

УДК 616.71-003.93



Воронцов П. М., Сербін М. Є., Тимченко Д. С., Кур'ята О. П., Максименко О. М., Тимченко Ю. Л.

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

e-mail: [ipps-ottods@ukr.net](mailto:ipps-ottods@ukr.net)

# ІНСТИТУТ ПАТОЛОГІЇ ХРЕБТА ТА СУГЛОБІВ ІМ. ПРОФ. МИХАЙЛА ІВАНОВИЧА СИТЕНКА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ: ІСТОРІЯ СТАНОВЛЕННЯ

## РЕЗЮМЕ

Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України є одним із провідних науково-дослідницьких медичних закладів України. За більш ніж вікову історію у стінах інституту були розроблені та успішно застосовувалися передові технології лікування, пов'язані з трансплантацією ало- та ксенотканин. Сьогодні, спираючись на досвід минулих поколінь, інститут продовжує роботу над отриманням та застосуванням демінералізованого та денатуралізованого ало- та ксеногенного кісткового матеріалу у медичній практиці, вивченням стромальних мезенхімальних стовбурових аутологічних клітин, вивченням білків кісткового матриксу.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** трансплантація; біотехнології; алопластика; ксенопластика; стромальні стовбурові клітини; тканинно-інженерні конструкції

Історія Інституту патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка Національної академії медичних наук України нараховує більше 100 років. У 1907 році з'їзд промисловців Донбасу заснував Медико-механічний інститут у Харкові для лікування робочих, постраждалих на виробництві. У 1926 році інститут очолив Михайло Іванович Ситенко. Його пропозиція в 1929 році на II з'їзді радянських хірургів про виділення ортопедії і травматології була підтримана. У 1930 році з його ініціативи ця спеціальність вперше у світі була виділена радянською охороною здоров'я окремою дисципліною із хірургії [1].

У 1963 році інститут очолив Олексій Олександрович Корж. Під його керівництвом працювали такі всесвітньовідомі вчені, як Рашид Рустамович Талишинський, Юрій Павлович Делевський та інші. У своїй докторській дисертації «Гомопластика великих кісткових та суглобних дефектів» Р. Р. Талишинський заклав основні клінічні принципи роботи з кістковими трансплантатами: стерильний забір анатомічного матеріалу, правила зберігання та обробки трансплантатів, важливість посмертного діагнозу для визначення доцільності взяття анатомічних тканин, критичність віку донора для успіху пересадки кістки, показання для пересадки ауто- і гомо- (ало-)

трансплантатів. Були визначені зони кісткової пластики: діафіз, присуглобова область, півсуглоб та суглоб. Вперше у світі була описана бар'єрна функція суглобового хряща у розвитку інфекційних ускладнень при пересадці гомо- (ало-) трансплантатів. Ці роботи послужили початком цілого ряду вітчизняних та зарубіжних клініко-експериментальних досліджень в області гомо- (ало-) пластики кісток скелету [3-4].

У 1962 році в інституті було відкрито відділ консервування та пересадки тканин, який очолив Юрій Павлович Делевський. Його докторська дисертація «Вивчення ролі ізоіммунних антитіл при гомопластичних (алопластичних) пересадках шкіри» послугувала основою для розвитку вітчизняної тканинної трансплантології. Найбільш широко відомі праці Ю. П. Делевського у напрямку збагачення кісткового трансплантату лікарськими засобами та мікроелементами, а також АВО антигенного диференціювання клітин крові та тканин людини. Вперше було сказано про два типи антигенної мітки, описані феномени АНАП (абсорбція негативна – аглютинація позитивна) та ЦІНАП (цитотоксичність негативна – аглютинація позитивна), що виявляють латентні антигенні детермінанти тканин і клітин людини. Ці роботи, що майже на півстоліття обігнали свій час, дозволили

десяткам вчених, які йшли слідом, уникнути помилок та заклали основні принципи імунологічного підбору тканин донора та реципієнта при трансплантації [5-7].

Зараз інститут є академічним науково-практичним центром країни в галузі ортопедії та травматології. В інституті завжди було декілька пріоритетних напрямків, зокрема лікування захворювань хребта та суглобів, функціональне лікування переломів. Одним із найперспективніших напрямів була гомопластика – так в ті часи називали алотрансплантацію тканин опорно-рухової системи [2].

На рубежі 90-х років XX сторіччя подальший розвиток трансплантології був неможливий. У зв'язку з перебудовою країни у незалежну державу, тканнна трансплантологія була анульована. Майже п'ятнадцятирічна перерва закінчилася в 2009 році, коли за ініціативою директора інституту Миколи Олексійовича Коржа було відкрито відділення трансплантології тканин опорно-рухової системи.

У відділенні почали вивчати наявні на той час роботи з кісткової імплантології та трансплантології тканин. Ознайомлення з методами виготовлення кісткових імплантатів на основі алогенної кістки показало, що сучасні підходи ґрунтуються на значній переробці кісткового матеріалу фізичними та хімічними впливами. Звичайно застосовуються агресивні хімічні агенти, такі як ацетон і гідроксид натрію. Серед фізичних факторів застосовують обробку ультразвуком. Такі жорсткі впливи в тій чи іншій мірі змінюють біологічні властивості кісткової тканини.

У відділенні була розроблена оригінальна, згодом запатентована, методика екстракції неколагенових антигенних білків більш м'якими, щадними способами, що значно підвищило біосумісність препаратів та знизило фактично до нуля імовірність процесів інкапсулювання, тим більше відторгнення.

Як результат використання цієї нової методики виходить частково депротейнізована кістка, очищена від основної кількості неколагенових антигенних білків, здатних викликати імунну відповідь. При цьому мікроструктура колагену і мінеральний каркас кістки не ушкоджуються, що принципово необхідно для збереження остеоіндуктивних та остеокондуктивних властивостей трансплантата.

Співробітниками відділення проводиться ряд експериментальних робіт по вивченню антибактеріального ефекту різних стериліантів та режимів хімічної стерилізації кісткової тканини ссавців, вивчення набутого антибактеріального ефекту кісткової тканини ссавців після насичення різними антибіотиками та аскорбіновою кислотою. Розроблений у відділенні спосіб інтенсифікованого насичення кісткової тканини антибіотиком цефтріаксоном дає можливість, по-перше, спочатку здійснювати нестерильний забір біоматеріалу і не побоюватися вторинної контамінації при вищеописаній обробці; а по-друге, значно знизити відсоток нагноєнь при клінічному застосуванні. Спосіб полягає в насиченні кісткової тканини антибіотиком при додаванні диметилсульфоксиду для хімічного посилення дифузії і постійному перемішуванні, що фізично прискорює процес насичення. На кінцевому етапі всього технологічного процесу проводиться збагачення кісткової тканини аскорбіновою кислотою за допомогою електрофорезу в стерильних умовах.

При вмісті вологи в кістці більше 6-8% температура зберігання трансплантата повинна бути нижче нуля градусів. Термін зберігання – 3 місяці. Такі трансплантати поки складають 90% виробленого нами обсягу матеріалу. При вмісті вологи в кістці менше 6-8% після пакування в стерильну плівку та вакуумування кістковий матеріал може зберігатися при кімнатній температурі протягом 6 місяців. Дана методика нами недавно була освоєна. Полягає вона в проведенні термостатної дегідратації кісткової тканини та подальшої «сухої» стерилізації ультрафіолетом чи радіацією.

Нові технології використовуються у відділенні при температурній дегідратації кісткової тканини із збереженням нативної структури колагену та отриманням препарату кісткових мікрогранул для заповнення кісткових порожнин. Виробляють та застосовують комплекс демінералізованого кісткового «пружного» матриксу (рис. 1).



Рис. 1. Препарат демінералізованого кісткового «пружного» матриксу.



Рис. 2. Препарати з крихти губчатих кісток.

Розроблена нова комплексна методика отримання біоімплантатів із ксеногенної кістки або донорської алогенної кістки для пластики складних дефектів кісток скелета людини. Методика містить процеси фізичної, хімічної і ферментативної обробки кісткового матеріалу, що забезпечує повну елімінацію як інфекційних агентів (мікроорганізмів, вірусів тощо), так і аутоімунних факторів. Подальше насичення кісткових імплантатів вітамінами, біологічно активними речовинами і лікарськими засобами дозволяє створювати препарати спрямованої терапевтичної дії.

Розроблено спосіб дегідратації кісткової тканини в спеціальному пристрої, що запобігає термічній денатурації колагену та дає більш біосумісний матеріал. Завдяки цьому способу кісткова тканина стає придатною для подрібнення за допомогою кісткового млину.

Запропоновано перспективний напрямок клінічного використання отриманого препарату для хірургічного лікування переломів, які не зростаються, несправжніх суглобів та інших порушень кісткової регенерації. У клініці кісткову крихту (мікрогранули) використовують як окремо, так і змішують із збагаченою тромбоцитами плазмою, стовбуровими клітинами та іншими біологічно активними агентами (рис. 2).

Уперше в Україні була розроблена та впроваджена нова методика демінералізації кісткової тканини із застосуванням як кислот, так і більш щадних нейтральних агентів. За допомогою експериментальних досліджень були підібрані оптимальні концентрації та режими декальцинації. Демінералізований кістковий матрикс (ДКМ) виготовляється як з кортикальної, так і з губчастої кісткової тканини, залежно від необхідних властивостей препарату. За допомогою ДКМ проводиться пластика особливо складних дефектів, що вимагають від матеріалу високих пластичних властивостей. Також ДКМ має значний остеоіндуктивний потенціал.

Завдяки використанню сучасних технологій виділення, ідентифікації та культивування стовбурових клітин людини стає можливим клінічне застосування клітинних біотехнологій для лікування

захворювань, які раніше вважалися невиліковними. Використання спеціальних індукторів дає можливість створювати комбіновані трьохкомпонентні тканинно-інженерні конструкції на основі стовбурових клітин людини, які диференційовані в остеогенному, хондрогенному чи нейрональному напрямках. Це робить лікування захворювань опорно-рухової системи людини більш ефективним та якісним.

Сучасні методики активації збагаченої тромбоцитами плазми аутотромбіном пацієнта та іншими біологічними речовинами дозволяє отримати максимальну концентрацію факторів росту в препараті та їх часткове співвідношення, залежно від мети, що стоїть перед лікарем. Таким чином, штучно сформований комплекс факторів росту прискорює регенеративні процеси без значних витрат локальних біологічних резервів організму.

Застосування матеріалів, вироблених на основі алогенної кістки, в сучасних умовах розвитку кістково-пластичних органозберігаючих операцій на опорно-руховій системі є одним з перспективних напрямків розвитку хірургічної ортопедії і травматології. У цілому ряді випадків вдається зберегти кінцівку та відновити її опорність, при цьому алогенна кістка позбавлена недоліків, якими володіють її «конкуренти» – металеві та керамічні конструкції.

Іншим перспективним напрямком діяльності відділення є ауто-трансплантація мезенхімальних стромальних стовбурових клітин (МСК). Перспективними для клінічного застосування їх роблять унікальні особливості:

- порівняльна легкість отримання з кісткового мозку та інших тканин;
- широкий спектр можливих напрямів диференціювання в різні тканини;
- обмежений проліферативний потенціал знижує ризик утворення пухлин на відміну від ембріональних стовбурових клітин;
- МСК володіють імуносупресивними властивостями – здатністю уникати відторгнення імунною системою і пригнічувати розмноження лімфоцитів у відповідь на антиген, що не тільки робить їх придатними для алогенної трансплантації, а й дозволяє використовувати для придушення реакції «трансплантат проти хазяїна».

Так, попередньо заселивши ало- або ксеногенний кістковий трансплантат аутологічними клітинами строми кісткового мозку, ми значно знижимо ризик імунної реакції і посилимо процеси остеопарації.

І все ж, не дивлячись на їх перспективи, ми жодною мірою не повинні закривати очі на наявний ризик злоякісної трансформації МСК. Для цього необхідно проводити культивування клітин *in vitro* під контролем цитогенетичного аналізу як оцінки біологічної безпеки стромальних стовбурових клітин кісткового мозку. Співробітники нашого відділення проводять цитоморфологічний та цитогенетичний аналізи стовбурових клітин строми кісткового мозку, тим самим контролюючи генетичну стабільність клітинних ліній та відбраковуючи лінії з аномальними клітинами.

І нарешті, перспективним напрямком в роботі з тканинами опорно-рухової системи є поступове об'єднання і комбінування окремих матеріалів і методів в системні клінічні підходи: створення алогенних металокомпозитних трансплантатів, їх обробка збагаченою тромбоцитами плазмою та МСК, об'єднання тканинних і клітинних медичних біотехнологій. Подальший розвиток цього напрямку у ортопедії і травматології припускає створення зростаючих метало-композитних конструкцій для дитячої остеопатології, вертеб্রології і для операцій на довгих кістках опорно-рухової системи.

У найближчій перспективі планується завершення робіт над повноцінними ало- та ксенотрансплантатами індивідуального виготовлення, що заміщують елементи опорно-рухової системи при кістково-пластичних операціях.

За кожним напрямом в даний час ведуться експериментальні дослідження та ретельний аналіз отриманих даних з використанням новітніх досліджень в галузі біохімії, імунології, біомеханіки та інших методів досліджень. Це дає змогу науково обґрунтувати застосування ало- та ксенотканин при реконструктивно-відновних операціях на опорно-руховій системі людини.

Сьогодні, працюючи над проблемами тканинної та клітинної трансплантології, ми стоїмо на плечах перших поколінь великих вчених минулого, які своїми чисельними роботами заклали міцний фундамент для прийдешніх поколінь.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Історія інституту. Спогади про людей, долі, час... [Текст] / Під ред. проф. М.О. Коржа // Харьков: Прапор, 2007. – 208 с.
2. Наследие. Алексей Александрович Корж: научно-истор. издание [Текст] / Под общ. ред. Л.Д. Горидовой // Харьков, 2014. – 192 с.
3. Корж А. А. Гомопластика в лечении опухолей костей [Текст] / А. А. Корж, Р. Р. Тальшинский // Киев: «Здоровье», 1973. – 105с.
4. Корж А. А. Костная заместительная аллопластика с позиции отдаленных результатов [Текст] / А. А. Корж, К. Н. Моисеева // Вестник хирургии. – 1981, – № 11. – С. – 94.
5. Делевский Ю. П. Экспериментальное изучение специфичности и роли изоиммунных антител, возникающих при гомопластических пересадках кожи: автореферат диссертации на соиск. учен. степени канд. мед. наук. [Текст] / Ю. П. Делевский // Харьков, 1964. – 16 с.
6. Имамалиев А. С. Заготовка и консервация тканей опорно-двигательного аппарата [Текст] / А. С. Имамалиев // М.: Медицина, 1970. – 224 с.
7. Бондаренко Н. С. Некоторые биоэлектрические показатели гомокожи, консервированной замораживанием при различных исходных условиях: диссертация на соиск. учен. степени канд. мед. наук. [Текст] / Н. С. Бондаренко // Харьков, 1967. – 266 с.



СТАТТЯ НА САЙТІ  
TRANSPLANTOLOGY.ORG

Автори підтверджують відсутність можливих конфліктів інтересів.

Надійшла до редакції 31.03.2015 р.

Прийнята до друку 29.04.2015 р.