014). Mesenchymal stem cell paracrine factors in vascular repair and regeneration. *Journal of biomedical technology and research*, 1(1), PMC5589200.
150. Park, H. M., Kim, H. S., & Lee, Y. J. (2020). Knee osteoarthritis and its association with mental health and health-related quality of life: a nationwide cross-sectional study. *Geriatrics & Gerontology International*, 20(4), 379-383.
151. Parmelee, P. A., Tighe, C. A., & Dautovich, N. D. (2015). Sleep disturbance in osteoarthritis: linkages with pain, disability, and depressive symptoms. *Arthritis care & research*, 67(3), 358-365.
152. Peired, A. J., Sisti, A., & Romagnani, P. (2016). Mesenchymal stem cell-based therapy for kidney disease: a review of clinical evidence. *Stem cells international*, 2016, 4798639.
153. Perrot, S. (2015). Osteoarthritis pain. *Best practice & research Clinical rheumatology*, 29(1), 90-97.
154. Pers, Y. M., Ruiz, M., Noël, D., & Jorgensen, C. (2015). Mesenchymal stem cells for the management of inflammation in osteoarthritis: state of the art

and perspectives. *Osteoarthritis and Cartilage*, 23(11), 2027-2035.

155. Pittenger, M. F., Discher, D. E., Péault, B. M., Phinney, D. G., Hare, J. M., & Caplan, A. I. (2019). Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *NPJ Regenerative medicine*, 4(1), 22.

156. Ray, M. (2017). Knee osteoarthritis psychological complications: an important overlooked disease correlate. *Novel Tech Arthritis Bone Res*, 1(4), 1-11.

157. Razeghian-Jahromi, I., Matta, A. G., Canitrot, R., Zibaenezhad, M. J., Razmkhah, M., Safari, A., ... & Roncalli, J. (2021). Surfing the clinical trials of mesenchymal stem cell therapy in ischemic cardiomyopathy. *Stem Cell Research & Therapy*, 12(1), 361.

158. Regmi, S., Pathak, S., Kim, J. O., Yong, C. S., & Jeong, J. H. (2019). Mesenchymal stem cell therapy for the treatment of inflammatory diseases: challenges, opportunities, and future perspectives. *European journal of cell biology*, 98(5-8), 151041.

159. Roos, E. M., & Arden, N. K. (2016). Strategies for the prevention of knee osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 12(2), 92-101.

160. Salmon, J. H., Rat, A. C., Sellam, J., Michel, M., Eschard, J. P., Guillemin, F., ... & Fautrel, B. (2016). Economic impact of lower-limb osteoarthritis worldwide: a systematic review of cost-of-illness studies. *Osteoarthritis and cartilage*, 24(9), 1500-1508.

161. Schimke, M. M., Marozin, S., & Lepperdinger, G. (2015). Patient-specific age: the other side of the coin in advanced mesenchymal stem cell therapy. *Frontiers in physiology*, 6, 362.

162. Secunda, R., Vennila, R., Mohanashankar, A. M., Rajasundari, M., Jeswanth, S., & Surendran, R. (2015). Isolation, expansion and characterisation of mesenchymal stem cells from human bone marrow, adipose tissue, umbilical cord blood and matrix: a comparative study. *Cytotechnology*, 67(5), 793-807.

163. Shariatzadeh, M., Song, J., & Wilson, S. L. (2019). The efficacy of

different sources of mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis. *Cell and tissue research*, 378, 399-410.

164. Sharif, B., Garner, R., Hennessy, D., Sanmartin, C., Flanagan, W. M., & Marshall, D. A. (2017). Productivity costs of work loss associated with osteoarthritis in Canada from 2010 to 2031. *Osteoarthritis and cartilage*, 25(2), 249-258.

165. Sharpe, P. T. (2016). Dental mesenchymal stem cells. *Development*, 143(13), 2273-2280.

166. Song, Y., Du, H., Dai, C., Zhang, L., Li, S., Hunter, D. J., ... & 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.

167. Song, Y., Zhang, J., Xu, H., Lin, Z., Chang, H., Liu, W., & Kong, L. (2020). Mesenchymal stem cells in knee osteoarthritis treatment: A systematic review and meta-analysis. *Journal of orthopaedic translation*, 24, 121-130.

168. Squillaro, T., Peluso, G., & Galderisi, U. (2016). Clinical trials with mesenchymal stem cells: an update. *Cell transplantation*, 25(5), 829-848.

169. Stefańska, K., Bryl, R., Moncrieff, L., Pinto, N., Shibli, J. A., & Dyszkiewicz-Konwińska, M. (2020). Mesenchymal stem cells—a historical overview. *Medical Journal of Cell Biology*, 8(2), 83-87.

170. Sun, X. Y., Ding, X. F., Liang, H. Y., Zhang, X. J., Liu, S. H., Duan, X. G., & Sun, T. W. (2020). Efficacy of mesenchymal stem cell therapy for sepsis: a meta-analysis of preclinical studies. *Stem cell research & therapy*, 11, 214.

171. Swart, J. F., De Roock, S., Hofhuis, F. M., Rozemuller, H., Van Den Broek, T., Moerer, P., ... & Wulffraat, N. M. (2015). Mesenchymal stem cell therapy in proteoglycan induced arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(4), 769-777.

172. Tao, H., Han, Z., Han, Z. C., & Li, Z. (2016). Proangiogenic features of

mesenchymal stem cells and their therapeutic applications. *Stem cells international*, 2016, 1314709.

173. Taruc-Uy, R. L., & Lynch, S. A. (2013). Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 40(4), 821-836.

174. Toyoshima, A., & Yasuhara, T. (2017). Mesenchymal stem cell therapy for ischemic stroke. *Acta Medica Okayama*, 71(4), 263-268.

175. Tronko, M. D., Pushkarev, V. M., Kovzun, O. I., Sokolova, L. K., & Pushkarev, V. V. (2022). Мезенхімальні стовбурові клітини—головний ресурс клітинної терапії. Використання для лікування цукрового діабету. *Ендокринологія| Endocrinology*, 27(3), 214-235.

176. Tsuchiya, A., Takeuchi, S., Watanabe, T., Yoshida, T., Nojiri, S., Ogawa, M., & Terai, S. (2019). Mesenchymal stem cell therapies for liver cirrhosis: MSCs as “conducting cells” for improvement of liver fibrosis and regeneration. *Inflammation and regeneration*, 39(1), 18.

177. Vadalà, G., Ambrosio, L., Russo, F., Papalia, R., & Denaro, V. (2019). Interaction between mesenchymal stem cells and intervertebral disc microenvironment: from cell therapy to tissue engineering. *Stem Cells International*, 2019, 2376172.

178. Vaughn, I. A., Terry, E. L., Bartley, E. J., Schaefer, N., & Fillingim, R. B. (2019). Racial-ethnic differences in osteoarthritis pain and disability: a meta-analysis. *The Journal of Pain*, 20(6), 629-644.

179. Vega, A., Martín-Ferrero, M. A., Del Canto, F., Alberca, M., García, V., Munar, 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.

180. Vina, E. R., & Kwok, C. K. (2018). Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Current opinion in rheumatology*, 30(2), 160-167.

181. Volkman, R., & Offen, D. (2017). Concise review: mesenchymal stem cells in neurodegenerative diseases. *Stem cells*, 35(8), 1867-1880.

182. Wang, A. T., Feng, Y., Jia, H. H., Zhao, M., & Yu, H. (2019). Application of mesenchymal stem cell therapy for the treatment of osteoarthritis of the knee: a concise review. *World journal of stem cells*, *11*(4), 222-235.
183. Wang, L., Wang, L., Cong, X., Liu, G., Zhou, J., Bai, B., ... & Liu, Y. (2013). Human umbilical cord mesenchymal stem cell therapy for patients with active rheumatoid arthritis: safety and efficacy. *Stem cells and development*, *22*(24), 3192-3202.
184. Wang, Y., Yu, X., Chen, E., & Li, L. (2016). Liver-derived human mesenchymal stem cells: a novel therapeutic source for liver diseases. *Stem cell research & therapy*, *7*, 71.
185. Watson, N., Divers, R., Kedar, R., Mehindru, A., Mehindru, A., Borlongan, M. C., & Borlongan, C. V. (2015). Discarded Wharton jelly of the human umbilical cord: a viable source for mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy*, *17*(1), 18-24.
186. Wegmeyer, H., Bröske, A. M., Leddin, M., Kuentzer, K., Nisslbeck, A. K., Hupfeld, J., ... & Neubauer, M. (2013). Mesenchymal stromal cell characteristics vary depending on their origin. *Stem cells and development*, *22*(19), 2606-2618.
187. Weiss, D. J., Casaburi, R., Flannery, R., LeRoux-Williams, M., & Tashkin, D. P. (2013). A placebo-controlled, randomized trial of mesenchymal stem cells in COPD. *Chest*, *143*(6), 1590-1598.
188. Wyles, C. C., Houdek, M. T., Behfar, A., & Sierra, R. J. (2015). Mesenchymal stem cell therapy for osteoarthritis: current perspectives. *Stem cells and cloning: advances and applications*, *8*, 117-124.
189. Xia, B., Chen, D., Zhang, J., Hu, S., Jin, H., & Tong, P. (2014). Osteoarthritis pathogenesis: a review of molecular mechanisms. *Calcified tissue international*, *95*, 495-505.
190. 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. *International orthopaedics*, 39, 2363-2372.

191. Xie, F., Kovic, B., Jin, X., He, X., Wang, M., & Silvestre, C. (2016). Economic and humanistic burden of osteoarthritis: a systematic review of large sample studies. *Pharmacoeconomics*, 34, 1087-1100.

192. Yang, B., Yu, J. K., Zheng, Z. Z., Lu, Z. H., Zhang, J. Y., & Cheng, J. H. (2013). Computed tomography morphometric study of gender differences in osteoarthritis proximal tibias. *The Journal of Arthroplasty*, 28(7), 1117-1120.

193. Yubo, M., Yanyan, L., Li, L., Tao, S., Bo, L., & Lin, C. (2017). Clinical efficacy and safety of mesenchymal stem cell transplantation for osteoarthritis treatment: a meta-analysis. *PloS one*, 12(4), e0175449.

194. Zaher, W., Harkness, L., Jafari, A., & Kassem, M. (2014). An update of human mesenchymal stem cell biology and their clinical uses. *Archives of toxicology*, 88, 1069-1082.

195. Zhang, R., Ma, J., Han, J., Zhang, W., & Ma, J. (2019). Mesenchymal stem cell related therapies for cartilage lesions and osteoarthritis. *American journal of translational research*, 11(10), 6275-6289.

196. Zheng, H., Zhang, B., Chhatbar, P. Y., Dong, Y., Alawieh, A., Lowe, F., ... & Feng, W. (2018). Mesenchymal stem cell therapy in stroke: a systematic review of literature in pre-clinical and clinical research. *Cell transplantation*, 27(12), 1723-1730.

197. Zhu, C., Wu, W., & Qu, X. (2021). Mesenchymal stem cells in osteoarthritis therapy: A review. *American journal of translational research*, 13(2), 448-461.

ДОДАТОК А

НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Fishchenko, V. O., Botsul, O. V., Shuvalova, N. S., Deryabina, O. G., Iaremyn, S. Y., Fishchenko, O. V., & Bielieha, O. V. (2022). Current problems and perspectives of the treatment of cartilage injuries using mesenchymal stem cells. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 26(4), 681-686. **(Фахове видання України).**

Fishchenko V. O. – приймав участь в концептуалізації дослідження, написанні оригінального проекту дослідження

Shuvalova N. S. – приймала участь в візуалізації даних дослідження

Deryabina O. G. – приймала участь в формальному аналізі і перевірці даних дослідження

Iaremyn S. Y. – приймав участь в організації дослідження

Fishchenko O. V. – приймав участь в адмініструванні проекту

Bielieha O. V. – приймала участь в організації методології дослідження

2. Fishchenko, V. O., Gavrilyuk, A. O., Rosha, L. G., Botsul, O. V., Bevez, V. O., Sukhan, D. S., & Koreneva, G. B. (2021). Reparative chondrogenesis at rats shinbone proximal epiphyphis traumatic injury with the use of Warton drugs star cells mezenchenichemis in the experiment. *World of Medicine and Biology*, 17(77), 249-254. **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Web of Science).**

Fishchenko V. O. – приймав участь в концептуалізації дослідження, написанні оригінального проекту дослідження

Gavrilyuk A. O. – приймала участь в адмініструванні проекту

Rosha L. G. – приймала участь в формальному аналізі і перевірці даних дослідження

Bevz V. O. – приймав участь в організації дослідження

Sukhan D. S. – приймала участь в візуалізації даних дослідження

Koreneva G. V. – приймала участь в організації методології дослідження

3. Боцул, О., & Фіщенко, В. (2024). Clinical analysis of conservative methods of gonarthrosis treatment. *Перспективи та інновації науки*, 1(35), 727-736. **(Фахове видання України).**

Фіщенко В. – приймав участь в організації ресурсів дослідження, програмному забезпеченні дослідження.

4. Боцул, О., & Фіщенко, В. (2024). Comparison of treatment with stem cells of Wharton's jelly and the classical combined method in osteoarthritis of the knee joint. *Перспективи та інновації науки*, 2(36), 884-895. **(Фахове видання України).**

Фіщенко В. – приймав участь в організації ресурсів дослідження, програмному забезпеченні дослідження.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. Kordium, V., Toporova, O., Deriabina, O., Fishchenko, V., Pokholenko, I., Shuvalova, N., Botsul, O., Morgunov, P., & Totchilovski, A. (2019). Genetically modified human mesenchymal stem cells for articular cartilage repair. In *TERMIS EU 2019. Tissue Engineering Therapies: From Concept Clinical Translation & Commercialisation (pp. 27-31)*. **(Тези).**

Kordium V. – приймав участь в організації програмного забезпечення дослідження

Toporova O. – приймала участь в організації методології дослідження

Deriabina O. – приймала участь в формальному аналізі і перевірці даних дослідження

Fishchenko V. – приймав участь в концептуалізації дослідження

Pokholenko I. – приймав участь в організації ресурсів дослідження

Shuvalova N. – приймала участь в візуалізації даних дослідження

Morgunov P. – приймав участь в адмініструванні проекту

Totchilovski A. – приймав участь в організації дослідження

6. Botsul, O. V. (2023). Indicators of pain and symptoms when using wharton's jelly stem cells in patients with knee osteoarthritis. In *The 5th International scientific and practical conference “Topical aspects of modern scientific research” (January 25-27, 2024) CPN Publishing Group, Tokyo, Japan. 2024. 645 p. (pp. 34-38). (Тези)*

7. Botsul, O. V. (2023). The effect of cell therapy using wharton's jelly stem cells in patients with knee osteoarthritis on KOOS indicators. In *The 1st International scientific and practical conference “European congress of scientific achievements” (January 29-31, 2024) Barca Academy Publishing, Barcelona, Spain. 2024. 439 p. (pp. 45-50). (Тези)*

8. Botsul, O. V. (2023). Indicators of pain and symptoms when using hyaluronic acid and physiotherapeutic methods in patients with osteoarthritis of the knee joint. In *The 6th International scientific and practical conference “Global science: prospects and innovations” (February 1-3, 2024) Cognum Publishing House, Liverpool, United Kingdom. 2024. 555 p. (pp. 42-46). (Тези)*

9. Botsul, O. V. (2023). Features of the indicators of the koos scale in the classical treatment of osteoarthritis of the knee joint. In *The 12th International scientific and practical conference “Modern problems of science, education and society” (February 5-7, 2024) SPC “Sciconf.com.ua”, Kyiv, Ukraine. 2024. 1331 p. (pp. 112-116). (Тези)*

Апробація результатів дисертації:

- науково-практична конференція з міжнародною участю «TERMISEU 2019. Tissue Engineering Therapies: From Concept Clinical Translation&Commercialisation» (Родос, 2019) – публікація;

- науково-практична конференція з міжнародною участю The 5th

International scientific and practical conference “Topical aspects of modern scientific research” (Токіо, 2024) – публікація;

- науково-практична конференція з міжнародною участю The 1st International scientific and practical conference “European congress of scientific achievements”(Барселона, 2024) – публікація;

- науково-практична конференція з міжнародною участю The 6th International scientific and practical conference “Global science: prospects and innovations” (Ліверпуль, 2024) – публікація;

- науково-практична конференція з міжнародною участю The 12th International scientific and practical conference “Modern problems of science, education and society”(Київ, 2024) – публікація;

ДОДАТОК Б-1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор Університетської клініки ВНМУ
 ім. М.І. Пирогова
 проф. Андрій СЕМЕНІШКО



« _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у практичну роботу хірургічного відділення Університетської клініки ВНМУ ім. М.І. Пирогова матеріалів публікацій: Fishchenko, V. O., Gavrilyuk, A. O., Rosh, L. G., Botsul, O. V., Bevz, V. O., Sukhan, D. S., & Koreneva, G. B. (2021). Reparative chondrogenesis at rats shinbone proximal epiphyphs traumatic injury with the use of Warton drugs star cells mezenchenichemis in the experiment. *World of Medicine and Biology*, 17(77), 249-254 (автори Фіщенко В.О., Гаврилюк А.О., Роша Л.Г., Боцул О.В., Бевз В.О., Сухань Д.С., Коренева Г.В.); Botsul, O., Fishchenko, V. (2024). Clinical analysis of conservative methods of gonarthrosis treatment. *Perspectives and innovations of science*, 1(35), 727-736 (автори Боцул О.В., Фіщенко В.О.).

Ми, які підписались нижче, комісія в складі:

Голови — завідувача відділення хірургії Геннадій ТУЛЬЧИНСЬКИЙ

Членів комісії — лікарів хірургічного відділення:

Олексій ГУМЕНЮК

засвідчуємо, що матеріали, викладені у публікаціях: Fishchenko, V. O., Gavrilyuk, A. O., Rosh, L. G., Botsul, O. V., Bevz, V. O., Sukhan, D. S., & Koreneva, G. B. (2021). Reparative chondrogenesis at rats shinbone proximal epiphyphs traumatic injury with the use of Warton drugs star cells mezenchenichemis in the experiment. *World of Medicine and Biology*, 17(77), 249-254 (автори Фіщенко В.О., Гаврилюк А.О., Роша Л.Г., Боцул О.В., Бевз В.О., Сухань Д.С., Коренева Г.В.); Botsul, O., Fishchenko, V. (2024). Clinical analysis of conservative methods of gonarthrosis treatment. *Perspectives and innovations of science*, 1(35), 727-736 (автори Боцул О.В., Фіщенко В.О.) використовуються при проведенні лікування пацієнтів з остеоартрозом колінних суглобів.

Голова комісії: Геннадій ТУЛЬЧИНСЬКИЙ

Члени комісії: Олексій ГУМЕНЮК



(підписи)

ДОДАТОК Б-2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
 Комунального некомерційного підприємства
 «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої
 медичної допомоги»

проф. Олександр ФОМІН

_____ 2024 р.

(підпис)

(печатка)



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у практичну роботу відділення травматології та ортопедії Комунального некомерційного підприємства «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» матеріалів публікацій: Botsul, O., Fishchenko, V. (2024). Clinical analysis of conservative methods of gonarthrosis treatment. *Perspectives and innovations of science*, 1(35), 727-736 (автори Боцул О.В., Фіщенко В.О.); Botsul, O. (2024). Indicators of pain and symptoms when using Wharton's jelly stem cells in patients with knee osteoarthritis. In *The 5th International scientific and practical conference "Topical aspects of modern scientific research" (January 25-27, 2024) CPN Publishing Group, Tokyo, Japan. 2024. 645 p. (pp. 34-38)* (автор Боцул О.В.).

Ми, які підписались нижче, комісія в складі:

Голови — завідувача відділення травматології та ортопедії Сергій ПСЮК

Членів комісії — лікарів відділення травматології та ортопедії:

Олександр ФІЩЕНКО
 Павло МАЛЕЦЬКИЙ

засвідчуємо, що матеріали, викладені у публікаціях: Botsul, O., Fishchenko, V. (2024). Clinical analysis of conservative methods of gonarthrosis treatment. *Perspectives and innovations of science*, 1(35), 727-736 (автори Боцул О.В., Фіщенко В.О.); Botsul, O. (2024). Indicators of pain and symptoms when using Wharton's jelly stem cells in patients with knee osteoarthritis. In *The 5th International scientific and practical conference "Topical aspects of modern scientific research" (January 25-27, 2024) CPN Publishing Group, Tokyo, Japan. 2024. 645 p. (pp. 34-38)* (автор Боцул О.В.) використовуються при проведенні лікування пацієнтів з остеоартрозом колінних суглобів.

Голова комісії: Сергій ПСЮК

Члени комісії: Олександр ФІЩЕНКО

Павло МАЛЕЦЬКИЙ

(підписи)



ДОДАТОК Б-3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
 Комунального некомерційного підприємства
 «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої
 медичної допомоги»

проф. Олександр ФОМІН

« 1 » _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у практичну роботу травматологічного пункту Комунального некомерційного підприємства «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» матеріалів публікацій: Fishchenko, V. O., Gavrilyuk, A. O., Rosha, L. G., Botsul, O. V., Bevz, V. O., Sukhan, D. S., & Koreneva, G. B. (2021). Reparative chondrogenesis at rats shinbone proximal epiphyphs traumatic injury with the use of Warton drugs star cells mezenchenichemis in the experiment. *World of Medicine and Biology*. 17(77), 249-254 (автори Фіщенко В.О., Гаврилюк А.О., Роша Л.Г., Ботул О.В., Бевз В.О., Сухань Д.С., Коренева Г.В.); Fishchenko, V. O., Botsul, O. V., Shuvalova, N. S., Deryabina, O. G., Iaremyn, S. Y., Fishchenko, O. V., & Bielicha, O. V. (2022). Current problems and persprectives of the treatment of cartilage injuries using mesenchimal stem cells. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 26(4), 681-686 (автори Ботул О.В., Фіщенко В.О., Шувалова Н.С., Дерябіна О.Г., Яремін С.Ю., Фіщенко О.В., Біляєва О.В.).

Ми, які підписались нижче, комісія в складі:

Голови — завідувача травматологічного пункту Сергій КОВАЛЕНКО

Членів комісії — лікарі травматологічного пункту:

Олександр РУЦАК

Кристофор ГОЛОВАТЮК

засвідчуємо, що матеріали, викладені у публікаціях: Fishchenko, V. O., Gavrilyuk, A. O., Rosha, L. G., Botsul, O. V., Bevz, V. O., Sukhan, D. S., & Koreneva, G. B. (2021). Reparative chondrogenesis at rats shinbone proximal epiphyphs traumatic injury with the use of Warton drugs star cells mezenchenichemis in the experiment. *World of Medicine and Biology*. 17(77), 249-254 (автори Фіщенко В.О., Гаврилюк А.О., Роша Л.Г., Ботул О.В., Бевз В.О., Сухань Д.С., Коренева Г.В.); Fishchenko, V. O., Botsul, O. V., Shuvalova, N. S., Deryabina, O. G., Iaremyn, S. Y., Fishchenko, O. V., & Bielicha, O. V. (2022). Current problems and persprectives of the treatment of cartilage injuries using mesenchimal stem cells. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 26(4), 681-686 (автори Ботул О.В., Фіщенко В.О., Шувалова Н.С., Дерябіна О.Г., Яремін С.Ю., Фіщенко О.В., Біляєва О.В.) використовуються при проведенні лікування пацієнтів з остеоартрозом колінних суглобів.

Голова комісії: Сергій КОВАЛЕНКО

Члени комісії: Олександр РУЦАК

Кристофор ГОЛОВАТЮК

(підписи)

ДОДАТОК Б-4

«ПІДТВЕРДЖУЮ»
 Директор
 Науково-дослідного інституту реабілітації осіб
 з інвалідністю ВНМУ ім. М.І. Пирогова
 проф. Валентин ШИШЕНКО

« 5 » квітня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у практичну роботу ортопедо-травматологічного відділення Науково-дослідного інституту реабілітації осіб з інвалідністю ВНМУ ім. М.І. Пирогова матеріалів публікацій: Fishchenko, V. O., Botsul, O. V., Shuvalova, N. S., Deryabina, O. G., Iaremyn, S. Y., Fishchenko, O. V., & Bielicha, O. V. (2022). Current problems and perspectives of the treatment of cartilage injuries using mesenchymal stem cells. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 26(4), 681-686 (автори Ботул О.В., Фіщенко В.О., Шувалова Н.С., Дерябіна О.Г., Яремич С.Ю., Фіщенко О.В., Біляєва О.В.); Botsul, O. (2024). Indicators of pain and symptoms when using Wharton's jelly stem cells in patients with knee osteoarthritis. In *The 5th International scientific and practical conference "Topical aspects of modern scientific research" (January 25-27, 2024) CPN Publishing Group, Tokyo, Japan, 2024, 645 p. (pp. 34-38)* (автор Ботул О.В.).

Ми, які підписались нижче, комісія в складі:

Голови — завідувач ортопедо-травматологічного відділення
 д.м.н. проф. Юрій БЕЗСМЕРТНИЙ

Членів комісії — лікарів ортопедо-травматологічного відділення:
 Олександр ІСАЧЕНКО
 Дмитро БОНДАРЕНКО

засвідчуємо, що матеріали, вкладені у публікаціях: Fishchenko, V. O., Botsul, O. V., Shuvalova, N. S., Deryabina, O. G., Iaremyn, S. Y., Fishchenko, O. V., & Bielicha, O. V. (2022). Current problems and perspectives of the treatment of cartilage injuries using mesenchymal stem cells. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 26(4), 681-686 (автори Ботул О.В., Фіщенко В.О., Шувалова Н.С., Дерябіна О.Г., Яремич С.Ю., Фіщенко О.В., Біляєва О.В.); Botsul, O. (2024). Indicators of pain and symptoms when using Wharton's jelly stem cells in patients with knee osteoarthritis. In *The 5th International scientific and practical conference "Topical aspects of modern scientific research" (January 25-27, 2024) CPN Publishing Group, Tokyo, Japan, 2024, 645 p. (pp. 34-38)* (автор Ботул О.В.) використовуються при проведенні лікування пацієнтів з остеоартрозом колінних суглобів.

Голова комісії: Юрій БЕЗСМЕРТНИЙ

Члени комісії: Олександр ІСАЧЕНКО

Дмитро БОНДАРЕНКО

(підписи)

ДОДАТОК Б-5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор ЗВО з наукової роботи
 Вінницького національного медичного
 університету ім. М.І. Пирогова
 д.мол.н. професор Олег ВЛАСЕНКО



_____ 2024 р.
 (підпис)

 (печатка)

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у навчальну роботу кафедри травматології та ортопедії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова матеріалів публікацій: Fishchenko, V. O., Botsul, O. V., Shuvalova, N. S., Deryabina, O. G., Iaremyn, S. Y., Fishchenko, O. V., & Bielicha, O. V. (2022). Current problems and perspectives of the treatment of cartilage injuries using mesenchymal stem cells. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 26(4), 681-686 (автори Боцул О.В., Фіщенко В.О., Шувалова Н.С., Дерябіна О.Г., Яремін С.Ю., Фіщенко О.В., Біляєва О.В.); Botsul, O., Fishchenko, V. (2024). Clinical analysis of conservative methods of gonarthrosis treatment. *Perspectives and innovations of science*, 1(35), 727-736 (автори Боцул О.В., Фіщенко В.О.).

Ми, які підписались нижче, комісія в складі:

Голови — завідувача кафедри травматології та ортопедії Володимир ФІЩЕНКО

Членів комісії — викладачі кафедри травматології та ортопедії:

Ігор КИРИЦУК

Станіслав ЯРЕМИН

засвідчуємо, що матеріали, викладені у публікаціях: Fishchenko, V. O., Botsul, O. V., Shuvalova, N. S., Deryabina, O. G., Iaremyn, S. Y., Fishchenko, O. V., & Bielicha, O. V. (2022). Current problems and perspectives of the treatment of cartilage injuries using mesenchymal stem cells. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 26(4), 681-686 (автори Боцул О.В., Фіщенко В.О., Шувалова Н.С., Дерябіна О.Г., Яремін С.Ю., Фіщенко О.В., Біляєва О.В.); Botsul, O., Fishchenko, V. (2024). Clinical analysis of conservative methods of gonarthrosis treatment. *Perspectives and innovations of science*, 1(35), 727-736 (автори Боцул О.В., Фіщенко В.О.) використовуються при проведенні практичних занять та лекцій на кафедрі травматології та ортопедії

Голова комісії: Володимир ФІЩЕНКО

Члени комісії: Ігор КИРИЦУК

Станіслав ЯРЕМИН

(підписи)

ДОДАТОК В

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 взможі виконувати Ваші звичайні діяльності.

Дайте відповідь на кожне запитання, відмітивши галочкою тільки один відповідний квадратик для кожного запитання. Якщо Ви невпевнені, як відповісти на запитання, будьласка, дайте найкращу відповідь, яку Ви можете.

Симптоми

Відповідаючи на 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

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

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

Ніколи Рідко Інколи Часто Завжди

S4. Чи могли Ви повністю розігнути Ваше коліно?

Завжди Часто Інколи Рідко Ніколи

S5. Чи могли Ви повністю зігнути Ваше коліно?

Завжди Часто Інколи Рідко Ніколи

Скутість

Наступні запитання стосуються того, наскільки сильну скутість суглобу 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

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

Відсутня Слабка Помірна Сильна Дуже сильна

Біль

P1. Як часто Ви відчуваєте біль у коліні?

Ніколи Щомісяця Щотижня Щодня Завжди

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

P2. Повертання нозі 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"/>
P5. 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"/>
P6. 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"/>
P7. Вночі вліжку				
Відсутній	Слабкий	Помірний	Сильний	Дуже сильний
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P8. Сидячи або лежачи				
Відсутній	Слабкий	Помірний	Сильний	Дуже сильний
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P9. 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.

A1. Спускатися сходами				
Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A2. Підніматися сходами				
Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A3. Вставати із сидячого положення				
Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A4. Стоячи				
Неважко	Трохи	Помірно	Дуже	Надзвичайно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A5. 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"/>

A6. Ходити по плоскій поверхні

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

A7. 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"/>

A8. 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"/>

A9. Одягати шкарпетки/панчохи

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

A10. Вставати з ліжка

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

A11. Знімати шкарпетки/панчохи

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

A12. 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"/>

A13. 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"/>

A14. Сидячи

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

A15. Сідати на унітаз/вставати з унітазу

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

A16. 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"/>

A17. 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"/>

Функція, спорт та активний відпочинок

Наступні запитання стосуються Вашої фізичної функції при активності на більш високому

рівні. Відповідаючи на запитання, слід подумати проте, 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. Сtribати

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

SP4. Повертатися нанозізвращеним 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"/>

Q3. Наскільки Вас турбує, 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. Взагалі, 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"/>	<input type="checkbox"/>