

## ОБЗОРЫ И РЕЦЕНЗИИ

УДК 611.711-089.881-092.9:599](048.8)

**Моделирование спондилодеза у животных (обзор литературы)****В. А. Радченко, А. А. Левшин, Н. В. Дедух, Л. М. Бенгус**

ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М. И. Ситенко НАМН Украины», Харьков

*A review based on an analysis of scientific literature and includes sections: «Animals as an experimental model for spinal fusion», «Spinal fusion with using bone grafts», «Formation of spinal fusion taking in consideration of biological processes», «Experimental assessment of different types of spinal fusion after using rigid stabilization», «Dynamic fixation» and «New generation of spinal cages based on bioabsorbing polymers». It is shown that among small animals mice with similar to human been metabolic rate may be used for spinal fusion on the lumbar spine. Reconstitution of anterior and posterior spinal fusion is possible not only in the lumbar spine but in the tail one in small animals. Impact of rigid fixation on functional spinal units they study on rabbits and sheep. For testing of spinal implants that they use in humans the most suitable for the anatomical parameters of the vertebral bodies is calf. Prediction of fusion results based on biological processes including molecular mechanisms involved in the formation of bone healing. The role of growth factors in the formation of fusion was assessed. Analyzing rigid and dynamic stabilization one should consider the state of the adjacent functional spinal units. Attention of many researchers focused on dynamic stabilization of the spine which provides the possibility of physiological mobility. It increasingly studied experimentally including on large animals. Application of bioabsorbable materials (polilaktyde and polyglycolide) for interbody fusion is a promising trend that requires in-depth study. Models of fusion reproducing on animals maximally simple and reliable allow to study implants with different properties for assessment of the feasibility of their using for spinal fusion in humans. Key words: spinal fusion, modeling, animals.*

*Огляд побудований на аналізі наукової літератури і містить розділи: «Тварини як експериментальна модель спондилодезу», «Спондилодез із застосуванням кісткових трансплантатів», «Формування спондилодезу з огляду на біологічні процеси», «Експериментальне оцінювання різних видів спондилодезу після використання ригідної стабілізації», «Динамічна фіксація» і «Нове покоління спінальних кейджів на основі полімерів, що біорезорбуються». Показано, що серед дрібних тварин миші з подібними до людини темпами метаболізму можуть бути використані для проведення спондилодезу в поперековому відділі хребта. Відтворення переднього і заднього спондилодезу можливо не тільки в поперековому, а й у хвостовому відділі хребта дрібних тварин. Вплив ригідної фіксації на хребтовий руховий сегмент вивчають на кролях та вівцях. Для тестування спінальних імплантатів, які застосовують у людини, найпридатнішим за анатомічними параметрами тіл хребців є теля. Прогнозування результатів спондилодезу ґрунтується на біологічних процесах, зокрема молекулярних механізмах, що беруть участь у формуванні кісткового зрощення. Оцінено роль факторів росту в формуванні спондилодезу. Аналізуючи ригідну та динамічну стабілізацію, необхідно враховувати стан суміжних хребтових рухових сегментів. На динамічній стабілізації хребта, яка забезпечує можливість його фізіологічної рухомості, зосереджено увагу багатьох дослідників. Її все частіше вивчають в експериментах, у тому числі й на великих тваринах. Застосування біорезорбованих матеріалів (полілактидів та полігліколідів) для міжтілового спондилодезу є перспективним напрямком, який потребує поглибленого вивчення. Моделі спондилодезу, які відтворюються на тваринах максимально просто і надійно, дають змогу вивчати імплантати з різними властивостями для оцінювання доцільності їх використання під час виконання спондилодезу в людини. Ключові слова: спондилодез, моделювання, тварини.*

**Ключевые слова:** спондилодез, моделирование, животные**Введение**

Использование животных для моделирования спондилодеза — важная составляющая пре-клинических исследований, дающая возможность тестировать новые биоматериалы, фиксирующие устройства

и расширить представления о механизмах структурно-функциональных изменений позвоночного двигательного сегмента в этих условиях [1–4].

*Цель:* на основе анализа научной литературы раскрыть особенности использования различных

фиксирующих приспособлений для спондилодеза у животных.

*Моделирование спондилодеза* проводят как на мелких, так и на крупных животных. Идеальной моделью у животных может быть та, в которой достигается стабильность спондилодеза. Кроме того, модель должна соответствовать целям эксперимента, давать возможность исследователю включить в наблюдение многочисленные объекты (животных) с относительно коротким периодом жизни и позволять экстраполировать полученные результаты на человека [5, 6]. Модели, воспроизводимые на мышах, соответствуют всем вышеуказанным требованиям. Более дорогостоящими моделями для проведения спондилодеза с использованием ригидных и динамических конструкций являются крупные животные — собаки, овцы, телята и обезьяны.

Моделирование спондилодеза на мышах имеет преимущества над такими объектами исследования, как крысы, кролики или свиньи, т. к. имеется возможность манипулирования геномом с целью получения врожденных гомогенных генетических признаков [7, 8]. Однако небольшие размеры животного требуют хорошего знания анатомии и использования особого хирургического подхода при выполнении спондилодеза.

При помощи бинокулярного стереоскопического операционного микроскопа и микрохирургического инструментария модель спондилодеза (заднебоковой межпоперечный спондилодез) была воспроизведена у мышей на поясничном отделе позвоночника с использованием аутотрансплантата, полученного из гребня подвздошной кости [7]. Разрез кожи проводили на 15 мм латеральнее средней линии спины в области остистых отростков тел позвонков L<sub>IV</sub>–L<sub>VI</sub>. Спондилодез был достигнут через 4 недели после операции. Эта модель, как считают авторы, легко воспроизводима, недорогая и доступная.

Оценить пригодность имплантатов возможно в условиях моделирования спондилодеза в хвостовом отделе позвоночника мышей и крыс. Такой подход был использован S. E. Gould и соавт. [9] для создания спондилодеза с применением костного трансплантата между поперечными отростками первого и второго хвостовых позвонков мышей. Однако, по мнению R. D. Rao и соавт. [10], такой метод не полностью соответствует заднебоковому поясничному спондилодезу у человека, т. к. поперечные отростки крестца короткие. Мышцы, расположенные в этой области, также отличаются от поясничных паравертебральных мышц — они короче и заканчиваются на смежном теле позвонка.

В следующей модели доступ к позвоночнику крыс осуществляли с дорсальной поверхности хвоста [11]. Формировали ложе для имплантата и устанавливали его между третьим и четвертым хвостовыми позвонками с последующей их стабилизацией двумя фиксаторами, которые располагали перекрестно через центры тел указанных позвонков под углом 40°–50° к фронтальной оси, проходящей через центр тела позвонка. Разработанный авторами способ обеспечивает выполнение как переднего, так и заднего спондилодеза, является технически простым и обеспечивает относительно высокую надежность эксперимента. Кроме того, моделирование спондилодеза в хвостовом отделе позвоночника позволяет исключить возможность повреждения анатомических органов и структур, являющихся источниками кровоснабжения области имплантации, а также зоны фиксации и хирургического доступа.

Для экспериментального моделирования межтелового инструментального спондилодеза в поясничном и хвостовом отделах позвоночника крыс тотально удаляли межпозвонковые диски, а смежные тела позвонков фиксировали металлической пластиной [12]. Однако оптимистических результатов после выполнения переднего спондилодеза на поясничном отделе позвоночника авторы не получили из-за высокой летальности оперированных животных. Благоприятный результат зафиксировали при проведении у крыс межтелового спондилодеза в области хвостового отдела позвоночника: достигнута стабильность фиксации позвоночника на протяжении 4 недель после хирургического вмешательства. Однако при гистологическом исследовании области спондилодеза авторами было выявлено, что достичь костного сращения тел позвонков не удалось [13].

Установлена вариабельность периода времени, необходимого для достижения спондилодеза у животных. Так, крысам и кроликам, требуется 4–6 недель для достижения рентгенологически подтвержденного спондилодеза [14, 15]. Более длительное время необходимо для крупных животных, таких как собаки и овцы [16, 17]. У приматов для формирования консолидированной области спондилодеза необходимо несколько месяцев [18].

*Спондилодез при использовании костных трансплантатов.* Золотым стандартом для выполнения спондилодеза на протяжении многих лет являлось использование кортикально-губчатых ауто-аллотрансплантатов [19]. Несмотря на достаточно высокую эффективность таких операций, имелся ряд существенных недостатков: травматичность в связи с необходимостью взятия аутотрансплантата,

опасность нагноения или рассасывания аллокости, ее перелом и смещение [20]. Однако и по сей день костные трансплантаты используют для спондилодеза. Именно в условиях их применения была детально изучена *биология спондилодеза*.

В результате гистологических и молекулярных исследований установлено, что восстановительный процесс в области спондилодеза протекает по-разному в зависимости от объема, свойств имплантируемого биоматериала и области его расположения. Наряду с этим имеется определенная общность в течение восстановительного процесса после спондилодеза. Выявлено, что наиболее активно регенерация протекает в краевых отделах межтелового промежутка и замедленно в центральных областях расположения трансплантата. Одной из причин этого может быть различный уровень экспрессии и-РНК, кодирующих биосинтез белков, который происходит в разных зонах спондилодеза [1]. Так, пик экспрессии и-РНК, кодирующей остеокальцин, в центральной зоне спондилодеза наблюдается на 1–2 недели позже, чем в краевых областях. Также периферические и центральные зоны регенерата различаются по экспрессии и-РНК, кодирующих костные морфогенетические белки (КМБ), которые играют ключевую роль в регенерации кости. В периферических зонах пик экспрессии КМБ-2 приходится на период от 3 до 4 недель, а в целом повышение биосинтеза КМБ-2 отмечено в течение 2–6 недель. Была изучена экспрессия генов КМБ-6 в краевых и центральных отделах зоны спондилодеза. Выявлено, что в краевых отделах трансплантата первый пик повышения КМБ-6 приходился на 2-й день, а второй пик отмечен через 5 недель после трансплантации, в то время как в центральной области пик КМБ-6 обнаружен только на 2-й день, а на более поздние сроки регенерации присутствия КМБ-6 в этой области не зафиксировано. Доказано, что низкий уровень КМБ-6 в центральной области спондилодеза коррелирует с нарушением стабильности фиксирующего устройства [21].

Были проведены исследования зоны спондилодеза в условиях использования имплантатов из корундовой керамики [20, 22]. Выявлено, что этот материал биологически инертен, т. е. он сохраняет свои физико-химические свойства в течение длительного периода пребывания в биологических тканях [23]. В целом, применение корундовых керамических имплантатов можно сравнить со своеобразной революцией в ортопедической вертебологии [20]. В условиях введения плотных образцов материала в межтеловый промежуток формируется прочный

контакт между костной тканью и имплантатом, а при использовании пористого корунда в поры прорастают сосуды, что сопровождается остеогенезом.

В результате экспериментальных исследований на овцах [24] были обнаружены отличительные особенности формирования спондилодеза при использовании титановых кейджей. Выявлено образование фронта костной ткани, растущей в кейдж с краевых отделов, а также фиброзной ткани на наружной поверхности имплантата.

Экспериментальную оценку различных видов спондилодеза после использования ригидной (жесткой) стабилизации проводили, изучая состояние смежных позвоночных сегментов животных. Исследования влияния жесткой стабилизации на позвоночные двигательные сегменты в значительной мере затрагивают биомеханические аспекты проблемы как одну из причин формирования в них дегенеративных изменений [25–29]. Этиопатогенетические факторы заболеваний смежных сегментов связывают с увеличением напряжения в прилежащих межпозвонковых дисках, хрящевых замыкательных пластинках и дугоотростчатых суставах [30–32]. Жесткая фиксация с применением различных металлических систем приводит к увеличению биомеханической нагрузки в смежных сегментах, их гипермобильности и развитию дегенеративных изменений [33].

При сравнении результатов спондилодеза у собак на уровне  $L_V-L_{VI}$  с костными трансплантатами или без них с применением инструментации в телах позвонков обнаружены остеопоротические изменения, степень выраженности которых зависела от жесткости фиксации [34].

Следует отметить недостаточность экспериментальных данных по структурной организации тканей смежных сегментов после спондилодеза. Морфологическое исследование структурной организации компонентов смежных позвоночных сегментов кроликов в условиях введения в межтеловый промежуток  $L_{III}-L_{IV}$  пористых титановых и керамических имплантатов показало, что через 3 мес. после имплантации во всех компонентах смежных сегментов (межпозвонковый диск, костная ткань тел позвонков, хрящевые апофизы, дугоотростчатые суставы) развиваются дистрофические и деструктивные изменения [35]. Выраженность нарушений зависит от вида имплантационного материала, уровня смежного позвоночного сегмента и его структурного компонента.

В эксперименте на овцах моделировали дегенерацию диска в поясничном отделе позвоночника, для чего искусственно (с помощью скальпеля) вос-

производили трещины в наружном отделе фиброзного кольца [36]. Для исследования потенциальной роли ригидной стабилизации поврежденные сегменты фиксировали пластиной. Через 6 мес. в группе со стабилизацией отметили выраженную дегенерацию межпозвонкового диска, указывающую на то, что ригидная стабилизация не предотвращает такие изменения.

Дегенеративные изменения смежных сегментов и нарушение метаболизма протеогликанов в межпозвонковом диске были отмечены при выполнении заднего спондилодеза на поясничном отделе позвоночника собак [37, 38]. Однако F. Unglaub [39] не обнаружил каких-либо рентгенологических и морфологических нарушений в структуре смежных межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника кроликов через 28 суток после установки аппарата внешней фиксации. При этом зафиксированы выраженные дегенеративные изменения структуры нагружаемого диска.

Как известно, прогрессирование дегенерации межпозвонкового диска является результатом нарушения условий его механической нагрузки. При увеличении компрессии диска механические требования к скелетным тканям значительно возрастают. Ткани диска реагируют на увеличение компрессии адаптивной или компенсаторной перестройкой. Обусловленная нагрузкой перестройка пропорциональна величине и продолжительности механического влияния [40]. В зависимости от длительности и нагрузки это может привести к дегенерации межпозвонкового диска.

В эксперименте на кроликах исследовали плотность и распределение нервных окончаний поясничных дугоотростчатых суставов после выполнения переднего спондилодеза на уровне  $L_V-L_{VI}$  тел позвонков у кроликов [41]. Сегмент фиксировали пластиной и винтами. Для гистологических исследований извлекали суставные капсулы билатеральных дугоотростчатых суставов на уровнях  $L_{IV}-L_V$ ,  $L_V-L_{VI}$  и  $L_{VI}-L_{VII}$  тел позвонков. Микроскопически на срезах подсчитывали количество нервных окончаний на единицу площади. Результаты показали, что применение переднего спондилодеза у кроликов вызывает редукцию количества механорецепторов в капсуле дугоотростчатых суставов в ответ на снижение механической стимуляции. Более того, в вышерасположенных смежных дугоотростчатых суставах отмечено разрастание свободных нервных окончаний, что в свою очередь способствует стимуляции ноцицепторов (болевых рецепторов).

Наряду с нарушениями в тканях позвоночного сегмента изменения могут проявляться и в паравер-

тебральных мышцах. Y. Hu и соавт. [42] установили, что через 6 мес. после выполнения двухуровневого заднего артродеза с инструментацией у кроликов развивается выраженная атрофия смежных с оперированным сегментом паравертебральных мышц.

Сравнительный анализ состояния позвоночника собак и кроликов был выполнен после воспроизведения заднелатерального спондилодеза с использованием метилметакрилатов. При исследовании позвоночника на сгибание оказалось, что по биомеханическим показателям позвоночник собак был жестче, чем у кроликов [43], что необходимо учитывать при использовании этих моделей для изучения спондилодеза.

Многие авторы указывали на важную роль distraction при стабилизации позвоночника [44–46]. В эксперименте на поясничном отделе позвоночника теленка с моделированным спинальным стенозом было отмечено снижение внутридискового давления в области студенистого ядра, заднего отдела фиброзного кольца, особенно в состоянии экстензии, после имплантации между остистыми отростками спейсера из полиметилметакрилата [44].

A. H. Hsieh и соавт. [45], растягивая хвостовой отдел позвоночника мышцы после действия чрезмерной нагрузки, обнаружили снижение деградации макромолекул матрикса, показав таким образом, что distraction может способствовать сохранности пластинчатой структуры фиброзного кольца. Однако в этом отношении остаются невыясненными вопросы, как долго и какой интенсивности distraction может выдерживать диск, а также есть ли положительный эффект distraction после длительной компрессии.

В эксперименте на кроликах было установлено, что distraction диска после предварительной его компрессии приводит к значительному повышению интенсивности МРТ-сигнала в области студенистого ядра [47]. При этом в диске также было отмечено повышение экспрессии генов коллагена I и II типов, декорина и бигликана, что свидетельствует, по мнению авторов, о влиянии distraction на возможность регенерации диска на клеточном уровне.

Воздействие динамической distraction на модели дегенерации межпозвонкового диска, воспроизведенной путем осевой компрессии, представлено в двух взаимосвязанных исследованиях на кроликах в 2002 и 2005 г. [40, 48]. Межпозвонковые диски поясничного отдела позвоночника 12 кроликов в течение 28 дней подвергали компрессии, используя внешние фиксирующие устройства [40]. При гистологическом исследовании в межпозвонковых дисках имела место дезорганизация структуры

фиброзного кольца и хрящевой замыкательной пластинки. Затем предварительно компрессированные межпозвонковые диски подвергали динамической дистракции [48]. Авторы полагали, что поскольку межпозвонковый диск не способен к регенерации, внешние устройства могут создать условия для его биологической регенерации. Было установлено, что динамическая дистракция способствовала повышению высоты межпозвонкового диска по сравнению с образцами после нагружения, но без дистракции. Динамическая дистракция приводила к реорганизации пластинчатой структуры фиброзного кольца, повышению плотности фибробластоподобных и снижению количества погибших клеток [48].

В настоящее время все более выигрышной и популярной становится стабилизация поясничного отдела позвоночника без применения спондилодеза. Такие системы призваны поддерживать или восстанавливать межсегментарную подвижность до уровня, свойственного интактному позвоночнику, и не оказывать отрицательного влияния на смежные с областью стабилизации сегменты. Представлены немногочисленные экспериментальные работы, посвященные изучению влияния динамической стабилизации на позвоночник в условиях дегенерации межпозвонкового диска, однако недостаточно данных о биомеханических свойствах и морфологических особенностях организации диска при данном способе стабилизации.

Для того, чтобы выяснить влияние динамической стабилизации на дегенеративный межпозвонковый диск у человека, необходимы исследования на крупных животных. С этой целью в эксперименте на овцах была разработана модель дегенерации диска путем нуклеотомии [46]. Затем проводили стабилизацию заднего опорного комплекса позвоночника с использованием винтов в области основания дужек (ножки позвонка). Через 3 мес. динамической стабилизации у животных с помощью рентгенологических и гистологических методов исследования обнаружили признаки дегенеративных изменений межпозвонкового диска и в группе с применением данного вида фиксации и без нее. Главное отличие между этими группами животных заключалось в том, что у овец с динамической стабилизацией позвоночника формировалось меньше остеофитов, что, по мнению авторов, обусловлено ограниченной подвижностью при мягкой стабилизации сегментов, приводящей в них к слабовыраженным дегенеративным изменениям [46].

Влияние ригидной и динамической педикулярной винтовой фиксации на поясничный отдел

позвоночника крупных животных и человека было изучено в результате сравнительного биомеханического исследования [49]. Целью работы было выяснить, действительно ли образцы позвоночника таких видов животных, как теленок, свинья и овца, могут быть использованы в качестве тестирования конструкций внутренних фиксаторов и межкостистых имплантатов, предназначенных для человека. Внутренние фиксаторы вводили между  $L_1-L_{II}$  телами позвонков всех трех видов животных, при этом в позвоночник теленка имплантат помещался наиболее легко. У свиней особенность строения дугоотростчатых суставов не позволяла оптимально расположить винты и стержни фиксатора, в то время как у овец проблема заключалась в малом диаметре ножки дуги и недостаточном размере тела позвонка. С анатомической точки зрения, по мнению авторов, наиболее предпочтительной моделью для этих целей является теленок. Данные, полученные при исследовании имплантатов в сегменте  $L_1-L_{II}$ , как считают авторы, также можно экстраполировать и на сегменты  $L_{II}-L_{III}$ ,  $L_{III}-L_{IV}$  и  $L_{IV}-L_V$ .

Различия между этими тремя видами животных и человеком были сходными как в случае ригидной, так и динамической фиксации. Это может быть обусловлено степенью флексии, которая возможна при использовании имплантата. Чем меньше флексия, тем большая нагрузка приходится на имплантат. При этом менее важную роль играют анатомические и функциональные характеристики сегмента. В целом, животные данных видов более пригодны для оценки первичного стабилизирующего эффекта ригидных имплантатов для спондилодеза, чем для определения степени подвижности динамических имплантатов.

Динамические имплантаты Soflex, относящиеся к группе межкостистых, были помещены в поясничный отдел позвоночника человека и теленка на уровне сегментов  $L_{II}-L_{III}$  и  $L_{IV}-L_V$  [49]. Имплантация Soflex вызывала увеличение степени подвижности сегмента у человека и теленка. При этом количественно показатель различался у представителей этих видов. Авторы полагают, что данная система стабилизации позвоночника может быть тестирована на модели позвоночника теленка с экстраполяцией данных на человека с учетом различия количественных характеристик.

Для исследования эффекта транспедикулярной фиксации винтами альтернативным вариантом являются свиньи, имеющие сходные анатомические параметры позвоночника, тогда как овцы по своим параметрам не подходят для тестирования имплантатов, используемых у человека [49]. В целом же,

только в случае, когда размеры имплантата будут адаптированы к анатомическим размерам позвоночника соответствующего вида модельного животного, возможна их успешная имплантация.

При сегментарной нестабильности, которая может возникнуть на фоне дегенерации диска, нарушается структура дугоотростчатых суставов, что проявляется уменьшением ширины суставной щели, деформацией фасеток и формированием гипертрофированных остеофитов. В свою очередь, дестабилизация и развивающаяся патологическая подвижность способствуют дегенерации диска, вызывая боль и неврологический дефицит. В связи с этим, необходимо развивать эффективные методические подходы для предупреждения дегенерации диска в постимплантационном периоде.

Сравнительно новым способом хирургического лечения при хронической дегенерации диска является динамическая нейтрализация одного или нескольких позвоночных сегментов — Dynesys [46]. Концепция динамической стабилизации включает сохранение функции позвоночных двигательных сегментов при устранении в них нефизиологической подвижности. Эта система позволяет достичь стабилизации с контролируемым диапазоном движений посредством динамической нейтрализации (поглощения) нефизиологических нагрузок при компрессии и флексии-экстензии, а также способствует устранению патологической подвижности позвоночного двигательного сегмента. С помощью системы динамической нейтрализации проводят репозицию позвоночных сегментов в положение, близкое к анатомическому, что позволяет достичь репарации в области дегенерации. Устройства динамической стабилизации не вызывают существенных структурных нарушений позвоночного двигательного сегмента и в дальнейшем могут быть извлечены.

В. W. Cunningham и соавт. [50] в эксперименте на 14 приматах (бабуинах) разработали модель для доклинической оценки системы задней стабилизации Dynesys, выполненной на двух поясничных уровнях. Биомеханические исследования показали, что после удаления устройств через 6 и 12 мес. диапазон флексии-экстензии позвоночника в зоне инструментации не отличался от исходного. Кроме того, на оба срока исследования в суставном хряще дугоотростчатых суставов на оперированном и смежном уровнях патологические нарушения не были выявлены. Через 6 мес. после операции признаков рентген-прозрачности на границе «кость – металл» не обнаружено. Однако через 12 мес. после операции в 25 % случаев имело место расшатывание винтов.

Совершенно новым, активно развивающимся подходом в хирургии позвоночника является использование нового поколения спинальных кейджей на основе биорезорбируемых полимеров [24, 51–53]. Однако в решении этой проблемы есть много вопросов, в частности: выбор полимера по физическим и химическим свойствам, скорость его рассасывания и механические качества, особенности перестройки в межтеловом промежутке, безопасность частиц, которые образуются в процессе резорбции биоматериала и др. [54]. В связи с этим именно экспериментальные животные являются необходимым звеном для изучения рассасывающихся спинальных кейджей. Внимание исследователей обращено к полилактидам и полигликолидам, т. к. продукты распада этих материалов являются естественными метаболитами клеток.

Исследование межтелового спондиллодеза ( $L_{III}-L_{IV}$ ) с использованием кейджей из поли-L-лактида со-DL-лактида было проведено на овцах [3]. Через 3–6 мес. отмечена хорошая биосовместимость материала. На фоне резорбции кейджа (до 50 % через 6 мес.) выявлено энхондральное формирование кости. Однако авторы отметили растрескивание и деформацию кейджей и пришли к заключению о необходимости дополнительной стабилизации позвоночных двигательных сегментов.

Позитивные результаты были получены после имплантации овцам спинальных кейджей, состоящих из 70 % L-лактида и 30 % D/L-лактида [55]. Через 6 мес. между телами шейных позвонков рентгенологически и биомеханически зафиксировано формирование спондиллодеза. Через 36 мес. обнаружено формирование плотного спондиллодеза с частичным рассасыванием имплантата. Использование полилактидов для межтелового спондиллодеза в шейном отделе позвоночника, по данным различных авторов, безопасно и эффективно [55, 56].

Таким образом, для успешного прогнозирования результатов спинального спондиллодеза необходимо знать его биологию, т. е. особенности формирования костного сращения с учетом вида используемого материала, конфигурации, структуры поверхности и специфики взаимодействия с окружающими тканями.

Для преклинических исследований используют различные виды животных. Существует множество мнений о предпочтительном виде животного для моделирования спинального спондиллодеза, например, мышей используют из-за сходных с человеком темпов метаболизма. Воспроизведение спондиллодеза возможно и на хвостовом отделе позвоночника крыс, что дает возможность проведения

как переднего, так и заднего спондилодеза. Влияние ригидной фиксации на позвоночный двигательный сегмент изучают на кроликах и овцах. Для тестирования спинальных имплантатов, используемых для человека, наиболее подходящим по анатомическим параметрам тел позвонков является теленок.

Динамическая стабилизация позвоночника, обеспечивающая возможность его физиологической подвижности, находится в центре внимания исследователей и все шире изучается на экспериментальных моделях, включая крупных животных, в том числе и приматов. Применение биорезорбируемых материалов (полилактидов и полигликолидов) для межтелового спондилодеза является весьма перспективным.

Модели спондилодеза, воспроизводимые на животных, в условиях максимальной простоты и надежности эксперимента дают возможность проверки имплантатов с различными свойствами для оценки целесообразности их использования при проведении спондилодеза у человека.

### Список литературы

1. Boden S. D. Overview of the biology of the lumbar spine fusion and principles for selecting a bone graft substitute / S. D. Boden // *Spine*. — 2002. — Vol. 27. — P. 26–31.
2. Primary spinal segment stability with a stand alone cage: in vitro evaluation of successful goat model / M. R. Krijnen, D. Mensch, J. H. van Dieen [et al.] // *Acta Orthop*. — 2006. — Vol. 77. — P. 454–461.
3. Radiographical, histological and chemical evaluation of bioresorbable 70/30 poly (L-D, L-lactide) interbody fusion cages in goat model / M. R. Krijnen, M. G. Mullender, T. H. Smith [et al.] // *Spine*. — 2006. — Vol. 31. — P. 1559–1567.
4. Мінеральна щільність кісткової тканини тіл хребців після спондилодезу (огляд літератури) / В. О. Радченко, С. Б. Костерін, Н. В. Дедух, Н. О. Ашукина // *Ортопедия, травматология и протезирование*. — 2011. — № 4. — С. 100–104, doi: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720114100-104>.
5. Schimandle J. H. Spine update. The use of animal models to study spinal fusion / J. H. Schimandle, S. D. Boden // *Spine*. — 1994. — Vol. 19. — P. 1998–2006.
6. Rao R. D. Posterolateral intertransverse lumbar fusion in a mouse model: surgical anatomy and operative technique / R. D. Rao, V. B. Bagaria, B. C. Cooley // *Spine J*. — 2007. — Vol. 7. — P. 61–67.
7. Alexanian A. R. Quiescent neural cells regain multipotent stem cell characteristics influenced by adult neural stem cells in coculture / A. R. Alexanian, S. N. Kurpad // *Exp. Neurol*. — 2005. — Vol. 191. — P. 193–197.
8. Voncken J. W. Genetic modification of the mouse. General technology; pronuclear and blastocyst injection / J. W. Voncken // *Methods Mol. Biol*. — 2011. — Vol. 693. — P. 11–36, doi: [10.1007/978-1-60761-974-1\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-60761-974-1_2).
9. Cellular contribution of bone graft to fusion / S. E. Gould, J. M. Rhee, B. K.-B. Tay [et al.] // *J. Orthop. Res*. — 2000. — Vol. 18. — P. 920–927.
10. Shinohara H. S. The musculature of the mouse-tail is characterized by metameric arrangements of bicipital muscles / H. S. Shinohara // *Okajimas Folia Anat. Jpn*. — 1999. — Vol. 76. — P. 157–169.
11. Пат. 2212060 Российская Федерация, МПК G09B23/28. Способ моделирования спондилодеза / Ульрих Э. В., Савельев В. И., Губин А. В.; заявитель и патентообладатель Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. — № 0011126977/14; заявл. 28.09.2001; опубл. 10.09.2003.
12. Петренко Д. Е. Обоснование экспериментальной модели межтелового спондилодеза у крыс / Д. Е. Петренко, Г. В. Иванов, А. А. Мезенцев // *Вісник ХНУ ім. В. Н. Каразіна*. — 2012. — № 998. — С. 5–9.
13. Морфологические особенности тканей в зоне межтелового спондилодеза при экспериментальном моделировании у крыс / Д. Е. Петренко, Н. А. Ашукина, Г. В. Иванов, А. А. Мезенцев // *Ортопедия, травматология и протезирование*. — 2012. — № 4. — P. 45–49, doi: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872012445-49>
14. Boden S. D. An experimental lumbar intertransverse process spinal fusion model: radiographic, histologic, and biomechanical healing characteristics / S. D. Boden, S. J. Hutton, W. C. Hutton // *Spine*. — 1995. — Vol. 20. — P. 412–420.
15. Combined bone morphogenetic protein-2 and -7 gene transfer enhances osteoblastic differentiation and spine fusion in a rodent model / W. Zhu, B. A. Rawlins, O. Boachie-Adjei [et al.] // *J. Bone Mineral. Res*. — 2004. — Vol. 19. — P. 2021–2032.
16. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thoracotomy for anterior thoracic spinal fusion: a comparative radiographic, biomechanical, and histologic analysis in a sheep model / B. W. Cunningham, Y. Kotani, P. S. McNulty [et al.] // *Spine*. — 1998. — Vol. 23. — P. 1333–1340.
17. In vivo evaluation of recombinant human osteogenic protein (rhOP-1) implants as a bone graft substitute for spinal fusions / S. D. Cook, J. E. Dalton, E. H. Tan [et al.] // *Spine*. — 1994. — Vol. 19. — P. 1655–1663.
18. Posterolateral lumbar intertransverse process spine arthrodesis with recombinant human bone morphogenetic protein 2/hydroxyapatite-tricalcium phosphate after laminectomy in the nonhuman primate / S. D. Boden, G. J. Martin, M. A. Morone [et al.] // *Spine*. — 1999. — Vol. 24. — P. 1179–1185.
19. Хвисьюк Н. И. Нестабильность поясничного отдела позвоночника: дис. д-ра мед. наук / Н. И. Хвисьюк. — Харьков, 1977. — 472 с.
20. Керамопластика в ортопедии и травматологии / [Корж А. А., Грунтовский Г. Х., Корж Н. А., Михайли В. Т.]. — Львов: Світ, 1992. — С. 112.
21. Update on bone morphogenetic proteins and their application in spine surgery / D. Samartzis, N. Khanna, F. H. Shen, H. S. An // *J. Am. Coll. Surg*. — 2005. — Vol. 200. — P. 236–248.
22. Корундовая керамика — пластический материал для кости / Г. Х. Грунтовский, Н. В. Дедух, С. В. Малышкина, В. А. Колесниченко // *Ортопедия, травматология и протезирование*. — 1998. — № 3. — P. 22–25.
23. Керамопластика дефектов костей и суставов (экспериментальная апробация и клинические аспекты) / А. А. Корж, Н. В. Дедух, С. Д. Шевченко [и др.] // *Ортопедия, травматология и протезирование*. — 1995. — № 1. — С. 4–10.
24. The effect of cage stiffness on the rate of lumbar interbody fusion. An in vivo model using poly(L-lactid acid) and titanium cages / M. van Dijk, T. H. Smit, S. Sugihara [et al.] // *Spine*. — 2002. — Vol. 27. — P. 682–688.
25. Lotz J. C. Animal models of intervertebral disc degeneration: lessons learned / J. C. Lotz // *Spine*. — 2004. — Vol. 29. — P. 2742–2750.
26. Biomechanical effect of anterior cervical spine fusion on adjacent segments / D. J. Maiman, S. Kumaresan, N. Yogananda [et al.] // *Biomed. Mater. Eng*. — 1999. — Vol. 9, № 1. — P. 27–38.
27. Does anterior plating of the cervical spine predispose to adjacent segment changes? / R. D. Rao, M. Wang, L. M. McGrady [et al.] // *Spine*. — 2005. — Vol. 30, № 24. — P. 2788–2792.

28. Sarver J. J. Mechanical differences between lumbar and tail discs in the mouse / J. J. Sarver, D. M. Elliott // *J. Orthop. Res.* — 2005. — Vol. 23. — P. 150–155.
29. ISSLS prize winner: a novel approach to determine trunk muscle forces during flexion and extension: a comparison of data from an in vitro experiment and in vivo measurements / H. J. Wilke, A. Rohlmann, S. Neller [et al.] // *Spine.* — 2003. — Vol. 28. — P. 2585–2593.
30. Comparison of in vivo and in vitro adjacent segment motion after lumbar fusion / M. B. Dekutoski, M. J. Schendel, J. W. Ogilvie [et al.] // *Spine.* — 1994. — Vol. 15 (19). — P. 1745–1751.
31. Adjacent segment degeneration after lumbar spinal posterolateral fusion with instrumentation in elderly patients / W. Y. Chou, C. J. Hsu, W. N. Chang, C. Wong // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* — 2002. — Vol. 122 (1). — P. 39–43.
32. Радченко В. О. Дегенеративні захворювання суміжних (до оперованого) сегментів хребта / В. О. Радченко, В. І. Федак // *Український морфологічний альманах.* — 2010. — Т. 8, № 2. — С. 172–175.
33. The effect on the lumbocarcinal spine of long spinal fusion for idiopathic scoliosis. A minimum 10-year follow up / K. D. Luk, F. B. Lee, J. C. Leong, L. C. Hsu // *Spine.* — 1987. — Vol. 12. — P. 996–1000.
34. The effect of spinal implant rigidity on vertebral bone density. A canine model / P. C. McAfee, I. D. Farey, C. E. Sutterlin [et al.] // *Spine.* — 1991. — Vol. 16. — P. S190–S197.
35. Дегенеративні зміни суміжних сегментів після стабілізуючих операцій на хребті (огляд літератури) / В. О. Радченко, В. І. Федак, Н. В. Дедух, С. В. Малишкіна // *Ортопедия, травматология и протезирование.* — 2009. — № 3. — С. 101–111, <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720093101-111>.
36. Does plate fixation prevent disc degeneration after a lateral anulus tear? / R. J. Moore, J. M. Latham, B. Vernon-Roberts [et al.] // *Spine.* — 1994. — Vol. 19. — P. 2787–2790.
37. The response of the canine intervertebral disc to immobilization produced by spinal arthrodesis is dependent on constitutional factors / T. C. Cole, P. Ghosh, J. Hannan [et al.] // *J. Orthop. Res.* — 1987. — Vol. 5. — P. 337–347.
38. Magnetic resonance imaging and biological changes in injured intervertebral disc under normal and increased mechanical demands / J. M. Olsewski, M. J. Schendel, L. J. Wallace [et al.] // *Spine.* — 1996. — Vol. 21(14). — P. 1945–1951.
39. Controlled distraction as a therapeutic option in moderate degeneration of the intervertebral disc — an in vivo study in the rabbit-spine model / F. Unglaub, T. Guehring, G. Omlor [et al.] // *Z. Orthop. Ihre Grenzgeb.* — 2006. — Vol. 144. — P. 68–73.
40. New in vivo animal model to create intervertebral disc degeneration and to investigate effects of therapeutic strategies to stimulate disc regeneration / M. W. Kroeber, F. Unglaub, H. Wang [et al.] // *Spine.* — 2002. — Vol. 27. — P. 2684–2690.
41. Effects of anterior lumbar spinal fusion on the distribution of nerve endings and mechanoreceptors in the rabbit facet joint: quantitative histological analysis / T. Onodera, Y. Shirai, M. Miyamoto, Y. Genbun // *J. Orthop. Sci.* — 2003. — Vol. 8(4). — P. 567–576.
42. Histological and electrophysiological change of the paraspinal muscle after spinal fusion: an experimental study / Y. Hu, H. Leung, W. Lu, K. Luk // *Spine.* — 2008. — Vol. 33(13). — P. 1418–1422, doi: 10.1097/BRS.0b013e3181753bea.
43. Assessing the stiffness of spinal fusion in animal models / J. M. Cottrell, M. C. van der Meulen, J. M. Lane, E. R. Meyers // *HSS J.* — 2006. — Vol. 2(1). — P. 12–18, doi: 10.1007/s11420-005-5123-7.
44. Disc pressure changes with PMMA interspinous spinal spacer insertion for lumbar spinal stenosis / S. Y. Kwon, S. J. Moon, K. S. Lee [et al.]: Poster at the 51<sup>st</sup> Annual Meeting of the Orthopedic Research Society, 2005.
45. Hsieh A. H. Degradation of annulus fibrosus is reduced by tension / A. H. Hsieh, T. Hadi, J. C. Lotz: Presented at the 51<sup>st</sup> Annual Meeting of the Orthopedic Research Society, 2005.
46. Schnake K. J. Dynamic stabilization in addition to decompression for lumbar spinal stenosis with degenerative spondylolisthesis / K. J. Schnake, S. Scharen, B. Jeanneret // *Spine.* — 2006. — Vol. 31(4). — P. 442–449.
47. Axiale distraction beeinflusst Regenerationsprozesse mittelgradige degenerierter Bandscheiben / T. Guehring, G. Omlor, H. Lorenz [et al.]: Presentation at the 1<sup>st</sup> combined German Congress of Orthopedics and Traumatology, 2005.
48. Effects of controlled dynamic disc distraction on degenerated intervertebral discs. an in vivo study on the rabbit lumbar spine model / M. Kroeber, F. Unglaub, T. Guehring [et al.] // *Spine.* — 2005. — Vol. 30(2). — P. 181–187.
49. Are the spines of calf, pig and sheep suitable models for pre-clinical implant tests? / A. Kettler, L. Liakos, B. Haegele, H. J. Wilke // *Eur. Spine J.* — 2007. — Vol. 16. — P. 2186–2192.
50. Preclinical evaluation of the Dynesys posterior spinal stabilization system: a nonhuman primate model / B. W. Cunningham, J. M. Dawson, N. Hu [et al.] // *Spine J.* — 2010. — Vol. 10(9). — P. 775–783, doi: 10.1016/j.spinee.2010.04.005.
51. Application of polylactides in spinal cages: studies in a goat model / T. H. Smit, M. R. Krijnen, M. van Dijk, P. I. Wuisman // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* — 2006. — Vol. 17. — P. 1237–1244.
52. Wuisman P. I. Bioresorbable polymers: heading for a new generation of spinal cages / P. I. Wuisman, T. H. Smit // *Eur Spine J.* — 2006. — Vol. 15(2). — P. 133–148.
53. Middleton J. C. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices / J. C. Middleton, A. J. Tipton // *Biomaterials.* — 2000. — Vol. 21. — P. 2335–2346.
54. Comparison between anterior lumbar interbody fusion and posterolateral fusion in punctured disk model in rats / H. Kamoda, S. Ohtoti, G. Inoue [et al.] // *Global Spine J.* — 2012. — Vol. 2. — P. 2, doi: 10.1055/s-0032-1319905.
55. Bioresorbable polylactide interbody implants in an ovine anterior cervical discectomy and fusion model: three-year results / K. A. Thomas, J. M. Toth, N. R. Crawford [et al.] // *Spine.* — 2008. — Vol. 33(7). — P. 734–742, doi: 10.1097/BRS.0b013e3181695716.
56. In vivo evaluation of bioresorbable polylactide implants for cervical graft containment in an ovine spinal fusion model / G. B. Cornwall, C. P. Ames, N. R. Crawford [et al.] // *Neurosurg. Focus.* — 2004. — Vol. 16(3). — E5.

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720152112-119>

Статья поступила в редакцию 24.11.2014

## MODELING OF FUSION IN ANIMALS (REVIEW)

V. A. Radchenko, A. A. Levshin, N. V. Dedukh, L. M. Bengus

SI «Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkiv