

Fishchenko Volodymyr Olexandrovych

Doctor of Medical Sciences Professor,
Head of the Department of Traumatology and Orthopedics,
Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University
Vinnytsia, Ukraine

Mammadov Lachin Ali oglu

postgraduate student
of the Department of Traumatology and Orthopedics,
Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University
Vinnytsia, Ukraine

Khaled Jamal Saleh Obeidat

postgraduate student
of the Department of Traumatology and Orthopedics,
Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University
Vinnytsia, Ukraine

MORPHOMETRIC ANALYSIS OF THE REPARATIVE CHONDROGENESIS STAGES UNDER THE INFLUENCE OF MESENCHYMAL STEM CELLS IN A MODEL OF ACUTE DAMAGE TO CARTILAGE TISSUE

Фищенко Владимир Александрович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой травматологии и ортопедии,
Винницкого национального медицинского университета
имени Н. И. Пирогова
Винница, Украина

Маммадов Лачин Али оглы

аспирант кафедры травматологии и ортопедии,
Винницкого национального медицинского университета
имени Н. И. Пирогова
Винница, Украина

Обейдат Халед Джамал Салех

аспирант кафедры травматологии и ортопедии,
Винницкого национального медицинского университета
имени Н. И. Пирогова
Винница, Украина

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭТАПОВ РЕПАРАТИВНОГО ХОНДРОГЕНЕЗА ПОД ВЛИЯНИЕМ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК В МОДЕЛИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ

Summary. In the presented study was analyzed changes of the morphometric parameters of reparative chondrogenesis under the influence of mesenchymal stem cells in experimental model of acute damage of cartilage tissue. The experiment was performed on 64 linear rats, which under combined anesthesia a defect of metaepiphyseal cartilage of the femur was performed. Among the operated rats, 2 groups were formed – for rats of experimental group mesenchymal stem cells was injected at the time when the defect was applied and the rats of the control group were not chondrogenically stimulated. Animals were withdrawn from the study on days 7, 14, 21 and 28. During the study in the experimental group rats was found a significant increase in the specific gravity of chondrocytes, cartilage matrix and a significant decrease in the specific gravity of fibrous tissue. There was also a positive trend toward an increase in the thickness of the zones of indifferent, proliferating, and definitive cartilage in the experimental group of animals. Thus, a significant improvement in the morphometric parameters of reparative chondrogenesis under the influence of mesenchymal stem cells has been proved.

Аннотация. В представленном исследовании проанализировано изменения морфометрических показателей репаративного хондрогенеза под влиянием мезенхимальных стволовых клеток в экспериментальной модели острого повреждения хрящевой ткани. Эксперимент выполнен в условиях вивария на 64 линейных крысах, которым под комбинированным наркозом выполняли дефект метаэпифизарной хрящевой ткани бедренной кости. Среди прооперированных было сформировано 2 группы – крысам экспериментальной группы в момент нанесения дефекта локально вводили мезенхимальные стволовые клетки, крысам контрольной группы хондрогенной стимуляции не производили. Животных выводили из исследования на 7, 14, 21 и 28 сутки. На протяжении исследования у крыс экспериментальной группы установлено достоверное увеличение показателей удельного веса хондроцитов, хрящевого матрикса и достоверного снижения показателей удельного веса фиброзной ткани.

Также зафиксировано положительную тенденцию увеличения толщины зон индифферентного, пролиферирующего и дефинитивного хряща в экспериментальной группе животных. Таким образом, доказано достоверное улучшение морфометрических показателей репаративного хондрогенеза под влиянием мезенхимальных стволовых клеток.

Key words: *mesenchymal stem cells, reparative chondrogenesis, morphometric parameters, acute damage of cartilage tissue, cartilage thickness, cartilage restoration.*

Ключевые слова: *мезенхимальные стволовые клетки, репаративный хондрогенез, морфометрические показатели, острое повреждение хрящевой ткани, толщина хряща, восстановления хряща.*

Постановка проблемы. Приходится согласиться с тем, что имеющиеся экспериментальные и клинические подходы к решению проблемы биологического восстановления повреждений суставного хряща далеки от совершенства. Известны способы полнослойной пластики дефектов, пересадки хрящевых или костно-хрящевых ауто- или аллотрансплантатов, аутогенной надкостницы или надхрящницы в сочетании с хирургической коррекцией биомеханической оси конечности, которые используются в клинической практике с различной степенью эффективности [4, 5, 6, 8]. Регенерат, образующийся в результате применения этих способов, обычно представлен грубоволокнистой соединительной тканью, волокнистым хрящом. В ряде исследовательских работ продемонстрировано прогрессирующие дегенеративные изменения регенерата в отдаленные сроки после пластики и достоверно худшие биомеханические свойства новообразованной ткани сравнительно с показателями интактного суставного хряща [4, 10]. Стремление воссоздать не только первоначальную анатомическую форму, но и внутреннюю структуру поврежденной суставной поверхности выводит проблему использования клеточных технологий в ряд актуальных и приоритетных, требующих дальнейшего изучения.

Анализ последних исследований и публикаций. Известно, что повреждение структуры суставного хряща, которое может быть обусловлено различными причинами, такими как травма, воспаление, онкология, старение, аутоиммунные заболевания приводит к серьезным функциональным нарушениям и снижению жизнедеятельности человека. Хрящевая ткань в отличие, например, от костной, имеет низкий потенциал для восстановления, поэтому даже незначительные повреждения могут привести к ее полной дегенерации. Попытки восстановить поврежденную часть хряща предпринимали давно и были сведены, прежде всего, к использованию синтетических материалов в качестве трансплантатов [7, 10]. Однако, применение синтетических протезов ассоциировано с наличием иммунологического барьера, дефицита пластичности материала и ухудшением качества жизни пациентов, даже после проведенного лечения. Современные подходы к восстановлению хрящевой ткани основаны на методах клеточной инженерии. Наиболее приоритетным направлением в травматологии и ортопедии является

использование мультипотентные мезенхимальные стволовых клеток при повреждении суставного хряща, острых и дегенеративных повреждений сухожилия, а также в лечении расстройств репаративного хондрогенеза [1, 2]. Согласно данным современных клинико-экспериментальных исследований по изучению стволовых клеток доказано, что клетки, полученные из жировой ткани, наиболее безопасны, легкодоступны и обладают высоким регенеративным потенциалом [1]. Мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки играют ключевую роль в индукции процессов регенерации хрящевой ткани через секрецию биоактивных молекул. Эти клетки способны подавлять иммунные и воспалительные реакции, выделяют большое количество биологически активных веществ, ускоряющих протекание метаболизма, активизируют работу имеющихся высокоспециализированных клеток, обладают способностью к пролиферации и дифференциации в другие типы клеток.

Таким образом, применение клеточных технологий является актуальным и перспективным направлением в лечении повреждений хрящевой ткани и нуждается в дальнейшем изучении.

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы. Доказана способность ММСК к хондрогенной дифференциации, путем экспрессии коллагена II типа и кислых мукополисахаридов, типичных для гиалинового хряща. Использование ММСК в тканевой инженерии для лечения хрящевых дефектов суставов на ранних стадиях остеоартроза представлено в многих клинических исследованиях. Однако вопрос применения ММСК при остром повреждении хрящевой ткани – внутрисуставном переломе кости с повреждением хряща остается неизученным.

Цель исследования – проанализировать изменения морфометрических показателей репаративного хондрогенеза под влиянием мезенхимальных стволовых клеток в экспериментальной модели острого повреждения хрящевой ткани.

Изложение основного материала. Для реализации поставленной цели произведено экспериментальное исследование в условиях вивария Винницкого национального медицинского университета имени Н. И. Пирогова на 64 линейных крысах-самцах весом $300,0 \pm 35,6$ г. Под комбинированным наркозом испытуемым животным выполняли дефект метаэпифизарной хрящевой ткани бедренной кости. Все этапы проведения исследования соответствовало

этическим нормам обращения с животными, с соблюдением рекомендаций и требований Европейской конвенции защиты позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986). Среди прооперированных крыс было сформировано 2 группы. Крысам экспериментальной группы ($n=36$) в момент нанесения дефекта локально вводили мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки, крысам контрольной группы ($n=28$) дополнительной хондрогенной стимуляции не производили. Мультипотентные мезенхимальные клетки были получены после обработки липоаспирата коллагеназой, центрифугирования, элиминации гемопоэтических клеток и последующей постепенной очистки культуры от слабоадгезивных клеток путем многослойного культивирования. В дальнейшем путем внутрибрюшинного введения летальной дозы тиопентала натрия животных выводили из исследования на 7, 14, 21 и 28 сутки по 9 особей из экспериментальной группы и по 7 – из группы контроля. Область коленного сустава оценивали макроскопически. Материал фиксировали в 10 % нейтральном растворе формалина, производили декальцификацию в 12 % растворе азотистой кислоты и обезвоживание в спиртах восходящей концентрации, в дальнейшем – заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксоном по Ван Гизону. Для

количественной оценки динамики процессов хондрогенеза определяли удельный вес хондроцитов, фиброзной ткани и хрящевого матрикса, а также толщину зон индифферентного, пролиферирующего и дефинитивного хряща. Статистический анализ производили с помощью программы Statistica 13. Вероятность безошибочного прогноза соответствовала $p \leq 0,05$. Для сравнения независимых выборок использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни, для определения взаимосвязи между двумя переменными – коэффициент ранговой корреляции т-Кендалла. Динамику репаративного хондрогенеза оценивали путем построения динамических интегральных рядов на основании морфометрических показателей.

На 7 сутки эксперимента удельный вес хондроцитов в экспериментальной группе составлял $10,67 \pm 3,54$ %, у животных группы контроля – $3,71 \pm 2,29$ %, различия между показателями достоверно значимые ($p=0,002$) (табл. 1). Удельный вес фиброзной ткани между группами достоверно не отличался ($p=0,27$), хотя показатели группы контроля сравнительно с показателями экспериментальной группы были выше ($48,86 \pm 11,68$ % против $41,89 \pm 9,76$ %). Показатели удельного веса хрящевого матрикса у крыс экспериментальной группы составляли $45,11 \pm 9,35$ %, а в группе контроля – $34,29 \pm 16,03$ %, достоверных отличий между показателями не установлено ($p=0,08$).

Таблица 1

**МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ РЕПАРАТИВНОГО ХОНДРОГЕНЕЗА
НА 7 СУТКИ ЭКСПЕРИМЕНТА**

Морфометрические показатели	ЭГ	КГ	p
Удельный вес хондроцитов, %	$10,67 \pm 3,54$	$3,71 \pm 2,29$	0,002*
Удельный вес фиброзной ткани, %	$41,89 \pm 9,76$	$48,86 \pm 11,68$	0,27
Удельный вес хрящевого матрикса, %	$45,11 \pm 9,35$	$34,29 \pm 16,03$	0,08
Толщина индифферентного хряща, мкм	$15,33 \pm 2,83$	$10,71 \pm 2,14$	0,004*
Толщина пролиферирующего хряща, мкм	$77,78 \pm 3,27$	$54,71 \pm 4,96$	0,001*
Толщина дефинитивного хряща, мкм	$38,56 \pm 3,84$	$22,57 \pm 2,88$	0,001*

*Примечание. Установлено достоверное отличие показателей при $p < 0,05$.

Зона пролиферирующего хряща была наиболее выраженной у крыс обеих групп, ее толщины в экспериментальной группе составляла – $77,78 \pm 3,27$ мкм и $54,71 \pm 4,96$ мкм в группе контроля, различия между показателями статистически значимые ($p=0,001$). В экспериментальной группе показатели толщины индифферентного – $15,33 \pm 2,83$ мкм и дефинитивного хряща – $38,56 \pm 3,84$ мкм превалировала сравнительно с показателями группы контроля, где толщина зоны индифферентного хряща составляла – $10,71 \pm 2,14$ мкм, а дефинитивного – $22,57 \pm 2,88$ мкм. При сравнении исследуемых данных в группах установлены достоверные различия, как в

показателях толщины зоны индифферентного хряща ($p=0,004$), так и дефинитивного ($p=0,001$).

Анализируя морфометрические показатели, полученные на 14 сутки эксперимента установлено, что удельный вес хондроцитов экспериментальной группы – $12,33 \pm 1,87$ % значительно превышал показатели группы контроля – $5,14 \pm 1,86$ % ($p=0,001$) (табл. 2). Напротив, удельный вес фиброзной ткани был достоверно выше в группе контроля – $54,29 \pm 12,84$ %, сравнительно с показателями экспериментальной группы – $38,89 \pm 2,71$ % ($p=0,02$). Установлено достоверное отличие показателей удельного веса хрящевого матрикса, который в экспериментальной группе составил – $49,56 \pm 10,67$ % и $34,71 \pm 15,78$ % в группе контроля ($p=0,04$).

Таблица 2

**МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ РЕПАРАТИВНОГО ХОНДРОГЕНЕЗА
НА 14 СУТКИ ЭКСПЕРИМЕНТА**

Морфометрические показатели	ЭГ	КГ	p
Удельный вес хондроцитов, %	12,33±1,87	5,14±1,86	0,001*
Удельный вес фиброзной ткани, %	38,89±2,71	54,29±12,84	0,02*
Удельный вес хрящевого матрикса, %	49,56±10,67	34,71±15,78	0,04*
Толщина индифферентного хряща, мкм	16,22±2,64	11,86±1,77	0,004*
Толщина пролиферирующего хряща, мкм	74,22±1,72	56,43±4,86	0,001*
Толщина дефинитивного хряща, мкм	40,78±3,53	24,86±2,04	0,001*

*Примечание. Установлено достоверное отличие показателей при $p < 0,05$.

В экспериментальной группе показатели толщины зоны индифферентного хряща – 16,22±2,64 мкм, пролиферирующего – 74,22±1,72 мкм и дефинитивного – 40,78±3,53 значительно превышали показатели контрольной группы – 11,86±1,77 мкм, 56,43±4,86 мкм и 24,86±2,04 мкм соответственно ($p < 0,05$).

На 21 сутки исследования в экспериментальной группе показатели удельного

веса хондроцитов – 14,11±4,20 % и хрящевого матрикса – 55,22±11,49 достоверно превышали показатели контрольной группы – 6,29±1,50 % и 35,86±10,45 % соответственно ($p < 0,05$) (табл. 3). В контрольной группе установлено достоверно выше показатели удельного веса фиброзной ткани, которые составили – 57,86±9,46 % и 30,67±13,62 % в экспериментальной группе, различия между показателями статистически значимые ($p = 0,003$).

Таблица 3

**МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ РЕПАРАТИВНОГО ХОНДРОГЕНЕЗА
НА 21 СУТКИ ЭКСПЕРИМЕНТА**

Морфометрические показатели	ЭГ	КГ	p
Удельный вес хондроцитов, %	14,11±4,20	6,29±1,50	0,001*
Удельный вес фиброзной ткани, %	30,67±13,62	57,86±9,46	0,003*
Удельный вес хрящевого матрикса, %	55,22±11,49	35,86±10,45	0,01*
Толщина индифферентного хряща, мкм	18,11±3,22	12,29±1,50	0,001*
Толщина пролиферирующего хряща, мкм	74,33±1,80	57,14±3,39	0,0009*
Толщина дефинитивного хряща, мкм	44,11±1,83	26,57±2,88	0,001*

*Примечание. Установлено достоверное отличие показателей при $p < 0,05$.

Зона пролиферирующего хряща была наиболее значимой в обеих исследуемых группах. В экспериментальной группе толщина зоны пролиферирующего хряща составляла – 74,33±1,80 мкм, а в контрольной группе – 57,14±3,39 мкм, между показателями установлено статистически значимые различия ($p = 0,0009$). Зоны индифферентного хряща и дефинитивного также достоверно более выражены в экспериментальной группе (18,11±3,22 мкм и 44,11±1,83 мкм) сравнительно с показателями контрольной (12,29±1,50 мкм и 26,57±2,88 мкм) ($p < 0,05$).

В экспериментальной группе к 28 суткам эксперимента показатели удельного веса хондроцитов составляли – 16,33±3,61 % в экспериментальной группе и 7,14±0,69 % в группе контроля, при сравнении показателей установлено достоверное различие ($p = 0,0009$) (табл. 4). Удельный вес фиброзной ткани в контрольной группе – 55,43±13,14 % значительно превышал

показатели экспериментальной группы – 21,67±8,97 % ($p = 0,002$), напротив, в экспериментальной группе – 61,56±9,99 % установлено достоверно высшие показатели удельного веса хрящевого матрикса, сравнительно с показателями группы контроля – 37,43±13,04 % ($p = 0,003$).

Толщина зоны индифферентного хряща в экспериментальной группе составила – 19,56±3,50 мкм, в группе контроля показатели достоверно отличались – 13,14±0,90 мкм ($p = 0,001$). Толщина зоны пролиферирующего хряща в экспериментальной группе – 78,89±2,42 мкм также достоверно превышала показатели контрольной группы – 59,14±2,27 мкм ($p = 0,001$). Зона дефинитивного хряща в экспериментальной группе составляла – 46,22±1,72 мкм и 29,14±2,48 мкм в контрольной группе. При сравнении показателей толщины зоны дефинитивного хряща установлено достоверные различия между группами ($p = 0,001$).

**МОРФОМЕТРИЧЕСКИЙ ПОКАЗАТЕЛИ РЕПАРАТИВНОГО ХОНДРОГЕНЕЗА
НА 28 СУТКИ ЭКСПЕРИМЕНТА**

Морфометрические показатели	ЭГ	КГ	p
Удельный вес хондроцитов, %	16,33±3,61	7,14±0,69	0,0009*
Удельный вес фиброзной ткани, %	21,67±8,97	55,43±13,14	0,002*
Удельный вес хрящевого матрикса, %	61,56±9,99	37,43±13,04	0,003*
Толщина индифферентного хряща, мкм	19,56±3,50	13,14±0,90	0,001*
Толщина пролиферирующего хряща, мкм	78,89±2,42	59,14±2,27	0,001*
Толщина дефинитивного хряща, мкм	46,22±1,72	29,14±2,48	0,001*

*Примечание. Установлено достоверное отличие показателей при $p < 0,05$.

Путем построения и анализа интервальных динамических рядов у крыс экспериментальной группы на протяжении исследования установлено увеличение показателей удельного веса хондроцитов в 1,53 раза, удельного веса хрящевого матрикса – в 1,36 раз (табл. 5). Значения удельного веса фиброзной ткани напротив снизились в 1,93 раза. Таким образом, под влиянием мезенхимальных стволовых клеток установлено положительную тенденцию в формировании хрящевой ткани и отрицательную – в образовании фиброзной. При сравнении морфометрических показателей удельного веса хондроцитов ($p=0,006$), удельного веса фиброзной ткани ($p=0,003$) и удельного веса хрящевого матрикса ($p=0,02$) полученных на протяжении эксперимента установлено достоверное их различие. Анализируя показатели удельного веса хондроцитов и удельного веса хрящевого матрикса с учетом срока исследования установлено наличие прямой корреляционной связи средней силы ($\tau=0,4931$, $p=0,00002$ и $\tau=0,4154$, $p=0,0004$ соответственно) между показателями, что свидетельствует о достоверном увеличении исследуемых показателей на протяжении эксперимента. Между значениями удельного веса фиброзной ткани и сроком

исследования установлено наличие обратной корреляционной связи средней силы ($\tau=0,4920$, $p=0,00002$), что указывает на достоверное снижение показателей с увеличением срока наблюдения.

Оценивая изменения отдельных зон хрящевой ткани у крыс экспериментальной группы установлено увеличение толщины зоны индифферентного хряща в 1,28 раз, зоны пролиферирующего хряща – в 1,01 раз, зоны дефинитивного хряща – в 1,20 раз. При сравнении показателей толщины зоны индифферентного хряща ($p=0,03$), зоны пролиферирующего хряща ($p=0,007$) и зоны дефинитивного хряща ($p=0,0002$) установлено достоверные различия при измерениях в разные периоды наблюдения. Кроме того, между сроком наблюдения и показателями толщины индифферентного хряща ($\tau=0,4185$, $p=0,0003$), дефинитивного хряща ($\tau=0,6203$, $p<0,00001$) установлено наличие прямой корреляционной связи средней силы, свидетельствующей о достоверном увеличении показателей с увеличением периода наблюдения. Достоверного увеличения толщины зоны пролиферирующего хряща на протяжении эксперимента не установлено ($\tau=0,09$, $p=0,44$).

Таблица 5

**ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛИ РЕПАРАТИВНОГО
ХОНДРОГЕНЕЗА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГРУППЫ**

Показатели	7 сутки	14 сутки	21 сутки	28 сутки	p
Удельный вес хондроцитов, %	10,67±3,54	12,33±1,87	14,11±4,20	16,33±3,61	0,006*
Удельный вес фиброзной ткани, %	41,89±9,76	38,89±2,71	30,67±13,62	21,67±8,97	0,003*
Удельный вес хрящевого матрикса, %	45,11±9,35	49,56±10,67	55,22±11,49	61,56±9,99	0,02*
Толщина зоны индифферентного хряща, мкм	15,33±2,83	16,22±2,64	18,11±3,22	19,56±3,50	0,03*
Толщина зоны пролиферирующего хряща, мкм	77,78±3,27	74,22±1,72	74,33±1,80	78,89±2,42	0,0007*
Толщина зоны дефинитивного хряща, мкм	38,56±3,84	40,78±3,53	44,11±1,83	46,22±1,72	0,0002*

*Примечание. Установлено достоверное отличие показателей при $p < 0,05$.

Оценивая показатели контрольной группы на протяжении эксперимента установлено увеличение

показателей удельного веса хондроцитов в 1,92 раза, удельного веса фиброзной ткани – в 1,13 раз и

удельного веса хрящевого матрикса – в 1,09 раз (табл. 6). Также отмечено увеличение толщины индифферентного хряща в 1,23 раза, зоны пролиферирующего хряща в 1,08 раз и зоны дефинитивного хряща в 1,29 раз. При сравнении

морфометрических показателей, полученных на протяжении исследования установлено достоверное различие значений удельного веса хондроцитов ($p=0,02$) и толщины зоны дефинитивного хряща ($p=0,005$).

Таблица 6

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛИ РЕПАРАТИВНОГО ХОНДРОГЕНЕЗА КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ

Показатели	7 сутки	14 сутки	21 сутки	28 сутки	p
Удельный вес хондроцитов, %	3,71±2,29	5,14±1,86	6,29±1,50	7,14±0,69	0,02*
Удельный вес фиброзной ткани, %	48,86±11,68	54,29±12,84	57,86±9,46	55,43±13,14	0,44
Удельный вес хрящевого матрикса, %	34,29±16,03	34,71±15,78	35,86±10,45	37,43±13,04	0,83
Толщина зоны индифферентного хряща, мкм	10,71±2,14	11,86±1,77	12,29±1,50	13,14±0,90	0,11
Толщина зоны пролиферирующего хряща, мкм	54,71±4,96	56,43±4,86	57,14±3,39	59,14±2,27	0,25
Толщина зоны дефинитивного хряща, мкм	22,57±2,88	24,86±2,04	26,57±2,88	29,14±2,48	0,005*

*Примечание. Установлено достоверное отличие показателей при $p<0,05$.

Анализируя изменения показателей удельного веса хондроцитов с учетом срока исследования установлено наличие корреляционной связи средней силы ($\tau=0,5120$, $p=0,0001$) свидетельствующей о достоверном увеличении исследуемого показателя на протяжении эксперимента. Между сроком исследования и показателями удельного веса фиброзной ткани, удельного веса хрящевого матрикса достоверной корреляционной связи не зафиксировано ($\tau=0,2101$, $p=0,12$ и $\tau=0,1293$, $p=0,33$ соответственно). Доказано достоверное увеличение показателей толщины индифферентного хряща ($\tau=0,3979$, $p=0,003$), пролиферирующего хряща ($\tau=0,3295$, $p=0,01$) и дефинитивного хряща ($\tau=0,5718$, $p=0,00002$) на протяжении исследования.

Выводы и предложения.

Таким образом, в экспериментальной модели острого повреждения хрящевой ткани установлено достоверное улучшение морфометрических показателей репаративного хондрогенеза под влиянием мезенхимальных стволовых клеток.

В экспериментальной группе на протяжении исследования установлено достоверное увеличение показателей удельного веса хондроцитов в 1,53 раза, хрящевого матрикса – в 1,36 раз, на фоне достоверного снижения показателей удельного веса фиброзной ткани в 1,93 раза.

Также под влиянием мезенхимальных стволовых клеток установлено положительную тенденцию увеличения толщины зоны индифферентного хряща в 1,28 раз, зоны пролиферирующего хряща – в 1,01 раз, зоны дефинитивного хряща – в 1,20 раз.

Список литературы:

1. Айзенштадт А. А. Сравнение пролиферативной активности и фенотипа МСК, полученных из костного мозга, жировой ткани и пупочного канатика / А. А. Айзенштадт, Н. И. Енукашвили, Т. Л. Золина, Л. В. Александрова, А. Б. Смолянинов // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 2. – С. 14–22.
2. Киселевский М. В. Роль мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток в ремоделировании хрящевой ткани / М. В. Киселевский, Н. Ю. Анисимова, Ю. И. Должикова, Р. Я. Власенко, Ф. С. Сенатов, А. В. Караулов // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 515–522.
3. Hashimoto, Y. Transplantation of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells under arthroscopic surgery with microfracture versus microfracture alone for articular cartilage lesions in the knee: A multicenter prospective randomized control clinical trial / Y. Hashimoto, Y. Nishida, S. Takahashi, H. Nakamura, H. Mera, K. Kashiwa, S. Wakitani // Regenerative therapy. – 2019. – II. P. 106–113. doi:10.1016/j.reth.2019.06.002
4. Lamo-Espinosa J. M. Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II) / J. M. Lamo-Espinosa, G. Mora, J. F. Blanco, F. Granero-Moltó, J. M. Nuñez-Córdoba, C. Sánchez-Echenique, J. M. Bondía, J. D.iquerreta, E. J. Andreu, E. Ornilla, E. M. Villarón, A. Valentí-Azcárate, F. Sánchez-Guijo, M. C. Del Cañizo, J. R. Valentí-Nin, F. Prósper // J

- Transl Med. – 2016. – 14(1). – P. 246. doi: 10.1186/s12967-016-0998-2.
5. Li L. Mesenchymal Stem Cells in Combination with Hyaluronic Acid for Articular Cartilage Defects / L. Li, X. Duan, Z. Fan, L. Chen, F. Xing, Z. Xu, Q. Chen, Z. Xiang // *Sci Rep.* – 2018. – 8(1). – 9900. doi:10.1038/s41598-018-27737-y
6. Mak J. Intra-articular injection of synovial mesenchymal stem cells improves cartilage repair in a mouse injury model. J. Mak, C. L. Jablonski, C. A. Leonard, J. F. Dunn, E. Raharjo, J. R. Matyas, J. Biernaskie, R. J. Krawetz // *Sci Rep.* – 2016. – 6. – P. 23076. doi: 10.1038/srep23076
7. Satué, M. Intra-articularly injected mesenchymal stem cells promote cartilage regeneration, but do not permanently engraft in distant organs / M. Satué, C. Schüller, N. Ginner, R. G. Erben // *Scientific reports.* – 2019. – 9 (1). – 10153.
8. Wang Y. Mesenchymal Stem Cells for Treating Articular Cartilage Defects and Osteoarthritis / Y. Wang, M. Yuan, Q.-Y. Guo, S.-B. Lu, J. Peng // *Cell Transplant.* – 2015. – 24. – P.1661–1678.
9. Yamasaki S. Effect of the direct injection of bone marrow mesenchymal stem cells in hyaluronic acid and bone marrow stimulation to treat chondral defects in the canine model / S. Yamasaki, Y. Hashimoto, J. Takigami, S. Terai, H. Mera, H. Nakamura // *Regenerative Therapy.* – 2015. – 2. P. 42–48.
10. Yang X. Intraarticular Injection of Allogenic Mesenchymal Stem Cells has a Protective Role for the Osteoarthritis / X. Yang, T. Y. Zhu, L. C. Wen, Y. P. Cao, C. Liu, Y. P. Cui, Z. C. Meng, H Liu // *Chin Med J (Engl).* – 2015. – 128(18). – P. 2516-2523. doi: 10.4103/0366-6999.164981

Avdosiev Yu. V.

*Doctor of medical sciences, Head of the X-ray Surgery Department
State Institution “Zaytsev V.T. Institute of General and Urgent Surgery of NAMS of Ukraine”,
Kharkiv, Ukraine*

Pankiv K. M.

*assistant of the Department of Endoscopic and Cardiovascular Surgery
National Pirogov Memorial Medical University,
Vinnitsia, Ukraine*

Ustyomenko O.S.

*assistant of the Department of Human Anatomy
Bogomolets National Medical University
Kyiv, Ukraine*

SEVERITY PREDICTION AND COMPLICATIONS RISK IN PATIENTS WITH ACUTE ALIMENTARY PANCREATITIS TAKING ACCOUNT OF GENE PRSS1 POLYMORPHISM

Авдосієв Юрій Володимирович

*доктор медичних наук, завідувач рентгенохірургічним відділенням
ДУ “Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України”,
Харків, Україна*

Паньків Катерина Михайлівна

*асистент кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії
Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова,
Вінниця, Україна*

Устименко Олена Сергіївна

*асистент кафедри анатомії людини
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця*

ПРОГНОЗУВАННЯ ВАЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА РИЗИК РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ АЛІМЕНТАРНИМ ПАНКРЕАТИТОМ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА PRSS1

Summary. 70 patients with acute alimentary pancreatitis, 48 (68.57 %) men and 22 (31.43 %) women were examined. Mean age 45.4±13.87 years. By analyzing genetically determined factors, a significantly higher frequency of mutational status of the PRSS1 gene was established in patients with severe acute pancreatitis ($p = 0.01$) and complicated course ($p = 0.04$). The predicted higher chances of forming a severe course in patients with the presence of mutation of the PRSS1 gene ($OR = 3.70$; $CI (1.35-10.13)$, $p=0.008$), and its absence are associated with a reduced risk of complications ($OR = 0.16$; $CI (0.03-0.85)$, $p=0.01$). The study proved the high informativeness of the identification of the mutational status of the PRSS1 gene in patients with acute alimentary pancreatitis regarding the prediction of the inflammatory process severity and the risk of developing a complicated course.