

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ЦИТОКИНОВ И НЕОАНГИОГЕНЕЗА В КРОВИ ПРИ ОСТРОЙ ДИСКОГЕННОЙ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОЙ РАДИКУЛОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Максимова М.Ю., Котляр Я.А., Шабалина А.А.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Резюме

Введение. Патогенез дискогенной пояснично-крестцовой боли у лиц молодого возраста является сложным и многокомпонентным. Данные по содержанию цитокинов и факторов неангиогенеза при острой дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии немногочисленны и зачастую противоречивы.

Цель исследования: оценить показатели системы цитокинов и неангиогенеза в крови при острой дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии у пациентов молодого возраста.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 49 пациентов (27 (55,1%) мужчин и 22 (44,9%) женщины) в возрасте 36 [27; 45] лет с острой пояснично-крестцовой болью, обусловленной дегенеративными изменениями позвоночника и компрессией спинномозговых нервов по данным МРТ. Группу контроля составили 17 здоровых лиц (10 (58,8%) мужчин и 7 (41,2%) женщин) в возрасте 33 [25; 41] лет. Уровень С-реактивного белка измеряли на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30Iprime (ThermoFisher, Финляндия). Уровни интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), фактора роста эндотелия сосудов А (ФРЭС-А) в крови определяли твердофазным иммуноферментным методом (ELISA) на планшетном ИФА-анализаторе Реал-бест (Россия) с использованием наборов реагентов Cloud-Clone Corp. (США, Китай).

Результаты. У пациентов молодого возраста с острой дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией по сравнению с контрольной группой выявлено повышение уровней С-реактивного белка (11,2 [7,1; 15,3] против 4,2 [3,5; 4,9] нг/мл; $p = 0,011$), ФНО- α (23,1 [16,8; 29,5] против 9,7 [6,9; 12,5] нг/мл; $p = 0,001$), ИЛ-1 β (4,7 [3,1; 6,3] против 3,2 [2,3; 4,1] нг/мл; $p = 0,041$), ИЛ-6 (11,2 [6,1; 16,3] против 4,5 [3,1; 5,9] нг/мл; $p = 0,007$), ИЛ-8 (30,3 [21,9; 48,8] против 20,5 [8,5; 32,6] нг/мл; $p = 0,023$) и ФРЭС-А (318 [260; 570] против 168 [100; 240] нг/мл; $p = 0,002$).

Заключение. Полученные результаты подтверждают значение провоспалительных факторов и показателей неангиогенеза в развитии острой дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии у пациентов молодого возраста.

Ключевые слова: острая дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия, цитокины, фактор роста эндотелия сосудов А

Для цитирования: Максимова М.Ю., Котляр Я.А., Шабалина А.А. Показатели системы цитокинов и неангиогенеза в крови при острой дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии у пациентов молодого возраста. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(5):51–58. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-5-51-58

Для корреспонденции: Максимова Марина Юрьевна — e-mail: ncnmaximova@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ НЦН.

Информация об авторах

Максимова М.Ю., <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>; e-mail: ncnmaximova@mail.ru

Котляр Я.А., <https://orcid.org/0000-0002-6756-5511>; e-mail: doctor_kot12@mail.ru

Шабалина А.А., <https://orcid.org/0000-0001-9604-7775>; e-mail: ashabalina@yandex.ru

CYTOKINES AND NEOANGIOGENESIS PARAMETERS IN YOUNG PATIENTS WITH ACUTE DISCOGENIC LUMBOSACRAL RADICULOPATHY

Maksimova M.Yu., Kotlyar Y.A., Shabalina A.A.

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Discogenic lumbosacral pain in young people has a complex and multicomponent pathogenesis. Evidence of the content of cytokines and neoangiogenesis factors in patients with acute discogenic lumbosacral radiculopathy are deficiency and often contradictory.

Objective: to evaluate the cytokine and neoangiogenesis parameters in the blood of young patients with acute discogenic lumbosacral radiculopathy.

Materials and methods. The study involved 49 patients (27 (55.1%) men and 22 (44.9%) women) with a mean age of 36 [27; 45] years with acute lumbosacral pain caused by degenerative changes in the spine and signs of compression of the spinal nerves, according to MRI. The control group consisted of 17 healthy individuals (10 (58.8%) men and 7 (41.2%) women) with a mean age of 33 [25; 41] years. The level of C-reactive protein was measured by an automatic biochemical analyzer Konelab 30Iprime (ThermoFisher, Finland). The levels of interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) in blood were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) on a plate ELISA analyzer Real-best (Russia) using reagent kits Cloud-Clone Corp. (USA, China).

Results. Patients with acute discogenic lumbosacral radiculopathy, compared with the control group, has an increase in the levels of C-reactive protein (11.2 [7.1; 15.3] vs. 4.2 [3.5; 4.9] mg/ml; $p = 0.011$), TNF- α (23.1 [16.8; 29.5] vs. 9.7 [6.9; 12.5] pg/ml; $p = 0.001$), IL-1 β (4.7 [3.1; 6.3] vs. 3.2 [2.3; 4.1] pg/ml; $p = 0.041$), IL-6 (11.2 [6.1; 16.3] vs. 4.5 [3.1; 5.9] pg/ml; $p = 0.007$), IL-8 (30. [21.9; 48.8] vs. 20.5 [8.5; 32.6] pg/ml; $p = 0.023$) and VEGF-A (318 [260; 570] vs. 168 [100; 240] pg/ml; $p = 0.002$).

Conclusion. The obtained results confirm the importance of pro-inflammatory factors and indicators of neoangiogenesis in the development of acute discogenic lumbosacral radiculopathy in young patients.

Key words: acute discogenic lumbosacral radiculopathy, cytokines, vascular endothelial growth factor A

For citation: Maksimova M.Yu., Kotlyar Y.A., Shabalina A.A. Cytokines and neoangiogenesis parameters in young patients with acute discogenic lumbosacral radiculopathy. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(5):51–58. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-5-51-58

For correspondence: Maksimova Marina Yu. — e-mail: ncnmaksimova@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Acknowledgements. The study was performed as a part of the public assignment of the Research Center of Neurology.

Information about authors

Maksimova M.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>; e-mail: ncnmaksimova@mail.ru

Kotlyar Y.A., <https://orcid.org/0000-0002-6756-5511>; e-mail: doctor_kot12@mail.ru

Shabalina A.A., <https://orcid.org/0000-0001-9604-7775>; e-mail: ashabalina@yandex.ru

Received 27.01.2022

Accepted 08.06.2022

Сокращения: ДПКР — дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия; ИЛ-1 β — интерлейкин-1 β ; ИЛ-6 — интерлейкин-6; ИЛ-8 — интерлейкин-8; МД — межпозвонковый диск; ММП — матричные металлопротеиназы; ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа; ФРЭС-А — фактор роста эндотелия сосудов А.

Введение. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия (ДПКР) относится к частым болезням периферической нервной системы. Распространенность ДПКР составляет от 1,2% до 43% [1–5].

Анатомия межпозвонкового диска (МД) изучена к настоящему времени довольно детально. МД состоит из трех элементов: мягкотного ядра, фиброзного кольца и двух гиалиновых пластинок. Мякотное ядро представляет собой желатиноподобную массу, состоящую из коллагена II типа и протеогликанов. Клетки фиброзного кольца находятся в матрице, содержащей коллаген I типа; это помогает преодолевать поперечное расширение МД при нагрузке на позвоночник. Клетки гиалиновых пластинок представляют собой хондроциты, встроенные в матрикс гиалинового хряща, который плотно прилегает к замыкательным поверхностям тел позвонков. Механические функции МД осуществляются внеклеточным матриксом, состоящим из коллагена и агрекана. Коллаген обеспечивает прочность диска при растяжении. Агрекан, основной протеогликан МД, поддерживает гидратацию тканей диска посредством осморегуляции [6–8].

К биохимическим изменениям, происходящим при дегенерации и нарушении целостности МД, относятся разрушение агрекана. Это приводит к снижению осмотического давления и гидратации в матриксе диска. В дальнейшем нарушается амортизирующая функция МД [8]. Снижение синтеза

протеогликанов, увеличение синтеза коллагена, экспрессии и активности матричных металлопротеиназ (ММП-1, ММП-3, ММП-7, ММП-13), А-дезитегрина и металлопротеиназы с фрагментом тромбоспондина, сериновой протеазы А1 и катепсинов также способствует дегенеративным изменениям МД. Затем при прогрессирующем течении заболевания, появляются расслоение пластинок и радиальные трещины в фиброзном кольце [9–11].

Элементы МД до сих пор считают лишенными сосудов и нервных окончаний. Дегенеративные изменения МД активируют синтез нейрогенных факторов, способствующих усиленному вращанию в диск сосудов и нервов, и могут стать источником периферической невропатии [12, 13].

В результате острой или хронической травматизации спинномозгового корешка грыжей МД возникают участки ноцицепции с развитием местной неспецифической реакции асептического нейрогенного воспаления в самом корешке или вокруг него, синтезом и высвобождением аллогенов — химических медиаторов, вызывающих боль. К ним относятся арахидоновая кислота, образующаяся из линоленовой кислоты, биогенные амины, кинины, провоспалительные цитокины — интерлейкины [10, 11].

Цель исследования — оценить показатели системы цитокинов и неоангиогенеза в крови при острой ДПКР у пациентов молодого возраста.

Материал и методы. Критериями включения пациентов в основную группу исследования были: молодой возраст пациентов (от 18 до 45 лет); острая ДПКР, подтвержденная с помощью МРТ позвоночника и спинного мозга; болевой синдром умеренной степени (интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале от 3 до 7 см); отсутствие предшествующего приема анальгетических препаратов, антиконвульсантов и антидепрессантов, влияющих

Таблица 1

Показатели цитокинового статуса и неангиогенеза у пациентов молодого возраста с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией

Показатели	Основная группа (n = 49)	Контрольная группа (n = 17)	p
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
C-реактивный белок, мг/мл	11,2 [7,1; 15,3]	4,2 [3,5; 4,9]	0,011
Фактор некроза опухоли α, пг/мл	23,1 [16,8; 29,5]	9,7 [6,9; 12,5]	0,001
Интерлейкин-1β, пг/мл	4,7 [3,1; 6,3]	3,2 [2,3; 4,1]	0,041
Интерлейкин-6, пг/мл	11,2 [6,1; 16,3]	4,5 [3,1; 5,9]	0,007
Интерлейкин-8, пг/мл	30,3 [21,9; 48,8]	20,5 [8,5; 32,6]	0,023
Фактор роста эндотелия сосудов А, пг/мл	318 [260; 570]	168 [100; 240]	0,002

Table 1

Cytokines and neoangiogenesis parameters in young patients with acute discogenic lumbosacral radiculopathy

Parameters	Main group (n = 49)	Control group (n = 17)	p
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
C-reactive protein, mg/ml	11.2 [7.1; 15.3]	4.2 [3.5; 4.9]	0.011
Tumor necrosis factor alpha α, pg/ml	23.1 [16.8; 29.5]	9.7 [6.9; 12.5]	0.001
Interleukin-1β, pg/ml	4.7 [3.1; 6.3]	3.2 [2.3; 4.1]	0.041
Interleukin-6, pg/ml	11.2 [6.1; 16.3]	4.5 [3.1; 5.9]	0.007
Interleukin-8, pg/ml	30.3 [21.9; 48.8]	20.5 [8.5; 32.6]	0.023
Vascular endothelial growth factor A, pg/ml	318 [260; 570]	168 [100; 240]	0.002

на интенсивность боли; информированное согласие на проведение обследования и лечения.

Критерии исключения: клинические признаки миелопатии, стеноз позвоночного канала, травма позвоночника, остеопороз, онкологические заболевания, воспалительные и инфекционные заболевания, заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, болезни желудка, печени и почек, болезни крови, болезни суставов, чрезмерное потребление алкоголя (20 г этанола и более в день), заместительная гормональная терапия, психические заболевания.

Основную группу составили 49 пациентов (27 (55,1%) мужчин и 22 (44,9%) женщины) в возрасте 36 [27; 45] лет с острой ДПКР, обусловленной дегенеративными изменениями позвоночника (парамедианными грыжами межпозвоночных дисков) и компрессией спинномозговых нервов по данным МРТ. В группу контроля вошли 17 здоровых лиц (10 (58,8%) мужчин и 7 (41,2%) женщин) в возрасте 33 [25; 41] лет. Обследование пациентов с ДПКР и здоровых лиц проводилось однократно.

При МРТ грыжа МД на уровне L2–L3 выявлена у 3 (6,1%) пациентов, L3–L4 — у 5 (10,2%) пациентов, L4–L5 — у 15 (30,6%) пациентов, L5–S1 — у 26 (53,1%) пациентов. В соответствии с критериями С. Pfirrmann [14], первая степень компрессии спинномозговых корешков выявлена в 12 (24,5%) случаях, вторая степень — в 37 (75,5%) случаях.

С помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) пациенты по 10-балльной системе оценивали интенсивность боли. Анализ невропатического компонента болевого синдрома проводился с помощью опросников DN4 (DouleurNeuropathique 4) и PainDETECT [15, 16]. Положительный ответ на 4 и более вопросов из 10 пунктов опросника DN4 интерпретируется как невропатический болевой синдром. Колебания суммарного балла по PainDETECT от 0 до 12

соответствуют отсутствию невропатического компонента, от 13 до 18 — неопределенному результату, от 19 до 38 — невропатическому болевому синдрому.

Интенсивность боли по ВАШ составила 5 [4; 6] см и соответствовала умеренной степени. При оценке невропатического компонента болевых ощущений по опросникам DN4 — 3 [2; 4] и PainDETECT — 11,5 [8; 13] балла результат расценивался как отрицательный (менее 4 и менее 13 баллов соответственно).

Уровни глюкозы, мочевины, креатинина, билирубина, холестерина, общего белка, C-реактивного белка, ионизированного кальция и фосфора измеряли на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30Iprime (ThermoFisher, Финляндия) с использованием наборов реагентов Randox (Великобритания) и ион-селективного кальциевого электрода ThermoFisher (Финляндия). Определение витамина D в крови проводили на иммунохимическом анализаторе Architect i2000SR (Abbott, США) с использованием наборов реагентов этого же производителя. Витамин P (никотинамид) в крови измеряли методом ELISA сэндвич-типа на плащечном ридере VICTOR 2 (PerkenElmer, США) с помощью комплекта реагентов Cloud-Clone Corp. (США, Китай).

Уровни интерлейкина-1β (ИЛ-1β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), фактора роста эндотелия сосудов А (ФРЭС-А) в крови определяли твердофазным иммуноферментным методом (ELISA) на плащечном ИФА-анализаторе Реал-бест (Россия) с использованием наборов реагентов Cloud-Clone Corp. (США, Китай).

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 12.0. Сравнительный анализ количественных данных осуществляли с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Качественные данные анализировали путем вычисления абсолютных частот и процентных

долей. Номинальные показатели в несвязанных совокупностях сравнивали с помощью точного критерия Фишера, порядковые данные — путем расчета критерия χ^2 Пирсона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. При исследовании биохимических показателей крови (глюкозы, билирубина, холестерина, креатинина, ионизированного кальция, фосфора, витаминов Р и D) существенных различий между группами выявлено не было.

При исследовании показателей цитокинового статуса и неангиогенеза в крови у пациентов с ДПКР по сравнению с контрольной группой выявлено повышение уровней провоспалительных факторов (С-реактивного белка, фактора некроза опухоли α , интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, интерлейкина 8) и показателей неангиогенеза (фактора роста эндотелия сосудов А) (табл. 1).

Обсуждение. ДПКР является актуальной медицинской и социальной проблемой, так как этот вид дегенеративной патологии позвоночника обуславливает снижение профессиональной активности и качества жизни пациентов.

Известно, что в патогенезе болевого синдрома при грыжах МД участвуют различные клеточные и молекулярные компоненты иммунной системы, однако существенную роль в развитии асептического воспалительного процесса играет дисбаланс с повышением уровня провоспалительных цитокинов [10, 17].

Предполагается, что резидентные клетки мягкотного ядра и фиброзного кольца МД и нерезидентные клетки (макрофаги) синтезируют провоспалительные факторы, вызывая развитие неспецифического аутоиммунного воспаления при дегенерации МД [18, 19].

С-реактивный белок является реагентом острой фазы воспаления, в первую очередь синтезируется в печени в ответ на ИЛ-6 [20], эффект которого усиливается ИЛ-1 [21] и ФНО- α [22]. В нескольких исследованиях было установлено увеличение С-реактивного белка у пациентов с острой болью в спине [23, 24]. Т. Stürmer и соавт. сообщили о разнице средних уровней С-реактивного белка в зависимости от интенсивности боли в спине: у пациентов с более выраженной болью определялся более высокий уровень С-реактивного белка [25]. Предполагается, что С-реактивный белок оказывает провоспалительное действие посредством активации пути комплемента, стимулируя различные продукты воспаления, включая цитокины, которые сенсибилизируют периферические ноцицепторы и могут усугублять повреждение тканей [26].

Было обнаружено, что ИЛ-1 β опосредует апоптоз в клетках фиброзного кольца и мягкотного ядра, процесс, который тесно коррелирует с дегенеративными изменениями МД [27–29]. К. Wang и соавт. показали, что ИЛ-1 β способствует продукции проапоптотических белков, включая расщепленную каспазу-3 и Вах [30]. В другом исследовании установлено, что стимуляция ИЛ-1 β подавляет пролиферацию клеток

мягкотного ядра [31]. В то время как Х. Li и соавт. выявили, что ИЛ-1 β ингибирует пролиферацию клеток и активность теломеразы, способствуя остановке клеточного цикла в МД [32].

ИЛ-6 как медиатор острофазного ответа способствует дифференцировке моноцитов в макрофаги, а также участвует в активации лимфоцитов [33].

Существует большое количество исследований, подтверждающих взаимосвязь повышения уровня ИЛ-6 с интенсивностью боли в спине [34–36]. В исследовании S. Agiraka и соавт. выявлена положительная корреляция между уровнем ИЛ-6, интенсивностью боли по шкале ВАШ и индексом ограничения жизнедеятельности [37]. L. Pedersen и соавт. продемонстрировали, что уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 были значительно выше у пациентов с грыжей МД и ассоциировались с длительностью боли у этих пациентов [38]. К. Weber и соавт. показали, что уровень ИЛ-6 был выше у пациентов с болью в спине, чем у здоровых лиц [39]. Есть данные, что ИЛ-6 индуцирует экспрессию ФНО- α и апоптоз нейронов в ганглиях задних корешков, что, вероятно, также способствует возникновению аллодинии и гипералгезии [40, 41]. Y. Murata и соавт. показали, что ИЛ-6 может вызывать дифференцировку моноцитов в макрофаги, инициируя созревание лимфоцитов, что может способствовать развитию гипералгезии [41].

ФНО- α индуцирует отек спинномозговых нервов, невропатическую боль за счет реализации цитотоксических эффектов [42].

N. Uçeyir и соавт. сообщили о двукратном повышении уровня ФНО- α у пациентов с болевыми невропатиями [43]. Предполагают, что физическая нагрузка может запускать экспрессию ФНО- α и морфологические изменения в МД [44]. Помимо того, ФНО- α может проникать в здоровые МД при динамической нагрузке, способствуя выработке других провоспалительных цитокинов [45]. С. Séguin и соавт. обнаружили, что ФНО- α увеличивает продукцию матриксных металлопротеиназ (ММП-1, ММП-3, ММП-13), агреканазы-4 и агреканазы-5, что приводит к деградации агрекана и коллагена [46]. R.K. Ponnappan и соавт. показали, что ФНО- α может ингибировать экспрессию различных типов коллагена, агрекана и фибромодулина и увеличивать продукцию ММП и фактора роста нервов [47]. S. Hayashi и соавт. предоставили доказательства того, что ФНО- α может индуцировать рост чувствительных нервов в МД [48]. Исследования выявили корреляционную связь между уровнем ФНО- α , интенсивностью боли в спине по шкале ВАШ [37] и индексом ограничения жизнедеятельности [35].

Ранее было показано, что экспрессия ИЛ-1 β , ФНО- α и их рецепторов увеличивается по мере прогрессирования дегенеративных изменений в МД [49].

Связь между пояснично-крестцовой болью, уровнями цитокинов и индукторами системного воспаления оценивалась в ранее проведенных исследованиях. Обнаружено, что интенсивность острой пояснично-крестцовой боли коррелировала с ФНО- α

и ИЛ-6. Кроме того, была показана связь между уровнем ИЛ-6 и частотой пояснично-крестцовой боли [50–56].

Считается, что медиаторы воспаления, вызывающие невропатическую боль, происходят из клеток мягкотного ядра и инвазивных макрофагов, при этом ядро МД содержит ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17, интерферон- γ , фактор роста нервов, фактор роста эндотелия сосудов, фактора роста тромбоцитов и фактор роста фибробластов 2 [57, 58]. Несмотря на то что ключевой медиатор воспаления еще не выделен, эффективность инфликсимаба (антитело против ФНО- α) при острой боли, обусловленной грыжей МД, доказана [59]. Кроме того, была продемонстрирована эффективность тоцилизумаба (антитело к рецептору ИЛ-6) при невропатической боли, вызванной острой стенозом поясничного отдела позвоночника [60].

Многие исследования свидетельствуют о том, что повышенная экспрессия ИЛ-1 β , ИЛ-1 α , ФНО- α , фактора роста эндотелия сосудов и его рецептора, а также основного фактора роста фибробластов в ткани дегенерированного МД снижает продукцию протеогликанов и усиливает синтез матричных металлопротеиназ [61]. J. Kim и соавт. показали, что стимуляция образования ИЛ-1 β вызывает резкое увеличение концентрации ММП-1 и ММП-3 в фиброзном кольце МД [62]. Кроме того, S. Zhan и соавт. обнаружили, что стимуляция образования ИЛ-1 β увеличивает продукцию катаболических ферментов (ММП-10, ММП-9 и ММП-3) и снижает экспрессию агреканина и коллагена II [63]. W. Fang и соавт. продемонстрировали, что ИЛ-1 β может индуцировать продукцию ММП-1, ММП-3, ММП-13 и агреканызы-4 [64]. Активация металлопротеиназ и деградация экстрацеллюлярного матрикса стимулируют рост кровеносных сосудов и нервов внутри МД [56]. Повышенные уровни фактора роста нервов, мозгового нейротрофического фактора и воспалительный процесс способствуют прорастанию нервных волокон спинномозговых узлов в МД, увеличивают сенсibilизацию периферических ноцицепторов, снижают порог боли и повышают болевую чувствительность [61, 65].

Ранее X. Liu и соавт. сообщали, что избыточная экспрессия фактора роста эндотелия сосудов приводит к развитию дегенеративных изменений МД [66]. Недавние исследования показывают, что ИЛ-1 β играет роль в усилении экспрессии фактора роста эндотелия сосудов, фактора роста нервов и мозгового нейротрофического фактора в МД. В условиях гипоксии ИЛ-1 β увеличивает продукцию фактора роста эндотелия сосудов в клетках МД, в то время как обработка антителом к ИЛ-1 β уменьшает его синтез [67, 68].

Воспаление и неоваскуляризация являются также процессами, регулирующими регресс грыжи МД [21, 69]. Иммуногистохимические методы исследования выявили большие скопления макрофагов в образцах ткани грыжи МД [33]. Макрофаги посредством экзоцитоза секретируют лизосомальные ферменты и способствуют распаду компонентов матрикса МД

(протеогликанов и коллагена) [70]. Также клетки МД могут продуцировать медиаторы воспаления [71], которые способствуют привлечению других иммунных клеток к грыже, а именно моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 и СС-хемокина, ответственного за активацию моноцитов [18]. В норме МД слабо васкуляризован. Однако есть данные о неоваскуляризации по краю пролабировавшей ткани, что является основным фактором, определяющим спонтанную регрессию грыжи МД [69].

Несмотря на большое количество исследований, окончательный механизм развития невропатической боли в спине неясен. С одной стороны, воспалительный процесс начинается в МД уже при ранних дегенеративных изменениях, однако не приводит к развитию симптомов. С другой стороны, компрессия спинномозгового корешка способствует развитию каскада воспалительных реакций, которые вместе с отеком являются причиной развития радикулопатии. Возможно, при разрыве капсулы содержимое измененного МД, содержащее большое количество воспалительных факторов, соприкасается с нервным корешком и вместе с механической компрессией и отеком способствует развитию стойкого воспалительного процесса.

Полученные результаты подтверждают значение провоспалительных факторов (С-реактивного белка, фактора некроза опухоли α , интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и интерлейкина-8) и показателей неоваскуляризации (фактора роста эндотелия сосудов А) в развитии острой ДПКР у пациентов молодого возраста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ НЦН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Головачева В.А., и др. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):15–24. [Parfenov V.A., Yakhno N.N., Davydov O.S., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Golovacheva V.A. et al. Discogenic lumbosacral radiculopathy. Recommendations of the Russian Association for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):15–24. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-15-24>
2. Konstantinou K., Dunn K.M. Sciatica: review of epidemiological studies and prevalence estimates. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(22):2464–72. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e318183a4a2>
3. Bardin L.D., King P., Maher C.G. Diagnostic triage for low back pain: a practical approach for primary care. *Med J Aust*. 2017;206(6):268–73. <https://doi.org/10.5694/mja16.00828>
4. Battié M.C., Joshi A.B., Gibbons L.E.; ISSLS Degenerative Disc Disease: What is in a Name? Degenerative Spinal Phenotypes Group. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2019;44(21):1523–1529. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000003103>
5. Urits I., Burshtein A., Sharma M., Testa L., Gold P.A., Orhurhu V. et al. Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(3):23. <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0757-1>

6. Hayes A.J., Benjamin M., Ralphs J.R. Extracellular matrix in development of the intervertebral disc. *Matrix Biol.* 2001;20(2):107–121. [https://doi.org/10.1016/s0945-053x\(01\)00125-1](https://doi.org/10.1016/s0945-053x(01)00125-1)
7. Hutton W.C., Ganey T.M., Elmer W.A., Kozłowska E., Ugbo J.L., Doh E.S., Whitesides T.E. Jr. Does long-term compressive loading on the intervertebral disc cause degeneration? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(23):2993–3004. <https://doi.org/10.1097/00007632-200012010-00006>
8. Urban J.P., Roberts S. Degeneration of the intervertebral disc. *Arthritis Res Ther.* 2003;5(3):120–130. <https://doi.org/10.1186/ar629>
9. Roughley P.J., Alini M., Antoniou J. The role of proteoglycans in aging, degeneration and repair of the intervertebral disc. *Biochem Soc Trans.* 2002;30(Pt6):869–874. <https://doi.org/10.1042/bst0300869>
10. Khan A.N., Jacobsen H.E., Khan J., Filippi C.G., Levine M., Lehman R.A. Jr et al. Inflammatory biomarkers of low back pain and disc degeneration: a review. *Ann N Y Acad Sci.* 2017;1410(1):68–84. <https://doi.org/10.1111/nyas.13551>
11. Li W., Gong Y., Liu J., Guo Y., Tang H., Qin S. et al. Peripheral and Central Pathological Mechanisms of Chronic Low Back Pain: A Narrative Review. *J Pain Res.* 2021;14:1483–1494. <https://doi.org/10.2147/JPR.S306280>
12. Raj P.P. Intervertebral disc: anatomy-physiology-pathophysiology-treatment. *Pain Pract.* 2008;8(1):18–44. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2007.00171.x>
13. Ohtori S., Inoue G., Miyagi M., Takahashi K. Pathomechanisms of discogenic low back pain in humans and animal models. *Spine J.* 2015;15(6):1347–1355. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2013.07.490>
14. Pfirrmann C.W., Dora C., Schmid M.R., Zanetti M., Hodler J., Boos N. MR image-based grading of lumbar nerve root compromise due to disk herniation: reliability study with surgical correlation. *Radiology.* 2004;230(2):583–8. <https://doi.org/10.1148/radiol.2302021289>
15. Walsh J., Rabey M.I., Hall T.M. Agreement and correlation between the self-report Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs and DouleurNeuropathique 4 Questions neuropathic pain screening tools in subjects with low back-related leg pain. *J Manipulative Physiol Ther.* 2012;35(3):196–202. <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2012.02.001>
16. Freynhagen R., Baron R., Gockel U., Tölle T.R. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(10):1911–20. <https://doi.org/10.1185/030079906X132488>
17. Sun Z., Zhang M., Zhao X.H., Liu Z.H., Gao Y., Samartzis D. et al. Immune cascades in human intervertebral disc: the pros and cons. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(6):1009–14. Print 2013. PMID: 23696917.
18. Yoshida M., Nakamura T., Sei A., Kikuchi T., Takagi K., Matsukawa A. Intervertebral disc cells produce tumor necrosis factor alpha, interleukin-1beta, and monocyte chemoattractant protein-1 immediately after herniation: an experimental study using a new hernia model. *Spine.* 2005;30(1):55–61. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000149194.17891.bf>
19. Takada T., Nishida K., Doita M., Miyamoto H., Kurosaka M. Interleukin-6 production is upregulated by interaction between disc tissue and macrophages. *Spine.* 2004;29(10):1089–1092; discussion 1093. <https://doi.org/10.1097/00007632-200405150-00007>
20. Lim Y.Z., Wang Y., Cicuttini F.M., Hughes H.J., Chou L., Urquhart D.M. et al. Association Between Inflammatory Biomarkers and Nonspecific Low Back Pain: A Systematic Review. *Clin J Pain.* 2020;36(5):379–389. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000810>
21. Kushner I., Jiang S.L., Zhang D.X., Lozanski G., Samols D. Do post-transcriptional mechanisms participate in induction of C-reactive protein and serum amyloid A by IL-6 and IL-1? *Interleukin-6 Type Cytokines.* 1995;762:102–107. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb32318.x>
22. Sproston N.R., Ashworth J.J. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2018;9:754. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>
23. Le Gars L., Borderie D., Kaplan G., Berenbaum F. Systemic inflammatory response with plasma C-reactive protein elevation in disk-related lumbosciatic syndrome. *Joint Bone Spine.* 2000;67(5):452–5. PMID: 11143913
24. Gebhardt K., Brenner H., Stürmer T. et al. The course of high-sensitive C-reactive protein in correlation with pain and clinical function in patients with acute lumbosciatic pain and chronic low back pain — a 6 months prospective longitudinal study. *Eur J Pain.* 2006;10(8):711–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.11.005>
25. Stürmer T., Raum E., Buchner M., Gebhardt K., Schiltenswolf M., Richter W., Brenner H. Pain and high sensitivity C reactive protein in patients with chronic low back pain and acute sciatic pain. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(6):921–5. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.027045>
26. Wang X., Jia R., Li J., Zhu Y., Liu H., Wang W. et al. Research Progress on the Mechanism of Lumbarmultifidus Injury and Degeneration. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:6629037. <https://doi.org/10.1155/2021/6629037>
27. Ren K., Dubner R. Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nature Medicine.* 2010;16(11):1267–76. <https://doi.org/10.1038/nm.2234>
28. Lu L., Hu J., Wu Q., An Y., Cui W., Wang J., Ye Z. Berberine prevents human nucleus pulposus cells from IL1β induced extracellular matrix degradation and apoptosis by inhibiting the NFκB pathway. *Int J Mol Med.* 2019;43(4):1679–1686. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4105>
29. Hu J., Yan Q., Shi C., Tian Y., Cao P., Yuan W. BMSC paracrine activity attenuates interleukin-1β-induced inflammation and apoptosis in rat AF cells via inhibiting relative NF-κB signaling and the mitochondrial pathway. *Am J Transl Res.* 2017;9(1):79–89.
30. Wang K., Chen T., Ying X., Zhang Z., Shao Z., Lin J. et al. Ligustilide alleviated IL-1β induced apoptosis and extracellular matrix degradation of nucleus pulposus cells and attenuates intervertebral disc degeneration in vivo. *Int Immunopharmacol.* 2019;69:398–407. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.01.004>
31. Wang S.L., Yu Y.L., Tang C.L., Lv F.Z. Effects of TGF-β1 and IL-1β on expression of ADAMTS enzymes and TIMP-3 in human intervertebral disc degeneration. *Exp Ther Med.* 2013;6(6):1522–1526. <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1348>
32. Li X., Lin F., Wu Y., Liu N., Wang J., Chen R., Lu Z. Resveratrol attenuates inflammation environment-induced nucleus pulposus cell senescence in vitro. *Biosci Rep.* 2019;39(5):BSR20190126. <https://doi.org/10.1042/BSR20190126>
33. Shamji M.F., Setton L.A., Jarvis W., So S., Chen J., Jing L. et al. Proinflammatory cytokine expression profile in degenerated and herniated human intervertebral disc tissues. *Arthritis Rheum.* 2010;62(7):1974–1982. <https://doi.org/10.1002/art.27444>
34. Moen A., Lind A.L., Thulin M., Kamali-Moghaddam M., Røe C., Gjerstad J., Gordh T. Inflammatory Serum Protein Profiling of Patients with Lumbar Radicular Pain One Year after Disc Herniation. *Int J Inflam.* 2016;2016:3874964. <https://doi.org/10.1155/2016/3874964>
35. Wang K., Bao J.P., Yang S., Hong X., Liu L., Xie X.H., Wu X.T. A cohort study comparing the serum levels of pro- or anti-inflammatory cytokines in patients with lumbar radicular pain and healthy subjects. *Eur Spine J.* 2016;25(5):1428–1434. <https://doi.org/10.1007/s00586-015-4349-4>
36. Palada V., Ahmed A.S., Finn A., Berg S., Svensson C.I., Kosek E. Characterization of neuroinflammation and periphery-to-CNS inflammatory cross-talk in patients with disc herniation and degenerative disc disease. *Brain Behav Immun.* 2019;75:60–71. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.09.010>
37. Aripaka S.S., Bech-Azeddine R., Jørgensen L.M., Chughtai S.A., Gaarde C., Bendix T., Mikkelsen J.D. Low back pain scores correlate with the cytokine mRNA level in lumbar disc biopsies: a

- study of inflammatory markers in patients undergoing lumbar spinal fusion. *Eur Spine J.* 2021;30(10):2967–2974. <https://doi.org/10.1007/s00586-021-06868-3>
38. Pedersen L.M., Schistad E., Jacobsen L.M., Røe C., Gjerstad J. Serum levels of the pro-inflammatory interleukins 6 (IL-6) and -8 (IL-8) in patients with lumbar radicular pain due to disc herniation: A 12-month prospective study. *Brain Behav Immun.* 2015;46:132–6. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.01.008>
 39. Weber K.T., Alipui D.O., Sison C.P., Bloom O., Quraishi S., Overby M.C. et al. Serum levels of the proinflammatory cytokine interleukin-6 vary based on diagnoses in individuals with lumbar intervertebral disc diseases. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:3. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0887-8>
 40. Le Maitre C.L., Freemont A.J., Hoyland J.A. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of human intervertebral disc degeneration. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(4):R732–45. <https://doi.org/10.1186/ar1732>
 41. Murata Y., Rydevik B., Nannmark U., Larsson K., Takahashi K., Kato Y., Olmarker K. Local application of interleukin-6 to the dorsal root ganglion induces tumor necrosis factor- α in the dorsal root ganglion and results in apoptosis of the dorsal root ganglion cells. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011;36(12):926–32. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181e7f4a9>
 42. Zu B., Pan H., Zhang X.J., Yin Z.S. Serum Levels of the Inflammatory Cytokines in Patients with Lumbar Radicular Pain Due to Disc Herniation. *Asian Spine J.* 2016;10(5):843–849. <https://doi.org/10.4184/asj.2016.10.5.843>
 43. Uçeyler N., Rogausch J.P., Toyka K.V., Sommer C. Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies. *Neurology.* 2007;69(1):42–49. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000265062.92340.a5>
 44. Wang D.L., Jiang S.D., Dai L.Y. Biologic response of the intervertebral disc to static and dynamic compression in vitro. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007;32(23):2521–8. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e318158cb61>
 45. Walter B.A., Likhitanichkul M., Illien-Junger S., Roughley P.J., Hecht A.C., Iatridis J.C. TNF- α transport induced by dynamic loading alters biomechanics of intact intervertebral discs. *PLoS One.* 2015;10(3):e0118358. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118358>
 46. Séguin C.A., Pilliar R.M., Roughley P.J., Kandel R.A. Tumor necrosis factor-alpha modulates matrix production and catabolism in nucleus pulposus tissue. *Spine (Phila Pa 1976).* 2005;30(17):1940–8. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000176188.40263.f9>
 47. Ponnappan R.K., Markova D.Z., Antonio P.J., Murray H.B., Vaccaro A.R., Shapiro I.M. et al. An organ culture system to model early degenerative changes of the intervertebral disc. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R171. <https://doi.org/10.1186/ar3494>
 48. Hayashi S., Taira A., Inoue G., Koshi T., Ito T., Yamashita M. et al. TNF-alpha in nucleus pulposus induces sensory nerve growth: a study of the mechanism of discogenic low back pain using TNF-alpha-deficient mice. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008;33(14):1542–6. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e318178e5ea>
 49. Le Maitre C.L., Hoyland J.A., Freemont A.J. Catabolic cytokine expression in degenerate and herniated human intervertebral discs: IL-1beta and TNFalpha expression profile. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(4):R77. <https://doi.org/10.1186/ar2275>
 50. Li Y., Liu J., Liu Z.Z., Duan D.P. Inflammation in low back pain may be detected from the peripheral blood: suggestions for biomarker. *Biosci Rep.* 2016;36(4). <https://doi.org/10.1042/BSR20160187>
 51. van den Berg R., Jongbloed E.M., de Schepper E., Bierma-Zeinstra S., Koes B.W., Luijsterburg P. The association between pro-inflammatory biomarkers and nonspecific low back pain: a systematic review. *Spine J.* 2018;18(11):2140–2151. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2018.06.349>
 52. García-Cosamalón J., del Valle M.E., Calavia M.G., García-Suárez O., López-Muñiz A., Otero J., Vega J.A. Intervertebral disc, sensory nerves and neurotrophins: who is who in discogenic pain? *J Anat.* 2010;217(1):1–15. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2010.01227.x>
 53. Wuertz K., Haglund L. Inflammatory mediators in intervertebral disk degeneration and discogenic pain. *Global Spine J.* 2013;3(3):175–184. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1347299>
 54. Johnson W.E., Caterson B., Eisenstein S.M., Hynds D.L., Snow D.M., Roberts S. Human intervertebral disc aggrecan inhibits nerve growth in vitro. *Arthritis Rheum.* 2002;46(10):2658–2664. <https://doi.org/10.1002/art.10585>
 55. Peng B., Wu W., Hou S., Li P., Zhang C., Yang Y. The pathogenesis of discogenic low back pain. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87(1):62–67. PMID: 15686239.
 56. Risbud M.V., Shapiro I.M. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(1):44–56. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.160>
 57. van den Berg R., Jongbloed E.M., de Schepper E.I.T., Bierma-Zeinstra S.M.A., Koes B.W., Luijsterburg P.A.J. The association between pro-inflammatory biomarkers and nonspecific low back pain: a systematic review. *Spine J.* 2018;18(11):2140–2151. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2018.06.349>
 58. Shamji M.F., Setton L.A., Jarvis W., So S., Chen J., Jing L. et al. Proinflammatory cytokine expression profile in degenerated and herniated human intervertebral disc tissues. *Arthritis Rheum.* 2010;62(7):1974–82. <https://doi.org/10.1002/art.27444>
 59. Korhonen T., Karppinen J., Malmivaara A., Autio R., Niinimäki J., Paimela L. et al. Efficacy of infliximab for disc herniation-induced sciatica: one-year follow-up. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004;29(19):2115–9. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000141179.58778.6c>
 60. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S., McNicol E., Baron R., Dworkin R.H. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162–73. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0)
 61. Kadow T., Sowa G., Vo N., Kang J.D. Molecular basis of intervertebral disc degeneration and herniations: what are the important translational questions. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473(6):1903–1912. <https://doi.org/10.1007/s11999-014-3774-8>
 62. Kim J.H., Choi H., Suh M.J., Shin J.H., Hwang M.H., Lee H.M. Effect of biphasic electrical current stimulation on IL-1 β -stimulated annulus fibrosus cells using in vitro microcurrent generating chamber system. *Spine (Phila Pa 1976).* 2013;38(22):E1368 — 76. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3182a211e3>
 63. Zhan S., Wang K., Song Y., Li S., Yin H., Luo R. et al. Long non-coding RNA HOTAIR modulates intervertebral disc degenerative changes via Wnt/ β -catenin pathway. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):201. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1986-8>
 64. Fang W., Zhou X., Wang J., Xu L., Zhou L., Yu W. et al. Wogonin mitigates intervertebral disc degeneration through the Nrf2/ARE and MAPK signaling pathways. *Int Immunopharmacol.* 2018;65:539–549. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.10.024>
 65. Johnson W.E., Caterson B., Eisenstein S.M., Hynds D.L., Snow D.M., Roberts S. Human intervertebral disc aggrecan inhibits nerve growth in vitro. *Arthritis Rheum.* 2002;46(10):2658–2664. <https://doi.org/10.1002/art.10585>
 66. Liu X.W., Kang J., Fan X.D., Sun L.F. Expression and significance of VEGF and p53 in rat degenerated intervertebral disc tissues. *Asian Pac J Trop Med.* 2013;6(5):404–6. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(13\)60047-4](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(13)60047-4)
 67. Hsu YH, Lin RM, Chiu YS, Liu WL, Huang KY. Effects of IL-1 β , IL-20, and BMP-2 on Intervertebral Disc Inflammation under Hypoxia. *J Clin Med.* 2020 Jan 4;9(1):140. <https://doi.org/10.3390/jcm9010140>
 68. Kwon W.K., Moon H.J., Kwon T.H., Park Y.K., Kim J.H. The Role of Hypoxia in Angiogenesis and Extracellular Matrix Regulation of Intervertebral Disc Cells During Inflammatory Reactions. *Neurosurgery.* 2017;81(5):867–875. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx149>

69. Autio R.A., Karppinen J., Niinimäki J., Ojala R., Kurunlahti M., Haapea M. et al. Determinants of spontaneous resorption of intervertebral disc herniations. *Spine*. 2006;31(11):1247–1252. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000217681.83524.4a>
70. Kobayashi S., Meir A., Kokubo Y., Uchida K., Takeno K., Miyazaki T. et al. Ultrastructural analysis on lumbar disc herniation using surgical specimens: role of neovascularization and macrophages in hernias. *Spine*. 2009;34(7):655–662. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31819c9d5b>
71. Molinos M., Almeida C.R., Caldeira J., Cunha C., Gonçalves R.M., Barbosa M.A. Inflammation in intervertebral disc degeneration and regeneration. *J R Soc Interface*. 2015;12(104):20141191. <https://doi.org/10.1098/rsif.2014.1191>

Поступила 27.01.2022
Принята к печати 08.06.2022