

УДК 616.71-003.93-089.843:615.383](045)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-5987201925-12>

Регенерація кістки за умов використання ало- та ксеноімплантатів у поєднанні з біоактивними факторами сироватки крові

**М. О. Корж, П. М. Воронцов, Н. О. Ашукіна,
В. Є. Мальцева, О. А. Нікольченко, В. С. Гусак**

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», Харків

Finding the optimal graft for filling bone defects and optimizing reparative osteogenesis are actual problems of orthopaedics and traumatology. The peculiarities of the restructuring and the biocompatibility of plastic materials saturated with bioactive factors of blood serum are poorly understood. Objective: to study the morphological features of reparative osteogenesis when using allo- and xenografts in combination with the bioactive factors of blood serum for the filling of rabbit humerus defects. Methods: an experimental study was conducted on the 20 rabbits of the Californian breed (6 months old), which were implanted of cancellous allograft or xenograft in combination with bioactive factors of blood serum in the defect of the proximal metadiaphysis of the humerus. Allo- and xenografts with a diameter of 7 mm, a length of 10 mm were made from the humerus of donor rabbits and pigs and immersed in autologous serum with bioactive factors for 20 minutes immediately before the surgery. Histological analysis was performed after surgery on the 21st and 90th days. Results: in the case of the use of allografts on the 21st day of observation, the process of their restructuring, the formation of the new bone and the beginning of its remodeling were recorded. On the 90th days after implantation, a complete restructuring of the allografts and the filling of the defect with a lamellar bone were established. When using xenografts, their replacement was established with predominantly fibrous tissue, which for 21st days occupied more than a third of the defect area, and for the 90th, more than half. The relative area of the new bone tissue was 1.8 and 8.2 times less compared with the use of the allograft ($p < 0.01$), respectively. Conclusions: allografts rearrangement is faster compared to xenografts, and for 90th days the defect is filled with lamellar bone tissue. Slowed rearrangement of the xenograft is associated with the formation of fibrous tissue around it. Key words: bone defects filling, allografts, xenografts, growth factors, rabbits.

Поиск оптимального имплантата для заполнения дефектов костей и оптимизация репаративного остеогенеза являются актуальными вопросами ортопедии и травматологии. Особенности перестройки и биосовместимость пластических материалов, насыщенных биоактивными факторами (БАФ) сыворотки крови, мало изучены. Цель: исследовать морфологические особенности репаративного остеогенеза при использовании ало- и ксеноимплантатов в сочетании с БАФ сыворотки крови для пластики дефектов плечевой кости кролей. Методы: экспериментальное исследование проведено на 20 кролях калифорнийской породы (возраст 6 мес.), которым в дефект проксимального метадиафиза плечевой кости имплантировали аллогенный или ксеногенный материал в сочетании с БАФ сыворотки крови. Ало- и ксеноимплантаты диаметром 7 мм, длиной 10 мм изготавливали из плечевых костей кроликов-доноров и свиной и непосредственно перед операцией погружали на 20 мин в аутологичную сыворотку с БАФ. Через 21 и 90 сут после операции выполняли гистологический анализ. Результаты: в случае применения губчатых аллоимплантатов на 21-е сут наблюдения зафиксирован процесс их перестройки, образования костного регенерата и начало его ремоделирования. Через 90 сут после имплантации установлена полная перестройка аллоимплантата и заполнение дефекта пластинчатой костью. При использовании ксеноимплантатов зафиксировано их замещение преимущественно соединительной тканью, которая на 21-е сут занимала более трети территории дефекта, а на 90-е — более половины. Относительная площадь сформированной костной ткани была меньшей по сравнению с применением аллоимплантата в 1,8 и 8,2 раза соответственно ($p < 0,01$). Выводы: перестройка аллоимплантатов происходит быстрее по сравнению с ксенотрансплантатами, и на 90 суток дефект заполняется пластинчатой костной тканью. Замедленная перестройка ксенотрансплантата связана с формированием соединительной ткани вокруг него. Ключевые слова: регенерация кости, аллоимплантаты, ксеноимплантаты, факторы роста, кролики.

Ключові слова: регенерація кістки, алоімпланти, ксеноімпланти, фактори росту, кролі

Вступ

Кісткові імпланти використовують в ортопедії та травматології для заповнення дефектів кісток, які утворюються внаслідок травми, видалення пухлин кісток, у разі ревізійного ендопротезування, хірургічних втручань на хребті [1]. Потреба в них збільшується з кожним роком через високу частоту травм під час дорожньо-транспортних пригод, а також підвищення кількості людей похилого та старечого віку, і, відповідно, розвитку обумовлених віком захворювань, частоти виконання ендопротезувань унаслідок артрозу, кісткової пластики після переломів довгих кісток тощо [2]. За даними ООН, частка людей у всьому світі старших за 65 років у 2017 р. становила 8,7 %, а у 2050 р. досягне 15,8 %, в Україні — 16,5 і 25,5 % відповідно [3, 4].

Незважаючи на закладену природою можливість повного відновлення початкової структури кістки після травми, оптимізація репаративного остеогенезу є актуальним питанням біології та медицини. За даними різних авторів, частота незрошень після переломів довгих кісток кінцівок становить від 5–10 % [5] до 12,5–26 % [6, 7]. Складними також є випадки заміщення великих дефектів кісток після видалення пухлин [8, 9], високоенергетичних травм хребта [10]. Один із перспективних підходів — це застосування збагаченого тромбоцитами фібрину (*англ.* platelet-rich fibrin, PRF) завдяки вмісту в ньому факторів росту (тромбоцитарного (PDGF), росту ендотелію судин (VEGF), трансформувального (TGF)), які сприяють прискоренню ангиогенезу [11, 12], міграції та проліферації клітин [13] і, відповідно, регенерації кістки [14, 15]. Проте недоліком PRF є його низькі біомеханічні якості й технологічні труднощі поєднання з біоматеріалами [16]. У зв'язку з цим раціональнішим є використання рідкої складової центрифугату крові (в англомовній літературі і-PRF), якою легше просочувати біоімпланти і яка, крім факторів росту (ФР), містить адгезивні білки (фібронектин і вітронектин), що підвищують біосумісність матеріалу [17]. Серед переваг використання такої сироватки називають також вищий вміст факторів росту [18] та можливість стимулювати їхнє вивільнення завдяки більшій порівняно з PRF концентрації лейкоцитів [19].

На сьогодні опубліковані роботи щодо використання і-PRF у стоматології [17, 18, 20],

поодинокі — в ортопедії, у разі поєднання з кістковою крихтою [21]. Залишаються маловивченими структурні особливості перебудови та біосумісність алогенних і ксеногенних пластичних матеріалів, насичених біоактивними чинниками в складі сироватки крові. Відомо, що пошук оптимального імплантата з високими остеоіндуктивними та остеокондуктивними якостями для заповнення дефектів кісток є безперервним процесом, а «золотим стандартом» залишаються аутотрансплантати [1]. Проте і вони мають певні недоліки: неможливість отримання трансплантатів відповідного розміру, швидка резорбція, необхідність подвійного хірургічного втручання та больові відчуття під час вилучення в пацієнта. Отже, використання ало- або ксенотрансплантатів є поширеною практикою для заповнення дефектів кісток [22].

Мета роботи: вивчити морфологічні особливості репаративного остеогенезу за умов використання ало- та ксеноімплантатів у поєднанні з біологічно активними факторами сироватки крові для пластики дефектів плечової кістки кролів.

Матеріал і методи

Роботу виконано з дотриманням вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (ст. 26, 31) [23, 24] і схвалено позитивним рішенням комітету з біоетики при ДУ «ІПХС ім. проф. М. І. Ситенка НАМН» (протокол № 155 від 29.06.2016).

Експериментальне дослідження проведено на 20 кролях каліфорнійської породи (вік 6 міс. на початок експерименту, маса тіла 4,5–5 кг) у двох групах залежно від імплантованого в проксимальний метадіафіз плечової кістки матеріалу:

– I — кісткових алоімплантатів у поєднанні з біологічно активними факторами сироватки крові (n = 10);

– II — кісткових ксеноімплантатів у поєднанні з біологічно активними факторами сироватки крові (n = 10).

Виготовлення імплантатів. Плечові кістки кролів-донорів і свиней очищували механічно від м'яких тканин, хряща, окістя. За допомогою комплементарної пари порожнистих свердел для забору кісткового матеріалу виготовляли зразки ало- та ксеноімплантатів діаметром 7 мм,

довжиною 10 мм, шляхом хімічної обробки видаляли органічну складову, яка має антигенні властивості. Отримані зразки окремо щільно запаковували та піддавали радіаційній стерилізації. Обробку кісток виконано за розробленими в ДУ «ІПХС ім. проф. М. І. Ситенка НАМН» технічними умовами та запатентованим оригінальним способом виготовлення імплантатів із кісткової тканини (Сертифікат відповідності № UA.TR 101-21-2016).

Виготовлення аутологічної сироватки, яка містить фактори росту. Безпосередньо перед операцією відповідно до методики [18] в спеціальні пробірки без антикоагулянту з вушної вени кроля набирали 2 мл крові та центрифугували (3000 об/хв) упродовж 7 хв (центрифуга Nuve NF800R, Турція). Отримували 2 фракції: надосадову рідину світло-жовтого кольору (сироватку з ФР) та осад червоного кольору, який містив еритроцити (переважно), лейкоцити та фібрин. Верхній шар рідини (сироватку з ФР) відбирали та занурювали в неї зразки ало- або ксеноімплантатів на 20 хв.

Техніка хірургічного втручання. В умовах асептики й антисептики під загальним знеболюванням (кетамін — 50 мг/кг живої маси, внутрішньовенно) після оброблення операційного поля антисептиком (Бетадин®) боковим доступом відкривали ділянку верхньої третини плечової кістки. За допомогою порожнистого свердла моделювали дірчастий дефект розміром, відповідним до геометрії імплантата, — діаметром 7 мм,

глибиною 10 мм (рис. 1, а). Кісткові імплантати, насичені аутологічною сироваткою з біологічно активними факторами, щільно розташовували у створеному дефекті та за допомогою шприца вводили в нього залишок сироватки (рис. 1, б, в).

М'язи і шкірну рану ушивали пошарово одиночними вузловими швами, обробляли антисептиком (Бетадин®) і проводили післяопераційне рентгенологічне дослідження ділянки імплантації (рис. 2).

Евтаназію кролів здійснювали шляхом введення кетаміну (50 мг/кг живої маси) та подальшою повітряною емболією через 21 і 90 днів після операції.

Для *гістологічного дослідження* виокремлювали оперовану плечову кістку кролів та обробляли відповідно до рекомендацій Д. С. Саркісова [25]. Після завершення етапу декальцинації обережно вирізували проксимальний метадіафіз плечової кістки з ділянкою імплантації. Виготовлені на санному мікромомі Riechert гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за Ван-Гізоном.

Структуру клітин і міжклітинної речовини в ділянці модельованого дефекту та навколо імплантованого кісткового матеріалу аналізували у світловому мікроскопі Olympus BX63. Для фотографування використано цифрову камеру DP73 (Olympus) і програмне забезпечення «Cell Sens Dimention 1.8.1» (Olympus, 2013).

Морфометричний аналіз площ тканин регенерату в ділянці імплантації виконано за умов використання програмного забезпечення «Cell Sens Dimention 1.8.1» (Olympus, 2013).



Рис. 1. Зовнішній вигляд операційної рани на етапах виконання хірургічного втручання



Рис. 2. Рентгенограми плечової кістки кролів із ділянкою імплантації кісткового зразка після хірургічного втручання: а) алоімплантат; б) ксеноімплантат

Вимірювали площі новоутворених тканин (кісткової та сполучної) та імплантатів (на 7 центральних зрізах у кожній тварини), потім розраховували їхній відносний вміст (%) від загальної площі дефекту.

Статистичні методи. Аналіз отриманих кількісних даних проведено з використанням програм «IBM SPSS Statistics 20» та «Microsoft Office Excel 2003». Визначено середню арифметичну величини (M) і помилку середнього (m). Порівняння середніх значень проведено з використанням t-критерію Стьюдента. Досягнутий рівень значущості (p) вважали критичним на рівні 0,05.

Результати та їх обговорення

Через 21 добу після введення в дефект ало- або ксеноімплантатів із біологічно активними факторами сироватки крові їх чітко визначали на гістопрепаратах. Розміри дефектів та імплантатів не співпадали. Між ними та материнською кісткою у випадку використання алогенного матеріалу розташовувався шар молоді кісткової тканини (рис. 3, а), яка утворилася внаслідок його перебудови. Про це свідчать невеличкі фрагменти імплантованого кісткового матеріалу, замуrowані в молодих кісткових трабекулах (рис. 4, а). Останні характеризувалися яскравішим забарвленням матриксу порівняно з материнською кісткою та підвищеною густиною великих остеокитів, лакуни в частині з яких не візуалізували. Тобто, ці клітини перебували в тій фазі розвитку остеокитів, коли вони ще беруть активну участь у синтезі компонентів матриксу, а за структурою близькі до остеобластів, відповідно, кісткові трабекули були грубоволокнистими. Зона дефекту в корковому шарі заповнена дрібнопетлястими кістковими трабекулами.

Перебіг процесу перебудови алоімплантата відображувала наявність у його «міжтрабекулярних просторах» по всій території та по зовнішньому периметру молоді кісткової тканини, яка нашаровувалася безпосередньо на імплантований кістковий матрикс. Подекуди на трабекулах алоімплантата виявляли остеокласти, що свідчить про його резорбцію. Крім кісткових трабекул, у внутрішніх «міжтрабекулярних просторах» алоімплантата були кровоносні капіляри, малодиференційовані клітини, фіброласти.

У результаті морфометричного аналізу встановлено зменшення площі алотрансплантата в 1,5 разу порівняно з його початковим показником, коли він повністю заповнював дефект після хірургічного втручання (таблиця).

У разі імплантації ксеногенного матеріалу з біологічно активними факторами сироватки крові, на відміну від алогенного, навколо нього утворювалася переважно сполучна тканина. Вона складалася зі спрямованих під різними кутами пучків колагенових волокон, між якими містилися клітини фібробластичного диферону та кровоносні капіляри. Кісткова тканина у вигляді дрібнопетлястих грубоволокнистих кісткових трабекул формувалася переважно на межі з материнською кісткою та на окремих ділянках по периметру ксеноімплантата. Ступінь зрілості молодих кісткових трабекул був меншим, ніж у разі застосування алоімплантата (рис. 4, б). Зона дефекту в корковому шарі заповнена сполучною тканиною (рис. 3, б).

Відносна площа ксеноімплантата зменшилась в 1,8 разу порівняно з показником на момент операції, коли він займав увесь обсяг дефекту. Проте відносна площа новоутвореної кісткової тканини була в 4,8 разу меншою за показники в групі кролів з алоімплантатом (таблиця).

Таблиця

Відносний вміст тканин (%) у ділянці травматичного дефекту плечової кістки кроля

Використаний для пластики матеріал, доба спостереження	Відносні площі		
	імплантат	кісткова тканина	сполучна тканина
Алоімплантат			
21	69,48 ± 1,42	30,52 ± 1,42	—
90	—	100,00	—
Ксеноімплантат			
21	54,39 ± 1,07 ¹	6,30 ± 1,33 ¹	39,31 ± 1,24
90	20,02 ± 1,82 ²	12,25 ± 0,28 ^{1,2}	67,62 ± 1,54 ²

Примітки:

1 — порівняння середніх значень у групах із використанням алоімплантата або ксеноімплантата на однаковий термін дослідження;
2 — порівняння середніх значень у групі з використанням ксеноімплантата на різні терміни дослідження, p < 0,001.

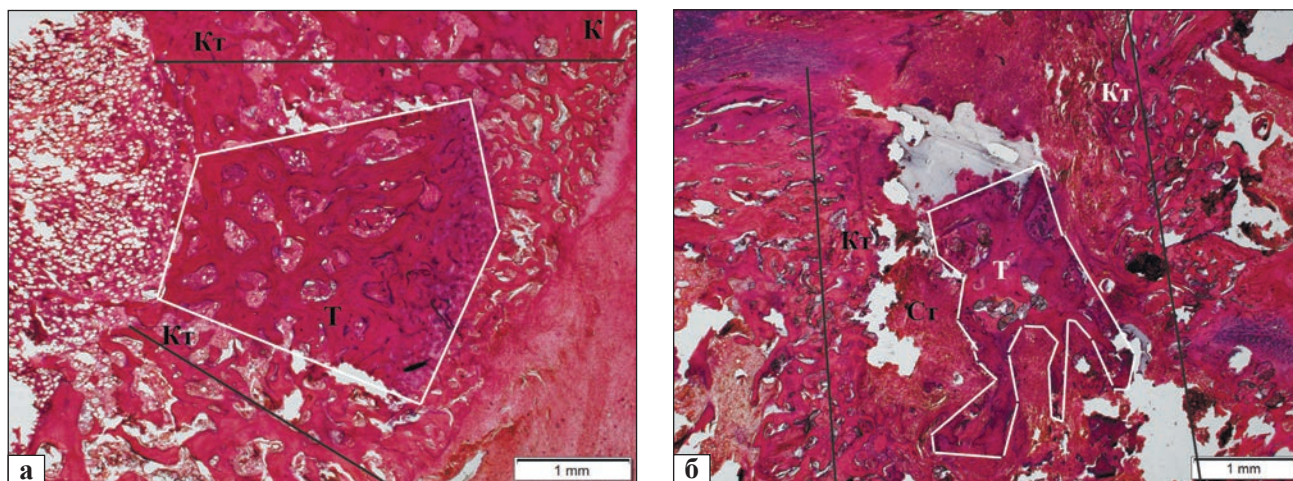


Рис. 3. Фрагмент плечової кістки кроля з ділянкою дефекту: а) алоімплантат (Т) оточений новоутвореною кістковою тканиною (Кт). Грубоволокнисті дрібнопетлясті кісткові трабекули в зоні дефекту коркового шару (К); б) сполучна тканина (Ст) навколо ксеноімплантата (Т). Білі лінії — імплантат, чорні — межа дефекту. 21-ша доба. Гематоксилін та еозин

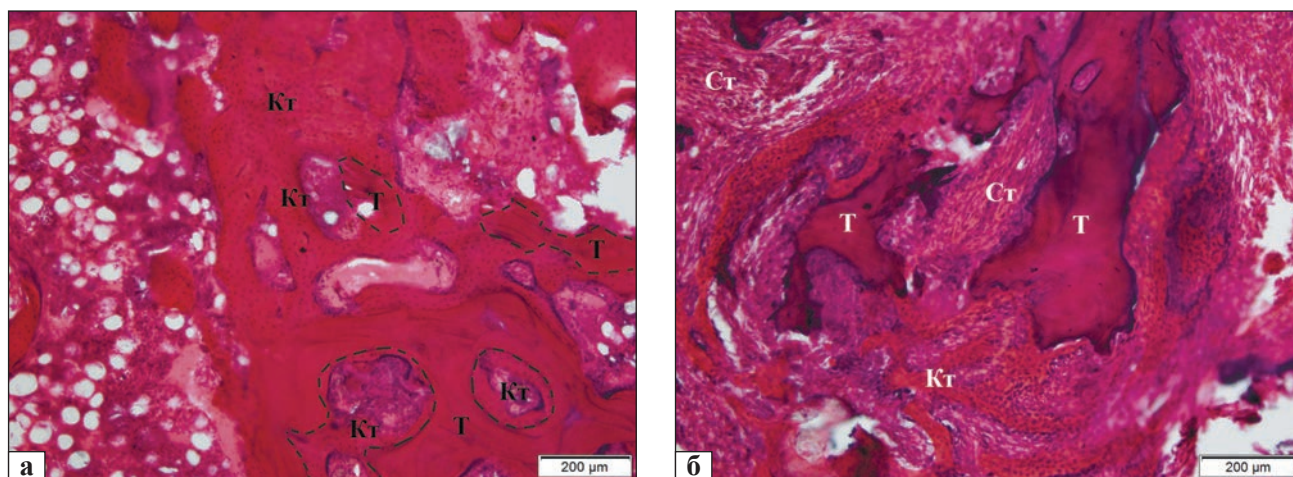


Рис. 4. Фрагмент ділянки дефекту в плечовій кістці кроля: новоутворені кісткові трабекули (Кт) навколо та у «міжтрабекулярних просторах» алоімплантата (Т) (а) і в сполучній тканині поблизу ксеноімплантата (Т) (б). Пунктирною лінією позначена межа новоутвореної кісткової тканини та алоімплантата. 21-ша доба після операції. Гематоксилін та еозин

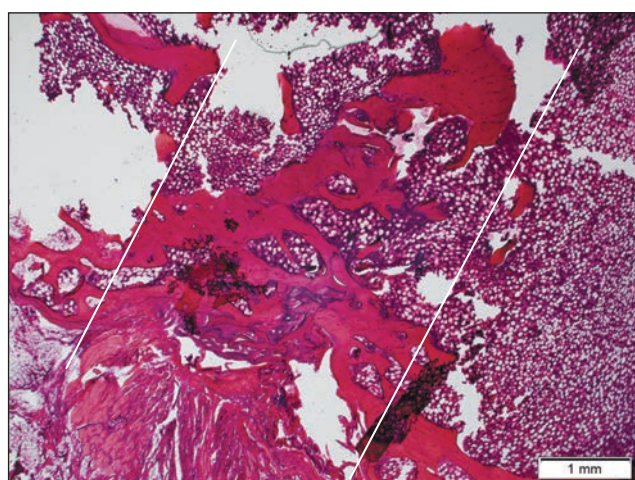


Рис. 5. Ділянка дефекту в плечовій кістці кроля заповнена губчастою кістковою тканиною пластинчастої структури. Алоімплантат. 90-та доба після операції. Гематоксилін та еозин

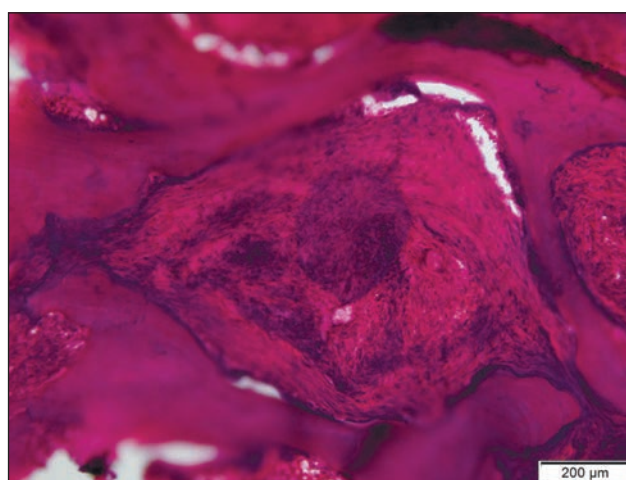


Рис. 6. Фрагмент ділянки дефекту в плечовій кістці кроля. Щільна сполучна тканина навколо та всередині ксеноімплантата. 90-та доба після операції. Гематоксилін та еозин

90 днів після операції

У тварин, яким пластику дефекту в плечовій кістці виконано алогенним матеріалом у поєднанні з біологічно активними факторами сироватки крові, виявлено його заміщення пластинчастою кістковою тканиною, представлена товстими трабекулами з підвищеною густиною остеоцитів із червоним та жовтим кістковим мозком між ними. Саме її структурні особливості були орієнтиром для визначення меж дефекту. На цей термін реорганізація регенерату в ділянці дефекту в корковому шарі не завершилася — він був заповнений компактною кісткою приблизно на дві третини (рис. 5).

У випадку використання ксенокістки в поєднанні з біологічно активними факторами сироватки крові в центральній ділянці дефекту спостерігали залишки біоімплантата, оточені щільною сполучною тканиною, яка заповнювала також його «міжтрабекулярні простори» (рис. 6) та понад половини порожнини травматичного ушкодження (таблиця). Територія кісткової тканини, збільшилась в 1,9 разу порівняно з попереднім терміном дослідження, але була меншою за показники групи з алогенним матеріалом у 8,2 разу.

Швидка інкорпорація замісних матеріалів у кістку має вирішальне значення для відновлення біомеханічних властивостей оперованого сегмента скелета, його раннього навантаження та функціональної реабілітації [26]. Застосування ало- та ксеногенних кісткових, а також синтетичних імплантатів дає змогу уникнути болісної процедури отримання аутологічного матеріалу та проблем із донорською ділянкою, проте може супроводжуватися запаленням і відторгненням або уповільненим формуванням міцного з'єднання з кісткою.

Губчасті алоімплантати є найпоширенішими серед подібних біологічних матеріалів. Їх переважно використовують у вигляді блоків для спондилодезу або заповнення дефектів кісток. Проте через нижчі за живу кістку механічні якості й обмежені остеоіндуктивні властивості доцільним вважають їхню модифікацію, зокрема шляхом додавання біологічно активних речовин [16, 27]. Ксеноімплантати зазвичай виготовляють із кісток свиней або корів та постачають у вигляді кальцифікованої матриці [1]. Цей вид імплантатів використовують у стоматології, в ортопедії вони не набули такого поширення через недостатність клінічних випробувань.

У проведеній роботі для покращення біологічних властивостей ало- та ксеноімплантатів використано їхнє насичення рідкою складовою

центрифугату аутологічної крові, яка містить фактори росту й адгезивні білки (фібронектин і вітронектин) [17–19]. Така маніпуляція виявилася цілком виправданою у випадку застосування губчастих алоімплантатів: уже на 21-шу добу після імплантації в проксимальний метадіафіз плечової кістки кролів відмічено їхню повну інтеграцію в новоутворену кісткову тканину, яка заміщувала імплантат по периметру та проростала у внутрішні відділи. Через 90 днів після імплантації вся порожнина дефекту була заповнена новоутвореною кістковою тканиною. У клінічному дослідженні за участю 18 пацієнтів, яким виконали кісткову пластику верхньощелепної пазухи чистими ало- або бичачим ксеноімплантатом, показано, що через 3 міс. після введення алогенного матеріалу частка новосформованої кісткової тканини становила 65 % (від 22 до 86 %), а ксеногенного лише 45 % (від 13 до 67 %) [22].

У разі застосування ксеноімплантата, незважаючи на просочення і-PRF, ми виявили утворення переважно сполучної тканини, площа якої збільшувалася від 39,31 % на 21-шу добу до 67,61 % на 90-ту. Такий результат може бути обумовлений запальною реакцією організму на ранніх строках після операції, що призводить до формування сполучної тканини навколо імплантата [26].

Загалом визначено, що в разі використання для пластики дефектів плечової кістки кролів обох видів біоімплантатів (ало- та ксено-) у поєднанні з біологічно активними факторами сироватки крові через 21 добу після операції тривала їхня перебудова. У випадку застосування губчастих алоімплантатів на цей термін спостереження зафіксовано утворення кісткового регенерату та початок процесу його ремоделювання, водночас і продовження перебудови алоімплантата. Це привело до формування пластинчастої кісткової тканини в ділянці дефекту через 90 днів після імплантації. За умов використання губчастих ксеноімплантатів встановлено їхнє заміщення переважно сполучною тканиною, яка на 21-шу добу займала понад третини території дефекту, а на 90-ту — понад половини. Відносна площа новоутвореної кісткової тканини була меншою порівняно зі застосуванням алоімплантатів в 1,8 та 8,2 разу відповідно. Імовірно, утворення спочатку пухкої сполучної тканини, а потім її оформлення у щільну стало перешкодою для перебігу репаративного остеогенезу [28].

Висновки

У результаті морфологічного дослідження визначено, що за умов використання для пластики дефектів плечової кістки кролів губчастих алоімплантатів у поєднанні з біологічно активними факторами сироватки крові процес їхньої перебудови супроводжувався утворенням кісткової тканини, яка повністю заповнювала дефект через 90 днів після операції.

У випадку застосування губчастих ксеноімплантатів із біологічно активними факторами сироватки крові їх заміщувала переважно сполучна тканина, а перебіг репаративного остеогенезу був уповільненим порівняно зі застосуванням алоімплантатів на обох термінах спостереження.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

- Bone substitutes in orthopaedic surgery: from basic science to clinical practice / V. Campana, G. Milano, E. Paganò [et al.] // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. — 2014. — Vol. 25, № 10. — С. 2445–2461. — DOI: 10.1007/s10856-014-5240-2.
- Bone Grafts and Substitutes Market Size, Share & Trends Analysis Report By Material Type (Natural, Synthetic), By Application Type (Spinal Fusion, Craniomaxillofacial, Long Bone), By Region, And Segment Forecasts, 2018–2025. [Online source]. — 2018. — Retrieved from <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/bone-grafts-substitutes-market>.
- Profiles of Ageing 2017. Ukraine/United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division [Electronic resource]. — 2017. — Retrieved from <https://population.un.org/ProfilesOfAgeing2017/index.html>.
- Profiles of Ageing 2017. World/United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division [Online source]. — 2017. — Retrieved from <https://population.un.org/ProfilesOfAgeing2017/index.html>.
- The role stem cells fracture healing and nonunion / C. H. Fayaz, P. V. Giannoudis, M. S. Vrahas [et al.] // *International Orthopaedics (SICOT)*. — 2011. — Vol. 35. — P. 1586–1597. — DOI: 10.1007/s00264-011-1338-z.
- Попсуйшапка А. К. Частота несращения и замедленного сращения отломков при изолированных диафизарных переломах длинных костей конечностей / А. К. Попсуйшапка, О. Е. Ужегова, В. А. Литвишко // *Ортопедия, травматология и протезирование*. — 2013. — № 1. — С. 39–43. — DOI: 10.15674/0030-59872013139-43.
- Литвишко В. О. Закономірності утворення кісткового регенерату після діафізарного перелому за умов функціонального лікування з використанням пружно-стійкого з'єднання відламків : дис. ... д-ра мед. наук; 14.01.21 — *травматологія та ортопедія* / В. О. Литвишко. — Харків, 2019. — 351 с.
- Distal femur allograft prosthetic composite reconstruction for short proximal femur segments following tumor resection / B. S. Moon, N. F. Gilbert, C. P. Cannon [et al.] // *Advances in Orthopaedics*. — 2013. — Vol. 2013. — Article ID 397456. — DOI: 10.1155/2013/397456.
- Вырва О. Е. Аллокомпозитное эндопротезирование при хирургическом лечении пациентов со злокачественными опухолями длинных костей (обзор литературы) / О. Е. Вырва, Я. А. Головина, Р. В. Малык // *Ортопедия, травматология и протезирование*. — 2015. — № 2. — С. 120–125. — DOI: 10.15674/0030-598720152120-125.
- Вибухові переломи грудного та поперекового відділу хребта (частина перша): огляд літератури / В. О. Радченко, К. О. Попсуйшапка, Ю. О. Бабалян, С. О. Тесленко // *Український нейрохірургічний журнал*. — 2017. — № 4. — С. 10–17.
- Hu K. The roles of vascular endothelial growth factor in bone repair and regeneration / K. Hu, B. R. Olsen // *Bone*. — 2016. — Vol. 91. — P. 30–38. — DOI: 10.1016/j.bone.2016.06.013.
- The effects of platelet-derived growth factor-bb on bone marrow stromal cell-mediated vascularized bone regeneration / M. Zhang, W. Yu, K. Niibe [et al.] // *Stem Cells International*. — 2018. — Vol. 2. — P. 1–16. — DOI: 10.1155/2018/3272098.
- Crane J. L. Bone marrow mesenchymal stem cells and TGF- β signaling in bone remodeling / J. L. Crane, X. Cao // *The Journal of Clinical Investigation*. — 2014. — Vol. 124 (2). — P. 466–472. — DOI: 10.1172/jci70050.
- Попсуйшапка К. О. Визначення ролі збагаченого тромбоцитами фібрину в процесі регенерації дефекту тіла хребця (експериментальне дослідження) / К. О. Попсуйшапка, Н. О. Ашукіна, В. О. Радченко // *Ортопедия, травматология и протезирование*. — 2017. — № 3 (608). — С. 32–38. — DOI: 10.15674/0030-59872017332-38.
- Kim J. Effects of growth factors from platelet-rich fibrin on the bone regeneration / J. Kim, Y. Ha, N. H. Kang // *Journal of Craniofacial Surgery*. — 2017. — Vol. 28 (4). — P. 860–865. — DOI: 10.1097/scs.0000000000003396.
- Wang W. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: a review / W. Wang, K. W. Yeung // *Bioactive Materials*. — 2017. — Vol. 2 (4). — P. 224–247. — DOI: 10.1007/978-3-319-73664-8_18.
- Шамардин В. В. Опыт применения а-PRF и i-PRF в повседневной практике врача-стоматолога на хирургическом амбулаторном приеме / В. В. Шамардин // *Главный врач Юга России*. — 2017. — № 55. — С. 27–28.
- Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? / R. J. Miron, M. Fujioka-Kobayashi, M. Hernandez [et al.] // *Clinical oral investigations*. — 2017. — Vol. 21 (8). — P. 2619–2627. — DOI: 10.1002/9781119406792.ch4.
- Effects of an injectable platelet-rich fibrin on osteoblast behavior and bone tissue formation in comparison to platelet-rich plasma / X. Wang, Y. Zhang, J. Choukroun [et al.] // *Platelets*. — 2018. — Vol. 29, № 1. — P. 48–55. — DOI: 10.1080/09537104.2017.1293807.
- Behavior of gingival fibroblasts on titanium implant surfaces in combination with either injectable-PRF or PRP / X. Wang, Y. Zhang, J. Choukroun [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2017. — Vol. 18 (2). — P. 331–346. — DOI: 10.3390/ijms18020331.
- Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft / C. F. Mourao, H. Valiense, E. R. Melo [et al.] // *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. — 2015. — Vol. 42 (6). — P. 421–423. — DOI: 10.1590/0100-69912015006013.
- Histological comparison of an allograft, a xenograft and alloplastic graft as bone substitute materials / C. E. Nappé, A. B. Rezuc, A. Montecinos [et al.] // *Journal of Osseointegration*. — 2016. — Vol. 8 (2). — P. 20–26. — DOI: 10.1002/jbm.a.31056.
- Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Страсбург, 18 березня 1986 року: офіційний переклад [Електронний ресурс] / Верховна Рада України. — Офіц. веб-сайт. — (Міжнародний документ Ради Європи). — Режим доступу до документа: http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994_137.
- Закон України № 3447-IV від 21.02.2006 «Про захист

- тварин від жорстокого поводження» (Стаття 26).
25. Саркисов Д. С. Микроскопическая техника / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перов. — М. : Медицина, 1996. — 542 с.
26. Poitout D. G. Biomechanics and biomaterials in orthopedics / D. G. Poitout, R. Kotz. — 2nd ed. — London : Springer-Verlag, 2016. — 547 p. — DOI: 10.1007/978-1-84882-664-9.
27. Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management / G. Fernandez de Grado, L. Keller, Y. Idoux-Gillet [et al.] // Journal of Tissue Engineering. — 2018. — Vol. 9. — P. 1–18. — DOI: 10.1177/2041731418776819.
28. Biological and molecular profile of fracture nonunion tissue: current insights / M. Panteli, I. Pountos, E. Jones, P. V. Giannoudis // Journal of cellular and molecular medicine. — 2015. — Vol. 19 (4). — P. 685–713. — DOI: 10.1111/jcmm.12532.

Стаття надійшла до редакції 08.04.2019

BONE REGENERATION DURING USE OF ALLO- AND XENOGRAFTS IN COMBINATION WITH BIOACTIVE BLOOD SERUM FACTORS

M. O. Korzh, P. M. Vorontsov, N. O. Ashukina, V. Ye. Maltseva, O. A. Nikolchenko, V. S. Gusak

Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv

- ✉ Mykola Korzh, MD, Prof. in Traumatology and Orthopaedics: mykola.korzh47@gmail.com
- ✉ Petro Vorontsov, PhD in Traumatology and Orthopaedics: vorontsov64@ukr.net
- ✉ Nataliya Ashukina, PhD in Biol. Sci.: natalya.ashukina@gmail.com
- ✉ Valentyna Maltseva, PhD in Biol. Sci.: anemona111@gmail.com
- ✉ Olga Nikolchenko, PhD in Biol. Sci.: o_nikolchenko@ukr.net
- ✉ Valerija Gusak: darts1343@ukr.net