

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ  
«ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

*На правах рукописи*

**ЗИНЧЕНКО ЕКАТЕРИНА ВИКТОРОВНА**



**МОРФОГЕНЕЗ КОСТЕЙ СКЕЛЕТА ПРИ НАНЕСЕНИИ  
ДЕФЕКТА БОЛЬШЕБЕРЦОВЫХ КОСТЕЙ И ВНУТРИВЕННОМ  
ВВЕДЕНИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК  
(анатомио-экспериментальное исследование)**

Специальность 14.03.01 – Анатомия человека  
(медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Луганск – 2020

Работа выполнена на кафедре анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии ГОСУДАРСТВЕННОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

**Научный руководитель:** **Лузин Владислав Игоревич**  
доктор медицинских наук, профессор, ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ», заведующий кафедрой анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии

**Официальные оппоненты:** **Удочкина Лариса Альбертовна**  
доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», заведующая кафедрой нормальной и патологической анатомии (г. Астрахань, РФ)

**Соловьёва Ирина Викторовна**  
кандидат медицинских наук, доцент, ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ», доцент кафедры медицинской химии (г. Луганск, ЛНР)

**Ведущая организация:** Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского» (г. Симферополь, РФ)

Защита диссертации состоится «17» декабря 2020 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.005.01 в ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» по адресу: 91045, ЛНР, г. Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, 1г.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» (91045, ЛНР, г. Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, 1г, библиотека).

Автореферат разослан «12» ноября 2020 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 001.005.01  
к.мед.н., доцент



И.А. Белик

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Регенеративная медицина направлена на восстановление поврежденных органов и тканей путем стимуляции собственных ресурсов организма, а также с применением внешних факторов (Степанова Ю.В. и соавт., 2017; Вахрушев И.В. и соавт., 2017). Одним из наиболее перспективных направлений является клеточная терапия, представляющая из себя трансплантацию клеток. Чаще всего для восстановления дефектов костной ткани используют мезенхимальные стволовые клетки (МСК), обладающие способностью к остеогенной дифференцировке (Нейматзаде Т.А., 2017; Майбородин И.В. и соавт., 2019; Vlahnova V.H. et al., 2020).

Трансплантация МСК стимулирует регенерацию костной ткани, этот эффект обусловлен как интеграцией трансплантированных МСК, так и их секреторной активностью (Ламовская Н.В. и соавт., 2010; Рубникович С.П. и соавт., 2020). МСК обладают иммуномодулирующими свойствами, они вызывают иммуносупрессию, в основе которой лежит угнетение функции иммунных клеток (Kiernan C.H. et al., 2018). МСК, введенным в организм, свойственна высокая миграционная способность к месту повреждения, за счет их мобилизации цитокинами (IL-3, G-CSF, SCF и др.), а так же способность фиксироваться там и выполнять регуляторную функцию (Noelle K.M., Hankenson K.D., 2013).

Несмотря на наличие большого числа исследований по изучению влияния МСК на организм животных и человека, данные о морфогенезе скелета при нанесении дефекта в большеберцовых костях (ББК) и внутривенном введении МСК в различные фазы структурного формирования костного регенерата отсутствуют.

**Степень разработанности проблемы исследования.** В современной медицине достаточно изучены системные реакции организма в ответ на повреждение одной из костей скелета, на нейрогуморальном и эндокринном уровне (Юнусов И.А. и соавт., 2010; Бегимбетова Н.Б., Свешников А.А., 2012; Кубасов Р.В., 2014).

Проведен ряд исследований в которых описаны негативные изменения роста, строения и формообразования как непосредственно поврежденной кости, так и неповрежденных костей скелета, как при нанесении дефекта в одной из костей, так и при имплантации в него различных костно-пластических материалов (Лузин В.И., Астраханцев Д.А., 2015; Мериуц О.В., Лузин В.И., 2019; Степаненко И.Г., Лузин В.И., 2019) Однако, информация о морфогенезе скелета при нанесении дефекта ББК и внутривенном введении МСК в различные фазы формирования костного регенерата в доступной литературе отсутствует.

**Объект исследования:** морфогенез плечевых (ПК), тазовых костей и XII грудного позвонка беспородных белых крыс-самцов репродуктивного возрастного периода при воздействии экзогенных факторов.

**Предмет исследования:** рост, строение, формообразование, химический состав, прочностные свойства костей скелета лабораторных животных в условиях нанесения дефекта ББК и внутривенного введения МСК в различные фазы структурного формирования костного регенерата.

**Цель исследования:** установить особенности роста, строения и формообразования костей скелета при проведении хирургического вмешательства по нанесению дефекта ББК и внутривенном введении МСК, поэтапно, в зависимости от стадии формирования костного регенерата.

**Задачи исследования:**

1. Исследовать в эксперименте динамику изменений морфогенеза костей скелета, которые возникают, в зависимости от срока после нанесения дефекта ББК.

2. Установить особенности роста, строения и формообразования костей скелета белых беспородных крыс-самцов в условиях поэтапного внутривенного введения МСК, в зависимости от стадии формирования регенерата ББК.

3. Выявить изменения химического состава и прочности костей скелета белых беспородных крыс-самцов под влиянием условий эксперимента.

4. Оценить степень влияния поэтапного внутривенного введения МСК в зависимости от стадии формирования регенерата ББК на гистоморфометрические показатели ПК.

5. Исследовать степень влияния внутривенного введения МСК в зависимости от стадии формирования регенерата ББК на химический состав и прочность ПК.

**Научная новизна исследования.** Впервые на значительном экспериментальном материале было предпринято комплексное изучение морфогенеза скелета белых крыс-самцов репродуктивного возраста после поэтапного внутривенного введения МСК в зависимости от стадии формирования регенерата ББК. С помощью комплекса современных морфологических методов исследования получены новые данные, свидетельствующие о том, что поэтапное внутривенное введение МСК в зависимости от стадии формирования регенерата ББК в сравнении с группой без введения МСК, сопровождалось восстановлением темпов роста костей скелета и морфофункционального состояния эпифизарных хрящей и надкостницы, а также восстановлением их химического состава

и прочности. Степень влияния инъекций МСК прямопропорционально зависела от срока их введения. При этом внутривенное введение МСК на 24 и 45 сутки после проведения хирургического вмешательства по нанесению дефекта ББК менее эффективно, по сравнению с ранними стадиями, во время формирования клеточной бластемы и менее значимо отличалось, от группы, где наносился дефект без введения МСК.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Результаты, полученные в данном анатомо-экспериментальном исследовании, расширяют имеющиеся представления о влиянии на морфогенез скелета поэтапного внутривенного введения МСК в зависимости от стадии формирования регенерата ББК и показывает эффективность внутривенного введения МСК для сглаживания негативного влияния нанесенного дефекта на кости скелета, дистантно удаленные от места повреждения.

Результаты исследования могут быть использованы для лучшего понимания регуляции экспрессии эндогенных МСК при заживлении переломов, а также в фарминдустрии для разработки новых клеточных препаратов содержащих МСК. Данное исследование продемонстрировало эффективность внутривенного введения МСК для сглаживания негативного влияния дефекта ББК, дает дополнительные сведения для дальнейшего изучения качеств донорских клеток, методов культивирования и доставки, прежде чем подход с лечением стволовыми клетками можно будет использовать в практической медицине для восстановления кости. Также, данные, полученные в ходе эксперимента, могут быть использованы для расширения теоретических знаний в области анатомии, биологии, физиологии, фармакологии, гистологии, цитологии и эмбриологии.

Основные положения и выводы диссертационной работы внедрены в учебный процесс и научно-исследовательскую работу на кафедрах анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии; гистологии, цитологии и эмбриологии и медицинской химии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «Луганский государственный педагогический университет», кафедры анатомии и ветеринарного акушерства ГОУ ВО ЛНР «Луганский государственный аграрный университет», а также на кафедрах анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького».

**Методология и методы исследования.** Методологической основой данной диссертации послужили научные исследования отечественных и

зарубежных специалистов в области изучения функциональной морфологии костей скелета, в условиях воздействия на организм различных эндо- и экзогенных факторов. Использование комплекса современных морфологических методов исследования позволило получить результаты, которые обладают признаками научной новизны и достоверности. Методы исследования включали в себя: остеометрический – для исследования динамики темпов роста и формообразования ПК, тазовых костей и XII грудного позвонка; гистоморфометрический – для исследования структуры диафизов и эпифизарных хрящей ПК; биохимический (весовой, фотоколориметрия, атомно-абсорбционная спектрофотометрия) – для исследования химического состава исследуемых костей; биомеханическое исследование – для определения прочности ПК; статистические методы – для сравнительного анализа полученных цифровых данных и оценки достоверности отличий (методы вариационной статистики), а также для количественной оценки степени влияния действующего фактора (внутривенного введения МСК на разных стадиях формирования регенерата ББК) на исследуемые морфологические показатели (метод однофакторного дисперсионного анализа).

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Нанесение дефекта на границе проксимального метафиза и диафиза ББК у половозрелых белых крыс сопровождается замедлением темпов роста исследуемых костей, угнетением морфо-функциональной активности реактивных отделов ПК, гипергидратацией и деминерализацией исследуемых костей с пропорциональным дисбалансом их химического состава, а также снижением прочности ПК с максимальными проявлениями к 30 суткам после операции.

2. Внутривенное введение МСК на различных этапах формирования регенерата ББК вне зависимости от срока, прошедшего после операции, сопровождается восстановлением роста исследуемых костей, гистологического строения проксимальных эпифизарных хрящей и середины диафиза ПК. Введение МСК на 3, 10, 15 сутки сопровождается выраженным восстановлением исследуемых показателей с максимальными проявлениями к 30 суткам после операции. При введении МСК на поздних стадиях формирования регенерата (24, 45 сутки) нивелирование негативного влияния условий эксперимента выражено слабее.

3. В условиях эксперимента, наблюдается двухфазная динамика изменения химического состава и прочности исследуемых костей: до 15 суток после операции наблюдается манифестация изменений в сравнении с группой без введения МСК, а в период с 15 по 90 сутки – более быстрое восстановление, которое выражено в большей степени при введении

МСК на ранних этапах формирования регенерата. При введении МСК на 24 и 45 сутки после операции показатели химического состава и прочности исследуемых костей практически не отличаются от значений сравнения.

4. Поэтапное внутривенное введение МСК оказывает достоверное влияние на изменение исследуемых морфологических показателей в ходе всего периода эксперимента. Максимальная сила влияния регистрируется при внутривенном введении МСК на 3, 10 и 15 сутки после операции. При введении МСК на 24 и 45 сутки сила влияния контролируемого фактора незначительна.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых групп (162 половозрелых самца белых крыс), применением комплекса современных морфологических методов исследования (остеометрического, гистоморфометрического, биохимического и биомеханического), адекватностью математических методов обработки данных (вариационная статистика, однофакторный дисперсионный анализ) поставленным задачам. Результаты получены с применением сертифицированного оборудования. Сформулированные выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, аргументированы и логически вытекают из результатов исследования. Все выводы и рекомендации опубликованы в рецензируемых научных изданиях, критические замечания отсутствуют.

Основные результаты диссертационного исследования докладывались и обсуждались на III Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (Донецк, 2019); Научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора Н.П. Демичева (Астрахань, 2019); Научно-практической конференции «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии мирного и военного времени» (Донецк, 2019); VII Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами» (Иваново, 2019); XIII Всероссийской научно-практической конференции «Молодежь – практическому здравоохранению» (Иваново, 2019); 67-й Всероссийской научной конференции молодых учёных и студентов с международным участием (Махачкала, 2019); X Российской научно-практической конкурсно-конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна–2019» (Новосибирск, 2019); Международной научно-практической конференции, посвящённой 125-летию дня рождения профессора В.И. Ошкадерова (Витебск, 2020); XIV Международной

научно-практической конференции молодых ученых-медиков (Казань, 2020); XI Российской научно-практической конкурс-конференции молодых ученых «Авиценна-2020» (Новосибирск, 2020); 74-й Научно-практической конференции студентов медиков и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины» (Самарканд, 2020); WCO-IOF-ESCEO World Congress (Барселона, 2020); Всероссийском научном форуме с международным участием «Неделя молодежной науки – 2020» (Тюмень, 2020).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 22 научные работы, которые содержат основные положения проведенного исследования, из которых 8 статей в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Луганской Народной Республики, 1 статья – в профессиональном журнале, 13 публикаций – в материалах отечественных и зарубежных конференций, 8 работ опубликовано без соавторов.

**Структура диссертации.** Диссертация изложена на 246 страницах машинописного текста, содержит 34 таблицы (на 79 страницах, вынесенных в приложения), иллюстрирована 47 рисунками (микрофотографиями и диаграммами), состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, двух глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, перечня условных обозначений, списка литературы и приложений. Список литературы содержит 270 источников.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материал и методы исследования.** Исследование было проведено на 162 половозрелых самцах белых крыс массой от 190-225 грамм. Все манипуляции над экспериментальными животными проводились в соответствии с правилами установленными «Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986). Схема исследования была согласована и утверждена комиссией по вопросам биоэтики при ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» (выписка из протокола № 4 от 15.09.2020).

Эксперимент проводился в осенне-зимний период. Все животные были распределены на 7 групп, по 6 особей в каждой. Группу А - составили контрольные животные, группу В - крысы, которым наносили сквозной дефект диаметром 2,2 мм в проксимальных отделах диафиза обеих ББК, группу С - животные, которым на 3-и сутки после нанесения костного дефекта внутривенно вводили по 5 миллионов МСК, в группах D, E, F, G крысам после нанесения дефекта ББК внутривенно вводили



по 5 миллионов МСК на 10, 15, 24 и 45 сутки. Клетки костного мозга вымывали из полостей ББК и бедренных костей белых крыс-самцов, после их декапитации под эфирным наркозом, с помощью питательной среды Игла MEM («Биолот», Россия). Культивирование клеток проводили во флаконах площадью 25 см<sup>2</sup> («CORNING», США) в среде Игла MEM, обогащенной L-глутамином, 10% эмбриональной телячьей сывороткой, с добавлением двух антибиотиков в течение 14 суток при температуре 37° в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> в условиях CO<sub>2</sub> –инкубатора HF15UV («Heal Force», Китай), со сменой ½ среды каждые 5 суток. Жизнеспособность полученных клеток (96%) оценивали тестом с трипановым синим. В течение всего срока культивирования проводили фенотипирование выращиваемой культуры клеток непрямим иммунофлюоресцентным методом с помощью моноклональных антител CD44, CD54, CD90 меченных FITC («Sigma», США), CD73 (SH3/4) и CD105 (SH2), меченных фикоэритрином («BD Biosciences», США), а также оценивали пролиферативную активность клеток определением экспрессии ядерного антигена пролиферирующих клеток Ki67.

Суспензию МСК вводили инсулиновым шприцом в хвостовую вену лабораторных крыс, предварительно поместив их в рестрейнер. Через 7, 15, 30, 60 и 90 суток после нанесения дефекта в ББК, проводили этназиано животных, выделяли ПК, тазовые кости и XII грудной позвонок, взвешивали их на аналитических весах ВЛА-200 с точностью до 1 мг и проводили остеометрическое исследование штангенциркулем ШЦ-1-0,05 с точностью до 0,05 мм (Лузин В.И., 2009).

Гистологические срезы проксимальных эпифизов и середины диафизов ПК толщиной 4-6 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Морфометрию зон эпифизарного хряща проводили с учетом морфо-функциональной классификации В.Г. Ковешникова (1980). Морфометрия диафиза проводилась по следующим параметрам: ширина зон наружных и внутренних генеральных пластинок, ширина остеонного слоя, диаметр остеонов и их каналов, площадь диафиза и костномозговой полости. Гистологические препараты исследовали и фотографировали на цифровом морфометрическом комплексе на базе микроскопа Olympus BX 41. Анализ изображений проводили с помощью программы для морфометрических исследований «Morpholog» (Овчаренко В.В., Маврич В.В., 2004).

Химический анализ костей проводили весовым методом, затем 10 мг золы растворяли в 2 мл 0,1 N химически чистой соляной кислоты, доводили до 25 мл бидистиллированной водой. В полученном растворе определяли содержание натрия, калия, кальция, магния, железа, марганца, цинка и меди на атомно-абсорбционном фотометре типа "Сатурн"-2 в режиме эмиссии в воздушно-пропановом пламени, а также содержание

фосфора на электрофотоколориметре КФК-3 (Полужтков Н.С., 1967; Колб В.Г., 1980; Брицке Э.М., 1982). Биомеханические характеристики ПК определяли при изгибе на универсальной нагрузочной машине Р-0,5 со скоростью нагружения 0,25 мм/мин до разрушения. Использовали трехточечную модель нагружения (Ковешников В.Г., Лузин В.И., 2003).

Все полученные данные были приведены в соответствие с Международной системой единиц (СИ) (Степин Б.Д., 1990) и подвергались обработке методами вариационной статистики с использованием лицензионных программ Microsoft Office Excel и Statistica 5.11 (Лапач С.Н., 2001; Жижин К.С., 2007). Полученные цифровые данные подвергали анализу на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения статистическую значимость отклонений полученных результатов оценивали с использованием параметрического метода сравнения двух независимых выборок – критерия Стьюдента. В случае ненормального распределения использовали непараметрический метод сравнения – критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимым при вероятности ошибки 5% ( $p < 0,05$ ) (Лапач С.Н., 2001).

С целью выявления силы влияния контролируемого фактора (нанесение дефекта ББК и внутривенное введение МСК) на результирующие признаки, был проведен однофакторный дисперсионный анализ. Рассчитывали коэффициент детерминации ( $\eta^2$ ) (квадрат корреляционного отношения), который при умножении на 100% показывал силу влияния контролируемого фактора на изменение результиративного признака (Макарова Н.В., Трофимец В.А., 2002).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Нанесение дефекта диаметром 2,2 мм в ББК сопровождалось замедлением темпов роста всех исследуемых костей. Общая ширина проксимального эпифизарного хряща ПК уменьшалась по отношению к значениям группы А с 15 по 60 сутки за счет сужения зон индифферентного, пролиферирующего и дефинитивного хряща, а также зоны деструкции. Ширина зоны остеогенеза уменьшалась с 7 по 60 сутки. На поперечном срезе середины диафиза ПК с 7 по 60 сутки определялись признаки повышения активности резорбтивных процессов. Изменения химического состава исследуемых костей характеризовались увеличением содержания воды и уменьшением доли органических и минеральных веществ в период с 7 по 90 сутки эксперимента. В те же сроки наблюдалось снижение содержания кальция, соотношения кальций/фосфор и содержания меди. Вместе с этим регистрировалось снижение прочности ПК с 7 по 60 сутки.

Полученные результаты совпадают с описанными в доступной литературе изменениями, полученными при использовании

аналогичных моделей (Лузин В.И., Смоленчук С.М., 2009; Лузин В.И., Прочан В.Н., 2010) и их можно объяснить тем, что повреждение костей сопровождается развитием так называемого «синдрома перелома», или, «травматической болезни» в которой выделяют три группы симптомов: повреждение тканей опорно-двигательного аппарата, нарушение нейроэндокринной регуляции, в том числе и в очаге повреждения, и нарушения со стороны других органов и систем (Puzas J.E., 2006).

Внутривенное введение МСК на 3, 10, 15 сутки сопровождалось восстановлением темпов роста исследуемых костей, при введении МСК на 24 сутки данный эффект был выражен слабее, а при введении на 45 сутки практически отсутствовал.

В группе С ширина зоны пролиферирующего хряща была больше значений группы В с 15 по 90 сутки, зоны индифферентного хряща с 15 по 60 сутки, а зоны остеогенеза - к 15 и 30 суткам после операции. При введении МСК на 10 сутки ширина зоны пролиферирующего хряща превышала значения группы В с 15 по 90 сутки на 6,48%, 7,99%, 5,25% и 3,08%, а ширина зон индифферентного хряща и остеогенеза с 15 по 60 сутки - на 9,37%, 8,17% и 6,46%, и на 7,31%, 7,41% и 3,82% (Рисунок 1). Также, с 15 по 60 сутки доля первичной спонгиозы и количество остеобластов в зоне остеогенеза превосходили контроль на 5,10%, 6,21% и 4,15%, и на 6,20%, 6,38% и 4,93% (Рисунок 2).

В группе Е ширина зоны пролиферирующего хряща была больше контроля с 30 по 90 сутки на 6,91%, 5,23% и 4,19%, а ширина зоны индифферентного хряща к 30 и 60 суткам - на 6,51% и 4,32%. В свою очередь ширина зоны остеогенеза и доля первичной спонгиозы в ней были больше контроля на 30 сутки на 6,15% и 5,64%, а количество клеток в зоне остеогенеза с 30 по 90 сутки на 4,31%, 4,54% и 3,63%.

На поперечном срезе диафиза ПК в группе С ширина остеонного слоя была больше значений группы В с 30 по 90 сутки на 5,88%, 6,22% и 5,02%, а диаметр остеонов с 30 по 60 сутки - на 3,88% и 5,13%. При введении МСК на 10 сутки ширина остеонного слоя была больше значений группы В с 15 по 90 сутки на 5,77%, 4,84%, 6,41% и 6,64%, а диаметры остеонов к 30 и 60 суткам - на 4,84% и 6,14%. Одновременно площадь костномозговой полости была меньше с 15 по 60 сутки наблюдения на 4,33%, 6,93% и 4,88%, а диаметр каналов остеонов с 15 по 90 сутки - на 5,95%, 7,95%, 6,68% и 4,80%. В группе Е ширина остеонного слоя была больше контроля с 30 по 90 сутки на 6,03%, 6,79% и 5,47%, а диаметры остеонов с 30 по 60 сутки - на 4,02% и 5,20%. В тоже время, диаметры каналов остеонов были меньше контроля с 30 по 90 сутки на 7,58%, 4,47% и 4,59%, а площадь костномозговой полости с 30 по 60 сутки - на 5,56% и 4,47%. Наконец, в группе F ширина остеонного слоя и

диаметр остеонов были больше контроля В с 30 по 60 сутки на 4,77% и 4,81%, и на 3,88% и 4,40%. В свою очередь диаметры каналов остеонов были меньше контроля во все сроки на 5,68%, 4,55% и 3,93%.

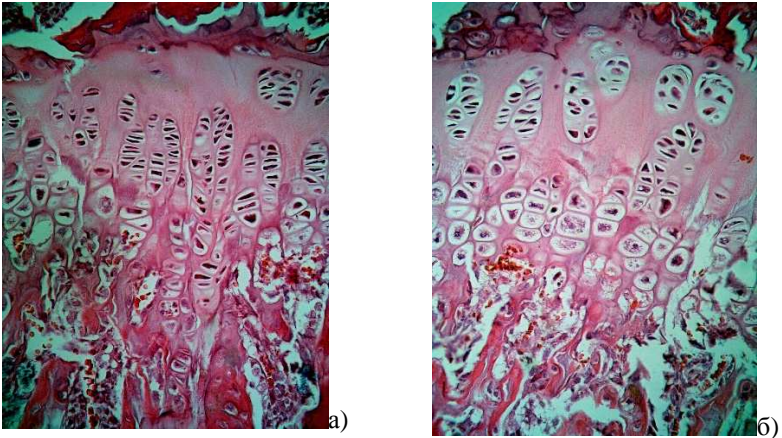


Рисунок 1 - Проксимальный эпифизарный хрящ плечевой кости подопытных животных группы В (а) и группы D (б) (60 суток после операции). Гематоксилин-эозин. Увеличение 200<sup>x</sup>

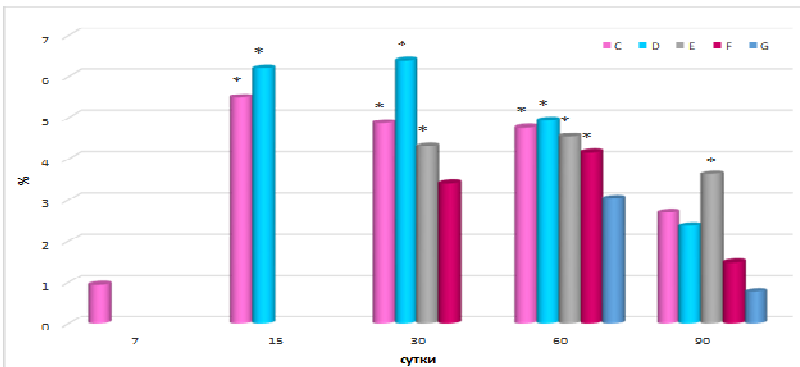


Рисунок 2 - Динамика изменения количества остеобластов в зоне первичного остеогенеза в зависимости от срока введения МСК и длительности эксперимента (в % по отношению к группе В)

Расчет коэффициента детерминации показал, что введение МСК оказывало достоверное влияние на изменение исследуемых гистоморфометрических показателей в ходе всего эксперимента.

Максимальная сила влияния в группе С наблюдалась к 15 суткам, на

изменение ширины зоны остеогенеза ( $\eta^2 = 0,788$ ), к 30 суткам на изменение ширины зоны пролиферирующих хондроцитов ( $\eta^2=0,817$ ), и к 60 суткам на изменение площади компактного вещества ( $\eta^2 = 0,847$ ). При введении МСК на 10 сутки максимальная сила влияния наблюдалась к 30 суткам на изменение общей ширины эпифизарного хряща, ширины зоны индифферентных хондроцитов и ширины слоя наружных генеральных пластинок ( $\eta^2 \div 0,788-0,885$ ). При введении МСК на 15 и 24 сутки, максимальной сила влияния была к 30 суткам на изменение ширины эпифизарного хряща ( $\eta^2 - 0,752$  и  $0,798$ ) и ширины зоны пролиферирующего хряща ( $\eta^2 - 0,563$  и  $0,800$ ), и на изменение ширины слоя наружных генеральных пластинок ( $\eta^2 - 0,754$ ) при введении МСК на 15 сутки. В свою очередь при введении МСК на 45 сутки к 60 суткам  $\eta^2$  для изменения ширины эпифизарного хряща и диаметров каналов остеонов составлял  $0,352$  и  $0,383$ , что меньше, чем в других подопытных группах.

Введении МСК на разных стадиях формирования регенерата ББК сопровождалось и восстановлением химического состава исследуемых костей. Ведущими признаками этого в группе С с 30 по 90 сутки были увеличение содержания кальция и меди, а также и соотношения кальций/фосфор в ПК на  $6,38-6,53\%$ , на  $6,48-8,98\%$  и на  $9,86-13,04\%$ . В группе D содержание кальция и соотношения кальций/фосфор превышало значения сравнения с 30 по 90 сутки на  $6,61\%$ ,  $6,61\%$  и  $8,12\%$ , и на  $10,95\%$ ,  $10,56\%$  и  $14,04\%$ . Содержание меди с 15 по 90 сутки превышало контроль на  $5,90\%$ ,  $9,50\%$ ,  $10,34\%$  и  $8,31\%$ , содержание цинка на 15 и 30 сутки - на  $5,44\%$  и  $8,25\%$ , а содержание марганца на 30 сутки - на  $10,34\%$ . При введении МСК на 15 сутки содержание кальция, соотношение кальций/фосфор и содержание меди в ПК превышало контроль с 30 по 90 сутки на  $7,13\%$ ,  $6,73\%$  и  $7,25\%$ , на  $11,36\%$ ,  $11,30\%$  и  $13,61\%$ , и на  $8,96\%$ ,  $10,61\%$  и  $7,14\%$ . В группе F содержание кальция и соотношение кальций/фосфор в ПК также увеличивалось с 30 по 90 сутки на  $5,61\%$ ,  $6,20\%$  и  $5,42\%$ , и на  $9,35\%$ ,  $10,20\%$  и  $13,27\%$ . В группе G признаки оптимизации химического состава были минимальными.

Расчет коэффициента детерминации показал, что максимальная сила влияния введения МСК во всех подопытных группах регистрировалась к 90 суткам на соотношение кальций/фосфор. К этому сроку коэффициент детерминации для группы С составил  $0,760$ , для группы D -  $0,814$ , для группы E -  $0,848$ , для группы F -  $0,833$ , а для группы G -  $0,680$ .

Прочностные характеристики ПК характеризовались следующими закономерностями: в группе С удельная стрела прогиба была меньше контроля на 15 и 60 сутки на  $8,23\%$  и  $6,67\%$ , а на 30 сутки превышала их на  $9,34\%$ . В группе D удельная стрела прогиба на 30 сутки была больше контроля на  $7,47\%$ , а затем уменьшалась к 60 и 90 суткам на  $7,30\%$  и

5,53%; предел прочности и минимальная работа разрушения возрастали с 30 по 60 сутки на 6,98% и 8,02%, и на 6,60% и 7,49%.

В группе Е удельная стрела прогиба на 30 сутки была больше контроля на 6,70%, а с 60 по 90 сутки уменьшалась на 6,15% и 5,78%; предел прочности увеличивался с 30 по 60 сутки на 5,35% и 6,11%, а минимальная работа разрушения на 60 сутки - на 7,43%. В группе F удельная стрела прогиба ПК превышала значения группы В на 30 сутки на 7,97%, а затем была меньше их на 60 сутки на 5,27%.

При оценке влияния введения МСК на прочность ПК оказалось, что максимальная сила влияния наблюдалась на изменение удельной стрелы прогиба: при введении на 3 сутки – с 15 по 60 сутки ( $\eta^2 = 0,424 \div 0,562$ ), при введении на 10 сутки – к 30 и 60 суткам ( $\eta^2 = 0,428 \div 0,476$ ), а при введении на 15 сутки – с 30 по 90 сутки ( $\eta^2 = 0,376 \div 0,439$ ).

Полученные результаты, предположительно, можно объяснить следующим образом. МСК являются важнейшим источником факторов роста, а также цитокинов, выработка которых возрастает при повреждении органов и тканей и которые принимают участие в регуляции регенерации (Нейматзаде Т.А., 2017). Также взаимодействие МСК с эндотелиальными клетками, лимфоцитами и аксонами позволяет интегрировать нейрорегуляторные сигналы, которые регулируют физиологическую и репаративную регенерацию тканей (Knight M.N., Hankenson K.D., 2013; Zigdon-Giladi H., Rudich U. et al., 2015).

В таком случае внутривенное введение МСК в первую очередь, вероятно, оптимизирует течение процессов репаративной регенерации в ББК, а следовательно, усиливает в ранние сроки после операции резорбтивные процессы в скелете. Позднее комплекс факторов роста, продуцируемых МСК, восстанавливает костеобразовательную активность реактивных отделов костей, дистантно удаленных от места повреждения. Это, в свою очередь, приводит к восстановлению процессов роста, химического состава, а затем, и прочности исследуемых костей.

Более высокая эффективность введения МСК на 3, 10 и 15 сутки после операции, вероятно, объясняется тем, что на стадиях воспаления, формирования клеточной бластемы и реорганизации тканевых структур возможность оптимизирующего влияния на процессы репаративной регенерации выше, нежели при введении на 24 и 45 сутки, что соответствует стадиям ремоделирования и исхода.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе представлено решение актуальной научной задачи, посвященной исследованию морфогенеза костей скелета (ПК, тазовой, а также XII грудного позвонка) белых крыс-

самцов репродуктивного возрастного периода после поэтапного внутривенного введения МСК в зависимости от стадии формирования регенерата ББК, а также выявлены основные направления компенсаторно-приспособительных процессов в этих условиях. Результаты проведенной научной работы позволили сформулировать следующие выводы:

1. Нанесение дефекта на границе проксимального метафиза и диафиза ББК у белых крыс-самцов сопровождается замедлением темпов роста исследуемых костей, а также угнетением морфо-функциональной активности проксимальных эпифизарных хрящей и надкостницы ПК, гипергидратацией и деминерализацией исследуемых костей с пропорциональным дисбалансом их макро- и микроэлементного состава, а также снижением прочности ПК с максимальными проявлениями к 30 суткам после операции. Это проявляется в первую очередь снижением величины минимальной работы разрушения ПК с 7 по 60 сутки и значений разрушающего момента с 15 по 90 сутки.

2. Внутривенное введение МСК, на различных этапах формирования регенерата ББК, вне зависимости от срока, прошедшего после операции, сопровождается восстановлением процессов роста исследуемых костей и гистологического строения проксимальных эпифизарных хрящей и середины диафиза ПК. Введение МСК на 3, 10, 15 сутки сопровождается выраженным восстановлением ширины зон эпифизарного хряща с увеличением доли первичной спонгиозы и удельного количества остеобластов в зоне остеогенеза, увеличением ширины слоев диафиза и диаметра остеонов, диаметр каналов остеонов и площадь костно-мозговой полости при этом уменьшаются. Максимальные проявления наблюдаются преимущественно к 30 суткам после операции, когда ширина зоны пролиферирующего хряща и слоя наружных генеральных пластинок, при введении МСК на 3 сутки, больше значений группы В на 6,69% и 6,92%, при введении МСК на 10 сутки – на 6,99% и 10,27%, а при введении МСК на 15 сутки – на 6,91% и 9,48%. При введении МСК на поздних стадиях формирования регенерата (24, 45 сутки) нивелирование негативного влияния условий эксперимента выражено слабее.

3. В условиях внутривенного введения МСК наблюдается двухфазная динамика изменения химического состава и прочности исследуемых костей: до 15 суток после операции наблюдается манифестация дисбаланса макро- и микроэлементного состава и снижение прочности ПК в сравнении с группой В, а в период с 15 по 90 сутки ускоренное их восстановление, которое выражено в большей степени при введении МСК на ранних этапах формирования регенерата (к 30 суткам при введении МСК на 3 сутки содержание кальция в ПК

больше значений группы В на 6,38%, на 10 сутки – на 6,61%, а на 15 сутки – на 7,13%). При введении МСК на 24 и 45 сутки после операции показатели химического состава и прочности исследуемых костей практически не отличаются от значений группы В.

4. Поэтапное внутривенное введение МСК оказывает достоверное влияние на изменение исследуемых морфологических показателей проксимальных эпифизарных хрящей и середины диафизов ПК в ходе всего эксперимента. Максимальная сила влияния, при введении МСК на 3 сутки, наблюдается к 15 суткам, на изменение ширины зоны остеогенеза ( $\eta^2 = 0,788$ ), к 30 суткам на изменение ширины зоны пролиферирующих хондроцитов ( $\eta^2=0,817$ ), и к 60 суткам на изменение площади компактного вещества ( $\eta^2 = 0,847$ ). При введении МСК на 10 сутки максимальная сила влияния наблюдается к 30 суткам, на изменение общей ширины эпифизарного хряща, ширины зоны индифферентных хондроцитов и ширины слоя наружных генеральных пластинок ( $\eta^2 \div 0,788-0,885$ ). При введении МСК на 15 и 24 сутки, максимальная сила влияния наблюдается к 30 суткам на изменение общей ширины эпифизарного хряща ( $\eta^2 - 0,752$  и  $0,798$ ) и ширины зоны пролиферирующего хряща ( $\eta^2 - 0,563$  и  $0,800$ ), и на изменение ширины слоя наружных генеральных пластинок ( $\eta^2 - 0,754$ ) при введении МСК на 15 сутки. В свою очередь при введении МСК на 45 сутки к 60 суткам  $\eta^2$  для изменения общей ширины эпифизарного хряща и диаметров каналов остеонов составляет 0,352 и 0,383, что значительно меньше, чем в других подопытных группах.

5. При оценке силы влияния внутривенного введения МСК на разных стадиях формирования костного регенерата методом однофакторного дисперсионного анализа на химический состав ПК установлено, что максимальная сила влияния наблюдается к 90 суткам на изменение соотношения кальций/фосфор. При оценке силы влияния внутривенного введения МСК на прочность ПК установлено, что максимальная сила влияния наблюдается на изменение удельной стрелы прогиба: при введении на 3 сутки – с 15 по 60 сутки ( $\eta^2 = 0,424 \div 0,562$ ), при введении на 10 сутки – к 30 и 60 суткам ( $\eta^2 = 0,428 \div 0,476$ ), а при введении на 15 сутки – с 30 по 90 сутки ( $\eta^2 = 0,376 \div 0,439$ ). При введении МСК на 24 и 45 сутки после операции сила влияния незначительна.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Сведения о морфофункциональных и компенсаторно-приспособительных изменениях в костной системе половозрелых белых крыс при внутривенном введении МСК на разных этапах формирования



регенерата ББК расширяют и углубляют представления о реакции костной системы на влияние эндогенных факторов и позволяют оценить общую направленность адаптационных изменений в скелете. Полученные результаты дополняют соответствующие разделы учебного материала на кафедрах анатомии человека, гистологии, цитологии и эмбриологии, биологической химии, биологии, а также травматологии и ортопедии.

2. Так как внутривенное введение МСК на ранних стадиях формирования регенерата ББК сопровождается более быстрым восстановлением исследуемых морфологических показателей костей скелета, по сравнению с группой, где наносился дефект без введения МСК, результаты исследования могут быть направлены на лучшее понимание регуляции работы эндогенных МСК при заживлении переломов, а также в фарминдустрии для разработки новых клеточных препаратов, содержащих МСК. Это дает возможность получить дополнительные сведения для дальнейшего изучения качеств донорских клеток, методов их культивирования и доставки.

3. По данным полученным в ходе эксперимента наиболее оптимальным является введение МСК на ранних стадиях формирования регенерата (3, 10, 15 сутки), так как введение МСК на более поздних стадиях (24, 45 сутки), сопровождается незначительными изменениями изучаемых морфологических параметров костей скелета по сравнению с группой, где наносился дефект большеберцовых костей без введения МСК.

### **Основные научные публикации по теме диссертационного исследования**

#### ***Статьи, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при МОН ЛНР для публикации основных результатов диссертационных исследований***

1. Зинченко, Е.В. Некоторые аспекты применения мезенхимальных стволовых клеток для оптимизации процессов репаративной регенерации кости / Е.В. Зинченко // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2018. – Т. 16, №2. - С. 74-82.

2. Зинченко, Е.В. Влияние внутривенного введения мезенхимальных стволовых клеток при нанесении дефекта большеберцовых костей на ростовые процессы костей скелета / Е.В. Зинченко // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2019. – Т. 17, № 4. - С. 30-33.

3. Зинченко, Е.В. Макроэлементный состав плечевых костей крыс при нанесении дефекта большеберцовых костей и внутривенном введении аллогенных мезенхимальных стволовых клеток / Е.В. Зинченко // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. -

2019. - Т.18, №1. - С. 43-48.

4. Зинченко, Е.В. Микроэлементный состав плечевой кости при нанесении дефекта большеберцовых костей и внутривенном введении аллогенных мезенхимальных стволовых клеток / Е.В. Зинченко // Проблемы экологической медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2019. – Т. 155, №5. – С. 15-21.

5. Зинченко Е.В. Изменение гистологического строения середины диафиза плечевых костей крыс, под влиянием внутривенного введения мезенхимальных стволовых клеток при нанесении дефекта большеберцовых костей / В.И. Лузин, Е.В. Зинченко // Проблемы экологической медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2020. – Т. 157, №1. – С. 73-81.

6. Зинченко, Е.В. Действие внутривенного введения аллогенных мезенхимальных стволовых клеток после нанесения дефекта в большеберцовых костях на гистологическое строение проксимального эпифизарного хряща плечевой кости белых крыс / Е.В. Зинченко // Проблемы экологической медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2020. – Т. 159, №3. – С. 8-18.

7. Зинченко, Е.В. Оценка силы влияния нанесения дефекта большеберцовых костей и внутривенного введения мезенхимальных стволовых клеток на гистоморфометрические показатели плечевых костей крыс / Е.В. Зинченко, В.И. Лузин // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2020. – Т. 18, № 2. - С. 48-55.

8. Зинченко, Е.В. Оценка влияния введения мезенхимальных стволовых клеток, на разных этапах формирования регенерата костной ткани, на фоне нанесения дефекта большеберцовых костей, на химический состав плечевых костей крыс / Е.В. Зинченко, В.И. Лузин // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2020. – Т. 18, № 3. - С. 3-10.

#### ***Статьи в журналах, сборниках научных трудов и материалов конференций***

9. Зинченко, Е.В. Изменение минерального состава костей скелета при нанесении дефекта большеберцовых костей и внутривенном введении мезенхимальных стволовых клеток на ранних этапах формирования костного регенерата / Е.В. Зинченко, В.И. Лузин, Д.А. Астраханцев // Травматология, ортопедия и военная медицина. - 2019. - №4. - С. 9-12.

#### ***Доклады на научных конференциях***

10. Зинченко, Е.В. Темпы роста плечевых костей при нанесении дефектов большеберцовых костей и внутривенном введении

мезенхимальных стволовых клеток / Е.В. Зинченко, В.И. Лузин // Материалы XIII Всероссийской с международным участием научной конференции студентов и молодых ученых-медиков «Молодежь – практическому здравоохранению» г. Иваново. - 2019. - С. 168-171.

11. Зинченко, Е.В. Влияние внутривенного введения мезенхимальных стволовых клеток на 2-й стадии формирования регенерата большеберцовых костей на ростовые процессы в скелете / Е.В. Зинченко, В.В. Головченко, Д.А. Колесников, Ю.А. Сумцова // Материалы X Российской научно-практической конференции с международным участием «Авиценна-2019»: в 2 т. — Новосибирск: ИПЦ НГМУ, 2019. — Т.1. - С. 534-536.

12. Зинченко, Е.В. Влияние внутривенного введения мезенхимальных стволовых клеток на 2-й стадии формирования регенерата большеберцовых костей на ростовые процессы плечевых костей / Е.В. Зинченко, Ю.С. Чистякова, В.В. Шеховцова // Материалы VII Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами» г. Иваново, 2019. - С.76-78.

13. Зинченко, Е.В. Влияние внутривенного введения мезенхимальных стволовых клеток на процессы роста плечевых костей при нанесении дефекта большеберцовых костей / Е.В. Зинченко, В.В. Головченко, Д.А. Василенко // Материалы III международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать...болезнь». г. Донецк, 2019. - С. 67.

14. Зинченко, Е.В. Влияние внутривенного введения мезенхимальных стволовых клеток на 3-й стадии формирования регенерата большеберцовых костей на ростовые процессы в плоских и губчатых костях / Е.В. Зинченко, В.В. Головченко, Д.А. Василенко // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии мирного и военного времени». - Донецк, 2019. - С.96-97.

15. Зинченко, Е.В. Изменение роста бедренных и плечевых костей при нанесении дефекта большеберцовых костей и внутривенном введении мезенхимальных стволовых клеток / Е.В. Зинченко, Ю.А. Сумцова, Ю.С. Чистякова, Д.В. Новохацкий // Материалы 67-й Всероссийской научной конференции молодых ученых и студентов с международным участием. – Махачкала: ИПЦ ДГМУ, 2019. - С 768-770.

16. Зинченко, Е.В. Изменение роста тазовых костей, XII грудного и III поясничного позвонков при нанесении дефекта большеберцовых костей и внутривенном введении мезенхимальных стволовых клеток / Е.В. Зинченко, В.В. Головченко, Ю.А. Весенко, А.В. Говорова // Материалы

научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора Н.П. Демичева. – Астрахань: Изд-во Астраханского государственного медицинского университета, 2019. - С. 36-38.

17. Зинченко, Е.В. Химический состав плечевых костей при нанесении дефекта большеберцовых костей и внутривенном введении аллогенных мезенхимальных стволовых клеток на 3-й стадии формирования регенерата / Е.В. Зинченко // Актуальные проблемы современной медицины: Материалы 74-й Международной научно-практической конференции студентов-медиков и молодых учёных, посвященной 90-летию СамГМИ. - Самарканд: СамГМИ, 2020. - С. 397-398.

18. Зинченко, Е.В. Влияние внутривенного введения мезенхимальных стволовых клеток на 15-е сутки после нанесения дефекта большеберцовых костей на минеральный состав костей скелета / Е.В. Зинченко, Д.А. Колесников, О.В. Свеженцев, В.В. Шеховцова // Материалы Всероссийского научного форума с международным участием «Неделя молодежной науки – 2020» (г. Тюмень, 20 мая 2020 г.). Тюмень: ООО «Печатник», 2020. – С 293.

19. Зинченко, Е.В. Влияние внутривенного введения мезенхимальных стволовых клеток на 2-й стадии формирования регенерата большеберцовых костей на химический состав плечевых костей / Е.В. Зинченко // Материалы XI Российской (итоговой) научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна-2020»: в 2 т. – Новосибирск: ИПЦ НГМУ, 2020. – Т. 1. - С. 457-458.

20. Зинченко, Е.В. Изменение минерального состава костей скелета при нанесении дефекта большеберцовых костей и внутривенном введении мезенхимальных стволовых клеток на 10-е сутки формирования костного регенерата / Е.В. Зинченко // Актуальные вопросы анатомии: материалы международной научно-практической конференции, посвящённой 125-летию со дня рождения профессора Василия Ивановича Ошкадерова. – Витебск: ВГМУ, 2020. - С. 127-128.

21. Зинченко, Е.В. Макро - и микроэлементный состав плечевых костей белых крыс при нанесении дефекта большеберцовых костей и внутривенном введении мезенхимальных стволовых клеток / Е.В. Зинченко, Ю.А. Сумцова, Ю.С. Чистякова // Сборник тезисов XIV Международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков - Казань: Редакционно-издательский отдел КГМА, 2020. - С. 187-190.

22. Zinchenko, E. Mineral composition of the skeletal bones after tibia fracture modeling and intravenous injection of mesenchymal stem cells at 15th day after operation / E. Zinchenko, V. Luzin, Y. Venidiktova, N. Zabolotnaya // Osteoporosis international. – 2020. – Vol. 31 (Suppl. 1). – P. 587.

## АННОТАЦИЯ

**Зинченко Е.В. Морфогенез костей скелета при нанесении дефекта большеберцовых костей и внутривенном введении мезенхимальных стволовых клеток (анатомо-экспериментальное исследование). – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.01 – Анатомия человека (медицинские науки). – ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ». – Луганск, 2020.

Диссертация посвящена изучению морфогенеза костей скелета после внутривенного введения мезенхимальных стволовых клеток на разных стадиях формирования регенерата большеберцовых костей. Введение мезенхимальных стволовых клеток на 3, 10, 15 сутки сопровождается выраженным восстановлением ширины зон эпифизарного хряща с увеличением доли первичной спонгиозы в зоне остеогенеза, увеличением ширины слоев диафиза и диаметра остеонов. Максимальные проявления наблюдаются к 30 суткам. При введении мезенхимальных стволовых клеток на 24 и 45 сутки эффект выражен слабее.

**Ключевые слова:** крысы, костная система, морфогенез, костный дефект, мезенхимальные стволовые клетки.

## SUMMARY

**Zinchenko E.V. Morphogenesis of the skeletal bones after formation of the defect in the tibia and intravenous administration of mesenchymal stem cells (anatomical experimental study). – Manuscript.**

The candidate's dissertation in specialty 14.03.01 – Human anatomy (medical sciences). – SE LPR “St. Luke Lugansk state medical university”. - Lugansk, 2020.

The dissertation is dedicated to studying of morphogenesis of the skeletal after intravenous administration of the mesenchymal stem cells at different stages of regenerate formation in the tibiae. Administration of the mesenchymal stem cells at the 3<sup>rd</sup>, the 10<sup>th</sup>, and the 15<sup>th</sup> day results in restoration of width of epiphyseal cartilage ones, increase of primary spongiosa share in osteogenic zone; diameter of osteonic canals and area of bone marrow cavity decrease. Maximum changes were observed by the 30<sup>th</sup> day. Administration of the mesenchymal stem cells at the 24<sup>th</sup> and the 45<sup>th</sup> days did not have an expressed effect on adverse experimental conditions.

**Key words:** rats, skeletal system, morphogenesis, bone defect, mesenchymal stem cells.

**ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ББК	–	большеберцовые кости;
Группа А	–	контрольные животные;
Группа В	–	крысы, которым наносили сквозной дефект диаметром 2,2 мм в проксимальных отделах диафиза обеих большеберцовых костей;
Группа С	–	крысы, которым на 3-и сутки после нанесения дефекта в проксимальных отделах диафиза обеих большеберцовых костей, внутривенно вводили по 5 миллионов МСК;
Группа D	–	крысы, которым на 10-е сутки после нанесения дефекта в проксимальных отделах диафиза обеих большеберцовых костей, внутривенно вводили по 5 миллионов МСК;
Группа E	–	крысы, которым на 15-е сутки после нанесения дефекта в проксимальных отделах диафиза обеих большеберцовых костей, внутривенно вводили по 5 миллионов МСК;
Группа F	–	крысы, которым на 24-е сутки после нанесения дефекта в проксимальных отделах диафиза обеих большеберцовых костей, внутривенно вводили по 5 миллионов МСК;
Группа G	–	крысы, которым на 45-е сутки после нанесения дефекта в проксимальных отделах диафиза обеих большеберцовых костей, внутривенно вводили по 5 миллионов МСК;
МСК	–	мезенхимальные стволовые клетки;
ПК	–	плечевые кости.

Подписано в печать 07.11.2020.  
Формат 60x84/16. Бумага офсетная. Гарнитура Times.  
Печать офсетная. Усл. печ. л. 1,0.  
Тираж 100 экз. Заказ № 254.  
Цена договорная.

Отпечатано в  
типографии издательства «Шико»  
на цифровом издательском комплексе Rank Xerox DocuTech 135.  
91490, г. Луганск, пос. Тепличное, ул. Совхозная, д. 4а, кв. 6,  
тел. 050-874-16-76.

