

Оглядові статті

УДК 574.6«715»617:616–007.17:617.547–089(019.941)

Биотехнологии и нанотехнологии: новые возможности в хирургии дегенеративно-дистрофических изменений позвоночного столба

Педаченко Е.Г., Горбатюк К.И.

Институт нейрохирургии им. А.П.Ромоданова АМН Украины, г.Киев

Аналитический обзор посвящен новым перспективным технологиям хирургического лечения дегенеративно-дистрофических изменений позвоночного столба. Представлены результаты экспериментальных и клинических исследований, проведенных с использованием молекулярной и протеиновой терапии в сочетании с генной терапией, а также тканевой инженерии и клеточной терапии. Результаты исследований дают основание считать применение биотехнологий и нанотехнологий многообещающим, миниинвазивным методом хирургического лечения дегенеративно-дистрофических изменений позвоночного столба.

Ключевые слова: дегенеративно-дистрофические изменения позвоночного столба, биотехнологии, нанотехнологии, молекулярная терапия, протезиновая терапия, генная терапия, тканевая инженерия, клеточная терапия.

В течение жизни почти у 80% населения планеты возникает боль в нижней части спины, что обусловлено дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночного столба. Почти 33% пациентов консультируют врачи общей практики (семейный врач) по поводу боли в нижней части спины.

Лечение разнообразных клинических проявлений дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, в частности, при дегенеративном поражении (ДП) межпозвоночного диска (МПД) преимущественно симптоматическое из-за нерегенеративной природы клеток студенистого ядра и фиброзного кольца. В связи с этим приоритетным представляется развитие технологий, способных приостановить ДП с восстановлением биомеханических свойств МПД. Многообещающим в этом отношении является применение **биотехнологий и нанотехнологий**, в частности генной терапии, молекулярной и протеиновой терапии, тканевой инженерии и клеточной терапии. Нанотехнологии в медицине (наномедицина) подразумевают «применение макромолекул и наночастиц для диагностики и лечения болезней, а также восстановления поврежденных тканей» (*National Institute of Health, USA*).

Молекулярная и протеиновая (применение факторов роста) терапия предусматривает инъекции специфических анаболических регуляторов метаболизма клеток МПД, которые способствуют повышению митотической активности клеток студенистого ядра или увеличению продукции протеогликанов, коллагена I типа и других факторов для предотвращения дальнейшей дегенерации и восстановления биомеханических свойств МПД. Методика определенно эффективна, но лишь на короткое время, поскольку эффект факторов роста по мере их использования *in situ* постепенно истощается, кратковременность их действия является основным недостатком метода. Эту проблему в экспериментальных исследованиях удалось решить благодаря использованию **генной терапии** с переносом генетического материала (ДНК или РНК), обеспечивающим

длительную продукцию необходимого фактора роста в клетке-цели (хондроцит).

Использование генной терапии при ДП МПД перспективно как в обеспечении регенерации поврежденной ткани, так и устранении болевого синдрома. Генный материал можно переносить в клетки пораженного МПД как *in vivo*, так и *ex vivo* с помощью вирусных и невирусных векторов.

С использованием ретровируса, впервые установлен успешный трансфер двух разных генов — бактериальной галактозидазы (*lacZ*) и антагониста рецептора интерлейкина-1 (ИЛ-1Ra) в культивированные хондроциты крупного рогатого скота [36]. При переносе ИЛ-1Ra ДНК отмечено существенное увеличение продукции ИЛ-1Ra в сроки 48 ч.

Проведен первый *in vivo* успешный трансфер генетического материала в МПД кроля [27]. Отмечены трансдукция и трансгенная экспрессия *lacZ* маркера гена в клетки студенистого ядра с использованием аденовирусного вектора. Через 3 мес после трансдукции наблюдали поддерживающую экспрессию без снижения концентрации синтезируемого протеина. Только через 1 год после трансдукции экспрессия трансгенного протеина отсутствовала. Получив предварительные позитивные результаты, исследователи осуществили *in vivo* трансдукцию МПД фактором роста TGF- β 1 с помощью аденовирусного вектора [28]. В сроки до 30 сут отмечено увеличение активного синтеза TGF- β 1 в инъекцированных МПД приблизительно в 5 раз по сравнению с таковым в контроле. По сравнению с контрольной группой интактных МПД также наблюдали увеличение синтеза протеогликанов почти на 100%. Как и в предыдущем исследовании, авторы не выявили клеточного или системного иммунного ответа даже через 1 год после вмешательства, что подтверждает существующий концептуальный подход к МПД как к «иммуно-привилегированному».

Основываясь на успешных результатах проведения генного трансфера с клетками МПД у кроля, похожие эксперименты начали проводить с использо-

ванием клеток студенистого ядра человека. Впервые успешный перенос *lacZ* маркер-гена с использованием аденовирусного вектора осуществлен в 2000 г [23]. Авторы получили одинаковый уровень экспрессии как в интактных, так и дегенеративно-измененных МПД, что свидетельствовало об отсутствии прямой зависимости уровня экспрессии от степени тяжести ДП МПД. В дальнейшем, используя тот же аденовирусный вектор, авторы сравнили результаты синтеза протеина при использовании одного фактора роста и генного коктейля, включавшего BMP-2, TGF- β 1, IGF-1 [24]. При их сочетанном изменении существенно увеличился синтез протеина — соответственно на 295, 398 и 471% при применении одного, двух и трех генов факторов роста.

Проведена трансдукция гена для синтеза факторов роста OP-1 в клетки МПД крупного рогатого скота методом генной пушки [21]. После трансфекции OP-1 геном клетки синтезировали протеогликаны в большей степени, чем контрольные клетки, 124% — для фиброзного кольца и 144% — для студенистого ядра.

При исследовании трансдукции Ad-TGF- β 1 в клетки МПД человека отмечено увеличение синтеза протеогликанов и коллагена на 300% по сравнению с таким в контроле [25]. Продукция матрикса увеличивалась больше, чем при использовании *ex vivo* TGF- β 1. Увеличение анаболизма было не следствием введения аденовирусного вектора, а результатом работы доставленного гена. Интересно, что доза вируса, необходимая для увеличения синтеза протеогликана, была существенно меньше, чем доза, необходимая для 100% трансдукции клеток, возможно, благодаря появлению возможности в трансдуцированных клетках влиять на биологическую активность соседних, интактных клеток. Этот эффект назван паракринным, он показывает, что достичь достаточного синтеза нужного протеина можно, используя небольшое число трансдуцированных клеток.

Sox9 ген — один из наиболее значимых факторов синтеза коллагена II типа также считают одним из перспективных факторов стимуляции регенерации при ДП. Осуществлен успешный перенос *Sox9* ДНК аденовирусным вектором в клетки дегенеративно-измененного МПД человека с последующим увеличением количества РНК *Proa1*(II) и, соответственно, увеличением синтеза коллагена II типа [30]. Авторы также вводили аденовирус, несущий *Sox9* ген, в поврежденный МПД и отметили сохранение фенотипа хондроцитов и структуры студенистого ядра к 5-й неделе после инъекции по сравнению с таковым в контроле.

LIM mineralization protein-1 (LMP-1) впервые описан в 1998 г [6] как необходимый регулятор дифференциации остеобластов. С помощью аденовирусного вектора LMP-1 трансдуцирован в клетки дегенеративно-измененного МПД крысы с существенным (до 260%) увеличением синтеза протеогликанов. Тот же протеин использован в генной терапии в целях спондилодеза в эксперименте *in vivo* [7].

Одним из направлений генной терапии является ингибирование катаболических процессов, возникающих в МПД. Аденовирусный трансфер эндогенного ингибитора матриксных металлопротеиназ (TIMP-1) способствовал увеличению концентрации протеогликанов в клетках студенистого ядра при ДП [35].

В многочисленных исследованиях открыты различные факторы роста костной ткани и их способность к эффективному спондилодезу. Применение генной терапии при условии длительной продукции факторов роста в конкретной зоне открывает следующий этап в эволюции биотехнологий спондилодеза.

Для достижения спондилодеза использована методика *in vivo* на крысах с применением Adv-BMP-2 [3]. В исследование включены 12 животных, которым параспинально в области пояснично-крестцового соединения вводили Adv-BMP-2. через 12 нед у всех животных в месте инъекции препарата по данным гистологических исследований отмечено формирование костной ткани. Похожий результат достигнут в исследовании других авторов [15], которые использовали такую же методику — аденовирусный вектор, но с геном BMP-9 фактора, его вводили в параспинальную мышечную ткань 8 крысам. Отмечено формирование костной ткани в месте инъекции.

Изучена возможность эффективного миниинвазивного спондилодеза с использованием генной терапии на грудном отделе позвоночника у млекопитающих [32]. Авторы изолировали мезенхимальные стволовые клетки 3 свиней, вырастили культуру клеток, которую трансдуцировали аденовирусным вектором, несущим ген BMP-2 (Adv-BMP-2), или β -галактозидазой (Adv- β gal). С использованием торакоскопической методики удаляли 1 см³ ткани МПД на четырёх уровнях, после чего каждому животному инъецировали в два диска — культуру клеток, трансдуцированную Adv-BMP-2, в третий диск — Adv- β gal, четвёртый МПД служил контролем. В дисках с Adv-BMP-2 отмечено значительное увеличение синтеза BMP-2, щелочной фосфатазы, а также концентрации коллагена I типа по сравнению с этими показателями после трансдукции Adv- β gal и контролем. Кроме того, степень минерализации матрикса, содержание остеопонтинина к 18-м суткам в Adv-BMP-2 дисках были существенно выше, чем в Adv- β gal и контроле. По данным компьютерной томографии отмечено формирование внутри диска костного мостика от выше- к нижележащей замыкательной пластинке в Adv-BMP-2 инъецированных МПД. В Adv- β gal и контрольных дисках формирование костной структуры не выявлено. Таким образом, доказано успешное использование генной терапии при проведении эффективного миниинвазивного спондилодеза. В ранее проведенных исследованиях установлена неэффективность внутридискowego введения BMP-2 в свободном виде для достижения спондилодеза.

В эксперименте на 12 крысах изучены возможности экспрессии LMP-1 гена (ДНК-невирусный вектор) в дополнение к стабилизации на грудном и поясничном уровнях с использованием обычных имплантатов и имплантатов с экспрессией LMP-1 гена [7]. В месте наложения имплантата с экспрессией LMP-1 гена наблюдали эффективный спондилодез с формированием новой костной ткани. При использовании обычного имплантата формирование костной ткани не выявлено. Применение свободной ДНК LMP-1 гена по методике *in vivo* оказалось успешным и на модели с кролями.

При повреждении позвоночника артродез предпочтительнее, чем артропластика. Несмотря на

многочисленные разработки новых инструментов, оперативных вмешательств, достижение достаточного спондилодеза проблематично почти в 40% наблюдений [34]. Современные биотехнологии позволяют использовать менее инвазивные и более эффективные методики по сравнению с общепринятыми оперативными вмешательствами. Генная терапия перспективна в качестве хирургического инструмента в спинальной хирургии нового столетия.

Первые данные об успешном применении генной терапии для локального спондилодеза являлись началом изучения ее возможностей в лечении остеопороза.

Клеточная терапия и тканевая инженерия предусматривают использование *ex vivo* выращенных тканей МПД в сочетании с факторами роста (отдельное культивирование культуры клеток фиброзного кольца и студенистого ядра), имплантацию биополимерных гидрогелей протеина, гелей на основе гиалурона, а также 3D полимерных нанополлимерных биоструктур, содержащих гидрогель, стволовые клетки, жировые клетки. Поэтому понятия «клеточной терапии» и «тканевой инженерии» можно объединить, поскольку имплантация биополимерных гидрогелей сопровождается имплантацией стволовых клеток или внешне выращенной культуры клеток студенистого ядра, либо их сочетания.

В эксперименте совместили в одной культуре недифференцированные стволовые клетки человека и клетки студенистого ядра [31]. Совместное выращивание культуры клеток способствовало дифференциации стволовых клеток в клетки студенистого ядра. Результаты этого исследования, как и ряда других [17, 19, 29, 33], показывают возможность дифференцировки стволовых клеток *in situ*, т.е. при их имплантации в студенистое ядро.

Показана возможность *ex vivo* выращивать культуру клеток студенистого ядра и фиброзного кольца с стимуляцией их роста с помощью фактора роста OP-1 [4].

In vivo доказана дифференцировка аутостволовых клеток в хондроциты [33]. Стволовые клетки вводили в дегенеративно-измененный МПД кроля. Через 48 нед установлены значительное повышение уровня протеогликанов, нормализация высоты МПД, увеличение количества хондроцитов по сравнению с этими показателями в контроле. Результаты этого исследования свидетельствуют об эффективности использования стволовых клеток в лечении ДП, но такое влияние не продолжительно, позитивный эффект сохраняется в течение определенного времени. Надежду в решении этой проблемы, возможно, дает использование генной терапии и факторов роста в сочетании со стволовыми клетками, но данных об исследованиях такого характера в литературе мы не нашли.

Изучается возможность использования клеток-предшественниц жировой ткани в лечении ДП [18]. Установлено, что адгезия жировых стволовых клеток на структурах биорезорбтивного основания (нанополлимерные биоструктурные гели) происходит в течение 10 мин, что делает возможным имплантацию комбинированного клеточно-биополимерного каркаса непосредственно после микродискотомии. Также проводятся исследования адгезивности других видов

клеток (клетки диска в 3D культуре, обычные стволовые клетки) к разным биополимерным каркасам [11, 14, 26].

В исследовании на собаках [11] после частичной нуклеотомии на трех уровнях с последующим введением в полость диска жировых клеток и гиалуроновой кислоты (на первом уровне), только гиалуроновой кислоты (на втором уровне) и без введения клеток (третий уровень — контроль) через 6 мес позитивный эффект (предотвращение формирования дегенеративных изменений) отмечен лишь в МПД, имплантированных жировыми клетками и гиалуроновой кислотой.

В мультицентровом проспективном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании EuroDISC Study [22] сравнивали результаты стандартной дискотомии и дискотомии с использованием аутологичного хондротрансплантата — chondrotransplant DISC. В исследование включены 53 пациента, у 27 из них — использовали трансплантат, у 26 — не использовали (контрольная группа). Установлено, что chondrotransplant DISC подавляет или задерживает дальнейшее прогрессирование ДП, метод безопасный и эффективный.

Изучен регенераторный эффект биополимерного протеогликанового каркаса на модели ДП у кролей [1]. На уровне L₄-S₁ новозеландским белым кролям осуществляли частичную дискотомию и имплантировали биокаркас. Через 2 нед после операции по данным МРТ не обнаружены различия в оперированных и контрольных МПД. Через 6 мес в режиме T₂ интенсивность сигнала в оперированных дисках увеличилась на 57%, в контрольных дисках — уменьшилась на 24%, что отразилось и на высоте МПД. Таким образом, использование биокаркаса способствует стимулировать регенераторного процесса, увеличению содержания воды и высоты диска. Об эффективности использования биополимерных гидрогелей, нанополлимерных полимерных материалов в эксперименте на животных сообщают и другие исследователи [2, 5, 8–10, 13, 16, 18, 20, 26].

Изучается возможность синтеза и использования шелк-эластинового сополимера в виде биогидрогеля во внутридискотомическом пространстве, поскольку считают, что физико-эластичные свойства этого биогеля наиболее соответствуют таковым студенистого ядра [9].

Проведено доклиническое исследование гиалурон-основанного геля в эксперименте на свиньях [20]. Выполнена нуклеотомия на двух уровнях, введен гель на одном из них. Через 6 нед отмечена утрата нормальной структуры и снижение высоты МПД с локальным образованием фиброзной ткани — на контрольном уровне и отсутствие указанных изменений на уровнях, где вводили гиалурон-основанный гель.

В пилотном клиническом исследовании [5] применен другой протеиновый биополимерный гидрогель (Nucore Injectable Nucleus), имитирующий свойства интактного студенистого ядра. В исследование включены 15 пациентов, которым после стандартной микродискотомии в полость удаленного диска вводили биогидрогель. Через 24 мес после операции как клинически, так и по данным МРТ снижение высоты МПД и прогрессирование ДП не наблюдали.

Благодаря развитию тканевой инженерии стало возможным с использованием мининвазивных тех-

нологий достижение внутривертебрального спондилодеза как альтернативы стандартной PLIF-операции. При имплантации гидроксилапатит-основанного костного каркаса Nanobone в полость удаленного МПД через 9 мес по данным КТ-3D реконструкции в 14 из 15 наблюдений отмечено развитие спондилодеза между замыкательными пластинками тел позвонков в стандартной PLIF-хирургии эффективность спондилодеза составила 70–100% [12].

Развитие современных биотехнологий позволяет говорить о возможном начале новой эры в хирургии ДП МПД, поскольку хирургическое лечение направлено не только на устранение симптомов заболевания, но и предотвращение дальнейшего прогрессирования ДП. Благодаря использованию тканевой инженерии и клеточной терапии становится возможным восстановить высоту и гидрофильность МПД, утраченные биомеханические свойства студенистого ядра. Возможность контролировать хондрогенез и остеогенез расширяет возможности хирурга в лечении ДП МПД.

Перспективно более широкое изучение эффективности клинического применения разнообразных биотехнологий.

Список литературы

1. Abbushi A., Endres M., Cabraja M. et al. Regenerative effects of cell-free polymer-based constructs in a rabbit model of disc degeneration // Abstr. 2nd Intern. Congr. Biotechnologies for Spinal Surgery.- Leipzig, 2007. — P. 19.
2. Ahrens M., Donkersloot P., Martens F. et al. Nucleus replacement with an in situ cured, balloon contained, injectable polyurethane // Abstr. 2nd Intern. Congr. Biotechnologies for Spinal Surgery.- Leipzig, 2007. — P. 19.
3. Alden T.D., Pittman D.D., Beres E.J. et al. Percutaneous spinal fusion using bone morphogenetic protein-2 gene therapy // J.Neurosurg. — 1999. — Vol.90. — P.109–114.
4. An H., Thonar E., Masuda K. Biological repair of intervertebral disc // Spine. — 2003. — V.28. — P. 86–92.
5. Berlemann U., Schwarzenbach O. Clinical evaluation of an injectable nucleus replacement — 12 and 24 month outcomes // Abstr. 2nd Intern. Congr. Biotechnologies for Spinal Surgery.- Leipzig, 2007. — P. 21.
6. Boden S.D., Liu Y., Hair G. et al. LMP-1, a LIM-domain protein, mediates BMP-6 effects on bone formation // Endocrinology. — 1998. — V.139. — P. 5125–5134.
7. Boden S.D., Titus L., Hair G. et al. Lumbar spine fusion by local gene therapy with a cDNA encoding a novel osteoinductive protein (LMP-1) // Spine. — 1998. — V.23. — P. 2486–2492.
8. Boyd L., Carter A. Injectable biomaterials and vertebral endplate treatment for repair and regeneration of the intervertebral disc // Eur. Spine J. — 2006. — N15, suppl. 3. — P.414 — 421.
9. Carter A.J. Silk elastin hydrogels for nucleus replacement and repair // Abstr. 2nd Intern. Congr. Biotechnologies for Spinal Surgery.- Leipzig, 2007. — P. 22.
10. Ferguson S.J., Stoyanov J.V., Ettinger L. et al. The application of biomaterials for tissue engineering in the intervertebral disc // Abstr. 2nd Intern. Congr. Biotechnologies for Spinal Surgery.- Leipzig, 2007. — P. 26.
11. Ganey T.M., Meisel H.J., Hutton W.C. et al. Adipose-derived regenerative cell transplantation: Evaluating intervertebral disc repair in a canine model // Abstr. 2nd Intern. Congr. Biotechnologies for Spinal Surgery.- Leipzig, 2007. — P. 27.
12. Hebecker R., Sola S., Piek J. Lumbar interbody fusion with a new nanostructured HA bone substitute (Nanobone) // Abstr. 2nd Intern. Congr. Biotechnologies for Spinal Surgery.- Leipzig, 2007. — P. 29.
13. Hegewald A.A., Endres M., Sittlinger M. et al. Polymer-based regenerative treatment strategies in spinal surgery // Abstr. 2nd Intern. Congr. Biotechnologies for Spinal Surgery.- Leipzig, 2007. — P. 30.
14. Helder M.N., Lu Z.F., Bank R.A. et al. Scaffolds and adipose stem cells in intervertebral disc repair // Abstr. 2nd Intern. Congr. Biotechnologies for Spinal Surgery.- Leipzig, 2007. — P. 31.
15. Helm G.A., Aiden T.D., Beres E.J. et al. Use of bone morphogenetic protein-9 gene therapy to induce spinal arthrodesis in the rodent // J.Neurosurg. — 2000. — V.92. — P.191–196.
16. Horna D., Borros S., Meisel H.J. et al. New nanofiber polymeric material for therapeutic medicine // Abstr. 2nd Intern. Congr. Biotechnologies for Spinal Surgery.- Leipzig, 2007. — P. 33.
17. Knippenberg M., Helder M.N., de Blicke-Hogervorst J. et al. Prostaglandins influence osteogenic differentiation of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells // Abstr. 2nd Intern. Congr. Biotechnologies for Spinal Surgery.- Leipzig, 2007. — P. 30.
18. Kroeze R.J., Breuls R., Schouten T.E. et al. Rapid adherence of non-cultured adipose stem cells to a bioresorbable scaffold // Abstr. 2nd Intern. Congr. Biotechnologies for Spinal Surgery.- Leipzig, 2007. — P. 36.
19. Leung V., Chan D., Cheung K. Regeneration of intervertebral disc by mesenchymal stem cells: potentials, limitations, and future direction // Eur. Spine J. — 2006. — N15, suppl. 3. — P. 406 — 413.
20. Longinotti C., Revell P.A., Ambrosio L. et al. Preclinical characterisation of injectable hyaluronan-based gels for tissue engineered intervertebral disc repair // Abstr. 2nd Intern. Congr. Biotechnologies for Spinal Surgery.- Leipzig, 2007. — P. 37.
21. Matsumoto T., Masuda K., Chen S., et al. Transfer of osteogenic protein — 1 gene by gene gun system promotes matrix synthesis in bovine intervertebral disc and articular cartilage cells // Orthopaed. Res. Soc. — 2001. — V. 30. — P. 849 — 876.
22. Meisel H.J., Bertagnoli R., Mayer M. et al. EuroDISC Study — Assessment of efficacy/safety of sequestrectomy + autologous disc chondrocytes: 2nd interim analysis // Abstr. 2nd Intern. Congr. Biotechnologies for Spinal Surgery.- Leipzig, 2007. — P. 40.
23. Moon S.H., Gilbertson L.G., Nishida K. et al. Human intervertebral disc cells are genetically modifiable by adenovirus-mediated gene transfer // Spine. — 2000. — V. 25. — P. 2573–2579.
24. Moon S.H., Nishida K., Gilbertson L.G. et al. Biologic response of human intervertebral disc cell to gene therapy cocktail // Orthopaed. Res. Soc. — 2001. — V. 30. — P. 883 — 886.
25. Moon S.H., Nishida K., Gilbertson L.G. et al. Responsiveness of human intervertebral disc cells to adenovirus mediated transfer of TGF- β 1 cDNA in 2D and 3D culture systems: comparison to exogenous TGF- β 1 // Abstr. Intern. Soc. for the Study of the Lumbar Spine. — Adelaide (Australia), 2002. — P. 145 –146.
26. Neidlinger-Wilke C., Wertz K., Ignatius A. et al. Suitability of disc cells versus mesenchymal stem cells in a collagen scaffold for disc tissue engineering // Abstr. 2nd Intern. Congr. Biotechnologies for Spinal Surgery.- Leipzig, 2007. — P. 46.
27. Nishida K., Kang J.D., Suh J.K. et al. Adenovirus-mediated gene transfer to nucleus pulposus cells. Implications for the treatment of intervertebral disc degeneration // Spine. — 1999. — V. 23. — P. 2437–2442.
28. Nishida K., Kang J.D., Gilbertson L.G. et al. Modulation of the biologic activity of the rabbit intervertebral disc by gene therapy: An in vivo study of adenovirus-mediated transfer of the human transforming growth factor

- beta 1 encoding gene // *Spine*. — 1999. — V. 24. — P. 2419–2425.
29. Ogon M., Bartl R., Meissner J. et al. Tissue engineering of the intervertebral disk: Does donor pathology matter? // *Abstr. 2nd Intern. Congr. Biotechnologies for Spinal Surgery.*— Leipzig, 2007. — P. 42.
 30. Paul R., Haydon R., Ishikawa A. Potential use of Sox9 gene therapy for intervertebral degenerative disc disease // *Spine*. — 2003. — V. 28. — P.755–763.
 31. Richardson S., Walker R., Parker S. et al. Intervertebral disc cell-mediated mesenchymal stem cell differentiation // *Stem Cells*. — 2006. — N24. — P.707–716.
 32. Riew D., Lou J., Wright N. et al. Thoracoscopic intradiscal spine fusion using a minimally invasive gene-therapy technique // *J.Bone. Joint Surg.* — 2003. — V.85. — P.866–871.
 33. Sakai D., Mochida J., Iwachina T. Differentiation of mesenchymal stem cells transplanted to a rabbit degenerative disc model // *Spine*. — 2005. — V.30. — P.2379–2387.
 34. Steinmann J.C., Herkowitz H.N. Pseudarthrosis of the spine // *Clin. Orthop.* — 1992. — N284. — P.80–90.
 35. Wallach C.J., Sobajima S., Watanabe Y. Gene transfer of the catabolic inhibitor TIMP-1 increases measured proteoglycans in human intervertebral disc cells // *Abstr. Intern. Soc. for the Study of the Lumbar Spine.* — Cleveland, Ohio, 2002. — P. 67.
 36. Wehling P., Schulitz K.P., Robbins P.D. et al. Transfer of genes to chondrocytic cells of the lumbar spine. Proposal for a treatment strategy of spinal disorders by local gene therapy // *Spine*. — 1997. — V. 22. — P. 1092–1097.

Біотехнології і нанотехнології: нові можливості в хірургії дегенеративно-дистрофічних змін хребтового стовпа

Педаченко Е.Г., Горбатюк К.И.

Аналітичний огляд присвячений новим та перспективним методикам хірургічного лікування дегенеративно-дистрофічних змін хребтового стовпа. Наведені результати експериментальних та клінічних досліджень, проведених з використанням молекулярної та протеїнової терапії у поєднанні з генною терапією, а також тканинної інженерії та клітинної терапії. Результати досліджень дають підстави вважати біотехнології та нанотехнології багатообіцяючим, мініінвазивним методом хірургічного лікування дегенеративно-дистрофічних змін хребтового стовпа.

Biotechnology and nanotechnology: new possibilities in degenerative spine surgery

Pedachenko E.G., Horbatyuk K.I.

Analytic review is dedicated to new methods of degenerative spine surgery based on biotechnology and nanotechnology. Experience of different experimental and clinical investigations with using of molecular and protein therapy combined with gene therapy, as well as tissue engineering and cell therapy is described. Results of investigations shows potential usefulness of biotechnologies and nanotechnologies as new approaches to restore degenerative spine changes.