

5. Rescue of the skeletal phenotype of vitamin D receptor-ablated mice in the setting of normal mineral ion homeostasis : formal histomorphometric and biomechanical analyses / *Amling M., Priemel M., Holzmann T. [et al.]* // *Endocrinology*. — 1999. — Vol. 140, № 11. — P. 4982–4987.
6. The nuclear vitamin D receptor controls the expression of genes encoding factors which feed the “fountain of youth” to mediate healthful aging / *Hausssler M.R., Hausssler C.A., Whitfield G.K. [et al.]* // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 2010. — Vol. 121, № 1–2. — P. 88–97.
7. The nuclear vitamin D receptor : biological and molecular regulatory properties revealed / *Hausssler M.R., Whitfield G.K., Hausssler C.A. [et al.]* // *J. Bone Miner. Res.* — 1998. — Vol. 13, № 3. — P. 325–349.
8. Vitamin D : molecular mechanism of action / *Christakos S., Dawson P., Bunn B. [et al.]* // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2007. — Vol. 1116. — P. 340–348.
9. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with the risk of fractures in postmenopausal women, independently of bone mineral density / *Garnero P., Munoz F., Borel O. [et al.]* // *J. Endocrinol. Invest.* — 2005. — Vol. 28, № 4. — P. 312–321.
10. Vitamin D receptor : molecular signaling and actions of nutritional ligands in disease prevention / *Hausssler M.R., Hausssler C.A., Bartik L. [et al.]* // *Nutr. Rev.* — 2008. — Vol. 66 (10 Suppl. 2). — P. 98–112.

УДК 616.717/718-001.5-003.9:611.018.4

ЗМІНИ КЛОНОГЕННОЇ АКТИВНОСТІ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН КІСТКОВОГО МОЗКУ ХВОРИХ З ДІАФІЗАРНИМИ ПЕРЕЛОМАМИ ПІД ВПЛИВОМ АУТОЛОГІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

*Л. М. Панченко, А. В. Калашніков, В. А. Боєр, А. Г. Зубенко, Ю. О. Ставінський, В. В. Тимочук
ДУ “Інститут травматології та ортопедії НАМН України”, м. Київ*

CHANGES OF CLONOGENIC ACTIVITY OF MESENCHYMAL STEM CELLS OF BONE MARROW IN PATIENTS WITH DIAPHYSEAL FRACTURES UNDER THE INFLUENCE OF AUTOLOGOUS MATERIALS OF CONNECTIVE TISSUE

L. M. Panchenko, A. V. Kalashnikov, V. A. Boyer, A. G. Zubenko, Yu. O. Stavinsky, V. V. Timochuk

Cultural-immunologic research carried out in 30 patients in vitro with the purpose of definition of osteogenic activity of mesenchymal stem cells of bone marrow in various parts of bones with diaphysal fractures and disorders of reparative osteogenesis. It has been found that clonogenic activity of mesenchymal stem cells of bone marrow depends on its localization in bones. Efficiency of cloning and clone formation ability of mesenchymal stem cells of bone marrow in proximal fragments was higher than in distal fragments with diaphyseal fractures both with noncomplicated disorders of osteogenesis and with false joints. It has been shown increasing of proliferative activity of mesenchymal cells under the influence of fibrin gel enriched by thrombocytes.

Key words: mesenchymal stem cells, efficiency of cloning, diaphyseal fractures, disorder of reparative osteogenesis, autologous materials of connective tissue.

ИЗМЕНЕНИЯ КЛОНОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬНЫХ С ДИАФИЗАРНЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ ПОД ВЛИЯНИЕМ АУТОЛОГИЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Л. М. Панченко, А. В. Калашников, В. А. Боєр, А. Г. Зубенко, Ю. А. Ставінський, В. В. Тимочук

Культурально-иммунологические исследования проведены у 30 больных in vitro с целью определения остеогенной активности мезенхимальных стволовых клеток костного мозга различных отделов длинных костей при диафизарных переломах и нарушениях репаративного остеогенеза.

Установлено, что клоногенная активность мезенхимальных стволовых клеток костного мозга неодинакова в различных костях. Эффективность клонирования и колониеобразующая способность мезенхимальных стволовых клеток костного мозга проксимальных отломков выше, чем в дистальных, при диафизарных переломах как не осложненных нарушениями остеогенеза, так и при ложных суставах.

Показано підвищення пролиферативної активності мезенхімальних стоволових кліток под впливом обогаченого тромбоцитами фібринового гелю. Обоснована можливість застосування аутологічної кістково-тканевої суміші при порушенні репаративного остеогенеза.

Ключевые слова: мезенхімальні стоволові клітки, ефективність клонування, діафізарні переломи, порушення репаративного остеогенеза, аутологічні матеріали з'єднаної тканини.

Вступ

Лікування переломів кісток та їх наслідків залишається, як і раніше, актуальною і важливою проблемою травматології та ортопедії. Як свідчать статистичні дослідження, травматизм серед дорослих і підлітків залишається на досить високому рівні, а 89% серед травмованих — люди працездатного віку [9]. До того ж травми стабільно займають друге місце в структурі захворюваності з тимчасовою втратою працездатності і третє місце — у структурі первинної інвалідності (після серцево-судинної та онкологічної патології).

Для поліпшення результатів лікування та скорочення строків непрацездатності ортопедами-травматологами поряд з удосконаленням методик оперативного лікування, способів і методів фіксації кісткових фрагментів та розробок металоконструкцій для фіксації кісткових уламків здійснюється пошук нових засобів впливу на перебіг процесів регенерації у зоні перелому, запобігання розладів репаративного остеогенезу.

До цього напряму належить використання біологічних матеріалів, які мають остеоіндуктивні та остеокондуктивні властивості. Проведено чимало досліджень з використанням ауто- і алокістки, керамічного гідроксиапатиту та інших матеріалів [5, 7], але проблема профілактики та лікування розладів репаративного остеогенезу залишається невирішеною. Тому розробка технологій оптимізації перебігу репаративних процесів у кістковій тканині з використанням остеопластичних матеріалів, які забезпечують відсутність токсичності, бактеріальну і вірусну безпеку, повну біодеградацію, біосумісність, поєднують властивості остеоіндукції та остеокондукції, є принципово важливою.

Більшість вищезгаданих ознак притаманна аутологічному, збагаченому тромбоцитами фібриновому гелю (ЗТФГ), який є біоматеріалом власної крові хворого і може бути отриманий навіть під час операції. Згідно з сучасними даними, тромбоцитарно-фібриновий гель уміщує певну кількість факторів росту, які обумовлюють його стимулюючі та остеокондуктивні властивості, що слугує оптимізації репаративного остеогенезу [5, 13–15].

“Золотим стандартом” аутологічного пластичного матеріалу, що традиційно використовується для оптимізації репаративних процесів, є губчаста кісткова тканина, яку найчастіше беруть з гребеня клубової або горбистості великогомілкової кістки. Ефективність такої кісткової тканини, як пластичного матеріалу за нормальних умов обумовлена високим вмістом мезенхімальних стовбурових клітин серед усіх ядромісних клітин кісткового мозку цієї ділянки. Певним недоліком є додаткова операційна травма хворому при заборі спонгіози.

Раніше нами доведений позитивний вплив ЗТФГ на перебіг репаративних процесів при загоєнні кісткового дефекту в експерименті [3].

Нашими попередніми дослідженнями підтверджено результати В.С. Астахової щодо особливостей клонування мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) кісткового мозку при псевдосуглобах кісток [1]. Проте даних щодо ефективності клонування МСК кісткового мозку з різних ділянок у хворих з закритими діафізарними переломами ми не знаходили.

Продовжуючи наші спостереження щодо безпосередньої дії ЗТФГ на репаративний процес, ми зосередились також на визначенні остеогенної активності МСК кісткового мозку та особливостях застосування тромбоцитарно-фібринового гелю у хворих із закритими діафізарними переломами довгих кісток. Крім того, продовжили визначення остеопластичних характеристик кістково-тканинної суміші і можливостей її подальшого використання у хворих з псевдосуглобами стегнової кістки, які утворилися після невдалого первинного МОС.

Мета роботи — визначити зміни клоногенної активності мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку із різних відділів довгих кісток людини *in vitro* при переломах діафіза та розладах репаративного остеогенезу за умов застосування збагаченого тромбоцитами фібринового гелю та обґрунтувати можливість застосування кістково-тканинної суміші.

Матеріали і методи

Дослідження проводили у двох напрямках.

• *Перший напрям* — перевірка впливу ЗТФГ на показники активності МСК кісткового мозку. Обстежено 19 хворих, серед яких 6 пацієнтів з ортопедичною патологією віком від 3 до 17 років (*I група* — група порівняння) та 13 хворих із закритими діафізарними переломами кісток гомілки віком від 32 до 60 років (*II група* — основна).

До *I групи* включені пацієнти з різною ортопедичною патологією (остеохондропатія головки стегнової кістки, вроджений вивих стегнової кістки, хвороба Блаунта), забір спонгіози у яких проводився поза осередками запалення та дегенеративно-дистрофічних уражень.

У пацієнтів *II групи* спонгіоза забиралась із трьох ділянок: проксимального та дистального відділів великогомілкової кістки та крила здухвинної кістки. Усього досліджено 66 зразків спонгіози: 6 — від пацієнтів *I групи* і 60 — від *II групи*. Вирощено 103 культури МСК кісткового мозку, серед них 30 — від пацієнтів *I групи* і 73 — від хворих *II групи* (серед них — 32 культури без додавання ЗТФГ та 41 культура з його додаванням). Кожному дослідю

відповідав контроль — культивування МСК за стандартних умов без ЗТФГ.

Зразки спонгіозної аутокістки та венозну кров для виготовлення ЗТФГ забирали в кожного пацієнта інтраопераційно. Методика отримання ЗТФГ детально наведена раніше [8].

• **Другий напрям** — визначення активності МСК з кістково-тканинної суміші медулярного каналу стегнової кістки *in vitro*. Обстежено 11 хворих з розладами репаративного остеогенезу при діафізарних переломах стегнової кістки (*III група* — основна). Досліджено 28 зразків кістково-тканинної суміші з проксимального та дистального відділів псевдосуглоба стегнової кістки, що отримали під час операції блокуючого інтрамедулярного остеосинтезу (БІОС). Ураховали результати власних морфологічних досліджень та дані літератури, які свідчать про необхідність відступу не менше 5 см від лінії зламу до місця забору біоматеріалу [6, 12]. Технологія отримання суміші детально описана в попередніх публікаціях [6].

Клонування МСК кісткового мозку проводили за методикою О.Я. Фріденштейна [11] у модифікації В.С. Астахової [2].

Результати оцінювали за такими показниками: кількістю колоній МСК кісткового мозку, що виростили у чашці Петрі, та ефективністю клонування МСК кісткового мозку серед 10^5 ядромісних клітин.

Ефективність клонування МСК кісткового мозку визначали за формулою:

$$EKMSK = \frac{K}{N} \times 10^5,$$

де K — кількість колоній, що виростили в чашці Петрі $\times 10^5$, N — кількість клітин, що посаджено у чашку Петрі.

Окремо підраховували кількість багатошарових колоній серед усіх колоній, що виростили у чашці Петрі.

Розрахунки проводили по кожному досліді і в середньому в групі. Для математичної обробки отриманих результатів нами було застосовано декілька загальновідомих методів, більшість яких закладено в комп'ютерні програми *Excel*, *Statistica* та ін. [4]. Для статистичної оцінки значимості результату та вірогідності розбіжностей між групами спостережень ми використовували як параметричні, так і непараметричні критерії: критерій "U" — Вілкоксона-Манна-Уїтні, критерій χ^2 , критерій Стюдента [4].

Результати та їх обговорення

Перший напрям досліджень

Показники статистичної обробки результатів культурально-імунологічних досліджень колонієутворення МСК кісткового мозку з різних ділянок кісток в основній *II групі*: клубова кістка (інтактна), проксимальний та дистальний уламки великогомілкової кістки при закритих діафізарних переломах (з додаванням ЗТФГ та без нього), наведені в табл. 1.

Після виключення з варіаційних рядів "вистрибуючих" варіант були проведені розрахунки середніх показників. Порівняння проводили як по групах, так і "горизонтально" — між паралельними показниками контролю та досліді кожного пацієнта. Слід відзначити значну

Таблиця 1

Середня кількість колоній МСК кісткового мозку з різних ділянок кісток у пацієнтів з діафізарними переломами великогомілкової кістки при застосуванні ЗТФГ і без нього

| Ділянки кісток | Середня кількість колоній, $M \pm S$ | | Достовірність (контроль-дослід) |
|--|--------------------------------------|-------------------|---------------------------------|
| | I група (контроль) | II група (дослід) | |
| Клубова кістка (інтактна) | 15,67±5,45 | 39,33±8,1 | $p < 0,05$ |
| Проксимальний уламок великогомілкової кістки | 1,50±1,05 | 4,25±2,14 | $p > 0,05$ |
| Дистальний уламок великогомілкової кістки | 0,55±0,37 | 2,40±0,77 | $p < 0,05$ |

варіабельність показників у групах та наявність певного відсотку нульових результатів клонування майже в усіх групах.

Як видно з табл. 1, в усіх випадках колонієутворююча здатність МСК кісткового мозку із проксимальних відділів діафіза була суттєво вищою порівняно з дистальними. Крім того, при "горизонтальному" порівнянні середньої кількості колоній МСК кісткового мозку при додаванні ЗТФГ результати були завжди вищі як в інтактній клубовій кістці, так і в проксимальному та дистальному уламках діафіза, ніж без додавання тромбоцитарно-фібринового гелю. Як показали розрахунки, внесення в культуральну систему ЗТФГ у середньому підвищувало кількість колоній у культурах з клубової кістки у 2,5 рази, у 3 рази — у культурах з проксимальних та в 4 рази — з дистальних уламків великогомілкової кістки (порівняно з контролем). До того ж під впливом ЗТФГ збільшується кількість багатошарових колоній. Так, у контрольних чашках *I групи* порівняння, де реєструвалося в середньому 53% багатошарових колоній, додавання ЗТФГ збільшувало їх кількість до 79%, що свідчить про його стимулюючий вплив. Як підтвердження позитивного впливу: у групі порівняння отримані суттєві (у 2,25 рази) статистично достовірні відмінності середніх величин ефективності клонування МСК кісткового мозку в досліді з додаванням ЗТФГ та без нього, які становлять $5,24 \pm 0,90$ і $2,33 \pm 0,74$ серед 10^5 ядромісних клітин відповідно.

Приблизно така ж тенденція виявлена нами при оцінці ефективності клонування МСК кісткового мозку пацієнтів з діафізарними переломами великогомілкової кістки при застосуванні ЗТФГ (табл. 2).

Як видно з табл. 2, показники ефективності клонування МСК кісткового мозку проксимальних відділів великогомілкової кістки були завжди вищими, ніж дистальних у хворих з діафізарними переломами, неускладненими розладами репаративного остеогенезу, як при додаванні в культуру ЗТФГ, так і без нього. При цьому поряд з нижчими показниками ефективності клонування МСК кісткового мозку дистального уламка в ньому спостерігалась і більша кількість нульових результатів. Так, з 9 культур, що зросли із кісткового мозку дистального уламка, відсутність зростання колоній відмічена у 6 культурах (67%), а з 13, що зросли з проксимального уламка, відсутність зростання колоній зареєстрована лише у 5 культурах (38%).

Таблиця 2

Ефективність клонування МСК кісткового мозку серед 10⁵ ядромісних клітин з різних ділянок кісток у пацієнтів з діафізарними переломами великогомілкової кістки при застосуванні ЗТФГ і без нього

| Ділянки кісток | Ефективність клонування МСК кісткового мозку серед 10 ⁵ ядромісних клітин, М±S | | Досто- вірність |
|--|---|-----------------|--------------------|
| | Контроль | Дослід (+ ЗТФГ) | |
| Клубова кістка (інтактна) | 2,21±0,77 | 4,69±0,89 | p<0,05 |
| Проксимальний уламок великогомілкової кістки | 9,65±5,70 | 13,03±5,4 | p>0,05 |
| Дистальний уламок великогомілкової кістки | 0,67±0,43 | 0,70±0,25 | p>0,05 |

Досліджуючи дію ЗТФГ на клоногенну активність МСК, ми встановили, що середні показники ефективності клонування МСК кісткового мозку з проксимального уламка діафіза як при додаванні ЗТФГ, так і без нього статистично достовірно не відрізняються. Тому для оцінки цього впливу було застосовано непараметричний критерій χ^2 [4]. При підрахунку отримане значення (3,915185) було більше табличного критерію (3,841459), що дозволяє відхилити нульову гіпотезу і вважати, що між застосуванням тромбоцитарно-фібринового гелю і кількістю колоній, що виростили в чашках Петрі з ним, існує зв'язок. Аналогічний результат був отриманий при дослідженні ефективності клонування МСК в умовах застосування ЗТФГ.

Отже, вищевикладене дає підстави стверджувати, що в присутності ЗТФГ зростають проліферативна активність та диференціювання МСК кісткового мозку пацієнтів з діафізарними переломами.

Другий напрям досліджень

У другому напрямі досліджень активність МСК з проксимального та дистального уламків у хворих з псевдосуглобами стегнової кістки, як ускладненням діафізарних переломів. За показниками клоногенної активності оцінювали окремо гіпер- та гіпотрофічний псевдосуглоби. Результати досліджень наведені в табл. 3.

Як видно з табл. 3, колонієутворююча здатність МСК кісткового мозку з проксимальних уламків суттєво більша, ніж дистальних при псевдосуглобах стегнової кістки. Статистично вірогідна ця відмінність саме при гіпотрофічному варіанті псевдосуглоба.

Виявлена суттєва статистично достовірна різниця ефективності клонування МСК кісткового мозку при гіпертрофічних псевдосуглобах, яка у 12 разів вища, ніж при гіпотрофічних.

Високі показники ЕК МСК кістково-тканинної суміші, отриманої при обробці кістково-мозкового каналу у хворих з такими розладами

репаративного остеогенезу, як гіпертрофічний псевдосуглоб, свідчать про те, що вона є активним джерелом остеогенних клітин-попередників кісткового мозку. Використання кістково-тканинної суміші як пластичного матеріалу при повторних відновних хірургічних втручаннях є найбільш доцільним у випадках сповільненої консолідації кісткових уламків, незрощень та гіпертрофічних псевдосуглобів.

Аналізуючи отримані результати загалом, слід відмітити що показники остеогенної активності (ефективність клонування та кількість колоній, що виростили в чашках Петрі) МСК кісткового мозку із різних ділянок довгих кісток суттєво відрізняються один від одного. Як видно з таблиць, вищі показники відмічаються в кістковому мозку стегнової кістки порівняно з великогомілковою.

Таким чином, наші результати підтверджують дані щодо різної остеогенної активності стовбурових клітин кісткового мозку в різних кістках [1]. Також підтверджені результати наших попередніх досліджень відносно вищої ефективності клонування стовбурових клітин кісткового мозку з проксимальних уламків псевдосуглобів порівняно з дистальними при переломах кісток, ускладнених розладами репаративного остеогенезу [5]. Крім того, нами вперше відмічено, що більш високі показники клоногенної активності МСК кісткового мозку спостерігаються в проксимальних уламках порівняно з дистальними, також при діафізарних переломах довгих кісток, які не ускладнені розладами репаративного остеогенезу.

Щодо механізмів цього явища можна відмітити, що особливості остеогенної активності обумовлені різним рівнем кровопостачання кісткового мозку різних кісток та їх різних ділянок. Відомо, що васкуляризація проксимального відділу діафіза значно краща, ніж дистального за нормальних умов, а при переломах діафіза — особливо,

Таблиця 3

Середня кількість колоній та ефективність клонування МСК кісткового мозку хворих з діафізарними переломами ускладненими розладами репаративного остеогенезу, М±S

| Вид РРО псевдосуглоба стегнової кістки | Ділянка | Середня кількість колоній | Досто- вірність | Ефективність клонування МСК кісткового мозку серед 10 ⁵ ядромісних клітин |
|--|----------------------|---------------------------|--------------------|--|
| Гіпертрофічний | Проксимальний уламок | 193,0±16,2 | p>0,05 | 24,07±1,74 |
| | Дистальний уламок | 162,4±11,8 | | |
| Гіпотрофічний | Проксимальний уламок | 25,4±4,2 | p<0,05 | 2,03±0,49 |
| | Дистальний уламок | 0±0 | | |

Примітка. РРО — розлад репаративного остеогенезу.

коли пошкоджується низхідна гілка *a. nutricia*, дефіцит кровопостачання стає суттєвим.

Значення судинного фактора підтверджується отри-
маними нами попередньо морфологічними даними
щодо оптимізації репаративних процесів при загоєн-
ні кісткового дефекту під впливом ЗТФГ [3]. Застосуван-
ня тромбоцитарно-фібринового гелю, як показано вище,
також позитивно впливає на клоногенну активність МСК
кісткового мозку, особливо з ділянок кісток, де рівень
васкуляризації вищий.

Відомо, що остаточна мінералізація кісткової ткани-
ни та дозрівання остеоцитів відбувається тільки в умовах
адекватного ангіогенезу, до того ж функціонування осте-
областів не можливе за відсутності судин [10].

Висновки

1. Показники клоногенної активності МСК кістково-
го мозку з різних кісток та різних уламків кістки при ді-
афізарних переломах різняться. Ефективність клонуван-
ня та колонієутворююча здатність МСК кісткового мозку
проксимальних уламків вища порівняно з дистальними
при діафізарних переломах, як при неускладнених роз-
ладами репаративного остеогенезу, так і при наявності
псевдосуглобів.

2. Внесення в культуральну систему ЗТФГ достовір-
но підвищує проліферативну активність МСК кісткового
мозку *in vitro*. Ефективність клонування МСК при внесен-
ні збагаченого тромбоцитами фібринового гелю стано-
вить $4,69 \pm 0,89$, а без нього — $2,21 \pm 0,77$ серед 10^5 ядро-
вмісних клітин.

3. Особливості остеогенної активності МСК кістково-
го мозку, залежно від локалізації кісток або їх частин, мо-
жуть бути обумовлені різним рівнем кровопостачання
цих ділянок кісткового мозку.

Література

1. Астахова В. С. Остеогенные клетки-предшественники костно-
го мозга человека / В. С. Астахова. — К. : Феникс, 2000. — 175 с.
2. Астахова В. С. Сравнительная оценка ксенофицитарных при клони-
ровании стовбуровых фибробластов костного мозга человека /
Астахова В. С. // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1982. — № 17. —
С. 111–113.
3. Гайко Г. А. Аналіз впливу аутологічних матеріалів сполучної
тканини на перебіг репаративного процесу при дефекті кістки
в експерименті / Гайко Г. В., Калашніков А. В., Бруско А. Т. [та ін.]
// Вісн. ортопед., травматол. та протезув. — 2012, № 1. — С. 56–60.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; [пер.
с англ.] — М. : Практика, 1998. — 450 с.
5. Загородько О. В. Загальна характеристика основних остеоза-
міщувальних імплантатів для кісткової пластики / Загородь-
ко О. В., Антонюк Н. Г., Бурбан А. Ф. // Магістеріум. — 2008. —
Т. 33. — С. 29–35.
6. Калашніков А. В. Характеристика остеогенної активності стов-
бурових клітин кісткового мозку стегнової кістки у хворих із
розладами репаративного остеогенезу / Калашніков А. В., Пан-
ченко Л. М., Ставінський Ю. О. [та ін.] // Укр. мед. альманах. —
2009. — Т. 12, № 2. — С. 79–81.
7. Корж Н. А. Имплантационные материалы и остеогенез. Роль им-
плантации и стимуляции в реконструкции кости / Корж Н. А.,
Кладченко А. А., Малышкина С. В. // Ортопед., травматол. и про-
тезир. — 2008. — № 4. — С. 5–14.
8. Панченко Л. М. Вплив збагаченого тромбоцитами фібриново-
го гелю на клоногенну активність стовбурових клітин кістко-
вого мозку людини *in vitro* / Панченко Л. М., Калашніков А. В.,
Зубенко А. Г. // Укр. морфол. альманах. — 2010. — Т. 8, № 2. —
С. 137–139.
9. Слабкий І. О. Сучасна тенденція травматизму в Україні /
О. І. Слабкий, Т. К. Кульчицька // Медико-соціальна експертиза
і реабілітація хворих внаслідок травм і захворювань опорно-
рухового апарату : тези доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю
(Дніпропетровськ, 25–26 вересня 2008 р.). — Дніпропетровськ :
Пороги, 2008. — С. 25.
10. Современные возможности оптимизации репаративной ре-
генерации костной ткани / Омельяненко Н. П., Миронов С. П.,
Денисов-Никольский Ю. И. [и др.] // Вестн. травматол. и ортопед.
им. Н. Н. Приорова. — 2002. — № 4. — С. 85–88.
11. Фриденштейн А. Я. Индукция костной ткани и остеоген-
ные клетки-предшественники / Фриденштейн А. Я., Лальки-
на К. С. — М. : Медицина, 1973. — 223 с.
12. Шимон В. М. Мультипатентні мезенхімальні стовбурові клітини
кісткового мозку в лікуванні діафізарних переломів / Ши-
мон В. М., Шерегій А. А. // Травма. — 2011. — Т. 12, № 4. — С. 90–93.
13. Antibacterial effect of platelet gel enriched with factors and other
active substances : an *in vitro* study / Bielecki T. M., Gazdzik T. S.,
Arendt J. [et al.] // J. Bone Jt. Surg. — 2007. — Vol. 89, № 3. — P. 417–
420.
14. Finkemeier C. G. Bone grafting and bone graft substitutes / C. G. Fin-
kemeier // J. Bone Jt. Surg. — 2002. — Vol. 84-A. — P. 454–464.
15. Marx R. E. Platelet rich plasma [PRP] : what is PRP and what is not
PRP? / Marx R. E. // Implant dentistry. — 2001. — № 4. — P. 225–228.