

napriamok aktyvizatsii piznaval'noi diial'nosti studentiv u vyschykh navchal'nykh zakladakh [Interactive teaching methods as a modern direction of activating the cognitive activity of students in higher educational institutions]. V: Hohunskyi VD, redaktor. Materialy nauk.-metod. seminaru Shliakhy realizatsii kredytno-modulnoi systemy orhanizatsii navchal'nogo

protseesu i testovykh form kontroliu znan studentiv; 2013 Kvi 30; Odesa. Odesa: Nauka i tekhnika; 2013, p. 83-8. (in Ukrainian)

12. Maksymenko SD, Filonenko MM. Pedahohika vyschoi medychnoi osvity [Pedagogy of higher medical education]. Kiev: Tsentр uchbovoi literatury; 2014. 288 p. (in Ukrainian)

Fishchenko Volodymyr Olexandrovych

Doctor of Medical Sciences, Professor,

Head of the Department of Traumatology and Orthopedics,

Vinnitsia National Pirogov Memorial Medical University,

Vinnitsia, Ukraine

Mammadov Lachin Ali oglu

postgraduate student

of the Department of Traumatology and Orthopedics,

Vinnitsia National Pirogov Memorial Medical University,

Vinnitsia, Ukraine

EFFICACY OF ADIPOSE DERIVED-MESENCHYMAL STEM CELLS FOR THE TREATMENT OF THE INTRA-ARTICULAR DISTAL FEMORAL FRACTURES

Фіщенко Володимир Олександрович

доктор медичних наук, професор,

завідувач кафедри травматології та ортопедії

Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова

Вінниця, Україна

Маммадов Лачін Алі огли

аспірант кафедри травматології та ортопедії

Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова

Вінниця, Україна

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ОТРИМАНИХ З ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ В ЛІКУВАННІ ВНУТРІШНЬОСУГЛОБОВИХ ПЕРЕЛОМІВ ДИСТАЛЬНОГО ВІДДІЛУ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ

Summary. The aim of this work was to study the effectiveness of intraoperative administration of adipose derived-mesenchymal stem cells during internal fixation of intra-articular distal femoral fractures. We examined 48 patients with intra-articular distal femoral fractures. Patients in the study group (19 (39.58 %)) were additionally injected intraoperatively with adipose derived-mesenchymal stem cells. Patients in the control group (29 (60.42 %)) additional stimulation of chondrogenesis was not performed. Adipose derived-mesenchymal stem cells were obtained using the Lipogems® system according to the recommended method. The results of treatment were evaluated using Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS). Significantly better results were proved in the group of patients who underwent additional intraoperative local administration of mesenchymal stem cells derived from adipose tissue in the categories "Symptoms" ($p=0.02$), "Pain" ($p=0.03$), "Activities of daily living" ($p=0.04$), "Sport and recreation function" ($p=0.0002$), "Knee-related quality of life" ($p=0.0005$). As a result of the study it was possible to establish the high efficiency of intraoperative administration of adipose derived-mesenchymal stem cells during internal fixation of intra-articular distal femoral fracture with acute cartilage damage.

Анотація. Мета проведеної роботи полягала у дослідженні ефективності введення мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини під час остеометалосинтезу внутрішньосуглобових переломів дистального відділу стегнової кістки. Обстежено 48 пацієнтів з внутрішньосуглобовими переломами дистального відділу стегнової кістки. Пацієнтам досліджуваної групи (19 (39,58 %)) додатково інтраопераційно вводили мезенхімальні стовбурові клітини отримані з жирової тканини. Хворим контрольної групи (29 (60,42 %)) додаткової стимуляції хондрогенезу не проводили. Мезенхімальні стовбурові клітини з жирової тканини отримували з використанням системи Lipogems® згідно рекомендованої методики. Результати лікування оцінювали з допомогою Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS). Доведено достовірно кращі результати у групі хворих, яким проводили додаткове інтраопераційне локальне введення мезенхімальних стовбурових клітин отриманих з жирової тканини за категоріями «Симптоми» ($p=0,02$), «Біль» ($p=0,03$), «Функція, повсякденне життя» ($p=0,04$), «Функція, спорт та активний відпочинок» ($p=0,0002$), «Якість життя» ($p=0,0005$). В результаті проведеного дослідження вдалося встановити високу ефективність інтраопераційного введення мезенхімальних

стовбурових клітин отриманих з жирової тканини під час остеометалосинтезу внутрішньосуглобових переломів дистального відділу стегнової кістки з гострим пошкодженням хрящової тканини.

Key words: *osteoarthritis, degenerative-dystrophic diseases, mesenchymal stem cells, intra-articular fractures, gonarthrosis.*

Ключові слова: *остеоартроз, дегенеративно-дистрофічні захворювання, мезенхімальні стовбурові клітини, внутрішньосуглобові переломи, гонартроз.*

Постановка проблеми. Остеоартроз є найбільш поширеним захворюванням опорно-рухового апарату людини. Дегенеративно-дистрофічні ураження суглобів є результатом взаємодії механічних та біологічних факторів, які порушують процеси синтезу та деградації в хондроцитах, матриксі суглобового хряща та субхондральній кістці. Захворювання має прогресуючий перебіг, призводить до обмежень функціональної спроможності та працездатності, погіршення рівня якості життя та інвалідності хворих [4, 10].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Протягом останніх років, у зв'язку з прогресуючим старінням населення, збільшення частоти ожиріння реєструється зростання поширеності остеоартрозу, крім того, в найближчий час очікується подвоєння даного показника в два рази [2, 12]. Важливим фактором ризику розвитку остеоартрозу є наявність травми в анамнезі. Частота посттравматичного остеоартрозу, серед усіх випадків симптоматичного дегенеративно-дистрофічного ураження суглобів, становлять майже 10-12 %. Відомо, що у осіб, які перенесли травму коліна гонартроз розвивається у 4,2 рази частіше, ніж у тих, хто не мав травми в анамнезі. Внутрішньосуглобові переломи також суттєво сприяють розвитку посттравматичного остеоартрозу колінного суглоба. За оцінками авторів, посттравматичний остеоартроз виникає у 23-44 % осіб після внутрішньосуглобових переломів кісток колінного суглоба [12].

Сучасним напрямком в лікуванні ранніх стадій остеоартрозу є внутрішньосуглобова клітинна терапія з використанням мезенхімальних стовбурових клітин. Біологічні ефекти мезенхімальних стовбурових клітин обумовлені секрецією молекул, які інгібують апоптоз, спричинений ішемією, та інгібують фіброзоутворення, стимулюють ангіогенез та мітоз внутрішніх попередників тканин [3, 11, 14]. Серед джерел мезенхімальних стовбурових клітин жирова тканина сьогодні вважається найбільш перспективною завдяки своїй великій кількості та доступності, порівняно з іншими джерелами. Крім того, концентрація мезенхімальних стовбурових клітин в жировій тканині більша, ніж в кістковому мозку [5, 6].

В клінічних умовах успішно використовуються мікрофрагментовані ліпоаспірати, приготовані з використанням системи Lipogems®, які збагачені аутологічними стовбуровими клітинами жирової тканини та перицитами [8, 13]. Позитивні ефекти використання доведені в ортопедичній клінічній

практиці при реконструкції зв'язок колінного суглоба та в лікуванні остеоартрозу. В ряді досліджень підтверджено, що застосування системи Lipogems® на початкових стадіях остеоартрозу колінного суглобу веде до зменшення больового синдрому, покращення клінічних та функціональних показників [1, 7, 9]. Крім того, згідно огляду 28 статей та результатів лікування 584 пацієнтів McIntyre et al. дійшли висновку, що внутрішньосуглобова терапія з використанням мезенхімальних стовбурових клітин є безпечною та супроводжується позитивними клінічними результатами [7].

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми. Актуальним є використання мезенхімальних стовбурових клітин під час лікування внутрішньосуглобових переломів, що дозволить попередити розвиток посттравматичного остеоартрозу. Однак, свідчення щодо подібного твердження в сучасній літературі обмежені, тому вивчення даного питання є актуальним та перспективним.

Мета дослідження: оцінити ефективність інтраопераційного введення мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини під час остеометалосинтезу внутрішньосуглобових переломів дистального відділу стегнової кістки з гострим пошкодженням хрящової тканини.

Викладення основного матеріалу. Проаналізовано результати лікування 48 пацієнтів з внутрішньосуглобовими переломами дистального відділу стегнової кістки. Серед обстежених виділено 2 групи. В досліджувану групу включено 19 (39,58 %) пацієнтів, яким додатково під час проведення остеометалосинтезу перелому дистального відділу стегнової кістки вводили мезенхімальні стовбурові клітини виділені з жирової тканини. Пацієнтам контрольної групи додаткової стимуляції хондрогенезу не проводили, до групи включено 29 (60,42 %) хворих. Тип перелому визначали згідно класифікації АО (Müller, 1987). Неповні внутрішньосуглобові типи переломів зафіксовано у 12 (63,16 %) пацієнтів досліджуваної групи та 18 (62,07 %) хворих групи контролю. Повні внутрішньосуглобові типи переломів діагностовано у 7 (36,84 %) хворих досліджуваної групи та 11 (37,93 %) пацієнтів контрольної групи. Мезенхімальні стовбурові клітини отримували з жирової тканини, використовуючи системи Lipogems® згідно рекомендованої методики. Результати лікування оцінювали з допомогою Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS).

За категорією «Симптоми» достовірно кращі результати спостерігали у групі хворих, яким

проводили додаткове інтраопераційне локальне введення мезенхімальних стовбурових клітин отриманих з жирової тканини – $75,19 \pm 6,01$ балів, порівняно з показниками групи пацієнтів, яким додаткової стимуляції не виконували – $59,85 \pm 6,86$ балів ($p=0,02$) (табл. 1). У пацієнтів досліджуваної групи шляхом додаткової стимуляції

хондрорепації з використанням мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини вдалося отримати зростання середніх показників за категорією «Симптоми» на 20,40 % порівняно з результатами самостійного використання хірургічного методу.

Таблиця 1

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

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

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

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

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

Достовірно кращі показники фізичної активності за категорією «Функція, спорт та активний відпочинок» спостерігали у групі пацієнтів досліджуваної групи – $49,21 \pm 7,50$ балів, порівняно з показниками пацієнтів контрольної групи – $44,31 \pm 7,41$ балів ($p=0,0002$). Шляхом інтраопераційного локального введення мезенхімальних стовбурових клітин, виділених з жирової тканини, вдалося покращити показники пацієнтів досліджуваної групи за категорією «Функція, спорт та активний відпочинок» на 9,96 %, порівняно з показниками хворих групи контролю.

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

Висновки та пропозиції. Таким чином, в результаті проведеного клінічного дослідження вдалося встановити достовірно кращі функціональні результати лікування у пацієнтів з внутрішньосуглобовими переломами дистального відділу стегнової кістки з гострим пошкодженням хряща, яким під час хірургічного втручання застосовували мезенхімальні стовбурові клітини, отримані з жирової тканини. Доведено, що додаткове застосування мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини сприяє кращому відновленню хрящової тканини та достовірно кращим функціональним результатам у віддаленому періоді.

Список літератури:

- Новиков, А. В. (2017). Экспериментальное и клиническое использование мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток для стимуляции регенерации суставного хряща. Журнал «Медицина», № 3, 125-144.
- Arshi, A., Petrigliano, F. A., Williams, R. J., & Jones, K. J. (2020). Stem Cell Treatment for Knee Articular Cartilage Defects and Osteoarthritis. Current reviews in musculoskeletal medicine, 13(1), 20–27. <https://doi.org/10.1007/s12178-020-09598-z>
- Avila-Portillo, L. M., Aristizabal, F., Riveros, A., Abba, M. C., & Correa, D. (2020). Modulation of Adipose-Derived Mesenchymal Stem/Stromal Cell Transcriptome by G-CSF Stimulation. Stem cells international, 2020, 5045124. <https://doi.org/10.1155/2020/5045124>
- Barfod, K. W., & Blønd, L. (2019). Treatment of osteoarthritis with autologous and microfragmented adipose tissue. Dan Med J., 66(10), A5565.
- Bianchi, F., Maioli, M., Leonardi, E., Olivi, E., Pasquinelli, G., Valente, S., ... Ventura, C. (2013). A New Nonenzymatic Method and Device to Obtain a Fat Tissue Derivative Highly Enriched in Pericyte-Like Elements by Mild Mechanical Forces from Human Lipoaspirates. Cell Transplantation, 22(11), 2063–2077. doi:10.3727/096368912x657855

6. Ceserani, V., Ferri, A., Berenzi, A., Benetti, A., Ciusani, E., Pascucci, L., Bazzucchi, C., Coccè, V., Bonomi, A., Pessina, A., Ghezzi, E., Zeira, O., Ceccarelli, P., Versari, S., Tremolada, C., & Alessandri, G. (2016). Angiogenic and anti-inflammatory properties of micro-fragmented fat tissue and its derived mesenchymal stromal cells. *Vascular cell*, 8, 3. <https://doi.org/10.1186/s13221-016-0037-3>
7. Dall'Oca, C., Breda, S., Elena, N., Valentini, R., Samaila, E. M., & Magnan, B. (2019). Mesenchymal Stem Cells injection in hip osteoarthritis: preliminary results. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*, 90(1-S), 75–80. <https://doi.org/10.23750/abm.v90i1-S.8084>
8. Garcia-Contreras, M., Messaggio, F., Mendez, A. J., & Ricordi, C. (2018). Metabolomic changes in human adipose tissue derived products following non-enzymatic microfacturing. *European review for medical and pharmacological sciences*, 22(10), 3249–3260. https://doi.org/10.26355/eurev_201805_15088
9. Lopa, S., Colombini, A., Moretti, M., & de Girolamo, L. (2019). Injective mesenchymal stem cell-based treatments for knee osteoarthritis: from mechanisms of action to current clinical evidences. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*, 27(6), 2003–2020. <https://doi.org/10.1007/s00167-018-5118-9>
10. Panchal, J., Malanga, G., & Sheinkop, M. (2018). Safety and Efficacy of Percutaneous Injection of Lipogems Micro-Fractured Adipose Tissue for Osteoarthritic Knees. *American journal of orthopedics (Belle Mead, N.J.)*, 47(11), 10.12788/ajo.2018.0098. <https://doi.org/10.12788/ajo.2018.0098>
11. Schiavone Panni, A., Vasso, M., Braile, A., Toro, G., De Cicco, A., Viggiano, D., & Lepore, F. (2018). Preliminary results of autologous adipose-derived stem cells in early knee osteoarthritis: identification of a subpopulation with greater response. *International Orthopaedics*. doi:10.1007/s00264-018-4182-6
12. Thomas, A. C., Hubbard-Turner, T., Wikstrom, E. A., & Palmieri-Smith, R. M. (2017). Epidemiology of Posttraumatic Osteoarthritis. *Journal of athletic training*, 52(6), 491–496. <https://doi.org/10.4085/1062-6050-51.5.08>
13. Tremolada, C., Colombo, V., & Ventura, C. (2016). Adipose Tissue and Mesenchymal Stem Cells: State of the Art and Lipogems® Technology Development. *Current stem cell reports*, 2(3), 304–312. <https://doi.org/10.1007/s40778-016-0053-5>
14. Vezzani, B., Shaw, I., Lesme, H., Yong, L., Khan, N., Tremolada, C., & Péault, B. (2018). Higher Pericyte Content and Secretory Activity of Microfragmented Human Adipose Tissue Compared to Enzymatically Derived Stromal Vascular Fraction. *Stem cells translational medicine*, 7(12), 876–886. <https://doi.org/10.1002/sctm.18-0051>

UDC: 618.14-002.2

SRSTI: 76.29.48

Kazakova A.V.

doctor of medicine, professor, Samara state medical University

Dufinets I. E.

Marinovskaia V.B

Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 443099, Samara, Russian Federation

THE ROLE OF CHRONIC ENDOMETRITIS IN REPRODUCTIVE FAILURE AND POSSIBLE PATHWAYS TO ENDOMETRIUM RECOVERY. (LITERATURE REVIEW)

Казакова Анна Владимировна

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Дуфинец Ирина Евгеньевна

к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Мариновская Виктория Борисовна

ординатор кафедры акушерства и гинекологии ИПО

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

МЕСТО ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА В ПРОБЛЕМЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ НЕУДАЧ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Summary. The analysis of literary sources describing the pathogenesis of chronic endometritis, its role in the development of infertility, the lack of pregnancies and the failure to use assisted reproductive technologies. The article provides information on possible alternatives for endometrium restoration.