



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ

А.В. Волков

ЗАО «Реабилитационные медицинские технологии», Москва

Обзор литературы посвящен экспериментальным моделям дегенеративно-дистрофических заболеваний межпозвонковых дисков. Представлены основные подходы в биомоделировании патологии межпозвонковых дисков. Проведен анализ зарубежной литературы, в которой рассмотрены современные подходы и методики верификации патоморфологических процессов в тканях межпозвонковых дисков, выявлены недостатки различных методик и определены пути их преодоления.

Ключевые слова: остеохондроз, биологические модели, межпозвонковый диск.

EXPERIMENTAL MODELS OF DEGENERATION DISC DISEASES

A.V. Volkov

The paper reviews the literature on experimental models of intervertebral disc degenerative-dystrophic diseases. Basic principles of biological modeling of disc pathology are presented. Literature analysis includes discussion of current approaches and methods for verification of pathomorphological processes in disc tissues, their shortcomings, and ways of improving.

Key Words: degenerative disease, biological model, intervertebral disc.

Hir. Pozvonoc. 2007;(4):41–46.

Изучение процессов, протекающих в межпозвонковых дисках при их дегенеративных изменениях, и разработка новых эффективных методов лечения невозможны без экспериментальных исследований на лабораторных животных. Однако следует учесть тот факт, что создать достоверную, оптимальную экспериментальную модель дегенеративных заболеваний межпозвонковых дисков и экстраполировать полученные результаты подобного исследования на человека не представляется возможным по понятным причинам. Несмотря на это, у млекопитающих имеется ряд стандартных тканевых и клеточных реакций на тот или иной раздражитель или воздействие, отличающихся лишь скоростью их протекания в зависимости от вида, возраста и прочих факторов.

Данные об экспериментальных моделях дегенеративных заболеваний межпозвонковых дисков на лабораторных животных в мировой лите-

ратуре можно объединить в четыре основных группы.

Первая группа – это исследования механического воздействия на межпозвонковый диск, например дестабилизации диска путем разрушения связочного аппарата, травматического повреждения пульпозного ядра острыми предметами (иглами) или его аспирация, а также моделирование осевой нагрузки на межпозвонковые диски (компрессии).

Дестабилизация диска достигается удалением фиксирующего связочного аппарата позвонков, тем самым моделируются патологическая подвижность и смещение позвонков относительно друг друга – спондилез. В результате смещения позвонков, вызванного их повышенной подвижностью, межпозвонковый диск повреждается, в нем развиваются дегенеративно-дистрофические процессы, выражающиеся в фиброзе, секвестрации пульпозного ядра, разрушении фиброзного кольца, что может приводить к механическим разрывам

и смещению суставных поверхностей относительно друг друга. Так, в исследовании на мышцах ICR, у которых моделировали спондилез путем резекции связочного аппарата шейного отдела позвоночника, Ariga et all. [2] выявили, что дегенеративно-дистрофические процессы возникали уже через два месяца после операции. С помощью TUNEL-теста, выявляющего клетки с фрагментированными хромосомами, определено, что через два месяца после воздействия в замыкательной пластинке и фиброзном кольце гибель клеток происходит более интенсивно, чем в последующие сроки наблюдения (3, 6, 12 мес.). Изменения в пульпозном ядре уловить не удалось, поскольку на этом сроке наблюдения имелись значительные изменения в пульпозном ядре в виде фиброза.

Miyamoto et all. [19] выполнили резекцию паравертебральных мышц, остистых отростков и связочного аппарата шейного отдела позвоночника у мышей. Наиболее выраженные

повреждения в их модели развивались спустя 6 мес., достигая максимума к 12 мес. Дегенеративно-дистрофические процессы в тканях межпозвонкового диска выражались в исчезновении пульпозного ядра, разволокнении фиброзного кольца, снижении его гидрофильности, появлении множества трещин и разрывов, сквозь которые пролабировали секвестрированные остатки пульпозного ядра, а также образовывались остеофиты. Автор считает, что таким образом можно моделировать шейный спондилез и изучать патофизиологические и биохимические аспекты этого заболевания.

Несмотря на то что модель способна вызвать дегенеративно-дистрофические изменения, данный тип повреждения недостаточно полно отражает основные патофизиологические процессы, приводящие к остеохондрозу, поскольку модель основана лишь на одном из образующих его факторов – травме связочного аппарата позвонков, при этом не учитывается ряд других факторов, например осевая нагрузка. Таким образом, данный тип повреждения может рассматриваться только как модель посттравматического спондилеза.

Механическое повреждение фиброзного кольца и пульпозного ядра острыми предметами (иголами, острием скальпеля) также могут вызвать процессы дегенерации в тканях межпозвонковых дисков. Masuda et al. [21] в своих исследованиях показали, что пункция фиброзного кольца кроликов острыми предметами приводит к гибели пульпозного ядра и заменой его фиброзной тканью через 6 недель после операции. Повреждение наносилось путем образованием дефекта фиброзного кольца скальпелем (около 3 см) или путем пункции пульпозного ядра иглой. Для прижизненного изучения степени дегенеративно-дистрофических процессов в оперированных дисках кроликам проводили МРТ в режиме T2, которая выявила прогрессивное снижение количества воды в тканях. Количество гликозаминогликанов исследователи определя-

ли морфологически, окрашиванием парафиновых срезов толщиной 6 мкм сафранином O. При гистологическом исследовании выявлено, что с течением времени нарастают признаки дегенерации межпозвонкового диска, выражающиеся в исчезновении пульпозного ядра, разволокнении фиброзного кольца, появлении очагов фиброза. Авторы выявили, что степень и скорость развития дегенеративно-дистрофических процессов выше в опыте с повреждением фиброзного кольца, чем в опыте с пункцией [21], возможно, вследствие того, что большая часть пульпозного ядра пролабировала в послеоперационную рану после повреждения, хотя авторы прямо не указывают на образование грыжеподобных выпячиваний в области повреждения. Это согласуется с работой Каара et al. [11], которые также отметили отсутствие пульпозного ядра и преобладание синтеза коллагенов I и III типов у 20 свиней, которым тоже формировали отверстия в фиброзном кольце. Отмеченные Lipson et al. [15] явления метаплазии и полиморфизма клеток фиброзного кольца через семь суток после хирургического повреждения фиброзного кольца могли быть как раз следствием экструзии пульпозного ядра. Кроме того, авторами отмечено, что подобное повреждение вызывает настолько стремительные изменения в тканях межпозвонковых дисков, что первые признаки можно выявить уже через два дня. В обсуждении авторы высказывают сомнения в достоверности подобной модели для изучения патофизиологических и биохимических изменений при дегенеративно-дистрофических заболеваниях межпозвонковых дисков.

Сходные результаты получили и Anderson et al. [1], которые выявили признаки дегенеративно-дистрофических процессов у кроликов: высокий уровень экспрессии генов металлопротеиназ 1, 9, 13 типов, коллагена первого типа и FAS-лиганда после нанесения перфоративного отверстия диаметром 3 мм, а также исчезновение пульпозного ядра с образованием

на его месте фиброзной ткани через семь дней. Сомнительно, что столь стремительные изменения могли произойти, если бы пульпозное ядро оставалось в пределах фиброзного кольца, что подтверждается в моделях с пункцией пульпозного ядра иглами, когда вероятность пролабирования пульпозного ядра сводится к минимуму в связи с малым отверстием в фиброзном кольце. Это согласуется с данными Kim et al. [13], которые в исследовании при повреждении фиброзного кольца иглами различных диаметров только через 8 недель после повреждения выявили рентгенологические признаки поражения межпозвонкового диска по данным МРТ T2. Уровень гликозаминогликанов, выделенных из измененных дисков, был ниже, чем у контрольных животных. Степень дегидратации определяли путем обезвоживания в вакууме с предварительным и последующим взвешиванием образцов. Сходные изменения были выявлены при механическом разрушении пульпозного ядра иглой.

Недостатком методов, основанных на повреждении анатомических структур, несмотря на их эффективность, является отсутствие возможности изучить патофизиологические процессы, протекающие в пульпозном ядре и внутренней части фиброзного кольца, из-за грубого вмешательства в ткани и в связи с этим неестественно быстрым развитием дегенеративно-дистрофических процессов в тканях межпозвонкового диска.

Другим, еще менее физиологичным методом повреждения, приводящим к развитию дегенеративных изменений тканей межпозвонковых дисков, является разрушение пульпозного ядра химическими реагентами, такими, как протеолитические ферменты или индукторы апоптоза. Для этого Kim et al. [13] использовали Camptothecin (Sigma Chemical, St. Louis, MO) – вещество, вызывающее апоптоз нотохордальных клеток, в результате через 8 недель после введения вещества не были выявлены все основные признаки дегенеративных

изменений, а количество гликозаминогликанов оставалось на уровне контроля. Несмотря на то что данные, подтверждающие апоптоз нотохордальных клеток, в статье не представлены [13], использование ферментов, например хондроэтинкиназы АВС, вызывает ферментацию внеклеточного матрикса с разрушением не только пульпозного кольца, но и разволокнением фиброзного кольца [13, 16]. Norcross et al. [22] показали, что введение крысам в пульпозное ядро хвостового отдела позвоночника 0,25 ЕД хондроэтинкиназы вызывает его фиброз уже через 14 дней, что проявилось, по данным обзорной рентгенографии, в снижении высоты диска. Многочисленные работы по моделированию дегенеративно-дистрофических заболеваний с помощью хондроэтинкиназы АВС показывают, что введение в область пульпозного ядра дозы не менее 25 ЕД/мл приводит к расщеплению внеклеточного матрикса пульпозного ядра и повреждению фиброзного кольца. Yamada et al. [30] также указывают на достаточно быстрое развитие рентгенологических признаков дегенеративно-дистрофических изменений в тканях, выявляемых при МРТ в режиме T2, и на снижение высоты межпозвонковых дисков уже через один месяц после введения хондроэтинкиназы АВС 12,5 ЕД. В свою очередь, Takahashi et al. [28] использовали хондроэтинкиназу для лечения грыж межпозвонкового диска у собак. Они указывали на регрессию грыжевого выпячивания после однократного введения такой же дозы 12,5 ЕД 59 собакам и предположили, что подобная методика может быть применена у человека для безоперационного лечения грыж межпозвонковых дисков. Терапевтический эффект при таком способе лечения основывается на лизисе секвестров пульпозного ядра и регрессии неврологической симптоматики в отсутствие компрессии корешка. Bradford et al. [4] также упоминают, что после воздействия протеолитическим ферментом хемопапаином появляются признаки не только

дегенеративно-дистрофических процессов, проявляющихся в исчезновении пульпозного ядра, но и выраженной стимуляции регенерации в результате этого воздействия. Регенеративные процессы выражаются в пролиферации и синтезе внеклеточного матрикса клетками фиброзного кольца и замещении пульпозного ядра волокнистой хрящевой тканью. Sugimura et al. [27] в доклиническом сравнительном исследовании терапевтического воздействия хондроэтинкиназы АВС и хемопапаина на приматах пришли к выводу, что повреждающее действие выражено больше у хемопапаина, но скорость и качество регенеративных процессов в отдаленных сроках выше у хондроэтинкиназы. Авторы заключают, что хондроэтинкиназа вполне может быть использована для лечения грыж межпозвонковых дисков у человека.

Использование химических агентов для моделирования дегенеративно-дистрофических заболеваний межпозвонковых дисков в последнее время встречается, поскольку анализ данных, полученных от разных исследователей, показывает, что при таком подходе невозможно проследить патофизиологические этапы деструкции тканей диска. Кроме того, скорость развития этих процессов наводит на мысль о выраженном повреждающем действии протеолитических ферментов.

Наиболее оптимальные способы воздействия могли быть, скорее всего, основаны на применении механической компрессии, поскольку у человека в связи с прямохождением образуются физиологические изгибы, которые в вертикальном положении тела формируют ассиметричную компрессию межпозвонкового диска.

На этом принципе основана третья группа экспериментальных работ – моделирование компрессии межпозвонкового диска, по физическим и биомеханическим характеристикам сходной с таковой у человека [6, 16, 17, 26].

Экспериментальные модели, имитирующие давление вышележащего

отдела позвоночника на межпозвонковый диск, используют несколько способов имитации прямохождения, одним из которых является использование принципа бипедализма (двуногости). Лабораторных животных содержат в условиях, при которых те вынуждены длительное время проводить на задних конечностях. Одними из первых эта модель была изучена Cassidy et al. [5] и выполнена на крысах Вистар с предварительно ампутированными хвостами и передними лапами в период новорожденности. После двух месяцев пребывания в вертикальном положении у всех крыс (21 особь) в поясничном отделе позвоночника были выявлены признаки дегенеративно-дистрофических процессов в тканях межпозвонковых дисков, причем у пяти с образованием межпозвонковых грыж с пролабированием в позвоночный канал и сдавливанием прилежащих нервных структур. Чтобы избежать удаления конечностей, Bailey et al. [3] попытались использовать принудительные методы удержания крыс в вертикальном положении, применяя высокие кормушки и поилки, однако достоверных различий в поведении крыс подопытной и контрольной групп выявить не удалось, поскольку время пребывания в вертикальном положении было практически одинаковым. Небольшое распространение моделирования бипедализма, по всей вероятности, можно объяснить тем, что оно связано с достаточно жестоким обращением с животными, несмотря на то что именно подобная модель приводит к дегенеративно-дистрофическим поражениям межпозвонковых дисков наподобие тех, которые наблюдаются у человека.

Симулировать процесс прямохождения возможно с использованием конструкций, позволяющих обеспечить давление на межпозвонковый диск. Так, Kroeber et al. [14] использовали оснащенные винтом для регулирования степени нагрузки внешние металлические фиксаторы, которые крепились к вышележащим позвонкам. Конструкция фиксирова-

лась к поясничным позвонкам. Нагрузка доводилась постепенно до 2,5 МПа нагрузки, эквивалентной 5-кратной массе тела. Рентгенологическое исследование выявило, что снижение высоты диска проходило прогрессивно на протяжении всего срока эксперимента. Животных выводили из эксперимента через 1, 14, 28 дней. При гистологическом исследовании выявлено, что к 28-му дню происходили уменьшение пульпозного ядра, его фрагментация или полное исчезновение (n-1), разволокнение фиброзного кольца, фиброз как в области пульпозного ядра, так и в области замыкательных пластинок. TUNEL-тест выявил значительное присутствие клеток, находящихся на поздних стадиях апоптоза [14]. Использование столь высокой нагрузки привело к быстрому формированию дегенеративно-дистрофических изменений в межпозвонковом диске. Так, по мнению Phillips et al. [24], компрессия в более щадящем режиме способна вызвать дистрофические и дегенеративные процессы в диске, но только не ранее, чем через 90 дней. Для неинвазивной детекции процессов дегенерации в межпозвонковых дисках Phillips et al. использовали МРТ в режиме T2. Начиная с трех месяцев компрессии при помощи данного метода было выявлено, что происходит прогрессивное снижение количества воды в пульпозном ядре, которое достигало максимума к девяти месяцам. Кроме того, параллельно были обнаружены рентгенологические признаки образования остеофитов и прогрессирующего снижения высоты дисков. При гистологическом исследовании препаратов были выявлены структурные изменения в фиброзном кольце, проявляющиеся в хаотичном расположении волокон в фиброзном кольце и образованием глубоких трещин в нем. Биохимический анализ количества гликозаминогликанов, выделенных из межпозвонковых дисков после дезагрегации их тканей, показал общее снижение их количества. Формирование межпозвонковых грыж выявлено не было [24]. Бо-

лее доступный с технической точки зрения способ формирования симметричной компрессии был предложен Iatridis et al. [10]. В качестве объекта исследования они выбрали межпозвонковые диски хвостового отдела позвоночника крысы Sprague-Dawley в возрасте 4–5 мес. На уровне C₈–C₉ установили систему по типу аппарата Илизарова, которая позволяла производить регулируемую компрессию на межпозвонковый диск. Исследуя полученные данные, выявили, что через 56 дней циклической симметричной компрессии происходит снижение высоты межпозвонкового диска, выраженная дегидратация его тканей, определенная путем лиофилизации, и снижение гликозаминогликанов в тканях, выявленных колориметрическим способом с диметиленовым синим. Степень фиброза тканей выявляли путем определения количества гидроксипролина в лизате тканей [10]. Результаты этого исследования показали возможность использования компрессионного воздействия на хвостовом отделе позвоночника малых лабораторных животных. В последующем MacLean et al. [18], используя ту же модель, определили, что начальные изменения выявляются уже в первые часы после воздействия. В их эксперименте крысам Вистар в возрасте 12 мес., что соответствовало массе 450 г, после наложения аппарата Илизарова на уровне C₈–C₉ осуществляли компрессию в течение 12, 24, 36 и 72 ч. В результате с помощью методов полимеразной цепной реакции в режиме реального времени было выявлено, что первые пусковые механизмы дегенеративно-дистрофических изменений в тканях межпозвонковых дисков наступают уже с первых часов воздействия и выражаются в снижении синтеза мРНК-анаболических генов (aggrecan, коллаген 1, и коллаген 2) и повышении синтеза катаболических генов (stromelysin-1 MMP3, коллагеназа 3 MMP13, и aggrecanase-1 ADAMTs-4). В работе показано, что нотохордальные клетки активно синтезируют агреканизин [18]. Поскольку человек на-

ходится в вертикальном состоянии не постоянно, Ching et al. [7] предложили использовать периодическую компрессию. В исследовании на крысах Sprague-Dawley массой 430 г накладывали аппарат Илизарова на хвостовой отдел позвоночника на уровне C₈–C₉ и осуществляли периодическую (по несколько часов в день) компрессию с усилием от 440 до 960 кПа. К 17 дню исследования происходило снижение содержания гликозаминогликанов (окраска сафранин – световой зеленый) и изменение качества волокнистых структур в диске (окраска сириусом красным), выразившееся в увеличении содержания проколлагенов [7].

Полученные результаты применения компрессионной модели с использованием внешних фиксаторов (спиц) аппарата Илизарова показали, что подобное повреждение способно вызвать дегенеративно-дистрофические процессы в межпозвонковом диске, однако наличие инородных тел в непосредственной близости от объекта исследования может негативно сказаться на результатах. Кроме того, существует потенциальный риск инфицирования раневых каналов и кости (спицевый остеомиелит), особенно на дальних сроках, чем можно объяснить отсутствие результатов длительных сроков наблюдения в предложенной модели.

Оригинальный способ формирования асимметричной, статичной, компрессионной модели дегенеративных заболеваний межпозвонкового диска был предложен Pazzaglia et al. [23]. Способ заключается в физиологическом сгибании хвостового отдела позвоночника крысы и фиксации его в неподвижном состоянии. Для обеспечения такой фиксации исследователи применяли металлическую проволоку. В исследовании были использованы 24 молодые (в возрасте 3 мес.) и 24 старые (12 мес.) крысы. Животные были выведены из эксперимента спустя 30 и 90 дней после операции. При гистологическом исследовании выявлено, что произошла децентрация пульпозного ядра, уменьшение

его в размере, пролабирование секвестрированных участков пульпозного ядра за пределы фиброзного кольца, разрастание рыхлой волокнистой соединительной ткани в области максимальной компрессии, но вне фиброзного кольца, повреждение зон роста, увеличение в объеме костных балок в месте компрессии. При сравнении результатов, полученных от молодых и старых животных, достоверной разницы в степени повреждения выявить не удалось. К сожалению, в данной работе не были использованы методы изучения патоморфологических и биохимических изменений в диске. К недостатку метода можно также отнести ненадежность фиксации хвостового отдела позвоночника проволокой [23].

Стоит упомянуть о спонтанном возникновении дегенеративно-дистрофических заболеваний межпозвонковых дисков у некоторых животных.

Песчаная крыса, или песчанка (*Psammomys obesus*), – животное, населяющее пустынные и полупустынные районы планеты, ведет, как и большинство грызунов, норный образ жизни. Песчанок также разводят в декоративных целях. При ветеринарных осмотрах было выявлено, что у животных в зрелом возрасте (18 мес.) возникает радикулярный синдром, а у более чем половины животных обнаруживаются гистологические признаки дегенеративно-дистрофических изменений в межпозвонковых дисках. При рентгенологическом исследовании обнаружено, что у песчанок спонтанно возникает спондилез в области поясничного отдела позвоночника, что послужило началом исследования данного животного как модели заболеваний позвоночника [8, 9, 20, 25, 29, 31, 32]. Однако до настоящего времени нет достаточного количества данных, по-

зволяющих использовать песчанок в экспериментальных моделях.

Таким образом, в изученной нами литературе мы не нашли отработанной модели, проверенной по всем необходимым параметрам: рентгенологическое исследование, включающее в себя МРТ в режиме T2; комплексное гистоморфологическое исследование, в том числе иммуногистохимическое исследование ключевых процессов дегенерации и регенерации хрящевой ткани межпозвонковых дисков модели дегенеративно-дистрофических заболеваний межпозвонковых дисков. Практически неизученными остаются вопросы, связанные с регенерацией межпозвонкового диска после устранения повреждающего фактора. Абсолютно отсутствуют сведения о регенерации и клеточных реакциях после устранения повреждающего фактора. Все это требует дополнительного изучения.

Литература

1. **Anderson D.G., Izzo M.W., Hall D.J., et al.** Comparative gene expression profiling of normal and degenerative discs: analysis of a rabbit annular laceration model // *Spine*. 2002. Vol. 27. P. 1291–1296.
2. **Ariga K., Miyamoto S., Nakase T., et al.** The relationship between apoptosis of endplate chondrocytes and aging and degeneration of the intervertebral disc // *Spine*. 2001. Vol. 26. P. 2414–2420.
3. **Bailey A.S., Adler F., Min Lai S., et al.** A comparison between bipedal and quadrupedal rats: do bipedal rats actually assume an upright posture? // *Spine*. 2001. Vol. 26. P. E308–E313.
4. **Bradford D.S., Cooper K.M., Oegema T.R.Jr.** Chymopapain, chemonucleolysis and nucleus pulposus regeneration // *J. Bone Joint Surg. Am.* 1983. Vol. 65. P. 1220–1231.
5. **Cassidy J.D., Yong-Hing K., Kirkaldy-Willis W.H., et al.** A study of the effects of bipedism and upright posture on the lumbosacral spine and paravertebral muscles of the Wistar rat // *Spine*. 1988. Vol. 13. P. 301–308.
6. **Ching C.T., Chow D.H., Yao F.Y., et al.** Changes in nuclear composition following cyclic compression of the intervertebral disc in an in vivo rat-tail model // *Med. Eng. Phys.* 2004. Vol. 26. P. 587–594.
7. **Ching C.T., Chow D.H., Yao F.Y., et al.** The effect of cyclic compression on the mechanical properties of the inter-vertebral disc: an in vivo study in a rat tail model // *Clin. Biomech. (Bristol, Avon)*. 2003. Vol. 18. P. 182–189.
8. **Gruber H.E., Ashraf N., Kilburn J., et al.** Vertebral endplate architecture and vascularization: application of micro-computerized tomography, a vascular tracer, and immunocytochemistry in analyses of disc degeneration in the aging sand rat // *Spine*. 2005. Vol. 30. P. 2593–2600.
9. **Gruber H.E., Gordon B., Williams C., et al.** Bone mineral density of lumbar vertebral end plates in the aging male sand rat spine // *Spine*. 2003. Vol. 28. P. 1766–1772.
10. **Iatridis J.C., Mente P.L., Stokes L.A., et al.** Compression-induced changes in intervertebral disc properties in a rat tail model // *Spine*. 1999. Vol. 24. P. 996–1002.
11. **Каара Е., Holm S., Han X., et al.** Collagens in the injured porcine intervertebral disc // *J. Orthop. Res.* 1994. Vol. 12. P. 93–102.
12. **Kim J.S., et al.** Successful in vivo gene transfer to intervertebral discs in a slowly progressive and reproducible animal model of disc degeneration // 50th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, San Francisco, 2004.
13. **Kim K.S., Yoon S.T., Li J., et al.** Disc degeneration in the rabbit: a biochemical and radiological comparison between four disc injury models // *Spine*. 2005. Vol. 30. P. 33–37.
14. **Kroeber M.W., Unglaub F., Wang H., et al.** New in vivo animal model to create intervertebral disc degeneration and to investigate the effects of therapeutic strategies to stimulate disc regeneration // *Spine*. 2002. Vol. 27. P. 2684–2690.
15. **Lipson S.J., Muir H.** Proteoglycans in experimental intervertebral disc degeneration // *Spine*. 1981. Vol. 6. P. 194–210.
16. **Lotz J.C.** Animal models of intervertebral disc degeneration: lessons learned // *Spine*. 2004. Vol. 29. P. 2742–2750.
17. **Lotz J.C., Colliou O.K., Chin J.R., et al.** Compression-induced degeneration of the intervertebral disc: an in vivo mouse model and finite-element study // *Spine*. 1998. Vol. 23. P. 2493–2506.
18. **MacLean J.J., Lee C.R., Grad S., et al.** Effects of immobilization and dynamic compression on intervertebral disc cell gene expression in vivo // *Spine*. 2003. Vol. 28. P. 973–981.
19. **Miyamoto S., Yonenobu K., Ono K.** Experimental cervical spondylosis in the mouse // *Spine*. 1991. Vol. 16. P. S495–S500.

20. **Moskowitz R.W., Ziv I, Denko C.W., et al.** Spondylosis in sand rats: a model of intervertebral disc degeneration and hyperostosis // J. Orthop. Res. 1990. Vol. 8. P. 401–411.
21. **Masuda K, Aota Y, Muehleman C, et al.** 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 // Spine. 2005. Vol. 30. P. 5–14.
22. **Norcross J.P., Lester G.E., Weinhold P., et al.** An in vivo model of degenerative disc disease // J. Orthop. Res. 2003. Vol. 21. P. 183–188.
23. **Pazzaglia U.E., Andrini L., Di Nucci A.** The effects of mechanical forces on bones and joints. Experimental study on the rat tail // J. Bone Joint Surg. Br. 1997. Vol. 79. P. 1024–1030.
24. **Phillips F.M., Reuben J., Wetzel F.T.** Intervertebral disc degeneration adjacent to a lumbar fusion: an experimental rabbit model // J. Bone Joint Surg. Br. 2002. Vol. 84. P. 289–294.
25. **Silberberg R.** Histologic and morphometric observations on vertebral bone of aging sand rats // Spine. 1988. Vol. 13. P. 202–208.
26. **Stokes I.A., Iatridis J.C.** Mechanical conditions that accelerate intervertebral disc degeneration: overload versus immobilization // Spine. 2004. Vol. 29. P. 2724–2732.
27. **Sugimura T., Kato F., Mimatsu K., et al.** Experimental chemonucleolysis with chondroitinase ABC in monkeys // Spine. 1996. Vol. 21. P. 161–165.
28. **Takahashi T., Kurihara H., Nakajima S., et al.** Chemonucleolytic effects of chondroitinase ABC on normal rabbit intervertebral discs. Course of action up to 10 days postinjection and minimum effective dose // Spine. 1996. Vol. 21. P. 2405–2411.
29. **Wilson C., Brown D., Najarian K., et al.** Computer aided vertebral visualization and analysis: a methodology using the sand rat, a small animal model of disc degeneration // BMC Musculoskelet Disord. 2003. N 4. P. 4.
30. **Yamada K., Tanabe S., Ueno H., et al.** Investigation of the short-term effect of chemonucleolysis with chondroitinase ABC // J. Vet. Med. Sci. 2001. Vol. 63. P. 521–525.
31. **Ziran B.H., Pineda S., Pokharna H., et al.** Biomechanical, radiologic, and histopathologic correlations in the pathogenesis of experimental intervertebral disc disease // Spine. 1994. Vol. 19. P. 2159–2163.
32. **Ziv I., Moskowitz R.W., Kraise I., et al.** Physicochemical properties of the aging and diabetic sand rat intervertebral disc // J. Orthop. Res. 1992. Vol. 10. P. 205–210.

Адрес для переписки:

Волков Алексей Вадимович
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 2, ЗАО «РеМетэкс»,
info@iscct.ru

Статья поступила в редакцию 14.05.2007