

# Патофизиологические механизмы дегенерации межпозвонковых дисков

А.М. Ткачев<sup>1,2</sup>, Д.М.Н. А.В. Епифанов<sup>3</sup>, Д.М.Н. Е.С. Акарачкова<sup>4</sup>, А.В. Смирнова<sup>1</sup>,  
А.В. Илюшин<sup>1</sup>, Д.С. Арчаков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ООО «ЛДЦ МИБС-Волгоград», Волгоград

<sup>2</sup> ООО «ТММ-Клиник», Волгоград

<sup>3</sup> ООО «Клиника Епифанова», Самара

<sup>4</sup> АНО «Международное общество по изучению и эффективному контролю стресса и связанных с ним расстройств», Москва

## РЕЗЮМЕ

Высокая распространенность боли в спине вследствие наличия межпозвонковых грыж способствует проведению большого количества исследований, направленных на разработку новых методов лечения. За последнее десятилетие интерес к клеточному восстановлению межпозвонковых дисков (МПД) привел к исследованию их биологии и значительно расширил наши знания в этой области. В статье приведены последние данные о строении здорового МПД и механизмах и факторах, которые способствуют процессу его дегенерации (нарушение кровоснабжения позвонков и/или концевой пластинки, увеличение клеточной потребности в питательных веществах). Процесс дегенерации МПД сложен и определяется разнообразными факторами, поэтому способы обращения вспять этого процесса должны быть также разнообразными и варьировать в зависимости от фенотипа болезни и степени ее прогрессирования. Показано, что кровоснабжение дисков ухудшается в соответствии со степенью их дегенерации, что также делает актуальной роль питательных веществ в восстановлении МПД. Рассмотрены современные методы улучшения регенерации МПД и перспективные направления научного поиска, которые в будущем позволят повысить эффективность лечения пациентов с данной патологией.

**Ключевые слова:** межпозвонковый диск, дегенерация, патофизиология, регенерация.

**Для цитирования:** Ткачев А.М., Епифанов А.В., Акарачкова Е.С. и др. Патофизиологические механизмы дегенерации межпозвонковых дисков. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;4(II):72–77.

## ABSTRACT

Pathophysiological mechanisms of intervertebral disc degeneration

A.M. Tkachev<sup>1,2</sup>, A.V. Epifanov<sup>3</sup>, E.S. Akarachkova<sup>4</sup>, A.V. Smirnova<sup>1</sup>, A.V. Ilyushin<sup>1</sup>, D.S. Archakov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Diagnostic and Treatment Centre MIBS-Volgograd LLC, Volgograd

<sup>2</sup>TMM-Clinic LLC, Volgograd

<sup>3</sup>Epifanov's Clinic LLC, Samara

<sup>4</sup>International Association for the Study and Effective Control of the Stress and Related Disorders, Moscow

High prevalence of back pain due to the presence of herniated intervertebral discs (IVD) contributes to a large number of researches aimed at the development of new treatment methods. Interest in cell therapy for IVD repair has contributed to the study of their biology and has greatly expanded our knowledge in this area over the past decade. The article presents the latest data on healthy IVD structure and the mechanisms and factors that lead to its degeneration process (disruption in blood supply to the vertebrae and/or end plate; increase in cell nutrient requirements). IVD degeneration process is complex and determined within a wide range of factors. Thus, the ways to this process reversal should be manifold and vary depending on the disease phenotype and the degree of its progression. It was shown that IVDs blood supply deteriorates in accordance with their degeneration degree, which also highlights the role of nutrient insufficiency in the IVDs restoration. Current methods of IVDs regeneration improvement and promising scientific research directions, which allow improving the treatment efficacy for patients with this pathology in the future, are presented.

**Keywords:** intervertebral disc, degeneration, pathophysiology, regeneration.

**For citation:** Tkachev A.M., Epifanov A.V., Akarachkova E.S. et al. Pathophysiological mechanisms of intervertebral disc degeneration. RMJ. Medical Review. 2019;4(II):72–77.

## ВВЕДЕНИЕ

Боль в спине — одно из наиболее распространенных болезненных состояний, выявляемое при осмотре у 12–30% населения. Примерно у 10% пациентов развивается хроническая боль в спине [1]. Боль в спине оказывает неблагоприятное влияние на психологическое благополучие пациентов, вызывая состояние стресса, депрессии и тревоги [2], а хронизация болевого синдрома представляет собой серьезную проблему для общественного здоровья вследствие изнурительного течения болезни и неблагоприятных социально-

экономических последствий [3]. Несмотря на то, что потенциальные причины боли многочисленны, они в значительной степени связаны с дегенерацией ткани межпозвонкового диска (МПД) [4–5]. В настоящее время хирургическое лечение является единственным доступным видом медицинского вмешательства в целях устранения возможных источников боли и восстановления биомеханической функции дисков. Однако интерес к разработке альтернативных методов лечения, в частности биологических методов восстановления ткани МПД, неуклонно растет [6].

## МЕЖПОЗВОНКОВЫЙ ДИСК

МПД представляет собой фиброхрящевую структуру, которая находится между позвонками и благодаря которой позвоночник обладает стабильностью и гибкостью. В каждом диске коллагеновое фиброзное кольцо включает в себя расположенное по центру сильно гидратированное студенистое ядро, эти структуры отделены от смежных тел позвонков тонким слоем гиалинового хряща, хрящевыми концевыми пластинками [7].

Студенистое ядро состоит из коллагена II типа и эластиновых волокон, заключенных в агрекансодержащий гель. Фиксированная плотность заряда молекул агрекана в студенистом ядре создает высокое осмотическое давление, что обеспечивает высокую степень гидратации студенистого ядра и позволяет поддерживать высоту МПД, а также приводит к перераспределению нагрузки по концевой пластинке [8, 9]. Клетки студенистого ядра обладают низкой плотностью, но происходят из клеток хорды, а затем на фоне созревания приобретают хондроцитоподобные черты [8]. Фиброзное кольцо состоит из 15–25 ламелей (концентрических колец) с параллельным расположением коллагеновых волокон в каждой ламели и перпендикулярным расположением коллагеновых волокон между соседними ламелями, что обеспечивает прочность на растяжение [10]. Внешняя часть фиброзного кольца содержит фибробластоподобные продолговатые тонкие клетки, в то время как клетки, расположенные внутри фиброзного кольца, имеют более округлую форму и похожи на хондроциты.

Питательные вещества в клетки аваскулярного студенистого ядра диска и внутреннего фиброзного кольца поступают через позвоночные кровеносные сосуды. Капилляры проникают из пространства костного мозга через субхондральную пластинку и заканчиваются петлями на стыке субхондральной и хрящевой концевой пластинок. Питательные вещества (например, кислород и глюкоза) диффундируют из капиллярного слоя через хрящевую концевую пластинку под влиянием градиентов, возникающих из-за метаболических потребностей дисковых клеток, тогда как продукты метаболизма (например, молочная кислота) диффундируют в обратном направлении. Клетки внешнего фиброзного кольца питаются от капилляров из кровеносных сосудов окружающих мягких тканей, которые на несколько миллиметров проникают в диск (рис. 1.1). Центр диска имеет самый низкий уровень содержания питательных веществ и максимальную концентрацию ме-

таболитов (рис. 1.2). На рисунке 1.3 представлена схема нормализованных градиентов концентраций глюкозы, кислорода и молочной кислоты по всему ядру через концевую пластинку. Важно, что концентрация питательных веществ должна оставаться выше критических уровней для поддержания жизнеспособности и активности клеток.

Биомеханическая роль МПД определяется организацией и свойствами его макромолекулярных компонентов, которые синтезируются и поддерживаются с помощью небольшой популяции клеток-резидентов; соответственно, клеточная активность важна для сохранения диска в нормальном здоровом состоянии [11].

## НОРМАЛЬНОЕ СТАРЕНИЕ МЕЖПОЗВОНКОВОГО ДИСКА

МПД подвергается возрастным изменениям раньше многих других тканей организма с нарастанием гистоморфологических и функциональных изменений. Возрастные изменения МПД представляют собой нормальный процесс, в то время как дегенерация диска — патологическое состояние, которое приводит к структурным нарушениям и может вызывать преждевременное старение диска [12]. Хрящевые концевые пластинки обладают низкой проницаемостью и кровоснабжением, что на фоне старения приводит к изменению микроокружения МПД и стимуляции катаболических процессов [10]. Общее содержание протеогликанов в МПД снижается на фоне старения, приводя к снижению гидратации МПД и в результате к изменению его биомеханических свойств. Коллагеновые волокна II типа в студенистом ядре и фиброзном кольце замещаются волокнами I типа [13, 14]. В студенистом ядре начинает накапливаться желтый пигмент, и постепенно ядро становится трудноотличимым от фиброзного кольца.

## Механизмы дегенерации МПД Этиология дегенерации МПД

Как уже было сказано, процесс дегенерации МПД начинается раньше, чем в любой другой ткани организма, а термин «дегенерация диска» охватывает вариативный диапазон морфологических и биохимических изменений [15].

Дегенерацию МПД связывают со сложным взаимодействием средовых и генетических факторов. Данный процесс включает в себя прогрессивное снижение поступления питательных веществ к тканям диска, а также изменение состава внеклеточного матрикса, что приводит к ослабле-

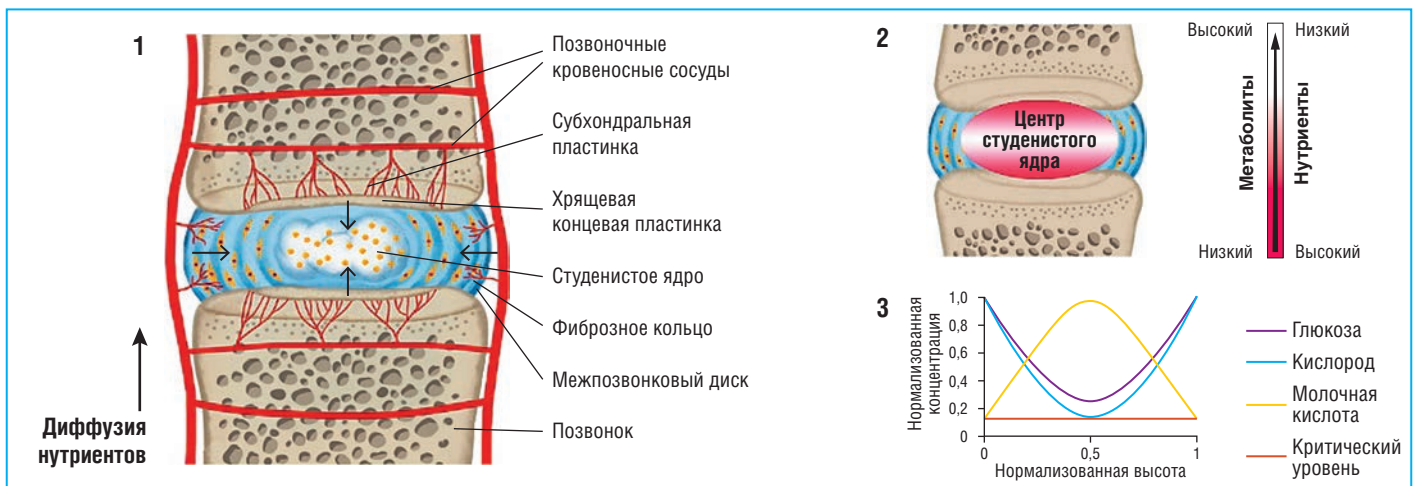
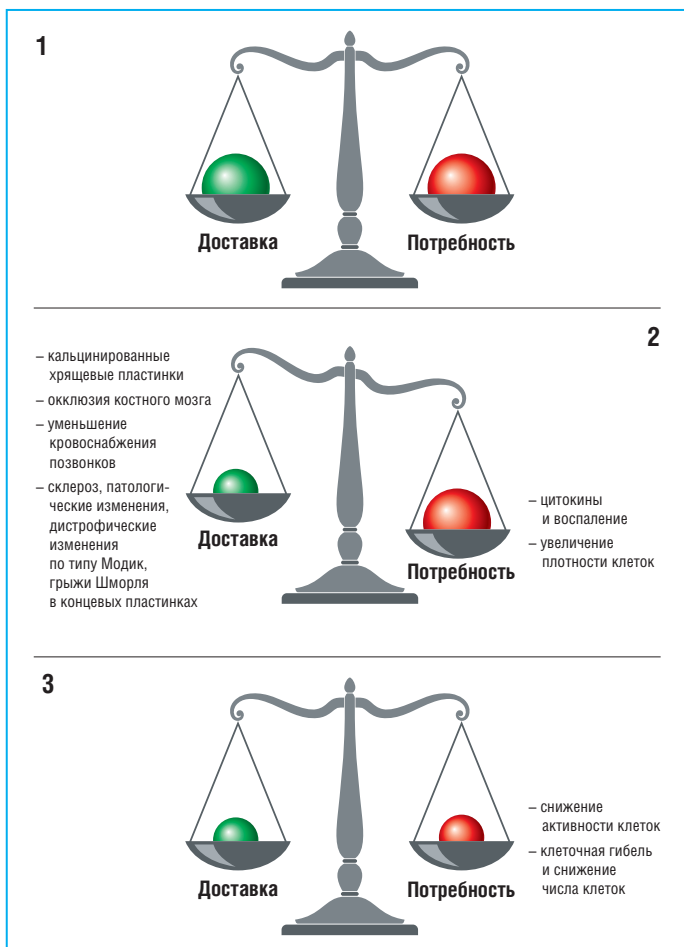


Рис. 1. Пути поступления питательных веществ в здоровый межпозвоночный диск

нию тканей и изменению клеточного метаболизма. Сниженное поступление питательных веществ отрицательно влияет на способность диска к поддержанию состава внеклеточного матрикса, а также к снижению концентрации кислорода, при этом также снижается уровень pH [16]. Кальцификация промежуточных пластинок также приводит к снижению кровотока. Недостаточность питания нарушает способность МПД реагировать на повышение нагрузки или травму. Структурные повреждения со временем нарастают и ускоряют процесс дегенерации [17]. Причины дегенерации диска плохо изучены, однако исследования показали, что основную роль в ее развитии играет генетический компонент [18].

Выявлено несколько категорий генов, вносящих вклад в дегенерацию МПД. Эти гены группируют по выполняемой в МПД функции. Полиморфизмы генов агрекана (ACAN), COL1, COL9, COL11, FN, HAPLN1, тромбоспондина, белка промежуточного слоя хряща (CILP) и аспорина (ASPN) оказывают влияние на структуру МПД [19]. Полиморфизмы генов ферментов катаболизма MMP1, MMP2, MMP3, PARK2 и PSMB9 и антикатаболических тканевых ингибиторов металлопротеиназ, регулирующие катаболические процессы, могут вносить вклад в дегенерацию МПД [19]. Указанные полиморфизмы влияют на тонкий баланс медиаторов анаболизма и катаболизма в ткани МПД. Все факторы, способствующие активации воспалительного каскада, ускоряют процесс дегенерации МПД, нарушая баланс анаболических и катаболических процессов [20]. Полиморфизмы генов ИЛ-1, ИЛ-6 и ЦОГ-2 также связаны с дегенерацией МПД [21, 22].



**Рис. 2.** Факторы, влияющие на баланс между показателями доставки питательных веществ и потребностями в них МПД (1 — в норме; 2, 3 — при дегенерации)

В патогенез дегенерации МПД вносят вклад и средовые факторы. Ранее в качестве основного фактора риска дегенерации МПД рассматривали концепцию «износа и разрывов», предполагающую патогенную роль повторной физической нагрузки, однако близнецовые исследования продемонстрировали, что нагрузка играет незначительную роль в дегенерации диска [23]. Предполагается также роль ожирения в развитии дегенеративного процесса. В настоящее время существуют смешанные эпидемиологические данные относительно влияния ожирения на дегенеративный каскад. Современные исследования демонстрируют, что ИМТ  $>25$  кг/м<sup>2</sup> является независимым фактором риска появления рентгенографических признаков дегенерации МПД, а ожирение в молодом возрасте — мощным фактором риска увеличения числа МПД, подверженных дегенерации в будущем [24]. Согласно другой гипотезе сердечно-сосудистые заболевания и атеросклероз, связанные с ожирением, гомологичны по патогенезу атеросклерозу сосудов позвоночного столба и результирующей активации дегенеративного каскада. Другие исследования указывают на взаимосвязь ожирения и значительного повышения уровня ИЛ-6 и провоспалительных каскадов во всем организме, что может вносить вклад в воспалительный путь дегенерации МПД [25].

Считается, что независимо от начального триггера дегенерация зависит от дисковых клеток [26]. В нормальном диске скорости макромолекулярного синтеза и деградации сбалансированы, но, когда преобладают процессы деградации, ткань утрачивает организационную и биомеханическую функцию [27].

## ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПИТАТЕЛЬНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ ЗДОРОВЫХ ДИСКОВ

Поддержание оптимальной среды метаболизма питательных веществ для выживания и функционирования дисковых клеток является особой проблемой, поскольку МПД составляет самую большую бессосудистую ткань в организме [28].

Хотя клетки внешнего фиброзного кольца получают свои питательные вещества (и элиминируют их метаболиты) из капилляров мягких тканей, окружающих диск, большинство клеток внутри диска кровоснабжаются только через капилляры, берущие начало в телах позвонков, проникающие через субхондральную пластинку и заканчивающиеся петлями, прилежащими к хрящевой концевой пластинке [29]. Питательные вещества перемещаются главным образом путем диффузии [28] из капилляров через хрящевую концевую пластинку и плотную дисковую матрицу в ячейки диска; продукты обмена двигаются в обратном направлении. Следовательно, последующие градиенты концентрации определяются балансом между скоростью поступления питательных веществ и потреблением данных питательных веществ клетками (рис. 2.1). Таким образом, минимальные концентрации глюкозы, кислорода и других питательных веществ находятся в центре диска. Эти концентрации должны превышать критический порог для того, чтобы клетки оставались жизнеспособными и активными [30].

Баланс между доставкой питательных веществ и их потреблением неустойчив (рис. 2.2), и, если какой-либо параметр нарушен, концентрация питательных веществ и pH (вследствие накопления метаболитов) в дисках может понижаться до уровней, которые отрицательно влияют на клеточную активность и даже жизнеспособность клеток (рис. 2.3) [30, 31].

Большинство дисковых клеток зависят от капилляров, выходящих из тел позвонков, снабжающих их питательными



ми веществами; однако в процессе дегенерации запускаются механизмы, нарушающие нормальное питание клеток.

### НАРУШЕНИЕ КРОВосНАБЖЕНИЯ ПОЗВОНКОВ

Атеросклероз артерий, питающих поясничный отдел позвоночника, связан с дегенерацией дисков [32]. К дегенерации дисков также приводят болезнь Гоше, серповидноклеточная анемия и кессонная болезнь, которые отрицательно влияют на микроциркуляцию и, следовательно, уменьшают поступление питательных веществ в МПД [33]. Поскольку капилляры экспрессируют мускариновые рецепторы, факторы, которые влияют на периферическую микроциркуляцию (например, воздействие вибрации и вазоактивных веществ) могут ограничивать транспорт питательных веществ в диски [34].

### НАРУШЕНИЕ КРОВосНАБЖЕНИЯ КОНЦЕВОЙ ПЛАСТИНКИ

Поступление питательных веществ в большинство клеток диска должно проходить через концевую пластинку позвонка (как субхондральную, так и хрящевую концевую), а в дисках, подверженных дегенерации, этот путь может быть затруднен. Окклюзия свободных пространств костного мозга, приводящая к потере контакта между капиллярами и хрящевой концевой пластинкой, увеличивается прямо пропорционально степени дегенерации диска, равно как и кальцификация хрящевой концевой пластинки [35], что препятствует диффузии растворенных веществ из капилляров в диск [36]. Другие дегенеративные особенности концевой пластинки, такие как склероз, дис-

трофические изменения по типу Модик, грыжи Шморля и поражения концевой пластинки [37], также могут отрицательно влиять на поступление питательных веществ.

### УВЕЛИЧЕНИЕ ПОТРЕБНОСТИ КЛЕТОК В ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВАХ

Как и снижение скорости транспорта в клетки МПД, увеличение клеточной потребности, обусловленное более высокой плотностью клеток [38] или повышенной скоростью потребления питательных веществ клетками [39], может снизить концентрацию питательных веществ в МПД ниже критического уровня. Факторы роста и цитокины, такие как ИЛ-1b, которые экспрессируются в больших количествах во время дегенерации диска [40], также могут индуцировать заметное увеличение скорости потребления глюкозы [41] и выработки молочной кислоты хрящевыми клетками [42].

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что сниженное поступление питательных веществ к дисковым клеткам (либо в результате нарушения доставки, либо в результате повышенного потребления) — распространенное явление при дегенерации МПД с последующим неблагоприятным воздействием на клеточную активность и жизнеспособность.

### МЕТОДЫ УЛУЧШЕНИЯ РЕГЕНЕРАЦИИ МПД

На сегодняшний день стратегии регенерации тканей диска сосредоточены на клеточных подходах с использованием

 **АЛФЛУТОП**  
ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ

-  Достоверное уменьшение боли
-  Улучшение функции суставов
-  Достоверное повышение уровня гиалуроновой кислоты в суставной щели
-  Уменьшение деградации матрикса суставного хряща\*

\*Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Л.И. Алексеева, Е.П. Шарапова, Е.А. Таскина, Н.В. Чибисова, Н.А. Шостак и соавт. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(2): 174-177. DOI:10.14412/1995-4484-2014-174-177



БИОТЕНОС  
115432, Москва,  
пр-т Андропова, д. 18, корп. 6  
+7 (495) 150-24-71 www.alflutop.ru



ЗдоровьеСуставов.рф

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

или без использования специализированных биоматериалов или факторов роста [43]. Хотя эти подходы кажутся эффективными в условиях *in vitro* и в исследованиях на животных, дегенерация диска у людей обычно сопровождается уменьшением обеспечения диска питательными веществами, следовательно, потеря питательных веществ может ограничить эффективность данных методов лечения.

Стратегии биологической регенерации МПД основаны на предположении о том, что дегенерация возникает из-за неправильного поведения клеток.

Многочисленные подходы к восстановлению МПД включают в себя имплантацию в поврежденный диск активных клеток (как клеток диска, так и стволовых клеток) как таковых либо встроенных в соответствующий биоматериал-носитель [44, 45].

Другой вариант предусматривает изменение активности оставшихся клеток-резидентов дегенерированного диска путем внутридискковой инъекции соответствующих факторов или с использованием методов геной терапии [46, 47].

Кроме того, предложено восстанавливать функцию дегенерированного диска путем трансплантации цельного диска. Однако попытки создать цельный МПД методами тканевой инженерии еще не увенчались успехом, прежде всего из-за трудностей регенерации фиброзного кольца [48], а также сложности васкуляризации каждого конкретного диска и тела позвонка [49].

Все описанные подходы к регенерации диска имеют одно важное условие: успешное долгосрочное восстановление диска подразумевает, что эндогенные или имплантированные клетки остаются живыми и активными. Хотя этого можно легко добиться в условиях *in vitro* и в исследованиях на животных, насколько это осуществимо в дегенерированных МПД человека, пока неизвестно.

В настоящее время для лечения дегенеративных изменений МПД на фоне остеохондроза применяют препараты из группы хондропротекторов.

Одним из наиболее часто назначаемых хондропротекторов является препарат Алфлутоп. Алфлутоп — оригинальный инъекционный хондропротектор, представляющий собой биоактивный концентрат из 4 видов мелкой морской рыбы. В его состав входят гликозаминогликаны (глюкуроновая кислота, хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат, кератан-сульфат, дерматан-сульфат), аминокислоты и микроэлементы.

В исследованиях *in vitro* применение Алфлутопа способствовало значительному увеличению количества клеток в фазах репликации и митоза клеточного цикла. Кроме того, он увеличивал индекс пролиферации хондробластов на 64% (в концентрации 0,2%), получены данные о восстановлении количества и функциональной активности хондроцитов. Алфлутоп ингибирует активность гиалуронидазы на 83% и стабилизирует внеклеточный матрикс, индуцирует ингибирование активных форм кислорода, т. е. увеличивает антиоксидантную активность и снижает оксидативный стресс. Уровень внутриклеточного пероксида водорода снижается на 52%, внутриклеточного супероксиданиона — на 32%.

Противовоспалительный эффект препарата осуществляется через подавление активности генов ИЛ-1, ИЛ-6 на 16% и ИЛ-8 на 35%, он на 56% ингибирует активность сосудистого эндотелиального фактора роста, инициирующего ангиогенез и являющегося независимым фактором деструкции при остеоартрозе.

Кроме того, Алфлутоп снижает экспрессию агреканызы на 70% и способствует защите межклеточного матрикса; усиливает экспрессию гена SOX9 на 58%, что способствует дифференцировке хондроцитов, синтезу коллагена и внеклеточного матрикса, а также стимулирует синтез агрекана на 60% и гиалуронана на 39%, что благоприятно для восстановления структурной целостности хряща [50–52].

Алфлутоп изучен не только *in vitro*, но и в клинических исследованиях. В исследованиях Л.И. Алексеевой и соавт. [53, 54] лечение препаратом достоверно замедляло сужение суставной щели. Уровень маркера деградации хряща СТХ-II имел тенденцию к снижению через 3 мес. лечения Алфлутопом, которая сохранялась до конца исследования, в группе плацебо уровень СТХ-II не менялся. К концу исследования на фоне приема Алфлутопа отмечено достоверно большее снижение боли по шкале WOMAC, чем в группе плацебо. Суммарный индекс WOMAC в конце исследования в группах различался: в группе Алфлутопа достоверное снижение суммарного индекса WOMAC наблюдалось уже на 2-м визите, в то время как в группе плацебо — лишь на 4-м визите. Полученные достоверные данные служат доказательством несомненного модифицирующего действия препарата на симптомы заболевания.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании О.С. Левина и соавт. [55] препарат назначали при вертеброгенной люмбоишиалгии хронического течения на фоне спондилоартроза. Сравнивали эффективность внутримышечного и паравертебрального способов введения Алфлутопа. Авторы делают вывод о статистически значимом снижении интенсивности болевого синдрома при паравертебральном введении по сравнению с плацебо.

Имеющиеся данные о высокой клинической эффективности и безопасности препарата Алфлутоп позволяют рекомендовать его в качестве базисной терапии у больных с такими костно-мышечными нарушениями, как гонартроз, спондилоартроз, тендиниты, энтезиты, в т. ч. у больных с коморбидностью при необходимости длительной терапии остеоартроза и ограничении приема НПВП.

Интересным фактом представляется наличие у Алфлутопа яркого раннего анальгезирующего эффекта, что отличает его практически от всех известных в РФ инъекционных препаратов, относящихся к классу хондропротекторов. Наш 15-летний опыт использования Алфлутопа показал анальгезирующий эффект у 47,3% пациентов сразу после первой блокады, у остальных — после 2-го и 3-го введения. При этом лечебный эффект нарастал в течение лечебного курса [56].

Представляет интерес применение Алфлутопа в нейрохирургии [57] у больных с остеохондрозом поясничного отдела позвоночника, осложненным корешковым и дискогенным болевыми синдромами. Пациентам под контролем внутридисккового давления выполняли пункционную нуклеопластику с последующим введением Алфлутопа: в ближайшем послеоперационном периоде проводили 5 паравертебральных блокад с Алфлутопом с интервалом 2 дня. Через 12 мес. хорошие результаты были достигнуты у 92% больных, осложнений не наблюдалось. Авторы делают вывод, что дополнительное введение Алфлутопа в полость диска патогенетически обосновано и оказывает стимулирующее действие на регенеративные процессы при любом типе МПД. У больных после гидродискэктомии введение Алфлутопа предотвращало развитие послеоперационной внутридискковой гипертензии.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание механизмов дегенерации МПД необходимо для разработки стратегий лечения, направленных на биологическое заживление и репарацию МПД. Степень выраженности дегенерации МПД определяет подходящий характер вмешательства; кроме того, различные подходы к лечению могут иметь разную эффективность в зависимости от этапа активации дегенеративного каскада. Процесс дегенерации МПД сложен и определяется разнообразными факторами, поэтому способы обращения вспять этого процесса должны быть также разнообразными и варьировать в зависимости от фенотипа болезни и степени ее прогрессирования [58–63].

За последнее десятилетие интерес к клеточному восстановлению МПД способствовал развитию исследований биологии МПД и значительно расширил наши знания в этой области, о чем свидетельствует успешное лечение животных благодаря грамотному использованию факторов роста, клеток и биологических материалов.

В качестве стартового препарата в терапии дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника и боли в спине можно рекомендовать Алфлутоп, его симптомомодифицирующие и структурно-модифицирующие эффекты нашли подтверждение в исследованиях, проведенных *in vitro* и плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Препарат способствует стойкому уменьшению болевого синдрома, увеличению подвижности позвоночника и расширению функциональных возможностей пациентов с хронической люмбагои, достоверно повышает порог боли и ноцицептивного рефлекса до нормальных значений у пациентов с хроническими болями в нижней части спины после курса лечения.

## Литература

- Maas E.T., Juch J.N., Ostelo R.W. et al. Systematic review of patient history and physical examination to diagnose chronic low back pain originating from the facet joints. *Eur J Pain*. 2017;21(3):403–414.
- McKillop A.B., Carroll L.J., Jones C.A., Battie M.C. The relation of social support and depression in patients with chronic low back pain. *Disabil Rehabil*. 2017;39(15):1482–1488.
- Кадырова Л.Р., Акарачкова Е.С., Керимова К.С. и др. Мультидисциплинарный подход к пациенту с хронической болью. *PMЖ*. 2018;7:28–32. [Kadyrova L.R., Akarachkova E.S., Kerimova K.S. et al. Multidisciplinary approach to patient with chronic pain. *RMJ*. 2018;7:28–32 (in Russ.).]
- Куренков Е.Л., Макарова В.В. Некоторые аспекты патогенеза дегенеративных изменений межпозвоночного диска у человека (обзор литературы). *Вятский медицинский вестник*. 2018;2:52–57. [Kurenkov E.L., Makarova V.V. Some aspects of pathogenesis of degenerative changes in human intervertebral disc (literature review). *Vyatskij medicinskij vestnik*. 2018;2:52–57 (in Russ.).]
- Dowdell J., Erwin M., Choma T. et al. Intervertebral Disk Degeneration and Repair. *Neurosurgery*. 2017;80(3):46–54.
- Kraus P., Lufkin T. Implications for a Stem Cell Regenerative Medicine Based Approach to Human Intervertebral Disk Degeneration. *Front Cell Dev Biol*. 2017;5:17.
- Roberts S., Evans H., Trivedi J., Menage J. Histology and pathology of the human intervertebral disc. *J Bone Joint Surg Am*. 2006;88(2):10–14.
- 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):201–218.
- Samartzis D., Cheung K.M. Lumbar intervertebral disk degeneration. *Orthop Clin North Am*. 2011; 42(4):xi–xii.
- Sivan S.S., Wachtel E., Roughley P. Structure, function, aging and turnover of aggrecan in the intervertebral disc. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840(10):3181–3189.
- Бывальцев В.А., Колесников С.И., Белых Е.Г. и др. Комплексный анализ диффузионного транспорта и микроструктуры межпозвоночного диска. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017;8:255–260. [Byval'tsev V.A., Kolesnikov S.I., Belykh E.G. et al. Complex analysis of diffusion transport and the structure of the intervertebral disk. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017;8:255–260 (in Russ.).]
- Wu Q., Huang J.H. Intervertebral Disk Aging, Degeneration, and Associated Potential Molecular Mechanisms. *J Head Neck Spine Surg*. 2017;1(4):555569.
- Tang X., Jing L., Chen J. Changes in the molecular phenotype of nucleus pulposus cells with intervertebral disc aging. *PLoS One*. 2012;7(12):52020.
- Vo N., Hartman R., Patil P. et al. Molecular mechanisms of biological aging in intervertebral discs. *J Ortho p Res*. 2016;34(8):289–1306.

- Kerr G.J., Veras M.A., Kim M.K., Séguin C.A. Decoding the intervertebral disc: Unravelling the complexities of cell phenotypes and pathways associated with degeneration and mechanotransduction. *Semin Cell Dev Biol*. 2017;62:94–103.
- Feng C., Zhang Y., Yang M. et al. Transcriptome and alternative splicing analysis of nucleus pulposus cells in response to high oxygen tension: Involvement of high oxygen tension in the pathogenesis of intervertebral disc degeneration. *Int J Mol Med*. 2018;41(6):3422–3432.
- Alkhatib B., Rosenzweig D.H., Krock E. et al. Acute mechanical injury of the human intervertebral disc: link to degeneration and pain. *Eur Cell Mater*. 2014;28:98–110.
- Martirosyan N.L., Patel A.A., Carotenuto A. et al. Genetic Alterations in Intervertebral Disc Disease. *Front Surg*. 2016;3:59.
- Mayer J.E., Iatridis J.C., Chan D. et al. Genetic polymorphisms associated with intervertebral disc degeneration. *Spine J*. 2013;13(3):299–317.
- Голубенко Е.О., Силина Е.В., Орлова А.С. Персонализированный подход в лечении болевых синдромов. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2017;7–8:107–112. [Golubenko E.O., Silina E.V., Orlova A.S. Personalized medicine in pain management. *Modern science: current problems of theory and practice. Series: Natural and Technical Sciences*. 2017;7–8:107–112 (in Russ.).]
- Munir S., Rade M., Määttä J.H. et al. Intervertebral Disc Biology: Genetic Basis of Disc Degeneration. *Curr Mol Biol Rep*. 2018;4(4):143–150.
- Risbud M.V., Shapiro I.M. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(1):44–56.
- Videman T., Sarna S., Battie 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.
- Jakoi A.M., Pannu G., D'Oro A. et al. The Clinical Correlations between Diabetes, Cigarette Smoking and Obesity on Intervertebral Degenerative Disc Disease of the Lumbar Spine. *Asian Spine J*. 2017;11(3):337–347.
- Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? *Curr Opin Pharmacol*. 2017;37:35–40.
- Feng C., Liu H., Yang M. et al. Disc cell senescence in intervertebral disc degeneration: Causes and molecular pathways. *Cell Cycle*. 2016;15(13):1674–1684.
- Wang A.M., Cao P., Yee A. et al. Detection of extracellular matrix degradation in intervertebral disc degeneration by diffusion magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med*. 2015;73(5):1703–1712.
- Zhu Q., Gao X., Levene H.B. et al. Influences of Nutrition Supply and Pathways on the Degenerative Patterns in Human Intervertebral Disc. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016;41(7):568–576.
- Wang W., Hao J., Zheng S. et al. Association Between Cartilage Intermediate Layer Protein and Degeneration of Intervertebral Disc: A Meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016;41(20):1244–1248.
- Boubriak O.A., Watson N., Sivan S.S. et al. Factors regulating viable cell density in the intervertebral disc: blood supply in relation to disc height. *J Anat*. 2013;222(3):341–348.
- Stephan S., Johnson W.E., Roberts S. The influence of nutrient supply and cell density on the growth and survival of intervertebral disc cells in 3D culture. *Eur Cell Mater*. 2011;22:97–108.
- Kauppila L.I. Atherosclerosis and disc degeneration/low-back pain — a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37(6):661–670.
- Grunhagen T., Shirazi-Adl A., Fairbank J.C., Urban J.P. Intervertebral disk nutrition: a review of factors influencing concentrations of nutrients and metabolites. *Orthop Clin North Am*. 2011;42(4):465–477.
- Turgut M., Uysal A., Uslu S. et al. The effects of calcium channel antagonist nimodipine on end-plate vascularity of the degenerated intervertebral disc in rats. *J Clin Neurosci*. 2003;10(2):219–223.
- Chanchairujira K., Chung C.B., Kim J.Y. et al. Intervertebral disk calcification of the spine in an elderly population: radiographic prevalence, location, and distribution and correlation with spinal degeneration. *Radiology*. 2004;230(2):499–503.
- Han Y., Li X., Yan M. et al. Oxidative damage induces apoptosis and promotes calcification in disc cartilage endplate cell through ROS/MAPK/NF- $\kappa$ B pathway: Implications for disc degeneration. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;3:30578–30578. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.03.111.
- Uraoka H., Higashino K., Morimoto M. et al. Study of lesions of the lumbar endplate based on the stage of maturation of the lumbar vertebral body: the relationship between skeletal maturity and chronological age. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2018;28(2):183–187.
- Biazio A., Corriero A.S., Confalonieri N. et al. Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of low back pain. *Acta Biomed*. 2018;89(1):41–46.
- Tchetina E.V., Markova G.A. Regulation of energy metabolism in the growth plate and osteoarthritic chondrocytes. *Rheumatol Int*. 2018;38(11):1963–1974.
- Altun I. Cytokine profile in degenerated painful intervertebral disc: variability with respect to duration of symptoms and type of disease. *Spine J*. 2016;16(7):857–861.
- Румянцева С.А., Силина Е.В., Орлова А.С. и др. Гипергликемия и свободнорадикальный дисбаланс как прогностические маркеры острого нарушения мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012;6(4):26–29. [Rumyantseva S.A., Silina E.V., Orlova A.S. et al. Hyperglycemia and free radical imbalance as prognostic factors in acute stroke. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii*. 2012;6(4):26–29 (in Russ.).]
- Risbud M.V., Shapiro I.M. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(1):44–56.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>