

## Экспрессия генов дейодиназ в интраоперационных образцах *ligamentum flavum* пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном отделе позвоночника

Родионова Л.В.<sup>1,2</sup>, Самойлова Л.Г.<sup>1</sup>, Невежина А.В.<sup>1</sup>, Шурыгина И.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия);

<sup>2</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Родионова Любовь Викторовна, e-mail: greidmacho@yandex.ru

### Резюме

**Обоснование.** Известны механизмы, позволяющие частичную местную регуляцию тиреоидного статуса тканей с помощью периферической конверсии йодтиронинов, что определяет локальный уровень активности метаболизма. Молекулярные механизмы дегенеративно-дистрофических изменений жёлтой связки (*ligamentum flavum*) недостаточно изучены, опубликованы только единичные работы по исследованию экспрессии генов в этом субстрате.

**Цель исследования:** выявление ключевых факторов периферической конверсии йодтиронинов в *ligamentum flavum* пациентов со стенозами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном отделе позвоночника и оценка особенностей экспрессии генов дейодиназ в зависимости от выраженности процессов оссификации *ligamentum flavum*.

**Методы.** Обследована группа пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала: 31 человек (15 мужчин, 16 женщин). Средний возраст составил  $45,73 \pm 1,95$  года. В интраоперационно забранных образцах *ligamentum flavum* исследовали экспрессию генов дейодиназ (*real time PCR*) и с помощью патогистологического исследования оценивали выраженность процессов оссификации.

**Результаты.** Выявлены ключевые факторы периферической конверсии йодтиронинов в интраоперационных биоптатах жёлтой связки больных ( $n = 31$ ) со стенозирующими процессами позвоночного канала на поясничном уровне, что даёт информацию о локальном уровне активности метаболизма в очаге патологии. Оценена интенсивность и вариабельность экспрессии генов дейодиназ в образцах жёлтой связки. Определено распределение по паттернам экспрессии генов дейодиназ в группах, сформированных по признаку наличия/отсутствия оссификации *ligamentum flavum*. Определены различные варианты периферической конверсии йодтиронинов в биоптатах жёлтой связки прооперированных больных и оценена частота их встречаемости.

**Заключение.** Впервые выявлены ключевые факторы периферической конверсии йодтиронинов в интраоперационных биоптатах жёлтой связки больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, что даёт информацию о локальном уровне активности метаболизма в очаге патологии. Причины различия тканевого метаболизма йодтиронинов и место в патогенезе стенозирующих процессов предстоит выяснить.

**Ключевые слова:** стенозирующие процессы позвоночного канала, периферическая конверсия, тироксин, трийодтиронин, дейодиназы, *ligamentum flavum*

**Для цитирования:** Родионова Л.В., Самойлова Л.Г., Невежина А.В., Шурыгина И.А. Экспрессия генов дейодиназ в интраоперационных образцах *ligamentum flavum* пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном отделе позвоночника. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(6): 20-25. doi: 10.29413/ABS.2019-4.6.3.

## Expression of Deiodinase Genes in Intraoperative Samples of *Ligamentum Flavum* in Patients with Stenotic Processes of the Spinal Canal and Dural Sac on the Lumbar Spine

Rodionova L.V.<sup>1,2</sup>, Samoiloa L.G.<sup>1</sup>, Nevezhina A.V.<sup>1</sup>, Shurygina I.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation); <sup>2</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – a Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Yubileiny 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Corresponding author: Lyubov V. Rodionova, e-mail: greidmacho@yandex.ru

### Abstract

**Background.** Mechanisms are known that allow partial local regulation of the thyroid status of tissues using peripheral conversion of iodothyronines, which determines the local level of metabolic activity. The molecular mechanisms of degenerative-dystrophic changes in the *ligamentum flavum* are not well understood; only a few studies on the expression of genes in this substrate have been published.

**The aim** of the study was to identify key factors in the peripheral conversion of iodothyronines in *ligamentum flavum* in patients with stenosis of spinal canal and dural sac in the lumbar spine and to evaluate the features of the expression of deiodinase genes depending on the severity of ossification processes of *ligamentum flavum*.

**Methods.** A group of patients with stenotic processes of the spinal canal was examined: 31 people (15 men, 16 women). The average age was  $45.73 \pm 1.95$  years. In intraoperatively collected samples of *ligamentum flavum*, the expression of deiodinase genes (real time PCR) was studied and the severity of ossification processes was evaluated using a histopathological study.

**Results.** The key factors of peripheral conversion of iodothyronines in intraoperative biopsies of the *ligamentum flavum* of patients ( $n = 31$ ) with stenosis of the spinal canal at the lumbar level were revealed. Information was obtained on the local level of metabolic activity in the focus of pathology. The intensity and variability of deiodinase gene expression in *ligamentum flavum* samples were evaluated. The distribution of deiodinase gene expression patterns in groups formed on the basis of presence/absence of ossification of *ligamentum flavum* was found. Various variants of peripheral conversion of iodothyronines in biopsy samples of the yellow ligament of the operated patients were determined and the frequency of their occurrence was estimated.

**Conclusion.** The key factors of peripheral conversion of iodothyronines in intraoperative biopsy samples of the *ligamentum flavum* of patients with degenerative diseases of the spine were revealed for the first time. The reasons for the differences in tissue metabolism of iodothyronines and the place in the pathogenesis of stenotic processes are yet to be found.

**Key words:** stenosis of the spinal canal, peripheral conversion iodothyronines, thyroxine, triiodothyronine, deiodinase, *ligamentum flavum*

**For citation:** Rodionova L.V., Samoilova L.G., Nevezhina A.V., Shurygina I.A. Expression of Deiodinase Genes in Intraoperative Samples of *Ligamentum Flavum* in Patients with Stenotic Processes of the Spinal Canal and Dural Sac on the Lumbar Spine. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(6): 20-25. doi: 10.29413/ABS.2019-4.6.3.

## ВВЕДЕНИЕ

В научной литературе обсуждается ведущая роль гипертрофии и оссификации жёлтой связки в развитии и прогрессировании стенозирующих процессов [1, 2, 3]. Несмотря на несомненную социальную, научную и практическую значимость проблемы, молекулярные механизмы, лежащие в основе дегенеративно-дистрофических изменений *ligamentum flavum*, до сих пор остаются недостаточно изученными, опубликованы только единичные работы по исследованию экспрессии генов в этом субстрате [4].

Органы внутренней секреции организма в совокупности составляют единую эндокринную систему, регулирующую в конечном счете абсолютно все метаболические реакции. Все эндокринные ткани находятся в тесном контакте и прямой зависимости друг от друга. Если нарушается функция одного органа, то это отражается и на других. Активные формы трийодтиронина ( $T_3$ ) и тироксина ( $T_4$ ) участвуют в регуляции большинства метаболических путей и, несомненно, влияют и на жизнедеятельность соединительной ткани, которая в первую очередь страдает при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника. Известно, что концентрация метаболически активных свободных  $T_3$  и  $T_4$  в плазме крови в тысячи раз меньше, чем их связанных с белками форм. Йодтиронины (ЙТ), секретируемые щитовидной железой, переносятся транспортными белками, являясь своеобразным депо гормонов в неактивной форме. Таким образом, практически все органы и ткани получают с кровью одинаковое количество ЙТ. Однако известны механизмы, позволяющие частичную местную регуляцию тиреоидного статуса с помощью периферической конверсии ЙТ с помощью ферментов дейодиназ 1-го, 2-го и 3-го типов, кодируемых генами *Dio1*, *Dio2* и *Dio3* [5, 6]. Этим объясняется разная чувствительность тканей к действию ЙТ, оптимальный баланс которых так важен для любого процесса жизнедеятельности, что приобретает особую роль в условиях развития патологии. Дейодирование жизненно необходимо как для деактивации и выведения ЙТ из организма, так и для локального достижения оптимального биологического эффекта.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление ключевых факторов периферической конверсии йодтиронинов в *ligamentum flavum* пациентов со стенозами позвоночного канала и дурального мешка

на поясничном отделе позвоночника и оценка особенностей экспрессии генов дейодиназ в зависимости от выраженности процессов оссификации *ligamentum flavum*.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

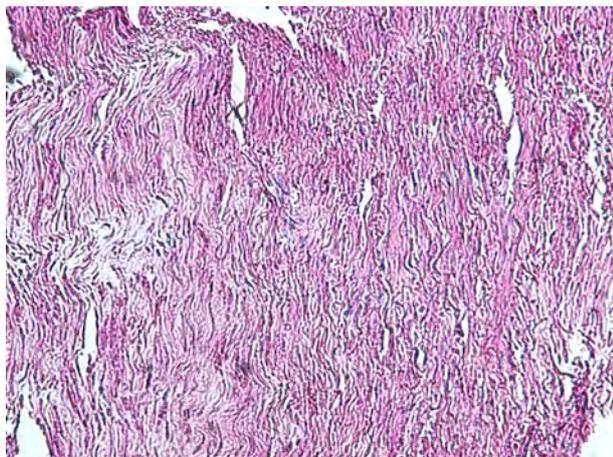
Обследована группа пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне позвоночника – 31 человек (15 мужчин и 16 женщин). Средний возраст составил  $45,73 \pm 1,95$  года. Пациенты отбирались методом сплошной выборки. Интраоперационно в раствор, предотвращающий гидролиз нуклеиновых кислот, отбирали биоптаты *ligamentum flavum* пациентов. Замороженные с помощью жидкого азота образцы деградировали и гомогенизировали с последующим выделением общей РНК реагентами фирмы Promega. Затем проводили обратную транскрипцию (Promega) и с кДНК ставили real time ПЦР (Promega; CFX96, Biorad) с праймерами (RealTimePrimers.com). В качестве генов домашнего хозяйства анализировали ACTB (Actin beta), GADP (Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase), RPL13A (Ribosomal protein L13a), B2M (Beta-2-microglobulin). Для стандартизации значений пороговых циклов (Ct), полученных с помощью ПЦР-исследований, использовали оказавшийся наименее вариабельным для этих образцов ACTB. Кроме того, также интраоперационно, отбирали образцы для гистологического исследования для патоморфологического подтверждения процессов оссификации и гипертрофии жёлтой связки. Образцы фиксировали раствором Finefix (Италия), декальцинировали 5%-ным водным раствором ЭДТА (pH = 6,5), заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Исследование одобрено локальным этическим комитетом, все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10 (№ лицензии AXAR402G263414FA-V), различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

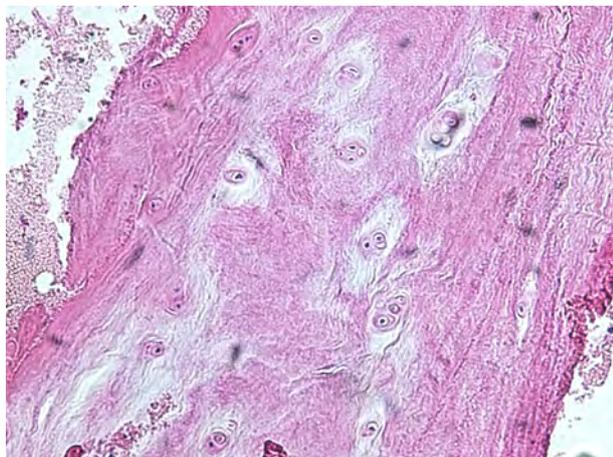
По результатам патогистологического исследования больных разделили на две подгруппы по критерию отсутствия или наличия признаков оссификации в образцах *ligamentum flavum* (рис. 1–3). В первую подгруппу вошли 15 человек без каких-либо признаков начинающейся оссификации (см. рис. 1). Во вторую подгруппу включены

16 человек с обнаруженными на препаратах, изготовленных из *ligamentum flavum*, признаками образования хрящевой и/или костной ткани (рис. 2–3).



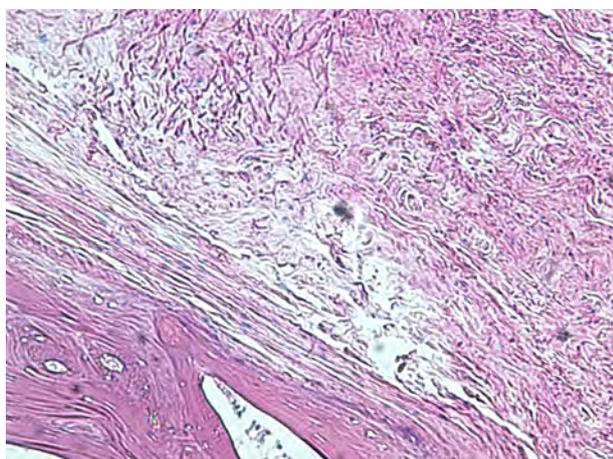
**Рис. 1.** Гипертрофия жёлтой связки без признаков оссификации, окраска гематоксилином и эозином, ув.  $\times 100$ .

**Fig. 1.** Hypertrophy of the *ligamentum flavum* without ossification. Stained with hematoxylin and eosin, magnification  $\times 100$ .



**Рис. 2.** Гипертрофия жёлтой связки с очагами хондрогенеза, окраска гематоксилином и эозином, ув.  $\times 100$ .

**Fig. 2.** Hypertrophy of the *ligamentum flavum* with foci of chondrogenesis. Stained with hematoxylin and eosin, magnification  $\times 100$ .



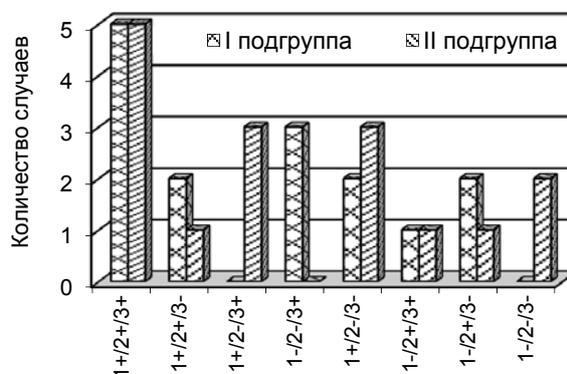
**Рис. 3.** Гипертрофия жёлтой связки с признаками оссификации, окраска гематоксилином и эозином, ув.  $\times 100$ .

**Fig. 3.** Hypertrophy of the *ligamentum flavum* with signs of ossification. Stained with hematoxylin and eosin, magnification  $\times 100$ .

Не выявлено различий между мужчинами и женщинами внутри подгрупп по исследуемым параметрам.

Сравнительный анализ данных по периферической конверсии йодтиронинов приведён в табл. 1 и на рис. 4. В частности, выявлены чёткие различия в экспрессии генов дейодиназ в жёлтой связке обследованных пациентов. По совокупности исследуемых ключевых факторов периферической конверсии встречается 8 вариантов активности локального метаболизма – от наиболее «активного» (Dio1+/Dio2+/Dio3+), когда «работают» все три гена, до стабильно низкого (Dio1-/Dio2-/Dio3-) при полном отсутствии их экспрессии. Активная периферическая конверсия йодтиронинов выявлена только у 44,43 % обследованных больных со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне.

Только во II подгруппе (с патогистологическими признаками оссификации *ligamentum flavum*) выявлены пациенты без экспрессии всех трёх генов дейодиназ в жёлтой связке (Dio1-/Dio2-/Dio3-) (табл. 1, рис. 4).

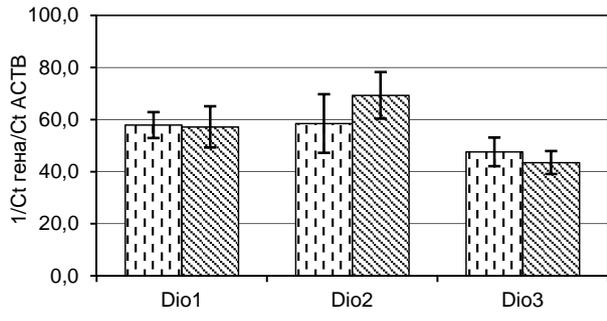


**Рис. 4.** Варианты сочетаний экспрессии генов дейодиназ (1-й, 2-й и 3-й тип обозначены только цифрами) у больных со стенозирующими процессами позвоночника на поясничном уровне в зависимости от наличия/отсутствия оссификации *ligamentum flavum*. I подгруппа – без оссификации, II – с наличием признаков оссификации и/или хрящобразования.

**Fig. 4.** Variants of combinations of deiodinase gene expression (type 1, 2 and 3 are indicated only by numbers) of patients with stenosis of spinal canal at the lumbar level depending on the presence/absence of *ligamentum flavum* ossification. I subgroup – without ossification, II – with the presence of signs of ossification and/or chondrogenesis.

При сравнении усреднённых показателей значимых различий между подгруппами не выявлено, однако при рассмотрении индивидуальных данных выявлены различные профили экспрессии. Внутри каждой группы были различные сочетания выраженности экспрессии дейодиназ. Также видно, что во второй группе больше межвариационный разброс данных (рис. 5) и больше экспрессируется ген Dio2, чем Dio3. Большая частота встречаемости «молчания» генов дейодиназ свидетельствует о снижении уровня локального метаболизма у пациентов II группы по сравнению с больными без признаков оссификации в *ligamentum flavum*.

Совокупная оценка экспрессии генов дейодиназ по подгруппам наиболее наглядно представлена на рис. 6, где по трём осям отложены величины экспрессии дейодиназ различного типа. Очевидны различия по профилям активности этих генов в зависимости от наличия или отсутствия признаков оссификации.



□ I подгруппа (есть о/ф, n = 15) ▣ II подгруппа (нет о/ф, n = 16)

**Рис. 5.** Экспрессия генов дейодиназ в образцах *ligamentum flavum* пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном отделе позвоночника. Примечание: по оси ординат для удобства восприятия представлена обратная величина частного порогового цикла Ct и Ct гена «домашнего хозяйства» ACTB, поскольку, чем раньше возрастает флюоресценция (меньше Ct), тем более выражена экспрессия гена.

**Fig. 5.** Expression of deiodinase genes in *ligamentum flavum* samples of patients with stenosis of the spinal canal and dural sac on the lumbar spine. Note: on the ordinate axis, for ease of perception, the inverse value of the partial threshold cycle Ct and Ct of the house-keeping gene ACTB is presented, since the earlier the fluorescence increases (less Ct), the more pronounced the gene expression is.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Генетическими факторами периферической конверсии йодтиронинов являются гены Dio1, Dio2 и Dio3, кодирующие ферменты дейодиназы. С участием этих генов ткани могут сами регулировать свой тиреоидный статус за счёт местного дейодирования тироксина, переводя его либо в активную форму, либо дезактивируя его. Более подробно катализируемые этими изоферментами реакции приведены в табл. 2.

Предполагают, что короткий период полураспада D2 и D3 с относительно длинным периодом полураспада D1 (более 8 часов) способствует их важной роли в быстрой регуляции периферического метаболизма ИТ. D1 кодирует ген Dio1, активно экспрессируется в печени, почках, обеспечивает около 30–40 % внетиреоидной продукции T<sub>3</sub>. D2 наиболее активна в гипофизе, ЦНС, мышцах, обеспечивает 60–70 % внетиреоидной продукции T<sub>3</sub>, оба этих фермента могут инактивировать T<sub>4</sub> и T<sub>3</sub>, но основную роль в деградации играет D3, которая дейодирует внутреннее кольцо [6].

Трийодтиронин имеет в среднем в 10 раз более выраженное метаболическое действие, поэтому в организме существуют механизмы дейодирования тироксина, который считают прогормоном, обеспечивающем запас в неактивной форме [6].

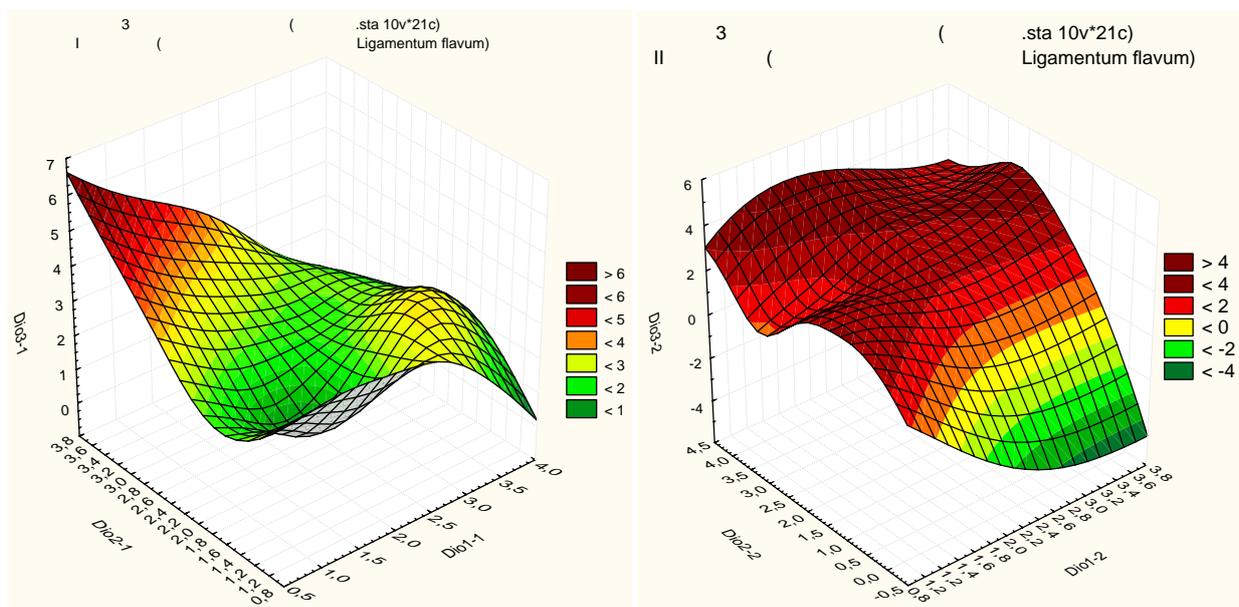
Таблица 1

Профиль экспрессии генов дейодиназ в интраоперационных образцах *ligamentum flavum* пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне

Table 1

Deiodinase gene expression profile in intraoperative samples of *ligamentum flavum* of patients with stenotic processes of the spinal canal and dural sac at the lumbar level

Подгруппа	Dio1+ Dio2+ Dio3+	Dio1+ Dio2+ Dio3-	Dio1+ Dio2- Dio3+	Dio1- Dio2- Dio3+	Dio1+ Dio2- Dio3-	Dio1- Dio2+ Dio3+	Dio1- Dio2+ Dio3-	Dio1- Dio2- Dio3-
I подгруппа (n = 15)	5 чел. (33,33 %)	2 чел. (13,33 %)	0	3 чел. (20 %)	2 (13,33 %)	1 (6,67 %)	2 (13,33 %)	0
II подгруппа (n = 16)	5 чел. (31,25 %)	1 чел. (6,25 %)	3 чел. (18,75 %)	0	3 чел. (18,75 %)	1 чел. (6,25 %)	1 чел. (6,25 %)	2 чел. (12,5 %)



**Рис. 6.** Совокупная сравнительная оценка экспрессии генов дейодиназ.

**Fig. 6.** Cumulative comparative evaluation of deiodinase gene expression.

Genes affecting local thyroid hormone control (activation « deactivation) [according to 6, 7]

Ген	Фермент	Функция
Dio1	D1 $K_m^* \approx 10^{-6} - 10^{-7} M$	$T_4 \rightarrow T_3, rT_3 \rightarrow 3,3'-T_2, T_3 \rightarrow 3,5'-T_2$ , часть $T_2 \rightarrow T_1, T_1 \rightarrow T_0$ расположение – на внутренней поверхности плазматической мембраны
Dio2	D2 $K_m \approx 10^{-9}$	$T_4 \rightarrow T_3, rT_3 \rightarrow 3,3'-T_2$ расположение в эндоплазматическом ретикулуме
Dio3	D3 $K_m \approx 4 \times 10^{-9}$	$T_3 \rightarrow 3,3'-T_2, T_4 \rightarrow rT_3$ дейодирование внутреннего кольца $T_3$ и $T_4$ (внутриклеточная деградация ЙТ) расположение в плазматических мембранах

\*  $K_m$  – константа Михаэлиса, характеризует сродство фермента к субстрату.

На общедоступном электронном ресурсе Национального центра биотехнологической информации (NCBI) [7] нет информации об экспрессии генов дейодиназ в ткани *ligamentum flavum*. Наибольшая экспрессия Dio1 выявлена в щитовидной железе, почках и печени, а Dio2 – в щитовидной железе, эндометрии и пищеводе.

У 70–74 % пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне выявлена отчётливая экспрессия генов дейодиназ в интраоперационно отобранных образцах *ligamentum flavum*. Данный факт свидетельствует о том, что эта структура может участвовать в регуляции своего тиреоидного статуса за счёт местного дейодирования тироксина, переводя его либо в активную форму, либо дезактивируя его.

Из 8 вариантов совокупной активности генов дейодиназ (от наиболее «активного» (Dio1+/Dio2+/Dio3+), когда «работают» все три гена, до стабильно низкого (Dio1–/Dio2–/Dio3–) при отсутствии их экспрессии), у пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала без признаков оксификации в жёлтой связке встречается 6 вариантов, а с оксификацией – 7.

Активная периферическая конверсия йодтиронинов встречается у 31–33 % больных со стенозирующими процессами позвоночного канала на поясничном уровне независимо от наличия или отсутствия оксификации жёлтой связки.

У пациентов с признаками оксификации жёлтой связки (II подгруппа) чаще выявляется «молчание» генов дейодиназ: отсутствует экспрессия Dio2 – в 50 % случаев, а полное отсутствие мРНК всех трёх типов дейодиназ (Dio1–/Dio2–/Dio3–) выявлено у 12,5 % пациентов этой когорты.

Низкий уровень экспрессии Dio2 в соединительнотканых структурах патологического очага может свидетельствовать о том, что  $T_3$ -зависимая транскрипция генов в очаге репарации или не требуется и находится на низком уровне, или нарушена.

Отсутствие активной экспрессии Dio3 у обследованных пациентов вполне закономерно, так как снижение йодтиронинов при хронической патологии, сопровождающейся болевым синдромом, предполагает, скорее всего, относительный локальный гипотиреоз, и нет необходимости в значимой инактивации и разрушении гормонов щитовидной железы.

Дейодирование важно не только для деактивации и выведения гормона из организма, но и для достижения им оптимального биологического эффекта. Определение

ключевых факторов периферической конверсии йодтиронинов в интраоперационных биоптатах жёлтой связки больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника отражает информацию о локальном уровне активности метаболизма в очаге патологии. В результате проведённых исследований определены различные варианты периферической конверсии йодтиронинов в биоптатах жёлтой связки прооперированных больных и оценена частота их встречаемости.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При отсутствии гендерной разницы полученные и обобщённые данные экспрессии генов дейодиназ в интраоперационных образцах *ligamentum flavum* свидетельствуют о различных вариантах периферической конверсии йодтиронинов в жёлтой связке больных со стенозами позвоночного канала. Причины различия тканевого метаболизма йодтиронинов и их место в патогенезе стенозирующих процессов предстоит выяснить.

#### Финансирование

Работа выполнена в рамках бюджетной темы ФГБНУ ИНЦХТ «Совершенствование методов диагностики, профилактики и лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника и таза на основе управления патофизиологическими механизмами в формировании патологии».

#### Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Haig AJ, Adewole A, Yamakawa KSJ, Kelemen BS, Aagesen AL. The ligamentum flavum at L4-L5: relationship with anthropomorphic factors and clinical findings in older persons with and without spinal disorders. *PM&R*. 2012; 4(1): 23-29. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2011.07.023>
- Rahimizadeh A, Soufiani H, Amirzadeh M, Rahimizadeh S. Ossification of the ligamentum flavum of the lumbar spine in Caucasians: case series. *J Spine Neurosurg*. 2017; 6: 5. DOI: 10.4172/2325-9701.1000283
- Lan X, Gao J, Xu JZ, Liu XM. Treatment of ossification of ligamentum flavum complicated with lumbar spinal stenosis. *Zhongguo Gu Shang*. 2017; 30(2): 175-178. doi: 10.3969/j.issn.1003-0034.2017.02.016
- Han Y, Hong Y, Li L, Zhang Z, Wang J, Xia H, Tang Y, Shi Z, Han X, Chen T, Liu Q, Zhang M, Zhang K, Hong W, Xue Y. A transcriptome-level study identifies changing expression profiles for ossification of the ligamentum flavum of the spine. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2018; 12: 872-883. doi: 10.1016/j.omtn.2018.07.018

5. Malik R, Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *Quart J Med.* 2002; 95(9): 559-569.
6. Мохорт Е.Г. Роль селена в патогенезе йодной недостаточности. *Белорус. мед. журн.* 2003; 3: 88-94.
7. National Center for Biotechnology Information. URL: [www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/)

## REFERENCES

1. Haig AJ, Adewole A, Yamakawa KSJ, Kelemen BS, Aagesen AL. The ligamentum flavum at L4-L5: relationship with anthropomorphic factors and clinical findings in older persons with and without spinal disorders. *PM&R.* 2012; 4(1): 23-29. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2011.07.023>
2. Rahimizadeh A, Soufiani H, Amirzadeh M, Rahimizadeh S. Ossification of the ligamentum flavum of the lumbar spine in Caucasians: case series. *J Spine Neurosurg.* 2017; 6: 5. DOI: 10.4172/2325-9701.1000283

3. Lan X, Gao J, Xu JZ, Liu XM. Treatment of ossification of ligamentum flavum complicated with lumbar spinal stenosis. *Zhongguo Gu Shang.* 2017; 30(2): 175-178. doi: 10.3969/j.issn.1003-0034.2017.02.016
4. Han Y, Hong Y, Li L, Zhang Z, Wang J, Xia H, Tang Y, Shi Z, Han X, Chen T, Liu Q, Zhang M, Zhang K, Hong W, Xue Y. A transcriptome-level study identifies changing expression profiles for ossification of the ligamentum flavum of the spine. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2018; 12: 872-883. doi: 10.1016/j.omtn.2018.07.018
5. Malik R, Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *Quart J Med.* 2002; 95(9): 559-569.
6. Mokhort EG. The role of selenium in the pathogenesis of iodine deficiency. *Belorus. med. zhurn.* 2003; 3: 88-94. (In Russ.)
7. National Center for Biotechnology Information. URL: [www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/)

## Сведения об авторах

**Родионова Любовь Викторовна** – кандидат биологических наук, заведующая лабораторией клеточной патофизиологии и биохимии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: [greidmacho@yandex.ru](mailto:greidmacho@yandex.ru), <http://orcid.org/0000-0002-5080-9225>

**Самойлова Лилия Григорьевна** – младший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»

**Невежина Анна Владимировна** – младший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»

**Шурыгина Ирина Александровна** – доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по научной работе, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: [shurygina@rambler.ru](mailto:shurygina@rambler.ru), <http://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

## Information about the authors

**Lyubov V. Rodionova** – Cand. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Teaching Assistant at the Department of Clinical Laboratory Medicine, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – a Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, e-mail: [greidmacho@yandex.ru](mailto:greidmacho@yandex.ru), <http://orcid.org/0000-0002-5080-9225>

**Liliya G. Samoilova** – Junior Research Officer at the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology

**Anna V. Nevezhina** – Junior Research Officer at the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology

**Irina A. Shurygina** – Dr. Sc. (Med.), Professor of RAS, Deputy Director for Science, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: [shurygina@rambler.ru](mailto:shurygina@rambler.ru), <http://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

Статья получена: 9.09.2019. Статья принята: 9.10.2019. Статья опубликована: 26.12.2019.

Received: 9.09.2019. Accepted: 9.10.2019. Published: 26.12.2019.