



КОРРЕКЦИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ МЕЖПОЗВОНКОВОГО ДИСКА МЕТОДАМИ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А.М. Зайдман¹, Е.И. Щелкунова¹, Е.Л. Строчкова¹, А.И. Шевченко², А.Д. Ластевский¹, В.В. Рерих¹

¹Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии

²Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

Цель исследования. Анализ восстановления структурно-метаболических соотношений в сегменте позвоночника на экспериментальной модели методом тканевой инженерии. **Материал и методы.** На экспериментальной модели ранних стадий остеохондроза методом тканевой инженерии осуществлена коррекция патологии с применением хондротрансплантата. Исследования выполнены на 8 взрослых беспородных собаках, которым хондротрансплантат укладывался в ложе удаленного пульпозного ядра межпозвонкового диска L₄–L₅. Механизм коррекции заключался в восстановлении высоты межпозвонкового диска, микроциркуляции, лимфодренажа, предупреждении формирования грыж и развития нейровертебрального конфликта.

Результаты. Через 1 мес. после трансплантации хондротрансплантата на рентгенограммах отчетливо контурируется межпозвонковый диск, высота которого соответствует интактному диску. Через 3 и 6 мес. рентгенологическая картина не изменилась. Сформированы краевые остеофиты. По данным гистологии, через 3 мес. в зоне трансплантации сформирована хрящевая ткань, заполнившая ложе пульпозного ядра и ограниченная фиброзным кольцом. Костная ткань по своему строению не отличается от нормальных образцов. Через 6 мес. в области пластического замещения пульпозного ядра сформирован зрелый гиалиновый хрящ. В матриксе определяются коллаген II типа и протеогликаны. О степени дифференцировки регенерата свидетельствует сформированная хондронная структура хряща.

Заключение. Трехмерный хондротрансплантат обладает высокими регенераторными потенциями, реализуемыми за счет пролиферативной и синтетической активности, свойственной эмбриональному хрящу. Пластическое замещение пульпозного ядра хондротрансплантатом с последующей его трансформацией в definitivo хрящевую ткань позволяет нормализовать структурно-метаболические соотношения, предотвратить нейровертебральный конфликт и формирование межпозвонковых грыж.

Ключевые слова: остеохондроз, микроциркуляция, метаболизм, коррекция, хондротрансплантат.

EXPERIMENTAL CORRECTION OF PATHOLOGICAL CHANGES IN THE INTERVERTEBRAL DISC USING TISSUE ENGINEERING

A.M. Zaidman, E.I. Shchelkunova, E.L. Strokova, A.I. Shevchenko, A.D. Lastevsky, V.V. Rerikh

Objective. To analyze the restoration of structure-metabolism relationships within the spinal segment in experimental model using tissue engineering method.

Material and Methods. Correction of early stages of osteochondrosis induced in the experimental model was performed using 3D tissue-engineered chondral graft. The studies were conducted on eight adult mongrel dogs. The chondral graft was inserted into the bed of the removed nucleus pulposus of the L₄–L₅ intervertebral disc. The mechanism of correction involves restoration of the disc height, microcirculation and lymph drainage, and prevention of formation and development of herniations and neuro-vertebral conflict.

Results. The intervertebral disc with a height equal to that of a healthy one was distinctly contoured on the X-ray in 1 month after transplantation of the 3D chondral graft. After 3 and 6 months the X-ray pattern did not change. Osteophytes developed at the edges. Histological assay showed that in 3 months the cartilage tissue was formed and it filled the bed of nucleus pulposus, being restricted by annulus fibrosus. Bone tissue did not differ from healthy specimens in structure. In 6 months the mature hyaline cartilage was formed in the region of nucleoplasty. Type II collagen and proteoglycans were observed in the matrix. The degree of regenerate differentiation is evidenced by the organized chondron-like structure of the cartilage.

Conclusion. 3D chondral graft possesses high regenerative potencies realized by proliferative and synthetic activity inherent to embryonic cartilage. Nucleoplasty with chondral graft with its subsegment transformation into a definitive cartilage tissue improves structure-metabolism relationships and prevents neuro-vertebral conflict and intervertebral disc herniations.

Key Words: osteochondrosis, microcirculation, metabolism, correction, chondral graft.

Hir. Pozvonoc. 2013;(1):80–88.

Идеология клеточной терапии как дальнейшее логическое развитие трансплантации органов.
С.Т. Зацепин

Межпозвонковый диск в последние годы является объектом многочисленных исследований хирургов-вертебрологов, неврологов, морфологов и биохимиков [1–3, 7, 9–13, 16–19]. Подобная ситуация вполне объяснима, так как объектом исследования клиницистов являются больные с тяжелыми неврологическими проявлениями остеохондроза со вторичным вовлечением нервных элементов в патологический процесс [7]. Сущность патологии остается за пределами исследований.

Построение патогенеза остеохондроза основывается на исследованиях структурных компонентов межпозвонкового диска, удаленных во время оперативных вмешательств, в том числе и межпозвонковых грыж [14, 15]. Несомненно, этот массив информации является ценным, но подобный фрагментарный подход не дает возможности выявить механизмы нарушений функционирования межпозвонкового диска, без которого невозможна разработка методов профилактики и коррекции нарушенных функций в патологически измененном сегменте позвоночника. В связи с этим необходимо остановиться на структурно-метаболических осо-

бенностях исследуемого сегмента позвоночника.

Как показали наши исследования [2, 3], функциональной единицей единого структурного ансамбля сегмента позвоночника являются межпозвонковый диск, замыкательная пластинка и тело позвонка. Эта взаимосвязанность прослеживается с самых ранних стадий эмбриогенеза: индуцирующее влияние хорды и спинного мозга, сегментация тел позвонков и формирование нервных ганглиев [4, 6]. В постнатальном периоде формируются особые метаболические взаимоотношения, которые определяются единым микроциркуляторным руслом в сегменте. Кровеносные капилляры [5] из передней продольной связки (рис. 1) внедряются в наружные отделы фиброзного кольца и заканчиваются слепо в межфибриллярных пространствах, сформированных в виде тканевых канальцев (рис. 2), ограниченных трехмерной структурой коллагеновых волокон, формирующих обособленные пути микроциркуляции метаболитов и тканевого дренажа (рис. 3) [5]. Межпластинчатые пространства с одной стороны ограничены клетками, с другой – узкой полоской околочелюточного простран-

ства, заполненного высокополимерными протеогликанами (рис. 4, 5).

Наливка тушью показала, что канальцы, выявленные в фиброзном кольце, соединены с канальцами рыхловолокнистой части диска и пульпозного ядра (рис. 6). Это значит, что существует единая система транспорта и дренажа в структурах межпозвонкового диска. Более того, канальцы наружных отделов фиброзных пластинок внедряются в апофиз (рис. 7) подобно шарпеевским волокнам мышечных сухожилий и связок. В средних зонах основания пластинок проникают в хрящевую замыкательную пластинку и здесь, в виде горизонтальных канальцев, пронизывают последнюю (рис. 8). Эти канальцы в замыкательной пластинке располагаются в матриксе между аркадами, построенными из тонких коллагеновых волокон, и проникают к хондроцитам через хондрометаболический барьер. Таким образом осуществляются обмен и транспорт синтезированных в хондроцитах протеогликанов, коллагена и т.д. Дренаж осуществляется в лимфатические сосуды наружных отделов фиброзного кольца (рис. 9), которые формируются путем слияния капилляров, осуществляющих дренаж



Рис. 1

Кровеносные капилляры из передней продольной связки внедряются в наружные отделы фиброзного кольца (наливка тушью, ув. 400)

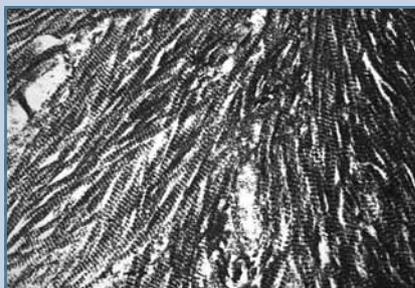


Рис. 2

Межфибриллярные пространства фиброзного кольца диска (ув. 400)

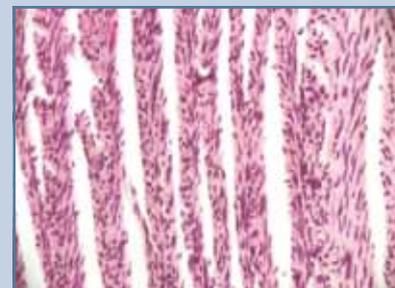


Рис. 3

Пути микроциркуляции в межфибриллярных пространствах фиброзного кольца диска (гематоксилин-эозин, ув. 200)

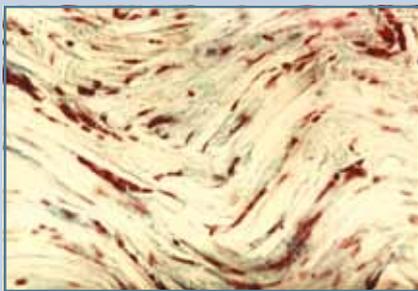


Рис. 4
Межпластинчатые пространства, заполненные высокополимерными протеогликанами (Хейл-реакция, ув. 400)



Рис. 5
Высокополимерные протеогликаны в межпозвоночном диске (Хейл-реакция)

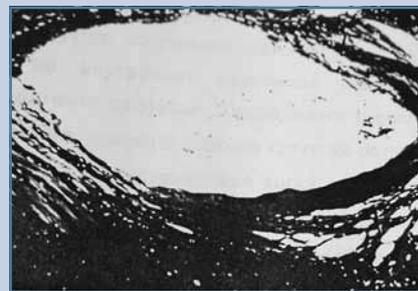


Рис. 6
Связь канальцев фиброзного кольца и внутренних порций диска (наливка тушью, ув. 200)

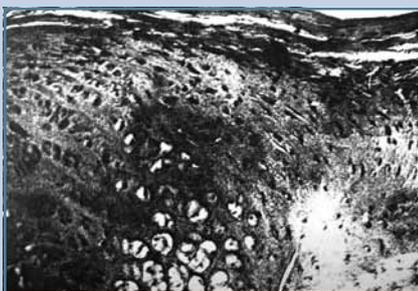


Рис. 7
Внедрение канальцев наружного отдела фиброзного кольца в апофиз (наливка тушью, ув. 400)

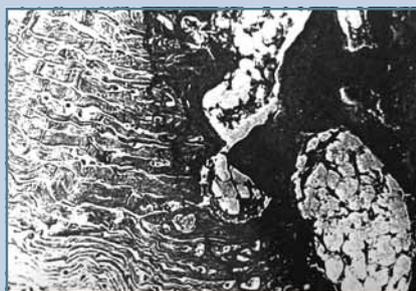


Рис. 8
Единая метаболическая сеть кольца и замыкательной пластинки (наливка тушью, ув. 400)



Рис. 9
Дренажная система межпозвоночного диска «прелимфатика» (наливка тушью, ув. 400, нативный препарат)

из всех структурных компонентов межпозвоночного диска и замыкательной пластинки. Лимфатические сосуды поверхностных слоев передней продольной связки впадают в микроскопические лимфатические узелки (рис. 10), являющиеся вставочными или промежуточными. Сосуды, выносящие от них лимфу, и лимфатические сосуды, исходящие от капиллярной сети передней продольной связки позвоночника, анастомозируют с лимфатическими сосудами мышц, сухожилий, связок и суставов позвоночника и впадают в регионарные лимфоузлы, располагающиеся вблизи межпозвоноковых отверстий [5].

Рассматриваемый комплекс следует рассматривать как высокоструктурированную систему клеток и тканей, объединенную единым микроцир-

куляторным руслом, определяющим функциональную целостность сегмента. Эта система была сформирована в процессе эволюции и является единой у высших животных и человека. У животных с горизонтальным расположением тела относительно поверхности земли подобная система микроциркуляции способствует активизации транспорта метаболитов и лимфодренажа. У человека, вследствие смены горизонтальной позы на вертикальную, дополнительных эволюционных изменений не сформировалось. За исключением некоторых стабилизирующих структур фиброзного кольца путем пересечения пучков коллагеновых волокон, противостоящих давлению пульпозного ядра. Надо полагать, что разви-

тие остеохондроза явилось расплатой человечества за прямохождение.

Исследование структурно-функциональных взаимоотношений в микрорайоне тела позвонка и диска позволило сформулировать патогенез остеохондроза, на основании которого обоснованы методы коррекции на ранних стадиях процесса.

Патогенез остеохондроза. Межпозвоночный диск, замыкательная пластинка и тело позвонка представляют собой высокоструктурированную систему, объединенную единым микроциркуляторным руслом. Этот тезис является отправным для трактовки патологических (дистрофических) изменений при остеохондрозе. В основе развития остеохондроза лежит нарушение микроциркуляции в сегменте позвоночника, в резуль-

тате чего формируются новые межтканевые взаимоотношения в ответ на неадекватные нагрузки, гиподинамию и т.д. У одомашненных животных (собак) типичный остеохондроз развивается при ограничении подвижности. В последние годы остеохондроз значительно помолодел, что вполне резонно связать с изменением образа жизни подростков и молодых людей. Компьютеризация, появление личного транспорта приводят к гиподинамии и нарушению микроциркуляции на фоне увеличения вертикальной нагрузки на позвоночник – фактора нарушения кровообращения и главное – лимфодренажа. При этом нарушается циркуляция метаболитов с последующими конверсией синтеза хондроцитами и фибробластами коллагена I типа, нарушением конфор-

мации протеогликанов, изменением полимерного состояния и структуры матрикса [2]. Фибротизация интерстициальных канальцев (прелимфатика), осуществляющих дренажную функцию, приводит к отеку (рис. 11), с последующем расслоением пучков коллагена (рис. 12) фиброзного кольца, что является фактором формирования грыж диска. В зависимости от локализации грыжи возникают неврологические нарушения.

Образование грыжи в замыкательной пластинке подтверждает сформулированную нами единую систему микроциркуляции и дренажа. В последующем при развитии остеохондроза происходит адаптивная структурная перестройка всех компонентов сегмента позвоночника. Фибротизация пульпозного ядра, коллабирование

межпозвонкового диска приводят к нарушению пространственно-анатомических взаимоотношений в сегменте, нарушению структуры суставных отростков, формы межпозвонковых отверстий, возникновению болевого анталгического сколиоза и нейровертебральному конфликту.

Динамическая устойчивость в сегменте позвоночника сменяется неустойчивостью, что приводит к структурной перестройке по биомеханическому типу, наиболее приспособленному к новым условиям функционирования. Подобная структурная перестройка в ряде случаев позволяет купировать болевой синдром.

Одной из важнейших задач настоящего исследования является восстановление структурно-функциональных, метаболических взаимоотношений в сегменте позвоночника, предотвращение нейровертебрологического конфликта.

Цель исследования – анализ восстановления структурно-метаболических соотношений в сегменте позвоночника на экспериментальной модели методом тканевой инженерии.

Материал и методы

Одним из возможных вариантов структурно-функциональных и метаболических изменений в сегменте позвоночника, отвечающим трем основным критериям эффективности коррекции, является применение хондротрансплантата, изготовленного из культивированных малодифференцированных хондробластов [8], способного к адаптации в соответствующей эндозкологической среде. Преимуществом хондротрансплантата является наличие матрикса, обеспечивающего защиту хондробластов и сохранение метаболизма в процессе адаптации, способность к дальнейшей дифференцировке и формированию диффинитивного гиалинового хряща. Эти возможности трехмерного хондротрансплантата реализуются при сохранении метаболической среды, способствующей дальнейшей диф-



Рис. 10

Лимфатические узелки на передней поверхности тел позвонков (наливка тушью, ув. 400, нативный препарат)

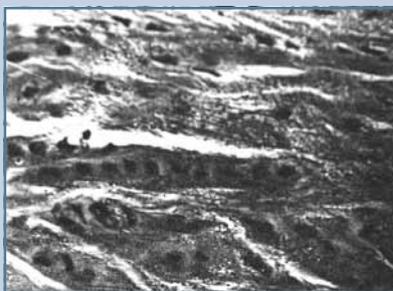


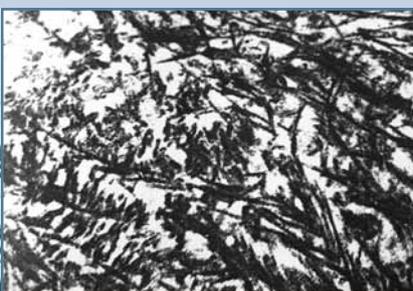
Рис. 11

Отек фиброзного кольца межпозвонкового диска (наливка тушью, ув. 400)



Рис. 12

Нарушение структурной организации фиброзного кольца (гематоксилин-эозин, ув. 400) и разрывы и разволокнение коллагеновых фибрилл фиброзного кольца (наливка тушью, ув. 800)



ференцировке в соответствии с запросами зоны трансплантации.

Способ получения трехмерного хондротрансплантата. Стерильно выделенные пластинки роста тел позвонков мини-поросенка измельчали скальпелем на кусочки $1 \times 1 \text{ мм}^2$. Измельченный хрящ переносили в пробирки со средой RPMI-1640 с добавлением 20 % FBS и раствором 1,5 % коллагеназы с активностью 240 ЕД/мл, инкубировали при 37°C в течение 8 ч. После ферментативной обработки суспензию пропускали через стерильное сито (70 мкм) и центрифугировали при 1500 об./мин в течение 10 мин. Клетки ресуспензировали в PBS и считали в камере Горяева. Выделенные хондроциты культивировали в среде DMEM F12 (Gibco) с добавлением 20 % FBS (Helicon), пенициллина/стрептомицина (1:1) и гентамицина 1 г/л, в условиях CO_2 инкубатора при 37°C и 90 % влажности. Смену среды осуществляли каждые 3 дня. При достижении необходимой концентрации клеток (50 млн) производили пассирование клеток с помощью растворов трипсина (0,25 %) и ЭДТА (0,02 %), далее клетки центрифугировали при 2000 об./мин в течение 10 мин. Клеточный агрегат культивировали в 6-луночной планшете с хондрогенной питательной средой DMEM F12 с добавлением 10 % FBS в течение 6 недель.

Моделирование остеохондроза. Экспериментальные исследования выполнены на 8 взрослых беспородных собаках. После подготовки операционного поля под общим обезболиванием левосторонним косым внебрюшинным доступом достигали поверхности поясничного отдела позвоночника. Обнажали передние поверхности тел L_7 , L_6 , L_5 , L_4 , L_3 позвонков со смежными межпозвоноквыми дисками.

Отслаивали переднюю продольную связку вместе с передней порцией фиброзного кольца. Малой ложкой Фолькманна удаляли пульпозные ядра из межпозвоноквых дисков L_5-L_4 , L_4-L_3 . В ложе пульпозного ядра меж-

позвоноквого диска L_5-L_4 укладывали хондротрансплантат. В диске L_4-L_3 удаляли пульпозное ядро без пластического замещения (контрольная серия). Рану послойно ушивали.

Двум животным в хондротрансплантат вводили флуоресцентную метку витальным красителем Cell Trackers Red и Green.

Животных выводили из эксперимента через 1, 3, 6 мес. Перед операцией в каждом сроке были сделаны рентгенологические снимки поясничного отдела позвоночника в боковой проекции. Биоптаты межпозвоноквых дисков и части тела позвонка опытной и контрольной серий фиксировали в 12 % формальдегиде, декальцинировали в трилоне «Б» и заливали в парафин. Препараты окрашивали гематоксилин-эозином, альциановым синим, реактивом Шиффа. Иммуногистохимические реакции ставили с антителами к коллагенам I, II типов, агрекану, хондроитинсульфатам, фибронектину и SOX9 – фактору транскрипции.

Препараты межпозвоноквых дисков с флуоресцентной меткой анализировали с помощью флуоресцентного микроскопа «Nicon X 100».

Результаты

Рентгенологические данные. Через 1 мес. после трансплантации на рентгенограмме отчетливо контурируется межпозвоноквый диск, высота которого соответствует интактному диску. Патологических изменений в структурах позвоночника не выявлено (рис. 13).

Через 3 и 6 мес. рентгенологическая картина не изменилась. Высота межпозвоноквого диска по-прежнему соотносится с таковой в интактном диске. Идентифицировать оперированный диск позволила металлическая метка в теле позвонка, внедренная во время операции. На контрольных рентгенограммах в зоне бывшего дефекта пульпозного ядра межпозвоноквая щель резко сужена. Смежные отделы тел позвонков склерозированы. Сформированы краевые остеофиты.



Рис. 13

Рентгенограмма позвоночника собаки через 3 мес. после операции: а – диск с пересаженным хондротрансплантатом (в зоне трансплантации высота межпозвоноквого диска сохранена); б – контрольная серия: сужение межпозвоноквой щели, склероз смежных отделов позвонков, краевые остеофиты

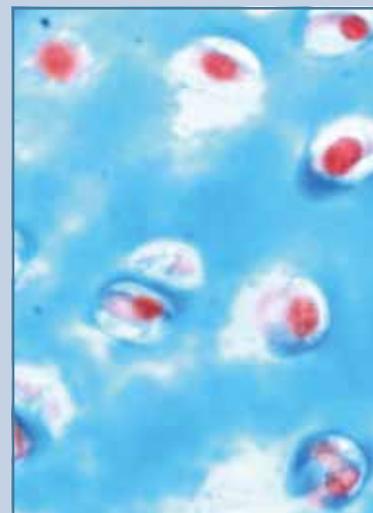
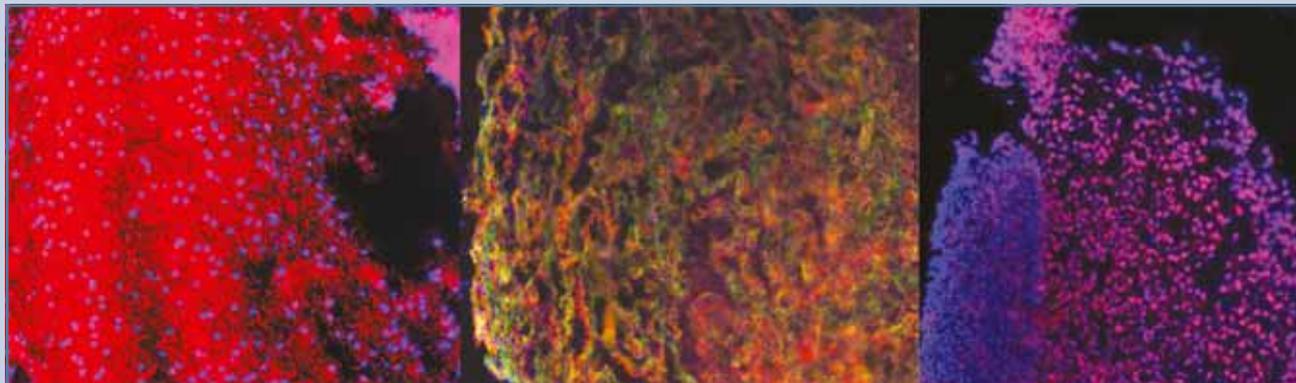


Рис. 14

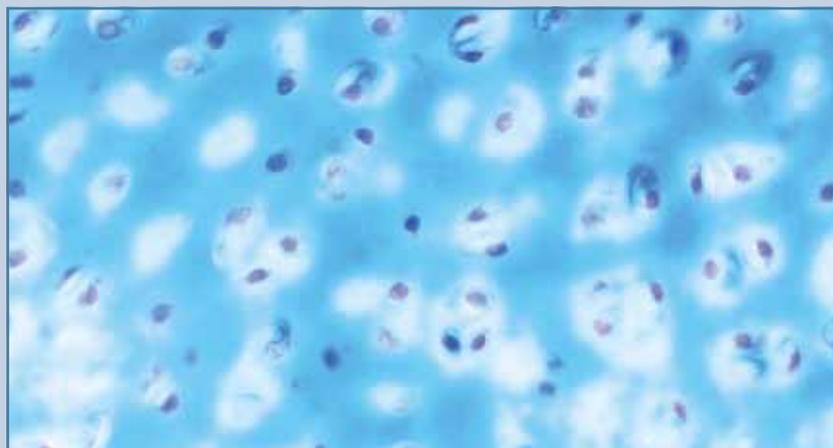
Зона имплантации заполнена хондробластами и высокополимерными протеогликанами через 1 мес. после операции (альциановый синий, ув. 400)

**Рис. 15**

Экспрессия агрекана в цитоплазме и клетках в зоне имплантации хондротрансплантата через 1 мес. (ув. 200), экспрессия хондробластами коллагенов I (зеленый) и II (красный) типов в зоне имплантации хондротрансплантата через 1 мес. (ув. 200), экспрессия хондробластами SOX9 (гена транскрипции) в зоне имплантации хондротрансплантата через 1 мес. (ув. 200)

Гистология. Через 1 мес. ложе удаленного пульпозного ядра заполнено трансплантатом, состоящим из хондробластов разной степени зрелости (рис. 14) и гомогенного альцианпозитивного матрикса. В цитоплазме и клетках экспрессируются хондроитинсульфаты, коллаген I и II типов, агрекан и SOX9 (рис. 15).

Через 3 мес. в зоне трансплантации сформирована хрящевая ткань, заполнившая ложе пульпозного ядра и ограниченная фиброзным кольцом. Структурная организация фиброзного кольца сохранена. Четко прослеживаются межпучковые пространства с выраженной реакцией на сульфатсодержащие гликозаминогликаны и гликопротеиды. В наружных отделах фиброзного кольца определяются фибробласты, расположенные параллельно коллагеновым волокнам, во внутренних – хондроциты. В этих участках коллагеновые волокна располагаются радиально. Реакции на сульфатсодержащие гликозаминогликаны в клетках и в матриксе интенсивны (рис. 16). Замыкательная пластинка имеет четкие границы. В хрящевой ткани замыкательной пластинки на фоне гомогенного матрикса, содержащего хондроитинсульфаты, располагаются клетки как изолированно, так и в виде изогенных групп, огра-

**Рис. 16**

Хондроитинсульфаты А и С в зоне имплантации через 3 мес. после операции (реакция с альциановым синим, ув. 400)

ниченных лакунами. Костная ткань по своему строению не отличается от нормальных образцов.

В центральных отделах диска располагается гиалиновый хрящ (бывший хондротрансплантат), представленный матриксом хондробластами и хондроцитами. В центральных отделах диска выявляются дифференцированные хондроциты, формирующие изогенные группы, ограниченные лакунами. По периферии это одиночные хондробласты, диффузно расположенные в гомогенном

матриксе. О синтетических потенциях этих клеток свидетельствуют интенсивные реакции на протеоглики как в матриксе, так и в цитоплазме клеток. Иммуногистохимически в клетках и матриксе выявляются хондроитинсульфаты, агрекан и коллаген II типа, фибронектин.

Через 6 мес. в области пластического замещения пульпозного ядра сформирован зрелый гиалиновый хрящ, хондроциты в котором располагаются в лакунах, окруженных гомогенным матриксом (рис. 17). В матриксе опре-



Рис. 17
Сформированный диффинитивный гиалиновый хрящ с хондронной структурой (Шик-реакция, ув. 400)

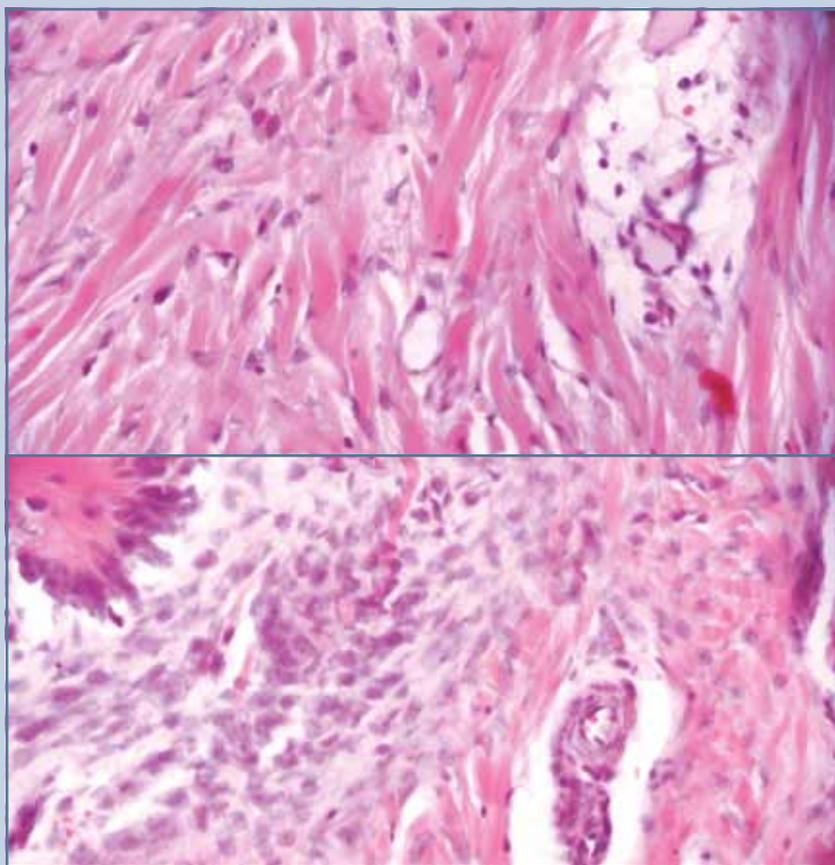


Рис. 18
Контрольная серия: соединительно-тканый регенерат в зоне дефекта с пенитрацией сосудов пульпозного ядра через 3 мес. (гематоксилин-эозин, ув. 200) и формирование краевых остеофитов (гематоксилин-эозин, ув. 200)

деляются коллаген II типа и протеогликаны. О степени дифференцировки регенерата свидетельствует сформированная хондронная структура хряща.

В контрольной серии (без замещения хондротрансплантатом пульпозного ядра) через 1 мес. в зоне дефекта сформировался соединительно-тканый регенерат с пенитрацией сосудов из субхондральной костной ткани. Через 3 мес. межпозвоночный диск резко сужен, полоска соединительно-тканного регенерата расположена между замыкательными пластинками, в которых наблюдаются дистрофические изменения, разволокнение матрикса, апоптоз хондроцитов. Межтканевые промежутки фиброзного кольца на гистологических препаратах не выявляются, реакции на протеогликаны отрицательны (рис. 18). Через 6 мес. в фиброзной ткани регенерата наблюдаются очаги десмального остеогенеза и формирование примитивной костной ткани.

Обсуждение

При обсуждении фактических данных следует остановиться на некоторых основополагающих вопросах, касающихся патогенетических механизмов развития остеохондроза, на основе которых обоснованы методы коррекции нарушенных функций в сегменте позвоночника. Структурная организация межпозвоночного диска, аваскулярность, сложная система микроциркуляции, своеобразный метаболизм являются факторами развития патологии.

Суть апробированного в эксперименте метода коррекции заключается в восстановлении анатомо-функциональных и метаболических взаимоотношений в сегменте позвоночника за счет имплантации хондротрансплантата. Хондротрансплантат представляет собой эмбриональный хрящ с высокой потенцией к пролиферации, формообразованию и дальнейшей дифференцировке в диффинитивную хрящевую ткань. Эти свойства хондротрансплантата позволяют

в соответствующей метаболической среде встраиваться в общую систему дистантных и локальных регуляторов, тем самым реализовать генетическую программу формирования гиалинового хряща. Этот процесс сопровождается переходом от диффузии метаболитов к канальцевой системе микроциркуляции и включением трансплантата в общую метаболическую систему сегмента позвоночника, что позволяет восстановить высоту межпозвонкового диска путем имплантации хондротрансплантата, предотвратив нейровертебральный конфликт, восстановить микроциркуляцию в сегменте, исключить возможность грыжеобразования.

Этот процесс сопоставим с дифференцировкой хрящевой ткани в эмбриогенезе. Хондротрансплантат, помещенный в область пульпозного ядра, в течение первого месяца после имплантации восполняет утраченный объем удаленного пульпозно-

го ядра. В последующие сроки происходит дальнейшая дифференцировка хрящевой ткани, на шестой месяц в зоне трансплантации сформирован диффинитивный хрящ с хондронной структурой, хондрометаболическим барьером и высокой синтетической активностью хондроцитов, экспрессирующих органоспецифические белковые и углеводные компоненты матрикса – агрекан, коллаген II типа и SOX9.

При отсутствии пластического замещения пульпозного ядра формируются все морфологические и рентгенологические признаки остеохондроза.

Заключение

Экспериментальное моделирование дистрофических изменений в позвоночнике и коррекция методом тканевой инженерии позволили сделать следующие выводы:

– трехмерный хондротрансплантат, сформированный на основе мало-дифференцированных хондробластов, обладает высокими регенераторными потенциалами, реализуемыми за счет пролиферативной и синтетической активности, свойственной эмбриональному хрящу;

– пластическое замещение пульпозного ядра хондротрансплантатом с последующей трансформацией в диффинитивную хрящевую ткань позволяет нормализовать структурно-метаболические соотношения, предотвратить нейровертебральный конфликт и формирование межпозвонковых грыж;

– экспериментальное исследование коррекции дистрофических изменений в сегменте позвоночника методом тканевой инженерии является предпосылкой для разработки методов коррекции остеохондроза на ранних стадиях клинической практики.

Литература

1. **Ветрилэ С.Т., Погожева Т.И., Стяблин Н.И.** Метод лечения шейного остеохондроза внутрисуставным введением малых доз папаина: морфологическое обоснование и клиническое применение // Вестн. травматол. и ортопед. им. Н.Н. Приорова. 2000. № 1. С. 16–22.
2. **Зайдман А.М., Бурухин А.В., Лазарев А.А.** Структурные изменения межпозвонковых дисков в острой стадии остеохондроза и их значение в патогенезе болезни. Морфологическое и автордиографическое исследование // Информационный бюллетень СО АМН СССР. 1982. № 4. С. 58–63.
3. **Зайдман А.М., Зайдман М.Н., Карлы Э.Э.** Исследование межпозвонкового диска в норме и при остеохондрозе // Проблемы саногенного и патогенного эффектов экологического воздействия на внутреннюю среду организма. Т. 1: М-лы IV Междунар. симпозиума. Чалпон-Ата, 1999. С. 52–59.
4. **Карлсон Б.** Основы эмбриологии по Пэттену. М., 1983.
5. **Карлы Э.Э.** Пути микроциркуляции структур межпозвонкового диска: Дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1999.
6. **Кноппе А.Г.** Эмбриональный гистогенез. Л., 1971.
7. **Луцик А.А., Кологов Е.Б.** Диагностика и лечение спондилоартроза // Хирургия позвоночника. 2004. № 1. С. 55–59.
8. Пат. № 2392973 Российская Федерация. Способ получения трехмерного хондротрансплантата / Зайдман А.М., Ким И.И., Садовой М.А.; заявл. 28.01.2008; опубл. 27.06.2010, Бюл. № 18.
9. **Симонович А.Е., Гладков А.В., Черепанов А.Е.** Биомеханические эффекты декомпенсированных и стабилизирующих операций при поясничном остеохондрозе // Хирургия позвоночника. 2005. № 2. С. 62–69.
10. **Eyring EJ.** The biochemistry and physiology of the intervertebral disc. Clin Orthop Relat Res. 1969;67: 16–28.
11. **Godde S, Fritsch E, Dienst M, et al.** Influence of cage geometry on sagittal alignment in instrumented posterior lumbar interbody fusion. Spine. 2003;28: 1693–1699.
12. **Hayes AJ, Benjamin M, Ralphs JR.** Extracellular matrix in development of the intervertebral disc. Matrix Biol. 2001;20:107–121.
13. **Johannessen W, Auerbach JD, Wheaton AJ, et al.** Assessment of human disc degeneration and proteoglycan content using T1rho-weighted magnetic resonance imaging. Spine. 2006;31:1253–1257.
14. **Kim KT, Park SW, Kim YB.** Disc height and segmental motion as risk factors for recurrent lumbar disc herniation. Spine. 2009;34:2674–2678.
15. **Laus M, Bertoni F, Bacchini P, et al.** Recurrent lumbar disc herniation: what recurs? (A morphological study of recurrent disc herniation). Chir Organi Mov. 1993;78:147–154.
16. **Selard E, Shirazi-Adl A, Urban JP.** Finite element study of nutrient diffusion in the human intervertebral disc. Spine. 2003;28:1945–1953.
17. **Taylor TK, Melrose J, Burkhardt D, et al.** Spinal biomechanics and aging are major determinants of the proteoglycan metabolism of intervertebral disc cells. Spine. 2000;25:3014–3020.
18. **Umehara S, Zindrick MR, Patiwardhan AG, et al.** The biomechanical effect of postoperative hypolorrhosis in instrumented lumbar fusion on instrumented and adjacent spinal segments. Spine. 2000;25: 1617–1624.
19. **Urban JP, Roberts S.** Development and degeneration of the intervertebral discs. Mol Med Today. 1995; 1:329–335.

References

- Vetrile ST, Pogozheva TI, Styablin NI. [Treatment of cervical degenerative disease using intradiscal injection of small papain doses: morphological rationale and clinical application]. *Vestnik Travmatologii i Ortopedii im. N.N. Priorova*. 2000;(1):16–22. In Russian.
- Zaidman AM, Burukhin AV, Lazarev AA. [Structural changes in intervertebral discs in acute degenerative disease and their significance in pathogenesis. Morphological and autoradiographic study]. *Informatsonnyy byulleten' SO AMN SSSR*. 1982;(4):58–63. In Russian.
- Zaidman AM, Zaidman MN, Karly EE. [Investigation of normal and degenerated intervertebral disc]. *Proceedings of the 4th International Symposium on Problems of Sanogenic and Pathogenic Effects of Ecological Impact on Internal Milieu: Vol. 1. Cholpon-Ata, 1999: 52–59*. In Russian.
- Karlson B.M. [Patten's Foundation of Embryology]. Moscow, 1983. In Russian.
- Karly EE. [Pathways of microcirculation structures in intervertebral disc]. *Candidate of Medicine Thesis*. Novosibirsk, 1999. In Russian.
- Knorre AG. [Embryonic Histogenesis]. Leningrad, 1971. In Russian.
- Lutsik AA, Kolotov EB. [Diagnosis and treatment of spondyloarthrosis]. *Hir Pozvonoc*. 2004;(1):55–59. In Russian.
- Zaidman AM, Kim II, Sadovoy MA. [Method of producing three-dimensional chondral graft]. RU Patent Application 2392973, filed 28.01.2008, publ. 27.06.2010. In Russian.
- Simonovich AE, Gladkov AV, Cherepanov AE. [Biomechanical effects of decompressing and stabilizing surgery or lumbar degenerative disease]. *Hir Pozvonoc*. 2005;(2):62–69. In Russian.
- Eyring EJ. The biochemistry and physiology of the intervertebral disc. *Clin Orthop Relat Res*. 1969;67: 16–28.
- Godde S, Fritsch E, Dienst M, et al. Influence of cage geometry on sagittal alignment in instrumented posterior lumbar interbody fusion. *Spine*. 2003;28: 1693–1699.
- Hayes AJ, Benjamin M, Ralphs JR. Extracellular matrix in development of the intervertebral disc. *Matrix Biol*. 2001;20:107–121.
- Johannessen W, Auerbach JD, Wheaton AJ, et al. Assessment of human disc degeneration and proteoglycan content using T1rho-weighted magnetic resonance imaging. *Spine*. 2006;31:1253–1257.
- Kim KT, Park SW, Kim YB. Disc height and segmental motion as risk factors for recurrent lumbar disc herniation. *Spine*. 2009;34:2674–2678.
- Laus M, Bertoni F, Bacchini P, et al. Recurrent lumbar disc herniation: what recurs? (A morphological study of recurrent disc herniation). *Chir Organi Mov*. 1993; 78:147–154.
- Selard E, Shirazi-Adl A, Urban JP. Finite element study of nutrient diffusion in the human intervertebral disc. *Spine*. 2003;28:1945–1953.
- Taylor TK, Melrose J, Burkhardt D, et al. Spinal biomechanics and aging are major determinants of the proteoglycan metabolism of intervertebral disc cells. *Spine*. 2000;25:3014–3020.
- Umehara S, Zindrick MR, Patiwardhan AG, et al. The biomechanical effect of postoperative hypolordosis in instrumented lumbar fusion on instrumented and adjacent spinal segments. *Spine*. 2000;25:1617–1624.
- Urban JP, Roberts S. Development and degeneration of the intervertebral discs. *Mol Med Today*. 1995; 1: 329–335.

Адрес для переписки:

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

Статья поступила в редакцию 19.11.2012

А.М. Зайдман, д-р мед. наук, проф.; Е.И. Щелкунова, науч. сотрудник; Е.Л. Строчкова, науч. сотрудник; А.Д. Ластевский, травматолог-ортопед; В.В. Рерих, д-р мед. наук, Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии; А.И. Шевченко, канд. биол. наук, Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск.

A.M. Zaidman, MD, DMSc, Prof.; E.I. Shchelkunova, researcher; E.L. Strokova, researcher; A.D. Lastevsky, MD; V.V. Rerikh, MD, DMSc, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics; A.I. Shevchenko, PhD in Biology, SB RAS Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk.