

ДЕГЕНЕРАТИВНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПОЗВОНОЧНИКА, АССОЦИИРОВАННОЕ С БОЛЬЮ В СПИНЕ: МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Н.Г. Правдюк, Н.А. Шостак

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Наталья Григорьевна Правдюк pravda547@yandex.ru

Дегенерация межпозвоночного диска (МПД) – патологический процесс, возникающий вследствие взаимодействия генетических и средовых факторов, обуславливающих структурное и функциональное повреждение МПД и смежных структур, и являющийся начальным этапом дегенеративного каскада в позвоночно-двигательном сегменте. В инициации и прогрессировании дегенеративных процессов МПД традиционно обсуждается участие нескольких факторов: неадекватной механической нагрузки, снижения диффузии питательных веществ через замыкательные пластины и генетических факторов, которые вносят существенный вклад в развитие дегенеративных изменений. Выделяют 3 категории кандидатных генов, варианты кодирования которых ассоциированы с различными формами дегенеративных изменений МПД; разработана концептуальная модель генетических взаимодействий при дегенеративной болезни диска. Изучение вклада структурных нарушений в генез боли в спине, оценка влияния факторов риска позволяют оптимизировать тактику ведения больных и находить новые терапевтические решения, препятствующие прогрессированию болезни.

Ключевые слова: боль в спине, дегенерация межпозвоночного диска, генетический полиморфизм, кандидатные гены, факторы риска, микротравматизация, ожирение, воспаление, позвоночно-двигательный сегмент, дегенеративная болезнь диска, матриксные металлопротеиназы, ген агрекана, ген COMT

Для цитирования: Правдюк Н.Г., Шостак Н.А. Дегенеративное поражение позвоночника, ассоциированное с болью в спине: морфогенетические аспекты *Клиницист* 2017;11(3–4):17–22.

DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-3-4-17-22

DEGENERATIVE SPINE INJURY ASSOCIATED WITH BACK PAIN: MORPHOGENETIC ASPECTS

N.G. Pravdyuk, N.A. Shostak

Department of Faculty Therapy named after Acad. A.I. Nesterov, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Degeneration of the intervertebral disk (IVD) is a pathological process resulting from an interplay between genetic and environmental factors causing structural and functional damage of the IVD and neighboring structures. It is the first stage of degenerative cascade in the vertebral motion segment. Initiation and progression of IVD degenerative processes traditionally involves several factors: inadequate mechanical load, decreased diffusion of nutrients through the arch laminae, and genetic factors playing a significant role in the development of degenerative changes. Three categories of candidate genes whose coding variants are associated with different forms of degenerative changes in the IVD are identified, a conceptual model of genetic interactions in degenerative disease of the disk is developed. The study of the role of structural changes in back pain genesis, evaluation of risk factors allow to optimize the tactics of patient care and find new therapeutic solutions preventing disease progression.

Key words: back pain, intervertebral disk degeneration, genetic polymorphism, candidate genes, risk factors, microtrauma, obesity, inflammation, vertebral motion segment, disk degeneration disease, matrix metalloproteases, aggrecan gene, COMT gene

For citation: Pravdyuk N.G., Shostak N.A. Degenerative spine injury associated with back pain: morphogenetic aspects *Klinitsist = The Clinician* 2017;11(3–4):17–22.

Введение

В XXI в. боль в спине заняла лидирующую позицию среди причин потери трудоспособности и экономических затрат, оставив позади 300 других заболева-

ний в исследовании Глобального бремени болезней в 188 странах мира с 1990 по 2013 г., тогда как еще 27 лет назад находилась на 105-м месте. Наиболее частой причиной боли в спине с потерей трудоспособности явля-

ется группа заболеваний, ассоциированных с дегенеративным поражением позвоночника. Известно, что дегенеративные процессы в межпозвоночном диске (МПД) представляют собой комплекс молекулярных, клеточных, структурных и функциональных изменений, исходом которых является болевой синдром в спине.

Строение и метаболизм межпозвоночного диска

МПД – высокоспециализированная фиброзно-хрящевая структура, центральное звено частично подвижного сустава, ограниченного телами позвонков, и состоящая из пульпозного ядра (ПЯ), фиброзного кольца (ФК) и хрящевых замыкательных пластин (ЗП). ПЯ имеет структуру геля, содержит большое количество протеогликанов, расположенных в сети тонких волокон, преимущественно коллагена II типа, и небольшое количество эластических волокон. Основным компонентом межклеточного вещества является агрекан – крупный протеогликан, содержащий большое количество кислых гликозаминогликанов. Макромолекулы агрекана объединены в крупные мультимолекулярные комплексы, пространственная организация которых способствует распределению большого количества жидкости внутри молекулы, что придает матриксу свойства геля, обеспечивая жесткость и упругость диска, необходимые для сопротивления сдавлению при движениях позвоночного столба [1, 2]. Клетки ПЯ имеют низкую плотность распределения, являются нотохордальными (из эмбриональной нотохорды), по мере созревания трансформируются в хондроциты [1]. До инициации дегенерации МПД между гелеобразным ядром и концентрическими ФК существует четкая граница [3].

ФК состоит из 15–25 концентрических колец (пластин) с параллельно расположенными коллагеновыми волокнами (преимущественно I типа) внутри каждого кольца и перпендикулярно ориентированными волокнами между соседними пластинами, обеспечивая равномерную передачу гидростатического давления от центра диска к периферическим отделам ФК и ЗП тел позвонков, что определяет амортизационные свойства диска [3]. Внешние слои ФК содержат фибробластоподобные, тонкие удлинённые клетки, внутренние слои – хондроцитоподобные клетки. Предполагается, что фибробластоподобные клетки осуществляют сенсорную и коммуникативную функции в МПД [4]. ЗП представлена тонким горизонтальным слоем гиалинового хряща (не более 1 мм), примыкающим к телам позвонков.

В составе элементов МПД обнаруживается также небольшое количество минорных коллагенов III, V, VI, X, XI типов [5], а также коллаген IX типа [6].

От рождения до 5 лет питание МПД в организме ребенка осуществляется из 2 источников – капиллярных сетей наружных слоев ФК и субхондральной

зоны тел позвонков через ЗП. В последующем из-за редукции сосудистого русла транспорт глюкозы, кислорода и макромолекул в диск происходит путем диффузии. Метаболизм клеток ПЯ осуществляется в условиях гипоксии (ПЯ удалено от источника кровоснабжения минимум на 8 мм) по анаэробному пути. Вторичным по отношению к утрате значительной части кровоснабжения является кальцификация ЗП [7]. Таким образом, «микроокружение» ПЯ имеет более высокую концентрацию молочной кислоты и более низкий pH, чем другие части диска, что может отрицательно повлиять на функцию клеток и повысить восприимчивость МПД к осевым нагрузкам и травмам.

В течение жизни в МПД происходит обновление межклеточного вещества и составляющих его волокон. Процессы синтеза и деградации матрикса здорового диска находятся в состоянии равновесия и зависят от качества компонентов матрикса и их взаимосвязей. Деструкция матрикса осуществляется преимущественно специфическими ферментами. К ним относятся агреканызы, различные виды матриксных металлопротеиназ (ММП) и другие деградирующие ферменты. Например, ММП-3 (стромелизин) деградирует коллаген III, IX и X типов и другие белковые составляющие матрикса (протеогликанов, фибронектин); ММП-2 (желатиназа) участвует в деградации коллагена IV типа. Некоторые из деградирующих ферментов объединяют в семейство ADAMs (A Disintegrin And Metalloproteinase – адамализины) или ADAMTs (ADAM Thrombospondin motifs – адамализины с тромбоспондиновым модулем) [8].

МПД подвергается процессам старения раньше других тканей организма, что сопровождается гистоморфологическими и функциональными изменениями: снижение содержания протеогликанов в диске, замещение коллагеновых волокон II типа волокнами I типа во внутренних слоях ФК и ПЯ. ПЯ начинает накапливать желтый пигмент, который делает его менее различимым от ФК [3].

Классификация и факторы риска дегенеративного поражения позвоночника

В то время как старение МПД является естественным возрастным состоянием, дегенерация диска (ДД) – это патологический процесс, возникающий вследствие взаимодействия генетических и средовых факторов, обуславливающих структурное и функциональное повреждение МПД и смежных структур [9].

Дегенерация МПД является начальным этапом дегенеративного каскада в позвоночно-двигательном сегменте – горизонтальная (сегментарная) дегенерация [10]. Последняя включает в себя 3 вида изменений [11] – последовательных этапов дегенеративного поражения позвоночника (см. таблицу).

Классификация дегенеративного поражения позвоночно-двигательного сегмента (горизонтальная дегенерация)
 Classification of degenerative conditions of the vertebral motion segment (horizontal degeneration)

Типы поражения ПДС Type of VMS condition	Анатомические компоненты ПДС VMS anatomical components	Варианты поражения Variants of changes
A	ПЯ NP	Изменение структуры МПД, границы между ПЯ и ФК, интенсивности сигнала, высоты МПД (при магнитно-резонансной томографии) Changes in IVD structure, boundary between the NP and AF, IVD height (in magnetic resonance imaging)
	ФК AF	Трещины ФК – циркулярные (деламинирующие), радиальные, краевые (периферические) AF fissures: circular (delaminating), radial, marginal (peripheral)
	ПЯ + ФК NP + AF	Грыжа (пролапс) диска может иметь форму протрузии или эктрузии. Протрузия – смещение ткани диска на широком основании. При эктрузии основание, на котором фиксирован смещенный дисковый материал тоньше, чем любая из его частей. Утрату связи смещенного материала с диском определяют как секвестрацию Spinal disk herniation (prolapse) can be either a protrusion or an extrusion. Protrusion is displacement of the disk tissue on a wide base. In extrusion the base where the shifted disk material is located is thinner than any of its parts. The loss of the connection between the displaced material and the disk is called sequestration
	ЗП AL	Дефект ЗП <25 %, <50 %, тотальное поражение + формирование грыжи Шморля AL defect <25 % up to 50 %, total damage + Schmorl node formation
	Тела позвонков Corpus vertebrae	Изменения типа Modic (1, 2, 3) Modic changes (1, 2, 3)
Сегментарная нестабильность ПДС + формирование остеофитов (спондилез) IVD segmental instability + osteophyte formation (spondylitis)		
Дегенеративный спондилолистез Degenerative spondylolisthesis		
C	Фасеточные суставы Facet joints	Остеоартрит фасеточных суставов Facet joint osteoarthritis
	Желтая связка Ligamentum flavum	Гипертрофия желтой связки Ligamentum flavum hypertrophy
	Стеноз позвоночного канала (центральный, фораминальный) Spinal stenosis (central, foraminal)	

Примечание. ЗП – замыкательная пластина, МПД – межпозвонковый диск, ПДС – позвоночно-двигательный сегмент, ПЯ – пульпозное ядро, ФК – фиброзное кольцо.
 Note. AL – arch laminae, IVD – intervertebral disk, VMS – vertebral-motor segment, NP – nucleus pulposus, AF – annulus fibrosus.

В инициации и прогрессировании дегенеративных процессов МПД традиционно обсуждается участие нескольких факторов: неадекватной механической нагрузки, снижения диффузии питательных веществ через ЗП и генетических факторов. На протяжении нескольких десятков лет основные представления о дегенерации МПД были подчинены биомеханической теории. Так, «износ» или повторная микротравматизация выступали основными факторами риска ДД. Однако последние научные данные опровергают основополагающий вклад биомеханических факторов в развитие дегенерации МПД [12]. Механическая нагрузка, специфичная для определенных профессий, лишь незначительно ассоциирована с развитием ДД при отсутствии генетической предрасположенности и других факторов риска [8].

Обсуждается вклад ожирения в развитие и прогрессирование ДД: индекс массы тела >25 кг/м² в молодом возрасте – фактор риска полисегментарной дегенерации МПД [13]. Другие исследования предполагают наличие воспалительно-опосредованного пути ДД (повышение уровня интерлейкина (ИЛ) 6) у пациентов с ожирением и вклад атеросклеротического поражения спинальных артерий в прогрессирование ДД [14]. Табакокурение сопряжено с ДД. Предполагается, что курение сигарет ухудшает кровоснабжение и транспорт нутриентов через ЗП позвонков. Существует взаимосвязь между курением сигарет и активацией мускариновых рецепторов, расположенных на ЗП.

Провоспалительные цитокины вносят большой вклад в развитие дегенеративного поражения

позвоночника, ассоциированного с болью. Регуляция активности цитокинов и протеаз, экспрессия рецепторов – агонистов и антагонистов генетически детерминирована. Так, ИЛ-1 является важным регулятором функции клеток в здоровом диске. При дегенерации МПД нарушается регуляция продукции ИЛ-1: увеличивается его синтез и развивается недостаточность рецептора-антагониста (IL-1Ra). Фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF) принимает участие в катаболизме матрикса МПД. Обсуждается роль семейства трансформирующего фактора роста β (transforming growth factor beta, TGF- β), и в частности TGF- β 1, в развитии клеточно-опосредованных нарушений при ДД. Высокий уровень экспрессии MMP-3 ассоциируется с ранним развитием дегенерации. Когда дегенерация МПД приводит к грыже диска, смежным генератором боли выступает корешок или нерв. Предполагается, что появление симптомов радикулярной компрессии связано с воспалительным отеком нервного корешка при участии TNF- α , ИЛ и MMP-3. Воспалительные агенты, продуцируемые клетками грыжевого выпячивания, повышают чувствительность корешка к механическому давлению [8].

Существенный вклад (до 70 %) в развитие ДД вносят генетические факторы [11]. Выделяют 3 категории кандидатных генов, варианты кодирования которых ассоциированы с различными формами дегенеративных изменений МПД [8, 11]:

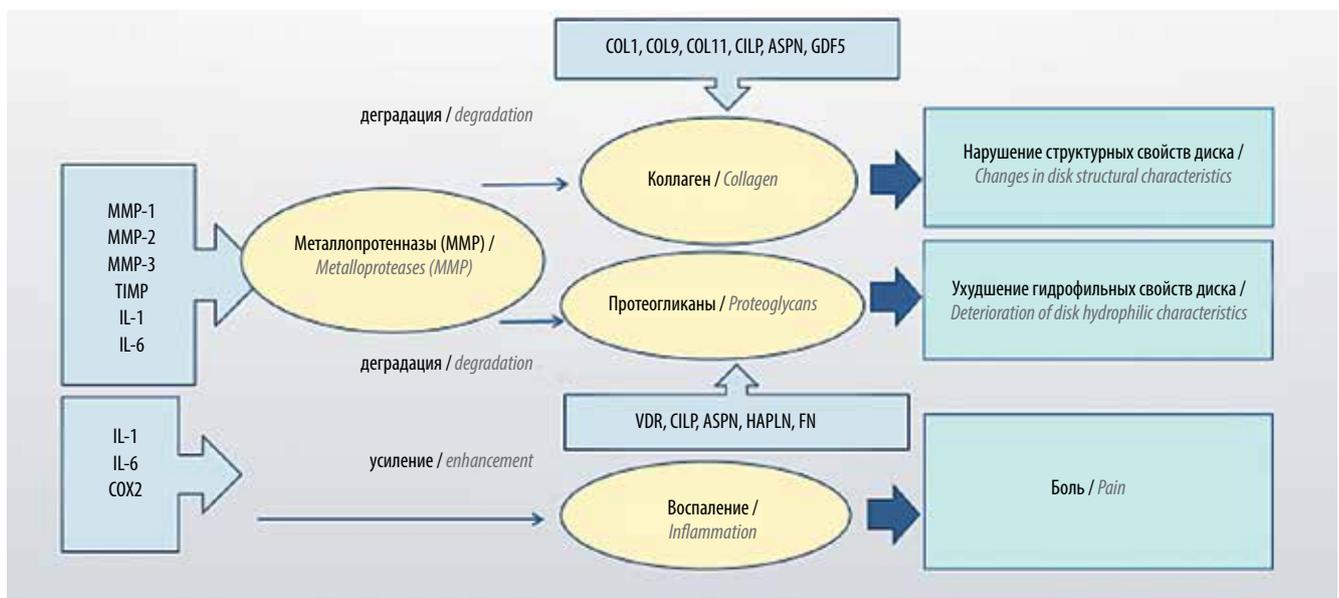
- генетические ассоциации, ответственные за структурную целостность МПД, – полиморфизмы генов агреккана (aggrecan, ACAN), коллагена I типа (COL1), коллагена IX типа (COL9), коллагена XI типа (COL11), тромбоспондина (thrombospondin, THBS), белка

промежуточного слоя хряща (cartilage intermediate layer protein, CILP), аспорина (asporin, ASPN), белка межклеточного матрикса (Human Hyaluronan And Proteoglycan Link Protein, HAPLN), фибронектина (fibronectin, FN);

- гены, ответственные за активацию катаболических процессов в диске, – полиморфизмы генов MMP-1, MMP-2, MMP-3, ИЛ-1, ИЛ-6, тканевого ингибитора металлопротеиназ (tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TIMP-1), циклооксигеназы-2 (cyclooxygenase-2, COX-2);
- гены, ответственные за состояние кости, – полиморфизмы генов рецептора витамина D, эстрогеновых рецепторов, фактора роста/дифференцировки 5 (growth differentiation factor 5, GDF-5).

Концептуальная модель генетических взаимодействий представлена на рисунке 1.

При изучении кодирования коллагена IX типа было выявлено, что присутствие Trp2 аллели в структуре гена *COL9A2* ассоциируется с тяжелым течением дегенерации МПД. У носителей аллели Trp3 (триптофан 3) в α^3 -цепи ColIX риск развития дегенерации увеличивается втрое в сравнении с лицами с Arg в этом же положении. Trp3 аллель обнаруживается у 12,2 % пациентов с дегенерацией поясничного диска и только у 4,7 % здоровых лиц [16]. При обследовании мужчин финской популяции в возрасте 40–45 лет было обнаружено, что минорная t-аллель в гене *COL9A2* ассоциирована с повышением риска выпячивания (bulging) диска [17]. Экспрессия ColIX хондроцитами ПЯ ассоциируется с увеличением дегенеративного повреждения диска [18].



Концептуальная модель генетических взаимодействий при дегенерации МПД [15]

Conceptual model of genetic interactions in IVD degeneration [15]

Ассоциация между полиморфизмом гена агрекана и тяжелой ДД была выявлена впервые в 1999 г. [19]. Присутствие полиморфизма CS1 в структуре гена увеличивает риск развития множественного поражения МПД [20, 21]. При изучении полиморфизмов гена *Coll* в голландской и греческой популяциях обнаружено, что ТТ-генотип ассоциирован с высоким риском развития ДД в сравнении с GT и GG вариантами [22].

Исследование генотипа жителей Японии разных возрастных групп, предъявляющих жалобы на боль в нижней части спины, выявило взаимосвязи полиморфизма промотора гена *MMP-3*. Варианты 5A5A и 5A6A ассоциировались с более выраженным поражением МПД у пожилых больных в сравнении с 6A6A генотипом. У молодых пациентов не было найдено статистически значимых различий [23]. Полиморфизм 1306 С/Т промотора *MMP-2* влияет на транскрипцию и экспрессию гена и связан с поражением МПД у китайских подростков [24]. При изучении нуклеотидных последовательностей гена ИЛ-6 в финской популяции пациентов с дегенеративным поражением позвоночника обнаружена ассоциация AA и AT генотипа с ишиалгией [25].

Рецептор витамина D (VDR) играет важную роль в нормальной минерализации и ремоделировании кости. Известно, что наличие tt- или Tt-аллели в гене *VDR* ассоциировано с многоуровневым и тяжелым дегенеративным поражением диска, в том числе с грыжами МПД [26]. Изучают различные полиморфизмы в структуре гена *VDR*: TaqI (tt-Tt-ТТ), FokI (ff-Ff-FF), ассоциированные с ДД. Рецессивный гомозиготный генотип в обоих случаях определяет более тяжелое поражение диска, чем доминантный [27, 28].

Присутствие ТТ-генотипа гена ИЛ-6 было связано с трехкратным увеличением риска развития выпячивания диска и боли в спине у молодых финских рабочих [29].

Положительная ассоциация между признаками ДД на МРТ и доминантным генотипом (ТТ/СТ/СС) в гене ИЛ-1А выявлена у датских девочек 12–14 лет. В полиморфизме промотора ИЛ-6 С-аллель встречается чаще у подростков с ДД, чем у лиц без нее. Не выявлено взаимосвязей между полиморфизмами генов интерлейкинов и ДД у мальчиков [30].

Варианты кодирования гена *COMT* (катехол-О-метилтрансферазы) могут определять различную болевую чувствительность и ответ на анальгетическую терапию у пациентов с дегенеративным поражением диска и болью в нижней части спины. Лучшие результаты лечения и значительное облегчение болевого синдрома наблюдали у пациентов с гомозиготным АТСА-гаплотипом гена *COMT* [31].

Заключение

Необходимо отметить, что боль в спине, ассоциированная с дегенеративным поражением позвоночника, является объектом пристального внимания исследователей. Изучение вклада структурных нарушений в генез боли в спине, оценка влияния факторов риска позволяют оптимизировать тактику ведения больных и находить новые терапевтические решения, препятствующие прогрессированию болезни. Ассоциации полиморфизмов генов *VDR*, *ACAN*, *COL9*, *ASPN*, *MMP-3*, *IL-1* и *IL-6* с ДД были выявлены в более чем 1 этнической популяции, что позволяет использовать их в качестве мишени генной терапии [32].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Purmessur D., Cornejo M.C., Cho S.K. et al. Notochordal cell-derived therapeutic strategies for discogenic back pain. *Global Spine J* 2013;3(3):201–18.
- Samartzis D., Cheung K.M. Lumbar intervertebral disk degeneration. *Orthop Clin North Am* 2011;42(4):xi–xii. DOI: 10.1016/j.ocl.2011.08.001.
- Westrick E., Sowa G., Kang J. The intervertebral disc: normal, aging, and pathologic. In: Herkowitz H.N., Garfin S.R., Eismont F.J. et al., editors. *Rothman-Simeone the Spine*. 6th edition. Philadelphia: Saunders, 2011. P. 97–128.
- Marchand F., Ahmed A.M. Investigation of the laminate structure of lumbar disc annulus fibrosus. *Spine* 1990;15(5):402–10. DOI: 10.1097/00007632-199005000-00011.
- Urban J.P., Roberts S. Degeneration of the intervertebral disc. *Arthritis Res Ther* 2003;5(3):120–30.
- Eyre D.R., Wu J.J., Fernandes R.J. et al. Recent developments in cartilage research: matrix biology of the collagen II/IX/XI heterofibril network. *Biochem Soc Trans* 2002;30 (Pt 6):893–9.
- Wang C., Gonzales S., Levene H. et al. Energy metabolism of intervertebral disc under mechanical loading. *J Orthop Res* 2013;31(11):1733–8. DOI: 10.1002/jor.22436.
- Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Швырева Н.М., Егорова В.А. Боль в спине, ассоциированная с дегенерацией межпозвоночного диска: морфологические, генетические и клинико-инструментальные аспекты. *Клиницист* 2011;5(2):13–9. [Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Shvyreva N.M., Egorova V.A. Back pain associated with degeneration of the intervertebral disc: morphological, genetic and clinical-instrumental aspects. *Klinitsist = The Clinician* 2011;5(2):13–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2011-2-13-19.
- Boos N., Weissbach S., Rohrbach H. et al. Classification of age-related changes in lumbar intervertebral discs: 2002 Volvo Award in basic science. *Spine* 2002;27(23):2631–44.
- Inoue N., Espinoza Orias A.A. Biomechanics of intervertebral disk degeneration. *Orthop Clin North Am* 2011;42(4):487–99. DOI: 10.1016/j.ocl.2011.07.001.
- Kushchayev S.V., Glushko T., Jarraya M. et al. ABCs of the degenerative spine. *Insights Imaging* 2018;9(2):253–74.
- Videman T., Sarna S., Battié M.C. et al. The long-term effects of physical loading and exercise lifestyles on back-related symptoms, disability, and spinal pathology among men. *Spine* 1995;20(6):699–709.

13. Liuke M., Solovieva S., Lamminen A. et al. Disc degeneration of the lumbar spine in relation to overweight. *Int J Obes.* 2005;29(8):903–8.
14. Greenberg A.S., Obin M.S. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(2):461S–5S.
15. Videman T., Saarela J., Kaprio J. et al. Associations of 25 structural, degradative, and inflammatory candidate genes with lumbar disc desiccation, bulging, and height narrowing. *Arthritis Rheum* 2009;60(2):470–81.
16. Kalichman L., Hunter D.J. The genetics of intervertebral disc degeneration. Associated genes. *Joint Bone Spine* 2008;75(4):388–96.
17. Solovieva S., Lohiniva J., Leino-Arjas P. et al. Intervertebral disc degeneration in relation to the COL9A3 and the IL-1ss gene polymorphisms. *Eur Spine J* 2006;15(5):613–9.
18. Battié M.C., Videman T., Parent E. Lumbar disc degeneration: epidemiology and genetic influences. *Spine* 2004;29(23):2679–90.
19. Kawaguchi Y., Osada R., Kanamori M. et al. Association between an aggrecan gene polymorphism and lumbar disc degeneration. *Spine* 1999;24(23):2456–60.
20. Solovieva S., Noponen N., Männikkö M. et al. Association between the aggrecan gene variable number of tandem repeats polymorphism and intervertebral disc degeneration. *Spine* 2007;32(16):1700–5.
21. Roughley P., Martens D., Rantakokko J. et al. The involvement of aggrecan polymorphism in degeneration of human intervertebral disc and articular cartilage. *Eur Cell Mater* 2006;11:1–7.
22. Tilkeridis C., Bei T., Garantziotis S., Stratakis C.A. Association of a COL1A1 polymorphism with lumbar disc disease in young military recruits. *J Med Genet* 2005;42(7):e44.
23. Takahashi M., Haro H., Wakabayashi Y. et al. The association of degeneration of the intervertebral disc with 5a/6a polymorphism in the promoter of the human matrix metalloproteinase-3 gene. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83(4):491–5.
24. Dong D.M., Yao M., Liu B. et al. Association between the -1306C/T polymorphism of matrix metalloproteinase-2 gene and lumbar disc disease in Chinese young adults. *Eur Spine J* 2007;16(11):1958–61.
25. Noponen-Hietala N., Virtanen I., Karttunen R. et al. Genetic variations in IL-6 associate with intervertebral disc disease characterized by sciatica. *Pain* 2005;114(1–2):186–94.
26. Kawaguchi Y., Kanamori M., Ishihara H. et al. The association of lumbar disc disease with vitamin-D receptor gene polymorphism. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84-A(11):2022–8.
27. Videman T., Gibbons L.E., Battié M.C. et al. The relative roles of intragenic polymorphisms of the vitamin D receptor gene in lumbar spine degeneration and bone density. *Spine* 2001;26(3):E7–E12.
28. Eser B., Cora T., Eser O. et al. Association of the polymorphisms of vitamin D receptor and aggrecan genes with degenerative disc disease. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010;14(3):313–7.
29. Solovieva S., Kouhia S., Leino-Arjas P. et al. Interleukin 1 polymorphisms and intervertebral disc degeneration. *Epidemiology* 2004;15(5):626–33.
30. Eskola P.J., Kjaer P., Daavittila I.M. et al. Genetic risk factors of disc degeneration among 12-14-year-old Danish children: a population study. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2010;1(2):158–65.
31. Dai F., Belfer I., Schwartz C.E. et al. Association of catechol-O-methyltransferase genetic variants with outcome in patients undergoing surgical treatment for lumbar degenerative disc disease. *Spine J* 2010;10(11):949–57.
32. Mayer J.E., Iatridis J.C., Chan D. et al. Genetic polymorphisms associated with intervertebral disc degeneration. *Spine J* 2013;13(3):299–317.

ORCID авторовН.А. Шостак: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>Н.Г. Правдюк: <https://orcid.org/0000-0002-9710-699X>**ORCID of authors**N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>N.G. Pravdyuk: <https://orcid.org/0000-0002-9710-699X>**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.**Financing.** The study was performed without external funding.**Статья поступила:** 11.05.2018. **Принята в печать:** 17.05.2018.**Article received:** 11.05.2018. **Accepted for publication:** 17.05.2018.