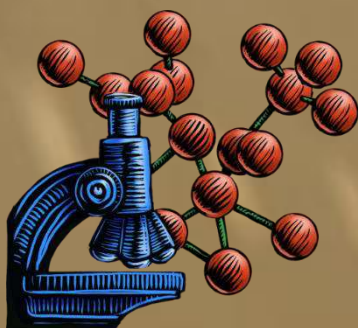


МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
КЗВО «РІВНЕНСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ» РОР  
СІЛЕЗЬКА АКАДЕМІЯ (ПОЛЬЩА)  
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ПЕДАГОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМ. ВОЛОДИМИРА ГНАТЮКА

**ЗБІРНИК МАТЕРІАЛІВ**  
**V Всеукраїнської науково-практичної**  
**конференції з міжнародною участю**

**«Пріоритетні напрями досліджень у**  
**науковій та освітній діяльності:**  
**проблеми та перспективи»**

**23 – 24 жовтня 2025 року**



***РІВНЕ 2025***

# МЕЗЕНХІМАЛЬНА СТОВБУРОВА КЛІТИННА ТЕРАПІЯ КОЛІННОГО ОСТЕОАРТРИТУ

**Цінкевич Юлія Богданівна**

студентка 5 курсу Харківського національного медичного університету

**Веснін Володимир Вікторович**

кандидат медичних наук, доцент кафедри екстреної та невідкладної медичної допомоги, ортопедії травматології та протезування  
Харківський національний медичний університет

**Вступ:** Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) - це дорослі мультипотентні стромальні клітини, що мають високий мезенхімальний потенціал диференціації (кісткова, хрящова, жирова тканини, зубна пульпа, ендометрій, пуповина), підтримують схожий генетичний профіль до ембріональних СК [1, с. 3]. Відрізняються від інших СК наявністю модуляції вроджених та адаптивних імунних реакцій, імуносупресивної активності [2, с.2].

**Мета:** Визначити вплив мезенхімальної стовбурової клітинної терапії на основні етіопатогенетичні механізми колінного остеоартриту.

**Методи та матеріали:** Провела онлайн пошук у databases Google Scholar, Scopus, PubMed англійською мовою з часовими діаразоном 2020-2025 років, що включали систематичні огляди, мета аналізи, клінічні випробування та випадки.

**Результати та обговорення:** Колінний остеоартрит (КОА) – це хронічне дегенеративне захворювання, при якому змінюється нормальна анатомія, фізіологія та морфологія всіх структур колінного суглоба (звуження суглобового простору, підвищену щільність субхондральної кістки (СХК), ремоделювання кісток) та характеризується появою болю, деформації, нестабільності, зниження рухливості суглоба [3, с. 2; 4, с. 1]. Основною етіопатогенетичною ланкою КОА є стійке механічне перевантаження колінного суглоба (мікропошкодження тканин суглоба) – це стан тривалого низькоінтенсивного запалення, що призводить до біомеханічного та метаболічного дисбалансу в суглобовому середовищі [5, с. 2; 4, с. 2; 6, с. 1229].

Тригери КОА: збільшення прозапальних метаболітів у суглобовій рідині (СР) спричиняє розщепленню колагену та глікозаміногліканів (ГАГ) суглобового хряща (СХ); збільшення цитрату є ознакою мітохондріального енергетичного дисбалансу; зміна товщини синовіальної мембрани (СМ) призводить до появи прозапальної клітинної інфільтрації (макрофаги, Natural killer cells (НК-клітини), лімфоцити) [5, с. 5; 4, с. 2]. Функція МСК СР при КОА порушується, що призводить до запалення СМ через інфільтрацію CD4+ Т-клітин та CD68 макрофагів [7, с. 119]. Механотрансдукція забезпечує біохімічну активність хондроцитів, ініціює процес ремоделювання тканин на механічне перенавантаження, що спричиняє патологічну адаптацію [3, с. 3]. Одними з первинних змін СХ при КОА є збільшення вмісту води в тангенціальній зоні СХ, втрата ГАГ і деградація протеогліканів (ПГ). У здорових суглобах, мікроушкодження субхондральної кісткової тканини (СХКТ), можуть

стимулювати остеоцити секретувати активатори рецепторів ліганду ядерного фактора-кВ та зменшувати остеопротегерину, що призводить до збільшення резорбції кісток [8, с. 3]. При КОА збільшується середня лакунарна щільність остеоцитів, а збільшення кількості незрілих остеоцитів свідчить про наявність склеротичного процесу кістки, що є наслідком поступового наростання інтенсивності запалення [6, с. 1229]. З'являються компенсаторні механізми збереження розміру кістки – збільшення об'єму через зниження мінералізації кісткової тканини, що зумовлена підвищеною секреторною активністю остеобластів (IL-6 (інтерлекін), простангландин E2, зміна структури колагену) [8, с. 4]. Остеокласти в ураженій СХК виробляють нетрин-1, що стимулює сенсорні нервові волокна СХКТ – поява болю [8, с. 3]. Тяжкість перебігу КОА залежить від вираженості ремоделювання СХКТ. Збільшення ангіогенних факторів веде до судинного проростання в зону кальцифікації СХ, стимуляції хондроцитів – зменшується механічна цілісність СХ, запускаються механізми ремоделювання [8, с. 3]. Рання стадія КОА характеризується підвищеним ремоделюванням (тимчасове зменшення кісткової маси, зниження щільності кісткової тканини), високий рівень маркерів резорбції кісток, що спричиняє порушення роботи позаклітинної матриці; присутня вторинна гіпертрофія хондроцитів та кластеризація; зміна клітинної активності [3, с. 6; 8, с. 3]. На пізніх стадіях процеси ремоделювання знижуються, поява апоптозу хондроцитів, субхондрального склерозу кісток, утворення остеофітів та субхондральних кіст поряд з судинною інфільтрацією, гіперплазія СМ з інфільтрацією імунних клітин [3, с. 6; 8, с. 4]. Osteoarthritis Research Society International (OARSI) grading method: OARSI ступінь 2 – розрив поверхневої зони хряща; OARSI ступінь 3 – наявність тріщин і втрата ПГ; OARSI ступінь 4 – втрата поверхневої зони хряща; OARSI ступінь 5 – ерозія до зони кальцифікації СХ та/або СХК; OARSI ступінь 6 – важка втрата СХ та значні зміни всередині пластини СХК [6, с. 1226].

Мезенхімальна стовбутова клітинна терапія (МСКТ) – є одним із видів клітинної та регенеративної терапії КОА. Аутологічні МСК, на відміну від суспензій культури хондроцитів, в місці реконструкції, є стійкими до фізико-хімічних змін, що має суттєвий вплив на перебіг операції, реабілітації пацієнтів [9, с. e1161]. Основними властивостями МСК є: висока пластичність, здатність до самовідновлення, наявність імунорегуляторного (імуносупресивний, імуномодулюючий) та диференціального потенціалів, паракринного (алогічні МСК підвищують секрецію growth factors (GFs), що змінює функцію аутологічних МСК), секреторного ефектів (виділяють біоактивні речовини), високу регенеративну (трофічну) та міграційну здатність (хемокіни), демонструють високу біологічну гетерогенність (розбіжності ефектів МСКТ через виділення МСК у різних донорів). Імуномодуляція запальних реакцій проявляється взаємодією МСК з НК-клітинами при інгібуванні синтезу інтерферону- $\gamma$ , перемиканням макрофагів фенотипу з прозапального М1 на М2, зменшенням вироблення антитіл В-лімфоцитів [3, с. 17]. МСК збільшує експресію IL-10, тому проліферація Т-клітин зменшується [10, с. 17]. Гетерогенність проявляється у донорів літнього віку ослабленими диференціальним потенціалом, самовідновлювальною здатністю МСК, тому

імуномодулюючий ефект на окислювальний стрес знижений; у донорів з ожирінням МСК показали змінену пластичність, вищу експресію CD106 та HLA-II, нижчу експресію CD29, зниження потенціалу проліферації та диференціації клітин у порівнянні з донорами без ожиріння; у жінок BM-MSK мають вищу тривалість проліферації, ніж у чоловіків; фенотип, впливає на експресію поверхневих маркерів CD [2, с. 3-5].

Пуповинні МСК (UC-MSK) демонструють найкращий остеогенний та хондрогенний диференціальний потенціал, низький ризик вірусної інвазії [1, с. 3]. Диференціація відбувається через регуляцію сигнальних шляхів Protein kinase B (ріст, проліферація клітин), Notch (остеогенна регуляція, проліферація остеобластів) [1, с. 3]. UC-MSK демонструють вищий імунорегуляторний потенціал, зокрема впливають на диференціацію та проліферацію Т-лімфоцитів, що має вирішальне значення у регенерації та перепрограмуванні, виражені протизапальні властивості (секреція протизапальних цитокінів, Ang-1) [1, с. 3].

Одержані МСК із кісткового мозку (BM-MSK) є найбільш вивченими клітинами в області регенерації хряща, демонструють значний остеогенний диференціальний потенціал. BM-MSK взаємодіють з макрофагами, збільшуючи їх адгезію до Т-клітин та експресію індолеаміну-2,3-діоксигенази, що призводить до підвищення імуносупресивної здатності; сильнішу міграційну здатність через підвищену секрецію stem cell-derived factor-1; секреція стеопонтину сприяє тимчасовому утворенню твердої мінералізованої кісткової мозолі [2, с. 3, 6]. Лише BM-MSK мають сайти зв'язування Runt and bZIP, що свідчить про епігенетично органозалежний та заздальгідь визначений потенціал диференціації [2, с. 6].

Жирові МСК (AT-MSK) виділяються менш інвазивним шляхом з ліпоаспірату (ліпосакція, ліектомія), що має більшу толерантність до ішемії та гіпоксії, більшу кількість МСК, мають вищу проліферативну здатність *in vitro* [9]. AT-MSK підтримують регенерацію тканин шляхом секреції GFs судинних ендотеліальних клітин, гепатоцитів; мають паракринний ефект (регульована експресія цитокінів, хемокінів, GF), потужну імуномодулюючу диференціацію дендритних клітин моноцитів, сильніший супресивний ефект через утворення та активації Т-клітин; демонструють нижчий хондрогенний та остеогенний потенціали диференціації, більш пізні клітинне старіння [2, с. 7].

На ефективність МСКТ впливає: диференціальний потенціал *in vitro*, спосіб забору (жирова тканина, кістковий мозок, пуповидна кров), доза введення (об'єм і кількість МСК), експресія поверхневих маркерів, метод введення (внутрішньосусторова ін'єкція (VCI), хірургічна імплантація (XI), наявність чинників активації МСК. Суб'єктивна оцінка ефективності МСКТ проводиться за допомогою шкал: visual analogue scale (VAS), Western Ontario Macmaster University Osteoarthritis Index (WOMAC) протягом 3, 6, 12 місяців [11, с. 2]. Можливі побічні реакції: слабкість у суглобі, біль / незначне почервоніння / набряк у місці ін'єкції, незначна кровотеча у місці аспірації, післяопераційний / -ін'єкційний набряк [11, с. 7].

VCI МСК найчастіше застосовується, відносно проста і безпечна процедура, яку можна виконувати в амбулаторних умовах, використовують при

довготривалій МСКТ, обмежене правильне введення клітин у ділянку запалення, має хороший клінічний результат при лікуванні КОА на ранній стадії, для індукції регенерації СХ та зменшення запалення [12, с. 40]. XI МСК є більш інвазивною, забезпечує точне введення клітин у місце запалення, має тривалий постопераційний період [12, с. 40]. Ад'ювантом МСКТ є тромбоцитарна плазма. Bone morphogenetic protein 2 стимулює диференціацію МСК на остеобласти, transforming GF- $\beta$  - хондрогенну диференціацію [8, с. 5].

Результати клінічних випробувань виявили [1) 10, с. 9-18; 2) 13, с. 4-9]: 1) Досліджували вплив аlogenних AD-MSC у дозі  $100 \times 10^6$  на специфічні біомаркери КОА (COMP – cartilage oligomeric matrix protein, гіалуринова кислота (ГК), матриксна металопротеїназа-3 (MMP-3) та два цитокіни (протизапальний IL-10, прозапальний IL-6). Спостерігалася тенденція до покращення стану протягом 3-х місяців після ін'єкції, що зберігалася до 12 місяців. На 3 місяць знижується рівень COMP, ГК, IL-10, IL-6, експресія CD3, CD4, CD8; MMP-3 незначно знизився; збільшення CD4+, CD25+. За шкалою VAS біль знизився, бал WOMAC також знизився. Отже, позитивним ефектом МСКТ є зменшення пошкодження та деградації хряща, стабілізація метаболічних процесів (баланс між IL-10 і IL-6), імуномодуляція через експресію регуляторних Т-клітин. 2) Досліджували зміни біомаркерів та клінічного перебігу КОА при UC-MSK. UC-MSK Secretome вводили щотижнево протягом 5 тижнів, що продемонструвало значне зменшення болю, рівнів MMP-1, MMP-3, MMP-13, IL-1 $\beta$ ; підвищення TGF- $\beta$ 1, агрекану, колагену II типу. Secretome UC-MSK має у своєму складі позаклітинні везикули, що містять miR-21, яка проявляє протизапальну активність шляхом зниження tumor necrosis factor- $\alpha$ . Повторне введення UC-MSK Secretome позитивно впливає на прогресування КОА. Бали шкал VAS і WOMAC значно знизилися. Побічні реакції відсутні. Отже, UC-MSK демонструє здатність контролювати запальні реакції, регенерацію хряща, забезпечити стійке полегшення дискомфорту, функціональних розладів. Результати систематичних оглядів демонструють [11, с. 7]: при одноразовій ВСІ аутологічних МСК зменшується біль, підвищується функція у пацієнтів на ранній стадії КОА. Покращення стану пацієнта спостерігається протягом 12 місяців.

Клінічний випадок [9, с. e1158-e1161] описує методику XI: collagen patch просочений аутологічними МСК периферичної крові, що встановили у місце медіального стегнового виростка. Через 2 роки спостереження, утворилася зона реконструкції СХ у місці імплантації. Підшкірно ввели granulocyte colony-stimulating factor дозою 480  $\mu$ g/d для підвищення у периферичній крові МСК.

**Висновок:** Низькоінтенсивне запалення при колінному остеоартриті ініціює процеси патологічної механічної адаптації, що відрізняються у кожному суглобі. При мезенхімальній стовбуровій клітинній терапії використовуються різні популяції мезенхімальних стовбурових клітин (пуповині, кісткового мозку, жирові), що відрізняються диференціальним потенціалом, впливом на запальні шляхи, мають високий терапевтичний ефект, низьку тенденцію виникнення побічних реакцій / онкологічного процесу.

## Список літератури

- 1) García-Guerrero, C.A., Fuentes, P., Araya, M.J. et al. “How to enhance MSCs therapeutic properties? An insight on potentiation methods”. *Stem Cell Research and Therapy* 15, 331 (2024).
- 2) Ouzin, M.; Kogler, G. “Mesenchymal Stromal Cells: Heterogeneity and Therapeutical Applications”. *Cells*, 12(16), 2039 (2023).
- 3) Primorac, D.; Molnar, V.; Rod, E.; Jeleč, Ž.; Čukelj, F.; Matišić, V.; Vrdoljak, T.; Hudetz, D.; Hajsok, H.; Borić, I. “Knee Osteoarthritis: A Review of Pathogenesis and State-Of-The-Art Non-Operative Therapeutic Consideration”. *Genes* 11(8):854 (2020).
- 4) Harvanova D, Matejova J, Slovinska L, Lacko M, Gulova S, Fecskeova LK, Janockova J, Spakova T, Rosocha J. “The Role of Synovial Membrane in the Development of a Potential In Vitro Model of Osteoarthritis”. *International Journal of Molecular Science* 23(5):2475. (2022).
- 5) Salman, L.A., Ahmed, G., Dakin, S.G. et al. “Osteoarthritis: a narrative review of molecular approaches to disease management”. *Arthritis Research and Therapy* 25, 27 (2023).
- 6) Muratovic, Dzenita et al. “Microstructural and cellular characterisation of the subchondral trabecular bone in human knee and hip osteoarthritis using synchrotron tomography”. *Osteoarthritis and Cartilage*, Volume 31, Issue 9, 1224 – 1233 (2023).
- 7) Buzaboon N, Alshammary S. “Clinical Applicability of Adult Human Mesenchymal Stem Cell Therapy in the Treatment of Knee Osteoarthritis”. *Stem Cells and Cloning: Advances and Applications* 13:117-136 (2020).
- 8) Dudaric L, Dumic-Cule I, Divjak E, Cengic T, Brkljacic B, Ivanac G. “Bone Remodeling in Osteoarthritis—Biological and Radiological Aspects”. *Medicina* 59(9):1613 (2023).
- 9) Jancewicz, Piotr et al. “Knee Osteochondral Defect Reconstruction With Autologous Bone Grafting and Mesenchymal Cell Transplantation”. *Arthroscopy Techniques*, Volume 11, Issue 7, e1157 - e1162 (2022).
- 10) Sadri, B., Hassanzadeh, M., Bagherifard, A. et al. “Cartilage regeneration and inflammation modulation in knee osteoarthritis following injection of allogeneic adipose-derived mesenchymal stromal cells: a phase II, triple-blinded, placebo controlled, randomized trial”. *Stem Cell Research and Therapy* 14:162 (2023).
- 11) Theofylaktos Kyriakidis, Charalampos Pitsilos, Myrto Iosifidou, Alexandros Tzaveas, Ioannis Gigis, Konstantinos Ditsios, Michael Iosifidis. “Stem cells for the treatment of early to moderate osteoarthritis of the knee: a systematic review”. *Journal of Experimental Orthopaedics* 10:102 (2023).
- 12) Zazirnyi, I.M. “Biological Treatment of Knee Osteoarthritis. The Role of Mesenchymal Stem Cells and Platelet-Rich Plasma”. *Terra Orthopaedica*. 2(121), 39-44 (2024).
- 13) Partan, R.U.; Putra, K.M.; Kusuma, N.F.; Darma, S.; Reagan, M.; Muthia, P.; Radiandina, A.S.; Saleh, M.I.; Salim, E.M. “Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Secretome Improves Clinical Outcomes and Changes Biomarkers in Knee Osteoarthritis”. *Journal of Clinical Medicine* 12 (22): 7138 (2023).

Слухай С. ....	312-314
Снісар О. ....	315-318
Степанюк А., Гавришко Ю. ....	319-322
Столяренко О., Столяренко О. ....	323-325
Стрілець С. ....	326-330
Тимощук І., Борисенко З. ....	331-335
Тимощук Г., Котяш М. ....	336-339
Тихоненко А. ....	340-342
Торяник В., Тарасенко О. ....	343-344
Федорюк В., Рожко М., Бульбук О., Бульбук О., Мазуренко В. ....	345-346
Фень Б., Джам О. ....	347-349
Харламов М., Трипольська К. ....	350-352
Харченко Є., Дмитренко Д. ....	353-355
Хмеляр І., Кушнір Л., Лотушко Н., Щупак О. ....	356-358
Хоменко К., Бушуєва І. ....	359-361
Цінкевич Ю., Веснін В. ....	362-366
Чиж О. ....	367-369
Чмельова Л., Кухнюк О., Глуценко А. ....	370-372
Чорноус В., Гусар Г., Школа А. ....	373-376
Шарапова О. ....	377-378
Шейко В., Коломойцев М. ....	379-382
Шейко В., Сутормін Д. ....	383-385
Шиловець І., Ліннік Ю. ....	386-388
Шкробот С., Дуве Х. ....	389-391
Шостацька М., Кобилянський О. ....	392-395
Шукалюк Д., Мялюк О. ....	396-398
Щербакова К., Рижковський В. ....	399-401
Щербатюк Н. ....	402
Щуревська О., Горобей В. ....	403-406
Ярченя Б., Рудковський Є., Яшник С. ....	407-409