

УДК 616.711-018.3-003.8-092.9-047.58(048.8)

Моделирование дегенерации межпозвонкового диска в эксперименте на животных (обзор литературы)

С. В. Малышкина, Н. В. Дедух, А. А. Левшин, С. Б. Костерин

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

In solving a problem of the pathogenesis and pathophysiology of intervertebral disc (IVD) degeneration definite contribution belongs to biomedical research on animals. In this regard the authors have presented an analytical overview of different experimental models. We have dealt with eligible use of the study of degenerative processes in the spine of large quadrupeds, compression and relaxation of the back muscles which significantly increases the load on the spine. In case of stabilization of horizontally aligned spine of large animals (calves, sheep and pigs) this additional loading may be even greater than in humans. It was proved that the bone density of the vertebral bodies in the lumbar spine of sheep, pigs and calf is four times higher than in humans indicating a much greater strain on the lumbar spine in these animals compared with humans. There were some experimental works cited proving that a preferred object for modeling of degenerative spinal changes are rabbits and small laboratory animals — rats and mice. Using them one can trace the development of age-related degenerative changes in IVD in a relatively short time, and to examine changes in the cranial and caudal adjacent functional spinal units. In this article we described different methods of reproduction of degenerative changes in various spine segments of such large animals as rabbits, rats, mice. Violation of biomechanics is related to the conditions of instability or compression, and structural components — to the destruction of IVD, chemical influence, and violation of trophic in IVD. It is emphasized that actually none of the models do not reproduce the situation that arises in IVD as a result of its degeneration. Therefore choosing the model for research one should be guided by specific objectives of the study of IVD degeneration and disorders in functional spinal unit. Key words: intervertebral disc, degeneration, experiment, animals, models.

У розв'язанні проблеми патогенезу та патофізіології дегенерації міжхребцевого диска (МХД) певний внесок належить медико-біологічним дослідженням на тваринах. У зв'язку з цим автори представили аналітичний огляд різних експериментальних моделей. Розглянули питання про правочинне використання для вивчення дегенеративних процесів хребта великих чотириногих тварин, стиснення і розслаблення м'язів спини яких істотно збільшує навантаження на хребет. У разі стабілізації горизонтально вирівняного хребта великих тварин (телята, вівці й свині) це додаткове навантаження може бути навіть більшим, ніж у людини. Доведено, що щільність кісткової тканини тіл хребців у поперековому відділі хребта вівці, свині й теля в чотири рази вища, ніж у людини, що вказує на значно більші навантаження на поперековий відділ хребта в цих тварин порівняно з людиною. Процитовані експериментальні роботи, які доводять, що переважним об'єктом для моделювання дегенеративних змін у хребті є кролі, а також дрібні лабораторні тварини — щурів і мишей. Використовуючи їх, можна простежити розвиток вікових дегенеративних змін у МХД у відносно короткі терміни, а також вивчити зміни в розташованих краніально і каудально суміжних хребтових рухових сегментах. У статті описані способи відтворення дегенеративних змін на різних відділах хребта великих тварин, кролів, щурів, мишей. Порушення біомеханіки пов'язано з умовами нестабільності або компресії, а структурних компонентів — з деструкцією МХД, хімічним впливом, а також порушенням трофіки МХД. Підкреслено, що фактично жодна з моделей не відтворює ситуацію, яка виникає в МХД людини за його дегенерації. Тому, обираючи модель дослідження, необхідно керуватися конкретними завданнями з вивчення дегенерації МХД і порушень у хребтовому руховому сегменті. Ключові слова: міжхребцевий диск, дегенерація, експеримент, тварини, моделі.

Ключевые слова: межпозвонковый диск, дегенерация, эксперимент, животные, модели

Дегенерация межпозвонкового диска (МПД) является одной из основных причин развития боли в спине [4, 55, 35]. Однако, несмотря на значительные успехи в изучении данной проблемы, глубокое

понимание патогенеза и патофизиологии дегенерации диска до сих пор отсутствует. Боль в спине является одной из основных причин инвалидности, в связи с чем, раскрытие причин и факторов риска

ее возникновения имеет большое медико-социальное значение.

Определенный вклад в решение указанных проблем вносят медико-биологические исследования на животных, проводимые с целью изучения факторов риска развития дегенерации МПД, влияния различных эндо- и экзогенных факторов на его состояние, а также для разработки новых методов лечения и профилактики дегенеративных заболеваний позвоночника. Однако до настоящего времени имеющиеся экспериментальные модели дегенерации МПД по биомеханическим и морфологическим параметрам не дают возможности в полной мере экстраполировать полученные результаты на человека. В то же время экспериментальное моделирование на животных играет важную роль в понимании патофизиологических и патоморфологических механизмов развития дегенерации МПД.

Цель работы: представить существующие в научной литературе модели дегенерации межпозвоночного диска, воспроизведенные на животных, и обосновать правомочность их использования.

При выполнении экспериментов на позвоночнике животных возникает вопрос о корректной интерпретации полученных результатов исследований с подобными исследованиями, выполненными на позвоночнике человека. Это связано с существующими отличиями в популяции клеток, составе тканей, анатомии диска и позвоночника, развитии, физиологии и механических свойствах между видами животных и человеком [16, 96].

Существует мнение, что поясничный отдел позвоночника человека испытывает значительно большие нагрузки (обусловленные вертикализацией осанки), чем четвероногих животных. Однако, как установлено биомеханическими исследованиями, сжатие и расслабление мышц спины четвероногих животных существенно увеличивает нагрузку на позвоночник. При стабилизации горизонтально выровненного позвоночника крупных животных (телята, овцы и свиньи) эта дополнительная нагрузка может быть даже больше, чем у человека [62, 63]. О значительных (больше чем у человека) нагрузках поясничного отдела позвоночника крупных животных свидетельствует четырехкратное повышение плотности костной ткани тел позвонков в поясничном отделе позвоночника овцы, свиньи и теленка [114]. Считается, что позвоночник овцы адекватен позвоночнику человека, несмотря на некоторые различия [84, 43]. Высота межпозвоночных дисков овцы составляет 4–5 мм, что меньше, чем у человека, однако распределение напряжений сходно

у обоих видов [54]. А. S. Turner [111] доказал, что на этих животных возможно проведение различных видов межтелового спондилодеза: переднего, заднего и переднебокового. Однако при этом необходимо учитывать, что тела позвонков у овец более плотные, чем у взрослого человека. М. R. Zarrinkalam [112] подчеркнул, что в развитии заболеваний позвоночника у овец и человека имеется много общего. Так, при моделировании остеопороза у овец путем овариоэктомии обнаружены характерные (как и у человека) нарушения структуры костной ткани тел позвонков.

По мнению ряда авторов, предпочтительным объектом для моделирования дегенеративных изменений в позвоночнике являются кролики [18–20, 80], о чем свидетельствует значительное количество статей по исследованию их МПД [15, 22, 59, 66, 93].

В сравнительном исследовании спондилодеза, проведенного заднебоковым доступом, при оценке показателей жесткости позвоночника кроликов и собак было обнаружено, что результаты спондилодеза у кролика были подобны таковым у человека по показателям несращений и объема движений [19]. Количество несращений у кроликов достигло 33 %, в то время как у собак их практически не было. Такой важный биомеханический параметр, как объем движений в поясничном отделе позвоночника кроликов, также оказался подобным таковому у человека. Авторы считают, что позвоночник собак не является адекватным объектом для модельных экспериментов по оценке влияния спондилодеза на смежные сегменты. Позвоночник собак после проведенного одностороннего спондилодеза при исследовании на изгиб во всех направлениях был достоверно более жестким в четырех точках, чем позвоночник кролика.

На целесообразность использования кроликов для моделирования деструктивных нарушений в МПД и изучения возникающих при этом изменений в смежных сегментах указывали и М. Alini и соавт. [4], несмотря на сохранность до 12 мес. возраста в студенистом ядре МПД кролика зародышевых (нотохондральных) клеток. У человека небольшое количество нотохондральных клеток в студенистом ядре встречается после рождения, а к четырем годам они исчезают. По морфологическим и функциональным признакам эти клетки отличаются от популяции клеток студенистого ядра взрослого человека [23, 57].

В экспериментальных исследованиях широко используют и мелких лабораторных животных — крыс и мышей. На них возможно проследить развитие возрастных дегенеративных изменений в МПД

в относительно короткий промежуток времени, а также изучать дегенерацию МПД в краниально и каудально расположенных смежных сегментах к области спондилодеза [20, 38, 83]. На мелких животных, как и на крупных, возможно воспроизведение сегментарной нестабильности, на фоне которой может возникнуть дегенерация МПД, что в свою очередь вызывает боль и неврологический дефицит [37, 73, 100, 105, 106].

У мелких четвероногих животных (крыса, мышь) для стабилизации позвоночника требуются меньшие мышечные нагрузки и силы связок, т. е. позвоночник этих животных нагружается меньше, чем у человека [71, 73]. Однако у мелких животных внутридисковое давление подобно таковому у человека, т. к. диаметр дисков, на которые действуют силы нагрузки, гораздо меньше, чем у человека [47, 97]. Некоторые исследователи считают, что небольшие размеры МПД у мелких четвероногих животных являются ограничительным фактором их использования в эксперименте по выполнению спондилодеза [44, 72].

При проведении исследований по сравнению геометрических размеров МПД поясничного отдела позвоночника человека и животных, а именно соотношения показателей высоты диска к его среднему диаметру в поясничном отделе позвоночника человека и кролика, было установлено, что оно сходно и составляло 0,24, а для оленя и свиньи было равным половине установленных значений для человека и кролика. Для хвостового отдела позвоночника крысы это соотношение также было идентичным человеку и равнялось 0,23 [19, 47]. Авторы сообщили о значительных сходствах результатов механических исследований МПД поясничного отдела позвоночника мышей, крыс и человека. М. Alini [18] считает, что если структурные характеристики МПД незначительно отличаются между видами млекопитающих, то при экспериментальных исследованиях важным является именно масштабирование МПД. Приведенные результаты по масштабированию дисков и определению их биомеханических характеристик дают основание для положительного решения вопроса о возможном использовании мелких животных для экспериментальных исследований спондилодеза.

Изучению возможности применения животных для моделирования дегенеративных изменений в МПД посвящено значительное количество работ. J. C. Lotz и M. Alini [18, 72] классифицируют дегенеративные изменения в позвоночнике как экспериментально индуцированные и спонтанные. Экспериментальные модели авторы делят на воспроизведенные путем нарушения биомеханики

и структурных компонентов позвоночного столба. Нарушение биомеханики получают, создавая нестабильность или компрессию, а структурные — разрушая МПД, воздействуя на него, а также химически нарушая его трофику. М. Alini и соавт. [18] отдельно выделяют модели, воспроизведенные на хвостах животных.

Первая группа — это модели, полученные в результате механического воздействия на МПД различных животных, например: резекция дугоотростчатых суставов у мышей [105, 106], кроликов [100] и свиней [64]; билатеральная резекция дугоотростчатых суставов $L_{VII}-S_1$ и вращательные манипуляции (кролик) [50]; фасеточная капсулотомия (крыса) [52] и кролик [110]; дистракция и резекция ребра (кролик) [109]. Указанные манипуляции приводят к дестабилизации сегмента, т. е. моделируется патологическая подвижность и смещение тел позвонков относительно друг друга, вследствие чего развиваются деструктивно-дистрофические изменения в МПД и других компонентах позвоночного двигательного сегмента.

Так, в условиях резекции связочного аппарата шейного отдела позвоночника мышей линии ICR уже через 2 мес. после операции отмечена гибель клеток в МПД [105]. С помощью метода TUNEL было установлено, что через 2 мес. после воздействия в хрящевой замыкательной пластинке и фиброзном кольце гибель клеток путем апоптоза происходит более интенсивно, чем в последующие сроки наблюдения (3, 6, 12 мес.). В студенистом ядре в указанные сроки имеет место фибротизация.

При выполнении резекции паравертебральных мышц, остистых отростков и связочного аппарата шейного отдела позвоночника у мышей установлено, что выраженные повреждения в МПД развивались через 6 мес., достигая максимума к 12 мес. [79]. В МПД отмечали разволокнение фиброзного кольца, снижение его гидрофильности, появление трещин и разрывов, сквозь которые пролабировали секвестрированные остатки студенистого ядра. В краевых отделах тел позвонков образовывались остеофиты. Авторы указывают, что на такой модели можно воспроизводить остеохондроз с явлениями спондилеза и изучать структурно-метаболические проявления.

Развитие дегенеративных изменений в МПД может быть индуцировано также повреждением хрящевой замыкательной пластинки $L_{II}-L_{IV}$ тел позвонков у свиней [102]. Через 3 месяца после операции авторы наблюдали значительное снижение содержания воды в наружных отделах фиброзного кольца (со стороны поврежденной пластинки),

а коллагеновые волокна были разволокнены. Студенистое ядро теряло гелеобразную структуру. В его клетках и матриксе отмечено выраженное снижение протеогликанов. Выявленные изменения в МПД, вызванные повреждением замыкательной пластинки, были подобны по биохимическим и структурным параметрам дегенеративным изменениям в диске у человека.

Некоторые авторы считают, что модели, связанные с повреждением отдельных компонентов позвоночного сегмента, недостаточно полно отражают основные патофизиологические процессы, приводящие к остеохондрозу, поскольку основаны лишь на одном из факторов риска (травме связочного аппарата тел позвонков или других компонентов), а при этом не учитываются другие, например осевая нагрузка [1].

Моделирование с использованием механической компрессии МПД считается многими исследователями наиболее оптимальным способом воздействия, поскольку у человека в вертикальном положении тела с возрастом на фоне компрессии формируются деструктивные изменения в МПД. По физическим и биомеханическим характеристикам использование компрессии на МПД в эксперименте подобно такому при нагрузке у человека [25, 72, 101].

Для воспроизведения в эксперименте давления вышележащего отдела позвоночника на МПД моделируют прямохождение, т. е. проводят ампутацию у животных передних конечностей (бипедальная модель). Известна модель, разработанная J. D. Cassidy и соавт. [10] на крысах линии Вистар с предварительно ампутированными хвостами и передними лапами. После двух месяцев пребывания животных в вертикальном положении в тканях МПД поясничного отдела позвоночника были выявлены деструктивно-дистрофические изменения, а также зафиксировано образование грыж МПД. Однако бипедальные модели широко не применяют, что связано, очевидно, с достаточно жестоким обращением с животными. Для моделирования процесса прямохождения некоторые авторы использовали методы удержания крыс в вертикальном положении, располагая высоко кормушки и поилки [5]. Подобные модели приводят к деструктивно-дистрофическим поражениям МПД наподобие тех, которые наблюдаются у человека.

Более распространенным способом моделирования прямохождения является применение для удержания животных в вертикальном положении различных фиксирующих устройств. Так, M. W. Kroeber и соавт. [82] использовали внешние металлические фиксаторы, которые крепили к выше- и нижележа-

щим позвонкам поясничного отдела позвоночника кроликов, обеспечивая давление на МПД и регулирование степени нагрузки с помощью винта. Применяли высокие нагрузки в пределах 2,5 МПа, что эквивалентно пятикратной массе тела. На 28-е сутки установлено снижение высоты диска, уменьшение площади студенистого ядра, его фрагментация и фиброз, разволокнение фиброзного кольца. Отмечено большое количество клеток в стадии апоптоза (метод TUNEL).

F. Phillips и соавт. [92] считают, что применение значительных нагрузок на МПД приводит к быстрому формированию деструктивных изменений, что нехарактерно для постепенного развития дегенерации МПД у человека. Более приемлемым автор считает использование небольших нагрузок. В эксперименте с компрессией (заднебоковой артрорез с помощью костного цемента в поясничном отделе позвоночника) в щадящем режиме автору удалось через 90 дней вызвать деструктивные и дистрофические изменения в МПД кролика на двух ближайших к области артрореза уровнях [92]. С помощью МРТ-исследований авторы установили после 9 мес. эксперимента прогрессивное снижение содержания воды в студенистом ядре. Зафиксировано также расслоение пучков коллагеновых волокон в фиброзном кольце. Через 9 мес. фиброзное кольцо и студенистое ядро были замещены неорганизованной соединительной тканью с трещинами и щелями, что сопровождалось снижением высоты МПД и содержания гликозаминогликанов. Зафиксировано формирование остеофитов.

Воспроизведение дегенерации межпозвонковых дисков в хвостовом отделе позвоночника путем компрессии — «хвостовые» модели. Хвост животных является привлекательным объектом для моделирования дегенерации МПД, т. к. его диски легко доступны для хирургических вмешательств с минимальным риском повреждения окружающих структур и нарушения физиологической функции. Однако экстраполяция данных, полученных на хвостовом отделе позвоночного столба животных, на МПД поясничного отдела позвоночника человека ставится под сомнение некоторыми исследователями в связи с различиями в механических нагрузках дисков, а также анатомическими различиями — из хвостовых позвонков только первые два или три имеют невральную дужку и хорошо развитые поперечные и остистые отростки. Считается, что хвост подвергается меньшей нагрузке (особенно на сжатие), чем позвоночник человека. Тем не менее, имеются данные, что величина давления (компрессия) в дисках хвостового отдела позвоночного

столба быка подобна таковой в МПД поясничного отдела позвоночника человека (0,1–0,3 МПа) [108]. Размеры МПД хвостового отдела быка близки к размерам дисков поясничного отдела позвоночника человека — 14–22 мм в диаметре и имеют толщину 5–10 мм [13, 33], а отношение показателей высоты диска к его среднему диаметру в поясничном отделе позвоночника человека и хвостовом отделе быка практически одинаковое — 0,23 и 0,24. С. N. Demers и соавт. [33] сравнили макромолекулярный состав в МПД хвостов быков и дисков поясничного отдела позвоночника людей разного возраста. Авторы пришли к выводу, что хвост быка служит хорошей моделью для изучения дисков молодых людей, однако по макромолекулярному составу и метаболизму не подходит для изучения возрастной дегенерации МПД.

Для моделирования дегенерации МПД используют также хвосты мышей и крыс. Известны модели с использованием внешних устройств для создания статической и динамической компрессии у мышей [11, 30, 88, 11], у крыс [45, 113], кролей [82], собак [46, 107], осевого [25, 40, 113] или асимметричного сжатия [104, 77]. Так, оригинальный способ формирования асимметричной, статичной, компрессионной модели дегенерации МПД еще в 1957 г. был предложен К. Lindblom [68]. Согнутые хвосты крыс фиксировали на туловище. Автор отметил, что фиброзное кольцо на вогнутой стороне деградировало. Наблюдались изогнутые, отечные, растресканные пучки коллагеновых волокон со значительным уменьшением количества клеток между ними. Площадь студенистого ядра уменьшалась, его матрикс был уплотнен. Отмечено также, что степень дегенеративных изменений в диске зоны нагружения зависит от времени нахождения хвоста в изогнутом состоянии. Эти наблюдения согласуются с более поздними исследованиями U. E. Pazzaglia и соавт. [91], который практически повторил опыт — хвосты крыс были физиологически изогнуты и зафиксированы в неподвижном состоянии проволокой. Аналогичное моделирование на крысах было выполнено В. В. Григоровским [3]. Автором установлено, что постоянным компонентом поражения дисков при данном виде моделирования является формирование обширных очагов некроза клеток фиброзного кольца на стороне компрессии, сминанием, разволокнением и растрескиванием структур фиброзного кольца, с перифокальной зоной пролиферации хондроцитов. В студенистом ядре выявлены участки некроза нотохондральных клеток и хондроцитов, а в эпифизах тел позвонков формировались мелкие очаги деструкции. На-

блюдалось образование краевых оссификатов тел позвонков.

На хвостовом отделе позвоночного столба крыс линии Sprague-Dawley на уровне $C_{VIII}-C_{IX}$ воспроизводили симметричную компрессию МПД с помощью системы по типу аппарата Илизарова [29]. Авторы выявили, что через 56 дней циклической симметричной компрессии происходит снижение высоты МПД, выраженная дегидратация его тканей и снижение гликозаминогликанов. J. J. MacLean и соавт. [45], в отличие от J. C. Iatridis и соавт. [29], провели эксперимент с крысами Вистар, которым после установки аппарата Илизарова на уровне $C_{VIII}-C_{IX}$ осуществляли компрессию в течение различного времени — 12, 24, 36 и 72 часов. Установлено, что начальные изменения в тканях МПД выявляются уже в первые часы после воздействия и выражаются в снижении биосинтеза и-РНК, ответственных за анаболические процессы и кодирующих биосинтез агрекана, коллагена I и II типов, с повышением и-РНК, кодирующих биосинтез продуктов катаболизма (коллагеназы, агрекана и других молекул). Подобные результаты были получены в эксперименте на мышках линии Swiss Webster [104]. Внешняя фиксация хвостовых тел позвонков продолжалась 7 суток. Отмечены выраженные изменения в МПД области компрессии — повышение количества апоптозных клеток, нарушение слоистости фиброзного кольца, снижение экспрессии генов агрекана и коллагена II типа.

В связи с тем, что человек находится в вертикальном положении не постоянно, С. Т. Ching и соавт. [25] использовали на крысах линии Sprague-Dawley периодическую компрессию для моделирования деструктивных изменений в МПД. В исследовании с помощью аппарата Илизарова, установленного на уровне $C_{VIII}-C_{IX}$ хвостового отдела позвоночного столба, осуществляли периодическую (по несколько часов в день) компрессию от 440 до 960 кПа. Авторы к 17-у дню в МПД выявили снижение содержания гликозаминогликанов и изменение качества волокнистых структур, выразившееся в увеличении содержания нетипичных коллагеновых белков.

Некоторые авторы считают, что компрессионные модели с использованием внешних фиксаторов (аппарата Илизарова или других устройств) технически сложны, хотя и приводят к развитию деструктивно-дистрофических изменений в МПД. Однако поддержание параметров компрессии с помощью подобных фиксаторов требует постоянной коррекции; кроме того, сохраняется угроза развития у животных воспалительного процесса в костях и мягких тканях, что может значительно повлиять

на конечный результат экспериментальных исследований [1, 3].

Модели, связанные с повреждением структурных компонентов МПД (фиброзного кольца или студенистого ядра) острыми предметами или аспирация студенистого ядра. Такие модели М. Alini [18] подразделяет на две группы: полного повреждения фиброзного кольца (полнослойная) [69] и поверхностного (неполнослойная) [87]. Полнослойное повреждение фиброзного кольца индуцирует разрывы студенистого ядра, и дегенерация диска развивается достаточно быстро. Такая модель, по мнению автора, может быть использована для изучения регенерации и влияния терапии [7, 9, 36]. Дегенерация диска после повреждения поверхностным способом развивается медленнее, и подобное моделирование может быть полезным для изучения патофизиологических процессов [85, 98]. Модели повреждения компонентов МПД (фиброзного кольца или сочетанные фиброзного кольца и студенистого ядра, хрящевой замыкательной пластинки) воспроизводили на кроликах [27, 66, 74], собаках [87], овцах [17, 65, 75], свиньях [28, 26, 76] и хвостовом отделе крыс [8, 51].

При формировании перфорационных отверстий в фиброзном кольце МПД свиней Е. Каара и соавт. [26] через 30 суток после операции отметили деградацию студенистого ядра за счет фиброзного перерождения с преобладанием биосинтеза коллагена I и III типов в фиброзном кольце. Подобные результаты были получены К. Masuda и соавт. [86] и G. D. Anderson и соавт. [6], которые установили, что повреждение фиброзного кольца МПД кроликов скальпелем, а также выполнение перфорационных отверстий диаметром 3 мм приводят к гибели клеток студенистого ядра на 7-е сутки после операции. Отмечен высокий уровень экспрессии генов, кодирующих биосинтез металлопротеиназ 1, 9, 13, коллагена I типа, а также замещение студенистого ядра фиброзной тканью. Через 6 недель наблюдали разволокнение фиброзного кольца.

Для моделирования дегенеративных изменений в диске использовали не только режущие (скальпель) инструменты [69], но и колющие (инъекционные иглы). Известно, что инъекционные иглы применяют обычно в дискографии для диагностических целей [78] и разработки тактики лечения [41, 48, 60, 61, 86]. В то же время эксперименты на животных позволили установить, что проколы иглой тканей МПД инициируют развитие в нем дегенеративных изменений — дезорганизацию фиброзного кольца и структуры студенистого ядра [70], значительную потерю высоты МПД [36,

61, 81], снижение механической прочности [32, 67, 103], т. е. изменения характерные для остеохондроза [9, 8, 34, 94]. В связи с этим было высказано предположение о влиянии диаметра иглы на масштабы и темпы развития дегенерации в диске [103, 78]. Так, при использовании игл 16G или 18G дегенеративные изменения в МПД кролика наблюдали через 2 недели и они медленно прогрессировали [95]. Дегенерация МПД после прокола иглой 21G была менее выраженной через 2 недели, а к 8-й неделе структура МПД не отличалась от контроля [56].

Подобное исследование было выполнено А. Б. Шехтер и соавт. [2], которые изучали состояние МПД ($L_{II}-L_{III}$) поясничного отдела позвоночника кролика после прокола фиброзного кольца иглой 18G на глубину 5 мм. К 6-й неделе эксперимента авторы наблюдали некроз клеток студенистого ядра, которое к 9-й неделе замещалось фиброзным хрящом с развитием в нем вторичных дистрофических и некротических изменений. Авторы сделали вывод о схожести выявленных изменений МПД с дегенеративным при остеохондрозе у человека. Известна и модель дегенерации МПД, вызванная чрескожным проколом МПД иглой № 20 двух хвостовых МПД через фиброзное кольцо до студенистого ядра [8].

Несколько видоизмененный эксперимент был проведен А. С. Issy и соавт. [51] на взрослых крысах-самцах, которым проводили чрескожную пункцию МПД иглой № 20 на уровнях $C_{VI}-C_{VII}$ и $C_{VIII}-C_{IX}$ хвостовых позвонков. Иглу вводили в диск до пересечения студенистого ядра с противоположной частью фиброзного кольца и дважды поворачивали на 360° . На 30-е сутки наблюдали снижение высоты диска. Данные гистологических исследований коррелировали с показателями высоты МПД. Авторы заключили, что метод прокола МПД хвоста крыс является простым, экономически эффективным и может быть использован для воспроизведения дегенерации МПД. Однако отдельные авторы считают, что, несмотря на эффективность травматических моделей, такой тип моделирования имеет и существенные недостатки — отсутствие возможности изучить патофизиологические процессы, протекающие в студенистом ядре и внутренней части фиброзного кольца из-за грубого вмешательства в ткани и в связи с этим неестественно быстрым развитием деструктивных процессов в тканях МПД [1].

Модели, связанные с химическим разрушением пульпозного ядра. Для воспроизведения данных моделей используют химические реагенты — протеолитические ферменты (химопатаин, ферменты фибронектина, хондроитиназы), а в последнее

время и индукторы апоптоза. Известно, что химоноклеолиз широко использовался в качестве малоинвазивного метода лечения грыж МПД для фибротизации студенистого ядра после введения в МПД папаина или химопапаина. Метод химоноклеолиза был протестирован на кроликах [102, 24] и собаках [58] с использованием низких доз химопапаина и папаина. Однако было установлено, что применение высоких доз (30, 60, 150 ЕД/мл) химопапаина и других протеолитических ферментов может привести к обширным повреждениям МПД [21, 49, 89, 99, 102].

Многочисленные работы по моделированию деструктивно-дистрофического процесса в МПД с помощью хондроитинкиназы АВС (крысы, кролики, собаки) показывают, что введение в область студенистого ядра хондроитинкиназы АВС в дозе не менее 25 ЕД/мл приводит к расщеплению матрикса студенистого ядра и прогрессированию деструктивных изменений в фиброзном кольце [14, 39, 42, 90]. К. Yamada и соавт. [115] также указали на быстрое развитие рентгенологических признаков дегенеративных изменений в тканях МПД собак после введения 12,5 ЕД хондроитинкиназы АВС в студенистое ядро. Установлено, что высота МПД на 28-е сутки снизилась на 78,9% от начальных показателей. Кроме того, было зафиксировано снижение содержания хондроитинсульфата и гиалуроновой кислоты в студенистом ядре. В эксперименте на крысах было показано, что введение в студенистое ядро хвостового отдела позвоночного столба крыс 0,25 ЕД хондроитинкиназы вызывало фиброз уже через 14 дней, что проявлялось снижением высоты МПД [14]. О подобных результатах сообщал J. C. Lotz [72], который отметил, что введение 12,5 ЕД хондроитинкиназы АВС в МПД кролика вызывает фрагментацию внеклеточного матрикса студенистого ядра, а также разволокнение пластин коллагеновых волокон в фиброзном кольце.

Описана модель дегенерации МПД, вызванная введением в диск фибронектина [6]. Использование фибронектина автор объясняет данными о роли фибронектина в дегенерации МПД у человека [53]. Изменения в диске после введения фибронектина в область студенистого ядра развиваются медленнее, чем при введении химопапаина, однако они подобны.

Известно исследование, в котором дегенерация МПД была индуцирована введением в диск кроликов камптотецина (Camptothecin, Sigma Chemical, St. Louis, MO), вещества вызывающего апоптоз нотохордальных клеток [36]. Через 8 недель в МПД были выявлены деструктивно-дистрофические изменения, касающиеся в большей степени клеток.

Удобными моделями изучения развития дегенерации МПД являются животные, у которых дегенеративные изменения в МПД возникают спонтанно. Так, установлено, что у песчаной крысы в зрелом возрасте (18 мес.) развивается радикулярный синдром, а более чем у половины животных обнаруживаются гистологические признаки дегенеративных нарушений в МПД. При рентгенологическом исследовании обнаружено, что у песчанок спондилез в области поясничного отдела позвоночника возникает спонтанно, что послужило началом использования этого животного в качестве модели нарушений структуры позвоночника [31]. Однако сегодня нет достаточного количества данных, позволяющих использовать песчанок в экспериментальных моделях.

Таким образом, в связи с тем, что разрабатываемые модели на позвоночнике животных создаются для изучения дегенеративных заболеваний, необходимо определить, что же такое дегенерация МПД и сравнить изменения в МПД на моделях с дегенеративными изменениями МПД человека. До настоящего времени нет унифицированного определения дегенерации МПД. А. М. Adams и P. J. Roughley [12] определили дегенерацию МПД как аномальный, клеточно-опосредованный ответ на прогрессирующие структурные нарушения. Клиницисты чаще рассматривают дегенерацию МПД как хронический процесс, сопровождающийся такими клиническими расстройствами, как боль в спине, ишиалгия, грыжа МПД, стеноз позвоночного канала и миелопатия. Исследователи, работающие над проблемой дегенерации МПД, рассматривают ее с разных сторон — биомеханической, биологической, биомедицинской, генетической и клинической. Это соответствует различным изменениям вследствие дегенерации МПД у человека — уменьшению высоты МПД, потере сигнала на МРТ, уменьшению содержания воды и протеогликанов, увеличению количества погибших клеток и появлению кластеров клеток, потере целостности коллагеновой сети фиброзного кольца, нарушению механической функции и морфологическим изменениям, включающим образование трещин, увеличение васкуляризации и др. В связи с этим возникает вопрос, любая ли экспериментальная модель на животных имитирует аналогичность дегенеративного процесса в МПД человека? Фактически ни одна из моделей не приводит к идентичной ситуации, возникающей в диске человека при его дегенерации.

Заключение

На основе данных научной литературы выявлено, что не существует идеальной модели, которая

бы отвечала на весь комплекс вопросов относительно дегенерации МПД. Поэтому экспериментаторы должны руководствоваться конкретными задачами, разрабатывая дизайн исследования. Необходимо подчеркнуть, что рассмотренные модели на животных не позволяют оценить основной клинический симптом дегенерации МПД — боль. Неврологические и функциональные изменения можно изучать на данных моделях лишь частично, однако болевое восприятие практически невозможно оценить у традиционно используемых лабораторных животных. Для таких исследований самыми подходящими являются эволюционно развитые млекопитающие (приматы), однако из-за биоэтических принципов их широко не используют.

Список литературы

1. Волков А. В. Экспериментальные модели дегенеративных заболеваний межпозвоночных дисков / А. В. Волков // Хирургия позвоночника. — 2007. — № 4 — С. 41–46.
2. Моделирование дегенеративных изменений межпозвоночных дисков (остеохондроза) у кроликов: макроскопическое и гистологическое изучение / А. Б. Шехтер, В. А. Басков, О. Л. Захаркина [и др.] // Биомедицина. — 2009. — № 2. — С. 41–69.
3. Патоморфологические изменения межпозвоночных дисков и тел позвонков хвоста крыс при асимметричной статичной компрессии — дистензии в эксперименте / В. В. Григоровский, М. В. Хижняк, И. Г. Васильева [и др.] // Украинський нейрохірургічний журнал. — 2011. — № 3. — С. 59–64.
4. A biological approach to treating disc degeneration: not for today, but maybe for tomorrow / M. Alini, P. J. Roughley, J. Antoniou [et al.] // *Eur Spine J.* — 2002. — Vol. 11. — P. 215–220.
5. A comparison between bipedal and quadrupedal rats: do bipedal rats actually assume an upright posture? / A. S. Bailey, F. Adler, S. Min Lai [et al.] // *Spine.* — 2001. — Vol. 26. — P. E308–E313.
6. A fibronectin fragment stimulates intervertebral disc degeneration in vivo / G. D. Anderson, X. Li, T. Tannoury [et al.] // *Spine.* — 2003. — Vol. 28. — P. 2338–2345.
7. A novel rabbit model of mild, reproducible disc degeneration by an annulus needle puncture: correlation between the degree of disc injury and radiological and histological appearances of disc degeneration / K. Masuda, Y. Aota, C. Muehleman [et al.] // *Spine.* — 2005. — Vol. 30. — P. 5–14.
8. A simple disc degeneration model induced by percutaneous needle puncture in the rat tail / B. Han, K. Zhu, F. C. Li [et al.] // *Spine.* — 2008. — Vol. 33. — P. 1925–1934.
9. A slowly progressive and reproducible animal model of intervertebral disc degeneration characterized by MRI, X-ray, and histology / S. Sobajima, J. F. Kompel, J. S. Kim [et al.] // *Spine.* — 2005. — Vol. 30. — P. 15–24.
10. A study of the effects of bipedism and upright posture on the lumbosacral spine and paravertebral muscles of the Wistar rat / J. D. Cassidy, K. Yong-Hing, W. H. Kirkaldy-Willis [et al.] // *Spine.* — 1988. — Vol. 13. — P. 301–308.
11. Abnormal magnetic-resonance scans of the cervical spine in asymptomatic subjects: a prospective investigation / S. D. Boden, P. R. McCowin, D. O. Davis [et al.] // *J. Bone Joint Surg.* — 1990. — Vol. 72-A. — P. 1178–1184.
12. Adams M. A. What is intervertebral disc degeneration, and what causes it? / M. A. Adams, P. J. Roughley // *Spine.* — 2006. — Vol. 31. — P. 2151–2161.
13. An anatomical comparison of the human and bovine thoracolumbar spine / P. C. Cotterill, J. P. Kostuik, G. D'Angelo [et al.] // *Orthop. Res.* — 1986. — Vol. 4. — P. 298–303.
14. An in vivo model of degenerative disc disease / J. P. Norcross, G. E. Lester, P. Weinholt [et al.] // *J. Orthop. Res.* — 2003. — Vol. 21. — P. 183–188.
15. Analysis of rabbit intervertebral disc physiology based on water metabolism. I. Factors influencing metabolism of the normal intervertebral disc / N. Hirano, H. Tsuji, H. Ohshima [et al.] // *Spine.* — 1988. — Vol. 13, № 11. — P. 1291–1296.
16. Animal models for spinal fusion / I. H. Drespe, G. K. Polzhofer, A. S. Turner, J. N. Grauer // *J. Spine.* — 2005. — Vol. 5, № 6. — P. 209–216.
17. Angiogenesis and inflammatory cell infiltration in lumbar disc herniation / Y. Koike, M. Uzuki, S. Kokubun, T. Sawai // *Spine.* — 2003. — Vol. 28. — P. 1928–1933.
18. Are animal models useful for studying human disc 110 disorders/ degeneration? / M. Alini, M. S. Eisenstein, K. Ito [et al.] // *Eur Spine.* — 2008. — Vol. 17. — P. 2–19.
19. Assessing the stiffness of spinal fusion in animal models / J. M. Cottrell, M. C. van der Meulen, J. M. Lane, E. R. Myers [et al.] // *J. HSS.* — 2006. — Vol. 2, № 1. — P. 12–18, doi: 10.1007/s11420-005-5123-7.
20. Boden S. D. An experimental lumbar intertransverse process spinal fusion model. Radiographic, histologic, and biomechanical healing characteristics / S. D. Boden, J. H. Schimandle, W. C. Hutton // *Spine.* — 1995. — Vol. 20. — P. 412–420.
21. Bradford D. S. Chymopapain, chemonucleolysis and nucleus pulposus regeneration / D. S. Bradford, K. M. Cooper, T. R. Oegema // *J. Bone Joint Surg.* — 1983. — Vol. 65-A. — P. 1220–1224.
22. Cavanaugh J. M. Innervation of the rabbit lumbar intervertebral disc and posterior longitudinal ligament / J. M. Cavanaugh, S. Kallakuri, A. C. Ozaktay // *Spine.* — 1996. — Vol. 20, № 19. — P. 2080–2085.
23. CD44 expression in the developing and growing rat intervertebral disc / J. W. Stevens, G. L. Kurriger, A. S. Carter, J. A. Maynard // *Dev. Dyn.* — 2000. — Vol. 219. — P. 381–390.
24. Cemonucleolytic effects of chondroitinase ABC on normal rabbit intervertebral disc: course of action up to 10 days postinjection and minimum effective dose / T. Takahashi, H. Kurihara, S. Nakajima [et al.] // *Spine.* — 1996. — Vol. 21. — P. 2405–2411.
25. Changes in nuclear composition following cyclic compression of the intervertebral disc in an in vivo rat-tail model / C. T. Ching, D. H. Chow, F. Y. Yao [et al.] // *Med. Eng. Phys.* — 2004. — Vol. 26. — P. 587–594.
26. Collagen synthesis and types I, III, IV, and VI collagens in an animal model of disc degeneration / E. Kaapa, X. Han, S. Holm [et al.] // *Spine.* — 1995. — Vol. 20. — P. 59–66.
27. Collagens in the injured porcine intervertebral disc / E. Kaapa, S. Holm, X. Han [et al.] // *J. Orthop. Res.* — 1994. — Vol. 12. — P. 93–102.
28. Comparative gene expression profiling of normal and degenerative discs: analysis of a rabbit annular laceration model / D. G. Anderson, M. W. Izzo, D. J. Hall [et al.] // *Spine.* — 2002. — Vol. 27. — P. 1291–1296.
29. Compression-induced changes in intervertebral disc properties in a rat tail model / J. C. Iatridis, P. L. Mente, I. A. Stokes [et al.] // *Spine.* — 1999. — Vol. 24. — P. 996–1002.
30. Compression-induced degeneration of the intervertebral disc: an in vivo mouse model and finite-element study / J. C. Lotz, O. K. Colliou, J. J. R. Chin [et al.] // *Spine.* — 1998. — Vol. 23. — P. 2493–2506.
31. Computer aided vertebral visualization and analysis: a methodology using the sand rat, a small animal model of disc

- degeneration / C. Wilson, D. Brown, K. Najarian [et al.] // *BMC Musculoskelet. Disord.* — 2003. — Vol. 4. — P. 4–8.
32. Degenerative annular changes induced by puncture are associated with insufficiency of disc biomechanical function / A. H. Hsieh, D. Hwang, D. A. Ryan [et al.] // *Spine.* — 2009. — Vol. 34. — P. 998–1005.
 33. Demers C. N. Value and limitations of using the bovine tail as a model for the human lumbar spine / C. N. Demers, J. Antoniou, F. Mwale // *Spine.* — 2004. — Vol. 29. — P. 2793–2799.
 34. Developing consistently reproducible intervertebral disc degeneration at rat caudal spine by using needle puncture / H. Zhang, F. La Marca, S. J. Hollister [et al.] // *J. Neurosurg Spine.* — 2009. — Vol. 10. — P. 522–530, doi: 10.3171/2009.2.SPINE08925.
 35. Differentiation of mesenchymal stem cells transplanted to a rabbit degeneration disc model / D. Sakai, J. Mochida, T. Watanabe [et al.] // *Spine.* — 2005. — V. 30. — P. 2379–2387.
 36. Disc degeneration in the rabbit: a biochemical and radiological comparison between four disc injury models / K. S. Kim, S. T. Yoon, J. Li [et al.] // *Spine.* — 2005. — Vol. 30. — P. 33–37.
 37. Distribution of the basic fibroblast growth factor and its receptor gene expression in normal and degenerated rat intervertebral discs / T. Nagano, K. Yonenobu, S. Miyamoto S, [et al.] // *Spine.* — 1995. — Vol. 20. — P. 1972–1978.
 38. Does anterior plating of the cervical spine predispose to adjacent segment changes? / R. D. Rao, M. Wang, L. M. McGrady [et al.] // *Spine.* — 2005. — Vol. 30, № 24. — P. 2788–2792.
 39. Effect of chondroitinase ABC on matrix metalloproteinases and inflammatory mediators produced by intervertebral disc of rabbit in vitro / M. Sakuma, N. Fujii, T. Takahashi [et al.] // *Spine.* — 2002. — Vol. 27. — P. 576–580.
 40. Effect of mechanical loading on mRNA levels of common endogenous controls in articular chondrocytes and intervertebral disk / C. R. Lee, S. Grad, J. J. MacLean [et al.] // *Anal. Biochem.* — 2005. — Vol. 341. — P. 372–375.
 41. Effect of severity of intervertebral disc injury on mesenchymal stem cell-based regeneration / G. Ho, V. Y. Leung, K. M. Cheung, D. Chan // *Connect. Tissue Res.* — 2008. — Vol. 49. — P. 15–21, doi: 10.1080/03008200701818595.
 42. Effects of chondroitinase ABC on degenerative intervertebral discs / T. Ando, F. Kato, K. Mimatsu [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* — 1995. — Vol. 318. — P. 214–221.
 43. Effects of chondroitinase FBC on intradiscal pressure in sheep an in vivo study / M. Sasaki, T. Takahashi, K. Miyahara [et al.] // *Spine.* — 2001. — Vol. 26. — P. 463–468.
 44. Effects of disc degeneration at one level on the adjacent level in axial model / Y. E. Kim, V. K. Goel, J. N. Weinstein [et al.] // *Spine.* — 1991. — Vol. 16. — P. 331–335.
 45. Effects of immobilization and dynamic compression on intervertebral disc cell gene expression in vivo / J. J. MacLean, C. R. Lee, S. Grad [et al.] // *Spine.* — 2003. — Vol. 28. — P. 973–981.
 46. Effects of spinal fusion on the proteoglycans of the canine intervertebral disc / T. C. Cole, D. Burkhardt, P. Ghosh [et al.] // *J. Orthop. Res.* — 1985. — Vol. 3. — P. 277–291.
 47. Elliott D. M. Young investigator award winner: validation of the mouse and rat disc as mechanical models of the human lumbar disc / D. M. Elliott, J. J. Sarver // *Spine.* — 2004. — Vol. 29. — P. 713–722.
 48. Evans C. Potential biologic therapies for the intervertebral disc / C. Evans // *J. Bone Joint Surg.* — 2006. — Vol. 88-A, № 2. — P. 95–98.
 49. Experimental chemonucleolysis with chondroitinase ABC in monkeys / T. Sugimura, F. Kato, K. Mimatsu [et al.] // *Spine.* — 1996. — Vol. 21. — P. 161–165.
 50. Experimental lumbar spondylolisthesis in growing rabbits / K. Osterman, H. Osterman // *Clin. Orthop. Relat. Res.* — 1996. — Vol. 332. — P. 274–280.
 51. Experimental model of intervertebral disc degeneration by needle puncture in Wistar rats Brazilian / A. C. Issy, V. Castania, M. Castania [et al.] // *J. Med. Biol. Res.* — 2013. — Vol. 46. — P. 683–689.
 52. Experimental model of multidirectional disc hernia in rats / A. Latorre, J. Albareda, T. Castiella [et al.] // *Int. Orthop.* — 1998. — Vol. 22. — P. 44–48.
 53. Fibronectin and its fragments increase with degeneration in the human intervertebral disc / T. R. Oegema, S. L. Johnson, D. J. Aguiar, J. W. Ogilvie // *Spine.* — 2000. — Vol. 25. — P. 2742–2747.
 54. Four-year follow-up of poly-L-lactic Acid cages for lumbar interbody fusion in goats / M. van Dijk, P. J. van Diest, T. H. Smit [et al.] // *J. Long Term Eff. Med. Implants.* — 2005. — Vol. 15. — P. 125–138.
 55. Haughton V. Imaging intervertebral disc degeneration / V. Haughton // *J. Bone Joint Surg.* — 2006. — Vol. 88-A. — P. 15–20.
 56. Histological assessment of a novel needle puncture model: a mild, progressive intervertebral disc degeneration / C. Muehleman [et al.]: 49th Annual meeting of the Orthopaedic Research Society. — New Orleans, 2003.
 57. Hunter C. J. The notochordal cell in the nucleus pulposus: a review in the context of tissue engineering / C. J. Hunter, J. R. Matyas, N. A. Duncan // *Tissue Eng.* — 2003. — Vol. 9. — P. 667–677.
 58. Intervertebral disc reconstitution after chemonucleolysis with chymopapain is dependent on dosage. / J. Melrose, T. K. Taylor, P. Ghosh [et al.] // *Spine.* — 1996. — Vol. 21. — P. 9–17.
 59. Intervertebral disc tissue engineering I: characterization of the nucleus pulposus / J. C. Gan, P. Ducheyne, E. J. Vresilovic [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* — 2003. — Vol. 411. — P. 305–314.
 60. Intradiscal administration of osteogenic protein-1 increases intervertebral disc height and proteoglycan content in the nucleus pulposus in normal adolescent rabbits / H. S. An, K. Takegami, H. Kamada [et al.] // *Spine.* — 2005. — Vol. 30. — P. 25–31.
 61. Intradiscal injections of osteogenic protein-1 restore the viscoelastic properties of degenerated intervertebral discs / K. Miyamoto, K. Masuda, J. G. Kim [et al.] // *J. Spine.* — 2006. — Vol. 6. — P. 692–703.
 62. Is the lumbar sheep spine an adequate model for the human lumbar spine? — a comparison of biomechanical properties, macroscopic and microscopic anatomy and bone mineral density / H. J. Wilke, A. Kettler, P. Gosh, L. Claes: proceedings of the 26th annual meeting, Hawaii, 1999. — 124 p.
 63. ISSLS prize winner: a novel approach to determine trunk muscle forces during flexion and extension: a comparison of data from an in vitro experiment and in vivo measurements / H. J. Wilke, A. Rohlmann, S. Neller [et al.] // *Spine.* — 2003. — Vol. 28. — P. 2585–2593.
 64. Kaigle A. M. Experimental instability in the lumbar spine / A. M. Kaigle, S. H. Holm, T. H. Hansson // *Spine.* — 1995. — Vol. 20. — P. 421–430.
 65. Kaigle A. M. Volvo Award winner in biomechanical studies. Kinematic behavior of the porcine lumbar spine: a chronic lesion model / A. M. Kaigle, S. H. Holm, T. H. Hansson // *Spine.* — 1997. — Vol. 22. — P. 2796–2806.
 66. Kim K. W. The origin of chondrocytes in the nucleus pulposus and histologic findings associated with the transition of a notochordal nucleus pulposus to a fibrocartilaginous nucleus pulposus in intact rabbit intervertebral disc / K. W. Kim, T. H. Lim, J. G. Kim // *Spine.* — 2003. — Vol. 28. — P. 982–990.
 67. Korecki C. L. Needle puncture injury affects intervertebral disc mechanics and biology in an organ culture model / C. L. Korecki, J. J. Costi, J. C. Iatridis // *Spine.* — 2008. — Vol. 33. — P. 235–241.

68. Lindblom K. Intervertebral disc degeneration considered as a pressure atrophy / K. Lindblom // *J. Bone Joint Surg.* — 1957. — Vol. 39-A. — P. 933–945.
69. Lipson S. J. Proteoglycans in experimental intervertebral disc degeneration / S. J. Lipson, H. Muir // *Spine.* — 1981. — Vol. 6. — P. 194–210.
70. Localized intervertebral disc injury leads to organ level changes in structure, cellularity, and biosynthesis / J. C. Iatridis, A. J. Michalek, D. Purmessur, C. L. Korecki // *Cell and Mol. Bioeng.* — 2009. — № 2. — P. 437–447.
71. Long-term follow-up after interbody fusion of the cervical spine / J. Goffin, E. Geusens, N. Vantomme [et al.] // *J. Spinal Disord.* — 2004. — Vol. 17. — P. 79–85.
72. Lotz J. C. Animal models of intervertebral disc degeneration: lessons learned / J. C. Lotz // *Spine.* — 2004. — Vol. 29. — P. 2742–2750.
73. Lotz J. C. Innervation, inflammation, and hypermobility may characterize pathologic disc degeneration: review of animal model data / J. C. Lotz, J. A. Ulrich // *J. Bone Joint Surg.* — 2006. — Vol. 88-A. — P. 76–82.
74. Magnetic resonance imaging and biological changes in injured intervertebral discs under normal and increased mechanical demands / J. M. Olsew'ski, M. J. Schendel, L. J. Wallace [et al.] // *Spine.* — 1996. — Vol. 21. — P. 1945–1951.
75. Mechanical and pathologic consequences of induced concentric annular tears in an ovine model / N. L. Fazzalan, J. J. Costi, T. C. Hearn [et al.] // *Spine.* — 2001. — Vol. 26. — P. 2575–2581.
76. Mechanical initiation of intervertebral disc degeneration / M. A. Adams, B. J. Freeman, H. P. Morrison [et al.] // *Spine.* — 2000. — Vol. 25. — P. 1625–1636.
77. Mechanical modulation of growth for the correction of vertebral wedge deformities / P. L. Mente, D. D. Aronsson, I. A. F. Stokes, J. C. Iatridis // *J. Orthop. Res.* — 1999. — Vol. 17. — P. 518–524.
78. Michalek J. L. Needle puncture injury of the rat intervertebral disc affects torsional and compressive biomechanics differently / J. L. Michalek, K. L. Funabashi, J. C. Iatridis // *J. Eur Spine.* — 2010. — Vol. 19 (12). — P. 2110–2116, doi: 10.1007/s00586-010-1473-z.
79. Miyamoto S. Experimental cervical spondylosis in the mouse / S. Miyamoto, K. Yonenobu, K. Ono // *Spine.* — 1991. — Vol. 16. — P. S495–S500.
80. Muschler G. F. Evaluation of bone-grafting materials in a new canine segmental spinal fusion model / G. F. Muschler, B. Huber, T. Ullman [et al.] // *J. Orthop. Res.* — 1993. — Vol. 11. — P. 514–524.
81. Nerve fiber ingrowth into scar tissue formed following nucleus pulposus extrusion in the rabbit annular puncture disc degeneration model: effects of depth of puncture / Y. Aoki, K. Akeda, H. An [et al.] // *Spine.* — 2006. — Vol. 31. — P. E774–E780.
82. New in vivo animal model to create intervertebral disc degeneration and to investigate the effects of therapeutic strategies to stimulate disc regeneration / M. W. Kroeber, F. Unglaub, H. Wang [et al.] // *Spine.* — 2002. — Vol. 27. — P. 2684–2690.
83. New small animal model for the study of spine fusion in the sand rat: pilot studies / H. E. Gruber, B. Gordon, C. Williams [et al.] // *Lab. Anim.* — 2009. — Vol. 43. — P. 272–277, doi: 10.1258/la.2008.008055.
84. O'Connell G. D. Comparison of animals used in disc research to human lumbar disc geometry / G. D. O'Connell, E. J. Vresilovic, D. M. Elliott // *Spine.* — 2007. — Vol. 32. — P. 328–333.
85. Osteoarthritis of the facet joints resulting from annular rim lesions in sheep lumbar discs / R. J. Moore, T. N. Crotti, O. L. Osti [et al.] // *Spine.* — 1999. — Vol. 24. — P. 519–525.
86. Osteogenic protein-1 injection into a degenerated disc induces the restoration of disc height and structural changes in the rabbit annular puncture model / K. Masuda, Y. Imai, M. Okuma [et al.] // *Spine.* — 2006. — Vol. 31. — P. 742–754.
87. Osti O. Annulus tears and intervertebral disc degeneration / O. Osti, B. Vernon-Roberts, R. Fraser // *Spine.* — 1990. — Vol. 15. — P. 762–767.
88. Palmer E. L. The time dependent role of cytokines in mechanically induced intervertebral disc degeneration / E. L. Palmer, J. C. Lotz: Transactions of the 50th Annual meeting of the Orthopaedic Research Society. — San Francisco, 2004.
89. Papain-induced in vitro disc degeneration model for the study of injectable nucleus pulposus therapy / S. C. W. Chan, A. Burki, H. M. Bonel [et al.] // *Spine J.* — 2013. — Vol. 13. — P. 273–283.
90. Park J. S. The effect of chondroitinase ABC on rabbit intervertebral disc: radiological, histological and electron microscopic findings / J. S. Park, J. I. Ahn // *Int. Orthop.* — 1995. — Vol. 19. — P. 103–109.
91. Pazzaglia U. E. The effects of mechanical forces on bones and joints. Experimental study on the rat tail / U. E. Pazzaglia, L. Andriani, A. Di Nucci // *J. Bone Joint Surg.* — 1997. — Vol. 79-B. — P. 1024–1030.
92. Phillips F. M. Intervertebral disc degeneration adjacent to a lumbar fusion. An experimental rabbit model / F. M. Phillips, J. Resident, F. T. Wetzel // *J. Bone Joint Surg.* — 2002. — Vol. 84-B. — P. 289–294.
93. Poiraudou S. Phenotypic characteristics of rabbit intervertebral disc cells. Comparison with cartilage cells from the same animal / S. Poiraudou, I. Monteiro, P. Anract // *Spine.* — 1999. — Vol. 24. — P. 837–844.
94. Rabbit model for in vivo study of intervertebral disc degeneration and regeneration / Min Ho Kong, Duc H. Do, M. Miyazaki [et al.] // *J. Korean Neurosurg. Soc.* — 2008. — P. 327–333.
95. Radiological and MRI analyses of a novel rabbit model: a mild, progressive disc degeneration / Y. Aota [et al.]: 48th Annual meeting of the Orthopaedic Research Society, Dallas, TX., 2002.
96. Sandhu H. S. Animal models for preclinical assessment of bone morphogenetic proteins in the spine / H. S. Sandhu, S. N. Khan // *Spine.* — 2002. — Vol. 27, Suppl. 1. — P. 32–38.
97. Sarver J. J. Mechanical differences between lumbar and tail discs in the mouse / J. J. Sarver, D. M. Elliott // *J. Orthop. Res.* — 2005. — Vol. 23. — P. 150–155.
98. Spatial and temporal localization of transforming growth factor-beta, fibroblast growth factor-2, and osteonectin, and identification of cells expressing alpha-smooth muscle actin in the injured annulus fibrosus: implications for extracellular matrix repair / J. Melrose, S. Smith, C. B. Little [et al.] // *Spine.* — 2002. — Vol. 27. — P. 1756–1764.
99. Spinal flexibility increase after chymopapain injection in dose dependent: a possible alternative to anterior release in scoliosis / D. S. Lu, K. D. Luk, W. W. Lu, [et al.] // *Spine.* — 2004. — Vol. 29. — P. 123–128.
100. Stokes I. A. Experimental instability in the rabbit lumbar spine / I. A. Stokes, D. F. Counts, J. W. Frymoyer // *Spine.* — 1989. — Vol. 14. — P. 68–72.
101. Stokes I. A. Mechanical conditions that accelerate intervertebral disc degeneration: overload versus immobilization / I. A. Stokes, J. C. Iatridis // *Spine.* — 2004. — Vol. 29. — P. 2724–2732.
102. The dose-related effect of intradiscal chymopapain on rabbit intervertebral discs / D. P. Keister, J. M. Williams, G. B. Andersson [et al.] // *Spine.* — 1994. — Vol. 19. — P. 747–751.
103. The effect of relative needle diameter in puncture and sham injection animal models of degeneration / D. M. Elliott, C. S. Yerramalli, J. C. Beckstein [et al.] // *Spine.* — 2008. — Vol. 33. — P. 588–596, doi: 10.1097/BRS.0b013e318166e0a2.
104. The effect of static in vivo bending on the murine intervertebral disc / C. Conrt, O. K. Colliou, J. R. Chin [et al.] // *Spine J.* — 2001. — Vol. 1(4). — P. 239–245.
105. The relationship between apoptosis of endplate chondrocytes and aging and degeneration of the intervertebral disc / K. Ariga,

- S. Miyamoto, T. Nakase [et al.] // *Spine*. — 2001. — Vol. 26. — P. 2414–2420.
106. The relationship between cartilage end-plate calcification and disc degeneration: an experimental study / B. G. Peng, S. X. Hou, Q. Shi, L. S. Jia // *J. Chin Med.* — 2001. — Vol. 114. — P. 308–312.
107. The response of the canine intervertebral disc to immobilization produced by spinal arthrodesis is dependent on constitutional factors. / T. C. Cole, P. Ghosh, N. J. Hannan [et al.] // *J. Orthop. Res.* — 1987. — Vol. 5. — P. 337–347.
108. The use of coccygeal discs to study intervertebral disc metabolism / H. Oshima, H. Ishihara, J. P. Urban, H. Tsuji // *J. Orthop. Res.* — 1993. — Vol. 11. — P. 332–338.
109. Thometz J. G. Three-dimensional rotations of the thoracic spine after distraction with and without rib resection: a kinematic evaluation of the apical vertebra in rabbits with induced scoliosis / J. G. Thometz, X. C. Liu, R. Lyon // *J. Spinal Disord.* — 2000. — Vol. 13. — P. 108–112.
110. Torsional injury resulting in disc degeneration: I. An in vivo rabbit model / A. G. Hadjipavlou, J. W. Simmons, J. P. Yang [et al.] // *J. Spinal Disord.* — 1998. — Vol. 11. — P. 312–317.
111. Turner A. S. The sheep as a model for osteoporosis in humans / A. S. Turner // *J. Vet* — 2002. — Vol. 163. — P. 232–239.
112. Validation of the sheep as a large animal model for the study of vertebral osteoporosis / M. R. Zarrinkalam, H. Beard, C. G. Schultz, R. J. Moore // *J. Eur Spine*. — 2009. — Vol. 18. — P. 244–253, doi: 10.1007/s00586-008-0813-8.
113. Walsh A. J. Biological response of the intervertebral disc to dynamic loading / A. J. Walsh, J. C. Lotz. // *J. Biomech.* — 2004. — Vol. 37. — P. 329–337.
114. Wilke H. J. Are sheep spines a valid biomechanical model for human spines? / H. J. Wilke, A. Kettler, L. E. Claes // *Spine*. — 1997. — Vol. 22. — P. 2365–2374.
115. Yamada K. Investigation of the short-term effect of chemonucleolysis with chondroitinase ABC / K. Yamada // *J. Vet. Med. Sci.* — 2001. — Vol. 63. — P. 521–525.

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720151114-124>

Статья поступила в редакцию 22.10.2014

SIMULATION OF THE INTERVERTEBRAL DISC DEGENERATION IN EXPERIMENTAL ANIMALS (LITERATURE REVIEW)

S. V. Malyshkina, N. V. Diedukh, O. A. Levshin, S. B. Kosterin

SI «Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkiv