

УДК 616.711-007.43-02-092(048.8)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872017499-106>

## Межпозвоночный диск: дегенерация, этапы формирования грыжи и молекулярный профиль (обзор литературы)

В. А. Радченко<sup>1</sup>, В. К. Пионтковский<sup>2</sup>, С. Б. Костерин<sup>1</sup>, Н. В. Дедух<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М. И. Ситенко НАМН Украины», Харьков

<sup>2</sup> КУ «Ровенская областная клиническая больница». Украина

*Forty sources of scientific literature have been analyzed and information on risk factors, the stage of formation of intervertebral disc herniation, inflammatory cytokines and expression of growth factors are systematized. It is noted that the pain in the lower back is the main reason for the deterioration of patient quality of life and disability. Analysis of the factors of development of intervertebral disc is a relevant task, aimed at preventing the disease. The formation of a hernia is a complex process that runs along the background of violations of the organization of the main structural components of the intervertebral disc (nucleus pulposus, annulus fibrosus, end plates) in conditions of increased stresses, depending on human way of life, genetic heteromorphism of the main macromolecules (collagen and proteoglycans), metabolic disorders indicators on the background of low oxidation of disks, etc. However, there is an alternative view that the formation of hernia does not always precede the degeneration of the annulus fibrosus. Each stage in the formation of a hernia (protrusion, prolapse, extrusion and sequestration) has characteristic histological signs due to a violation of the structural organization of the nucleus and its migration, depending on the ability of the annulus fibrosus and end plates. The nucleus pulposus involved in the inflammatory reaction, producing proinflammatory cytokines and growth factors. The precondition for the degeneration of intervertebral disc with different structural properties may be the polymorphism of genes encoding collagen types I, II, IX and X, agraman, non-codon protein CILP, proinflammatory cytokines (interleukin 1 and 6), matrix metalloproteinase-3. Polymorphism of the genes of the receptors of vitamin D, as well as its role in the development of degenerative disorders in the intervertebral disc are actively researched. The molecular profile of intervertebral disc herniation is a correlation between proinflammatory cytokines, growth factors and other molecules that are expressed by cells, affecting the nerve roots and accompanied by pain syndrome. Key words: intervertebral disc, disk herniation, risk factors, proinflammatory cytokines, biologically active substances.*

*Проаналізовано 40 джерел наукової літератури та систематизовано інформацію про чинники ризику, стадії формування гриж міжхребцевого диска (МХД), запальні цитокіни й експресію факторів росту. Відмічено, що біль у нижній частині спини є головною причиною погіршення якості життя пацієнтів й інвалідності. Аналіз чинників розвитку гриж МХД — актуальне завдання, спрямоване на профілактику захворювання. Формування грижі — складний процес, який перебігає на фоні порушень організації головних структурних компонентів МХД (драглистого ядра, волокнистого кільця, хрящових замикальних пластинок) в умовах підвищених навантажень, залежно від способу життя людини, генетичного гетероморфізму основних макромолекул (колагену і протеогліканів), порушення метаболічних показників на фоні низької оксигенації дисків тощо. Проте є альтернативна думка, що формуванню грижі не завжди передують дегенерація волокнистого кільця. Кожна стадія утворення грижі (протрузія, пролапс, екструзія та секвестрація) має характерні гістологічні ознаки, зумовлені порушенням структурної організації драглистого ядра та його міграцією залежно від спроможності волокнистого кільця і хрящових замикальних пластинок. Драглисте ядро бере участь у запальній реакції, продукуючи прозапальні цитокіни, фактори росту тощо. Передумовою розвитку дегенерації МХД із різними структурними властивостями може бути поліморфізм генів, які кодують колаген I, II, IX і X типів, агрекан, неколагеновий білок CILP, прозапальні цитокіни (інтерлейкін 1 і 6), матриксну металопротеїназу-3. Активно вивчають поліморфізм генів рецепторів вітаміну D, а також його роль у розвитку дегенеративних порушень у МХД. Молекулярний профіль гриж МХД — це кореляційна взаємодія прозапальних цитокінів, факторів росту та інших молекул, які експресуються клітинами, впливають на нервові корінці й супроводжуються больовим синдромом. Ключові слова: міжхребцевий диск, грижа диска, чинники ризику, прозапальні цитокіни, біологічно активні речовини.*

**Ключевые слова:** межпозвоночный диск, грыжа диска, факторы риска, провоспалительные цитокины, биологически активные вещества

Боль в нижней части спины во всем мире является основной причиной инвалидности и оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов.

Заболеваниями позвоночника, в том числе и связанными с нарушением межпозвонковых дисков, страдает более 60–80 % взрослого населения земного шара [1, 2]. По данным ВОЗ, каждый пятый трудоспособный человек в течение жизни жалуется на боли в спине различной локализации. Болевой синдром может быть вызван и грыжами межпозвонковых дисков. В 90 % случаев грыжи встречаются в межпозвонковых дисках поясничного отдела позвоночника на уровне сегментов L<sub>IV</sub>–L<sub>V</sub> и L<sub>V</sub>–S<sub>I</sub>, которые испытывают максимальное давление, в 8 % — в шейном отделе, в 1–2 % — в грудном.

Решение проблемы этиологии и патогенеза грыж межпозвонкового диска находится в поле пристального внимания исследователей. Активно разрабатываются вопросы развития дегенерации межпозвонковых дисков, их молекулярного профиля на различных этапах формирования грыж, исследуются факторы риска их возникновения, механизмы спонтанной резорбции, а также клинические последствия и возможные хирургические и терапевтические подходы к лечению [2–4].

Ключ к пониманию процесса формирования грыжи межпозвонкового диска лежит в организации этой сложной тканевой системы. Межпозвонковые диски расположены между двумя телами позвонков. Гистологические структуры, входящие в диск, представлены фиброзным кольцом, желатиноподобным студенистым ядром и хрящевыми замыкательными пластинками, расположенными в апофизарной части тел позвонков. В процесс грыжеобразования диска каждая из этих структур вносит определенный вклад.

*Цель обзора:* систематизировать данные литературы по факторам риска развития дегенеративных нарушений межпозвонковых дисков и особенностям молекулярного профиля в условиях формирования грыж.

*Роль студенистого ядра в процессе формирования грыжи межпозвонкового диска.* Студенистое ядро на момент рождения человека выполнено нотохордальными клетками, которые имеют длинные отростки, переплетающиеся между собой, формируя структуру, подобную синцитию.

Количество нотохордальных клеток уменьшается на 50 % после рождения, а через 4–10 лет в области студенистого ядра располагаются хондроцитоподобные клетки, которые, вероятно, ми-

грируют из хрящевых замыкательных пластинок и внутренних отделов фиброзного кольца [2, 6, 7]. Существует предположение, что Fas, член семейства рецепторов фактора некроза опухоли, играет определенную роль в управлении этим процессом.

Дегенерация межпозвонкового диска может начинаться с различных отделов, но в большинстве случаев — со студенистого ядра, и ассоциируется с изменением его структуры в условиях повышенной механической нагрузки. Основными макромолекулярными компонентами нормального студенистого ядра являются фибриллы коллагена II типа, имеющие нерегулярное расположение в богатом протеогликанами гидратированном матриксе. Коллаген II типа составляет около 80 % коллагеновых белков студенистого ядра, 15 % приходится на коллаген VI типа, 1–2 % — IX, около 3 % — XI и 1 % — III [8]. В студенистом ядре в небольшом количестве также присутствуют эластические волокна, ориентированные радиально.

Высокая гидрофильность студенистого ядра (около 80 % воды) обуславливает его амортизационные свойства и устойчивость к повышенным вертикальным нагрузкам. Одним из ранних нарушений структуры межпозвонковых дисков является потеря студенистым ядром агрекана — одного из главных компонентов матрикса [9, 10]. Агрекан включает связующие белки, хондроитинсульфаты-4 и 6, кератансульфаты, прикрепленные к длинной молекуле гиалуроновой кислоты. Агрекан — крупный протеогликан, обеспечивающий гидратацию и устойчивость межпозвонкового диска к нагрузкам. Кроме того, агрекан подавляет рост нервов и миграцию эндотелиальных клеток [11]. Потеря агрекана из матрикса сопровождается вращением сосудов и нервов в межпозвонковый диск и его прогрессирующей дегенерацией, что может быть одной из причин болей [5].

Нарушение структурной организации студенистого ядра в условиях повышенной нагрузки и разрывов фиброзного кольца приводит к протрузии диска и может завершиться формированием грыжи.

*Фиброзное кольцо в патогенезе формирования грыжи межпозвонкового диска.* Для фиброзного кольца характерны различия в организации матрикса и клеток в его наружных и внутренних отделах. Между 20–25 пластинами, выполненными коллагеновыми волокнами, направленными параллельно и под углом 60° к вертикальной оси,

в наружных отделах фиброзного кольца располагаются фибробластоподобные клетки, а в матриксе преобладает коллаген I типа. Во внутренних отделах фиброзного кольца располагаются хондроциты, продуцирующие коллаген II типа, характерный для гиалинового хряща. Наряду с этим типом коллагена, в фиброзном кольце в небольших количествах содержатся и другие — V (3 %), VI (10 %) и IX (1–2 %).

Нагрузка, воспринимаемая студенистым ядром, распределяется на пластины фиброзного кольца, при этом повышенное давление приходится на его внутренние слои. Постепенное гашение биомеханической нагрузки обусловлено растяжением пучков коллагеновых волокон, входящих в пластины фиброзного кольца. Деструктивные изменения в студенистом ядре приводят к повышенному давлению на фиброзное кольцо, особенностью которого является адаптация к растяжению, но не к вертикальным нагрузкам, что приводит к образованию трещин и щелей. Процесс формирования грыжи межпозвонкового диска сопровождается разрывами фиброзного кольца с последующей миграцией в образовавшееся пространство дегенеративного студенистого ядра в результате повышенного давления, оказываемого им на поврежденное фиброзное кольцо.

В грыже могут присутствовать только фрагменты фиброзного кольца. Предшествует формированию грыжи миксоматозная дегенерация фиброзного кольца, приводящая к сепарации фрагментов пучков коллагеновых волокон и их миграции [5].

Поскольку межпозвонковый диск является аваскулярной структурой, его репаративный потенциал низкий. Даже небольшие по объему щели в фиброзном кольце не регенерируют, что обуславливает впоследствии прогрессирование нарушений и способствует формированию грыжи. С возрастом происходит стирание границы между фиброзным кольцом и студенистым ядром за счет его фибротизации.

*Хрящевые замыкательные пластинки в процессе формирования грыжи межпозвонкового диска.* Эта гистологическая структура отделяет студенистое ядро и фиброзное кольцо от тел позвонков и принимает на себя часть нагрузки, приходящейся на студенистое ядро. Хрящевые замыкательные пластинки выполнены тонким слоем гиалинового хряща с хондроцитами и коллагеновыми волокнами, располагающимися горизонтально на апофизах тел позвонков [13]. Через них осуществляются анаболические и катаболические процессы, влияю-

щие на трофику диска. Сеть мельчайших капилляров, проходящих через эту структуру, играет ключевую роль в поступлении питательных и регуляторных веществ в межпозвонковый диск на этапе его формирования. Однако с возрастом при дегенерации гиалиновой замыкательной пластинки, сопровождающейся ее оссификацией или изменением структуры, а также в результате травматического повреждения нарушается механизм диффузии, за счет которой поступают в диск кислород, питательные вещества и осуществляется обратный отток из него не утилизованных продуктов метаболизма [14]. Возникающий дисбаланс метаболизма хрящевой замыкательной пластинки приводит к нарушению поступления питательных и регуляторных веществ в фиброзное кольцо и студенистое ядро, что способствует развитию процесса дегенерации этих структур [15–17]. Имеются данные, что низкий уровень нагрузки может быть терапевтическим для диска в связи с улучшением поступления питательных веществ и их утилизации [18].

В условиях дегенерации диска гиалиновые замыкательные пластинки иннервируются значительно больше, чем фиброзное кольцо [19].

Дегенерация межпозвонкового диска связана также с апоптозом хондроцитов хрящевой замыкательной пластинки [20], снижение плотности которых в межклеточном веществе отражается на макромолекулярной организации матрикса. В процесс патологического апоптоза хондроцитов этой структуры вовлечены сигнальные молекулы-члены суперсемейства фактора некроза опухолей (ФНО) — FasL (Fas-лиганд) и TRAIL (TRAIL-лиганд) и их пары (система Fas-лиганда с Fas-рецептором, система TRAIL/DR4/DR5) [21, 22].

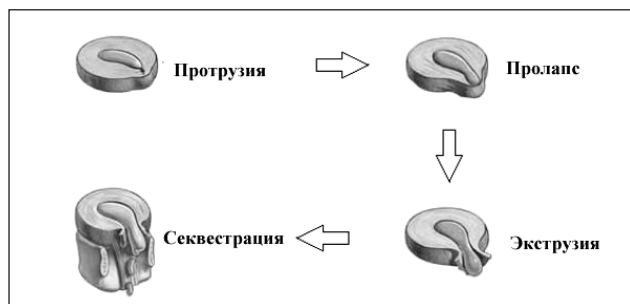
Если нарушение структурной организации хрящевых замыкательных пластинок происходит в центральной области, это приводит к формированию грыжи Шморля — проникновению фрагментов диска в тело позвонка, что редко сопровождается болевым синдромом.

Итак, нарушение в каждой структуре межпозвонкового диска вносит свой вклад в процесс его дегенерации и является предиктором грыжеобразования. Однако имеется и другая точка зрения. P. Lema и соавт. [23], M. A. Adams и P. Dolan [5] поставили вопрос: «Должен ли диск дегенерировать до возникновения грыжи?». Авторы сравнили тканевый состав грыж и области дегенерации диска отдельно для каждого типа тканей: студенистого ядра, внутренних и внешних отделов фиброзного

кольца. В грыжах выявлена значительно большая потеря протеогликанов (наружный отдел фиброзного кольца), неоваскуляризация, иннервация и присутствие клеток воспаления (фиброзное кольцо), экспрессия провоспалительных ферментов, разрушающих матрикс (внутренние области фиброзного кольца), по сравнению с аналогичными областями дегенерации диска. Никаких существенных различий в студенистом ядре, обнаруженном в грыже, и дегенерированных дисках не выявили. Структурно-функциональные особенности фиброзного кольца авторы интерпретировали как последствия грыжи, когда дегенеративные изменения, начинающиеся в студенистом ядре, вызывают локальное набухание, потерю протеогликанов, формирование трещин и щелей в фиброзном кольце и вращение в него кровеносных сосудов, нервов и появление клеток воспаления. Следовательно, дегенеративные изменения в структуре диска не всегда предшествуют формированию грыжи.

*Клиническая классификация и гистологические особенности формирования грыж межпозвоноковых дисков.* Клиническая классификация формирования грыж межпозвонокового диска основывается на специфике миграции студенистого ядра через разрывы фиброзного кольца в позвоночный канал. Выделяют следующие стадии развития грыжи: протрузия (или дегенерация), пролапс, экструзия и секвестрация (рисунок) [24, 25].

Начальным этапом развития межпозвоноковой грыжи является протрузия, т. е. выпячивание студенистого ядра размером до 5–6 мм без разрыва фиброзного кольца. Протрузии диска предшествуют дегенеративные нарушения в фиброзном кольце. Изменяется его организация из-за потери гликозаминогликанов и нарушения структуры коллагеновых волокон, формируются небольшие трещины, щели и очаги некроза. Выступающая часть межпозвонокового диска уже может вызвать



**Рисунок.** Стадии формирования грыжи межпозвонокового диска

неврологические реакции. В зависимости от степени выпячивания диска компрессия корешков носит интермиттирующий характер при различных положениях тела.

*Пролапс* — это этап проникновения студенистого ядра через разрывы наружных и внутренних волокон фиброзного кольца. На этой стадии ориентация пучков коллагеновых волокон нарушена, они истончены и зачастую сепарированы. Обнаруживаются очаги гомогенизации коллагеновых волокон, но содержимое удерживается в межпозвоноковом диске задней продольной связкой.

*Экструзия* представляет собой непосредственное выпадение части студенистого ядра из-за разрыва фиброзного кольца в спинномозговой канал. В результате экструзии формируется устойчивая грыжа межпозвонокового диска.

*Секвестрация* заключается в полном выпадении части диска — грыжи — в спинномозговой канал к спинномозговым нервам. Секвестрированные грыжи межпозвонокового диска могут быть немигрирующими, сохраняющими с ним связь, и мигрирующими — с разрывом связи с диском и формированием свободного секвестра. Обычно такое состояние развивается только у 10 % больных после 50–55 лет при длительном течении заболевания. В большинстве случаев это лица женского пола. Наиболее частым расположением секвестров является поясничный отдел позвоночника. Химические компоненты материала студенистого ядра могут вызывать воспаление нерва, раздражение и боль. Грыжи межпозвонокового диска могут возникнуть остро — после значительной нагрузки на позвоночник с разрывом фиброзного кольца и выходом большей части содержимого студенистого ядра в позвоночный канал, а также постепенно, с растяжением фиброзного кольца, формированием разрывов и выходом за его пределы дегенеративно измененной ткани диска.

По расположению во фронтальной плоскости грыжи межпозвонокового диска делят на срединные (медианные), заднебоковые (латеральные) и парамедианные, а в аксиальной плоскости — на вентральные, медианные, парамедианные, медиолатеральные, фораминальные и экстрафораминальные.

*Факторы риска развития грыж межпозвонокового диска.* Причины возникновения протрузии и дальнейших этапов формирования грыж межпозвонокового диска многообразны. На некоторых из них остановимся более подробно.

Важным аспектом в изучении факторов, приводящих к грыжеобразованию, является выяснение

роли наследственности [7, 26]. Единственного «гена дегенерации», приводящего к нарушению структуры межпозвонкового диска, не найдено [5]. Однако полиморфизм генов может быть предпосылкой к развитию матрикса межпозвонкового диска с различными структурными свойствами. В частности, выявлен полиморфизм генов, кодирующих коллаген I, II, IX и X типов, агрекан, неколлагеновый белок CILP [7, 27]. Ускоренную дегенерацию межпозвонкового диска связывают с полиморфизмом генов, кодирующих провоспалительные цитокины (интерлейкин 1 и 6), а также с таким ферментом, как матриксная металлопротеиназа-3 [7].

Активно изучается полиморфизм генов рецепторов витамина D, а также его роль в развитии дегенеративных нарушений в межпозвонковом диске. Установлено, что больные, имеющие генотипы ff и Ff рецепторов к витамину D более подвержены дегенерации диска по сравнению с пациентами с генотипом рецепторов FF [28]. Был проведен метаанализ для изучения полиморфизма генов рецепторов витамина D (TaqI, FokI, ApaI). Авторы не выявили ассоциации генного полиморфизма с риском дегенерации межпозвонкового диска [29]. Однако на сегодня неясно, за счет каких механизмов генетические варианты рецепторов витамина D влияют на патологические нарушения в межпозвонковых дисках.

Изменения структуры студенистого ядра, фиброзного кольца и гиалиновых замыкательных пластинок могут быть отражением повышенных нагрузок на сжатие, смещение и сгибание. Чрезмерные нагрузки на позвоночный столб, слабость мышечного каркаса туловища, гравитационные нагрузки, способствующие компрессии (60 % приходится на люмбосакральные суставы), инерционные силы во время быстрых движений и падений, особенно на фоне генетических нарушений макромолекулярной организации матрикса или возрастных изменений, могут быть предиктором формирования грыжи диска [5, 30].

Одной из причин дегенерации межпозвонкового диска и ступенью к формированию грыжи является нарушение поступления в него питательных веществ. Клетки межпозвонкового диска чувствительны к дефициту кислорода, глюкозы и изменению pH [31, 32]. Снижение оксигенации клеток влияет на их метаболизм и биосинтез макромолекул матрикса, что запускает или ускоряет дегенерацию диска.

Сильным фактором, который оказывает влияние на дегенерацию диска и грыжеобразование,

является табакокурение, имеющее негативное вазодилаторное и реологическое действие на кровь [2]. Возможный эффект никотина связан с нарушением питания диска за счет сужения кровеносных сосудов в телах позвонков и в краевых отделах фиброзного кольца, что уменьшает его оксигенацию.

Негативные факторы окружающей среды (например, свинцовая интоксикация) [33] также способствуют дегенерации структур диска.

*Гистологическая организация грыж межпозвонкового диска.* По структуре организации грыжи могут быть представлены фрагментами студенистого ядра, фиброзного кольца и гиалиновой замыкательной пластинки совместно или отдельно. Редко в грыжах обнаруживают осколки костной ткани. Фрагменты хрящевой ткани чаще появляются в грыжевом выпячивании на стадии экструзии.

Во всех удаленных фрагментах диска наблюдают различной степени дистрофические и деструктивные нарушения клеток и компонентов межклеточного вещества: очаги гранулярного распада, многочисленные трещины и щели. Особенности грыж является наличие различного размера изогенных групп хондроцитов или фрагментов хрящевых замыкательных пластинок [34, 35]. Большая часть хондроцитов имеет мелкие пикнотичные ядра, окруженные цитоплазмой в стадии конденсации, что можно рассматривать как начальные проявления апоптоза. На участках могут располагаться «клетки-тени» и пустые капсулы. Присутствующие в грыже фрагменты хрящевых замыкательных пластинок с признаками отека, в них отсутствуют протеогликаны, обнаруживаются признаки резорбции. В этих условиях повышается риск персистирующего ишиаса [34]. Потеря фрагментов хрящевой замыкательной пластинки снижает ее прочность, повышает проницаемость, открывает пути для инфицирования и воспаления.

Частая находка в материале грыж — очаги гиперплазии фибробластов, располагающиеся как в краевых отделах фрагментов, так и в их глубине, среди изогенных групп клеток или вблизи трещин. Несмотря на то, что межпозвонковый диск является аваскулярной структурой, в экструзионном материале выявляют области неоваскуляризации и клетки воспаления [36]. Из-за спайки с дуральной оболочкой фрагмент грыжи в краевых отделах покрыт грануляционной тканью, в которой расположены многочисленные макрофаги, фибробласты, лимфоциты и тонкостенные

сосуды. Важный ответ диска на грыжу — это воспалительная реакция в компримированной области, которая сопровождается аттракцией моноцитов, формированием макрофагов, наличием полиморфноядерных клеток и Т-лейкоцитов.

Это общая гистологическая картина организации грыжевого материала. Актуальным направлением исследований является изучение взаимосвязи между выраженностью морфологических нарушений в структуре грыжи межпозвонкового диска и клиническими проявлениями. С использованием опросников ортопедической ассоциации Японии (JOAS), визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), критериев Pfirrmann и Modic, характеризующих состояние пациентов с грыжей диска, выявлена корреляция клинических показателей с размерами хондронов и количеством в них хондроцитов [35].

Достоверные результаты получены при сопоставлении индекса массы тела с показателями дегенерации межпозвонкового диска, оцененными в соответствии со шкалой, разработанной N. Voos и соавт. [37].

Мало изученной остается структура грыж межпозвонковых дисков в зависимости от возраста пациентов в сопоставлении с клиническими проявлениями патологии.

*Молекулярный профиль межпозвонкового диска на этапах грыжеобразования.* Исследования направлены на изучение продуктов, синтезируемых студенистым ядром в процессе грыжеобразования и клетками дегенеративно измененного диска. Имеются данные, что студенистое ядро участвует в воспалительной реакции, продуцируя провоспалительные цитокины, факторы роста и другие молекулы. Выявлены интерлейкины (IL-8, IL-6, IL-1 $\beta$ ), моноцитарный хемоаттрактный протеин (MCP-1), гранулоцитомакрофагальный колоние-стимулирующий фактор (GM-CSF), трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), основной фактор роста фибробластов 2 (bFGF-2), фосфолипаза A2 (PLA 2), лейкотриен (LTB 4), простагландин E2 (PGE 2), фактор некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), которые принимают участие в деградации межпозвонкового диска и формировании грыжи [36, 38]. Выявлено, что при взаимодействии активированных макрофагов с материалом грыжи выделяется главный кандидат воспаления — TNF- $\alpha$ , который индуцирует продукцию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и матрикс-деградирующих ферментов, например, металлопротеиназ и плазмина [5]. Известно, что провоспалительные цитокины нару-

шают баланс анаболических и катаболических процессов не только в диске при его дегенерации, но и в условиях пролабирования вызывают воспалительный процесс в нервных корешках, что приводит к нарастанию воспаления и апоптозу нервных клеток. Доказано, что при контакте студенистого ядра с нервом развивается воспалительный процесс [2, 39].

Активно изучают участие различных факторов роста в патогенезе грыжи межпозвонкового диска. Оценка их роли дала бы возможность получить ценную информацию о морфогенезе дегенеративного процесса при сопоставлении клинико-патологическими профилями пациентов с грыжами межпозвонкового диска.

Были проведены исследования VEGF, TGF- $\beta$ 1, bFGF-2, изоформ и рецепторов фактора роста тромбоцитов (PDGF), эпидермального фактора роста (EGF) и инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) в грыжах [38]. В качестве контрольных образцов авторы использовали здоровые межпозвонковые диски. В результате выявлены множественные положительные корреляции между уровнями факторов роста и клинической картиной патологии. Экспрессия и-РНК, контролирующей VEGF, оказалась значительно повышенной в дисках с протрузией по сравнению с дисками с экструзией. Интенсивная и острая боль была отмечена у пациентов с высоким уровнем экспрессии гена PDGF. Отрицательная корреляция установлена между индексом массы тела пациента и уровнями экспрессии рецепторов VEGF и PDGF. Повышенная экспрессия VEGF, возможно, индуцирует процесс неоангиогенеза на самых ранних стадиях формирования грыжи. Изоформы PDGF-C и D играют важную роль в метаболическом ответе в острой фазе радикулопатии [38]. Авторы подтвердили гипотезу об участии факторов роста в развитии грыжи диска и их синергическом влиянии на проявление болевого синдрома.

В последние годы получены данные, что в условиях грыжеобразования повышена экспрессия IGF-1 и соединительнотканного фактора роста-1 клетками студенистого ядра, усугубляющих дегенерацию диска и эрозию тел позвонков [1, 40]. Добавление этих молекул повышает экспрессию белков, ассоциированных с остеокластогенезом (CALCA, CALCR, CTSK, TRAP). В условиях увеличенной экспрессии IGF-1 активируется сигнальный путь NF- $\kappa$ B, а MCP-1 регулирует экспрессию RANK, повышающую чувствительность к RANKL, что активизирует остеокластогенез [1].

В студенистом ядре и в фиброзном кольце содержится хрящевой неколлагеновый белок (*cartilage intermediate layer protein*, CILP), который ингибирует транскрипционную активность генов хрящевого матрикса в студенистом ядре путем связывания с TGF- $\beta$ 1 и нарушает фосфорилирование Smads, что показано в условиях *in vitro*. Повышенная экспрессия CILP способствует дегенерации диска, т. е. CILP играет несомненную роль в патогенезе патологии [30].

Таким образом, формирование грыжи — это сложный процесс, протекающий на фоне нарушения организации основных структурных компонентов межпозвонкового диска (студенистого ядра, фиброзного кольца, хрящевых замыкательных пластинок) в условиях повышенных нагрузок, образа жизни человека, генетического гетероморфизма основных макромолекул (коллагена и протеогликанов), нарушения метаболических показателей на фоне низкой оксигенации дисков и ряда других факторов, требующих изучения. Каждая стадия формирования грыжи (протрузия, пролапс, экструзия и секвестрация) имеет характерные гистологические проявления, обусловленные нарушением структурной организации студенистого ядра и его миграцией в зависимости от состоятельности фиброзного кольца и хрящевых замыкательных пластинок. Молекулярный профиль грыж межпозвонкового диска — это корреляционное взаимодействие провоспалительных цитокинов, факторов роста и других молекул, влияющих на нервные окончания, что сопровождается болевым синдромом.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

## Список литературы

1. Nucleus pulposus cell derived IGF-1 and MCP-1 enhance osteoclastogenesis and vertebraedisruption in lumbar disc herniation / Z. Zhu, P. Huang, Y. Chong [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* — 2014. — Vol. 7 (12). — P. 8520–853.
2. Foster M. R. Herniated nucleus pulposus. Background, anatomy, pathophysiology [Web source] / M. R. Foster, J. A. Goldstein // *Medscape.* — 2017. — Available from : <http://emedicine.medscape.com/article/1263961-overview>.
3. Деякі аспекти оптимізації регенерації ушкодженого міжхребцевого диску / В. О. Радченко, Н. В. Дедух, С. В. Малишкіна, І. В. Бадрадінова // *Літопис травматології та ортопедії.* — 2003. — № 3–4. — С. 6–16.
4. Дедух Н. В. Механизмы спонтанной резорбции грыжи межпозвоночного диска (аналитический обзор литературы) / Н. В. Дедух, Л. М. Бенгус // *Боль. Суставы. Позвоночник.* — 2013 — № 1 (9). — С. 58–66.
5. Adams M. A. Lumbar Intervertebral disc injury, herniation and degeneration / M. A. Adams, P. Dolan / *Advanced concepts in lumbar degenerative disk disease* // Eds. J. L. Pinheiro-Franco, A. R. Vaccaro, E. C. Benzel, M. Mayer. — Springer, 2016. — P. 23–39.
6. Iwata M. Enhancement of Runx2 expression is potentially linked to beta-catenin accumulation in canine intervertebral disc degeneration / M. Iwata, T. Aikawa, T. Hakozaiki // *J. Cell Physiol.* — 2015. — Vol. 230. — P. 180–190. — DOI: 10.1002/jcp.24697.
7. Feng Y. Factors in Intervertebral Disc Degeneration / Y. Feng, B. Egan, J. Wang // *Genes Dis.* — 2016. — Vol. 3 (3). — P. 178–185. — DOI: 0.1016/j.gendis.2016.04.005
8. Buckwalter J. A. Aging and degeneration of the human intervertebral disc / J. A. Buckwalter // *Spine.* — 1995. — Vol. 20 (11). — P. 1307–1314.
9. Olczyk K. Age-related changes in proteoglycans of human intervertebral discs / K. Olczyk // *Zeitschrift fur rheumatologie.* — 1994. — Vol. 53 (1). — P. 19–25.
10. Height of lumbar discs measured from radiographs compared with degeneration and height classified from MR images / W. Frobin, P. Brinckmann, M. Kramer, E. Hartwig // *European Radiology.* — 2001. — Vol. 11 (2). — P. 263–269. — DOI: 10.1007/s003300000556.
11. Human intervertebral disc aggrecan inhibits nerve growth in vitro / W. E. Johnson, B. Caterson, S. M. Eisenstein [et al.] // *Arthritis & Rheumatism.* — 2002. — Vol. 46 (10). — P. 2658–2664. — DOI: 10.1002/art.10585.
12. Human intervertebral disc aggrecan inhibits endothelial cell adhesion and cell migration in vitro / W. E. Johnson, B. Caterson, S. M. Eisenstein, S. Roberts // *Spine.* — 2005. — Vol. 30 (10). — P. 1139–1147.
13. Aspden R. M. Determination of collagen fibril orientation in the cartilage of vertebral end plate / R. M. Aspden, D. S. Hickey, D. W. Hukins // *Connect. Tissue Res.* — 1981. — Vol. 9. — P. 83–87.
14. Rajasekaran S. Review of postcontrast MRI studies on diffusion of human lumbar discs / S. Rajasekaran, J. Naresh-Babu, S. Murugan // *J. Magn. Reson Imaging.* — 2007. — Vol. 25 (2). — P. 410–418. — DOI: 10.1002/jmri.20853.
15. Human disc nucleus properties and vertebral endplate permeability / A. G. Rodriguez, C. K. Slicher, F. L. Acosta [et al.] // *Spine.* — 2011. — Vol. 36 (7). — P. 512–520. — DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181f72b94.
16. Herniation of cartilaginous endplates in the lumbar spine: MRI findings / E. Joe, J. W. Lee, K. W. Park [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 2015. — Vol. 204 (5). — P. 1075–1081. — DOI: 10.2214/AJR.14.13319.
17. Lumbar Degenerative Disc Disease: Current and Future Concepts of Diagnosis and Management *Advances in Orthopedics* / F. Taher, F. D. Essig, D. R. Lebl [et al.] // *Advances in Orthopedics.* — 2012. — Vol. 2012. — Article ID 970752. — DOI: 10.1155/2012/970752.
18. Low rate loading-induced convection enhances net transport into the intervertebral disc in vivo / S. E. Gullbrand, J. Peterson, R. Mastropolo [et al.] // *Spine J.* — 2015. — Vol. 15 (5). — P. 1028–1033. — DOI: 10.1016/j.spinee.2014.12.003.
19. Fields A. J. Innervation of pathologies in the lumbar vertebral end plate and intervertebral disc / A. J. Fields, E. C. Liebenberg, J. C. Lotz // *Spine J.* — 2014. — Vol. 14 (3). — P. 513–521. — DOI: 10.1016/j.spinee.2013.06.075.
20. Morphometric analysis of chondrocyte apoptosis and degeneration of vertebral cartilage endplate in rats / W. U. Jing-ping, Z. Bin, D. Lei [et al.] // *Fudan Univ. J. Med. Sci.* — 2010. — Vol. 37 (2). — P. 140–145.
21. The occurrence and regional distribution of DR4 on herniated disc cells: a potential apoptosis pathway in lumbar intervertebral disc / L. Zhang, T. Niu, S. Y. Yang [et al.] // *Spine.* — 2008. — Vol. 33 (4). — P. 422–427. — DOI: 10.1097/BRS.0b013e318163e036.
22. Park J. B. Expression of Fasligand and apoptosis of disc cells in herniated lumbar disc tissue / J. B. Park, H. Chang, K. W. Kim // *Spine.* — 2001. — Vol. 26 (6). — P. 618–621.
23. Do intervertebral discs degenerate before they herniate, or

- after? / P. Lama, C. LeMaitre, P. Dolan [et al.] // *The Bone & Joint Journal*. — 2013. — Vol. 95-B (8). — P. 1127–1133. — DOI: 10.1302/0301-620X.95B8.31660.
24. Herniated Disk [Web source]. — Available from : <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/herniated+disk>.
  25. Dawson E. G. Herniated discs: definition, progression, and diagnosis [Web source] // E. G. Dawson, S. Howard. — 2017. — Available from : <https://www.spineuniverse.com/conditions/herniated-disc/herniated-discs-definition-progression-diagnosis>.
  26. Analysis of crucial molecules involved in herniated discs and degenerative disc disease / Z. Qu, W. Miao, Q. Zhang [et al.] // *Clinics*. — 2013. — Vol. 68 (2). — P. 225–229. — DOI: 10.6061/clinics/2013(02)OA17.
  27. Nerlich A. C. Advances in lumbar degenerative disc disease pathophysiology comprehension / A. C. Nerlich, N. Boos // *Advanced concepts in lumbar degenerative disk disease* / Eds. J. L. Pinheiro-Franco, A. R. Vaccaro, E. C. Benzel, M. Mayer. — Springer, 2016. — P. 41–60.
  28. Volvo Award winner in basic science studies — Intragenic polymorphisms of the vitamin D receptor gene associated with intervertebral disc degeneration / T. Videman, J. Leppavuori, J. Kaprio [et al.] // *Spine*. — 1998. — Vol. 23 (23). — P. 2477–2485.
  29. Vitamin D receptor gene and aggrecan gene polymorphisms and the risk of intervertebral disc degeneration — A Meta-Analysis / X. Ge, M. Qiang, Z. Daijun [et al.] // *PloSOne*. — 2012. — Vol. 7 (11). — Article ID e50243. — DOI: 10.1371/journal.pone.0050243
  30. Cartilage intermediate layer protein promotes lumbar disc degeneration / S. Seki, N. Tsumaki, M. Nogami [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2014. — Vol. 446 (4). — P. 876–881. — DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.03.025.
  31. Lee D. C. In situ oxygen utilization in the rat intervertebral disc / D. C. Lee, C. S. Adams, T. J. Albert // *J. Anat.* — 2007. — Vol. 210 (3). — P. 294–303. — DOI: 10.1111/j.1469-7580.2007.00692.x.
  32. Матхаликов П. А. Межпозвоноквый диск — патология и лечение / П. А. Матхаликов // *PMЖ*. — 2008. — № 12. — С. 1670.
  33. Maltseva V. Effect of Pb exposure on the cells and matrix of the intervertebral disc of rats / V. Maltseva // *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. — 2017. — Vol. 8 (2). — P. 217–223. — DOI: 10.15421/021734.
  34. Significance of cartilage endplate within herniated disc tissue / P. Lama, U. Zehra, C. Balkovec [et al.] // *Eur. Spine J.* — 2014. — Vol. 23 (9). — P. 1869–1877. — DOI: 10.1007/s00586-014-3399-3.
  35. Microscopic assessment of degenerated intervertebral disc: clinical implications and possible therapeutic challenge / M. Oprea, I. Popa, A. M. Cimpean [et al.] // *In vivo*. — 2015. — Vol. 29 (1). — P. 95–102.
  36. Autio R. A. MRI of herniated nucleus pulposus: correlation with clinical findings, determinants of spontaneous resorption and effects of antiinflammatory treatments on spontaneous resorption / R. A. Autio // *Oulun Yliopisto : Oulu*, 2006. — P. 75.
  37. Classification of age-related changes in lumbar intervertebral discs: 2002 Volvo Award in basic science / N. Boos, S. Weisbach, H. Rohrbach [et al.] // *Spine*. — 2002. — Vol. 27 (23). — P. 2631–2644. — DOI: 10.1097/01.BRS.0000035304.27153.5B.
  38. Transcript levels of major MMPs and ADAMTS 4 in relation to the clinicopathological profile of patients with lumbar disc herniation / A. Tsarouhas, G. Soufla, P. Katonis [et al.] // *Eur. Spine J.* — 2010. — Vol. 20 (5). — P. 781–790. — DOI: 10.1007/s00586-010-1573-9.
  39. Дедух Н. В. Вплив драглистого ядра міжхребцевого диска на великогомілково гілку сідничного нерва / Н. В. Дедух, С. В. Малишкіна, М. В. Шимон // *Український медичний альманах*. — 2011. — Т. 14, № 4. — С. 42–45.
  40. Expressions of transforming growth factor  $\beta$ 1 and connective tissue growth factor in human lumbar intervertebral discs in different degrees of degeneration / N. Li, L. Xiu, T. Guan [et al.] // *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai KeZaZhi*. — 2014. — Vol. 28 (7). — P. 891–895.

Статья поступила в редакцию 28.08.2017

## INTERVERTEBRAL DISC: REGENERATION, HERNIATION FORMATION STAGES AND MOLECULAR PROFILE (LITERATURE REVIEW)

V. A. Radchenko <sup>1</sup>, V. K. Piontkovsky <sup>2</sup>, S. B. Kosterin <sup>1</sup>, N. V. Dedukh <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv

<sup>2</sup> CHI «Rivne Regional Clinical Hospital». Ukraine

✉ Volodymyr Radchenko, MD, Prof. in Orthopaedics and Traumatology: [volod56@ukr.net](mailto:volod56@ukr.net)

✉ Valentyn Piontkovsky, PhD in Orthopaedics and Traumatology: [pion\\_val@ukr.net](mailto:pion_val@ukr.net)

✉ Sergey Kosterin, PhD in Orthopaedics and Traumatology: [ortop.kosterin@gmail.com](mailto:ortop.kosterin@gmail.com)

✉ Ninel Dedukh, Dr. Biol. Sci., Prof.: [dedukh\\_ninel@ukr.net](mailto:dedukh_ninel@ukr.net)