

Яна СМІРНОВА, студентка,

Олена БЕСПАЛОВА, канд. біол. наук, доц.

Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»,
м. Київ, Україна, e-mail: yana.smirnova.sci@gmail.com, e.bespalova25.05@gmail.com

ВИКОРИСТАННЯ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ МІЖХРЕБЦЕВИХ ДИСКІВ

Анотація. Дегенеративні захворювання міжхребцевих дисків – це патологічний стан, за якого пошкоджується структура міжхребцевого диску. Головними чинниками, що впливають на розвиток даної хвороби є вік, спосіб життя, механічні травми та певні генетичні порушення. Стовбурові клітини показали позитивні результати у відновленні нормальної функціональності міжхребцевих дисків та гальмуванні прогресивності захворювання. Лікування стовбуровими клітинами може стати перспективною заміною терапії фармацевтичними препаратами, серед недоліків яких є побічні ефекти та виникнення залежності.

Ключові слова: міжхребцеві диски, стовбурові клітини, дегенеративні захворювання міжхребцевих дисків, прозапальні цитокіни, клітинна терапія.

Актуальність дослідження. Дегенеративні захворювання міжхребцевих дисків є одними із основних причин болю в попереку, ознаки якого має 7,5 % населення світу [1]. Біль в попереку значно знижує якість життя та має вагомий економічний і соціальний вплив на світ [2]. Наразі основні методи лікування дегенеративних захворювань міжхребцевих дисків, такі як відпочинок та медикаментозна терапія, спрямовані на полегшення симптомів, а не розв’язання причин хвороби. Детальне вивчення механізмів пошкоджень міжхребцевих дисків посприяло використанню стовбурових клітин для регенерації зниженої кількості клітин пульпозного ядра диска. Незважаючи на свої значні переваги над іншими методами лікування, терапія стовбуровими клітинами має свої недоліки, що гальмує розвиток даної технології.

Мета дослідження. Розглянути основні механізми пошкодження міжхребцевих дисків; дослідити види стовбурових клітин та особливості їхнього застосування; визначити головні переваги та недоліки лікування дегенеративних захворювань міжхребцевих дисків стовбуровими клітинами.

Основні матеріали досліджень. Аналітичний огляд наукових праць закордонних авторів за ключовими словами даної роботи. Літературний пошук здійснювався в таких наукових базах даних, як Scopus, Elsevier та PubMed.

Результати та їх обговорення. Міжхребцевий диск складається з пульпозного ядра, фіброзного кільця, верхньої та нижньої хрящових кінцевих пластинок. Також важливу роль відіграє позаклітинний матрикс диска, що містить колаген двох типів та протеоглікани, які відповідають за міцність та цілісність всієї структури. Під впливом віку та інших чинників (спосіб життя, спадкові порушення та механічні травми) кількість даних речовин та води знижується, що призводить до порушення осмотичного тиску в диску та опорної функції хребців в цілому [3].

Проявами дегенеративних захворювань міжхребцевих дисків є зниження кількості клітин пульпозного ядра, які чинять опір тиску з боку хребта; зміна складу позаклітинного матриксу та підвищення оксидативного стресу. Пошкодження дисків загострюється запаленням – спостерігається виділення великої кількості прозапальних цитокінів. Основними речовинами є інтерлейкіни, що пригнічують синтез протеогліканів та беруть участь в процесі дегенерації дисків, за рахунок регуляції матриксних металопротеїназ. Іншою важливою складовою запальних процесів є білок фактору некрозу пухлини, що стимулює вироблення інтерлейкінів та інших пов’язаних цитокінів; впливає на стійкість клітин ендотелію, щоб інгібувати вироблення колагену й протеогліканів та сприяє міграції клітин [4]

Для мікросередовища міжхребцевих дисків характерні несприятливі ознаки: висока осмолярність, низький рівень кисню та дефіцит поживних речовин, унаслідок відсутності кровоносних судин [2]. Стовбурові клітини показали високі показники проліферації та стійкості в таких умовах, через що вони стали перспективним варіантом для розробки

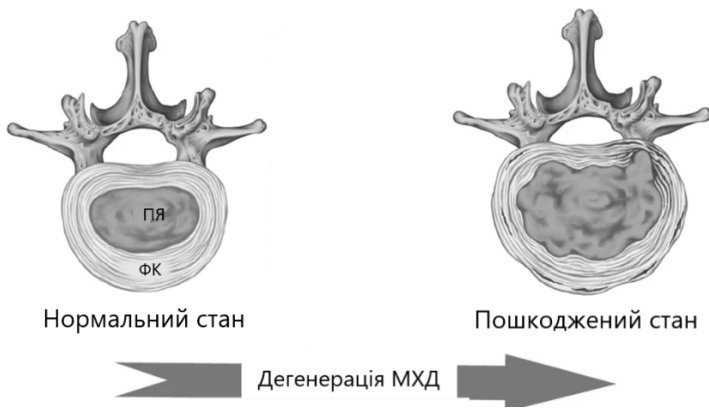


Рис. 1. Зміна будова хребця при дегенеративних захворюваннях МХД [5]

новітніх методів лікування дегенеративних захворювань дисків. Одним із основних функцій стовбурових клітин, корисних при пошкодженні дисків, є здатність диференціюватися в клітини пульпозного ядра та синтезувати речовини позаклітинного матриксу, що призводить до зниження його щільності. Крім цього, наявність стовбурових клітин підвищує видимість клітин-резидентів в імплантованій ділянці. Дослідження показали, що дегенерація міжхребетних дисків може бути

сповільнена за рахунок протизапальних цитокінів, метаболічних медіаторів та факторів росту, що виділяють стовбурові клітини[4].

За джерелом отримання стовбурових клітин виділяють такі види: стовбурові клітини кісткового мозку, жирової клітини, пуповини, міжхребцевих дисків, ембріонів на ранніх стадіях та інші.

Таблиця 1

Джерела стовбурових клітин для відновлення дисків [4]

Тип клітин	Джерело	Переваги	Недоліки
МСК КМСК	Кістковий мозок	Сильна здатність до відновлення; потенціал в багатовидовій диференціації; напрацьована технологія виділення та збільшення	Інвазивний метод виділення
ЖКСК	Жирова тканина	Велика кількість; легкість виділення; низька імуногенність	Низька здатність до диференціації в хондроцити
ПСК	Пуповина	Плюрипотентні; не мають етичних суперечностей; сильна здатність до проліферації; розширена здатність до диференціації; низька імуногенність та відсутня пухлиногенність	Майже неможливо виділити аутологічні клітини; висока вартість експериментів
МДСК	Міжхребцеві диски	Можна стимулювати до проліферації та диференціації в ділянці	Низький кількісний вихід; знижена видимість та експресія протеогліканів та колагену; лікувальний ефект не підтверджений
ПСКК	Штучно виділені з соматичних клітин, перепрограмованих за допомогою факторів транскрипції	Висока здатність до самовідновлення, проліферації та диференціації	Проблеми, пов'язані з безпекою, особливо потенціальна пухлиногенність
ЕСК	Ембріони на ранніх стадіях	Висока здатність до самовідновлення, проліферації та диференціації	Етичні проблеми

Проаналізувавши переваги та недоліки кожного з цих видів, мезенхімальні стовбурові клітини є одним із найбільш перспективних видів та найбільш досліджених на тваринних моделях та при клінічних випробуваннях. Перевагами мезенхімальних стовбурових клітин, виділених з кісткового мозку, є низька імуногенність, здатність мігрувати до пошкоджених ділянок та пригнічення експресії прозапальних цитокінів, що сповільнює деградацію міжхребцевих дисків. Останні дослідження показали, що ключову роль у відновленні тканин стовбуровими клітинами відіграють екзосоми – позаклітинні наночастинки, які походять від ендосом та відповідають за міжклітинну комунікацію. Ендогенні стовбурові клітини, імуномодулятивні властивості, інгібування апоптозу, забезпечення стійкості до оксидативного стресу та стимуляція утворення кровоносних судин – усе це сприяє терапевтичній ефективності екзосом [3].

Використання стовбурових клітин для лікування дегенеративних захворювань міжхребцевих дисків вважається доволі суперечливим, незважаючи на всі переваги. Головними недоліками вважається вузька вибірка результатів для підтвердження клінічної ефективності клітинної терапії (тваринні моделі не дають достовірних результатів для людини через відмінність у будові організму); необхідність підтримки додатковими медичними препаратами або генетичними технологіями (наприклад, CRISPR/Cas9) для підвищення виживання та ефективності клітин; складність отримання необхідної кількості стовбурових клітин за допомогою інвазивного методу; невивчений довготривалий ефект від терапії стовбуровими клітинами.

Висновок

Стовбурові клітини мають великий потенціал у терапії дегенеративних захворювань міжхребцевих дисків завдяки регенеративним та протизапальним властивостям. Однак, існує ряд проблем, які необхідно розв'язати, щоб забезпечити найбільшу ефективність та безпечність даного методу лікування. Основним напрямом майбутніх досліджень повинні стати клінічні випробування з достатньою кількістю пацієнтів для визначення ефективності лікування стовбуровими клітинами. Подальші наукові роботи за даною темою мають бути спрямовані на дослідження важливості дозування при лікуванні пацієнта; пошук альтернативних джерел стовбурових клітин; вивчення механізмів відновлення клітин пульпозного ядра та визначення наявності побічних ефектів при довготривалому лікуванні.

Література

1. Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: estimates from the Global Burden of Disease Study 2017 [Електронний ресурс] / [A. Wu, X. Zheng, X. Wang та ін.] // *Annals of Translational Medicine*. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: <https://doi.org/10.21037/atm.2020.02.175>.
2. Controversies in regenerative medicine: Should intervertebral disc degeneration be treated with mesenchymal stem cells? [Електронний ресурс] / [M. Loibl, K. Wuertz-Kozak, G. Vadala та ін.] // *JOR SPINE*. – 2019. – Режим доступу до ресурсу: <https://doi.org/10.1002/jsp2.1043>.
3. Stem Cells and Exosomes: New Therapies for Intervertebral Disc Degeneration [Електронний ресурс] / Z.Krut, G. Pelled, D. Gazit, Z. Zuma // *Cells*. – 2021. – Режим доступу до ресурсу: <https://doi.org/10.3390/cells10092241>.
4. Application of stem cells in the repair of intervertebral disc degeneration [Електронний ресурс] / [W. Zhang, T. Sun, Y. Li та ін.] // *Stem Cell Research & Therapy*. – 2022. – Режим доступу до ресурсу: <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02745-y>.
5. Painful intervertebral disc degeneration and inflammation: from laboratory evidence to clinical interventions [Електронний ресурс] / [F. Lyu, H. Cui, H. Pan та ін.] // *Bone Research*. – 2021. – Режим доступу до ресурсу: <https://doi.org/10.1038/s41413-020-00125-x>.

Микола ТЕРЕЩЕНКО, канд. техн. наук, доц.,

Анастасія КІВЕНКО, студентка

Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»,
м. Київ, Україна, e-mail: agfarkpi@i.ua, nastiakivenko@gmail.com

АВТОМАТИЗОВАНА СИСТЕМА УЛЬТРАЗВУКОВОГО ЗРОШЕННЯ ТКАНИН ЛІКУВАЛЬНИМ РОЗЧИНОМ

Анотація З огляду проведення різних хірургічних процедур з використанням систем, що працюють на основі ультразвукового ефекту запропоновано та досліджено модернізовану автоматизовану систему ультразвукового зрошення біологічних тканин лікувальним розчином (АСУЗТЛР), яка проводиться по різних принципах та алгоритмам. Дана автоматизована система забезпечує точне дозування подачі лікувального розчину, необхідного для ультразвукового зрошення тканин під час терапевтичної процедури. При цьому вдосконалений принцип побудови автоматизованої системи дозволив спростити керування процесом зрошення в важкодоступних місцях.

Ключові слова: система ультразвукового зрошення, дозування лікарських препаратів, стимуляції біологічних тканин.

Актуальність розробки. В сучасній медичній практиці з кожним днем зростає використання автоматизованих систем ультразвукової терапії [1]. Таке застосування нових технологій дозволяє значно знизити лікарські помилки та досягнути максимальної точності і ефективності при проведенні як терапевтичних, так і хірургічного втручання. Дані переваги дають поштовх до нових розробок та вдосконалення конструкцій існуючих приладів і систем, що дозволить підвищити якість наданих послуг.

Особливість ультразвукової терапії в застосуванні нормованих параметрів ультразвуку для стимуляції біологічної тканини [2]. Застосування ультразвуку дає позитивний ефект при лікуванні бронхіальної астми, тонзиліту, мигдалині, інших захворювань горла та дихальної системи, сицікозу, гепатиту, холециститу, хронічного коліту, панкреатиту, ректальних захворювань простати та гінекологічних патологій. За основу даний метод застосовує взаємодію ультразвуку з біологічними тканинами (БТ). Найефективнішими є комп'ютерно-інтегровані автоматизовані системи ультразвукової терапії з вбудованою експрес-діагностикою [3]. Такий метод терапії використовується для антибактеріального зрошення лікувальним розчином інфікованих ран, зовнішніх поверхонь органів в хірургії, отоларингології, стоматології, акушерстві, гінекології та косметології [4]. Терапевтична дія ультразвуку має безпосередній зв'язок з об'ємом подачі лікувального розчину та параметрами ультразвукового розпилення. Тому виникає необхідність вдосконалювати дані методи, завдяки чому підвищиться ефективність і якість процесу лікування.

Огляд діючих систем. На сьогодні виробництвом ультразвукових приладів займаються підприємства розташовані на території України та території ЄС, наприклад, НМЦ «Медінтех» м. Київ, ООО "УКРМЕДСПЕКТР" м. Харків, «SORING» Німеччина, «BOWA» Франція та інші [5].

Зазвичай апарати передбачають можливість роботи в безперервному і імпульсному режимах та на певних частотах, а саме 44 кГц, 880 кГц, 2640 кГц, і які генерують ультразвук на цих чи суміжних частотах.

Апарати ультразвукової терапії серії УЗТ-101 використовуються для лікування нервових і внутрішніх хвороб, опорно-рухового апарату та інших захворювань. Апарати серії «ЛОР», застосовуються для лікування хронічних тонзилітів, гайморитів, ринітів.

З іноземних виробництв ультразвукових приладів значний вклад країн Європейського Союзу. На даний момент там випускаються системні прилади. Наприклад, «Sonotor 410» ця модель дозволяє працювати в двох режимах. Таке поєднання забезпечує подвійний ефект – глибоке проникнення і ефективну лікувальну дію [6].

Окремо слід відмітити використання ультразвукової терапевтичної системи для фонофорезів лікарських засобів. Ці апарати мають багато переваг, в першу чергу простота конструкції.

Постановка задачі. В сучасних автоматизованих системах ультразвукової терапії широко застосовуються принципи адаптивного контролю стану біологічної тканини [7]. Такі системи, а особливо, комп’ютерно-інтегровані автоматизовані ультразвукові системи з контролем параметрів біологічної тканини вкрай необхідні для сучасної медичної практики[8].

Задачею розробки такої системи ультразвукової терапії біологічних тканин з контролем параметрів є суттєве розширення функціональних можливостей за рахунок використання системи дозованого контролю, забезпечення безпеки та ефективного використання ультразвукових терапевтичних процедур [9].

Автоматизована система ультразвукового зрошення. Розроблена та спроектована нами автоматизована система ультразвукового зрошення біологічних тканин (БТ) з діагностикою лікувальних доз використовує наступний принцип для вирішення задач лікування порожнинних органів. На рис.1 приведена автоматизована системи ультразвукового зрошення тканин лікувальним розчином.

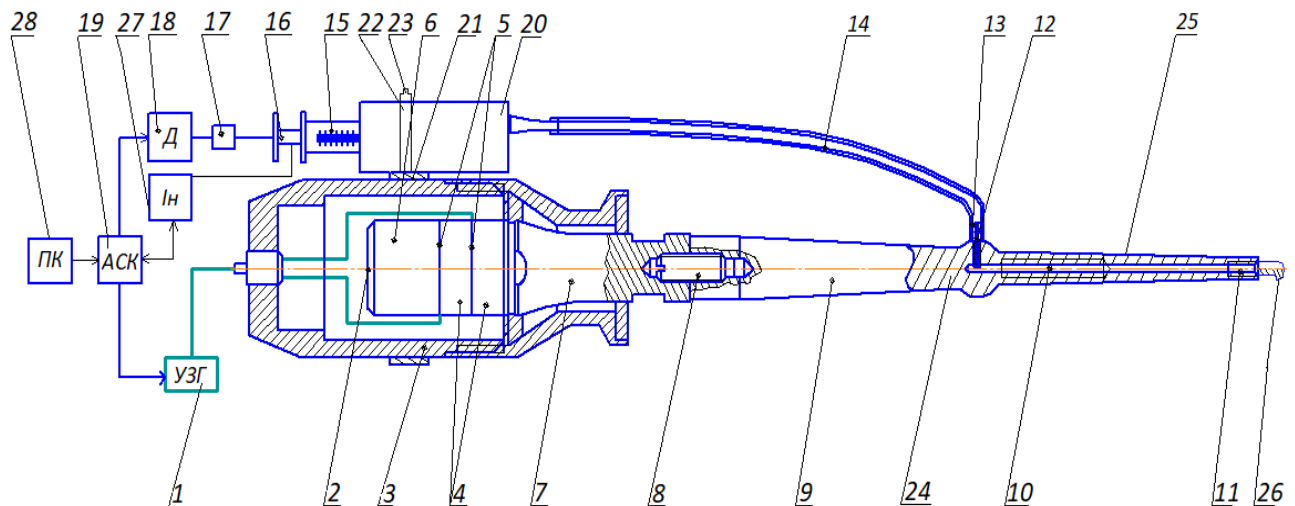


Рис. 1. Автоматизована система ультразвукового зрошення тканин лікувальним розчином

Система містить сам ультразвуковий генератор 1 і акустичну систему 2, яка розміщена в корпусі 3 та містить електромеханічний перетворювач 4. Він з’єднується з концентратором механічних коливань 8. Спеціальний отвір 12 для підведення еластичної трубки 14, яка з’єднує одноразового шприцу 15, що закріплений на корпусі 3 за допомогою тримача 20, та осьовому каналі 10. Тримач 20 складається з фіксуєного ложементу спеціального для корпусу 3 шприцу 15 та кільця 22. Сама ж ділянка хвилеводу інструмента 9 виконана у вигляді вісесиметричного овального виступу. В його центральній частині знаходиться отвір 12 для підводу та спеціально установлений штуцер 13. Реверсивний двигун 18 і автоматизована система керування 19 є зв’язаними з ультразвуковим генератором 1 для забезпечення обертання приводу двигуна 18. Шток 16 шприца 15 з подачею лікувального розчину через гнучку трубку 14 в канал хвилеводу 24 забезпечує цей процес за допомогою гвинта черв’ячної передачі 17. Він також додатково містить змінні вихідні наконечники різної форми 26, пульт керування 28 та індикатор 27, який під’єднаний до штока 16 шприца 15.

Висновки

Розроблена модернізована система автоматизованого ультразвукового зрошення біологічних тканин з контролем лікувальних доз за оновним алгоритмом значно збільшує функціональні можливості для лікування дорослих та дітей офтальмологічних,

отоларингологічних, гінекологічних, ректальних, урологічних захворювань. Це забезпечує в АСУЗТЛР нормоване дозування та дисперсність з використанням заданого об'єму ліків та створення необхідного розпилення та дисперсії частинок в зоні лікування та підтримує автоматизований процес процедури фізіотерапевтичного впливу.

Таким чином забезпечується зростання ефективності лікування та покращує якість процесу зрошення біологічних тканин лікувальним розчином.

Література

1. Терещенко М.Ф. Біофізика: підручник / М.Ф. Терещенко, Г.С.Тимчик, І.О. Яковенко. – Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, Вид-во «Політехніка», 2019. – 444 с. ISBN 978-966-622-942-0 <http://ela.kpi.ua/handle/123456789/27589>
2. М.Ф. Терещенко, Г.С.Тимчик, М.В. Чухраєв, А.Ю. Кравченко, Ультразвукові фізіотерапевтичні апарати та пристрої: монографія . Київ.: КПІ ім. Ігоря Сікорського, Вид-во «Політехніка», 2018. ISBN 978-966-622-874-4, <http://ela.kpi.ua/handle/123456789/25501>.
3. Sergey Matvienko, Vadim Shevchenko, Mykola Tereshchenko, Anatolii Kravchenko, Ruslan Ivanenko, “Determination of composition based on thermal conductivity by thermistor direct heating method”, Eastern-European Journal of Enterprise Technologies, 1/5 (103), pp. 19–29, 2020. doi: 10.15587/1729-4061.2020.193429.
4. A. Kyrylova and N. Tereshchenko. Estimation of ultrasound influence on biological tissue, in Proc. XIII Int. Ph.D. Workshop OWD 2011, Conference Archives PTETIS, Wisla, Poland, 2011, pp. 319–323
5. Tymchik G., Vysloukh S., Tereshchenko N., Matvienko S. Investigation thermal conductivity of biological materials by direct heating thermistor method. 2018 IEEE 38th International Conference on ELECTRONICS AND NANOTECHNOLOGY (ELNANO) (Kyiv, 24.04.2018). Kyiv, 2018. P. 429-434
6. В.Ю. Рудик, М.Ф. Терещенко, Т.О. Рудик, «Спосіб адаптивної магнітотерапії», Вісник Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут». Серія: Приладобудування, Вип. 51, С. 139–144, 2016.
7. Цапенко В.В. Дослідження електропровідності біологічних тканин / В.В. Цапенко, М.Ф. Терещенко // XV Міжнародна науково-технічної конференції “Фізичні процеси та поля технічних і біологічних об’єктів»: Матеріали конференції. - Кременчук: КрНУ, 2016. – 180 с., С. 92-93.
8. Терещенко М.Ф. Безконтактний тепловий контроль роботи магнітотерапевтичної апаратури / М.Ф.Терещенко, В.Ю. Рудик // XI Міжнар. науково-техн. конф. «Приладобудування 2012: стан і перспективи», 24–25 квітня 2012 р. – К.: НТУУ “КПІ”. – 2012. С. 193 – 194.
9. Цапенко В.В. Исследование параметров влияния электрических сигналов на эффективность введения фармакологических препаратов в биологическую ткань / В.В. Цапенко, Н.Ф. Терещенко // Новые направления развития приборостроения. Материалы 9-й Международной научно-технической конференции молодых учёных и студентов в 2 томах, 20 – 22 апреля 2016 г., г. Минск, БНТУ. – 2016. – Том 1. – С. 135.