

УДК 617-7

## НАНОТЕХНОЛОГИИ В ХИРУРГИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЗВОНОЧНИКА

Беляков М.В., Гусева В.Н., Виноградова Т.И., Маничева О.А., Гордеев С.К.

*Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии*

## NANOTECHNOLOGY IN THE SURGERY OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE SPINE

Belyakov M.V., Gusev, V.N., Vinogradova T.I., Manicheva O.A., Gordeev S.K.

*Saint-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology*

### Аннотация

Применение имплантатов из трехмерных углерод-углеродных наноматериалов для переднего спондилодеза позволяет сохранить достигнутую интраоперационную коррекцию кифотической деформации позвоночника и предотвратить ее нарастание в отдаленном послеоперационном периоде, а также добиться поддержания терапевтических концентраций антимикробного препарата непосредственно в зоне пластики в течение 3-х недель, ускорить сращение свободных костных трансплантатов, предотвратить их резорбцию и перелом..

**Ключевые слова:** углеродные наноматериалы, передний спондилодез, имплантат, заболевания позвоночника.

### Abstract

The use of implants of three-dimensional carbon-carbon nanomaterials for anterior spine fusion can maintain the present intraoperative correction of kyphotic spinal deformity and to prevent its growth in the late postoperative period, as well as to achieve the maintenance of therapeutic concentrations of antimicrobial drugs directly into the plastic zone within 3 weeks, to accelerate the coalescence of free bone grafts, to prevent their resorption and fracture.

**Keywords:** carbon nanomaterials, anterior cervical fusion, implant, diseases of the spine.

Восстановительная хирургия воспалительных заболеваний позвоночника в настоящее время столкнулась с рядом трудностей, связанных с вопросами замещения межпозвоночных дисков, образующихся после удаления разрушенных тел позвонков. При использовании для переднего спондилодеза биологических и небологических имплантатов неудовлетворительные результаты отмечаются в 5,9-40% случаев [1,3,4,5]. Это потребовало поиска новых материалов для стабилизации позвоночного столба.

Сравнительно недавно в медицинской практике начато использование углеродных наноматериалов (фуллерены, углеродные нанотрубки, наноалмазы), представляющих собой дисперсные системы, использование которых в медицинской практике затруднительно. Специалистами ФГУП "ЦНИИМ" и

ФГУ "СПб НИИФ Росмедтехнологий" разработаны углеродные нанофрагментарные системы в виде трехмерных тел, обладающие достаточной прочностью и высокой пористостью (40-70%), величина пор составляет 5-10 нм [2]. Материалы могут быть изготовлены в виде блоков нужной формы и размеров. В модельных системах *in vitro* получены данные, свидетельствующие о способности углеродных нанокомпозитов адсорбировать и десорбировать лекарственные препараты. Это открывает перспективу применения трехмерных углеродных наноматериалов, позволяющих сочетать опороспособность с функцией лекарственного депо, при лечении костной патологии, что является новым и не имеет аналогов.

**Цель настоящей работы** - повышение эффективности хирургического лечения

воспалительных заболеваний позвоночника на основе экспериментальных и клинических результатов применения имплантатов из трехмерных углерод-углеродных наноматериалов для переднего спондилодеза.

**Материал и методы:** углерод-углеродный имплантат (УУИ), 112 больных туберкулезом и остеомиелитом позвоночника, 176 животных (кролики, белые нелинейные мыши и крысы, морские свинки). Санитарно-химические, токсикологические, фармакокинетические методы, стандартный клинико-рентгено-лабораторный комплекс и хирургические методы.

**Результаты и обсуждение.** Механические испытания показали, что имплантаты из углерод-углерода выдерживают существенно более высокие нагрузки, чем костные трансплантаты.

Санитарно-химическое исследование вытяжек из углерод-углеродных имплантатов показало, что среднее изменение величин исследуемых показателей (рН, содержание восстановительных примесей, оптическая плотность) в экстракте из УУИ не превышало допустимых значений. Уровни цитотоксичности в отношении сперматозоидов крупного рогатого скота и гемолиза эритроцитов под воздействием экстрактов из углерод-углеродных имплантатов не превышали нормативных данных. Исследование острой токсичности путем однократного внутрибрюшинного введения белым нелинейным мышам экстрактов из УУИ в различных разведениях не выявило отрицательного влияния на их общее состояние, поведенческие реакции, а также не сопровождалось летальными исходами. По данным вскрытия и макроскопического исследования (через 14 дней) экстракты из УУИ не вызывали визуальных изменений внутренних и эндокринных органов, головного мозга, а также кожи, подкожной клетчатки, брюшины и слизистой кишечника. Обследование участков кожи кроликов в зоне однократного введения водных вытяжек из углерод-углеродных имплантатов не выявило макроскопических изменений. Гистологическое исследование срезов кожи из этих участков, произведенное по окончании срока наблюдения (6 суток), показало, что клетки всех слоев эпидермиса с четкими ядрами и оксифильной цитоплазмой, базальная мембрана отчетливая, сосуды сосочкового слоя дермы обычного диаметра, отека и воспа-

ления нет. Эти данные указывают на отсутствие местного раздражающего действия экстракта из УУИ. Результаты изучения пирогенности водных вытяжек путем измерения ректальной температуры у животных доказали апиrogenность экстрактов из углерод-углеродных имплантатов.

Результаты визуальной оценки реакции иммунных комплексов у опытных животных в ответ на введение разрешающей дозы экстракта из УУИ оказались отрицательными. При гистологическом исследовании срезов кожи, взятых с участков введения экстракта, также не обнаружено признаков воспалительной клеточной реакции.

При подкожной имплантации углерод-углеродного имплантата различий клеточного ответа тканей гиподермы между тестируемым имплантатом и контрольным материалом (полистирол ПСМ-15) не установлено.

В результате проведенных экспериментальных исследований углерод-углеродных имплантатов установлено, что трехмерный углеродный наноматериал по санитарно-химическим и токсикологическим показателям отвечает требованиям безопасности, предъявляемым к медицинским изделиям, контактирующим с кровью и мягкими тканями человека, не обладает цитотоксичностью, гемолитическим, пирогенным, раздражающим и сенсибилизирующим действием, а также не оказывает местного раздражающего действия на окружающие ткани при длительной имплантации.

Исследования по использованию УУИ в качестве контейнера лекарственных препаратов базировались на мониторинге биодоступности наиболее эффективного противотуберкулезного средства рифампицина, помещенного в имплантат. Проведенные экспериментальные исследования продемонстрировали возможность использования УУИ в качестве контейнера рифампицина: общее среднее время присутствия антибиотика в системном кровотоке в бактериостатических концентрациях для МБТ - 24 часа; в окружающих мягких тканях - до 7 суток; в костной ткани - до 30 суток.

В клинической практике углерод-углеродный имплантат применен для переднего спондилодеза при радикально-восстановительных операциях у 51 больного (основная группа). Длина УУИ составляла от 3 до 9 см. Сравнение ближайших и отдаленных ре-



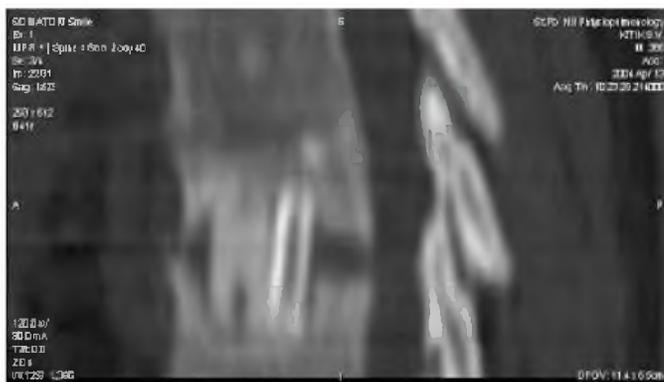


Рисунок 1. Б - компьютерная томограмма больного К., 43 лет, оперированного по предложенному способу. Диастаз в телах Т8-9 в передних отделах замещен УУИ-контейнером и 4-мя аутотрансплантатами из ребра в центрально-задних отделах.

имел в торцевых отделах, соприкасающихся с остатками тел резецированных позвонков, цилиндрические полости - контейнеры, заполненные рифампицином. Разработан способ переднего спондилодеза по А.Е. Гарбузу с применением УУИ-контейнера рифампицина.

Сущность способа поясняется схемой и компьютерной томограммой (см. рисунок 1, А, Б).

При оценке эффективности применения УУИ в качестве контейнера рифампицина установлено, что общая гипертермия тела в течение первых 7 суток сохранялась у 44,4% больных (против 80,0% при введении рег ос или парентерально,  $p < 0,05$ ), воспалительная реакция крови на 18-20 сутки

после операции отмечена у 61,1% (против 90,0%,  $p < 0,05$ ), реже регистрировали повышение активности АЛТ и АСТ ( $32,4 \pm 3,8$  и  $24,6 \pm 2,38$  ммоль/ч?л против  $45,6 \pm 2,9$  и  $38,6 \pm 3,2$  ммоль/ч?л).

Заключение: УУИ, изготовленные с использованием наномолекулярного синтеза, при длительной имплантации не оказывают местного раздражающего действия на окружающие ткани, цитотоксического, сенсибилизирующего и пирогенного эффектов. УУИ как контейнер рифампицина позволяет поддерживать его бактериостатические концентрации в зоне

имплантации до 30 суток, использование его в клинике улучшает течение послеоперационного периода и способствует уменьшению гепатотоксического действия препарата. В отдаленном послеоперационном периоде при применении УУИ выявлено сохранение достигнутой интраоперационной коррекции деформации позвоночника в 2,6 раза чаще, чем при использовании костных аутотрансплантатов.

Формирование костно-углеродного блока достигнуто у 94,1% больных, в то время, как при костной аутопластике - у 88,5%.

#### Список литературы

1. Гарбуз А.Е., Тиходеев С.А., Олейник В.В. Костная пластика при туберкулезном спондилите // Пробл. туб. - 1991. - № 4. - С. 38-41.
2. Гордеев С.К. Трехмерные углеродные наноматериалы: получение, свойства, перспективы применения // Нанотехника. - 2005. - №2. - С.3-11.
3. Никитин Г.Д., Салдун Г.П., Корнилов Н.В. и др. Костная и металлическая фиксация позвоночника при заболеваниях, травмах и их последствиях. - СПб., 1998. - 447с.
4. Шаламов А.М., Лавруков А.М., Журавлев А.А.. О новом подходе к лечению туберкулезного спондилита // Высокие технологии в травматологии и ортопедии: Организация, диагностика, лечение, реабилитация, образование: Материалы I съезда травматологов-ортопедов Уральского Федерального округа. - Екатеринбург, 2005. - С.178-179.
5. Hodgson A.R., Stock F.E. The Classic: Anterior spinal fusion: a preliminary communication on the radical treatment of Pott's disease and Pott's paraplegia. 1956 // Clin. Orthop. Relat. Res. - 2006. - Vol. 444. - P.10-15..

Поступила в редакцию 29.01.2017

#### Сведения об авторах:

Беляков Михаил Викторович – старший научный сотрудник СПбНИИ фтизиопульмонологии, канд. мед. наук, e-mail: dr\_bmv@mail.ru