



# СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕФОРМАЦИИ ПОЗВОНОЧНИКА ПРИ НЕЙРОФИБРОМАТОЗЕ NF-1

*А.М. Зайдман, М.В. Михайловский, Т.Н. Садовая  
Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии*

**Цель исследования.** Изучение патогенетических механизмов формирования деформации позвоночника при нейрофиброматозе.

**Материал и методы.** Исследованы структурные компоненты позвоночника, полученные в ходе коррекции деформации от 10 детей с III–IV степенью сколиоза на почве нейрофиброматоза. Ткани подвергнуты традиционным гистохимическим, ультраструктурным методам исследования. Уровень экспрессии генов агрекана и люмникана изучен методом ПЦР-реакций.

**Результаты.** Этиологическим фактором формирования деформации позвоночника при нейрофиброматозе является мутация в клетках ганглиозной пластинки гена NF-1. Миграция клеток, несущих мутантный ген в одну из зон склеротома, приводит к активации онкогена и интенсивной пролиферации хондро-, остео- и фибробластов в пластинке роста, межпозвонковом диске и теле позвонка. В связи с тем, что мутация затрагивает самые ранние стадии эмбриогенеза, становление дефинитивных структурных компонентов позвоночника в патологически измененных зонах нарушается.

**Заключение.** Продолженный процесс деформации позвоночника после оперативного вмешательства объясняется пролиферацией хондро- и фибробластов в теле позвонка и межпозвонковом диске и нарушением экспрессии гена люмникана.

**Ключевые слова:** нейрофиброматоз, пластинка роста, склеротом, деформация позвоночника, экспрессия гена.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PECULIARITIES OF SPINE DEFORMITY DEVELOPMENT IN NEUROFIBROMATOSIS NF-1

*A.M. Zaidman, M.V. Mikhailovsky, T.N. Sadovaya*

**Objective.** To study pathogenetic mechanisms of the development of spinal deformity in neurofibromatosis.

**Material and Methods.** Structural components of the spine were presented as specimens obtained after surgical correction of spinal deformity performed in 10 children with III–IV grade scoliosis associated with neurofibromatosis. Tissues were investigated by conventional histochemical and ultrastructural methods. The levels of aggrecan and lumnican gene expression were studied using PCR method.

**Results.** Etiologic factor of the development of spinal deformity in neurofibromatosis is a mutation of the NF-1 gene in cells of ganglionic lamella. Migration of cells carrying mutant gene into one of the sclerotome zones results in oncogene activation and intensive proliferation of chondro-, osteo-, and fibroblasts in the growth plate, intervertebral disc, and vertebral body. Since the mutation involves the earliest stages of embryogenesis, the formation of definitive structural components in pathologically altered zones is disturbed.

**Conclusion.** Progressive development of the spinal deformity after surgical intervention is accounted both for proliferation of chondro- and fibroblasts in the vertebral body and intervertebral disc and for disturbance of the lumnican gene expression.

**Key Words:** neurofibromatosis, growth plate, sclerotome, spinal deformity, gene expression.

Hir. Pozvonoc. 2008;(3):73–80.

Нейрофиброматоз I типа — тяжелое системное наследственное заболевание с преимущественным поражением кожи, нервной, мышечной и костной систем. Наследуется по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью генотипов и вариабельной

экспрессивностью [15]. Этиологическим фактором заболевания является мутация гена NF-1, локализуемого в 17q-хромосоме [15, 19].

Мутация гена NF-1 вызывает повышенную активность онкобелков Ras, что приводит к пролиферации

клеток и формированию опухолей. Из костных повреждений на почве нейрофиброза наиболее часто (от 2–69%) встречаются деформации позвоночника — кифозы и сколиозы с грудной локализацией [4–8, 10, 11, 15, 17, 18].

Механизм деформации позвоночника остается неизвестным. По мнению А. J. Tsiriliou et al. [20], деформация позвоночника возникает вследствие давления опухоли (нейрофибромой) на тела позвонков [8–10].

Не исключаются и первичная дисплазия мезодермы, остеомалиция и эндокринный дисбаланс [14, 16]. Но ни одна из теорий не имеет достоверных доказательств. Особенно труднообъяснимой является идиопатическая форма нейрофиброматоза, которая по клиническому течению и рентгенологическим данным неотличима от идиопатического сколиоза (ИС) и диагностируется на основании сопутствующих симптомов [10, 12, 13, 16].

В настоящее время в литературе отсутствуют данные, касающиеся морфологических изменений в структурных компонентах позвоночника при нейрофиброматозе. В связи с этим предпринято исследование с целью изучения патогенетических механизмов формирования деформации позвоночника при нейрофиброматозе.

## Материал и методы

В исследовании использованы пластинки роста (ПР), межпозвоночные диски, тела позвонков, полученные в клинике детской вертебрологии Новосибирского НИИТО от 10 больных в возрасте 10–14 лет с III–IV степенью сколиоза на почве нейрофиброматоза. В качестве контроля использованы структурные компоненты позвоночника детей 12–14 лет, полученные на кафедре судебной медицины.

Ткани фиксировались в 10% растворе формалина, костная ткань подвергалась декальцинации в холодном трилоне «Б». После депарафинирования срезы окрашивались гистологическими (гематоксилин-эозином по Ван-Гизону и Маллори) и гистохимическими методами (толуидиновым синим при разных значениях pH, альциановой синью, Хейл-реакцией, Шик-реакцией, реакцией Грина).

Для проведения ультраструктурных исследований материал фиксировался в 4% растворе параформа, дофик-

сировался в 1% растворе OsO<sub>4</sub>, обезвоживался в спиртах возрастающей концентрации, заключался в эпон-аралдит. На ультратоме готовились ультратонкие срезы, контрастировались уранилацетатом и просматривались под электронным микроскопом.

Материалом для исследования уровня экспрессии генов-кандидатов служили клетки, выделенные из ПР тел позвонков больных ИС (операционный материал). В качестве контроля использовались хондробласты, выделенные из ПР тел позвонков детей в возрасте 12–14 лет. Гиалиновый хрящ отмывали в растворе Хенкса с канамицином 1 г/л в течение 15 мин, измельчали в чашке Петри с минимальным объемом среды RPMI до размеров 1–2 мм<sup>2</sup>, затем помещали в раствор 1,5% коллагеназы в силиконизированной посуде для инкубирования на шейкере при температуре 37 °С в течение 5–8 ч. Суспензию пропускали через нейлоновый фильтр и центрифугировали 10 мин при 1500 об./мин.

Для полимеразной цепной реакции (ПЦР) использовались праймеры, подобранные для гена агрекана человека (NM013227, GI: 6995993), люмникана (NM 002345, GI: 21359858).

Выделение и-РНК из хондроцитов больных ИС и нормальных хондроцитов осуществлялось китом TRIZOL.

Для очистки РНК от ДНК добавляли к 40 мкл выделенного РНК-раствора 1 ед. активности ДНК-азы и соответствующий буфер, довели до объема 100 мкл. Инкубировали при 37 °С в течение 30 мин. Добавляли 100 мкл фенола, перемешивали. Добавляли 40 мкл хлороформа, центрифугировали 5 мин при 7,5 тыс. оборотов. Переносили водную фазу в чистую пробирку, добавляли 100 мкл изопропанола. Инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре, центрифугировали при 12 тыс. оборотов в течение 10 мин. Образовавшийся осадок промывали 200 мкл 75% этилового спирта и центрифугировали при 7,5 тыс. оборотов в течение 5 мин. Высушивали осадок, растворяли в 40 мкл воды и инкубировали при 55 °С в течение 10 мин.

Для проведения обратной транскрипции к 2 мкг выделенной РНК добавляли 10 пмоль праймеров (OligodT или случайные гексануклеотидные праймеры), инкубировали 5 мин при 70 °С, охлаждали на льду в течение 1 мин, встряхивали. Далее добавляли в строгой последовательности 5 мкл буфера для обратной транскрипции, 0,5 ммоль каждого дезоксинуклеозидтрифосфата, 200 ед. активности обратной транскриптазы



Рис. 1

Пластинка роста тела позвонка; граница между выпуклой и вогнутой сторонами кривизны; окраска гематоксилин-эозином; 10 x 20

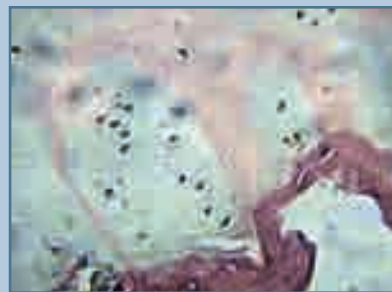


Рис. 2

Пластинка роста тела позвонка на высоте деформации; граница между вогнутой и выпуклой сторонами деформации; окраска по Ван-Гизону; 10 x 40

М-MTLV, доводили водой до 25 мкл. Инкубировали 1 ч при 37 °С.

Аmplификацию фрагментов генов люмикана, агрекана, GAPDH проводили методом мультиплексной ПЦР на амплификаторе «Терцик». В качестве контрольного гена использовался ген GAPDH. Объем реакционной смеси составлял 20 мкл, с добавлением примерно 200 нг кДНК, 2 мкл 10-кратного ПЦР-буфера (10 mM Tris-HCl, 1,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 50 mM KCl, pH 8,3), 20 пмоль каждого праймера, 0,2 ммоль каждого дезоксинуклеозидтрифосфата и 1 ед. активности Taq-ДНК-полимеразы. Реакционную смесь покрывали равным объемом минерального масла. ПЦР проводили при следующих условиях: начальная денатурация 5 мин при 95 °С, отжиг праймеров 30 с при 55 °С, элонгация 60 с при 72 °С, 10 мин при 72 °С.

Анализ продуктов ПЦР проводили методом горизонтального гелеэлектрофореза в 0,9% агарозном геле в буфере TAE (0,04 M Tris-HCl, 0,05 M EDTA pH 8,0) с содержанием 1 мкг/мл бромистого этидия. Проводили электрофорез в течение 20 мин. Напряженность электрического поля 6–8 В/см. Для нанесения на гель раствор ДНК смешивали с 50% глицерином, содержащим 0,1% бромфеноловый синий, 0,1% ксиленцианол в соотношении

1:10. Сканирование геля проводили в ультрафиолетовом свете с помощью видеосистемы. В качестве стандарта молекулярной массы использовали ДНК плазмиды pBlueScript/SK, обработанную эндонуклеазой рестрикции MspI, маркерную ДНК 100 bp и 1 kb.

### Результаты

На высоте деформации в ПР тел позвонков прослеживается четкая граница между выпуклой и вогнутой сторонами деформации. Матрикс представлен бесклеточной зоной неоднородной структуры и окраски (рис. 1, 2). На границе с телом позвонка (субхондральная зона) между медиальной и латеральной частью ПР имеется воронкообразное выпячивание (инвагинация), ограниченное тонкой костной пластинкой (рис. 3). На выпуклой стороне кривизны выше и ниже деформации строение ПР соответствует возрастной норме. На фоне гомогенного альциан-позитивного матрикса располагаются хондробласты с четким зональным дифференцированием. Поверхностный слой состоит из одиночных низкодифференцированных хондробластов с центрально или эксцентрично расположенным ядром и базофильной цитоплазмой. Зона пролиферации

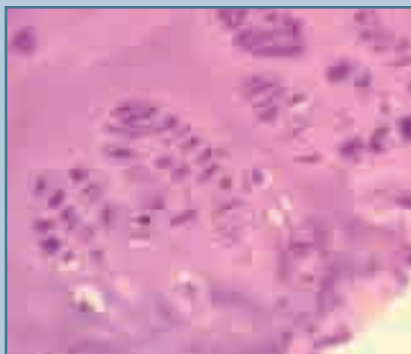
представлена среднедифференцированными хондробластами, в цитоплазме которых выявляются мелкие гранулы гликогена и хондроэтинсульфата А и С (рис. 4). Матрикс вокруг клеток умеренно ШИК-позитивен, но с интенсивной метахромазией и Хейл-реакцией (рис. 5). Колонковый слой — это дифференцированные хондроциты с выраженной хондронной структурой и соответствующей топохимической характеристикой. Хондроэтинсульфаты локализуются вокруг лакун. В межтерриториальном матриксе в области хондрогематического барьера выявляются как хондроэтинсульфаты А и С, так и кератансульфат. Гипертрофические хондроциты располагаются на границе с субхондральной костной тканью. Сосудистая инвазия практически не выражена, что, надо полагать, связано с соответствующей фазой процесса роста. Тонкие костные балки тел позвонков атрофичны, линии склеивания выражены не отчетливо. Регулярное расположение остецитов нарушено, остеобластическая реакция и остеоид вокруг костных балок отсутствуют. Цитоплазма остеобластов Хейл-негативна, но выявляется следовая реакция с альциановой синью (рис. 6).

В некоторых препаратах (IV степень сколиоза) на высоте деформации



**Рис. 3**

Пролиферация низкодифференцированных хондробластов в пластинке роста тела позвонка на вогнутой стороне кривизны; окраска гематоксилин-эозином; 10 x 20



**Рис. 4**

Гранулы гликогена в цитоплазме клеток пластинки роста на выпуклой стороне кривизны; ШИК-реакция; 10 x 40



**Рис. 5**

Высокополимерные хондроэтинсульфаты в цитоплазме хондробластов и матриксе на выпуклой стороне кривизны; Хейл-реакция; 10 x 20

костные балки резко истончены, атрофичны (рис. 7).

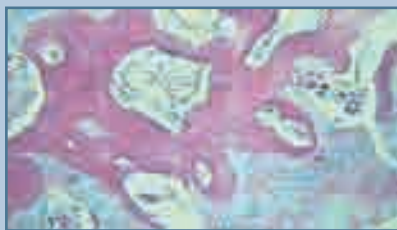
В фиброзном кольце коллагеновые волокна формируют плотно упакованные пучки, между которыми определяются тонкие прослойки рыхлой соединительной ткани с бледной альциан-позитивной окраской. Пульпозное ядро в некоторых препаратах представлено пролифератами фибро- и хондробластов, внедряющимися в межпозвоночный диск с вогнутой стороны кривизны (рис. 8а). Эти пролифераты в ряде препаратов формируют округлые обособленные опухолевидные образования, состоящие из малодифференцированных хондробластов и гомогенного хрящево-

го матрикса (рис. 8б) или фибробластов, оруженных фиброзной тканью. На высоте деформации, на вогнутой стороне кривизны, ПР тела позвонка имеет гетерогенное строение. В ряде препаратов на фоне гомогенного хондромукоида и редких хондробластов располагаются зоны пролиферации низкодифференцированных хондробластов эмбрионального типа с крупным ядром и узким ободком цитоплазмы (рис. 9). Иногда эти клетки располагаются радиально, иногда хаотично. В центре клеточных скоплений наблюдаются кистозные полости и очаги некроза (рис. 10). В других препаратах наряду с подобными структурами в ПР наблюдаются про-

лифераты хондро- и фибробластов, тесно прилегающие к примитивной костной ткани (рис. 11).

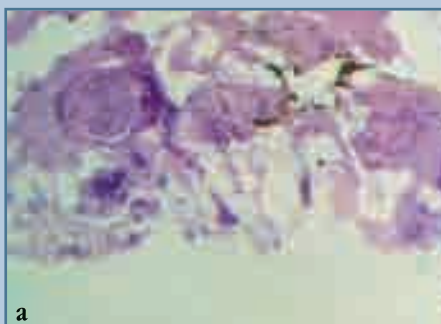
В других участках подобные пролифераты отсутствуют. На фоне дистрофически измененного матрикса и единичных хондробластов с эозинофильной цитоплазмой и пикнотичным ядром наблюдается волнообразное, в виде извилистой линии, внедрение пролиферирующего хряща в тело позвонка. Проллифераты ограничены тонкими костными балками. Подобная структура определяет фестончатость тел позвонков, выявляемую рентгенологически.

В ряде препаратов в матриксе на фоне пролиферации хондроблас-



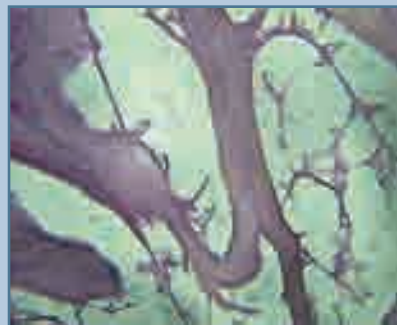
**Рис. 6**

Костные балки примитивного строения; процесс остеогенеза не выражен; окраска гематоксилин-эозином; 10 x 20



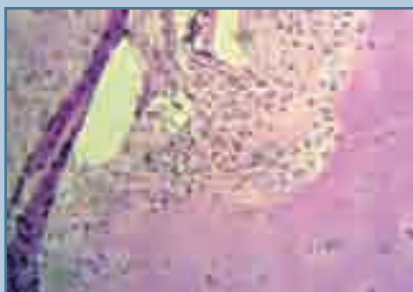
**Рис. 8**

Проллиферация хондробластов в пульпозном ядре, Шик-реакция, 10 x 10 (а) и хондро-, фибробластов в рыхловолокнистой части диска, окраска гематоксилин-эозином, 10 x 10 (б)



**Рис. 7**

Выраженная атрофия костной ткани на выпуклой стороне кривизны (IV степень деформации); окраска гематоксилин-эозином; 10 x 20



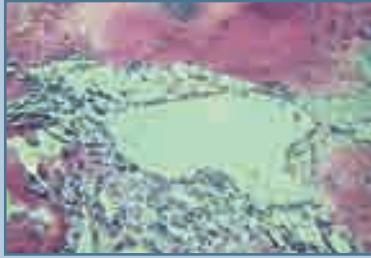
**Рис. 9**

Проллиферация низкодифференцированных хондробластов в пластинке роста на вогнутой стороне кривизны; Шик-реакция; 10 x 10

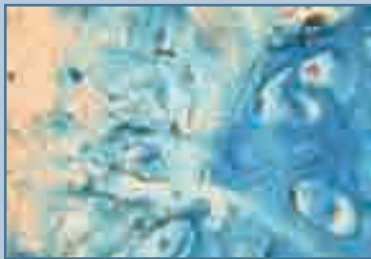


**Рис. 10**

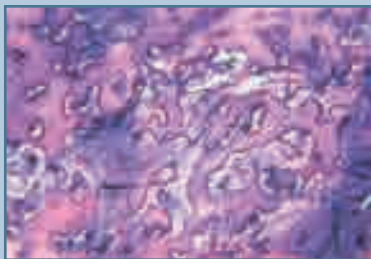
Очаги некроза и апоптоза в центре пролифератов пластинки роста (вогнутая сторона кривизны); Шик-реакция; 10 x 20

**Рис. 11**

Кистозные полости; пролиферация хондробластов в пластинке роста на вогнутой стороне кривизны; фестончатость тела позвонка; окраска гематоксилин-эозином; 10 x 20

**Рис. 12**

Хондроитинсульфаты в цитоплазме хондробластов и матриксе пластинки роста тела позвонка; окраска альциановым синим; 10 x 100

**Рис. 13**

Беспорядочное расположение костных балок на стадии минерализации (вогнутая сторона кривизны); окраска гематоксилин-эозином; 10 x 10

тов наблюдаются кистозные полости разных размеров, в других — фрагментированные, округлые участки хрящевой ткани с альцианофильной реакцией с выраженной дистрофией как матрикса, так и клеток (рис. 12).

В зонах пролиферирующих хондробластов и в матриксе обнаруживается интенсивная альциан-позитивная реакция. Ферментный контроль с гиалуронидазой позволил идентифицировать гиалуроновую кислоту и хондроитинсульфат С. В зонах дистрофии выявляются демаскированные коллагеновые волокна.

Граница тела позвонка и ПР представлена пролифератами примитивных клеток, внедряющихся вглубь тела позвонка, ограниченных беспорядочным нагромождением балок в фазе минерализации (рис. 13). В лакунах Гаупшипта выявляются остеокласты в умеренных количествах. В теле позвонка бесклеточные костные балки истончены. Остеобластическая реакция отсутствует. Между костными балками располагаются кистозные полости и жировой костный мозг, среди которого встречаются редкие поля скопления клеток миелоидного ряда.

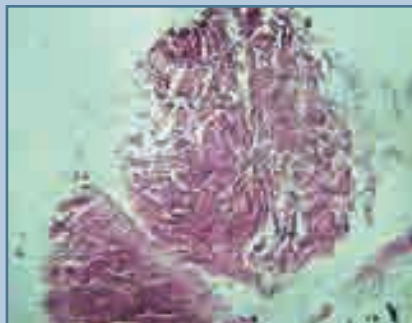
На вогнутой стороне кривизны в связи с тотальной грубой фибротизацией диска пульпозное ядро отсутствует. Ниже и выше уровня деформации позвоночника дистрофические

изменения в диске менее выражены, сохраняются тонкие прослойки основного вещества, в которых определяются хондроитинсульфаты С и гиалуроновая кислота. В цитоплазме клеток выявляются мелкие гранулы гликогена. На высоте деформации в межпозвоночном диске на фоне дистрофических изменений располагаются группы клеток, представляющие собой малодифференцированные пролиферирующие хондробласты и (или) фибробласты, формирующие опухолевидные образования (рис. 14). Эти клетки в некоторых препаратах формируют концентрические, а местами полисадные структуры (рис. 15, 16). Местами видны разных размеров пролифераты фибробластов и фиброцитов, прилежащие к ПР.

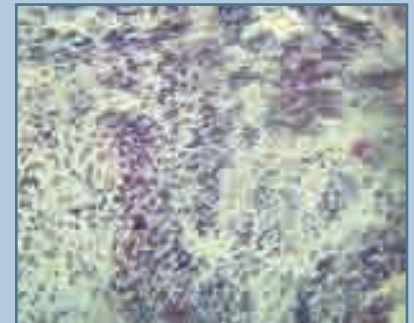
В зонах пролиферации в ПР, диске, прилежащей костной ткани (вогнутая сторона кривизны) на фоне выраженной экспрессии гена агрекана экспрессия гена люмникана резко снижена (рис. 17).

### Обсуждение

Морфологические исследования структурных компонентов позвоночника показали, что на вогнутой стороне кривизны ПР представлена мелкими без определенной ориентации плотно расположенными клетками, местами

**Рис. 14**

Опухолевидное образование в межпозвоночном диске; окраска гематоксилин-эозином; 10 x 20

**Рис. 15**

Полисадные структуры в межпозвоночном диске на вогнутой стороне; окраска альциановым синим; 10 x 20

**Рис. 16**

В межпозвоновом диске среди коллагеновых волокон скопление крупных клеток, формирующих местами типы полисадных структур, местами – завихрения; в некоторых клетках наблюдается митотическое деление; 10 x 40

**Рис. 17**

ПЦР-анализ экспрессии генов агрекана и люмикана: М – маркер молекулярной массы (продукт гидролиза плазмиды рBluescript/SK эндонуклеазой рестрикции MspI); 1 – экспрессия гена агрекана при нейрофиброматозе на выпуклой стороне; 2 – экспрессия гена агрекана на вогнутой стороне; 3 – нарушение экспрессии гена люмикана при нейрофиброматозе

в дистрофически измененном матриксе. По своим фенотипическим признакам это малодифференцированные хондробласты эмбрионального типа, о чем свидетельствует как ультраструктурная организация, так и морфологическая характеристика этих клеток. Возникают вопросы, каким образом в ПР сохраняются клетки эмбрионального типа, почему процесс дифференцирования и становления органной специфичности клеток не происходит. Для ответа следует рассмотреть, прежде всего, происхождение этих клеток и причину их активной примитивной пролиферации. Известно, что нейрофиброматоз — аутомно-доминантная патология, в основе которой лежит мутация в клетках ганглиозной пластинки гена NF-1. Клетки ганглиозной пластинки на ранних стадиях гаструляции, являясь производными нейроэктодермы, расселяются между экто- и эндодермой и формируют нервные ганглии, мозговое вещество надпочечников, вегетативную нервную систему, кости, хрящевые образования лицевого и головного черепа,

дентин и т.д. (рис. 18). Надо полагать, что клетки ганглиозной пластинки мигрируют и в зачатки сегментированной мезодермы. Подтверждением подобного предположения является болезнь Реклингаузена (наличие множественных нейрофибром в дерме — производной сегментированной мезодермы). Кроме того, пролиферация хроматофоров в эпидермис является фактором формирования кофейных пятен — одного из ведущих симптомов нейрофиброматоза. Полученные факты свидетельствуют о возможности миграции клеток ганглиозной пластинки в дерматом и в склеротом, что согласуется с классическим высказыванием Дриша о том, что если процесс движения клеток идет однотипно, то траектории клеток могут быть в известной степени случайными (Цит. по: А.В. Белоусов, 1980). Миграция клеток глиальной пластинки, несущих мутацию гена NF-1, в склеротом приводит к изменению фенотипа клеток глиальной пластинки, что согласуется с основным положением эмбриологии. Мигрирующие клетки нервно-

**Рис. 18**

Судьба клеток ганглиозной пластинки по А.Г. Кнорре [2]

го гребня преобретают фенотип той среды, в которую они перемещаются, так как судьба клеток нервного гребня еще не детерминирована [2]. На стадии хондрогенного дифференцирования склеротома клетки ганглиозной пластинки приобретают фенотип эмбриональных хондробластов, но генотип (мутация в гене NF-1) сохраняется. Ген NF-1 является опухолевым супрессором, экспрессирующим белок нейрофибромин. Этот ген контролирует активность онкобелков семейства Ras, переводя их в ГДФ-связанное состояние. Мутации в одном из аллелей гена NF-1 вызывают повышенную активность онкобелков Ras, что приводит к активному делению клеток и формированию опухолей. В ПР это хаотично, местами радиально расположенные низкодифференцированные хондробласты, сохраняющие компетенцию эмбрионального материала. Эти клетки лишены специализированных структур и не выполняют специальных частных функций, а обладают лишь органоидами общего значения, свойственными всякой клетке, и выполняют лишь общие для всех клеток функции питания, дыхания, выделения, перемещения, роста, размножения [2]. На ранних стадиях развития большое количество клеток обеспечивает формирование матрикса и тканеспецифической структуры — это синтезы, направленные на образование тканеспецифических органоидов и рецепторного аппарата клеток. На смену аутопаракринной регуляции приходит соответствующая иерархическая регуляция, при которой возникают межклеточные взаимодействия, обеспечивающие гомеостаз функционирующего органа. Тканеспецифичность — это предшествующая стадия органоспецифичности клеток.

Нарушение процесса формирования органоспецифической функции хондробластов ПР на вогнутой стороне кривизны приводит к асимметрии роста. Примитивные хондробласты не проходят стадий дифференцирования — не интегрируются в хондроны, не формируют специфических рецепторов, способных к восприятию регу-

лирующих сигналов гормональной и других систем. Одиночные клетки не воспринимают действия индуктора и не способны к синтезу специфических ферментов [3].

Мутация гена NF-1 приводит к разрыву необходимой цепочки формообразовательного процесса «клетка — ткань — орган». Нарушение специфической пролиферации и дифференцирования хондробластов сопровождается и резким изменением остеогенеза. Как и в ПР, на фоне пролиферации остеобластов и остеокластов наблюдается беспорядочное формирование неминерализованных балочных структур.

Интенсивная пролиферация хондробластов ПР выходит за пределы ПР. Проллифераты внедряются в тело позвонка и ограничиваются тонкими костными пластинками, что обуславливает фестончатость тел позвонков — один из рентгенологических симптомов рассматриваемой патологии.

Нарушение структурной организации костной ткани, связано с активностью Ras-белков, стимулирующих митотическую активность остеобластов, на фоне низкой экспрессивности гена люмникана (рис. 17). Эти гены регулируют разные стадии остеогенеза, поэтому не исключено и двойное влияние этих генов.

Значительный интерес представляют изменения в межпозвоночном диске. На вогнутой стороне кривизны в разных отделах диска встречаются как отдельные пролифераты, состоящие из малодифференцированных хондробластов, так и образования, подобные нейрофибромам. В некоторых препаратах наблюдается формирование полисадных структур. Полученные факты подтверждают положение о том, что клетки ганглиозной пластинки в зависимости от места миграции приобретают соответствующий фенотип.

Один из главных вопросов — процесс формирования деформации позвоночника на фоне нейрофиброматоза. Морфологические исследования свидетельствуют о нарушении структурной организации ПР на вогнутой

стороне кривизны, тогда как на выпуклой — сохраняются закономерности и стадийности дифференцировок хондробластов и адекватного остеогенеза. Закономерности независимого развития разных отделов тел позвонков и дифференцированная генная регуляция этих зон подтверждает возможность миграции клеток ганглиозной пластинки в один из зачатков формирующихся структурных компонентов позвоночника. Об этом свидетельствует четкая граница между выпуклой и вогнутой сторонами кривизны. Продолженный рост (адекватная пролиферация, дифференцировка и остеогенез на выпуклой стороне кривизны и грубое нарушение функции роста на вогнутой стороне кривизны) является причиной асимметрии роста и формирования деформации позвоночника. Патогенетические механизмы деформации позвоночника при нейрофиброматозе и идиопатическом сколиозе отличны, хотя обе патологии являются результатом генетических нарушений роста.

Одной из особенностей сколиоза на почве нейрофиброматоза является прогрессирование деформации после оперативного вмешательства. Прогрессирование деформаций (модуляцию) следует рассматривать в связи с продолжающейся пролиферативной активностью в структурных компонентах позвоночника — межпозвоночном диске, теле позвонка и хрящевой ткани. Патологический процесс при исследуемой патологии распространяется на все структурные компоненты позвоночника, а не только на ПР, как это происходит при идиопатическом сколиозе.

Проллиферацию клеток в теле позвонка, ПР и диске следует рассматривать как бластоматозный процесс. В таком случае прогрессирование деформации позвоночника (модуляцию) и ложные суставы после оперативного вмешательства можно объяснить как продолжающуюся пролиферацию хондро- и фибробластов в межпозвоночном диске и теле позвонка и нарушение экспрессии гена люмникана.

## Заключение

Этиологическим фактором формирования деформации позвоночника при нейрофиброматозе является мутация в клетках ганглиозной пластинки гена NF-1. Миграция клеток, несущих мутантный ген в одну из зон склеротома, приводит к активации онкогена и интен-

сивной пролиферации хондро-, остео- и фибробластов в ПР, межпозвоночном диске и теле позвонка. В связи с тем что мутация затрагивает самые ранние стадии эмбриогенеза, становления дефинитивных структурных компонентов позвоночника (в частности, органа роста), процесс роста в патологически измененных зонах нарушается.

Продолженный процесс деформации позвоночника (модуляция) после оперативного вмешательства объясняется как пролиферацией хондро- и фибробластов в теле позвонка и межпозвоночном диске, так и нарушением экспрессии гена люмникана.

## Литература

1. Белоусов Л.В. Введение в общую эмбриологию. М., 1980.
2. Кнорре А.Г. Эмбриональный гистогенез. Л., 1971.
3. Корочкин Л.И. Взаимодействие генов в развитии. М., 1977.
4. Biesecker L.G. The multifaceted challenges of Proteus syndrome // JAMA. 2001. Vol. 285. P. 2240–2243.
5. Buniatov R.N. [Clinical x-ray characteristics of scoliosis in neurofibromatosis] // Pediatria. 1983. N 5. P. 49–51. Russian.
6. Calvert P.T., Edgar M.A., Webb P.J. Scoliosis in neurofibromatosis. Natural history with and without operation // J. Bone Joint Surg. Br. 1989. Vol. 71. P. 246–251.
7. Cawthon R.M., Weiss R., Xu G.F., et al. A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations // Cell. 1990. Vol. 62. P. 193–201.
8. Chaglassian J.H., Riseborough E.J., Hall J.E. Neurofibromatous scoliosis. Natural history and results of treatment in thirty-seven cases // J. Bone Joint Surg. Am. 1976. Vol. 58. P. 695–702.
9. Cnossen M.H., de Goede-Bolder A., van den Broek K.M., et al. A prospective 10 year follow up study of patients with neurofibromatosis type 1 // Arch. Dis. Child. 1998. Vol. 78. P. 408–412.
10. Crawford A.H. Neurofibromatosis // In: The pediatric spine: principles and practice, 2nd edition. S.L. Weinstein (ed.). Philadelphia, 2001. P. 471–490.
11. Crawford A.H. Neurofibromatosis // In: The pediatric spine: principles and practice. S.L. Weinstein (ed.). N. Y., 1994. P. 619–649.
12. Durrani A.A., Crawford A.H., Choudhry S.N., et al. Modulation of spinal deformities in patients with neurofibromatosis type 1 // Spine. 2000. Vol. 25. P. 69–75.
13. Flood B.M., Butt W.P., Dickson R.A. Rib penetration of the intervertebral foraminae in neurofibromatosis // Spine. 1986. Vol. 11. P. 172–174.
14. Funasaki H., Winter R.B., Lonstein J.B., et al. Pathophysiology of spinal deformities in neurofibromatosis. An analysis of seventy-one patients who had curves associated with dystrophic changes // J. Bone Joint Surg. Am. 1994. Vol. 76. P. 692–700.
15. Goldberg N.S., Collins F.S. The hunt for the neurofibromatosis gene // Arch. Dermatol. 1991. Vol. 127. P. 1705–1707.
16. Kim H.W., Wienstein S.L. Spine update. The management of scoliosis in neurofibromatosis // Spine. 1997. Vol. 22. P. 2770–2776.
17. North K. Neurofibromatosis type 1: review of the first 200 patients in an Australian clinic // J. Child Neurol. 1993. Vol. 8. P. 395–402.
18. Sirois J.L., Drennan J.C. Dystrophic spinal deformity in neurofibromatosis // J. Pediatr. Orthop. 1990. Vol. 10. P. 522–526.
19. Vitale M.G., Guha A., Skaggs D.L. Orthopaedic manifestations of neurofibromatosis in children: an update // Clin. Orthop. Relat. Res. 2002. N 401. P. 107–118.
20. Tsirikos A.I., Saifuddin A., Noordeen M.H. Spinal deformity in neurofibromatosis type 1: diagnosis and treatment // Eur. Spine J. 2005. Vol. 14. P. 427–439.

### Адрес для переписки:

Зайдман Алла Михайловна  
630091, Новосибирск, ул. Фрунзе, 17,  
НИИТО,  
AZaydman@niito.ru

Статья поступила в редакцию 13.03.2008