

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Klinichna khirurgiia. 2019 April;86(4):41-46.  
DOI: 10.26779/2522-1396.2019.04.41

### Застосування клітин кісткового мозку в лікуванні внутрішньосуглобових остеохондральних пошкоджень в експерименті

О. А. Бур'янов<sup>1</sup>, Т. М. Омельченко<sup>1</sup>, Н. В. Дедух<sup>2</sup>, П. А. Черновол<sup>1</sup>, М. В. Вакулич<sup>1</sup>, О. А. Турчин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ,

<sup>2</sup>Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України, м. Київ,

<sup>3</sup>Інститут травматології та ортопедії НАМН України, м. Київ

### Application of the bone marrow cells in treatment of intraarticular osteochondral injuries in experiment

O. A. Burianov<sup>1</sup>, T. M. Omelchenko<sup>1</sup>, N. V. Dedukh<sup>2</sup>, P. A. Chernovol<sup>1</sup>, M. V. Vakulich<sup>1</sup>,  
O. A. Turchin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv,

<sup>2</sup>Chebotaryov Institute of Gerontology, Kyiv,

<sup>3</sup>Institute of Traumatology and Orthopedics, Kyiv

#### Реферат

**Мета.** В експерименті на 24 кролях шляхом морфологічних досліджень та морфометричного аналізу оцінити ефективність застосування методики BMDCT (bone marrow-derived cell transplantation) в лікуванні внутрішньосуглобових остеохондральних пошкоджень та дефектів.

**Матеріали і методи.** За допомогою морфометричного аналізу препаратів, отриманих від 24 експериментальних тварин, розподілених на три групи, визначали характер та структуру регенерату, його інтеграцію до навколишніх тканин, оцінювали вміст клітинних структур та неклітинних елементів, що сформувалися в дефекті в різних серіях експерименту, з використанням модифікованої гістологічної шкали S. W. O'Driscoll і співавторів і S. R. Frenkel і співавторів.

**Результати.** Аналіз результатів дослідження з використанням модифікованої шкали гістологічної оцінки показав, що гіаліновий хрящ був наявний тільки в регенераті тварин, у яких застосовували методику BMDCT. Значного розшарування поверхні суглобового хряща регенерату в цих тварин не виявлено, структурна інтегрованість була високою, щільність суглобового хряща навколо країв дефекту значно перевищувала показники у контрольних тварин. Дегенеративні зміни хондроцитів переважали у контрольних тварин. За характером перебудови субхондральної кістки під зоною дефекту статистичним аналізом виявлено достовірну різницю між дослідними та контрольними тваринами ( $p < 0,001$ ), що засвідчило ефективність застосування методики BMDCT.

**Висновки.** Результати дослідження дають підстави для висновку про ефективність застосування методики BMDCT у лікуванні пацієнтів з внутрішньосуглобовими остеохондральними пошкодженнями та дефектами.

**Ключові слова:** остеохондральні пошкодження; регенерація хряща; регенеративні технології; BMDCT (bone marrow-derived cell transplantation).

#### Abstract

**Objective.** In experiment on 24 rabbits, using morphological investigations and morphometric analysis, to estimate the efficacy of application of the BMDCT (bone marrow-derived cell transplantation) procedure in the treatment of intraarticular osteochondral injuries and defects.

**Materials and methods.** Using morphometric analysis of the preparations, obtained from 24 experimental animals, distributed into three groups, the regenerate structure and character were determined, as well as its integration into surrounding tissues, the content of cellular structures and noncellular elements was estimated, which were formed in the defect in different series of experiment, using modified histological scale S. W. O'Driscoll et al and S. R. Frenkel et al.

**Results.** The investigation results analysis, using modified scale of histological estimation have shown, that hyaline cartilage was preserved in the animals regenerates only, when the BMDCT procedure was applied. Significant stratification in the regenerate surface of the articular cartilage in this animals was not revealed, the structural integrity was high, the density of articular cartilage around the defect edges have exceeded significantly the indices in control animals. Degenerative changes in chondrocytes have prevailed in control animals. While investigation of the reconstruction character in subchondral bone under the defect zone, using statistical analysis, a trustworthy difference between investigated and the control animals was revealed ( $p < 0.001$ ), what have witnessed by the efficacy of the BMDCT procedure application.

**Conclusion.** The investigation results gives the base for conclusion, concerning the efficacy of application of the BMDCT procedure in treatment of patients, suffering intraarticular osteochondral injuries and defects.

**Keywords:** osteochondral injury; regeneration of cartilage; regenerative technologies; BMDCT (bone marrow-derived cell transplantation).

Bone marrow-derived cell transplantation (BMDCT) – це техніка остеохондральної регенерації, заснована на використанні мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку, які мають здатність диференціюватися в клітини суглобового хряща та індукувати утворення субхондральної кістки. Отримані відмінні результати застосування методики BMDCT у лікуванні внутрішньосуглобових остеохондральних пошкоджень (ОХП) у середньостроковій перспективі навіть у активних пацієнтів та спортсменів. Регенерацію гіалінового хряща спостерігали за даними магнітно-резонансної томографії [1, 2]. Техніку BMDCT можливо застосовувати впродовж одноетапного хірургічного втручання з гарними результатами навіть за наявності помірно вираженого остеоартрозу. За допомогою одноступеневої техніки клітини збирали з гребеня клубової кістки, використовуючи кістковомозкову голку. Окремі дослідники аспірований пунктат кісткового мозку концентрували, застосовуючи центрифугу, з метою збільшення частки моноядерних клітин [3]. У подальшому клітини кісткового мозку завантажували на колагенову або гіалуронатну мембрану та імплантували в зону дефекту. Незважаючи на те що для підтвердження обґрунтованості даного методу лікування потрібні додаткові експериментальні та більш тривалі клінічні спостереження, автори вважають одноступеневу техніку прогресивною щодо остеохондральної регенерації [1, 2, 4]. Але через недостатню доказову базу висновки дослідників щодо ефективності застосування методики BMDCT у лікуванні внутрішньосуглобових ОХП є дискусійними.

Мета дослідження: за даними морфологічного дослідження в експерименті на лабораторних тваринах оцінити ефективність застосування BMDCT у лікуванні внутрішньосуглобових ОХП.

### **Матеріали і методи дослідження**

Проведено три серії експериментів на 24 кролях масою тіла 3800 – 4200 г та віком 11 – 12 міс [5].

Перша серія – у 8 контрольних тварин відтворювали стандартний дірчастий (3 мм) остеохондральний дефект на медіальному виростку стегнової кістки глибиною 5 мм.

Друга серія – у 8 тварин остеохондральний дефект заповнювали колагеново-фібриновою матрицею.

Третя серія – у 8 тварин остеохондральний дефект заповнювали пунктатом кісткового мозку (методика BMDCT) у колагеново-фібриновій матриці.

Коли колагеново-фібринова матриця (пластина) контактує з поверхнею дефекту, активується перетворення фібриногену у фібрин, що супроводжується значною адгезією матриці до ложа дефекту. В подальшому відбувається полімеризація фібринового покриття з утворенням еластичного герметичного тканинного каркасу, який закриває дефект, а через 4 – 6 тижнів – повна біодеградація колагеново-фібринової матриці та її заміщення регенератом. Асептичні властивості пластини закладені в технологічних процесах її виробництва.

Хірургічне втручання виконували під кетаміновим наркозом (100 – 150 мг) з місцевою анестезією 0,5% розчи-

ном новокаїну на двох нижніх кінцівках. Тварин фіксували на операційному столі. Після підготовки операційного поля скальпелем розрізали шкіру передньомедіальної поверхні колінного суглоба. Розсікали м'які тканини, бором відтворювали остеохондральний дефект на медіальному виростку стегнової кістки критичного розміру – діаметром 3 мм та глибиною 5 мм. Шпицею виконували тунелізацію виростка з дефекту. Ділянку оперативного втручання заповнювали ліофілізованою колагеново-фібриновою матрицею, до складу якої входили тромбін, фібриноген та колаген із сухожилків коня з переважним вмістом колагенових волокон I типу.

Пунктат кісткового мозку отримували шляхом його аспірації з вертлюжної ділянки стегнової кістки в об'ємі 0,5 – 1 мл.

Усіх тварин виводили з експерименту на 40-ву добу після хірургічного втручання шляхом введення в одну з вушних вен 0,5 – 1,0 мл 10% розчину тіопенталу натрію. Зазначений термін дослідження для дефектів критичного розміру вибирали з огляду на те, що тільки в умовах стимуляції репарації можлива повна регенерація кістково-хрящових структур.

Експерименти з тваринами проводили відповідно до вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей [6, 7], та законодавства України [8] за планом, затвердженим Комітетом з біоетики при Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця 01.09.2016 р. Стаття рекомендована до друку Комісією з біоетики при Інституті травматології та ортопедії НАМН України (протокол засідання № 1 від 23.01.2019 р.).

На всіх етапах експерименту оцінювали рухову активність тварин, особливості харчування і опороспроможність кінцівки з дефектом. На 1 – 5-ту добу тварини бергли кінцівку, а повне навантаження зафіксоване після 5 діб. Упродовж експерименту харчування тварин було без порушень.

Макроскопічний аналіз проводили після виведення тварин з експерименту в процесі підготовки стегнової кістки до фіксації.

У всіх кролів виділяли стегнові кістки з ділянкою дефекту, фіксували їх у 10% розчині нейтрального формаліну, декальцинували в 5% розчині азотної кислоти, зневоднювали в спиртах зростаючої міцності (від 60 до 96°), а також у суміші етилового спирту з діетиловим ефіром (співвідношення – 1:1). Зразки укладали в целлоїдин, блоки ущільнювали в густому целлоїдині під парами хлороформу. Виготовляли зрізи товщиною 7 – 10 мкм, які фарбували гематоксиліном і еозином, а також пікрофуксином за ван Гізоном [9]. Аналізували і фотографували матеріал під мікроскопами AXIOSTAR PLUS і MICROS.

Мікроскопічний аналіз полягав у дослідженні ділянки дефекту і прилеглих материнських кістки та хряща.

Морфометричний аналіз проводили для визначення характеру та структури регенерату, його інтеграції до навколишніх тканин, оцінки вмісту клітинних структур та не-

клітинних елементів, що сформувалися в дефекті в різних серіях експерименту, використовуючи модифіковану шкалу S. W. O'Driscoll і співавторів та S. R. Frenkel і співавторів [5]. Вираховували у відсотках відносно площу новоствореної тканини в остеохондральному дефекті за допомогою квадратно-сітчастої окулярної вставки (на площі 19 600 мкм<sup>2</sup>) за методикою Г. Г. Автанділова (1990).

Модифікована шкала гістологічної оцінки регенерації суглобового хряща в кістково-хрящовому дефекті, стану суглобового хряща та губчастої кісткової тканини навколо дефекту S. W. O'Driscoll і співавторів та S. R. Frenkel і співавторів [5]: частка новоутвореного в дефекті гіалінового хряща 75 – 100% – 10 балів, 50 – 74% – 6 балів, 25 – 49% – 3 бали, 0 – 24% – 0 балів; поверхня регенерату рівна, неперервна – 2 бали, нерівна, щілини – 1 бал, розволоконена – 0 балів; структурна інтегрованість нормальна – 2 бали, розриви, кісти – 1 бал, виразна дезінтеграція – 0 балів; щільність відносно суглобового хряща країв дефекту 100% – 2 бали, 51 – 99% – 1 бал, до 50% – 0 балів; зв'язок регенерату з краями дефекту суглобового хряща повний – 2 бали, частковий – 1 бал, немає – 0 балів; дегенеративних змін клітинних елементів немає – 2 бали, є дегенеративні зміни та осередки проліферації хондроцитів – 1 бал, виразні гіпоцелюлярність та кількість осередків проліферації хондроцитів – 0 балів; суглобовий хрящ країв дефекту нормальний, осередків проліферації немає – 2 бали, є дегенеративні зміни та осередки проліферації хондроцитів – 1 бал, виразні гіпоцелюлярність та кількість осередків проліферації хрящових клітин – 0 балів; перебудова субхондральної кістки повна – 2 бали, більше 50% – 1 бал, менше 50% – 0 балів.

## Результати

### Перша серія експериментів.

Макроскопічно дефект чітко мав вигляд заглиблення на поверхні суглобового хряща без блиску в прилеглих

до дефекту ділянках. На віддалених ділянках суглобовий хрящ мав характерний блиск без порушень будови у вигляді ерозій.

Мікроскопічно краї суглобового хряща були спаяні вузькою смужкою регенерату, представленого сполучною тканиною або волокнистим хрящем (рис. 1, А, Б), а конгруентність порушена через формування заглиблень над ділянкою дефекту.

Зона травматичного ушкодження в суглобовому хрящі, що проникло в кісткову тканину, заповнена тканинами трьох видів – грануляційною, що включала розширені кровоносні судини і незрілі сполучнотканинні клітини, фіброзною, яка мала високу щільність фібробластів та межувала з вогнищами волокнистої хрящової тканини (рис. 2, А, Б), що розташовувались в субхондральних ділянках, прилеглих до материнського суглобового хряща. Сполучна тканина в ділянці дефекту характеризувалася високою щільністю клітин фібробластичного диферона, розташованих серед різноспрямованих пучків колагенових волокон, з різною формою ядер (від видовженої до овальної) та різним обсягом цитоплазми. У поверхневій ділянці дефекту переважали клітини з невеликими округлими базофільними ядрами та щільністю, що була значно вище, ніж у нижче розташованих ділянках.

У глибоких ділянках дефекту виявлено грануляційну тканину з округлими незрілими сполучнотканинними клітинами та високою щільністю судин з розширеними просвітами.

На ділянках безпосередньо під суглобовим хрящем, прилеглим до дефекту, спостерігали розширені кровоносні судини, а сам суглобовий хрящ характеризувався низькою щільністю хондроцитів та їх нерівномірним розташуванням. Більшість клітин мала ядра з ознаками пікнозу. У однієї тварини в зоні дефекту виявлені вузькі поля грануляційної тканини з розширеними кровоносними судинами в глибоких ділянках і великі вогнища клітинного і тка-

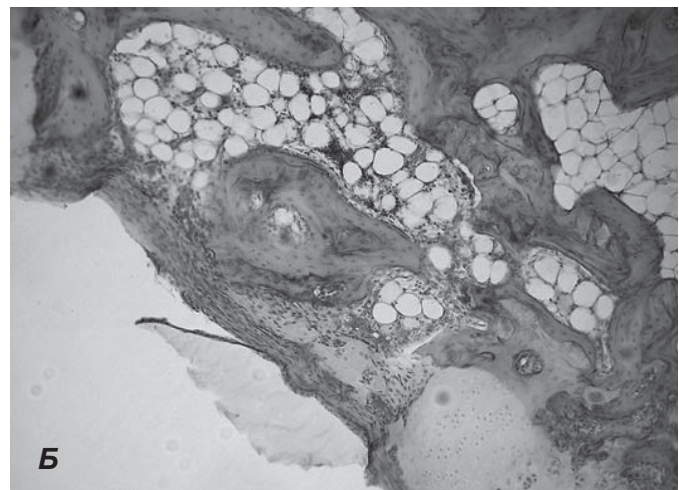
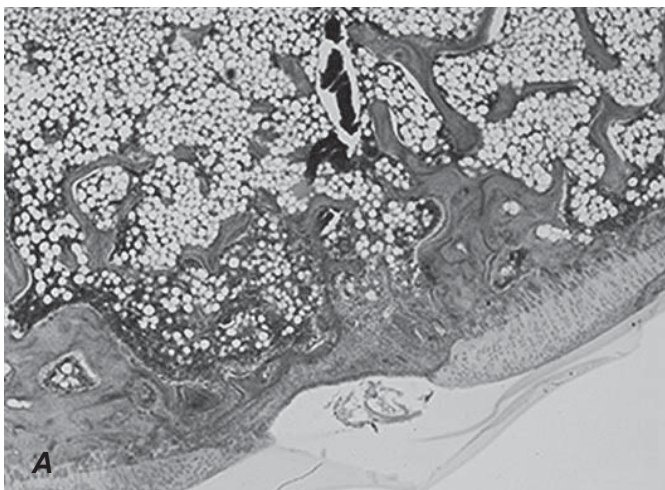
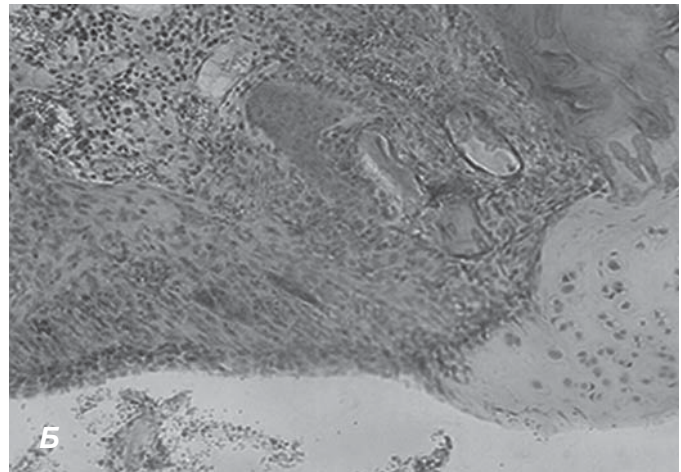
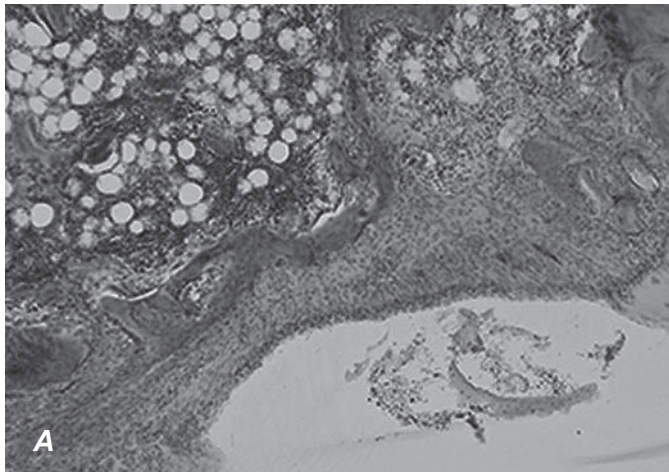


Рис. 1.

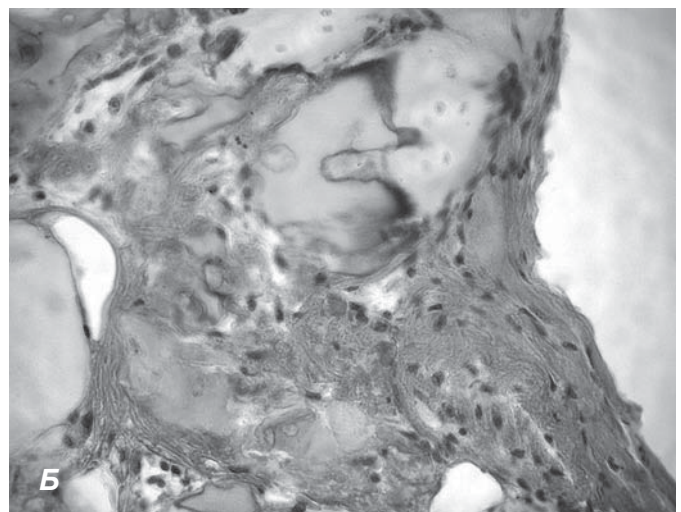
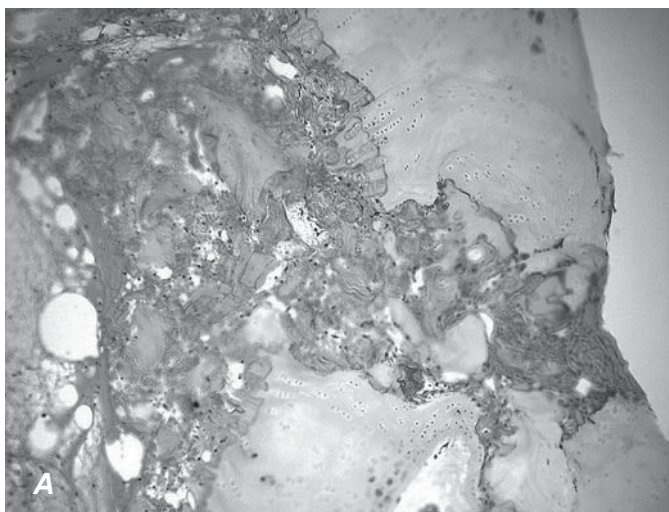
Мікрофото. Ділянка кістково-хрящового дефекту.

А – краї суглобового хряща спаяні сполучною тканиною. Зб. 40.

Б – тонкий прошарок волокнистого хряща між краями суглобового хряща. Зб. 100. Фарбування гематоксиліном і еозином.



*Рис. 2.*  
Мікрофото. Ділянка кістково-хрящового дефекту.  
А – заповнена сполучною тканиною. Зб. 40. Б – розширені кровоносні судини. Зб. 100.  
Фарбування гематоксиліном і еозином.



*Рис. 3.*  
Мікрофото. Ділянка травматичного ушкодження суглобового хряща.  
А – поля сполучної тканини, розширені кровоносні судини, кісткоподібні порожнини, кісткові секвестри. Зб. 100.  
Б – щільна сполучна тканина в краях дефекту з рідко розташованими фібробластами. Зб. 200.  
Фарбування гематоксиліном і еозином.

нинного детриту. На великих поверхнях суглобового хряща, прилеглих до області дефекту, не було хондроцитів.

Прилегли ділянки суглобового хряща, розташовані вище або нижче зони травматичного ушкодження, мали порушену конгруентність, великі поверхні без хондроцитів або з високою щільністю хондроцитів з пікнотичними ядрами.

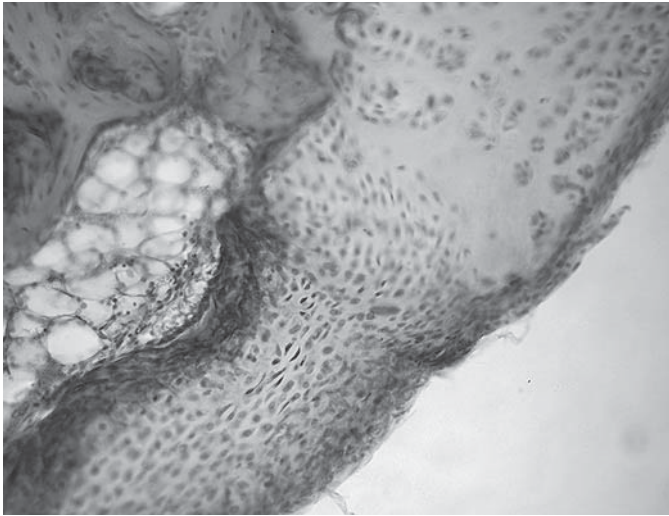
Кісткова тканина, прилегла до зони травматичного ушкодження, формувала великопетлясту мережу з кісткових трабекул різної товщини. Щільність остеоцитів на поверхні трабекул та остеобластів по їх крайовій поверхні була низькою. Кісткові трабекули, прилегли безпосередньо до області дефекту, ділянками не мали остеоцитів.

#### *Друга серія експериментів.*

Макроскопічно ділянка дефекту в суглобовому хрящі чітко визначалася, спостерігали порушену конгруентність в цій зоні та втрату характерного блиску хряща, що її оточував.

Мікроскопічно краї суглобового хряща, що прилягали до дефекту, були спаяні вузькою смужкою сполучної тканини, яка складалася з щільних пучків колагенових волокон та рідко розташованих між ними фібробластів.

У ділянках дефекту, що проникав через губчасту кісткову тканину, виявлено поля пухкої сполучної тканини з тонкими пучками колагенових волокон, поодинокими фібробластами поміж них та розширеними кровоносними судинами (рис. 3, А, Б). Між сполучною тканиною розташовувалися кісткові секвестри і кісткоподібні порожнини з гомогенним вмістом. Значна ділянка суглобового хряща, що прилягав до ділянки дефекту, була без хондроцитів. Порушення будови суглобового хряща у вигляді значних ділянок без клітин виявлено й у зонах, розташованих вище або нижче ділянки дефекту. На відстані від дефекту щільність хондроцитів була низька, більшість клітин мала пікнотичні ядра. В таких ділянках позиційно-



*Рис. 4.  
 Мікрофото.  
 Ділянка травматичного ушкодження суглобового хряща.  
 Краї суглобового хряща щільно з'єднані гіаліновою хрящовою  
 тканиною. Кісткова тканина з високою щільністю  
 остеоцитів. Зб. 200.  
 Фарбування гематоксиліном і еозином.*

специфічна організація, характерна для суглобового хряща, а саме розподіл на поверхневу, проміжну та глибoku зони, була порушена.

Губчаста кісткова тканина, прилегла до зони травматичного ушкодження, з деструктивними змінами кісткових трабекул. Репаративний остеогенез виражений слабо. Виявлено лише осередки остеїда та кісткові нашарування на поверхні трабекул.

#### *Третя серія експериментів.*

Макроскопічно ділянка дефекту визначалася за відсутністю характерного блиску, поверхня суглобового хряща була конгруентна.

Мікроскопічне дослідження препаратів показало, що краї суглобового хряща були щільно з'єднані регенератом, у складі якого виявлено гіалінову хрящову тканину з хондроцитами, що переважали та розташовувалися в капсулах, та хондробластами (рис. 4). Клітини мали гіпохромні округлі ядра, що свідчило про їх функціональну активність. Між ними розташовувалися невеликі прошарки фіброхондроцитів з вузькою довгою цитоплазмою. В крайовій зоні дефекту щільність фіброхондроцитів була низькою.

В суглобовому хрящі поряд з дефектом розташовувались невеликі ділянки без хондроцитів та ізогенні групи клітин, однак їх щільність була значно нижче, ніж у тварин першої та другої серій експериментів.

На межі між кісткою та новоутвореним хрящем виявили щільне з'єднання, а в ділянці міжтрабекулярних просторів субхондральної кістки – прошарок грубоволокнистих кісткових трабекул, що відділяв регенерат.

Губчаста кісткова тканина, прилегла до дефекту, не мала деструктивних порушень, кісткові трабекули формували щільну мережу. На поверхні трабекул визначена висока щільність остеоцитів, розташованих у вузьких лакунах (рис. 4).

Для об'єктивізації даних якісного гістологічного дослідження оцінено стан регенерату, суглобового хряща, що оточував кістково-хрящовий дефект, та губчастої кісткової тканини навколо нього за модифікованою шкалою S. W. O'Driscoll і співавторів та S. R. Frenkel і співавторів: частка новоутвореного в дефекті гіалінового хряща – 0 балів (перша серія),  $(0,3 \pm 0,5)^*$  бала (друга серія),  $(9 \pm 1,5)^{**}$  бала (третя серія); поверхня регенерату –  $(0,4 \pm 0,4)$  бала (перша серія),  $(0,75 \pm 0,5)^*$  бала (друга серія),  $(1,75 \pm 0,3)^{**}$  бала (третя серія); структурна інтегрованість –  $(0,5 \pm 0,5)$  бала (перша серія),  $(0,75 \pm 0,5)^*$  бала (друга серія),  $(1,9 \pm 0,2)^{**}$  бала (третя серія); щільність суглобового хряща відносно країв дефекту –  $(0,5 \pm 0,5)$  бала (перша серія),  $(0,75 \pm 0,5)^*$  бала (друга серія),  $(1,9 \pm 0,2)^{**}$  бала (третя серія); зв'язок регенерату з краями дефекту суглобового хряща –  $(0,4 \pm 0,4)$  бала (перша серія),  $(0,75 \pm 0,5)^*$  бала (друга серія),  $(1,9 \pm 0,2)^{**}$  бала (третя серія); дегенеративні зміни клітинних елементів –  $(0,4 \pm 0,4)$  бала (перша серія),  $(0,6 \pm 0,4)^*$  бала (друга серія),  $(1,4 \pm 0,4)^{**}$  бала (третя серія); суглобовий хрящ навколо дефекту –  $(0,4 \pm 0,4)$  бала (перша серія),  $(0,5 \pm 0,5)^*$  бала (друга серія),  $(1,25 \pm 0,3)^{**}$  бала (третя серія); перебудова субхондральної кістки –  $(0,4 \pm 0,4)$  бала (перша серія),  $(0,6 \pm 0,4)^*$  бала (друга серія),  $(1,6 \pm 0,4)^{**}$  бала (третя серія); \* –  $p > 0,05$  у порівнянні з контролем, \*\* –  $p < 0,001$  у порівнянні з контролем.

#### **Обговорення**

Дані морфологічного дослідження та морфометричного аналізу результатів експериментального дослідження з використанням модифікованої шкали гістологічної оцінки показали, що гіаліновий хрящ був наявний лише в регенераті тварин третьої серії експериментів, у яких застосовували методику BMDCT. У них розшарування поверхні суглобового хряща не спостерігали, структурна інтегрованість регенерату була високою, щільність суглобового хряща навколо країв дефекту значно перевищувала аналогічні показники у контрольних тварин. Зв'язок регенерату з краями суглобового хряща, що оточував дефект, спостерігали на всій площі крайових зон. Дегенеративні зміни хондроцитів переважали у контрольних тварин. За характером перебудови субхондральної кістки під зоною дефекту статистичним аналізом між дослідними та контрольними тваринами виявлено достовірну різницю ( $p < 0,001$ ).

Згідно з методикою експерименту у 24 кролів було відтворено травматичне ушкодження суглобового хряща колінного суглоба у вигляді змодельованого повношарового кістково-хрящового дефекту. У контрольних тварин (перша серія) змодельовані дефекти через 40 діб чітко виявлялися на поверхні суглобового хряща. У цих тварин краї суглобового хряща були з'єднані вузьким прошарком щільної сполучної тканини, а в ділянці губчастої кісткової тканини дефект заповнювали грануляційна та сполучна тканини. В суглобовому хрящі навколо дефекту, а також у ділянках, розташованих вище та нижче дефекту, виявлено великі площі без клітин або поодинокі рідко

розташовані хондроцити з пікнозом ядер. У зоні дефекту, що проходив через кісткову тканину, кісткові трабекули, що його оточували, формували великопетлясту мережу з низькою щільністю остеоцитів.

У другій серії дефекти у тварин заповнювали суто колагеново-фібриною матрицею. На 40-ву добу в зоні травматичного ушкодження суглобового хряща, що проникло в кісткову тканину, визначали грануляційну та фіброзну тканину з високою щільністю фібробластів, які межували з вогнищами волокнистої хрящової тканини. В субхондральній ділянці регенерат був представлений кістковими трабекулами, що формували великопетлясту мережу.

У третій серії тваринам застосовували методику BMDCT. Дефекти в суглобовому хрящі заповнювала щільна, добре розвинута гіаліноподібна хрящова тканина, яка мала високий ступінь інтеграції до країв дефекту. Дегенеративні процеси у клітинних структурах регенерату були виражені незначно. Кісткові трабекули губчастої кісткової тканини, прилеглої до хрящового дефекту, формували дрібнопетлясту мережу.

У літературі немає повідомлень про повне відновлення суглобового хряща за наявності післятравматичних остеохондральних дефектів, під яким розуміють формування тришарової структури з чітко вираженими поверхневою, проміжною та глибокою зонами у хрящі, що не кальцифікується, та кальцифікованого хряща з характерним розташуванням хондроцитів. Отримано дані, що без втручання в процес регенерації суглобового хряща в ділянках дефекту формується волокнистий хрящ [10]. Експериментально доведено, що у разі застосування методики BMDCT у ділянці остеохондрального дефекту формується гіаліновий або значно наблизений до нього хрящовий регенерат з високим ступенем відновлення структури субхондральної кісткової тканини, що можна розглядати як позитивний результат. Отримані нами дані корелюють з результатами досліджень, згідно з якими мезенхімальні стовбурові клітини, що містяться в пунктаті кісткового мозку, сприяють клітинному забезпеченню зони дефекту, хондрогенезу мезенхімальних стовбурових клітин, проліферації, диференціюванню та адгезії хондроцитів [11 – 13].

### Висновки

Ефективне експериментальне застосування регенеративної методики BMDCT в лікуванні внутрішньосуглобових ОХП дає підстави рекомендувати її для клінічного застосування.

**Перспективи подальших досліджень.** Клінічне застосування методики BMDCT та розроблення диференційованого підходу до вибору методу стимуляції регенерації за наявності внутрішньосуглобових ОХП та дефектів.

### Підтвердження

**Інформація про фінансування.** Приватна особа (автор Омельченко Т.М.).

### Інформація про внесок кожного учасника.

О. А. Бур'янов – концепція і дизайн дослідження, Т. М. Омельченко – збір та опрацювання матеріалів, написання тексту, Н. В. Дедух – аналіз отриманих даних, оформлення ілюстрацій, П. А. Черновол – аналіз отриманих даних, М. В. Вакулич – написання тексту, О. А. Турчин – оформлення статті.

Всі автори прочитали і схвалили остаточний варіант рукопису.

**Конфлікт інтересів.** Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

**Згода на публікацію.** Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

### References

1. Giannini S, Buda R, Vannini F, Cavallo M, Grigolo B. One-step bone marrow derived cell transplantation in talar osteochondral lesions. *Clin Orthop Relat Res.* 2009;467(12):3307–20. doi: 10.1007/s11999-009-0885-8.
2. Giannini S, Buda R, Battaglia M, Cavallo M, Ruffilli A, Ramponi L, Pagliuzzi G, et al. One-step repair in talar osteochondral lesions: 4-year clinical results and t2-mapping capability in outcome prediction. *Am J Sports Med.* 2013;41(3):511–8. doi: 10.1177/0363546512467622.
3. Buda R, Vannini F, Castagnini F, Cavallo M, Ruffilli A, Ramponi L, Pagliuzzi G, et al. Regenerative treatment in osteochondral lesions of the talus: autologous chondrocyte implantation versus one-step bone marrow derived cells transplantation. *Int Orthop.* 2015;39(5):893–900. doi: 10.1007/s00264-015-2685-y.
4. Giannini S, Buda R, Faldini C. Surgical treatment of osteochondral lesions of the talus in young active patients. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87(2):28–41. doi: 10.2106/JBJS.E.00516
5. Yoshioka M, Coutts RD, Amiel D, Hacker SA. Characterization of a model of osteoarthritis in the rabbit knee. *Osteoarthritis and cartilage.* 1996;4(2):87–98. doi: https://doi.org/10.1016/S1063-4584(05)80318-8.
6. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe. Strasbourg. 18(III)1986:123–52.
7. Yevropeiska konventsiiia pro zakhyst khrebetnykh tvaryn, shcho vykorystovuiusia dlia doslidnykh ta inshykh naukovykh tsilei. Strasburh, 18 bereznia 1986 roku: ofitsiinyi pereklad [Internet]. Available from: http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/994\_137 [in Ukrainian].
8. Zakon Ukrainy № 3447-IV vid 21.02.2006 «Pro zakhyst tvaryn vid zhorstokoho povodzhennia» [Internet]. Kyiv. Available from: http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/3447-15 [in Ukrainian].
9. Korzhnevskij DE, Gilyarov AV. *Osnovy gistologicheskoi tekhniki.* SPb.: SpecLit; 2010. 95 s. Available from: https://elibrary.ru/item.asp?id=21101387 [In Russian].
10. Korzh NA, Dedukh NV, Zupanec IA. *Osteoartroz: konservativnaya terapiya.* Kharkov: Zolotyie stranicy; 2007. 424 s. [In Russian].
11. Mangone G, Orioli A, Pinna A, Pasquetti P. Infiltrative treatment with Platelet Rich Plasma (PRP) in gonarthrosis *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014;11(1):67–72. PMID: 25002882.
12. Gobbi A, Bathan L. Biological approaches for cartilage repair. *J Knee Surg.* 2009;22(1):36–44. PMID: 19216352.
13. Zengerink M, Struijs PA, Tol JL, Van Dijk CN. Treatment of osteochondral lesions of the talus: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010;18(2):238–46. doi: 10.1007/s00167-009-0942-6.

Надійшла 12.02.19