

УДК 616.728.2-002.4-021.4:616-018.46-018.1"712.4"(045)

## Роль визначення клоногенної активності стромальних стовбурових клітин кісткового мозку у хворих на асептичний некроз головки стегнової кістки

Л. М. Панченко, О. Є. Ніршберг

ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ

*A problem of choice of medical tactic for patients with avascular necrosis of the femoral head (ANFH) is extremely topical. It is very important to focus ones main efforts on either organ salvage surgical interventions or on improvement of a technique for total hip replacement. Largely as a solution to this problem designation of regenerative potential of bone tissue by culturing fibroblast colony-forming units (CFU-F) can help. Objective: To obtain data for the development of a differentiated approach to the treatment strategy by examining the clonogenic activity of stem bone marrow stromal cells in patients with ANFH. Methods: As a material for this study were samples of cancellous bone of the femoral head in 26 patients with ANFH at different stages of the disease. There were grown 36 cultures of stromal fibroblasts. We have estimated such parameters as total number of nucleated cells, the number of stem stromal cells - colony-forming units of fibroblast in the bone marrow of 1 cm<sup>3</sup> and the effectiveness of their cloning among 105 nucleated cells. Results: It was found that as the disease progresses the ability to stem bone marrow stromal cells to ensure the reduction reactions in bone tissue loose quite rapidly. According to the results of the research the most significant negative effect on the proliferation and differentiation of stem bone marrow stromal cells of the proximal femur in patients with ANFH are such factors as alcohol abuse and exposure to toxic compounds. Conclusions: ANFH is one of the most critical diseases of the hip joint pathology in terms of oppression of the potential ability of bone remodeling and restoration. The regenerative potential of bone in patients with ANFH is significantly higher in the early stages of the disease. Key words: avascular necrosis, stem cells, clonogenic activity.*

*Сегодня чрезвычайно актуальной является проблема выбора лечебной тактики для больных с асептическим некрозом головки бедренной кости (АНГБК). На чем следует сосредоточить основные усилия: на органосохраняющих хирургических вмешательствах либо на усовершенствовании техники тотального эндопротезирования тазобедренного сустава? В значительной степени в решении этой проблемы может помочь определение регенераторного потенциала костной ткани путем культивирования колониеобразующих единиц фибробластов (КОЕФ). Цель: получение данных для разработки дифференцированного подхода к лечебной тактике путем исследования клоногенной активности стволовых стромальных клеток костного мозга больных с АНГБК. Методы: материалом для исследования стали образцы спонгиозной костной ткани из головки бедренной кости 26 больных с АНГБК на разных стадиях заболевания. Выращено 36 культур стромальных фибробластов. Оценивали такие показатели, как общее количество ядродержащих клеток, количество стволовых стромальных клеток — КОЕФ костного мозга в 1 см<sup>3</sup> и эффективность их клонирования среди 105 ядродержащих клеток. Результаты: было установлено, что по мере прогрессирования заболевания достаточно быстро утрачивается способность стволовых стромальных клеток костного мозга к обеспечению восстановительных реакций в костной ткани. Согласно результатам проведенных исследований, наиболее существенное негативное влияние на пролиферацию и дифференциацию стволовых стромальных клеток костного мозга проксимального отдела бедренной кости у больных с АНГБК имеют такие факторы, как злоупотребление алкогольными напитками и контакт с токсическими соединениями. Выводы: АНГБК является одним из наиболее критических заболеваний среди патологии тазобедренного сустава по показателю угнетения потенциальной способности костной ткани к ремоделированию и восстановлению. Регенераторный потенциал костной ткани у больных с АНГБК значительно выше на ранних стадиях заболевания. Ключевые слова: асептический некроз, стволовые стромальные клетки, клоногенная активность.*

**Ключові слова:** асептичний некроз, стовбурові стромальні клітини, клоногенна активність

## Вступ

Асептичний некроз головки стегнової кістки (АНГСК) — це важке дегенеративне захворювання кульшового суглоба з несприятливим прогнозом, яке характеризується некротизацією субхондральної ділянки кісткової тканини головки стегнової кістки (ГСК), обумовленою судинною патологією, та поступовою патологічною перебудовою всього суглоба [10].

Загальна захворюваність на АНГСК у світі становить приблизно 1 випадок на 10 000 населення [10].

Сьогодні надзвичайно актуальною є проблема принципового вибору діагностично-лікувальної тактики для хворих на АНГСК. Постає питання: на чому варто зосередити головні зусилля — на ранній діагностиці (навіть на скринінгу серед груп ризику) з подальшим органозберігаючим хірургічним втручанням, поєднаним із комплексом консервативного лікування, чи на вдосконаленні техніки тотального ендопротезування кульшового суглоба, покращенні витривалості компонентів ендопротеза та системи реабілітації хворих після імплантації штучного суглоба [4, 10]?

Певним чином у розв'язанні цього питання може допомогти визначення колонієутворюючої активності (КУА) остеогенних клітин-попередників кісткового мозку, виділених із спонгіозної кісткової тканини ураженої ділянки ГСК. Цей показник відображає регенераторний потенціал кісткової тканини у відповідному сегменті, при чому як у самому патологічному вогнищі, так і у візуально інтактній (реактивній) зоні цього ж сегменту [5, 12].

Вивчення поліпотентних клітин розпочалося на початку ХХ ст., але гіпотеза про існування поліпотентних клітин в організмі, зокрема в кістковій системі дорослої людини, була підтверджена лише у 70–80-і роки [8]. Методика культивування колонієутворюючих одиниць фібробластів (КУОФ) кісткового мозку існує понад 20 років. За цей час опубліковані результати досліджень КУА на матеріалі собак та людей [1]. Цей метод має велике значення для обґрунтування кісткової авто- та алопластики, вибору ділянки-донора з отриманням найбільш життєздатного трансплантату. У процесі культуральних досліджень виділено два пула клітин: так звані комітовані, які швидко гинуть, і стовбурові стромальні клітини (ССК). Тільки останні виживають у позбавленому кровопостачання трансплантаті і відповідають за всі фази остео-, фібро- і хондрогенезу в дорослому організмі [1, 7, 8, 11].

Саме вивчення активності колонієутворюючої функції цих клітин дає змогу оцінити потенціал ремодельовання ураженої кісткової тканини за різ-

них захворювань опорно-рухової системи, зокрема АНГСК [2, 3, 6, 9].

*Мета дослідження:* покращити результати лікування хворих на АНГСК, отримати дані для розроблення диференційованого підходу до лікувальної тактики цієї групи хворих та прогнозування перебігу захворювання шляхом дослідження показників клоногенної активності стовбурових стромальних клітин кісткового мозку хворих на АНГСК.

## Матеріал та методи

Дослідження виконували в атестованій лабораторії за сертифікованими і стандартизованими методиками (свідоцтво про атестацію № ПТ-374/11 від 10.10.2011). Клонування ССК кісткового мозку проводили за методикою О. Я. Фріденштейна [8] в модифікації В. С. Астахової [1] за допомогою середовища з фідером (матриком із летально опромінених, не здатних до росту клітин кісткового мозку кролика).

Матеріалом для дослідження стали зразки спонгіозної кісткової тканини з ГСК 26 хворих (23 чоловіки та 3 жінки) на АНГСК з різним домінантним етіологічним чинником та на різних стадіях захворювання. Середній вік хворих склав  $(49,42 \pm 1,7)$  років. Відібрано зразки з візуально інтактною (реактивною) зоною та ураженою ділянкою ГСК під час виконання тотального ендопротезування кульшового суглоба (ТЕП) — 23 випадки, а також спонгіозну кісткову субстанцію під час проведення тунелізації ГСК — 3 випадки. З цих зразків після проведення замірів об'ємів шляхом механічного подрібнення та відмивання на магнітній мішалці отримували суспензії клітин кісткового мозку. За допомогою камери Горяєва визначали кількість ядровмісних клітин в 1 мл кожної суспензії, розраховували і проводили посадку клітин у чашки Петрі. Клонування виконували за стандартних умов протягом 14 діб без зміни культурального середовища в чашках Петрі при 37 °С у газовій суміші з 5 % вмістом CO<sub>2</sub> в атмосферному повітрі з використанням летально опромінених клітин кісткового мозку кроля як фідера.

Із 23 зразків інтактною та ураженою некрозом спонгіозної кісткової тканини вирощено 30 культур стромальних фібробластів. Із трьох зразків спонгіозної тканини, отриманих під час тунелізації ГСК, вирощено 6 культур стромальних фібробластів.

За такими показниками, як загальна кількість ядровмісних клітин, кількість ССК — КУОФ кісткового мозку в 1 см<sup>3</sup> та ефективність їх клонування серед 10<sup>5</sup> ядровмісних клітин оцінювали остеогенну активність ССК кісткового мозку ГСК, ураженої асептичним некрозом.

Ефективність клонування КУОф кісткового мозку визначали за формулою:

$$EKUO\phi = \frac{K}{N} \cdot 10^5, \quad (1)$$

де  $K$  — кількість колоній, які виростили в чашці Петрі  $10^5$ ;  $N$  — кількість клітин, посаджених в чашку Петрі.

Кількість КУОф в  $1 \text{ см}^3$  визначали за формулою:

$$KUO\phi \text{ в } 1 \text{ см}^3 = \frac{K \cdot n}{N \cdot V}, \quad (2)$$

де  $K$  — кількість колоній, які виростили у чашці;  $n$  — кількість клітин, які вимито зі зразка спонгіозної кістки;  $N$  — кількість посаджених клітин;  $V$  — об'єм зразка спонгіозної кістки.

Розрахунки проводили в кожному досліді та в середньому у групі. Статистичну обробку отриманого матеріалу виконували за допомогою пакета програм Statistica 6.0. Середні величини представлені як  $M \pm m$ , де  $M$  — середнє значення показника,  $m$  — стандартна похибка середнього значення. Усіх хворих обстежували анамнестично, клінічно, рентгенологічно. Кожному пацієнту проведено МРТ обох кульшових суглобів.

## Результати та їх обговорення

Результати дослідження показників остеогенної активності ССК кісткового мозку ГСК хворих на АНГСК представлені в табл. 1.

Як видно з проведених досліджень, з візуально ураженої некрозом ділянки відсутність росту колоній стромальних фібробластів кісткового мозку зареєстровано у 27 (90 %) випадках (табл. 1, рис. 1, а), а позитивний результат (ріст колоній) отримано лише в 3 (10 %) випадках. Навпаки ріст колоній ССК кісткового мозку з інтактною ділянкою (реактивної зони) зафіксований у вдвічі більшій кількості чашок — 6 (20 %) випадків з 30 (табл. 1, рис. 1, б). Як бачимо з табл. 1, виявлена суттєва відмінність параметрів усіх досліджуваних показників з осередку некрозу порівняно з візуально інтактною ділянкою (реактивною зоною). За загальною кількістю ядромісних клітин в  $1 \text{ см}^3$  різниця у 3,7 раза, за кількістю КУОф в одиниці об'єму спонгіозної

тканини — у 29,7 разів, а за ефективністю їх клонування серед  $10^5$  ядромісних клітин кісткового мозку — більше ніж у 8 разів на користь неуразеної *ad oculus* спонгіозної тканини з ГСК. Однак слід зауважити, що відмінність останнього показника не є статистично вірогідною.

З метою з'ясування здатності ССК кісткового мозку ГСК до забезпечення процесів ремоделювання кісткової тканини на різних стадіях АНГСК вивчено та проведено порівняльний аналіз головних показників клоногенної активності ССК у групах хворих, котрим виконано ТЕП (пізні стадії захворювання) та декомпресивну тунелізацію ГСК на ранніх стадіях захворювання (табл. 2). Середній термін від початку захворювання до хірургічного втручання в пацієнтів, яким виконували тунелізацію, становить 3 міс., а у тих, яким проведено ендопротезування кульшового суглоба —  $(51,4 \pm 7,9)$  міс. (від 6 міс. до 14 років), тобто понад 4 роки.

Як видно з табл. 2, статистично вірогідні показники регенераторного потенціалу кісткової тканини, які досліджували на етапі виконання тунелізації як органозберігаючого хірургічного лікування, в рази вищі за такі ж показники, оцінені на пізніших стадіях перебігу АНГСК після проведення ендопротезування. Кількість КУОф в  $1 \text{ см}^3$  спонгіозної кісткової тканини виявилася більшою в 26 разів, а ефективність їх клонування серед  $10^5$  ядромісних клітин кісткового мозку — у 15 разів на початкових стадіях захворювання (табл. 2, рис. 2).

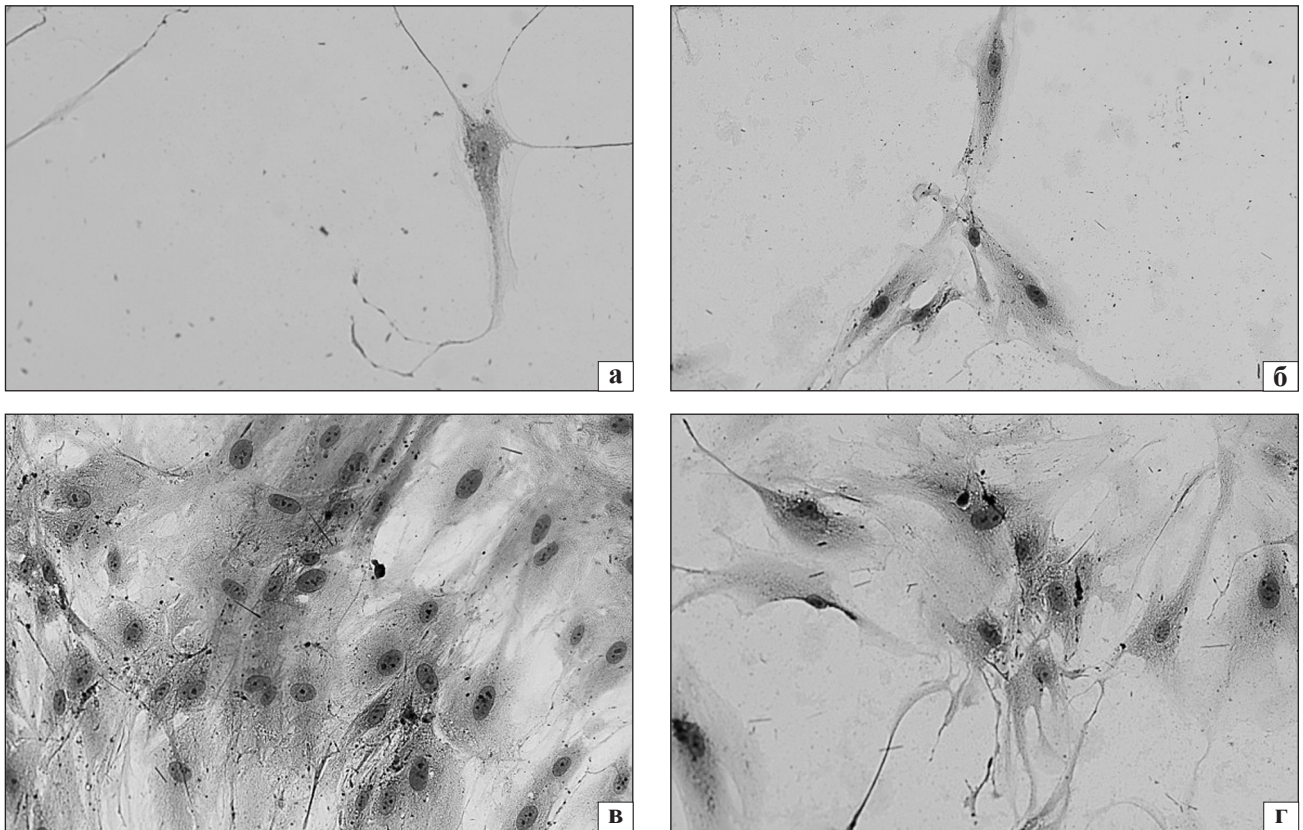
Отже, з прогресуванням хвороби досить швидко і, що найважливіше, незворотно втрачається здатність ССК кісткового мозку до забезпечення відновних реакцій у кістковій тканині, зокрема до ремоделювання.

Для підтвердження значного зниження репаративних процесів у кістковій тканині за АНГСК, ми порівняли отримані результати з показниками клоногенної активності остеогенних клітин-попередників кісткового мозку ГСК за інших дегенеративно-дистрофічних захворювань кульшового суглобу, взятих із попередніх власних досліджень (табл. 3).

Таблиця 1

Показники остеогенної активності ССК кісткового мозку головки стегнової кістки хворих на АНГСК

Ділянка вилучення матеріалу	Загальна кількість ядромісних клітин в $1 \text{ см}^3 \times 10^7$	Кількість КУОф в $1 \text{ см}^3$ спонгіози $\times 10^4$	Ефективність клонування КУОф серед $10^5$ ядромісних клітин кісткового мозку
Візуально уражена ділянка (осередок некрозу), $n = 30$	$0,16 \pm 0,04$	$0,00011 \pm 0,000001$	$0,07 \pm 0,04$
Візуально інтактна ділянка (реактивна зона), $n = 30$	$0,59 \pm 0,22$	$0,00322 \pm 0,00153$	$0,57 \pm 0,49$
Середні значення показника	$0,37 \pm 0,11$ $n = 60$	$0,00166 \pm 0,00079$ $n = 60$	$0,32 \pm 0,25$ $n = 60$



**Рис. 1.** Мікроскопічне зображення ССК кісткового мозку у хворих на АНГСК, культивованих *in vitro*: а) поодинокий стромальний фібробласт із осередку некрозу, що не утворює колонії; б) скупчення стромальних фібробластів із реактивної зони; в) колонія ССК зі спонгіози пацієнта (тривалість захворювання до 1 року); г) одношарова колонія стромальних фібробластів зі спонгіози хворого на АНГСК (тривалість захворювання понад 3 роки). Забарвлення за Романовським-Гімзе. Зб. 400

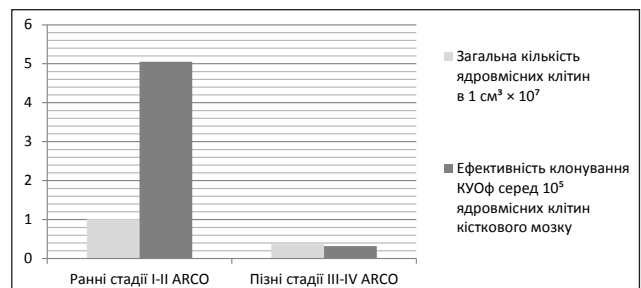
Таблиця 2

**Показники клоногенної активності ССК кісткового мозку проксимального епіметафізу стегнової кістки у хворих на АНГСК на різних стадіях патологічного процесу**

Стадія захворювання та відповідний тип хірургічного втручання	Загальна кількість ядровмісних клітин в $1 \text{ cm}^3 \times 10^7$	Кількість КУОф в $1 \text{ cm}^3$ спонгіози $\times 10^4$	Ефективність клонування КУОф серед $10^5$ ядровмісних клітин кісткового мозку
Ранні стадії (I, II ARCO), тунелізація	$1,01 \pm 0,34$ n = 6	$0,04335 \pm 0,02975$ n = 6	$5,05 \pm 2,61$ n = 6
Пізні стадії (III, IV ARCO), ендопротезування	$0,37 \pm 0,11$ n = 60	$0,00166 \pm 0,00079$ n = 60	$0,32 \pm 0,25$ n = 60

Як бачимо з табл. 3, АНГСК характеризується найнижчою клоногенною активністю ССК кісткового мозку порівняно з ідіопатичним і навіть диспластичним коксартрозом. За одним тільки показником функціональної активності — ефективністю клонування остеогенних клітин-попередників кісткового мозку — у разі АНГСК показник нижчий у 14 разів порівняно з диспластичним, і більше ніж у 60 разів порівняно з ідіопатичним коксартрозом.

Однією з найважливіших частин цієї роботи було дослідження показників клоногенної активності ССК кісткового мозку в групах хворих з різними доміантним етіологічним чинником (табл. 4, рис. 3), тривалістю захворювання (табл. 5, рис. 4), віком (табл. 6, рис. 5).



**Рис. 2.** Діаграма показників клоногенної активності ССК кісткового мозку проксимального епіметафіза стегнової кістки у хворих на АНГСК на різних стадіях патологічного процесу

В анамнезі життя хворих на АНГСК є інформація про зловживання алкоголем та наркотичними речовинами, контакт з токсичними хімічними

Таблиця 3

## Показники остеогенної активності ССК кісткового мозку головки стегнової кістки хворих на АНГСК, диспластичний та ідіопатичний коксартроз

Нозологічна одиниця	Загальна кількість ядромісних клітин в $1 \text{ см}^3 \times 10^7$	Кількість КУОф в $1 \text{ см}^3$ спонгїози $\times 10^4$	Ефективність клонування КУОф серед $10^5$ ядромісних клітин кісткового мозку
АНГСК	$0,37 \pm 0,11$ n = 60	$0,00166 \pm 0,00079$ n = 60	$0,32 \pm 0,25$ n = 60
Диспластичний коксартроз	$2,61 \pm 0,56$ n = 30	$0,2548 \pm 0,0909$ n = 25	$4,65 \pm 1,29$ n = 25
Ідіопатичний коксартроз	$3,45 \pm 0,58$ n = 66	$0,3753 \pm 0,0922$ n = 60	$19,77 \pm 11,97$ n = 60

Таблиця 4

## Показники остеогенної активності ССК кісткового мозку головки стегнової кістки хворих на АНГСК залежно від домінантного етіологічного фактора

Етіологічний чинник	Загальна кількість ядромісних клітин в $1 \text{ см}^3 \times 10^7$	Кількість КУОф в $1 \text{ см}^3$ спонгїози $\times 10^4$	Ефективність клонування КУОф серед $10^5$ ядромісних клітин кісткового мозку
Зловживання алкоголем	$0,06 \pm 0,02$ n = 2	0 n = 2	0 n = 2
Контакт з токсичними речовинами	$0,06 \pm 0,02$ n = 6	0 n = 6	0 n = 6
Лікування гормонами	$0,33 \pm 0,14$ n = 6	$0,00017 \pm 0,00017$ n = 6	$0,1 \pm 0,1$ n = 6
Патологія хребта	$0,20 \pm 0,05$ n = 10	$0,00023 \pm 0,00017$ n = 10	$0,15 \pm 0,13$ n = 10
Фізичне перевантаження	$0,33 \pm 0,18$ n = 9	$0,02303 \pm 0,02058$ n = 9	$3,04 \pm 1,92$ n = 9

сполуками, лікування стероїдними гормонами ревматологічної патології, шкірних хвороб та бронхіальної астми, дегенеративно-дистрофічне ураження поперекового відділу хребта і фізичне перевантаження опорно-рухової системи.

За результатами проведених досліджень (табл. 4), найбільш суттєвий негативний вплив на проліферацію і диференціювання ССК кісткового мозку проксимального епіметафіза стегнової кістки у хворих на АНГСК чинять надмірне вживання алкоголю і контакт з токсичними сполуками. Лікування стероїдними гормонами супутніх хвороб та патологія поперекового відділу хребта також призводять до вираженого зниження параметрів якісних і кількісних показників клоногенної активності ССК кісткового

мозку. Найменш пригнічена здатність до ремоделювання кісткової тканини виявлена в пацієнтів із АНГСК, який розвинувся на тлі фізичного перевантаження опорно-рухової системи.

У результаті проведених досліджень (табл. 5, рис. 4) виявлена обернено пропорційна залежність між параметрами показників остеогенної активності ССК кісткового мозку та тривалістю хвороби. А саме, зі збільшенням терміну захворювання до 3 років вірогідно знижується загальна кількість ядро-вмісних клітин в одиниці об'єму у 2,9 раза, ефективність клонування КУОф серед  $10^5$  ядромісних клітин у 20 разів, а кількість КУОф в  $1 \text{ см}^3$  спонгїозної кісткової тканини — у 140 разів порівняно з тривалістю патологічного процесу до одного року (рис. 1, в).

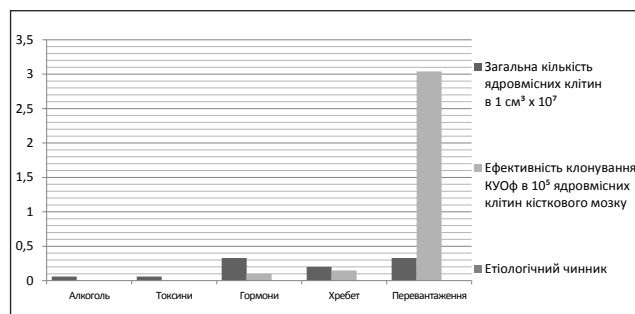


Рис. 3. Діаграма залежності показників остеогенної активності ССК кісткового мозку головки стегнової кістки хворих на АНГСК від домінантного етіологічного фактора

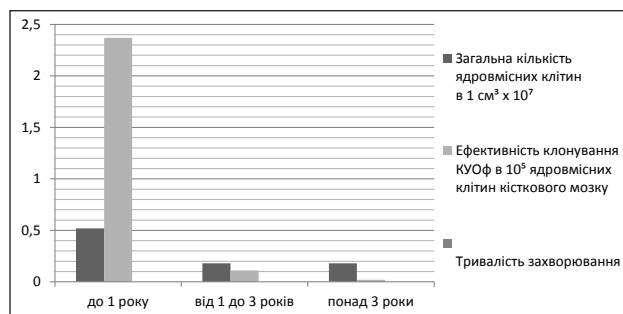


Рис. 4. Діаграма залежності показників остеогенної активності ССК кісткового мозку проксимального епіметафіза стегнової кістки хворих на АНГСК від тривалості захворювання

Таблиця 5

**Вплив тривалості захворювання на показники остеогенної активності ССК кісткового мозку проксимального епіметафіза стегнової кістки хворих на АНГСК**

Тривалість захворювання, роки	Загальна кількість ядромісних клітин в $1 \text{ cm}^3 \times 10^7$	Кількість КУОф в $1 \text{ cm}^3$ спонгіози $\times 10^4$	Ефективність клонування КУОф серед $10^5$ ядромісних клітин кісткового мозку
Менше 1	$0,52 \pm 0,20$ n = 13	$0,02009 \pm 0,01445$ n = 13	$2,37 \pm 1,35$ n = 13
Від 1 до 3	$0,18 \pm 0,09$ n = 12	$0,00014 \pm 0,00014$ n = 12	$0,11 \pm 0,11$ n = 13
Понад 3	$0,18 \pm 0,05$ n = 11	0 n = 6	$0,02 \pm 0,02$ n = 6

Таблиця 6

**Залежність показників остеогенної активності ССК кісткового мозку за АНГСК від віку пацієнтів**

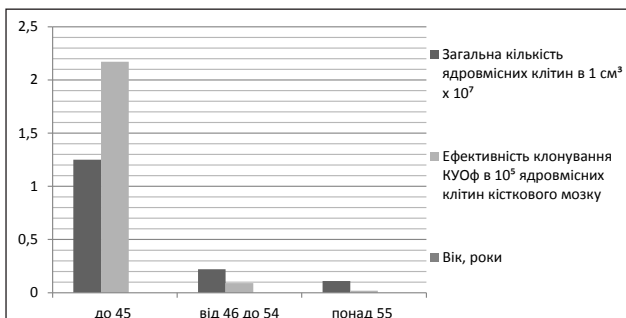
Вік пацієнтів, роки	Загальна кількість ядромісних клітин в $1 \text{ cm}^3 \times 10^7$	Кількість КУОф в $1 \text{ cm}^3$ спонгіози $\times 10^4$	Ефективність клонування КУОф серед $10^5$ ядромісних клітин кісткового мозку
Менше 45	$1,25 \pm 0,41$ n = 15	$0,02193 \pm 0,01238$ n = 15	$2,17 \pm 1,17$ n = 15
Від 46 до 54	$0,22 \pm 0,07$ n = 15	$0,00011 \pm 0,00011$ n = 15	$0,09 \pm 0,09$ n = 15
Понад 55	$0,11 \pm 0,03$ n = 9	0 n = 6	$0,02 \pm 0,02$ n = 6

Досліджувані показники в групі хворих на АНГСК з перебігом захворювання понад 3 роки доводять незворотну втрату ССК кісткового мозку здатності до перебудови і відновлення (рис. 1, г).

Як видно з табл. 6, в результаті порівняння виявлена залежність показників остеогенної активності ССК кісткового мозку за АНГСК від віку хворих. Так, чим менший вік пацієнтів у групах спостережень (молодших 45 років, від 46 до 54 і понад 55 років), тим вищі кількісні та якісні характеристики стромальних фібробластів кісткового мозку. Необхідно зауважити, що саме така спрямованість залежності стовбурових стромальних клітин кісткового мозку до ремоделювання кістки від віку хворих притаманна майже для всіх дегенеративно-дистрофічних захворювань опорно-рухової системи.

## Висновки

У реактивній (перехідній) зоні навколо осередку некрозу зберігається здатність кісткової тканини



**Рис. 5.** Діаграма залежності показників остеогенної активності ССК кісткового мозку за АНГСК від віку пацієнтів

до ремоделювання, про що свідчать показники клоногенної активності ССК кісткового мозку, на відміну від самого осередку некрозу, де така активність відсутня або мінімальна. Отже, перехідна зона ймовірно може як некротизуватись, так і зберегти свою структуру і життєздатність залежно від ефективності та своєчасності органозберігаючого комплексного лікування.

Регенераторний потенціал кісткової тканини у хворих на АНГСК значно вищий на ранніх стадіях захворювання.

АНГСК є одним із найкритичніших захворювань серед дегенеративної патології кульшового суглоба щодо пригнічення здатності кісткової тканини до ремоделювання та відновлення.

АНГСК, який виник на фоні зловживання алкоголем та контакту з токсичними сполуками, перебігає з найбільш вираженим пригніченням регенераторних процесів у ГСК, а відтак може характеризуватися важкішим та агресивнішим перебігом. Відповідно, асептичний некроз, який розвинувся на тлі суттєвого фізичного перевантаження кістково-суглобової системи, характеризується значно меншим пригніченням клоногенної активності стовбурових клітин кісткового мозку і, ймовірно, повільнішим та менш агресивним перебігом.

Зі збільшенням терміну захворювання значніше знижується регенераторний потенціал кісткової тканини в зоні ураження і, ймовірно, слід очікувати гірші результати лікування.

Для молодих пацієнтів притаманні вищі клоногенна активність і здатність до ремоделювання

кісткової тканини в зоні ураження, ніж для пацієнтів старших вікових груп.

### Список літератури

1. Астахова В.С. Остеогенные клетки-предшественники костного мозга человека. — Киев: Феникс, 2000. — 176 с.
2. Гайко Г. В. Характеристика форми перебігу диспластичного коксартрозу за клоногенною активністю стовбурових стромальних клітин кісткового мозку / Г. В. Гайко, Л. М. Панченко, О. В. Калашніков // «Журнал НАМН України». — 2012. — Т. 18, додаток. — С. 31–32.
3. Гайко Г. В. Взаємозв'язок клоногенної активності стовбурових стромальних клітин кісткового мозку і перебігу ідіопатичного коксартрозу / Г. В. Гайко, Л. М. Панченко, О. В. Калашніков // Вісник ортопедії, травматології та протезування. — 2012. — № 2. — С. 30–33.
4. Механизмы влияния мезенхимальных стволовых клеток на репаративный остеогенез / В. Г. Климовицкий, В. М. Оксимец, А. Г. Попандопуло [и др.]: збірник наукових праць XV з'їзду ортопедів-травматологів України (Дніпропетровськ, 16–18 вересня 2010 р.). — Дніпропетровськ, 2010. — С. 105.
5. Нечаев К. А. Исследование остеогенного потенциала мезенхимальных клеток костного мозга животных при воздействии различных факторов остеогенеза / К. А. Нечаев, О. В. Кокорев // Сибирский онкологический журнал. — 2007. — Приложение № 2. — С. 82–83.
6. Панченко Л. М. Показатели остеогенной активности костного мозга человека и их практическое использование: дис. ... канд. мед. наук / Л. М. Панченко. — Киев, 1997. — 115 с.
7. Тепляшин А. С. Перспективы использования мультипотентных мезенхимных стромальных клеток костного мозга и жировой ткани в регуляции регенерации опорных тканей / А. С. Тепляшин, С. З. Шарифуллина, Н. И. Чупикова // Аллергология и иммунология. — 2006. — Т. 7, № 2 — С. 189–198.
8. Фриденштейн А. Я. Индукция костной ткани и остеогенные клетки-предшественники / А. Я. Фриденштейн, К. С. Лалькина. — М.: Медицина, 1973. — 223 с.
9. Чернилевский В. Е. Роль стволовых клеток в самообновлении организмов и возможности продления жизни / В. Е. Чернилевский // Доклады МОИП. — 2008. — № 41. — С. 82–95.
10. Babis G. C. Osteonecrosis of the femoral head / G. C. Babis, V. Sakellariou, J. Parvizi, P. Soucacos // Orthopedics. — 2011. — Vol. 34, № 1. — P. 39–47.
11. Canalis E. The hormonal and local regulation of bone formation / E. Canalis // Endocr. Rev. — 2003. — Vol. 4 (1). — P. 62–77.
12. Mödde U. I. Skeletal stem/osteoprogenitor cells: Current concepts, alternate hypotheses, and relationship to the bone remodeling compartment / U. I. Mödde, S. Khosla // Journal of Cellular Biochemistry. — 2008. — Vol. 103, № 2. — P. 393–400.

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872014355-61>

Стаття надійшла до редакції 10.04.2014

## ROLE OF DEFINITION OF CLONOGENIC ACTIVITY OF STROMAL BONE MARROW STEM CELLS IN PATIENTS WITH ASEPTIC NECROSIS OF THE FEMORAL HEAD

L. M. Panchenko, O. Ye. Nirshberg

SI «Institute of Traumatology and Orthopaedics National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv