



УКРАЇНА

(19) UA (11) 24201 (13) U
(51) МПК (2006)
A61F 2/30
A61F 2/44

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ТРАНСПЛАНТАТ МІЖХРЕБЦЕВОГО ДИСКА

1

2

(21) u200700401

(22) 15.01.2007

(24) 25.06.2007

(46) 25.06.2007, Бюл. № 9, 2007 р.

(72) Радченко Володимир Олександрович, Малишкіна Світлана Володимирівна, Дедух Нінель Василівна, Костицька Ольга Мілетівна

(73) ІНСТИТУТ ПАТОЛОГІЇ ХРЕБТА ТА СУГЛОБІВ ІМЕНІ ПРОФЕСОРА М.І. СИТЕНКА АМН УКРАЇНИ

(57) Трансплантат міжхребцевого диска, що містить клітини, який **відрізняється** тим, що являє собою суспензію, яка складається із клітин хрящового диферону і макромолекул матриксу, одержаних в процесі культивування клітин скелетогенної мезенхіми в культурі високого ступеня щільності.

Корисна модель відноситься до галузі ортопедії та травматології і може бути використана для стимуляції регенерації міжхребцевого диска при заповненні у ньому створеним трансплантатом порожнин різного генезу, як післятравматичних, так і дистрофічних. У зв'язку з обмеженими можливостями до повної регенерації тканин міжхребцевого диску і актуальністю завдання відновлення його структурно-функціональних характеристик при різних типах ушкоджень і захворювань, розробка міжхребцевого трансплантата, котрий дозволяє не тільки заповнювати деструктивні або дистрофічні порожнини в міжхребцевому диску, але і стимулювати його регенераторні потенції, має важливе медичне і соціальне значення.

Відомий протез-трансплантат міжхребцевого диска, що містить пористу, суху полімерну матрицю у вигляді волокон, яка частково розсмоктується. Її одержують при заморожуванні, розморожуванні і полімеризації біосумісних волокон з полімерним агентом. [Патент США 5258043 А 61F2/02,2/44, 1995].

Позитивними якостями даного протеза-трансплантата є те, що він має пори. При імплантації в міжхребцевий диск такого протеза - трансплантата в його пори врастають клітини фіброзного кільця - фіброхондроцити, а також колагенові волокна, що забезпечує протезу-трансплантату міцність та можливість витримувати навантаження, котрі діють на міжхребцевий диск.

До недоліків даного протеза-трансплантата необхідно віднести інертність матеріалу з якого він виготовлений, оскільки інертні матеріали не сти-

мулюють репаративні потенції тканин, а міжхребцевий диск відноситься до структури, котра має низькі регенераторні властивості. Негативною якістю протеза-трансплантата є також щільність готової конструкції, що утворюється в процесі полімеризації компонентів, які входять до її складу. Введення такого протеза-трансплантата в дефект міжхребцевого диска, при невідповідності його розмірів або форми дефекту, обов'язково супроводжуватиметься додатковим механічним травмуванням ділянок фіброзного кільця, що оточує протез - трансплантат. Це може бути причиною посилення дегенеративних змін у ньому. Крім того, лише часткова біодеградація матеріалу протеза-трансплантата також є його недоліком. Негативний вплив на клітини, що оточують протез-трансплантат, чинить полімерний матеріал, який входить до складу протеза - трансплантата.

Відомий штучний міжхребцевий диск - протез, який містить гідрогель із полівінілового спирту і пористий каркас із керамічного матеріалу та металу. Гідрогель вноситься в пористий каркас шляхом фільтрації [Патент США №5458643, А61F2/30, 1996].

До позитивних характеристик цього протеза можна віднести пористість його каркасу, що забезпечує можливість проростання клітин і колагенових волокон фіброзного кільця у пори протезу при його імплантації в міжхребцевий диск. Позитивним є і міцність конструкції, що формується в результаті зрощення протеза з оточуючими його тканинами.

Проте наявність у протезі металу є його нега-

(19) UA (11) 24201 (13) U

тивною якістю, оскільки метал може призводити до розвитку металозу. При цьому метал і кераміка, котрі входять до складу протеза, не біодеградують у біологічних тканинах, що також необхідно віднести до недоліків даного протеза. Негативним є також і те, що у протезі немає матеріалу, який б стимулював відновний репаративний процес. Конструкція протеза жорстка, вона не забезпечує пружно - амортизуючих властивостей, притаманних міжхребцевому диску, не забезпечує пластичності, що може обмежувати об'єм рухів у хребетному сегменті в післяопераційному періоді.

За сукупністю ознак найближчою за технічним рішенням до запропонованого трансплантату є розробка Gorensek M. et al., в якій для заповнення змодельованих дефектів міжхребцевого диска трансплантували культивовані аутологічні хондроцити еластичного хряща [Gorensek M., Knezevic M., Zemljic T. et al. Nucleus pulposus replacement with cultured autologous and allogenic elastic cartilage derived chondrocytes // Abstract Congress Biotechnol for spinal Surg. - Halle, Germany. - 2002. - P.37].

Як вказують автори даної розробки, через 6 місяців після трансплантації культивованих клітин в диск розвиток деструктивного процесу в ньому припиняється. Трансплантовані клітини діляться та формують матрикс. Зона дефекту в міжхребцевому диску заповнюється гіаліноподібним та фіброхрящем.

Позитивною якістю даного трансплантата є те, що введення клітин у диск припиняє розвиток деструктивного процесу в міжхребцевому диску. Клітинний трансплантат біологічно сумісний. Трансплантовані клітини, заповнюючи зону дефекту, синтезують макромолекули матриксу, що сприяє відновленню структури і функції міжхребцевого диску.

Проте і вказана розробка має недоліки. Використання зрілих хондроцитів, проліферативні потенції яких набагато слабкіші за молоді клітини, не дозволяє розраховувати на швидкі темпи регенерації.

Негативною якістю даної розробки є також і те, що в дефект міжхребцевого диску трансплантуються культивовані клітини, ізольовані від матриксу. До недоліків даного трансплантату необхідно також віднести і те, що використання аутологічних клітин супроводжується додатковим травмуванням пацієнта, збільшенням часу хірургічного втручання.

У основу корисної моделі поставлена задача створення трансплантата міжхребцевого диску, який при хірургічному лікуванні дефектів міжхребцевого диску забезпечував би стимуляцію регенерації його тканин за рахунок проліферації і диференціювання культивованих клітин, а також дозволяв би здійснити в оптимальні терміни повне заповнення дефектів тканинноспецифічними структурами, що позитивно впливало б на відновлення функціональних характеристик міжхребцевого диску. Досягнення такого ефекту сприяло б скороченню термінів регенерації і підвищенню ефективності лікування.

Поставлена задача вирішується тим, що трансплантат міжхребцевого диску, який містить

клітини, згідно корисної моделі, являє собою суспензію, що складається з клітин хрящового диферону і макромолекул матриксу, одержаних у процесі культивування клітин скелетогенної мезенхіми в культурі високого ступеня щільності.

Введення в дефекти міжхребцевого диску запропонованого трансплантата, що складається із суспензії клітин хрящового диферону і макромолекул матриксу (глікозаміногліканів і колагену), одержаних у процесі культивування в культурі високого ступеня щільності клітин скелетогенної мезенхіми, дозволяє вирішити низку завдань, спрямованих на стимуляцію і оптимізацію репаративного процесу в диску:

- зформувати в короткі терміни клітинну репаративну бластему за рахунок високих темпів проліферації трансплантованих в деструктивні порожнини міжхребцевого диску молодих хрящових клітин, а також досягти утворення тканинноспецифічних структур, що забезпечується направленим диференціюванням клітин;

- активізувати вплив на процеси регенерації внесених в дефект макромолекул хрящового матриксу (глікозаміногліканів і колагену), складових клітинного мікрооточення, котрі відіграють важливу роль у життєздатності трансплантованих клітин;

- створити сприятливі умови для утворення цілісної структурно-функціональної системи «драглисте ядро - фіброзне кільце» міжхребцевого диску;

- в біомеханічному аспекті - забезпечити оптимально швидке заповнення деструктивних порожнин сформованим хрящовим регенератом, що обумовлює відновлення функції хребтового сегменту;

- в клінічному аспекті - запропонований трансплантат можливо вводити застосовуючи малоінвазивні хірургічні методи, тобто без обширних хірургічних втручань.

Приклад конкретного вживання.

Білим лабораторним щурам в ділянці драглистого ядра міжхребцевих дисків (L4 і L5) поперекового відділу хребта зубним бором (діаметром 3мм) відтворювали дефект, в який контрольним щурам вносили 0,03мл живильного середовища F12, а дослідним - 0,03мл суспензії хрящових клітин (із розрахунку 5×10^{12} клітин/мл), одержаних в результаті культивування в культурі високого ступеня щільності клітин скелетогенної мезенхіми. При роботі з експериментальними тваринами керувалися правилами «Європейської конвенції, щодо гуманного відношення до тварин... (1998)» Дефект покривали спеціальним біорозчинним покриттям „Тахокомб" (Нікомед, Австрія), яке має у складі колаген та фібрин.

На 21 день після операції в ділянці дефекту міжхребцевого диску у щурів контрольної групи відмічені виражені дистрофічні і деструктивні порушення. У дослідних тварин з введенням клітинного трансплантата дефект був заповнений клітинним регенератом, який був щільно з'єднаний з колагеновими волокнами фіброзного кільця, що оточували зону ушкодження. При гістологічному та електронно-мікроскопічному дослідженні встановлено, що регенерат сформовано із клітин хрящового диферону, ультраструктурна організація кот-

рих свідчить про їх високу біосинтетичну спроможність. Через 6 місяців висота міжхребцевого диску контрольних щурів була знижена за рахунок виражених деструктивних змін. У дослідних тварин з трансплантованими клітинами висота міжхребцевого диску була збережена - вона не відрізнялася від показників нижче та вище розташованих не травмованих дисків.

Таким чином, запропонований трансплантат

між хребцевого диску забезпечує стимуляцію регенерації міжхребцевого диску, за рахунок проліферації і диференціювання культивованих клітин, а також дозволяє здійснити в оптимальні терміни повне заповнення дефектів хрящовим регенератом, що позитивно впливає на відновлення функціональних характеристик міжхребцевого диску і дозволяє скоротити терміни лікування.