

**INFLUENCE OF ALLOGENEIC STEM CELLS ON CHANGES OF SYNOVIAL FLUID IN THE KNEE JOINT OF RABBITS AT EXPERIMENTAL OSTEOARTHRITIS***Yu. V. Demiantseva*ORCID  [0000-0001-6298-551X](https://orcid.org/0000-0001-6298-551X)National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, 16, building 12, Potekhina str.,  
Kyiv, 03127  
E-mail: [juliademianseva@nubip.edu.ua](mailto:juliademianseva@nubip.edu.ua)

## How to Cite

*Demiantseva, Yu. V. (2020). Influence of allogeneic stem cells on changes of synovial fluid in the knee joint of rabbits at experimental osteoarthritis. Bulletin of Poltava State Agrarian Academy, (2), 202–209. doi: 10.31210/visnyk2020.02.25*

*The article presents the results of analyzing synovial fluid in rabbits with simulated osteoarthritis using allogeneic stem cells and the traditional method of treatment (using meloxicam). Three groups of animals were formed: control group – isotonic sodium chloride solution was applied; the first experimental group – the traditional method of treatment was used; the second experimental group – allogeneic mesenchymal stem cells were used. A model of osteoarthritis of the knee joint was reproduced on animals of three groups by double injecting retinol acetate into the joint cavity – 3.44 % at a dose of 1 ml with an interval of 7 days. Synovial fluid of animals was taken on the 7<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup> and 28<sup>th</sup> days after the last administration of preparations. It was found that under traditional treatment inflammatory process was more pronounced than in other groups, but the number of foamy macrophages, and then synoviocytes was reduced. It may indicate the inhibitory effect of non-steroidal anti-inflammatory preparation (meloxicam), which was used in treatment. A similar situation was registered in the control group, only all stages were slower than in the first and second experimental groups. With introducing AMSC – the number of synoviocytes in the synovial fluid was much higher (on the 14<sup>th</sup> day), which indicated accelerated differentiation of synoviocytes. An increased number of foamy macrophages (more active process of fat droplets resorption) were detected. On the 28<sup>th</sup> day, areas of synovial cells accumulation in the synovia and completion of the inflammatory process were observed. In the synovial fluid aspirate in all groups of rabbits, it was found that the repair process took place: from the beginning there was a large number of fat droplets (after introducing retinol acetate at the stage of osteoarthritis simulation), which activated macrophages to absorb and utilize the fat droplets; after that cellularity sharply decreased, but the number of synoviocytes increased. Thus, according to the research, local administration of allogeneic mesenchymal stem cells under experimental knee joint osteoarthritis increases the activity of recovery processes, as it is evidenced by the increased number of synoviocytes in the synovial fluid and accelerated completion of the inflammatory process.*

**Key words:** osteoarthritis, allogeneic mesenchymal cells, meloxicam, synovial fluid.**ВПЛИВ АЛОГЕННИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН НА ЗМІНИ СИНОВІАЛЬНОЇ РІДИНИ В КОЛІННОМУ СУГЛОБІ КРОЛІВ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТЕОАРТРОЗУ***Ю. В. Дем'янцева*

Національний університет біоресурсів і природокористування України, м. Київ, Україна

*У статті представлені результати аналізу синовіальної рідини у кролів за умови модельованого остеоартрозу при використанні алогенних стовбурових клітин та традиційного методу лікування (використання мелоксикаму). Було сформовано три групи тварин: контрольна група – застосовували*

ізотонічний розчин хлориду натрію; перша дослідна група – застосовували традиційний метод лікування; друга дослідна група – застосовували алогенні мезенхімальні стовбурові клітини. На тваринах трьох груп була відтворена модель остеоартрозу колінного суглоба шляхом дворазового введення в порожнину суглоба ретинол ацетату – 3,44 % в дозі 1 мл з інтервалом у 7 діб. У тварин відбирали синовіальну рідину на 7, 14 і 28 доби після останнього введення препаратів. Встановлено, що за умови традиційного лікування запальний процес виражений більш активно, ніж в інших групах, але кількість пінистих макрофагів, а потім і синовіоцитів зменшена, що може свідчити про гальмівний вплив нестероїдного протизапального засобу (мелоксикаму), який використовували при лікуванні. У разі введення АМСК кількість синовіоцитів у синовіальній рідині значно більша (на 14 добу), що вказує на пришвидшену диференціацію синовіоцитів. Виявлено збільшену кількість пінистих макрофагів (більш активний процес розсмоктування крапель жиру). На 28 добу спостерігали острівці скупчення синовіальних клітин у синовії та завершення запального процесу. У аспіраті синовіальної рідини у всіх групах кролів було виявлено, що відбувається процес репарації: з початку наявна велика кількість крапель жиру (після введення ретинол ацетату на етапі моделювання остеоартрозу), що активує макрофаги на поглинання та утилізацію цих жирових крапель; після цього клітинність різко знижується, але підвищується кількість синовіоцитів. Отже, як свідчать результати досліджень, місцеве введення алогенних мезенхімальних стовбурових клітин за умови експериментального остеоартрозу колінного суглоба підвищує активність репаративних процесів, що підтверджується збільшеною кількістю синовіоцитів у синовіальній рідині та пришвидшене завершення запального процесу.

**Ключові слова:** остеоартроз, алогенні мезенхімальні клітини, мелоксикам, синовіальна рідина.

### ВЛИЯНИЕ АЛЛОГЕННЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК НА ИЗМЕНЕНИЯ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ В КОЛЕННОМ СУСТАВЕ КРОЛИКОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТЕОАРТРОЗЕ

**Ю. В. Демьянцева**

Национальный университет биоресурсов и природопользования Украины, г. Киев, Украина

В статье представлены результаты анализа синовиальной жидкости у кроликов при моделировании остеоартрозе и использовании аллогенных стволовых клеток, а также традиционного метода лечения (использование мелоксикама). Установлено, что при традиционном лечении воспалительный процесс выражен более активно, чем в других группах, но количество пенистых макрофагов, а затем и синовиоцитов уменьшено, что может свидетельствовать о тормозящем влиянии НПВП (мелоксикама), который использовали при лечении. При введении МСК – количество синовиоцитов в синовиальной жидкости значительно больше (на 14 сутки). Обнаружено увеличение количества пенистых макрофагов (более активный процесс рассасывания капель жира). На 28 сутки наблюдали островки скопления синовиальных клеток в синовии и завершение воспалительного процесса. Как свидетельствуют результаты исследований, местное введение аллогенных мезенхимальных стволовых клеток при экспериментальном остеоартрозе коленного сустава повышает активность репаративных процессов, что подтверждается возросшим количеством синовиоцитов в синовиальной жидкости и, как следствие, ускоренное завершение воспалительного процесса.

**Ключевые слова:** остеоартроз, аллогенные мезенхимальные клетки, мелоксикам, синовиальная жидкость.

#### Вступ

Синовіальна рідина, або синовія (від грец. *syn* – разом і *ovum* – яйце, тобто «нагадує яєчний білок»), є своєрідним індикатором життєдіяльності суглоба, утворюється і поповнюється через речовини, що надходять із плазми крові і секретуються покривним шаром суглобової мембрани. Синовія є проміжним шаром між синовіальною оболонкою, хрящем і субхондральною кісткою. На жаль, дослідження синовіальної рідини у разі патології суглобів проводиться досить рідко, лікарі мало орієнтовані в можливостях такого дослідження, а трактування його параметрів викликає чималі труднощі. Оскільки синовія практично відразу ж реагує на структурні зміни тканин суглобів, властиві тим чи тим захворюванням апарату руху, тому немає сумнівів щодо актуальності дослідження синовії у тварин, хворих на остеоартрит. Особливу клінічну роль аналізу синовіальної рідини відводять у разі гострих моноартритів [1, 3, 12, 18].

Синовіальна оболонка, суглобовий хрящ і синовія взаємопов'язані між собою і функціонують спільно. Процеси, які відбуваються в будь-якому з цих компонентів, неминуче тягнуть за собою зміни складу синовіальної рідини. За даними літератури, для діагностики «запальних» і «незапальних» захворювань суглобів повною мірою може бути використаний цитологічний метод [11, 16, 20]. Одним з найбільш чутливих критеріїв диференційної діагностики є цитоз. При «механічній» патології суглобів спостерігають незначний цитоз (менше 1000 клітин/мм<sup>3</sup>), а при запальних захворюваннях він значно вищий (більше 1000 або 2000 клітин/мм<sup>3</sup>) [11]. Крім загальної кількості клітинних елементів, істотне значення в діагностиці патології суглобів має якісний склад синовіальної рідини. Відомо, що збільшення вмісту поліморфноядерних нейтрофілів, лімфоцитів, еозинофілів і моноцитів вказує на запальний характер змін суглобів [7], а переважання тканинних клітинних елементів свідчить про деструкцію хряща в суглобі [24]. Отже, розвиток дегенеративно-дистрофічних змін у суглобі відбувається через запальні процеси – артрити і синовіїти [18], а характер перебігу захворювання залежить від співвідношення тих чи тих клітинних елементів синовіальної рідини. Тому дослідження синовії дає змогу об'єктивно оцінювати характер перебігу патологічного процесу в суглобах і прогнозувати подальший розвиток їх дегенеративно-дистрофічних змін.

Значний інтерес останніми роками дослідники проявляють до застосування клітинних технологій для лікування тварин з пошкодженням хрящової тканини суглобів [5, 21, 22]. Велика частина з них заснована на введенні в зону дефекту суспензії мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) [21, 22].

Мезенхімальні стовбурові клітини характеризуються низькою імуногенністю та імуносупресивними властивостями, а також мають роль модуляторів міжлімфоцитарних взаємодій. Ці властивості МСК широко використовують у клітинній терапії [14, 15, 18–20].

Тому пошук нових засобів і методів лікування остеоартрозу у тварин є актуальним і потребує подальших досліджень [4, 9].

*Мета роботи* – провести аналіз синовіальної рідини колінного суглоба кролів у разі експериментального остеоартрозу при застосуванні традиційного методу лікування та використання алогенних мезенхімальних стовбурових клітин.

*Завдання досліджень* – вивчити вплив алогенних мезенхімальних стовбурових клітин на зміни синовіальної рідини колінного суглоба в умовах експериментального остеоартрозу у кролів.

### Матеріал і методи досліджень

Об'єктом дослідження служили 18 кроликів каліфорнійської породи (самці), вагою від 2,8 до 3,3 кг, клінічно здорові. Раціон був збалансований.

Було сформовано три групи тварин (по 6 тварин у кожній групі): контрольна група – застосовували ізотонічний розчин хлориду натрію; перша дослідна група – застосовували традиційний метод лікування; друга дослідна група – застосовували алогенні мезенхімальні стовбурові клітини. На тваринах трьох груп була відтворена модель остеоартрозу колінного суглоба шляхом дворазового введення в порожнину суглоба ретинол ацетату – 3,44 % в дозі 1 мл з інтервалом у 7 діб [13]. Через 28 діб після другого введення ретинол ацетату тваринам контрольної групи вводили внутрішньосуглобово 0,5 мл 0,9 % ізотонічного розчину натрій хлориду; першій дослідній групі – підшкірно вводили ін'єкції «Мелоксикаму» в дозі 0,4 мг на 1 кг маси тіла тварини в першу добу з подальшим введенням 0,2 мг на 1 кг маси тіла тварини протягом 6 діб [10]; другій дослідній групі – вводили внутрішньосуглобово 3,5 млн алогенних мезенхімальних стовбурових клітин (АМСК). Експерименти на тваринах проведені з дотриманням вимог «Загальних етичних принципів проведення експериментів на тваринах», схвалених I Національним конгресом з біоетики (20.09.04 р., Київ, Україна) та положень «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Відомості ВР, 2010).

У тварин відбирали синовіальну рідину на 7, 14 і 28 доби після останнього введення препаратів.

Алогенні стовбурові клітини одержували з кісткового мозку стегнової кістки кролів. За 15 хв. до відбору кісткового мозку тварину седують (в/м введення ксилазин-ацепромазинової суміші з розрахунку 3 мг ксилазину та 1 мг ацепромазину на 1 кг маси тіла тварини) у ділянці оперативного доступу проводять місцеве знеболення, шкіру вибривають та обробляють 5 % розчином йоду, прокол шкіри та м'яких тканин кінцівки виконують за допомогою медичної голки для спінальної анестезії та діагностичної пункції зі зрізом типу «Пенсіл».

Одержану клітинну масу культивували у стандартному середовищі: DMEM – 80 %, сироватка ем-

бріонів телят – 20 % (виробництва «Sigma», США) з додаванням 10 мкл/см<sup>3</sup> середовища антибіотика-антимікотика. Культивування проводили в СО<sub>2</sub>-інкубаторі за 37 °С та 5 % концентрації СО<sub>2</sub>. Водночас, МСК осідали, прикріплюючись до поверхні культуральних чашок Петрі і розпластувались. Суспензовану культуру гемопоетичних клітин згодом видаляли, після чого продовжували культивувати лише ті клітини, що мають адгезивні властивості. Після культивування отримували суспензію клітин, використовуючи 0,25 / 0,02 % розчин трипсину/ЕДТА.

Мікроскопічний аналіз і оцінку культури здійснювали за допомогою інвертованого мікроскопа Axiovert 40. Підрахунок кількості клітин проводили в камері із сіткою Горяєва.

Матеріалом дослідження слугувала синовіальна рідина, яку отримували з порожнини суглоба шляхом пункції в асептичних умовах. Лабораторний аналіз передбачав макроскопічний аналіз (обсяг, колір, характер, в'язкість, прозорість), а також проведення мікроскопічного дослідження. Виготовлені мазки фарбували за Романовським-Гімзою. Візуальну оцінку стану синовіальної рідини і її в'язкості робили під час пункції.

### **Результати досліджень та їх обговорення**

Синовіальна рідина має сталі фізико-хімічні та мікроскопічні властивості і містить основні компоненти плазми крові. Будь-які зміни суглобового хряща відображаються на складі синовіальної рідини. При багатьох захворюваннях, що супроводжуються ураженням суглобів, зміни суглобової рідини типові для тієї чи тієї нозології і спостерігаються до появи розгорнутої клінічної картини, тому можуть бути використані в діагностичному процесі [17].

Клітинний склад синовіальної рідини представлений у табл. 1, 2, 3. У цитограмі наявні еозинофіли, лімфоцити, макрофаги, нейтрофіли, моноцити та тканинні клітини, включаючи клітини покривного шару – синовіоцити.

На 3-ю добу ми спостерігали такі результати клітинного аналізу синовіальної рідини: в контрольній групі – активний запальний процес, який характеризується тенденцією до збільшення кількості макрофагів та лімфоцитів при зменшеній кількості синовіальних клітин, також виявлені поодинокі макрофаги з краплинами жиру в цитоплазмі, що вказує на недостатню активацію макрофагів у процес поглинання та утилізацію жирових крапель. У першій дослідній групі було виявлено, що практично відсутнє диференціювання моноцитів у макрофаги з пінистою цитоплазмою, на що вказує достовірне збільшення кількості лімфоцитів та зниження макрофагів, спостерігався активний запальний процес (табл. 1).

#### **1. Аналіз синовіальної рідини за умови експериментального остеоартрозу кролів на 3-ю добу експерименту, (M±m, n=18)**

Показники	Контрольна група	1 дослідна група	2 дослідна група
Колір	рожевий	рожевий	рожева
В'язкість	+++	+++	+++
Прозорість	мутна	мутна	мутна
Клітинність	висока	невисока	висока
Еозинофіли, %	0	0	0
Лімфоцити, %	27,3±1,5	41,6±3,1**	35,1±1,5**
Макрофаги, %	32,3±1,1	5,5±2,2***	39,8±2,5*
Синовіальні клітини, %	4,6±0,7	5±1,2	3,1±0,8
Нейтрофіли, %	0	2,6±0,7***	0
Моноцити, %	37,7±1,5	43,2±2,3	26,6±1,6**

*Примітки:* \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001 порівняно з контрольною групою.

Також у першій дослідній групі клітинність очевидно нижче порівняно з контролем та другою дослідною групою. У другій дослідній групі були виявлені зрілі макрофаги з пінистою цитоплазмою та достовірне збільшення кількості макрофагів при достовірному зменшенні кількості моноцитів, що підтверджує активне диференціювання моноцитів у макрофаги. Відсутність нейтрофілів при достовірному збільшенні макрофагів вказує на зниження гостроти місцевої запальної реакції. Фізичні показники (колір, в'язкість, прозорість) вказували на запальний процес: мутна, рожевого кольору і в'язка синовіальна рідина (табл. 1).

На 14-у добу дослідження було виявлено такі зміни у клітинному складі синовіальної рідини: в



## ВЕТЕРИНАРНА МЕДИЦИНА

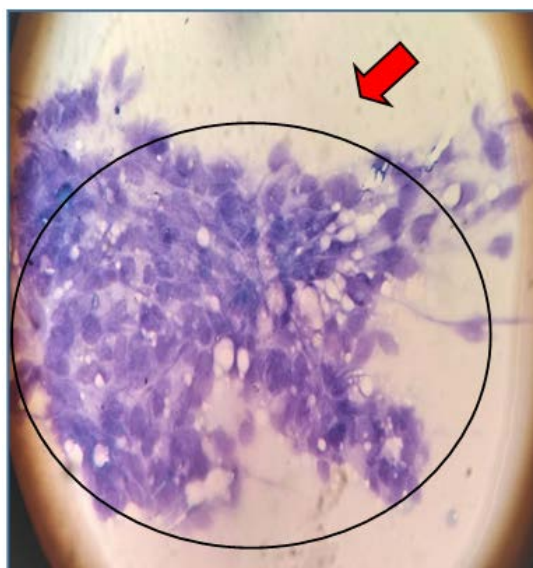
контрольній групі та в першій дослідній була виявлена тенденція до збільшення еозинофілів. У другій дослідній групі, на противагу двом іншим, спостерігалась низька клітинність, відсутність жирових крапель та макрофагів, достовірне збільшення кількості синовіальних клітин, що вказує на активне диференціювання синовіальних клітин, які забезпечують звільнення порожнини суглоба від продуктів життєдіяльності, підтримуючи стабільний гомеостаз у порожнині суглоба. Фізичні показники вказували на зміну кольору на солом'яний, що є наближенням до вихідного стану (таб. 2).

### 2. Результати аналізу синовіальної рідини на 14 добу, ( $M \pm m$ , $n=18$ )

Показники	Контрольна група	1 дослідна група	2 дослідна група
Колір	рожевий	рожевий	солом'яний
Вязкість	++	+	++
Прозорість	мутна	мутна	мутна
Клітинність	висока	невисока	низька
Еозинофіли, %	0,7±0,4	0,6±0,5	0
Лімфоцити, %	21,6±1,2	30,8±3,7*	24,3±1,8
Макрофаги, %	18,3±1,8	0,6±0,5***	0
Синовіальні клітини, %	14,1±1,5	16,3±1,7	28,1±2,3***
Нейтрофіли, %	0	0	0
Моноцити, %	34,8±2,7	50,3±2,3**	35,1±3,4
Краплини жиру	мало	поодинокі	відсутні

*Примітки:* \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  порівняно з контрольною групою.

На 28-у добу було виявлено такі зміни у клітинному складі синовіальної рідини: в контрольній та першій дослідній групі все ще триває запальний процес, який проявляється збільшеною кількістю лімфоцитів та еозинофілів. У першій дослідній групі ситуація гірша, ніж у контрольній групі, виявлено тенденцію до збільшення нейтрофілів, еозинофілів та достовірне збільшення лімфоцитів і зменшення синовіальних клітин на противагу двом іншим дослідним групам. Така тенденція вказує на гальмівний вплив нестероїдного протизапального засобу (мелоксикаму), який використовували для лікування експериментального остеоартрозу. У другій дослідній групі спостерігали завершення запального процесу, а саме достовірне зменшення лімфоцитів та тенденція до зменшення нейтрофілів, відсутні макрофаги, які є активними учасниками запального процесу в порожнині суглобу. Кількість синовіальних клітин зменшилася, при цьому були виявлені острівці скупчення синовіальних клітин у синовії (рис.).



**Рис. Скупчення синовіальних клітин у другій дослідній групі на 28 добу,  $\times 200$**

Отже, можна зробити висновок про активізацію репаративного процесу в порожнині суглоба. За фізичними показниками змінилися колір, в'язкість, прозорість у всіх групах тварин (табл. 3), а саме у другій дослідній групі колір, прозорість та в'язкість наближені до фізіологічної норми.

## ВЕТЕРИНАРНА МЕДИЦИНА

### 3. Результати аналізу синовіальної рідини на 28 добу, % ( $M \pm m$ , $n=6$ )

Показники	Контрольна група	1 дослідна група	2 дослідна група
Колір	безколірний	світло-рожевий	світло-солом'яний
Вязкість	++	++	++
Прозорість	мутна	мутна	прозора
Клітинність	низька	низька	низька
Еозинофіли, %	1,5±0,6	1,5±0,6	0
Лімфоцити, %	22±2,4	43,6±3,1***	8,8±1,5**
Макрофаги, %	0	0	0
Синовіальні клітини, %	22,8±2,5	8,3±3**	19,8±5,1
Нейтрофіли, %	0,6±0,3	3,5±0,9	1±0,3
Моноцити, %	29,5±4,5	37,3±3,5	48,8±4
Краплини жиру	відсутні	майже немає	відсутні

*Примітки:* \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  порівняно з контрольною групою.

Отримані результати щодо впливу алогенних мезенхімальних стовбурових клітин на зміни складу синовіальної рідини в колінному суглобі в умовах остеоартрозу узгоджуються з дослідженнями інших науковців. Зокрема, показано здатність стовбурових клітин прискорювати регенерацію всіх тканин суглоба у разі хвороби на остеоартроз [2, 6, 8, 18, 19, 23, 25].

В аспіраті синовіальної рідини у всіх групах кролів було виявлено, що відбувається процес репарації: з початку наявна велика кількість крапель жиру (після введення ретинол ацетату на етапі моделювання остеоартрозу), що активує макрофаги на поглинання та утилізацію цих жирових крапель; після цього клітинність різко знижується, але підвищується кількість синовіоцитів.

Встановлено, що за умови традиційного лікування запальний процес виражений більш активно, ніж в інших групах, але кількість пінистих макрофагів, а потім і синовіоцитів зменшена. Це може свідчити про гальмівний вплив нестероїдного протизапального засобу (мелоксикаму), який використовували для лікування. Схожа ситуація відбувається і в контрольній групі, тільки всі етапи протікають повільніше, ніж у першій та другій дослідних групах.

При введенні АМСК кількість синовіоцитів у синовіальній рідині значно більша (на 14-у добу), що вказує на пришвидшену диференціацію синовіоцитів. Виявлена збільшена кількість пінистих макрофагів (більш активний процес розсмоктування крапель жиру). На 28-у добу спостерігали острівці скупчення синовіальних клітин у синовії та завершення запального процесу (рис. 1).

Як свідчать результати досліджень, місцеве введення алогенних мезенхімальних стовбурових клітин за умови експериментального остеоартрозу колінного суглоба підвищує активність репаративних процесів, що підтверджується збільшеною кількістю синовіоцитів у синовіальній рідині та пришвидшеним завершенням запального процесу.

#### **Висновки**

Місцеве введення алогенних мезенхімальних стовбурових клітин за умови експериментального остеоартрозу колінного суглоба підвищує активність репаративних процесів. На 28-у добу спостерігаємо завершення запального процесу, фізичні показники синовії (колір, прозорість та в'язкість) наближені до фізіологічної норми, а також виявлено острівці скупчення синовіальних клітин у синовії, що вказує на активний репаративний процес у порожнині суглобу. Використання мелоксикаму в умовах експериментального остеоартрозу колінного суглоба призводить до пригнічення та сповільнення репаративних процесів порівняно з використанням стовбурових клітин. Запальний процес проходить більш гостро та тривало порівняно з другою групою (де використовували алогенні стовбурові клітини). Зменшена кількість пінистих макрофагів і синовіоцитів у тварин першої дослідної групи свідчить про гальмівний вплив нестероїдного протизапального засобу (мелоксикаму).

*Перспективи подальших досліджень.* Майбутні дослідження в цьому напрямі стосуватимуться вивчення можливості використання алогенних стовбурових клітин для лікування остеоартрозу у клінічній практиці.

References

1. Adams, M. E. (1993). Viscosupplementation: A Treatment for Osteoarthritis. *The Journal of Rheumatology*, 20 (39), 1–24.
2. Gholamrezanezhad, A. (Ed.). (2011). *Stem Cells in Clinic and Research*. doi: 10.5772/740.
3. Altman, R., & Barkin, R. L. (2009). Topical Therapy for Osteoarthritis: Clinical and Pharmacologic Perspectives. *Postgraduate Medicine*, 121 (2), 139–147. doi: 10.3810/pgm.2009.03.1986.
4. Altman, R. D. (2000). Intra-articular sodium hyaluronate in osteoarthritis of the knee. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 30 (2), 11–18. doi: 10.1053/sarh.2000.0248.
5. Brignier, A. C., & Gewirtz, A. M. (2010). Embryonic and adult stem cell therapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125 (2), S336–S344. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.032.
6. Atala A, Lanza R, Thompson J, Nerem R. (2019). Regenerative Medicine of the Bladder. In *Principles of Regenerative Medicine*, 405–416. Academic Press is an imprint of Elsevier.
7. Blewis, M., Nugent-Derfus, G., Schmidt, T., Schumacher, B., & Sah, R. (2007). A model of synovial fluid lubricant composition in normal and injured joints. *European Cells and Materials*, 13, 26–39. doi: 10.22203/ecm.v013a03.
8. Chen, F. H., Rousche, K. T., & Tuan, R. S. (2006). Technology Insight: adult stem cells in cartilage regeneration and tissue engineering. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 2 (7), 373–382. doi: 10.1038/ncprheum0216.
9. Coleman, P., Kavanagh, E., Mason, R. M., Levick, J. R., & Ashhurst, D. E. (1998). The proteoglycans and glycosaminoglycan chains of rabbit synovium. *The Histochemical Journal*, 30, 519–524. doi: 10.1023/a:1003291303380.
10. Di Salvo, A., Giorgi, M., Catanzaro, A., Deli, G., & della Rocca, G. (2015). Pharmacokinetic profiles of meloxicam in turtles (*Trachemys scripta scripta*) after single oral, intracoelomic and intramuscular administrations. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 39 (1), 102–105. doi: 10.1111/jvp.12254.
11. Dougados, M. (1996). Synovial fluid cell analysis. *Baillière's Clinical Rheumatology*, 10 (3), 519–534. doi: 10.1016/s0950-3579(96)80047-1.
12. Edwards, J. (1995). Second international meeting on synovium. Cell biology, physiology and pathology. 21–23 September, Canterbury, United Kingdom. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 54 (5), 389–391. doi: 10.1136/ard.54.5.389.
13. Grillo, M. G., Panzini, G., Corsi, A., Riminucci, M., Bianco, P., Politi, L., Lorenzini, R. N., & Scandurra, R. (2004). Intra-articular injection of vitamin A: a rabbit model to study osteoarthrosis. *The Scandinavian Journal of Laboratory Animal Science*, 1 (31), 3–8. doi: 10.23675/sjlas.v31i1.56.
14. Igna, C., Tănăsie, G., Schuszler, L., & Şere, M. (2008). Techniques for dog bone marrow stromal cells sampling, culturing, differentiation and loading scaffolds. *Buletin USAMV-CN*, 65 (1-2), 177–181.
15. Kapelushnik, J., Aker, M., Pugatsch, T., Samuel, S., & Slavin, S. (1998). Bone marrow transplantation from a cadaveric donor. *Bone Marrow Transplantation*, 21 (8), 857–858. doi: 10.1038/sj.bmt.1701165.
16. Khodyukova, A. B., & Baturevich, L. V. (2012). Laboratornoe issledovanie sinovialnoy zhidkosti. *Meditsinskie Novosti*, 4, 24–28 [In Russian].
17. Maury, E. E., & Flores, R. H. (2006). Acute Monarthritis: Diagnosis and Management. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 33 (3), 779–793. doi: 10.1016/j.pop.2006.06.010.
18. Mobasheri, A., Kalamegam, G., Musumeci, G., & Batt, M. E. (2014). Chondrocyte and mesenchymal stem cell-based therapies for cartilage repair in osteoarthritis and related orthopaedic conditions. *Maturitas*, 78 (3), 188–198. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.017.
19. Mokbel, A. N., El Tookhy, O. S., Shamaa, A. A., Rashed, L. A., Sabry, D., & El Sayed, A. M. (2011). Homing and reparative effect of intra-articular injection of autologous mesenchymal stem cells in osteoarthritic animal model. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 12, 259. doi: 10.1186/1471-2474-12-259.
20. Neidhart, M., Seemayer, C. A., Hummel, K. M., Michel, B. A., Gay, R. E., & Gay, S. (2003). Functional characterization of adherent synovial fluid cells in rheumatoid arthritis: Destructive potential in vitro and in vivo. *Arthritis & Rheumatism*, 48 (7), 1873–1880. doi: 10.1002/art.11166.
21. Chagastelles, P. C., & Nardi, N. B. (2011). Biology of stem cells: an overview. *Kidney International Supplements*, 1 (3), 63–67. doi: 10.1038/kisup.2011.15.
22. Roll, P., Kleinert, S., & Tony, H.-P. (2007). Differenzialdiagnostik der akuten Monarthritis. *MMW – Fortschritte Der Medizin*, 149 (44), 44–48. doi: 10.1007/bf03365175.
23. Presnell, S. C., Petersen, B., & Heidaran, M. (2002). Stem cells in adult tissues. *Seminars in Cell &*

*Developmental Biology*, 13 (5), 369–376. doi: 10.1016/s1084952102000939.

24. Tamer, T. M. (2013). Hyaluronan and synovial joint: function, distribution and healing. *Interdisciplinary Toxicology*, 6 (3), 111–125. doi: 10.2478/intox-2013-0019.

25. Miana, V. V., & Prieto González, E. A. (2018). Adipose tissue stem cells in regenerative medicine. *Ecancermedicalscience*, 12. doi: 10.3332/ecancer.2018.822.

**Стаття надійшла до редакції 02.05.2020 р.**

**Бібліографічний опис для цитування:**

Дем'янцева Ю. В. Вплив аlogenних стовбурових клітин на зміни синовіальної рідини в колінному суглобі кролів в умовах експериментального остеоартрозу. *Вісник ПДАА*. 2020. № 2. С. 202–209.

© Дем'янцева Юлія Валеріївна, 2020