

**В.А.Радченко
А.В.Палкин
В.А.Колесниченко**

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

Ключевые слова: поясничный межпоперечный спондилодез, костный аутотрансплантат, экспериментальная модель, кроли, мета-анализ.

Надійшла: 23.10.2017

Прийнята: 18.11.2017

УДК 616.711.6-089]:092.9(636.92)

КРИТЕРИИ ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОЯСНИЧНОГО МЕЖПОПЕРЕЧНОГО СПОНДИЛОДЕЗА У КРОЛЕЙ

Наукометрическое исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Дослідити ефективність і розробити критерії лікування травматичних та вогнепальних ушкоджень грудного та поперекового відділів хребта і їх наслідків» (номер государственной регистрации 0115U003023).

Реферат. Цель – определить по результатам мета-анализа факторы, влияющие на частоту костного сращения при экспериментальном поясничном межпоперечном спондилодезе у кролей. Методы исследования – статистические. Результаты – выявленные оптимальные экспериментальные условия включают: вес кролей более 3 кг, уровень спондилодеза L_{IV} - L_V или L_V - L_{VI}, количество костного аутотрансплантата – 2,0 – 2,5 см³ с каждой стороны артродезируемого сегмента, продолжительность эксперимента – не менее 5 нед.

Morphologia. – 2017. – Т. 11, № 4. – С. 40-47.

© В.А.Радченко, А.В.Палкин, В.А.Колесниченко, 2017

✉ veakol@rambler.ru

Radchenko V.O., Palkin O.V., Kolesnichenko V.A. Criteria for choosing the optimal parameters of animal model of lumbar intertransverse fusion in rabbits.

ABSTRACT. Background. The reported fusion rates for autograft in the rabbit posterolateral spine model have varied significantly, and the potential factors that might affect these rates have not been sufficiently evaluated. **Objective.** To identify factors affecting the fusion rates in the rabbit lumbar intertransverse arthrodesis model by the meta-analysis results. **Methods.** Meta-analysis a MEDLINE search from 2002-20016 was performed for publications that utilized this model to evaluate fusion rates elicited by iliac crest autograft. We detected the effect of the following experimental conditions on the fusion rates: 1) parameters of the animals population: sex, age and weight of rabbits; 2) the experiment design: the level of the operated vertebral segments, the volume of the autograft, the time-point of the experiment, the timing of the evaluation of the results of fusion, methods for assessing the fusion rates (palpation, radiography, computed tomography, histological studies). **Results.** A systematic literature search identified 25 studies, involving 432 animals. The rabbit average age reached 10.4 ± 2.7 (3.8 - 16.0) months; the average weight was 4.1 ± 0.7 (2.4 - 5.0) kg; the volume of bone autograft averaged 4.2 ± 2.0 (0.8 - 10.0) cm³. Neither strain, age, weight, nor vertebral level significantly affected fusion rates. **Conclusion.** The optimal experimental conditions for a successful outcome, according to the present study, include: the weight of the rabbit more than 3 kg, the level of spinal fusion L_{IV} - L_V or L_V - L_{VI}, the volume of the bone autograft - 2.0 - 2.5 cm³ on each side of the fusion segment, the experiment time-point not less than 5 weeks.

Key words: lumbar intertransverse fusion, bone graft, rabbit, animal model, meta-analysis.

Citation:

Radchenko VO, Palkin OV, Kolesnichenko VA. [Criteria for choosing the optimal parameters of animal model of lumbar intertransverse fusion in rabbits]. *Morphologia*. 2017;11(4):40-7. Russian.

Введение

Методология экспериментального поясничного межпоперечного спондилодеза у кролей была разработана Boden S.D. et al. [1-4]. Техника операции в этой модели сходна с той, которая используется при задне-боковом спондилодезе у человека. В области костного сращения между поперечными отростками четко верифицируются спондилодезные массы, что позволяет применять не только качественные, но и количественные методы гистологических исследований. Частота состоявшегося спондилодеза с использованием

аутотрансплантата из гребня подвздошной кости в данной модели и в клинике имела сходные показатели. В настоящее время модель на кроликах является наиболее широко используемой доклинической моделью для поясничного спондилодеза [5].

Частота костного сращения в модели задне-бокового спондилодеза у кроликов варьирует от 42 до 73% [6]. Такой широкий диапазон успешных результатов спондилодеза можно объяснить различными экспериментальными условиями, которые включают количество трансплантируе-

мого биоматериала, методику операции и методы оценки костного сращения [5; 7-9].

Влияние факторов, потенцирующих формирование спондилодезных масс, изучено недостаточно. Одной из причин существующей ситуации являются различия в методологии используемых экспериментальных моделей спондилодеза, в том числе – в методах оценки частоты и темпов формирования костного блока на уровне оперированных сегментов.

Разная диагностическая ценность и чувствительность методов оценки может привести к значительным различиям в результатах исследования. В этой связи в данной работе был использован мета-анализ литературных источников, который позволяет статистически объединить результаты нескольких исследований и оценить влияние различных условий эксперимента на частоту состоявшегося спондилодеза.

Цель – определить по результатам мета-анализа факторы, влияющие на частоту костного сращения при экспериментальном поясничном межпоперечном спондилодезе у кролей.

Материалы и методы

Материал исследования – научные статьи, отражающие результаты экспериментального поясничного костно-пластического межпоперечного спондилодеза у кролей.

Поиск литературы проведен в базе данных MEDLINE за период 2002 - 2016 г. с использованием медицинских предметных рубрик и ключевых слов "спондилодез позвоночника", «позвоночный спондилодез», "поясничный спондилодез", "поясничный артродез", «кроли», "spinal fusion", «vertebral spinal fusion», "lumbar spondylodesis", "lumbar arthrodesis", «rabbits». Также был проведен дополнительный поиск статей из библиографических списков отобранных источников литературы.

Критерии включения: двусторонний моно-сегментарный поясничный межпоперечный инструментальный спондилодез у кролей с использованием аутологических костных трансплантатов. Критерии исключения – односторонний полисегментарный межтеловой или межкостистый инструментальный спондилодез у кролей с использованием керамики и/или костного морфогенетического белка и/или аспирированного костного мозга и/или аллотрансплантатов.

Методы исследования – мета-анализ релевантных источников литературы, статистические исследования.

При проведении мета-анализа включенных научных статей исследовали влияние следующих экспериментальных условий на частоту состоявшегося спондилодеза:

- 1) параметры популяции экспериментальных животных: пол, возраст и вес кролей;
- 2) дизайн эксперимента: уровень оперированных позвоночных сегментов, объем ауто-

трансплантата, продолжительность эксперимента, сроки оценки результатов спондилодеза, методы оценки достигнутого сращения (пальпация, рентгенография, компьютерная томография, гистологические исследования).

При статистических исследованиях оценивали медиану с величиной стандартного отклонения и t-критерий по методу Стьюдента с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Результатом поиска литературных источников стали 79 статей. Из них 45 соответствовали критериям исключения, в 9 статьях не содержались данные о частоте состоявшегося спондилодеза. Таким образом, для мета-анализа было отобрано 25 научных статей (рис. 1).

Общее количество групп лабораторных животных, принимавших участие в эксперименте, в среднем составило $1,5 \pm 0,8$, каждая из групп содержала в среднем по $9,5 \pm 5,2$ кролика.

Пол лабораторных животных был указан лишь в 16 (64,0%) из 25 научных статей; в экспериментах самцы участвовали в 2,5 раза чаще по сравнению с самками. В связи с тем, что гендерная принадлежность оказалась неизвестной у 40,0% кролей, статистические исследования влияния пола животных на частоту состоявшегося спондилодеза не проводились.

Можно отметить, что в публикациях с указанным распределением кролей по полу частота образования костного блока по данным рентгенографии оперированных сегментов в среднем была практически идентичной как для самцов (57,9%), так и для самок - 60,2% (табл. 1).

Таблица 1
Частота выявления состоявшегося спондилодеза в зависимости от параметров популяции кролей

Параметры	Количество кролей (n = 342)		Частота состоявшегося спондилодеза
	n	%	
Пол			
Самцы	147	43,0	57,9%
Самки	58	17,0	60,2%
Не указано	137	40,0	-
Возраст (мес.)			
< 6	29	8,5	58,2%
6 - 12	218	63,7	61,7%
>12	95	27,8	59,2%
Вес (кг)			
< 3,0	38	11,1	39,7%
3,0 – 4,0	107	31,3	58,4%
> 4,0	197	57,6	59,6%

Средний возраст лабораторных животных достигал $10,4 \pm 2,7$ (3,8 – 16,0) мес. Для исследования зависимости частоты костного сращения при экспериментальном поясничном межпопе-

речном спондилодезе от возраста кролей было выделено 3 основные возрастные группы: до 6 мес., 6 – 12 мес., свыше 12 мес. Хотя в экспериментах преимущественно использовались кроли годовалого возраста (17 (68,0%) научных статей),

статистические исследования показали, что значительных различий в частоте состоявшегося спондилодеза между возрастными группами животных не наблюдалось: 58,2%; 61,7%; 59,2% соответственно (табл. 1).



Рис. 1. Этапы поиска литературных источников для мета-анализа результатов экспериментального моделирования поясничного межпозвонкового спондилодеза у кролей.

Вес экспериментальных животных в среднем составил $4,1 \pm 0,7$ (2,4 – 5,0) кг. Учитывая существенную вариативность веса кролей в исследуемой популяции, для статистических исследований были выделены следующие группы животных: с весом менее 3 кг; 3 – 4 кг и свыше 4 кг. Состоявшийся спондилодез зарегистрирован рентгенологически значительно реже у кролей с низким весом (до 3 кг), чем в двух других группах (39,7%; 58,4%; 59,6% соответственно), но без статистически достоверных различий (табл. 1).

Хотя влияние возраста и веса кролей на час-

тоту состоявшегося спондилодеза не установлено [5, 7], в литературе не существует единого мнения на оптимальные величины этих параметров популяции, обеспечивающие максимальную частоту костного сращения. В работе Boden S.D. et al. [3] и серии последующих экспериментов [10-12] принимали участие кроли в возрасте около 1 года весом 4,5 - 5 кг. Ряд авторов рекомендует использовать более молодых животных, возраст которых, однако, не менее 6 мес., а вес не менее 3 кг [5; 7; 13], так как у таких кролей со сравнительно незрелым скелетом продолжаю-

щееся ремоделирование костной ткани может ускорить сращение в зоне спондилодеза [12].

Мета-анализ зависимости частоты состоявшегося спондилодеза от параметров дизайна эксперимента, по данным включенных научных статей, позволил установить следующее. Оперативное вмешательство на уровне L_{IV} - L_V и L_V - L_{VI} сегментов производилось почти с одинаковой частотой (40,4% и 52,0% кролей соответственно). Спондилодез на уровне L_{III} - L_{IV} выполнен лишь в одной группе животных (2,9%), в сегменте L_{VI} - L_{VII} - в двух группах (4,7% кролей). Уровень оперированных сегментов не влияет на результаты спондилодеза (табл. 2).

Высказывалось опасение, что анатомо-биомеханические особенности L_{VI} - L_{VII} сегмента (небольшая величина поперечных отростков) могут негативно повлиять на частоту образования костного сращения [14]. Однако результаты мета-анализа показали сравнимые величины частоты состоявшегося спондилодеза на уровне L_{VI} - L_{VII} и в вышерасположенных сегментах L_{IV} - L_V и L_V - L_{VI} (табл. 2).

Объем костного аутотрансплантата для поясничного межпоперечного спондилодеза по данным мета-анализа составил в среднем $4,2 \pm 2,0$ (0,8 - 10,0) см³. Частота состоявшегося спондилодеза была статистически значимо меньше в тех группах экспериментальных животных, где использовались трансплантаты размерами 1,0 см³ и менее ($p < 0,05$). Чаще всего применялись трансплантаты объемом 1,1 - 3,0 см³ - 77,2% (табл. 2).

Можно считать доказанной положительную корреляцию между количеством аутотрансплантата и частотой состоявшегося спондилодеза [15]. По данным Ghodasra J. H. et al., объем аутотрансплантата, который может приводить к надежному сращению при костно-пластическом спондилодезе, составляет для одного животного 4 - 5 см³ костной ткани [5]. В классической модели экспериментального поясничного межпоперечного спондилодеза Boden S.D. et al. применяли по 2,0 - 2,5 см³ костного аутотрансплантата с каждой стороны артротрезируемого уровня с частотой костного сращения 67% [3], а в серии экспериментов были получены сравнимые результаты при использовании «недостаточного объема» [12] костного аутотрансплантата (по 1,5 см³ с каждой стороны) [10- 12]. Riordan A. M. et al. полагают, что использование костного аутотрансплантата с каждой оперируемой стороны объемом свыше 2,0 см³ не приводит к улучшению результатов спондилодеза [7].

В тех случаях, когда для костной пластики используются различные экстендеры (аутологичный костный мозг и/или концентраты тромбоцитов и/или деминерализованный костный матрикс и/или биодegradирующая керамика) в сочетании с костными трансплантатами, количество последних может быть меньшим [11; 12; 16-22].

Таблица 2
Частота выявления состоявшегося спондилодеза в зависимости от параметров дизайна эксперимента

Параметры дизайна эксперимента	Количество кролей (n = 342)		Частота состоявшегося спондилодеза
	n	%	
Уровень спондилодеза			
L _{III} - L _{IV}	10	2,9	57,8%
L _{IV} - L _V	138	40,4	58,3%
L _V - L _{VI}	178	52,0	63,8%
L _{VI} - L _{VII}	16	4,7	52,4%
Объем трансплантата (см³)			
≤ 1,0	54	15,8	39,2% ¶
1,1 - 1,9	126	36,8	56,4%
2,0 - 3,0	138	40,4	60,8%
> 3,0	24	7,0	63,7%
Продолжительность эксперимента (нед.)			
< 4	21	6,1	37,9% ¶
4	67	19,6	64,6%
5	42	12,3	53,8%
≥ 6	212	62,0	56,4%
Методика оценки спондилодеза			
Пальпация	220	64,3	60,8%
Рентгенография	292	85,4	62,0%
Компьютерная томография*	28	8,2	59,6%
Гистологическое исследование	42	12,3	63,9%

Примечания: ¶ - $p < 0,05$; * - параметр «компьютерная томография» включает КТ, КТ с 3D реконструкцией и микроКТ.

Средняя продолжительность эксперимента по данным статей, включенных в мета-анализ, достигала $7,5 \pm 3,3$ (2,0 - 18,0) недель. Статистические исследования позволили установить, что в сроки менее 4 нед. после поясничного межпоперечного спондилодеза костное сращение формируется лишь в 37,9% случаях. Это достоверно реже ($p < 0,05$) по сравнению с остальными группами кролей с более длительным послеоперационным периодом (табл. 2).

Интересно отметить, что наиболее высокие показатели частоты состоявшегося спондилодеза рентгенологически отмечены в группах лабораторных животных с продолжительностью эксперимента 4 нед.- 64,6%, тогда как в группах с длительностью послеоперационного периода 5 нед., а также 6 нед. и более этот параметр составил 53,8% и 56,4% соответственно (табл. 2). Такая же тенденция в частоте формирования костного сращения на уровне оперированных сегментов отмечена и в классической работе Boden S.D. et al. [3]. В области спондилодеза через 4 нед. после операции еще сохраняется кортикальная порция костного аутотрансплантата, отмечается

распространение новообразованной кости к центральной зоне спондилодезных масс [3], что рентгенологически может визуализироваться как полноценный костный блок. Продолжающаяся резорбция кортикальной порции трансплантата на 5-ой неделе после костной пластики, значительное увеличение объема костного мозга в сочетании с уменьшением содержания минерализованной кости в центре спондилодезных масс с 6-ой недели [3] может сопровождаться участками рентгеннегативного изображения костного артродеза и приводить к ложноотрицательному снижению частоты состоявшегося спондилодеза.

Оптимальные сроки оценки результатов спондилодеза зависят от ряда факторов, включающих, в частности, цели исследования, объем трансплантата, остеиндуктивные [5] и остеокондуктивные [23; 24] возможности экстендора (заменителя) костного трансплантата. При использовании костных ауто трансплантатов идеальное время для оценки экспериментального поясничного межпоперечного спондилодеза у кролей – не менее 5 нед. после операции [5, 7], а в случае применения экстендоров костных трансплантатов продолжительность эксперимента увеличивается, превышая 5 – 6 нед. [3, 25-28].

Среди методик оценки формирования костного сращения на уровне спондилодезированных сегментов наиболее распространенными явились пальпация (64,3% животных) и обзорная рентгенография в стандартных передне-задней и боковой проекциях (85,4% кролей) – таблица 2.

Пальпация рядом авторов рассматривается в качестве золотого стандарта для клинической оценки костного сращения на уровне спондилодеза. Частота состоявшегося спондилодеза, выявленная методом пальпации, коррелирует с результатами биомеханических тестов [10; 12; 16; 21; 29-31], а сам метод обладает высокой чувствительностью и высокой негативной прогностической ценностью, которые сравнимы с такими же показателями для обзорной рентгенографии и компьютерной томографии [21]. Учитывая простоту и экономическую эффективность [5] пальпации, она является методом выбора для качественной оценки результатов спондилодеза. Условие успешного применения данного метода разработано Voden S.D. et al. и заключается в пальпации поясничных сегментов на уровне спондилодеза, а также на смежных проксимальном и дистальном уровнях [3].

Определение количественных показателей спондилодеза требует применения методов лучевой диагностики и гистологического исследования. Диагностические возможности обзорной рентгенографии оцениваются противоречиво. Большинство авторов считает, что в одни и те же сроки наблюдения частота успешного артродеза при оценке спондилограмм ниже, чем по данным гистологических исследований [32; 33]. Лишь в

отдельных публикациях утверждается, что рентгенологические признаки костного сращения визуализируются чаще и в более ранние сроки, чем гистологически регистрируется созревание спондилодезных масс [5]. Корреляционная связь клинической (методом пальпации) и рентгенологической оценки результатов экспериментального спондилодеза слабее, чем у пальпации и биомеханического тестирования [10].

Существенно снижает частоту состоявшегося спондилодеза гипермобильность в зоне оперированных позвоночных сегментов, особенно в раннем послеоперационном периоде: частота образования костного сращения в экспериментальной и контрольной группах составила 15,0% и 50,0% соответственно [34].

Таким образом, результаты мета-анализа позволили выявить следующие условия эксперимента, которые могут негативно влиять на формирование костного блока: вес кролей менее 3 кг, уровень спондилодеза L_{III} - L_{IV} или L_{VI} - L_{VII}, количество костного ауто трансплантата – менее 1,0 см³ с каждой стороны артродезируемых сегментов, продолжительность эксперимента – менее 4 нед.

Следует отметить, что экспериментальная модель межпоперечного спондилодеза на кролях является одной из наиболее оптимальных. Кроли, как и крысы, – мелкие лабораторные животные с относительно высокой скоростью метаболизма, соответственно, у них отмечаются более короткие сроки формирования костного сращения. Помимо этого, их рацион и содержание более экономичны, чем у крупных животных [6]. Однако экспериментальные модели на крупных животных, которые, как правило, занимают более высокую ступень филогенеза, лучше имитируют анатомию человека и хирургические методики, которые используются клинически. Тем не менее, результаты межпоперечного спондилодеза с использованием костного ауто трансплантата у крыс существенно хуже [23], а у более крупных животных отличаются низкой или очень вариабельной частотой состоявшегося спондилодеза: у собак 0 - 100%, коз 0 - 45%, у негуманоидных приматов 0 - 33% [6].

Для данного исследования существуют ограничения, связанные с отсутствием точных экспериментальных условий во всех публикациях. Из 25 литературных источников, которые соответствовали критериям включения, в 2 (25,0%) не сообщается вес, в 9 (36,0%) – пол, в 3 (12,0%) – возраст животных и в 2 (25,0%) – количество костного ауто трансплантата не сообщается объем [12, 15-22, 35-42]. Отсутствие надежно представленных данных во всех исследованиях является естественным ограничением систематических обзоров. Тем не менее, мета-анализ позволяет сравнивать результаты различных методик лечения, изучать влияние экспериментальных

условий, выявлять потенциальные источники предвзятой оценки исходов моделирования [43]. В этой связи мета-анализ можно рассматривать в качестве инструмента для усовершенствования экспериментальных условий с возможным уменьшением количества используемых лабораторных животных.

Заключение

Экспериментальная модель поясничного костно-пластического межпоперечного спондилодеза на кролях – хорошо воспроизводимая доклиническая модель для тестирования различных биоматериалов. Оптимальные экспериментальные условия для успешного результата, по данным

настоящего исследования, включают: вес кролей более 3 кг, уровень спондилодеза L_{IV} - L_V или L_V - L_{VI}, количество костного аутографта – 2,0 – 2,5 см³ с каждой стороны оперируемого сегмента, продолжительность эксперимента – не менее 5 нед.

Перспективы дальнейших разработок

Перспективным направлением дальнейших разработок представляется моделирование поясничного межпоперечного костно-пластического спондилодеза в выявленных оптимальных условиях эксперимента и сравнение полученных результатов с частотой успешных результатов операции по данным литературы.

Литературные источники References

1. Schimandle JH, Boden SD. Spine update. Animal use in spinal research. Spine (Phila Pa 1976). 1994;19:2474–7.
2. Schimandle JH, Boden SD. Spine update. The use of animal models to study spinal fusion. Spine (Phila Pa 1976). 1994;19:1998–2006.
3. Boden SD, Schimandle JH, Hutton WC. An experimental lumbar intertransverse process spinal fusion model. Radiographic, histologic, and biomechanical healing characteristics. Spine. 1995;20(4):412–20.
4. Boden SD. The biology of posterolateral lumbar spinal fusion. Orthop Clin North Am. 1998;29:603–19.
5. Ghodasra JH, Daley EL, Hsu EL, Hsu WK. Factors influencing arthrodesis rates in a rabbit posterolateral spine model with iliac crest autograft. Eur Spine J. 2014;23:426–34.
6. Drespe IH, Polzhofer GK, Turner AS, Grauer JN. Animal models for spinal fusion. Spine J. 2005;5(6):209S–216S. DOI:10.1016/j.spinee.2005.02.013.
7. Riordan AM, Rangarajan R, Balts JW, Hsu WK, Anderson PA. Reliability of the rabbit posterolateral spinal fusion model: A meta-analysis. J. Orthop. Res. 2013;31:1261–9. DOI:10.1002/jor.22359
8. Liao JC, Chen WJ, Chen LH, et al. Low-intensity pulsed ultrasound enhances healing of laminectomy chip bone grafts on spinal fusion: a model of posterolateral intertransverse fusion in rabbits. J Trauma. 2011;70:863–9.
9. Walsh WR, et al. Posterolateral spinal fusion in a rabbit model using a collagen-mineral composite bone graft substitute. Eur Spine J. 2009;18:1610–20.
10. Boden SD, Martin GJ, Morone M, et al. The use of coralline hydroxyapatite with bone marrow, autogenous bone graft, or osteoinductive bone protein extract for posterolateral lumbar spine fusion. Spine. 1999;24:320–7.
11. Curylo LJ, Johnstone B, Petersilge CA, Janicki JA, Yoo JU. Augmentation of spinal arthrodesis with autologous bone marrow in a rabbit posterolateral spine fusion model. Spine. 1999;24(5):434–8.
12. Chen WJ, Huang JW, Niu CC, Chen LH, Yuan LJ, Lai PL, Yang CY, Lin SS. Use of fluorescence labeled mesenchymal stem cells in pluronic F127 and porous hydroxyapatite as a bone substitute for posterolateral spinal fusion. J Orthop Res. 2009;27(12):1631–6. DOI:10.1002/jor.20925.
13. Roberts I, Kwan I, Evans P, et al. Does animal experimentation inform human healthcare? Observations... BMJ. 2002;324:474–6.
14. Bransford R, Goergens E, Briody J, Amanat N, Cree A, Little D. Effect of zoledronic acid in an L6–L7 rabbit spine fusion model. Eur Spine J. 2007;16(4):557–62. DOI:10.1007/s00586-0060212-y.
15. Miller CP, Jegede K, Essig D, Garg H, Bible JE, Biswas D, Whang PG, Grauer JN. The efficacies of two ceramic bone graft extenders for promoting spinal fusion in a rabbit bone paucity model. Spine. 2011;37(8):642–7. DOI:10.1097/BRS.0b013e31822e604e.
16. O'Loughlin PF, Cunningham ME, Bukata SV, Tomin E, Poynton AR, Doty SB, Sama AA, Lane JM. Parathyroid hormone (1–34) augments spinal fusion, fusion mass volume, and fusion mass quality in a rabbit spinal fusion model. Spine. 2009;34(2):121–30. DOI:10.1097/BRS.0b013e318191e687.
17. Sethi PM, Miranda JJ, Kadiyala S, Patel T, Panjabi M, Troiano N, Friedlaender GE. Evaluation of autologous platelet concentrate for intertransverse process lumbar fusion. Am J Orthop (Belle Mead, NJ). 2008;37(4):E84–E90.
18. Urrutia J, Briceno J, Carmona M, Olavarria F, Hodgson F. Effect of a single dose of pamidronate administered at the time of surgery in a rabbit posterolateral spinal fusion model. Eur Spine J. 2010;19(6):940–4. DOI:10.1007/s00586-010-1288-y.

19. Urrutia J, Mery P, Martinez R, Pizarro F, Apablaza D, Mardones R. Cultured autologous bone marrow stem cells inhibit bony fusion in a rabbit model of posterolateral lumbar fusion with autologous bone graft. *J Clin Neurosci*. 2010;17(4):481–5. DOI:10.1016/j.jocn.2009.06.024.
20. Yee AJ, Bae HW, Friess D, Robbin M, Johnstone B, Yoo JU. Augmentation of rabbit posterolateral spondylodesis using a novel demineralized bone matrix-hyaluronan putty. *Spine*. 2003;28(21):2435–40. DOI:10.1097/01.BRS.0000090828.65638.8C.
21. Yee AJ, Bae HW, Friess D, Robbin M, Johnstone B, Yoo JU. Accuracy and interobserver agreement for determinations of rabbit posterolateral spinal fusion. *Spine*. 2004;29(12):1308–13.
22. Yee AJ, Bae HW, Friess D, Roth SM, Whyne C, Robbin M, Johnstone B, Yoo JU. The use of simvastatin in rabbit posterolateral lumbar intertransverse process spine fusion. *Spine J*. 2006;6(4):391–6. DOI:10.1016/j.spinee.2005.10.017.
23. Tanaka K, Takemoto M, Fujibayashi S, Neo M, Shikinami Y, Nakamura T. A bioactive and biore-sorbable porous cubic composite scaffold loaded with bone marrow aspirate: a potential alternative to auto-genous bone grafting. *Spine*. 2011;36(6):441–7. DOI:10.1097/BRS.0b013e3181d39067.
24. Motomiya M, Ito M, Takahata M, Kadoya K, Irie K, Abumi K, Minami A. Effect of hydroxyapatite porous characteristics on healing outcomes in rabbit posterolateral spinal fusion model. *Eur Spine J*. 2007;16(12):2215–24. DOI:10.1007/s00586-007-0501-0.
25. Boden SD, Schimandle JH, Hutton WC. Volvo Award in basic sciences. The use of an osteoinductive growth factor for lumbar spinal fusion. Part II: Study of dose, carrier, and species. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995;20:2633–44.
26. Liao SS, et al. Lumbar spinal fusion with a mineralized collagen matrix and rhBMP-2 in a rabbit model. *Spine*. 2003;28:1954–60.
27. Minamide A, et al. Experimental study of carriers of bone morphogenetic protein used for spinal fusion. *J Orthop Sci*. 2004;9:142–51.
28. Sun TS, et al. Effect of nano-hydroxyapatite/collagen composite and bone morphogenetic protein-2 on lumbar intertransverse fusion in rabbits. *Chin J Traumatol*. 2004;7:18–24.
29. Grauer JN, et al. 2000 Young Investigator Research Award winner. Evaluation of OP-1 as a graft substitute for intertransverse process lumbar fusion. *Spine*. 2001;26:127–33.
30. Erulkar JS, Grauer JN, Patel TC, Panjabi MM. Flexibility analysis of posterolateral fusions in a New Zealand white rabbit model. *Spine*. 2001;26(10):1125–30.
31. Lehman RA, Kuklo TR, Freedman BA, Cowart JR, Mense MG, Riew KD. The effect of alendronate sodium on spinal fusion: a rabbit model. *Spine J*. 2004;4(1):36–43. DOI:10.1016/s15299430(03)00427-3.
32. Blumenthal SL, Gill K. Can lumbar spine radiographs accurately determine fusion in postoperative patients? Correlation of routine radiographs with a second surgical look at lumbar fusions. *Spine*. 1993;18(9):1186–9.
33. Jackson RS, Asher MA, Lark RG. Analysis of posterior spinal wiring in a validated rabbit model. *Clin Orthop Relat Res*. 2000;373:285–94.
34. Feiertag MA, et al. A rabbit model for non-union of lumbar intertransverse process spine arthrodesis. *Spine*. 1996;21:27–31.
35. Yao G, Qian Y, Chen J, Fan Y, Stoffel K, Yao F, Xu J, Zheng MH. Evaluation of insoluble bone gelatin as a carrier for enhancement of osteogenic protein-1-induced intertransverse process lumbar fusion in a rabbit model. *Spine*. 2008;33(18):1935–42. DOI:10.1097/BRS.0b013e31817e1cf1.
36. Babat LB, McLain R, Milks R, Ferrara L, Sohn MJ. The effects of the antiresorptive agents calcitonin and pamidronate on spine fusion in a rabbit model. *Spine J*. 2005;5(5):542–7. DOI:10.1016/j.spinee.2005.01.008.
37. Choi Y, Oldenburg FP, Sage L, Johnstone B, Yoo JU. A bridging demineralized bone implant facilitates posterolateral lumbar fusion in New Zealand white rabbits. *Spine*. 2007;32(1):36–41. DOI:10.1097/01.brs.0000250982.41666.55.
38. Minamide A, Kawakami M, Hashizume H, Sakata R, Yoshida M, Tamaki T. Experimental study of carriers of bone morphogenetic protein used for spinal fusion. *J Orthop Sci*. 2004;9(2):142–51. DOI:10.1007/s00776-003-0749-0.
39. Tortolani PJ, Park AE, Louis-Ugbo J, Attallah-Wasef ES, Kraiwattanapong C, Heller JG, Boden SD, Yoon ST. The effects of doxorubicin (adriamycin) on spinal fusion: an experimental model of posterolateral lumbar spinal arthrodesis. *Spine J*. 2004;4(6):669–74. DOI:10.1016/j.spinee.2004.05.254
40. Minamide A, Yoshida M, Kawakami M, Okada M, Enyo Y, Hashizume H, Boden SD. The effects of bone morphogenetic protein and basic fibroblast growth factor on cultured mesenchymal stem cells for spine fusion. *Spine*. 2007;32(10):1067–71. DOI:10.1097/01.brs.0000261626.32999.8a.
41. Urrutia J, Thumm N, Apablaza D, Pizarro F, Zylberberg A, Quezada F. Autograft versus allograft with or without demineralized bone matrix in posterolateral lumbar fusion in rabbits. Laboratory investigation. *J Neurosurg Spine*. 2008;9(1):84–9. DOI:10.3171/SPI/2008/9/7/084
42. Walsh WR, Vizesi F, Cornwall GB, Bell D, Oliver R, Yu Y. Posterolateral spinal fusion in a rabbit model using a collagen-mineral composite bone graft substitute. *Eur Spine J*. 2009;18(11):1610–20. DOI:10.1007/s00586-009-1034-5.

43. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, et al. A systematic review of systematic reviews and meta-analyses of animal experiments with guidelines for

reporting. J Environ Sci Health B. 2006;41:1245–58.

Радченко В.О., Палкін О.В., Колесніченко В.А. Критерії вибору оптимальних параметрів поперекового міжпоперечного спондилодезу у кролів.

Реферат. Мета – визначити за результатами мета-аналізу фактори, що впливають на частоту кісткового зрощення при експериментальному поперековому межпоперечному спондилодезі у кролів. Методи дослідження - статистичні. Результати - оптимальні експериментальні умови включають: вага кролів більше 3 кг, рівень спондилодезу $L_{IV} - L_V$ або $L_V - L_{VI}$, кількість кісткового аутогрансплантата - 2,0 - 2,5 cm^3 з кожного боку артродезованого сегмента, тривалість експерименту - не менше 5 тижнів.

Ключові слова: поперековий межпоперечний спондилодез, кістковий аутогрансплантат, кролі, експериментальна модель, мета-аналіз.