

Л.В. Родионова^{1,2}, В.А. Сороковиков^{1,2}, З.В. Кошкарева¹

АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТНЫХ СИСТЕМ И МЕТАБОЛИЗМ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ПАТОГЕНЕЗЕ СТЕНОЗИРУЮЩЕГО ПРОЦЕССА ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Иркутск, Россия² ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава РФ, Иркутск, Россия

В обзорной статье обсуждаются такие характерные особенности стенозирующих процессов в позвоночном канале, как разрушение эластина, фиброз внеклеточного матрикса желтой связки, а также ее гипертрофия и оссификация. Анализируются отечественные и зарубежные исследования, направленные на выявление механизмов развития этой патологии с помощью биохимических и молекулярно-биологических методов исследования. Обобщены литературные данные по экспрессии ключевых факторов метаболизма соединительной ткани и активности ферментных систем как факторов патогенеза стенозирующих процессов позвоночного канала.

Ключевые слова: стеноз, стенозирующий процесс, позвоночный канал, желтая связка, N-ацетилтрансфераза, провоспалительные цитокины

ENZYME SYSTEMS ACTIVITY AND CONNECTIVE TISSUE METABOLISM AS PATHOGENETIC FACTORS OF SPINAL STENOSIS (LITERATURE REVIEW)

L.V. Rodionova^{1,2}, V.A. Sorokovikov^{1,2}, Z.V. Koschkareva¹¹ Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia² Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk, Russia

A characteristic feature of stenosis process of the spinal canal is the destruction of elastin and fibrosis of the extracellular matrix, as well as hypertrophy and ossification of the ligamentum flavum. Proven participation in these processes of genes CTGF, PDGF-BB, TGF- β , IL-6, TNF- α , MMPs, TIMPs, etc. Potent inducer of extracellular deposition of collagen in hypertrophies ligamentum flavum is TGF- β ; GDF-5 has osteogenic effect, increases the activity of alkaline phosphatase and the expression of osteocalcin, induces mineralization; FGFR3 gene expression contributes to the closure of syndromes and merging of centers of ossification, contributing to excess synthesis of bone tissue, etc. Local or a systemic effect on the expression of these genes may be effective to prevent progression of the disease.

Predisposition to stenosis and responsiveness to therapy is genetically determined and is expressed in individual differences in metabolic status. A very important role in the pathobiochemistry of connective tissue are the processes of acetylation by regulating the expression of essential genes that affects all intracellular processes and especially in the fibrogenesis. An imbalance of acetylation may lead to excessive synthesis of collagen, accelerating the growth of connective tissue, disruption of lipid homeostasis. Therefore, it is relevant as the definition of NAT2 polymorphism and phenotypic identification of the rate of acetylation in the population, as well as finding relationships with various pathological processes. Meaningful impact on the processes of acetylation may contribute to the sanogenesis.

The information presented in the review is important for the formation of a new perspective on the pathogenesis of stenosis process in the spinal canal and can contribute to the development of new approaches to treatment.

Key words: lumbar spine stenosis, ligamentum flavum, N-acetyltransferase, inflammatory cytokines

Дегенеративно-дистрофические поражения позвоночника – одна из ведущих проблем неврологии, нейрохирургии и ортопедии. Социальная значимость этих заболеваний обоснована большой частотой встречаемости, высокой инвалидизацией лиц трудоспособного возраста [1, 2, 3, 6, 19, 21, 22, 26]. Дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночно-двигательных сегментах с течением времени приводят к стенозу позвоночного канала [3, 6, 8]. Дегенеративно-дистрофические процессы в межпозвоночных дисках являются следствием универсальных и глубоких структурно-метаболических изменений соединительной ткани с изменением метаболических процессов [3] с нарушением архитектоники и биохимических свойств диска, присоединением аутоенсибилизации к продуктам распада, что усугубляет процесс и придает ему циклический характер [13, 15, 16]. Развивающийся при этом болевой

синдром, связанный с поражением корешков спинномозговых нервов, можно рассматривать как серьезное стрессорное воздействие на организм [16]. Одним из наиболее распространенных методов хирургического лечения при дискогенных поражениях поясничного отдела позвоночника является ламинэктомия, которая обеспечивает широкий доступ к межпозвоночным дискам и дуральным структурам [5, 10, 11, 25]. Однако при такой операции нередко развиваются нежелательные последствия в виде нестабильности позвоночно-двигательных сегментов и образования грубого рубцово-спаечного процесса с вовлечением в процесс дурального мешка и корешков, что приводит к рецидиву болевого синдрома и часто к развитию стеноза позвоночного канала [4, 6]. К особенностям ламинэктомии, способствующим развитию осложнений, можно отнести: ламинэктомию с кюретажем диска, усугубляющие нестабильность в позвоноч-

но-двигательном сегменте; послеоперационное асептическое воспаление, приводящее к спаечному эпидуриту; риск повреждения дурального мешка и корешка; неполноценное удаление межпозвоночной грыжи, способствующее рецидиву заболевания [6, 13, 15, 24, 26]. В последнее время предпочтение отдается малоинвазивным технологиям удаления грыж межпозвоночных дисков [7, 14, 17].

Одной из характерных особенностей стенозирующего процесса позвоночного канала является разрушение эластина и фиброз внеклеточного матрикса желтой связки, а также ее гипертрофия и оссификация [32].

Несмотря на важное значение гипертрофированной желтой связки в развитии и прогрессировании стенозирующего процесса позвоночного канала, механизмы, лежащие в основе постепенного фиброзного ее утолщения, до сих пор остаются недостаточно изученными [38]. Существует мало исследований, направленных на выявление дополнительных факторов, связанных с этими гистологическими изменениями. До настоящего времени остается много неизвестного в механизмах развития этой патологии [27, 29, 30].

Появляются единичные работы, посвященные изучению патогенеза гипертрофии желтой связки. Так, в работах Z.M. Zhong et al. показано, что при гипертрофии желтой связки у пациентов с поясничным люмбальным стенозом наблюдается повышенная экспрессия фактора роста соединительной ткани (CTGF) [43] и PDGF-BB (тромбоцитарного ростового фактора – BB) [40–42]. Есть данные об участии в этих процессах TGF- β , ИЛ-6, TNF- α [12, 37]. Могут играть роль в формировании нежелательных изменений в желтой связке матричные металлопротеиназы (MMPs), обладающие способностью вызывать ремоделирование внеклеточного матрикса. В исследованиях Park J.B. et al. [37] деградация эластина и фиброз желтой связки были значительно более выраженными у пациентов со стенозами по сравнению с пациентами с грыжей диска. Кроме того, экспрессия MMP-2 и MMP-13 также были значительно выше в образцах желтой связки со стенозом позвоночного канала, чем в образцах грыжи диска. Такие исследования позволяют предположить, что повышенная экспрессия MMPs в фибробластах желтой связки, возможно, связана с деградацией эластина и фиброзом желтой связки у пациентов, которые страдают с поясничным стенозом спинномозгового канала [37]. Протеолитическая активность MMPs может быть ингибирована тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП) – группой белков, которые продуцируются звездчатыми клетками. Способность активированных звездчатых клеток к секреции как MMP, так и ТИМП определяет их ведущую роль в синтезе фиброзной ткани и в ее разрушении [28].

Некоторые работы посвящены выяснению вклада воспалительных механизмов в развитие гипертрофии желтой связки [33]. M. Löhr с соавторами исследовали образцы центральной части гипертрофированной желтой связки, полученной во время операции пациентов с приобретенным стенозом спинномозгового канала. Параллельно отбирали

часть неизменной желтой связки для контроля. Образцы гипертрофированной желтой связки характеризовались значительным искажением эластичной матрицы и фиброзной трансформацией, вызванной внеклеточным депонированием коллагена. Все образцы содержали ярко выраженные воспалительные клеточные инфильтраты, ограниченные областью дегенерации эластичной матрицы. Инфильтраты состояли главным образом из макрофагов, рассеянных Т-лимфоцитов и вновь образованных сосудов, что свидетельствовало о хроническом асептическом воспалении. Удивительно, что макрофаги так же как эндотелиальные клетки сосудов (но не фибробласты) отличались ярко выраженной экспрессией TGF- β , являющегося мощным индуктором внеклеточного депонирования коллагена. Таким образом, авторы работы идентифицируют макрофаги как главный клеточный источник TGF- β в гипертрофирующейся желтой связке [33]. Локальное или системное воздействие на эти процессы в клинической практике может оказаться эффективным для предотвращения прогрессирования болезни [33, 35, 36].

Недостаточно изучен патогенез и другого процесса, приводящего к стенозу спинномозгового канала – патологической эктопической оссификации желтой связки. Выявлено, что в окостеневших участках связок у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночно-двигательного сегмента происходит экспрессия фактора роста/дифференциации (GDF-5) [42]. В настоящее время начинают изучать остеогенные эффекты GDF-5 в культуре клеток человеческой желтой связки. Обнаружено, что обработка рекомбинантным GDF-5 повышала активность щелочной фосфатазы и экспрессию остеокальцина время- и дозозависимо, а также индуцировала минерализацию. Кроме того, рекомбинантный GDF-5 вызывал опосредованную активацию ERK1 / 2 и p38, но не JNK. Фармакологическое ингибирование этой активации приводило к значительному снижению активности щелочной фосфатазы и экспрессии остеокальцина. Это исследование показывает, что rhGDF-5 вызывает остеогенную дифференциацию человеческого LFCs, через активацию ERK1 / 2 и p38 MAPK. Приведенные данные важны в формировании нового взгляда на патогенез оссификации желтой связки [42].

Также известно, что экспрессия гена рецептора фактора роста фибробластов (FGFR3) способствует закрытию синхондрозов и слиянию центров окостенения через MAPK путь. Активация мутации в FGFR3 является причиной ахондроплазии и летальной дисплазии у человека. При этих расстройствах стенозы спинномозгового канала и большого затылочного отверстия могут привести к серьезным неврологическим осложнениям [34]. В работе T. Matsushita et al. показано, что FGFR3 и MAPK сигнализация в хондроцитах способствуют закрытию синхондрозов и слиянию центров окостенения. Исследователи наблюдали преждевременное закрытие синхондрозов в позвоночнике и основании черепа в случаях гомозиготной ахондроплазии и летальной дисплазии у человека, а также на моделях ахондроплазии у мыши. У обоих

видов преждевременное закрытие синхондрозов было связано с повышенным образованием костной ткани. Указанные авторы рекомендуют проводить лечение стимуляторами роста, которое должно предшествовать времени закрытия синхондрозов [34].

При фиброгенезе значительную роль играют реакции ацетилирования, нарушение равновесия этих процессов приводит к избыточному синтезу коллагена и ускоренному росту соединительной ткани [20]. При снижении активности N-ацетилтрансферазы происходит накопление большого количества субстратов эндогенного и экзогенного происхождения, которые могут ингибировать лизилоксидазу – фермент, катализирующий образование поперечных сшивок в молекуле коллагена [9, 18, 20, 23]. Синтезируемый фибробластами растворимый коллаген с помощью этого внеклеточного медь- и пиридоксальсодержащего фермента превращается в нерастворимый, или сетчатый коллаген, который является основой формирования соединительной ткани. Клеточные и волокнистые элементы соединительной ткани погружены в основное внеклеточное вещество (протеогликаны), метаболизм которых определяется ферментом N-ацетилтрансферазой [20].

Процессы ацетилирования играют важную роль в межклеточном обмене веществ, а их фенотип рассматривается в настоящее время как генетически детерминированная способность организма метаболизировать соединения, содержащие аминогруппы [23]. Известно, что при сочетании медленного фенотипа ацетилирования и низкой резистентности организма наблюдается особенно тяжелое течение воспалительных процессов [18]. Стимуляция процессов ацетилирования для саногенетического действия применяют индукторы N-ацетилтрансферазы, например, ксимедон. При некоторых патологиях (туберкулез, диарея) есть работы по определению полиморфизма гена NAT2, фенотипического определения типа ацетилирования при нагрузке сульфадимезином и определения его активных метаболитов в моче [9, 20, 23].

Известно, что индивидуальные различия в метаболическом статусе могут существенно влиять на предрасположенность к различным заболеваниям, а также и на восприимчивость к лечению. Одной из важных метаболических реакций, является ацетилирование, опосредуемое N-ацетилтрансферазой. Установлено бимодальное распределение активности N-ацетилтрансферазы по фенотипу ацетилирования: различают лиц с «медленным» и «быстрым» типом ацетилирования [9]. Процесс ацетилирования очень важен для регуляции экспрессии генов, что отражается на всех внутриклеточных процессах. Активные гены обычно локализуются в гиперацетилированном хроматине, а неактивные – в гипoaцетилированном [9]. С возрастом уровень ацетилирования гистонов снижается. Также выявлено, что от уровня ацетилирования гистонов зависит уровень активности генов супероксиддисмутазы, а следовательно, и защита клетки от оксидативного стресса [18].

Нормальное заживление дефектов тканей в физиологических условиях включает образование

рубцов и фиброзной ткани, в значительной степени, состоящей из коллагеновых фибрилл. Несмотря на то, что в умеренных количествах фиброзная ткань необходима при заживлении ран, фиброзный материал часто накапливается в избыточных количествах и ухудшает нормальное функционирование поврежденной ткани. Следовательно, существует значительная потребность в агентах ингибирования или модуляции синтеза коллагена при фиброзных заболеваниях. Возможные мишени ингибирования синтеза коллагена включают транскрипцию генов, трансляцию мРНК, а также некоторые уникальные посттрансляционные ферменты, участвующие в биосинтезе белка [20].

По данным ряда авторов, измененное (избыточное) образование соединительной ткани представляется в настоящее время следующим образом. По ряду причин инициированный воспалительный ответ включает в себя большую совокупность определенных ферментативных реакций. Вследствие этого повышается проницаемость базальной мембраны стенки сосудов, что приводит к экссудации лимфы, выходу лейкоцитов, макрофагов и фибриногена [20]. Высвобождающиеся тромбопластические вещества ускоряют превращение фибриногена в фибрин. Макрофаги в последующем дифференцируются в фибробласты. Фибринозные образования оседают на поврежденном участке и оказывают хемотаксическое действие на пролиферирующие клетки, направляя их рост по ходу волокон фибрина. В последующем фибробласты синтезируют и выделяют во внеклеточную среду коллаген, образующий коллагеновые волокна, которые формируют непрерывную соединительнотканную структуру [20].

Ингибирование активного центра лизилоксидазы должно влиять на фибриллогенез и, следовательно, на образование рубцов и/или спаек. Ингибирование лизилоксидазы в организме как в норме, так и при патологии часто происходит под действием глюкозамина. Неацетилированный глюкозамин, галактозамин способны блокировать нормальный фибриллогенез внеклеточного компонента соединительной ткани. Таким образом, фибриллогенез соединительной ткани в основном определяется генетически детерминированным полиморфизмом по фенотипу N-ацетилтрансферазы [9, 20].

N-ацетилтрансфераза – конституциональный фермент, по активности которого в организме люди делятся на две группы: с фенотипом быстрого ацетилирования и фенотипом медленного ацетилирования. Клеточные и волокнистые элементы соединительной ткани погружены в основное внеклеточное вещество (протеогликаны), метаболизм которых определяется ферментом N-ацетилтрансферазой [9, 18, 20, 23]. У людей с фенотипом быстрого ацетилирования биосинтез внеклеточного компонента соединительной ткани превалирует над ее катаболизмом, вследствие чего процесс образования спаечных сращений превалирует над процессом их лизиса. И, наоборот, у людей с фенотипом медленного ацетилирования замедлен биосинтез внеклеточного компонента соединительной ткани [9, 18, 20, 23].

В патогенезе развития стенозов позвоночного канала метаболизм соединительной ткани также играет ключевую роль, но недостаточно изучен.

Стабилизация цепей коллагена осуществляется при участии фермента лизилоксидазы, активность которого прямо связана с активностью NAT – конституционного фермента, катализирующего процесс инактивации токсических продуктов обмена веществ. У «медленных» ацетиляторов скорость нормального катаболизма фибрина опережает интенсивность пролиферации фибробластов вдоль его нитей, в результате этого избытка рубцовой ткани не образуется. У «быстрых» ацетиляторов интенсивность пролиферации фибробластов опережает скорость нормального катаболизма фибрина, что приводит к организации сращений [18]. Интересно также отметить, что гепатотоксические реакции чаще встречаются у лиц с быстрым типом ацетилирования [18, 20].

Как было показано ранее, по активности NAT (N-ацетилтрансферазы) люди подразделяются на две группы по фенотипу ацетилирования [9, 18, 20, 23]. С биохимической точки зрения можно выделить два уровня регуляции фибриллогенеза, в которых реакция ацетилирования играет ключевую роль: во-первых, процесс ацетилирования напрямую задействован в транскрипции мРНК, что является первым этапом образования белка; во-вторых, клеточные и волокнистые элементы соединительной ткани погружены в основное внеклеточное вещество, главным химическим компонентом которого являются протеоглики. Метаболизм последних в значительной степени определяется ферментом NAT [9, 18, 20, 23].

Таким образом, изучение генетической детерминированности и полиморфизма фермента NAT в популяции пациентов и возможная их связь с различными патологическими состояниями организма человека позволит получить новые данные не только в патогенезе, но и саногенезе стенозирующих процессов позвоночного канала. С одной стороны, «быстрые» ацетиляторы предрасположены к патологически избыточному образованию соединительной ткани (например, образованию спаек), поскольку у этих пациентов стимулируется фибриллогенез, и с другой стороны образование соединительно-тканного рубца является наиболее достоверным и ранним признаком выздоровления. Усиленное коллагенообразующее свойство организма у пациентов, относящихся к быстрому фенотипу ацетилирования, играющее пагубную роль, например, при внутрибрюшном воспалении, может оказаться фактором, ограничивающим это воспаление при других патологиях, что способствует закрытию раны грануляциями, появлению фибрина в ране, т.е. ускорению выздоровления. Соответственно индукция ацетилирования способствует более качественной и быстрой репарации повреждения и наоборот – ухудшению клинической картины при внутрибрюшном воспалении (образование спаек). В хирургической практике достаточно давно применяли препарат ксимедон как лекарство, ускоряющее процессы регенерации тканей, приживление костных трансплантатов, заживление трофических язв, модуляцию иммунных процессов [9, 18, 20, 23]. Такие

благоприятные эффекты ксимедона объясняются его свойством стимулировать процесс ацетилирования.

После первичного приема ксимедона исследовалась индукция, которая отчетливо проявилась у «медленных» ацетиляторов и фактически отсутствовала у «быстрых» ацетиляторов. Отсутствие индукции сохранялось у всех «быстрых» ацетиляторов до конца лечения. Возможно, это связано с тем, что стимулирование и так высокоактивного процесса приводит к его блокированию. У «медленных» ацетиляторов индукция к концу лечения сохранялась, что привело к временной (лекарственной) трансформации многих «медленных» ацетиляторов в «быстрые» [18]. Интересно отметить, что у «быстрых» ацетиляторов процесс выздоровления наступал на 2–4 дня раньше, чем у «медленных» [18].

Из накопленных в настоящее время экспериментальных и клинических данных можно сделать вывод, что в связи с возможной ассоциацией между вариантами клинического течения хирургической патологии и полиморфизмом генов, ответственных за метаболические превращения ксенобиотиков, актуальной рекомендацией может быть определение экспрессии гена NAT2 для выявления методов повышения эффективности терапии. Включение в комплексную терапию хирургических больных индукторов ацетилтрансферазы (например, ксимедона) может ускорять процесс выздоровления [18].

Таким образом, анализ литературных источников показал недостаточную изученность экспрессии генов и активности ферментных систем в метаболизме соединительной ткани и их роль в патогенезе стенозирующих процессов позвоночного канала. Необходимы дальнейшие научные исследования.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Аганесов А.Г., Мусалатов Х.А. Десятилетний опыт микрохирургической дискэктомии // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2002. – № 3. – С. 21–25.
2. Aganesov AG, Musalatov KhA (2002). Ten-year experience of microsurgical discectomy [Desjatiletnij opyt mikrohirurgicheskoy diskjektomii]. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*, 3, 21–25.
3. Акшулаков С.К., Керимбаев Т.Т., Секенова Г.Т. и др. Анализ результатов хирургического лечения грыж дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника эндоскопическим методом // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2005. – № 4. – С. 18–22.
4. Akshulakov SK, Kerimbayev TT, Sekenova GT et al. (2005). Analysis of the outcomes of surgical endoscopic treatment of lumbar-sacral disk herniation [Analiz rezul'tatov hirurgicheskogo lechenija gryzh diskov pojasnichno-krestcovogo otdela pozvonochnika jendoskopicheskim metodom]. *Voprosy nejrohirurgii im. N.N. Burdenko*, 4, 18–22.
5. Балаба Т.Я. Метаболические нарушения соединительной ткани при заболеваниях опорно-двигательного аппарата // Биохимические исследования в травматологии и ортопедии: Материалы метод. совещания. – М.: Медицина, 1972. – С. 5–11.

Balaba TY (1972). Metabolic disorders in connecting tissue at supporting-motor system diseases [Metabolicheskie narusheniya soedinitel'noj tkani pri zabolevaniyah oporno-dvigatel'nogo apparata]. *Biohimicheskie issledovaniya v travmatologii i ortopedii: Materialy metod. soveshhanija*, 5-11.

4. Борода Ю.И., Заболотский Н.У., Абед А. Пути профилактики рецидивов болевого корешкового синдрома после удаления грыж межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника // Хирургия позвоночника и спинного мозга. – СПб., 2002. – С. 235.

Boroda YI, Zabolotskiy NU, Aded A (2002). Ways of secondary prophylaxis of pain radicular syndrome after lumbar disk hernia excision [Puti profilaktiki recidivov boleвого koreshkovogo sindroma posle udalenija gryzh mezhpozvonkovykh diskov pojasnichnogo otdela pozvonochnika]. *Hirurgija pozvonochnika i spinного mozga*, 235.

5. Бровкин С.В. Микрохирургическая и эндоскопическая дискэктомия при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1994. – 38 с.

Brovkin CV (1994). Microscopic and endoscopic discectomy at lumbar spine osteochondrosis: Abstract of Dissertation of Doctor of Medical Sciences [Mikrohirurgicheskaja i jendoskopicheskaja diskjektomija pri osteohondroze pojasnichnogo otdela pozvonochnika: avtoref. dis. ... d-ra med.], 38.

6. Брюханов В.Г., Кошкарева З.В., Сорокиков В.А. и др. Диагностика стенозирующих процессов позвоночного канала на поясничном уровне (обзор литературы) // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 6-1. – С. 215-219.

Bryukhanov VG, Koshkariova ZV, Sorokovikov VA et al. (2010). Diagnostics of constrictive processes in lumbar spine (literature review) [Diagnostika stenozirujushhih processov pozvonochного kanala na pojasnichnom urovne (obzor literatury)]. *Bjull. VSNC SO RAMN*, 6 (1), 215-219.

7. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Сорокиков В.А. и др. Анализ эффективности одномоментных decompressivno-stabilizirujushhih операций с применением динамической межостистой стабилизации при заболеваниях и травмах поясничного отдела позвоночника // Сборник научно-практических работ врачей Восточно-Сибирской железной дороги. – Иркутск, 2012. – С. 191-195.

Byvaltsev VA, Kalinin AA, Sorokovikov VA et al. (2012). Effectiveness analysis of single-staged decompression-stabilizing surgeries with dynamic interspinous stabilization at diseases and injuries of lumbar spine [Analiz jeffektivnosti odnomomentnyh dekompressivno-stabilizirujushhih operacij s primeneniem dinamicheskoy mezhostistoj stabilizacii pri zabolevaniyah i travmah pojasnichnogo otdela pozvonochnika]. *Sbornik nauchno-prakticheskikh rabot vrachej Vostochno-Sibirskoj zheleznoj dorogi*, 191-195.

8. Гайдар Б.В. Практическая нейрохирургия. – М.: Гиппократ, 2002. – 648 с.

Gaydar BV (2002). Practical neurosurgery [Prakticheskaja nejrohirurgija], 648.

9. Горбачева Е.В. Роль фенотипа ацетилирования в клиническом течении острой дизентерии у детей и оптимизации проводимой фармакотерапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 24 с.

Gorbachiova EV (2004). Role of acetylation phenotype in clinical course of acute dysentery in children and in optimization of conducted pharmacotherapy: Abstract of Dissertation of Candidate of Medical Sciences [Rol' fenotipa acetilirovaniya v klinicheskom techenii ostroj dizenterii u detej i optimizacii provodimoj farmakoterapii: avtoref. dis. ... kand. med. nauk], 24.

10. Горбунов А.В., Потапов В.Э., Сорокиков В.А. и др. Хирургическая тактика при лечении стенозирующих процессов в позвоночном канале с учетом скрытой нестабильности позвоночных двигательных сегментов в поясничном отделе // Сибирский международный нейрохирургический форум. Сборник научных материалов. – 2012. – С. 135.

Gorbunov AV, Potapov VE, Sorokovikov VA et al. (2012). Surgical technique in treatment of constrictive processes in the spine with consideration of latent instability of spinal motor segments in lumbar part [Hirurgicheskaja taktika pri lechenii stenozirujushhih processov v pozvonochном kanale s uchetoм skrytoj nestabil'nosti pozvonochnyh dvigatel'nyh segmentov v pojasnichном otdеле]. *Sibirskij mezhdunarodnyj nejro-hirurgicheskij forum. Sbornik nauchnyh materialov*, 135

11. Дестандо Ж. Эндоскопическая хирургия грыжи поясничного диска: исследование 1562 случаев // Хирургия позвоночника. – 2006. – № 1. – С. 50-54.

Destando Z (2006). Endoscopic surgery of lumbar spine disk hernia: study of 1562 cases [Endoskopicheskaja hirurgija gryzhi pojasnichного диска: issledovanie 1562 sluchaev]. *Hirurgija pozvonochnika*, 1, 50-54.

12. Зубова С.Г., Окулов В.Б. Молекулярные механизмы действия фактора некроза опухолей и трансформирующего фактора роста в процессе ответа макрофага на активацию // Иммунология. – 2001. – № 5. – С. 18-22.

Zubova SG, Okulov VB (2001). Molecular mechanisms of TNF and TGF action during phagocytic response to activation [Molekuljarnye mehanizmy dejstvija faktora nekroza opuholej i transformirujushhego faktora rosta v processe otveta makrofaga na aktivaciju]. *Immunologija*, 5, 18-22.

13. Исаева Н.В., Дралюк М.Г. Современный взгляд на клиническое значение эпидурального фиброза после поясничных дискэктомий // Хирургия позвоночника. – 2010. – № 1. – С. 38-45.

Isayeva NV, Dralyuk MG (2010). Present-day point of view on clinical significance of epidural fibrosis after lumbar discectomy [Sovremennyy vzgljad na klinicheskoe znachenie jepidural'nogo fibroza posle pojasnichnyh diskjektomij]. *Hirurgija pozvonochnika*, 1, 38-45.

14. Коробова А.Н. Эндоскопическая микродискэктомия в лечении грыж поясничных межпозвонковых дисков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 24 с.

Korobova AN (2007). Endoscopic microdiscectomy in treatment of lumbar spine hernias: Abstract of Dissertation of Candidate of Medical Sciences [Endoskopicheskaja mikrodiskjektomija v lechenii gryzh pojasnichnyh mezhpozvonkovykh diskov: avtoref. dis. ... kand. med. nauk], 24.

15. Кошкарева З.В., Скляренок О.В., Сорокиков В.А. и др. Патогенетическая схема развития послеоперационного рубцово-спаечного эпидурита // В кн.:

Поленовские чтения. Материалы IX всероссийской научно-практической конференции. – 2010. – С. 410.

Koshkareva ZV, Sklyarenko OV, Sorokovikov VA et al. (2010). Pathogenetic pattern of postoperative cicatricial-commissural epiduritis development [Patogeneticheskaja shema razvitiya posleoperacionnogo rubcovo-spaehnogo jepidurita]. *Polenovskie chtenija. Materialy IX vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii*, 410.

16. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. – М.: Медицина, 2004. – 144 с.

Kukushkin ML, Khitrov NK (2004) General pathology of pain [Obshhaja patologija boli], 144.

17. Маркин С.П., Симонович А.Е., Байкалов А.А. и др. Малоинвазивная методика заднего поясничного межтелового спондилодеза с использованием эндоскопической методики // Хирургия позвоночника. – 2007. – № 2. – С. 62–65.

Markin SP, Simonovich AE, Baikarov AA et al. (2007). Minimally invasive dorsal lumbar interbody fusion with the use of endoscopic technique [Maloinvazivnaja metodika zadnego pojasnichnogo mezhchelovogo spondilodeza s ispol'zovaniem endoskopicheskoj metodiki]. *Hirurgija pozvonocznika*, 2, 62–65.

18. Погорельцев В.И., Зыкова И.Е., Гармонов С.Ю. и др. Метаболические процессы ацетилирования у больных гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2008. – № 4. – С. 43–46.

Pogoreltsev VI, Zikova IE, Garmonov SY et al. (2008). Metabolic acetylation processes in patients with purulent inflammation of dentofacial area [Metabolicheskie processy acetilirovaniya u bol'nyh gnojno-vospalitel'nyimi zabolevanijami cheljustno-licevoj oblasti]. *Voprosy biologicheskoi, medicinskoj i farmacevticheskoi himii*, 4, 43–46.

19. Попелянский Я.Ю. Неврозы и остеохондрозы – самые распространенные мультифакториальные болезни человека // Вертеброневрология. – 1992. – № 2. – С. 22–26.

Popelyanskiy YY (1992) Neurosis and osteochondrosis – most common multifactorial human diseases [Nevrozy i osteohondrozy – samye rasprostranennye mul'tifaktorial'nye bolezni cheloveka]. *Vertebronevrologija*, 2, 22–26.

20. Попов А.А., Мананникова Т.Н., Глухов Е.Ю. Профилактика спаечной болезни в гинекологии [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.mediasphera.ru/journals/endoscop/detail/333/4895>.

Popov AA, Manannikova TN, Glukhov EY. Prophylaxis of peritoneal adhesions in gynecology [Profilaktika spaечноj bolezni v ginekologii]. – <http://www.mediasphera.ru/journals/endoscop/detail/333/4895>.

21. Продан А.И., Перепечай О.А., Колесниченко В.А. и др. Современные технологии хирургического лечения поясничного спинального стеноза // Хирургия позвоночника. – 2008. – № 3. – С. 40–47.

Prodan AI, Perepechay OA, Kolesnichenko VA et al. (2008). Present-day technology of surgical treatment of lumbar spinal stenosis [Sovremennye tehnologii hirurgicheskogo lechenija pojasnichnogo spinal'nogo stenoza]. *Hirurgija pozvonocznika*, 3, 40–47.

22. Рагимов О.З. Стеноз поясничного отдела позвоночного канала (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1993. – 32 с.

Ragimov OZ (1993). Lumbar spine stenosis (clinical course, diagnostics, treatment): Abstract of Dissertation of Doctor of Medical Sciences [Stenoz pojasnichnogo otdela pozvonocnogo kanala (klinika, diagnostika, lechenie): avtoref. dis. ... d-ra med. nauk], 32.

23. Соблирова Ж.Х., Харина Е.А. Быстрый тип ацетилирования – возможный маркер предрасположенности к заболеваниям органов мочевой системы // Нефрология и диализ. – 1999. – Т. 1, № 1. – С. 20–23.

Soblirova ZK, Kharina EA (1999). Quick type of acetylation – possible marker of disposition to urinary organ diseases [Bystryj tip acetilirovaniya – vozmozhnyj marker predraspolozhennosti k zabolevanijam organov mochevoj sistemy]. *Nefrologija i dializ*, 1 (1), 20–23.

24. Сорокиков В.А. Хирургическое лечение дискогенного пояснично-крестцового радикулита с иммунокоррекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 1995. – 32 с.

Sorokovikov VA (1995). Surgical treatment of diskogenic lumbar-sacral radiculitis with immune correction: Abstract of Dissertation of Candidate of Medical Sciences [Hirurgicheskoe lechenie diskogenno pojasnichno-krestcovogo radikulita s immunokorrekciej: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk], 32.

25. Сорокиков В.А., Кошкарева З.В., Грузин П.Г. и др. Диагностика асептического воспалительного процесса в эпидуральном пространстве при стенозирующем синдроме в поясничном отделе позвоночника. Медицинская технология. – Иркутск, 2014.

Sorokovikov VA, Koshkareva ZV, Gruzin PG et al. (2014). Diagnostics of aseptic inflammation process in epidural space at constrictive syndrome in lumbar spine. Medical technology [Diagnostika asepticheskogo vospalitel'nogo processa v jepidural'nom prostranstve pri stenozirujushhem syndrome v pojasnichnom otdel pozvonocznika. Medicinskaja tehnologija].

26. Сорокиков В.А., Кошкарева З.В., Ларионов С.Н. и др. Опыт лечения больных с грыжами межпозвонковых дисков на поясничном уровне // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 5 (93). – С. 91–95.

Sorokovikov VA, Koshkareva ZV, Larionov SN et al. (2013). Experience of treatment of lumbar spine disk hernias [Opyt lechenija bol'nyh s gryzhami mezhpozvonkovykh diskov na pojasnichnom urovne]. *Bjull. VSNC SO RAMN*, 5 (93), 91–95.

27. Chen MN, Hu CK, Chen PR et al. (2014). Dose-dependent regulation of cell proliferation and collagen degradation by estradiol on ligamentum flavum. *BMC Musculoskelet Disord.*, 15, 238.

28. Friedman SL, Maher JJ, Bissell DM (2000). Mechanisms and therapy of hepatic fibrosis: Report of the AASLD single topic basic research conference. *Hepatology*, 32 (6), 1403–1408.

29. Hussain M, Ahmed Raja R, Makhdoom A (2014). Ossification and hypertrophy of ligamentum flavum at thoracic spine. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad*, 26 (3), 294–296.

30. Kang YM, Suk KS, Lee BH et al. (2014) Herniated intervertebral disk induces hypertrophy and ossification of ligamentum flavum. *J. Spinal Disord. Tech.*, 27 (7), 382–389.

31. Kłosiński M, Skrzat J, Walocha J et al. (2012). Contemporary views on the ossification of the ligamenta flava. *Ortop. Traumatol. Rehabil.*, 14 (6), 495-503.
32. Li Z, Xue Y, He D. et al. (2014). Extensive laminectomy for multilevel cervical stenosis with ligamentum flavum hypertrophy: more than 10 years follow-up. *Eur Spine J.* [Epub ahead of print].
33. Löhr M, Hampl JA, Lee JY et al. (2011). Hypertrophy of the lumbar ligamentum flavum is associated with inflammation-related TGF- β expression. *Acta Neurochir (Wien)*, 153 (1), 134-141.
34. Matsushita T, Wilcox WR, Chan YY et al. (2009). FGFR3 promotes synchondrosis closure and fusion of ossification centers through the MAPK pathway. *Hum. Mol. Genet.*, 18 (2), 227-240.
35. Oh IS, Suh DW, Ha KY (2013). Hypertrophy of the ligament flavum in degenerative lumbar stenosis associated with the increased expression of fractalkine (CX3CL1)/CX3CR1 chemokine. *Connect Tissue Res.*, 54 (6), 380-385.
36. Ohtori S, Miyagi M, Eguchi Y et al. (2012). Epidural administration of spinal nerves with the tumor necrosis factor- α inhibitor, etanercept, compared with dexamethasone for treatment of sciatica in patients with lumbar spinal stenosis: A prospective randomized study. *Spine (Phila Pa 1976)*, 37 (6), 439-444.
37. Park JB, Kong CG, Suh KH et al. (2009). The increased expression of matrix metalloproteinases associated with elastin degradation and fibrosis of the *ligamentum flavum* in patients with lumbar spinal stenosis. *Clin Orthop Surg.*, 1 (2), 81-89.
38. Sairyo K, Biyani A, Goel V et al. (2005). Pathomechanism of ligamentum flavum hypertrophy: a multidisciplinary investigation based on clinical, biomechanical, histologic, and biologic assessments. *Spine (Phila Pa 1976)*, 30 (23), 2649-2656.
39. Yabe Y, Hagiwara Y, Ando A et al. (2015). Chondrogenic and Fibrotic process in the *ligamentum flavum* of patients with lumbar spinal canal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976)* [Epub ahead of print].
40. Zhang Y, Chen J, Zhong ZM et al. (2010). Is platelet-derived growth factor-BB expression proportional to fibrosis in the hypertrophied lumbar *ligamentum flavum*? *Spine (Phila Pa 1976)*, 35 (25), E1479-1486.
41. Zhang Y, Xu XM, Wu SP et al. (2011). Over-expression of platelet-derived growth factor-BB in degenerative hypertrophied *ligamentum flavum*. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 31 (7), 1268-1272.
42. Zhong ZM, Chen JT, Zhang Y et al. (2010). Growth/differentiation factor-5 induces osteogenic differentiation of human *ligamentum flavum* cells through activation of ERK1/2 and p38 MAPK *Cell Physiol Biochem*, 26 (2), 179-186.
43. Zhong ZM, Zha DS, Xiao WD et al. (2011). Hypertrophy of *ligamentum flavum* in lumbar spine stenosis associated with the increased expression of connective tissue growth factor. *J. Orthop Res.*, 29 (10), 1592-1597.

Информация об авторах Information about the authors

Родионова Любовь Викторовна – кандидат биологических наук, заведующая лабораторией клеточной патофизиологии и биохимии Иркутского научного центра хирургии и травматологии (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-50; e-mail: greidmacho@yandex.ru)

Rodionova Lyubov Viktorovna – Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolutsii, 1; tel.: +7 (3952) 29-03-50; e-mail: greidmacho@yandex.ru)

Сороковиков Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке Иркутского научного центра хирургии и травматологии (e-mail: svladimir10@gmail.com)

Sorokovikov Vladimir Alekseevich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Science of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (e-mail: svladimir10@gmail.com)

Кошкарёва Зинаида Васильевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии Иркутского научного центра хирургии и травматологии

Koshkareva Zinaida Vasilyevna – Candidate of Medical Sciences, Leading Research Officer of Scientific and Clinical Department of Neurosurgery of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology