

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕЗ ДЕГЕНЕРАЦИИ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ

Н.А. Шнайдер^{1,2}, В.В. Трефилова¹, А.В. Ашхотов¹, О.А. Овдиенко³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; Россия, 192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3;

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

³Санкт-Петербургское ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн»; Россия, 193079 Санкт-Петербург, ул. Народная, 21, корп. 2

Контакты: Наталья Алексеевна Шнайдер naschnaider@yandex.ru

Введение. Дегенерация межпозвонковых дисков (МПД) определяется как мультифакторное дегенеративное заболевание позвоночника, начинающееся с пульпозного ядра МПД, распространяющееся на фиброзное кольцо и другие элементы позвоночно-двигательного сегмента. В отличие от естественного старения патологический дегенеративный процесс, возникающий в МПД в результате аддитивного эффекта генетической предрасположенности и внешне-средовых факторов, приводит к формированию хронической боли в спине и снижает качество жизни пациента. Несмотря на многолетнее изучение проблемы патогенеза дегенерации МПД, она далека от разрешения, что побуждает нас продолжать исследовать патогенетические механизмы развития дегенеративного заболевания позвоночника.

Цель обзора – обновление знаний практикующих неврологов о результатах современных исследований ведущих механизмов развития дегенерации МПД у человека и их роли в разработке перспективных биомаркеров данной патологии и новых стратегий патогенетической терапии.

Материалы и методы. Проведен поиск и анализ публикаций в русскоязычной (e-Library) и англоязычных (PubMed, Oxford Press, Clinical Keys, Springer, Elsevier, Google Scholar) базах с глубиной поиска 5 лет (2018–2023 гг.).

Результаты. Представлены проанализированные и обобщенные результаты исследований молекулярных механизмов, влияющих на развитие и прогрессирование данной патологии. Рассмотрены ведущие патогенетические механизмы развития дегенерации МПД, такие как окислительный стресс и система оксида азота, дисбаланс цитокинов, повышение активности матриксных металлопротеиназ, нарушение функции фибриллярных коллагенов и протеогликана, а также их взаимосвязь между собой и с состоянием замыкательных пластин прилежащих тел позвонков.

Заключение. Обзор позволяет шире взглянуть на патогенетические механизмы дегенерации МПД, что дает возможность устанавливать новые цели для будущих разработок перспективных терапевтических стратегий.

Ключевые слова: дегенерация, боль в спине, межпозвонковый диск, грыжа, протрузия, патогенез, оксидативный стресс, коллагены, протеогликаны, цитокиновый дисбаланс, апоптоз

Для цитирования: Шнайдер Н.А., Трефилова В.В., Ашхотов А.В., Овдиенко О.А. Современные взгляды на патогенез дегенерации межпозвонковых дисков. Клиницист 2024;18(1):37–48.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-1-K705>

Modern views on the pathogenesis of intervertebral disc degeneration

N.A. Shnayder^{1,2}, V.V. Trefilova¹, A.V. Ashkhotov¹, O.A. Ovdienko³

¹V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia; 3 Bekhtereva St., Saint Petersburg 192019, Russia;

²Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

³Hospital for War Veterans; 2 Build., 21 Narodnaya St., Saint Petersburg 193079, Russia

Contacts: Natalia Alekseevna Shnayder naschnaider@yandex.ru

Introduction. Intervertebral disc (IVD) degeneration is defined as a multifactorial degenerative disease of the spine, starting from the structures of the nucleus pulposus of the IVD, spreading to the fibrous ring and other elements of the

spinal motion segment. Unlike natural aging, a pathological degenerative process that occurs in IVDs as a result of the additive effect of genetic predisposition and external environmental factors leads to the formation of chronic back pain and reduces the patient's quality of life. Despite many years of studying the problem of the pathogenesis of IVD degeneration, it is far from being resolved, which encourages us to further study the pathogenetic mechanisms of the development of this pathology.

Aim. To update the knowledge of practicing neurologists about the results of modern studies of the leading mechanisms of development of IVD degeneration in humans and their role in the development of promising biomarkers of this pathology and new strategies for pathogenetic therapy.

Materials and methods. A search and analysis of publications was carried out in Russian-language (e-Library) and English-language databases (PubMed, Oxford Press, Clinical Keys, Springer, Elsevier, Google Scholar). Search depth – 5 years (2018–2023).

Results. The analyzed and generalized results of studies of the molecular mechanisms influencing the development and progression of this pathology are presented. The leading pathogenetic mechanisms for the development of IVD degeneration, such as oxidative stress and the NO system, cytokine imbalance, increased activity of matrix metalloproteinases, dysfunction of fibrillar collagens and proteoglycan, as well as their relationship with each other, were considered.

Conclusion. The review provides a broader look at the pathogenetic mechanisms of IVD degeneration, which makes it possible to set new goals for future development of promising therapeutic strategies.

Keywords: degeneration, back pain, intervertebral disc, hernia, protrusion, pathogenesis, oxidative stress, collagens, proteoglycans, cytokine imbalance, apoptosis

For citation: Shnayder N.A., Trefilova V.V., Ashkhotov A.V., Ovdienko O.A. Modern views on the pathogenesis of intervertebral disc degeneration. *Klinitsist = The Clinician* 2024;18(1):37–48. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-1-K705>

Введение

Межпозвоноквые диски (МПД) людей в норме являются структурно и функционально интактными вне зависимости от возраста [1]. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России 2021 г. [2] дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, известные также как дегенерация межпозвоноквого диска (ДМПД), определяются как «дегенеративно-дистрофическое мультифакториальное, хроническое, рецидивирующее заболевание, начинающееся с пульпозного ядра (ПЯ) МПД, распространяющееся на фиброзное кольцо (ФК), затем на другие элементы позвоночно-двигательного сегмента (ПДС), проявляющееся в определенных условиях полиморфными (рефлекторными, компрессионными, компрессионно-рефлекторными и рефлекторно-компрессионными) неврологическими синдромами». В отличие от физиологического старения МПД его дегенерация представляет собой патологический процесс, развивающийся в результате аддитивного эффекта генетических и негенетических (прежде всего внешне-средовых) факторов, который приводит к структурно-функциональному поражению клеток и внеклеточного матрикса (ВКМ) в МПД и смежных структурах. В целом, ДМПД включает комплекс молекулярных, клеточных, структурных и функциональных механизмов, неблагоприятным исходом которого является формирование хронической боли в спине [3].

Согласно новой версии Международной классификации болезней (МКБ-11, 2018) блок «Другие дорсопатии, связанные с поражением межпозвоноквого диска» (M50–M53) главы 13 «Болезни костно-мышечной системы или соединительной ткани» МКБ-10 (1995)

заменен на блок «Дегенеративные состояния позвоночника» главы 15 «Болезни костно-мышечной системы или соединительной ткани». Согласно новой классификации дегенеративным заболеваниям МПД и концевых пластинок присвоен код FA80 «Дегенерация межпозвоноквого диска» [4]. Отдельно выделяются другие категории, имеющие непосредственное отношение к ДМПД (табл. 1) [5].

Наряду с артрозом фасеточных суставов ДМПД является одной из ключевых причин, вызывающих боль в нижней части спины у взрослых [6]. ДМПД начинается в подростковом возрасте и может длительное время протекать незаметно. Первые симптомы ДМПД обычно появляются в возрасте около 30 лет. Хроническая боль в спине в основном поражает людей старше 40 лет. От 60 до 90 % населения в мире сталкивается с болью в спине, ассоциированной с ДМПД [7]. Ежегодно ее диагностируют у 40 % взрослых, что является второй по распространенности причиной временной нетрудоспособности и пятой по распространенности причиной госпитализации. Среди пациентов с болью в спине у 4–5 % в течение 1-го месяца диагностируется клинически значимая грыжа МПД [8].

Высокая распространенность протрузий и грыж МПД среди взрослого трудоспособного населения обусловлена тем, что запуск дегенеративного каскада в ПДС может начинаться уже в подростковом возрасте, приводя к раннему дебюту патологического процесса и преждевременному развитию ДМПД. Несмотря на многолетнее изучение проблемы патогенеза ДМПД, она далека от разрешения, что побуждает нас к дальнейшему исследованию патогенетических механизмов развития данного заболевания.

Таблица 1. Кодировка дегенерации межпозвонковых дисков (МПД) по Международной классификации болезней 10-го и 11-го пересмотров (МКБ-10, -11)
Table 1. Coding of intervertebral disc (IVD) degeneration according to International Classification of Diseases of the 10th and 11th revisions (ICD-11, -10)

МКБ-11 ICD-11	Наименование блок/кода Name of the block/code		МКБ-10 ICD-10
FA80	Дегенерация МПД Intervertebral disc degeneration	Другие дорсопатии, связанные с поражением МПД Other dorsopathies associated with damage to the intervertebral disc	M50–M53
8B93.6	Радикулопатия вследствие поражения МПД Radiculopathy due to damage to the intervertebral disk degeneration		M50–M53
8B93.8	Радикулопатия вследствие спондилеза Radiculopathy due to spondylosis		M47.1
8B42	Миелопатия при спондилезе Myelopathy in spondylosis		M47.2
FA8Z	Спондилез Spondylosis		M47
ME84	Боль в спине Back pain	Дорсалгия Dorsalgia	M54
MG30	Хроническая боль Chronic pain		—
FB1Z	Состояния, связанные с позвоночником, неуточненные Spine-related conditions, unspecified		—

Цель обзора — обновление знаний практикующих неврологов о результатах современных исследований ведущих механизмов развития ДМПД у человека и их роли в разработке перспективных биомаркеров ДМПД и новых стратегий патогенетической терапии.

Материалы и методы

Проведен поиск, анализ и обобщение результатов исследований, опубликованных в России и за рубежом за последние 5 лет (2018–2023 гг.) с помощью алгоритма PRISMA (рис. 1). Критерии включения: публикации на русском и английском языках; русскоязычная (e-Library) и англоязычные (PubMed, Oxford Press, Clinical Keys, Springer, Elsevier, Google Scholar) библиографические базы данных; использование ключевых слов и их комбинации (межпозвонковый диск, дегенерация, боль в спине, грыжа, протрузия, патогенез).

Результаты

Межпозвонковые диски человека постепенно деградируют в результате физиологического или преждевременного старения и повреждения клеток ПЯ и ФК и/или ВКМ, вызванного множеством факторов, что приводит к болевым синдромам и ограничению подвижности позвоночника. В развитии ДМПД играют роль 3 основных патогенетических механизма: воспаление и катаболические каскады; постоянная потеря клеток ПЯ и ФК; снижение клеточных функций и анаболической активности [9]. В данном обзоре будут представлены проанализированные и обобщенные результаты исследований молекулярных механизмов, влияющих на развитие и прогрессирование данной патологии.

Роль окислительного стресса и системы оксида азота в развитии дегенерации межпозвонкового диска

Окислительный стресс предлагается рассматривать как регуляторный элемент старения и развития различных неврологических расстройств [10]. Избыток оксидантов вызывает снижение антиоксидантов, что в свою очередь приводит к окислительно-восстановительному дисбалансу в организме. Недостаток антиоксидантной системы порождает окислительный стресс, характеризующийся повышенным уровнем активных форм (кислорода, свободных гидроксильных радикалов и т.д.) [11].

Оксид азота (NO) представляет собой свободный радикал кислорода, который участвует в различных физиологических и патологических процессах. В организме человека осуществляется цепь реакций, в которой участвует NO. При этом NO окисляется до иона нитрита (NO₂⁻), который в последующем окисляется до иона нитрата (NO₃⁻). Восстановление NO осуществляется вновь из NO₃⁻. Все молекулы этой цепной реакции обладают известной биологической и физиологической активностью [12]. При этом окислительный стресс (рис. 2) и локальные уровни NO инициируют развитие ДМПД и способствуют ее прогрессированию [13].

Повышение локального уровня NO может иметь разнонаправленный эффект, в результате которого в одних клетках МПД апоптоз инициируется, а в других ингибируется. Окислительно-восстановительное состояние клеток ПЯ и ФК, глутатион и присутствие других активных форм кислорода способны играть важную роль в NO-опосредованной локальной регуляции

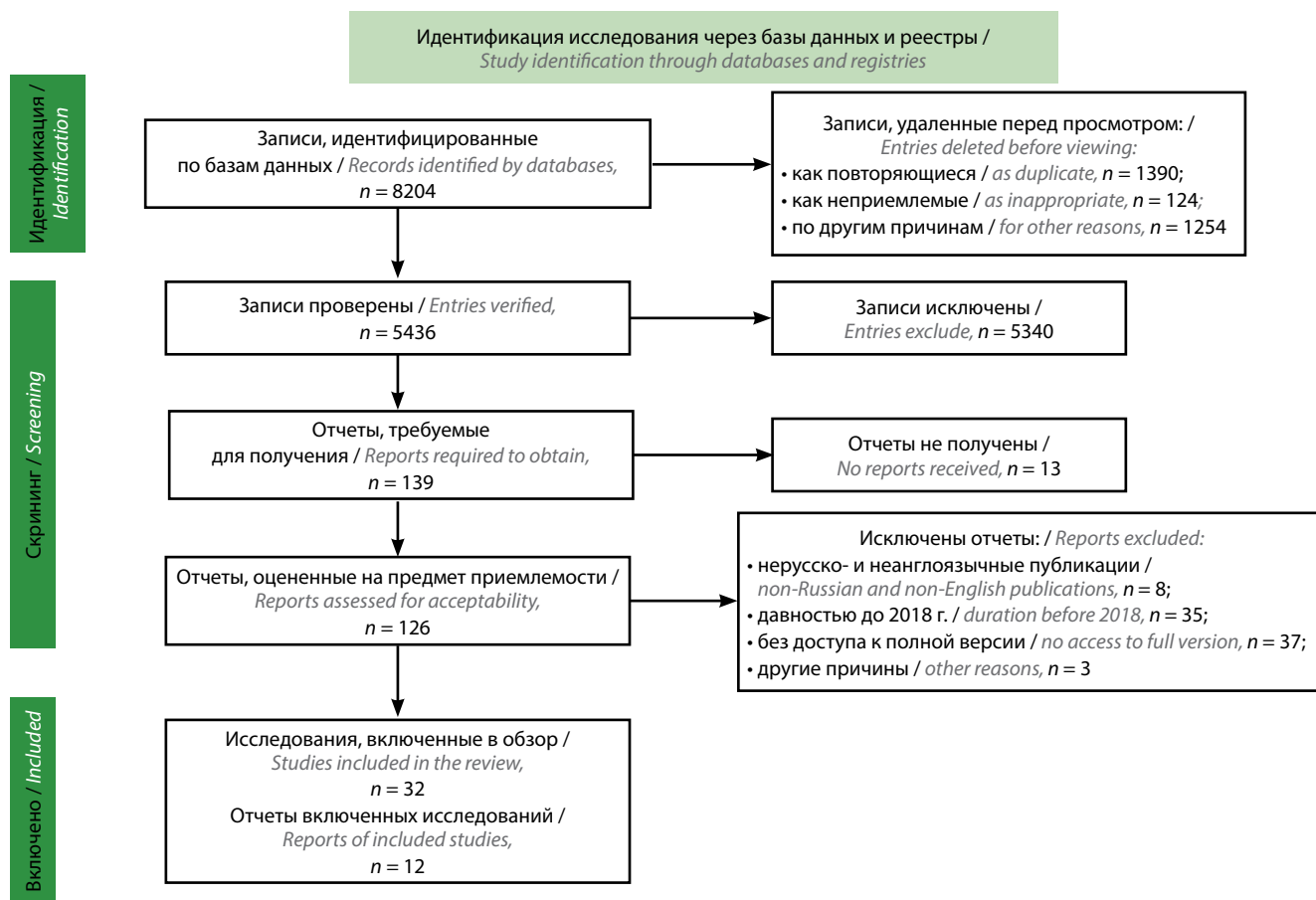


Рис. 1. Критерии включения и исключения в исследование
Fig. 1. Criteria for inclusion and exclusion in the study

патологического процесса [14]. Гиперпродукция NO рассматривается как проапоптотический модулятор патологического процесса при ДМПД, поскольку активирует протеазы семейства каспаз путем высвобождения изоферментов митохондриального цитохрома C в цитозоль, повышает регуляцию белка p53, активирует сигнальный путь JNK/SAPK, изменяет экспрессию апоптоз-ассоциированных белков семейства Bcl-2. Однако нормативный или низкий локальные уровни NO могут ингибировать запуск патологического каскада, лежащего в основе апоптоза клеток ПЯ и ФК. Также на антиапоптотический механизм в структурах МПД влияют изменение транскрипции генов, кодирующих протекторные белки (в частности, Bcl-2, белок теплового шока, циклооксигеназа-2), и прямое ингибирование ферментативной активности каспаз путем S-нитрозилирования тиоловой группы цистеина [15].

V. Castania и соавт. (2017) исследовали роль модуляции нейрональной NO-синтазы (nNOS) на животной модели ДМПД. Крысам путем чрескожной пункции копчиковых позвонков вводился N(ω)-пропил-L-аргинин (NPLA), являющийся селективным ингибитором nNOS, или siRNA_{nNOS}4400, представля-

ющую собой малую интерферирующую РНК-мишень nNOS. Структурные и микроструктурные маркеры ДМПД анализировались с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) *in vivo* и гистологического исследования биопатов соответственно. Обнаружены низкие уровни матричной РНК (мРНК) nNOS в интактных МПД, а 4-кратный рост уровня мРНК nNOS выявлен через 5 ч после повреждения МПД. Локальное использование экспериментальных препаратов (NPLA или siRNA_{nNOS}4400) в несколько раз замедляли прогрессирование ДМПД за счет ингибирования локального синтеза NO [16].

S. Tao и соавт. (2022) в исследовании на животных моделях показали, что местное введение мицеллярных наночастиц, высвобождающих NO, может эффективно тормозить ДМПД, которая у зараженных *Cutibacterium Acnes* (C. Acnes) крыс ассоциирована с изменениями по типу Модика (M. Modic) — патологическими изменениями в костном мозге и концевых пластинах позвонков в виде отека костного мозга, жировой дегенерации или остеосклероза, которые выявляются при высокопольной МРТ. Путем ковалентного включения в ядро мицеллярных наночастиц фотокатализатора мезо-тетрафенилтетрабензопорфирина палладия (II)



Рис. 2. Влияние окислительного стресса на механизмы развития дегенерации межпозвонковых дисков
Fig. 2. Effect of oxidative stress on the mechanisms of development of intervertebral disc degeneration

и доноров NO на основе кумарина исследователи продемонстрировали, что активация поглощающих ультрафиолетовое излучение доноров NO может быть достигнута при облучении красным светом данных наночастиц вследствие реакций фотоокислительно-восстановительного катализа, хотя из-за сложной микросреды реализация этой реакции в биологических условиях остается большой проблемой. Примечательно, что локальная доставка NO позволяет не только эффективно осуществить эрадикацию возбудителей *S. acnes*, но и ингибировать воспалительную реакцию и дифференцировку остеокластов в тканях позвонков, подверженных MCh, оказывая антибактериальное, противовоспалительное и антиостеокластогенное действие. Эта работа обеспечивает возможные способы эффективного лечения ДМПД путем местного введения сигнальных молекул NO, не прибегая к оперативному вмешательству [17].

В публикации U.N. Das (2019) показана связь NO с системой провоспалительных цитокинов, играющих важную роль в развитии ДМПД. Блокирование синтеза NO в клетках МПД, стимулированных интерлейкином 1 бета (ИЛ-1 β), приводило к значительному увеличению продукции ИЛ-6, что позволило предположить наличие обратной регуляции между ИЛ-1, -6 и NO, при этом на продукцию ИЛ-6 NO оказывает ингибирующее действие. Подавление образования NO увеличивало синтез протеогликана (ПГ) в образцах МПД дозозависимым образом, тогда как увеличение образования NO подавляло синтез ПГ. Интересно, что гидростатическое давление в 3 атмосферы (атм) стимулировало синтез ПГ, в то время как давление в 30 атм ингибировало скорость его синтеза. Напротив, при давлении в 3 атм продукция NO снижалась, а при 30 атм увеличивалась. Эти результаты свидетельствуют о том, что: во-первых, культуры грыж поясничных МПД человека спонтанно продуцируют NO, во-вторых, NO

ингибирует синтез ПГ в МПД и, в-третьих, NO снижает до подавления выработку провоспалительного цитокина ИЛ-6. Таким образом, NO, по-видимому, играет важную роль в регуляции метаболизма клеток МПД при механическом стрессе и в патофизиологии ДМПД [18].

Роль фибриллярных коллагенов в развитии дегенерации межпозвонкового диска

Коллаген, на долю которого приходится около 25–30 % общего содержания белка в организме человека, служит матрицей для любой костной или хрящевой ткани. Изменения в составе коллагена МПД связаны с развитием ДМПД. В последние годы активно исследуются молекулярные мишени для восстановления молодого, здорового фенотипа коллагена во внеклеточном матриксе ПЯ и ФК. Однако, несмотря на то что у позвоночных имеется 28 различных типов коллагена и более 40 генов, кодирующих коллагеноподобные белки, большая часть публикаций по проблеме ДМПД сосредоточена исключительно на коллагенах I и II типов [6, 8, 19].

L. Zeldin и соавт. (2020) исследовали содержание коллагена в поясничных МПД человека и определяли его количественно при микроскопии с генерацией второй гармоники (ГВГ). Данный метод 2-фотонной микроскопии относится к неразрушающим методам визуализации, при котором используется гиперполяризуемость коллагена в инфракрасном свете для визуализации его структуры с высоким разрешением без необходимости окрашивания. Также в исследовании были использованы множественные алгоритмы обработки полученных изображений, и эти параметры коррелировали со степенью гистологической дегенерации по Рутгерсу (J.P. Rutgers). В ПЯ интенсивность ГВГ положительно коррелировала со степенью тяжести ДМПД, что указывает на фиброзное отложение

коллагена. В ФК энтропия интенсивности ГВГ снижалась по мере прогрессирования ДМПД, что демонстрирует повышенную однородность коллагена и предполагает менее организованную ламеллярную структуру. Энтропия ориентации коллагена уменьшалась в большинстве областей МПД с увеличением тяжести заболевания, что еще больше способствовало потере структурной сложности коллагена. В целом, ГВГ-микроскопия позволила визуализировать и количественно оценить содержание и организацию коллагена МПД при дегенерации. Наблюдался сдвиг от первоначально сложной структуры к более однородной с потерей микроструктурных элементов и увеличением полярности коллагена ПЯ, что указывает на фиброзное ремоделирование [20].

В обзоре Y. Dou и соавт. (2021) также продемонстрировано, что в ПЯ для формирования нерегулярных сетей для поддержки ПГ и воды наиболее важен коллаген II типа. Своеобразное расположение выравнивает напряжения ПЯ в разных направлениях и вместе с водой делает ПЯ эластичными. По мере прогрессирования ДМПД коллаген II типа постепенно заменяется низкоэластичным коллагеном I типа, а ПЯ со временем утрачивает свою биомеханическую функцию и его гидратацию [21].

G. Xie и соавт. (2021) провели метаанализ 28 исследований для изучения ассоциации полиморфизмов генов, включая аллель Trp2 коллагена IX альфа 2 (ген *COL9A2*), Trp3 – коллагена IX альфа 3 (*COL9A3*), Sp1 – коллагена I альфа 1 (*COL1A1*), C4603T – коллагена XI альфа 1 (*COL11A1*) с. В результате было показано, что полиморфизмы *COL1A1* Sp1 и *COL11A1* C4603T ассоциированы с риском ДМПД, в то время как прогностическая роль полиморфизмов *COL9A2* Trp2 и *COL9A3* Trp3 требует проверки в более масштабных исследованиях [22].

Роль протеогликанов в развитии дегенерации межпозвонкового диска

В ПЯ находится сильно отрицательно заряженный ВКМ. Он способен поглощать обильную интерстициальную жидкость, генерировать высокое осмотическое давление [23]. В МПД он содержит в основном белок агрекан (ПГ с высокой молекулярной массой) и имеет высокое соотношение коллагена II/I типа, гиалуроновой кислоты и вторичных компонентов (коллаген IX, VI, V типов и малые ПГ). Агрекан имеет большие размеры, обладает многочисленными гликозаминогликановыми цепями и способностью образовывать агрегаты в сочетании с гиалуроновой кислотой. Отрицательно заряженные боковые цепи гликозаминогликанов (углеводная часть ПГ) в ПЯ МПД могут электростатически связываться с полярными молекулами воды, которые играют важную роль в поддержании хорошо гидратированного состояния, в результате чего деформация МПД при сжимающей нагрузке

является обратимой [24]. ПГ преимущественно экспрессируются в хрящах, головном мозге, МПД, сухожилиях и тканях роговицы. Они обеспечивают вязкоупругие свойства, удерживают воду, поддерживают осмотическое давление и упорядочивают коллагеновую ткань. Агрекан в МПД содержит больше всего сульфатированного кератина (высокогидратированного сульфатированного гликозаминогликана). Таким образом, он обеспечивает большую способность к гидратации [25].

Декорин является членом семейства богатых лейцином малых ПГ класса I, которые высоко экспрессируются в соединительной ткани, а экспрессия декорина в ПЯ увеличивается у людей с возрастом [26]. В исследовании T.W. Zhang и соавт. (2020) показано, что декорин высоко экспрессируется в дегенерирующих МПД и может участвовать в восстановлении тканей. Клетки ПЯ крысы были обработаны различными концентрациями декорина. Вестерн-блот-анализ и результаты анализа никель-конца терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазы показали, что обработка декорином индуцировала аутофагию и уменьшала апоптоз клеток ПЯ, вызванный применением ИЛ-1 β . Этот эффект зависел от протеинкиназы В/механической мишени передачи сигналов рапамицина/p70 S6. Обработка декорином также снижала экспрессию матриксных металлопротеиназ 3-го и 13-го типов (ММП-3 и ММП-13) и уменьшала ИЛ-1 β -индуцированное снижение уровней коллагена II типа и агрекана. Роль декорина в стимулировании аутофагии дополнительно подтверждалась тем фактом, что наблюдаемые эффекты были аннулированы путем нокдауна, связанного с аутофагией белка 7 с помощью небольшой интерферирующей РНК. Таким образом, декорин защищает клетки ПЯ в МПД от ИЛ-1 β -индуцированного апоптоза и дегенерации, способствуя аутофагии посредством механической передачи сигналов рапамицина [27].

Роль цитокинового дисбаланса в развитии дегенерации межпозвонкового диска

Цитокины, состоящие из семейства белков – интерлейкинов, лимфокинов, монокинов, интерферонов и хемокинов, являются важными компонентами иммунной системы. Их физиологическая роль в воспалении и патологическая роль в системных воспалительных состояниях в настоящее время хорошо изучена. Дисбаланс продукции цитокинов или экспрессии цитокиновых рецепторов и/или нарушение регуляции цитокинового процесса способствуют различным патологическим расстройствам, включая ДМПД [28].

Хрящ МПД – это бессосудистая ткань до тех пор, пока не произойдет неоваскуляризация в результате ДМПД. Кристаллы и продукты распада ВКМ могут принимать участие в возникновении воспалительной реакции в МПД. Когда нарушается баланс анаболизма/катаболизма, продукты распада вызывают

воспаление. В клетках МПД человека фрагменты гиалуроновой кислоты активируют экспрессию генов провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , -6, -8, циклооксигеназы-2, ММП-1 и -13. После возникновения неоваскуляризации иммунные клетки мигрируют в ПЯ, когда ДМПД достигает определенной стадии, это приводит к острому и хроническому воспалению [21].

ИЛ-6 играет важную роль в качестве провоспалительного цитокина в развитии ДМПД, способствуя деградации ВКМ, чем влияет на выбор и эффективность фармакотерапии [29]. Сообщалось, что уровень ИЛ-6 в сыворотке повышается у пациентов с ДМПД и связан с болью в пояснице [30]. В клетках ПЯ и ФК ИЛ-6 активирует сигнальный белок и активатор транскрипции из семейства белков STAT (STAT3), который является одним из белков-посредников, обеспечивающих ответ клетки на сигналы, поступающие через рецепторы ИЛ и факторов роста. В результате чего активируется сигнальный путь JAK/STAT3, вызывая ДМПД за счет увеличения экспрессии ММП [31, 32]. В клетках ПЯ ИЛ-6 усиливает экспрессию YAP1 (Yes-Associated Protein 1 – белка, способствующего транскрипции генов, участвующих в клеточной пролиферации и подавляющих апоптотические гены) и синтез β -катенина, повышение уровня которого способствует деградации ВКМ. Таким образом, β -катенин играет роль в развитии ДМПД, индуцированной передачей сигналов ИЛ-6/YAP1. Активация этих путей также участвует в апоптозе и воспалении МПД [33, 34]. Однако ингибирование YAP1 не полностью предупреждает развитие ДМПД, что указывает на то, что пути, независимые от YAP1, могут участвовать в ИЛ-6-индуцированной ДМПД [35].

Провоспалительные цитокины ИЛ-1 β и фактор некроза опухоли- α (ФНО α) активируют β -катенин, вызывая дегенерацию и апоптоз клеток ПЯ [36]. Более того, активация β -катенина хлоридом лития усиливает экспрессию гена *Runx-2* и ММП и участвует в старении и кальцификации МПД [37].

Суперсемейство ФНО включает 19 членов. Хорошо известным провоспалительным цитокином этого семейства, влияющим на развитие ДМПД, является ФНО α . Лимфотоксин- α (ЛТ α), известный ранее как ФНО β , является еще одним жизненно важным членом суперсемейства ФНО, который играет важную роль в иммуновоспалительном ответе. У цитокинов ФНО α и ЛТ α много общего с точки зрения их биологических функций, но в исследованиях последних лет обнаружены клинически значимые различия между ФНО α и ФНО β , включая варибельный уровень экспрессии в различных клетках, варибельную динамику секреции, различные сигнальные пути передачи и регуляции экспрессии генов. Эти находки объяснили необходимость переименования ФНО β в ЛТ α . С одной стороны, как ФНО α , так и ЛТ α могут связываться с рецепторами ФНО 1-го и 2-го типов (РФНО1 или РФНО2).

С другой стороны, ЛТ α экспрессируется в форме гетеротримера (ЛТ α 1 β 2 или ЛТ α 2 β 1) и способен связываться с уникальным рецептором ЛТ β (ЛТ β R). Активированный РФНО1 может запускать апоптотический каскад через белок домена смерти (TRADD), связанный с РФНО1. А РФНО2, ЛТ β R и медиатор входа вируса герпеса (HVEM, также известный как член TNFRSF14 – суперсемейства 14 рецепторов ФНО) связаны с внутриклеточными сигнальными путями через ассоциированные с рецептором РФНО1 факторы. В свою очередь, РФНО1 также может регулировать через TRADD ассоциированный с РФНО2 фактор. Кроме того, ЛТ α способен активировать воспалительную среду в хондроцитах человека, которые представлены в ПЯ [38].

Предложенная в последние годы новая стратегия с использованием анти-ФНО α терапии эффективна на животной модели ДМПД и может найти клиническое применение при тяжелой ДМПД у людей. Результаты доклинических и клинических исследований продемонстрировали эффективность анти-ЛТ α терапии при иммуновоспалительных заболеваниях, что открывает новые перспективы для ее использования в комбинированной терапии с применением препаратов анти-ФНО α и анти-ЛТ α при тяжелой ДМПД [39].

Роль ферментов катаболизма и антикатаболических тканевых ингибиторов металлопротеиназ в развитии дегенерации межпозвонкового диска

В последние годы гомеостазу ВКМ (внеклеточной структуре, состоящей примерно из 300 белков) уделяется большое внимание из-за его значимости для механических свойств МПД. Протеолиз ВКМ, опосредованный различными протеазами, участвует в развитии ДМПД [40]. МПД относится к тканям организма человека, которые выполняют важные функции, тесно связанные с составом их ВКМ. У пациентов с ДМПД его ВКМ характеризуется прогрессирующим уменьшением объема и изменением качественного состава, что ассоциировано с ростом внеклеточного катаболизма за счет повышения функциональной активности ММП и ростом экспрессии ранее представленных провоспалительных цитокинов. Кроме того, в ВКМ дегенерирующих МПД выявлено нарушение регуляции ферментов, участвующих в биосинтезе гликозаминогликанов [41].

Большинство ММП в МПД продуцируются клетками ПЯ и внутренними клетками ФК. В результате ферментативной активности ММП их активация в дегенерирующих МПД повышает скорость распада белков ВКМ, влияет на ремоделирование тканей МПД, неоангиогенез, пролиферацию, миграцию и дифференциацию клеток ПЯ и ФК, а также играет важную роль в механизмах их апоптоза. Любое повреждение МПД может активировать ММП путем повышения синтеза активных форм кислорода и/или недостаточную

их инактивацию. Процесс активации ММП свободными радикалами опосредуется путем прямого воздействия супероксида на аллостерический центр ММП, а также путем активации ядерного фактора транскрипции каппа-би (NF-κB), повышающего транскрипцию генов, кодирующих ферменты семейства ММП. Клинические эффекты этого патологического каскада реализуются при значительном повышении активности ММП, что приводит к последующей деградации ВКМ [42].

ММП 3-го типа является ферментом, играющим ключевую роль в деградации ВКМ дегенерирующих МПД. Этот фермент может напрямую разрушать различные типы ПГ, желатинов и коллагенов, а также активировать другие типы ММП, что способствует развитию патологических дегенеративных каскадов и ускоряет деградацию ВКМ у пациентов с ДМПД [42].

Таким образом, нарушение метаболизма соединительной ткани ВКМ инициирует повышение ферментативной активности ММП, что является одним из основных механизмов дебюта и прогрессирования ДМПД.

Роль замыкательной пластинки в развитии дегенерации межпозвонковых дисков

Замыкательные пластинки (ЗП) являются составными частями тела МПД и бывают внешними костными и внутренними хрящевыми. Костная ЗП с одной стороны переходит в кость позвонка, с другой стороны, граничащей с МПД, — в хрящевую пластинку, а именно с ФК и ПЯ [43]. Наиболее распространенный компонент хрящевой ЗП — ВКМ, который состоит преимущественно из водных ПГ, основными компонентами которых являются агрекан и коллаген II типа [44]. Коллагеновые волокна хрящевой части ЗП в основном ориентированы параллельно поверхности позвонка. Сеть микроскопических кровеносных сосудов пронизывает ЗП во время роста и развития позвоночника, обеспечивая питание МПД, и постепенно исчезает по мере созревания скелета. Помимо скудного кровоснабжения внешней части ФК, зрелые МПД являются аваскулярными и почти полностью зависят от диффузии необходимых метаболических веществ через ЗП [45].

Аналогично разрушению макромолекул в ПЯ деградация агрекана и коллагена II типа рассматривается как основная причина повреждения хряща ЗП в процессе дегенерации. Дегенерированная ЗП представляет собой источник медиаторов воспаления, таких как ФНОα, ИЛ-6, -1β и фактор ингибирования макрофагов. Кроме того, потеря ПГ влияет на транспорт других молекул из ВКМ и к нему. Цитокины и сывороточные белки диффундируют в ВКМ, повреждая находящиеся там клетки и ускоряя прогрессирование дегенерации МПД. С учетом этих факторов роль ЗП в каскаде ДМПД становится все более важной [46].

В исследовании Z. Feng и соавт. [47] установлена взаимосвязь между изменениями ЗП по типу Модика

на МРТ, что ассоциировалось с развитием ДМПД и артрозом фасеточных суставов при различных типах дефектов ЗП у пациентов с болью в нижней части спины. Дефекты ЗП выявлялись по данным МРТ и были разделены на 4 типа в зависимости от тяжести повреждения ЗП согласно классификации Фена (Feng), в которой нулевой тип — отсутствие изменений ЗП, 1-й тип — фокальный дефект ЗП, 2-й тип — угловой дефект ЗП, 3-й тип — эрозивный дефект ЗП [47]. В работе B. Lv и соавт. были исследованы 150 соседних ЗП и 75 МПД от 75 пациентов [48]. Показано, что распространенность ДМПД 3-й степени по классификации Пфиррмана (Pfirrman) [49] была значительно выше, чем у ДМПД 2-й, 4-й и 5-й степеней в группах с дефектом ЗП 0, 2 и 3 типов ($p < 0,05$) по классификации Фена. Также показано, что распространенность ДМПД 4-й степени по Пфиррману была значительно выше, чем у ДМПД 2-й, 3-й и 5-й степеней в группе с дефектом ЗП 1-го типа по Модика [48].

В исследовании Z. Ling и соавт. изучены возрастные композиционные и структурные изменения ЗП и их корреляция с развитием ДМПД. Для этого были проанализированы T1ρ- или T2-взвешенные МРТ-изображения ПЯ и ЗП у 2 молодых обезьян (6 и 7 лет), 20 пожилых обезьян (14–17 лет) и 12 человек (30–50 лет) в соответствии со степенью ДМПД по классификации Пфиррмана. После этого микрокомпьютерная томография и гистологическое исследование были использованы для подтверждения изменений ЗП у обезьян. Коэффициент корреляции Пирсона показал, что дегенерация ЗП положительно коррелирует с ДМПД в зависимости от возраста участников эксперимента (экспериментальных животных и людей) [50].

A. P. Nehru и соавт. проанализировали данные МРТ 300 пациентов с острой грыжей поясничных МПД (давностью менее 6 нед). В ретроспективном исследовании «случай—контроль» среди 1500 МПД у 300 пациентов в 308 случаях была выявлена грыжа МПД, в оставшихся 1192 случаях грыжа МПД не была обнаружена (контроль). Выявленные изменения были разделены по степени тяжести ДМПД в соответствии с классификацией Пфиррмана, а также по типам Модика по распределению и локализации в ЗП. ДМПД 3-й степени и выше наблюдалась в 98,7 % случаев при наличии острой грыжи. Изменения ЗП по типу Модика присутствовали в 17,1 % всех изученных МПД. Однако при грыжах МПД наблюдалась более высокая частота данных изменений по сравнению с МПД без грыжи (38 % против 11 %). Авторами сделан вывод о том, что ДМПД является общей чертой у всех пациентов с острой грыжей поясничных МПД, а патологические изменения ЗП выступают специфическим повреждением при развитии ДМПД [51].

Таким образом, показана роль нутритивного дефицита МПД при повреждении ЗП тел прилежащих позвонков, а также важность роли этого механизма в развитии ДМПД.

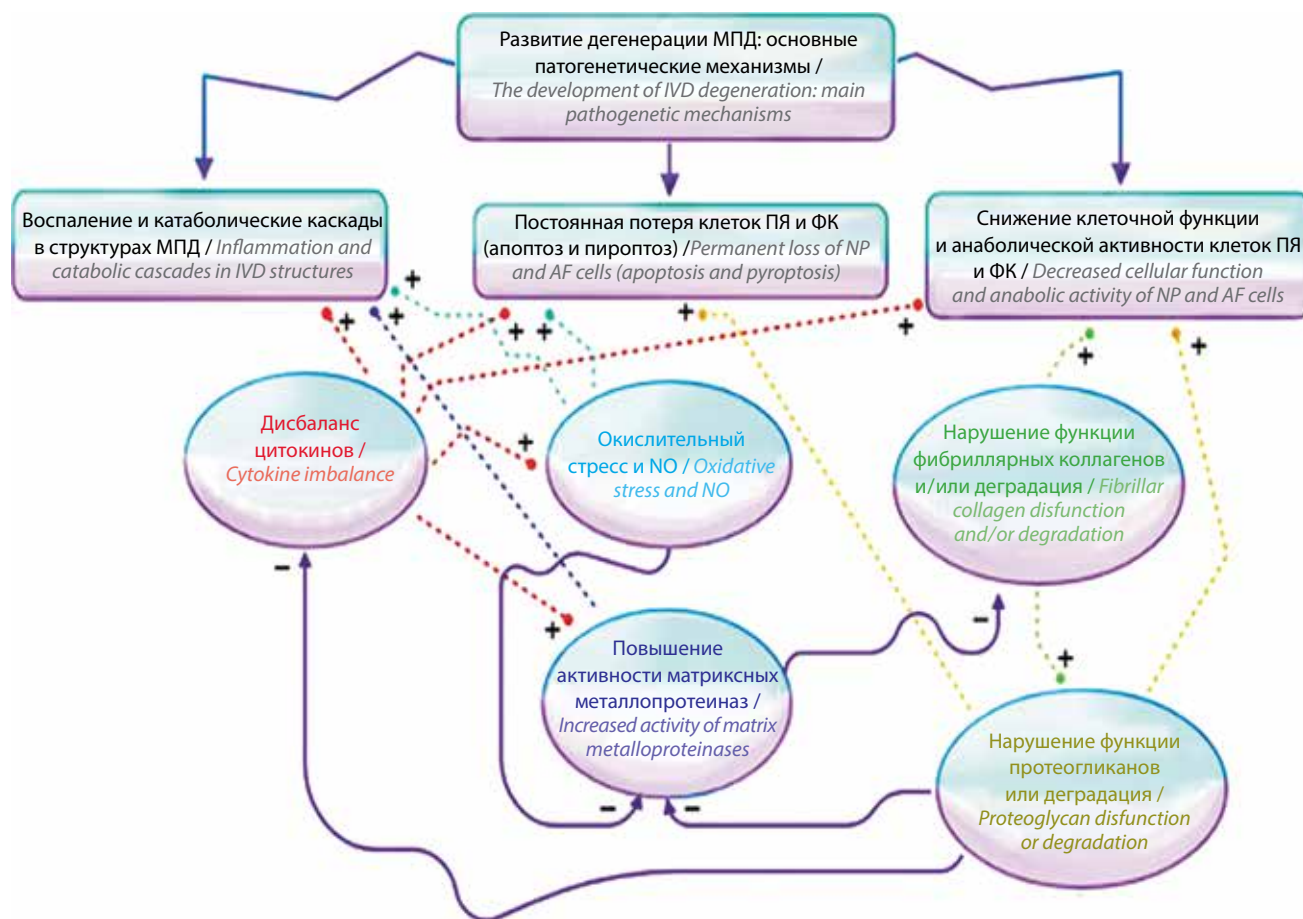


Рис. 3. Основные патогенетические механизмы развития дегенерации межпозвонковых дисков (МПД) и их взаимосвязь. ПЯ — пульпозное ядро, ФК — фиброзное кольцо, NO — оксид азота

Fig. 3. The main pathogenetic mechanisms of the development of intervertebral disc (IVD) degeneration and their relationship. NP — nucleus pulposus, AF — annulus fibrosus, NO — nitric oxide

Обсуждение

Рассмотренные выше патогенетические механизмы развития ДМПД тесно взаимосвязаны между собой (рис. 3). Такие провоспалительные цитокины, как ФНО α и ИЛ-1, стимулируют индуцибельную NO-синтазу продуцировать NO, который в свою очередь напрямую подавляет тканевые ингибиторы ММП, способствуя тем самым деградации ВКМ и угнетению его синтеза [52]. Высокая продукция NO способствует активации протеазы семейства каспаз, что также приводит к апоптозу клеток ПЯ. Выявлено наличие обратной регуляции между ИЛ-1, -6 и NO, при этом NO оказывает ингибирующее действие на продукцию ИЛ-6. Подавление же продукции NO увеличивает синтез ПГ, что имеет важное значение в замедлении течения ДМПД. Таким образом, NO играет важную роль в регуляции

метаболизма клеток ПЯ и ФК и патогенезе ДМПД. Коллаген II типа является наиболее важным коллагеном в ПЯ для формирования нерегулярных сетей для поддержки ПГ и воды, но постепенно заменяется низкоэластичным коллагеном I типа. ММП напрямую разрушают большинство ПГ, желатинов и коллагенов, являющихся структурными компонентами ВКМ в МПД.

Заключение

Этот тематический обзор помогает по-новому взглянуть на патогенетические механизмы ДМПД, что, в свою очередь, устанавливает новые цели для будущих разработок перспективных терапевтических стратегий у пациентов с данной патологией и ассоциированной с ней хронической болью в спине.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Ткачев А.М., Епифанов А.В., Акарачкова Е.С. и др. Патофизиологические механизмы дегенерации межпозвонковых дисков. РМЖ. Медицинское обозрение 2019;4(2):72–7. Tkachev A.M., Epifanov A.V., Akarachkova E.S. et al. Pathophysiological mechanisms of intervertebral disc degeneration. Russkij medicinskij zhurnal. Medicinskoe obozrenie = Russian Medical Journal. Medical Review 2019;4(2):72–7. (In Russ.).
2. Клинические рекомендации. Дегенеративные заболевания позвоночника, ассоциированное с болью в спине: морфогенетические аспекты. Клиницист 2021;11(3–4):17–22. (In Russ.). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/727_1
3. 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 Pravdyuk N.G., Shostak N.A. Degenerative spine injury associated with back pain: morphogenetic aspects. Klinitsist = The Clinician 2017;11(3–4):17–22. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-3-4-17-22
4. Сорокин Ю.Н. Боль в спине и дегенерация межпозвонкового диска в Международной классификации болезней 11-го пересмотра. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019;119(8):153–9. DOI: 10.17116/jnevro2019119081153 Sorokin Yu.N. Back pain and intervertebral disc degeneration in the International Classification of Diseases 11th revision. Zhurnal neurologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2019;119(8):153–9. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2019119081153
5. Ашхотов А.В., Шнайдер Н.А., Трефилова В.В. и др. Роль провоспалительных цитокинов в развитии хронического дискогенного болевого синдрома. Якутский медицинский журнал 2023;84(4):128–34. DOI: 10.25789/YMJ.2023.84.30 Ashkhotov A.V., Shnayder N.A., Trefilova V.V. et al. The role of proinflammatory cytokines in the development of chronic discogenic pain syndrome. Yakutskij medicinskij zhurnal = Yakut Medical Journal 2023;84(4):128–34. (In Russ.). DOI: 10.25789/YMJ.2023.84.30
6. Trefilova V.V., Shnayder N.A., Petrova M.M. et al. Role of polymorphisms in collagen-encoding genes in intervertebral disc degeneration. Biomolecules 2021;11(9):1279. DOI: 10.3390/biom11091279
7. Всемирная организация здравоохранения. Доступно на: <https://www.who.int/ru> The World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/ru>
8. Nurgaliev Z.A., Trefilova V.V., Al-Zamil M. et al. The role of type I collagen in intervertebral disc degeneration. Personalized Psychiatry and Neurology 2022;2(1):46–56. DOI: 10.52667/2712-9179-2022-2-1-46-56
9. Frapin L., Clouet J., Delplace V. et al. Lessons learned from intervertebral disc pathophysiology to guide rational design of sequential delivery systems for therapeutic biological factors. Adv Drug Deliv Rev 2019;149–50:49–71. DOI: 10.1016/j.addr.2019.08.007
10. Cao G., Yang S., Cao J. et al. The role of oxidative stress in intervertebral disc degeneration. Oxid Med Cell Longev 2022;12:2166817. DOI: 10.1155/2022/2166817
11. Singh A., Kukreti R., Saso L. et al. Oxidative Stress: A key modulator in neurodegenerative diseases. Molecules 2019;24(8):1583. DOI: 10.3390/molecules24081583
12. Гуманова Н.Г. Оксид азота, его циркулирующие метаболиты NOx и их роль в функционировании человеческого организма и прогнозе риска сердечно-сосудистой смерти (часть I). Профилактическая медицина 2021;24(9):102–9. DOI: 10.17116/profmed202124091102 Gumanova N.G. Nitric oxide and its circulating NOx metabolites, their role in human body functioning and cardiovascular death risk prediction (part I). Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine 2021;24(9):102–9. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed202124091102
13. Trefilova V.V., Shnayder N.A., Popova T.E. et al. The role of NO system in low back pain chronification. Personalized Psychiatry and Neurology 2021;1(1):37–45. DOI: 10.52667/2712-9179-2021-1-1-37-45
14. Lee M., Rey K., Besler K. et al. Immunobiology of nitric oxide and regulation of inducible nitric oxide synthase. Results Probl Cell Differ 2017;62:181–207. DOI: 10.1007/978-3-319-54090-0_8
15. Klimentova E.A., Suchkov I.A., Egorov A.A. et al. Apoptosis and cell proliferation markers in inflammatory fibroproliferative diseases of the vessel wall (review). Sovrem Tekhnologii Med. 2021;12(4):119–26. DOI: 10.17691/stm2020.12.4.13
16. Castania V., Issy A.C., Silveira J.W. et al. The presence of the neuronal nitric oxide synthase isoform in the intervertebral disk. Neurotox Res 2017;31(1):148–61. DOI: 10.1007/s12640-016-9676-7
17. Tao S., Shen Z., Chen J. et al. Red light-mediated photoredox catalysis triggers nitric oxide release for treatment of cutibacterium acne induced intervertebral disc degeneration. ACS Nano 2022;16(12):20376–88. DOI: 10.1021/acsnano.2c06328
18. Das U.N. Bioactive lipids in intervertebral disc degeneration and its therapeutic implications. Biosci Rep 2019;39(10):BSR20192117. DOI: 10.1042/BSR20192117
19. Rajasekaran S., Soundararajan D.C.R., Nayagam S.M. et al. Novel biomarkers of health and degeneration in human intervertebral discs: in-depth proteomic analysis of collagen framework of fetal, healthy, scoliotic, degenerate, and herniated discs. Asian Spine J 2023;17(1):17–29. DOI: 10.31616/asj.2021.0535
20. Zeldin L., Mosley G.E., Laudier D. et al. Spatial mapping of collagen content and structure in human intervertebral disk degeneration. JOR Spine 2020;3(4):e1129. DOI: 10.1002/jsp2.1129
21. Dou Y., Sun X., Ma X. et al. Intervertebral disk degeneration: the microenvironment and tissue engineering strategies. Front Bioeng Biotechnol 2021;9:592118. DOI: 10.3389/fbioe.2021.592118
22. Xie G., Liang C., Yu H. et al. Association between polymorphisms of collagen genes and susceptibility to intervertebral disc degeneration: a meta-analysis. J Orthop Surg Res 2021;16(1):616. DOI: 10.1186/s13018-021-02724-8
23. Takeoka Y., Paladugu P., Kang J.D. et al. Chondroitin sulfate proteoglycan has therapeutic potential for intervertebral disc degeneration by stimulating anabolic turnover in bovine nucleus pulposus cells under changes in hydrostatic pressure. Int J Mol Sci 2021;22(11):6015. DOI: 10.3390/ijms22116015
24. Wei Q., Zhang X., Zhou C. et al. Roles of large aggregating proteoglycans in human intervertebral disc degeneration. Connect Tissue Res 2019;60(3):209–18. DOI: 10.1080/03008207.2018.1499731
25. Harmon M.D., Ramos D.M., Nithyadevi D. et al. Growing a backbone – functional biomaterials and structures for intervertebral disc (IVD) repair and regeneration: challenges, innovations, and future directions. Biomater Sci 2020;8(5):1216–39. DOI: 10.1039/c9bm01288e
26. Liang H., Luo R., Li G. et al. The proteolysis of ECM in intervertebral disc degeneration. Int J Mol Sci 2022;23(3):1715. DOI: 10.3390/ijms23031715
27. Zhang T.W., Li Z.F., Ding W. et al. Decorin inhibits nucleus pulposus apoptosis by matrix-induced autophagy via the mTOR pathway. J Orthop Res 2021;39(8):1777–88. DOI: 10.1002/jor.24882
28. Shnayder N.A., Ashkhotov A.V., Trefilova V.V. et al. Cytokine imbalance as a biomarker of intervertebral disk degeneration. Int J Mol Sci 2023;24(3):2360. DOI: 10.3390/ijms24032360
29. Shnayder N.A., Ashkhotov A.V., Trefilova V.V. et al. High-tech methods of cytokine imbalance correction in intervertebral disc

- degeneration. *Int J Mol Sci* 2023;24(17):13333. DOI: 10.3390/ijms241713333
30. Guo Y., Li C., Shen B. et al. Is There any relationship between plasma IL-6 and TNF- α levels and lumbar disc degeneration? A retrospective single-center study. *Dis Markers* 2022;2022:6842130. DOI: 10.1155/2022/6842130
 31. Xu H.W., Fang X.Y., Liu X.W. et al. α -Ketoglutaric acid ameliorates intervertebral disk degeneration by blocking the IL-6/JAK2/STAT3 pathway. *Am J Physiol Cell Physiol* 2023;325(4):C1119–30. DOI: 10.1152/ajpcell.00280.2023
 32. Wu C., Ge J., Yang M. et al. Resveratrol protects human nucleus pulposus cells from degeneration by blocking IL-6/JAK/STAT3 pathway. *Eur J Med Res* 2021;26(1):81. DOI: 10.1186/s40001-021-00555-1
 33. Zheng-Wei S., Yuan T., Chao-Shuai F. et al. Roles of Hippo-YAP/TAZ signalling in intervertebral disc degeneration. *Biomed Pharmacother* 2023;159:114099. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.114099
 34. Ohnishi T., Iwasaki N., Sudo H. Causes of and molecular targets for the treatment of intervertebral disc degeneration: a review. *Cells* 2022;11(3):394. DOI: 10.3390/cells11030394
 35. Chen J., Mei Z., Huang B. et al. IL-6/YAP1/ β -catenin signaling is involved in intervertebral disc degeneration. *J Cell Physiol* 2019;234(5):5964–71. DOI: 10.1002/jcp.27065.
 36. Lu K., Wang Q., Jiang H. et al. Upregulation of β -catenin signaling represents a single common pathway leading to the various phenotypes of spinal degeneration and pain. *Bone Res* 2023;11(1):18. DOI: 10.1038/s41413-023-00253-0
 37. Du X., Liang K., Ding S. et al. Signaling mechanisms of stem cell therapy for intervertebral disc degeneration. *Biomedicines* 2023;11(9):2467. DOI: 10.3390/biomedicines11092467
 38. Guo Z., Qiu C., Mecca C. et al. Elevated lymphotoxin- α (TNF α) is associated with intervertebral disc degeneration. *BMC Musculoskelet Disord* 2021;22(1):77. DOI: 10.1186/s12891-020-03934-7
 39. Fischer R., Kontermann R.E., Pfizenmaier K. Selective targeting of TNF receptors as a novel therapeutic approach. *Front Cell Dev Biol* 2020;8:401. DOI: 10.3389/fcell.2020.00401
 40. Chen D., Jiang X. Correlation between proteolytic enzymes and microangiogenesis in degenerative intervertebral disc nucleus. *J Invest Surg* 2021;34(6):679–84. DOI: 10.1080/08941939.2019.1679921
 41. Silagi E.S., Shapiro I.M., Risbud M.V. Glycosaminoglycan synthesis in the nucleus pulposus: Dysregulation and the pathogenesis of disc degeneration. *Matrix Biol* 2018;71–2:368–79. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.02.025
 42. Родионова Л.В., Самойлова Л.Г., Сороковиков В.А. Активность генов матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в Ligamentum flavum пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка. *Acta Biomedica Scientifica* 2021;6(6–2):58–72. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.7
 - Rodionova L.V., Samoilova L.G., Sorokovikov V.A. Activity of genes of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the ligamentum flavum of patients with stenosing processes in spinal canal and dural sac. *Acta Biomedica Scientifica* 2021;6(6–2):58–72. (In Russ.). DOI: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.7
 43. Gradišnik L., Maver U., Gole B. et al. The endplate role in degenerative disc disease research: the isolation of human chondrocytes from vertebral endplate—an optimised protocol. *Bioengineering (Basel)* 2022;9(4):137. DOI: 10.3390/bioengineering9040137
 44. Fields A.J., Ballatori A., Liebenberg E.C., Lotz J.C. Contribution of the endplates to disc degeneration. *Curr Mol Biol Rep* 2018;4(4):151–60. DOI: 10.1007/s40610-018-0105-y
 45. Chen L., Battié M.C., Yuan Y. et al. Lumbar vertebral endplate defects on magnetic resonance images: prevalence, distribution patterns, and associations with back pain. *Spine J* 2020;20(3):352–60. DOI: 10.1016/j.spinee.2019.10.015
 46. Velnar T., Gradišnik L. Endplate role in the degenerative disc disease: a brief review. *World J Clin Case* 2023;11(1):17–29. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i1.17
 47. Feng Z., Liu Y., Yang G. et al. Lumbar vertebral endplate defects on magnetic resonance images: classification, distribution patterns, and associations with modic changes and disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)* 2018;43(13):919–27. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002450
 48. Lv B., Yuan J., Ding H. et al. Relationship between endplate defects, modic change, disc degeneration, and facet joint degeneration in patients with low back pain. *Biomed Res Int* 2019;2019:9369853. DOI: 10.1155/2019/9369853
 49. Pfirrmann C.W., Metzendorf A., Zanetti M. et al. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001;26(17):1873–8. DOI: 10.1097/00007632-200109010-00011
 50. Ling Z., Li L., Chen Y. et al. Changes of the end plate cartilage are associated with intervertebral disc degeneration: a quantitative magnetic resonance imaging study in rhesus monkeys and humans. *J Orthop Translat* 2020;24:23–31. DOI: 10.1016/j.jot.2020.04.004
 51. Nehru A.P., Kanna R.M., Shetty A.P., Shanmuganathan R. Intervertebral disc degeneration and vertebral end plate damage in acute lumbar disc herniation. *Indian Spine Journal* 2023;6(2):118–24. DOI: 10.4103/isj.isj_11_22
 52. Куренков Е.Л., Макарова В.В. Некоторые аспекты патогенеза дегенеративных изменений межпозвонкового диска у человека. *Вятский медицинский вестник* 2018;(2):52–8. Kurenkov E.L., Makarova V.V. Some aspects of the pathogenesis of degenerative changes in the intervertebral disc in humans. *Vyatskij medicinskij vestnik = Vyatka Medical Bulletin* 2018;(2):52–8. (In Russ.).

Вклад авторов

Все авторы прочитали и согласились с опубликованной версией рукописи.

Н.А. Шнайдер: концептуализация, методология, редактирование;

В.В. Трефилова: администрация проекта, исследование и сбор данных, подготовка первоначального черновика;

А.В. Ашхотов: подготовка первоначального черновика, исследование и сбор данных;

О.А. Овдиенко: исследование и сбор данных.

The author's contribution

All the authors have read and agreed with the published version of the manuscript.

N.A. Shnyder: conceptualization, methodology, editing;

V.V. Trefilova: project administration, research and data collection, preparation of the initial draft;

A.V. Ashkhotov: preparation of the initial draft, research and data collection;

O.A. Ovdienko: research and data collection.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Шнайдер / N.A. Shnyder: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

В.В. Трефилова / V.V. Trefilova: <https://orcid.org/0000-0002-4378-1308>

А.В. Ашхотов / A.V. Ashkhotov: <https://orcid.org/0000-0003-3565-8657>

О.А. Овдиенко / O.A. Ovdienko: <https://orcid.org/0000-0002-1557-327X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 06.02.2024. Принята к публикации: 26.04.2024. Опубликована онлайн: 20.06.2024.

Article submitted: 06.02.2024. Accepted for publication: 26.04.2024. Published online: 20.06.2024.