

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»**

На правах рукописи

КОТЛЯР ЯНА АЛЕКСАНДРОВНА

**ХРОНИЧЕСКИЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ ПРИ
ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ
ПОЗВОНОЧНИКА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА**

3.1.24. – Неврология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Максимова М.Ю.

Москва – 2023

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТ – антитела

ИЛ – интерлейкин

ИМТ - индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

МНТФ - мозговой нейротрофический фактор

МПД – межпозвонковый диск

МПК - минеральная плотность костей

мРНК - матричная РНК

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПТГ - паратиреоидный гормон

ПЯ – пульпозное ядро

СРБ - С-реактивный белок

ТТГ – тиреотропный гормон

ФК – фиброзное кольцо

ФНО- α - фактор некроза опухоли- α

ФРН - фактор роста нервов

ФРЭС-А - фактор роста эндотелия сосудов-А

ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс

AR – рецептор андрогена

COL1A1 - коллаген I типа α -1

COL1A2 - коллаген I типа α -2

ER – рецептор эстрогена

VDR - рецептор витамина Д

VNTR - тандемный повтор с переменным числом

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ	2
ОГЛАВЛЕНИЕ	3
ВВЕДЕНИЕ	4-9
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10-45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46-54
2.1. Общий дизайн, методология и клиническое обследование пациентов	46-52
2.2. Лабораторные исследования	52-54
2.3. Статистическая обработка данных	54-55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	56-87
3.1. Факторы, связанные с развитием хронического мышечно- тонического болевого синдрома в спине у пациентов молодого возраста	56-67
3.2. Факторы, связанные с развитием дискогенной пояснично- крестцовой радикулопатии у пациентов молодого возраста	68-74
3.3. Исследование полиморфизмов генов у пациентов молодого возраста с хроническим болевым синдромом, обусловленным дегенеративными изменениями позвоночника	75-84
3.4. Клинические примеры	85-87
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	88-94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	95-96
ВЫВОДЫ	97-98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	99-137

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Боль в спине – одна из наиболее актуальных проблем здравоохранения. В течение жизни боль в спине возникает примерно у 90% людей и приобретает хроническое течение у 24-57% населения.

Согласно исследованию глобального бремени болезней, боль в спине является ведущей причиной нарушения качества жизни, утраты временной и стойкой трудоспособности [153], обходя даже инсульт по объему функциональных ограничений [316]. Предполагается, что распространённость боли в спине значительно увеличится в ближайшие годы, что свидетельствует о растущей стоимости медицинских услуг, включающих дорогостоящие методики диагностики и лечения [148].

На протяжении десятилетий в отечественной и зарубежной клинической практике универсальной причиной боли в спине считаются дегенеративные изменения позвоночника, выявляемые с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Дегенеративные процессы в межпозвонковых дисках развиваются, как правило, в течение многих лет. Наиболее часто грыжи межпозвонковых дисков образуются в возрасте от 30 до 50 лет. Это связано с тем, что дегенеративные процессы в возрасте до 30 лет, как правило, слабо выражены, а в возрасте после 50 лет эластичность межпозвонковых дисков снижается, поэтому смещение пульпозного ядра происходит реже; кроме того, с увеличением возраста механическая нагрузка на позвоночник, связанная с повседневной активностью, снижается.

Возрастные дегенеративные изменения в межпозвонковых дисках, особенно в хронических случаях, вызывают биомеханические проблемы и ограничивают подвижность позвоночника. Между тем дегенеративные изменения позвоночника, считавшиеся маркером остеохондроза, часто встречаются у лиц, не страдающих болью в спине.

Наиболее часто дегенеративные изменения наблюдаются в трех нижних межпозвонковых дисках (в возрасте 20-29 лет в 39,5%, в возрасте старше 49 лет у мужчин в 80% и у женщин в 60%, в возрасте старше 60 лет – в 100%).

Этиология остеохондроза недостаточно выяснена. К факторам, способствующим развитию боли в спине, относятся возраст, женский пол, курение, ожирение, сидячий и малоподвижный образ жизни, эмоциональные нарушения, низкий уровень дохода и образования. В развитии дегенеративных изменений в межпозвонковых дисках важное значение имеют изменения пульпозного ядра, в частности его дегидратация. Последняя ведет к потере диском амортизационных функций, изменению условий нагрузки на фиброзное кольцо и к его постепенному разрушению. К дегенеративным изменениям позвоночника, определяемым при МРТ, относятся снижение интенсивности сигнала от дисков, их выпячивание, формирование протрузий, экструзий и секвестрация, складчатость фиброзного кольца, изменение сигнала от концевых пластинок, стеноз канала.

Актуальность проблемы в последние десятилетия возрастает, т.к. дебют боли в спине становится всё более ранним. Если в прошлом с болью в спине к врачу обращались преимущественно пациенты пожилого возраста, то в настоящее время это всё чаще лица молодого возраста.

Однако есть факторы, которые остаются малоизученными. Среди них – процесс хронического воспаления и генетическая предрасположенность.

Таким образом, с учетом большой распространенности остеохондроза позвоночника особый интерес представляет выделение группы пациентов с более ранним развитием дегенеративных изменений для проведения профилактических и лечебных мероприятий.

Цель работы

Выявить наиболее значимые клинические и лабораторные показатели, связанные с развитием хронического болевого синдрома при дегенеративных изменениях позвоночника у пациентов молодого возраста.

Задачи исследования

1. Изучить клинические особенности хронического болевого синдрома при дегенеративных изменениях позвоночника у лиц молодого возраста с оценкой интенсивности, локализации, описательных характеристик боли, в том числе с выявлением астенических, эмоциональных и тревожных нарушений по данным скриннинговых опросников.
2. Выявить факторы, предрасполагающие к развитию хронического мышечно-тонического болевого синдрома, обусловленного дегенеративными изменениями позвоночника у пациентов молодого возраста, в т.ч. связанные с профессиональной деятельностью и проведением досуга.
3. Определить факторы, влияющие на развитие дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии у пациентов молодого возраста.
4. Оценить значение провоспалительных факторов и показателей неангиогенеза в развитии дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии у пациентов молодого возраста.
5. Исследовать полиморфные варианты генов коллагена, эстрогеновых рецепторов и рецептора витамина Д и провести сравнительный анализ частот генотипов и аллелей этих генов у пациентов молодого возраста с дегенеративными изменениями позвоночника и здоровых лиц.

Научная новизна

1. Впервые в группе российских пациентов молодого возраста с дегенеративными изменениями позвоночника выявлена связь развития хронического мышечно-тонического болевого синдрома с интенсивным использованием компьютерных технологий на работе и в быту, а также мобильного телефона и планшета в положении лежа на спине.
2. У российских пациентов молодого возраста с дегенеративными изменениями позвоночника уточнена частота встречаемости признаков дисплазии соединительной ткани.

3. Выполнена лабораторная оценка состояния фосфорно-кальциевого обмена и маркеров метаболизма костной ткани при дегенеративных изменениях позвоночника у пациентов молодого возраста.
4. Впервые в российской популяции лиц молодого возраста установлена значимость провоспалительных факторов и показателей неангиогенеза в развитии дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии.
5. Исследование полиморфных вариантов генов коллагена I типа - COL1A1, коллагена II типа COL1A2, рецептора эстрогена ESR 1 и рецептора витамина D – VDR у пациентов молодого возраста с дегенеративной патологией позвоночника и здоровых лиц показало, что аллель А гена рецептора витамина D (VDR: 283 (BsmI)) ассоциируется с развитием дегенеративных изменений позвоночника и пояснично-крестцовой радикулопатии у лиц молодого возраста.

Теоретическая и практическая значимость

1. Полученные в результате исследования данные вносят дополнительный вклад в понимание патогенеза развития дегенеративных изменений позвоночника у лиц молодого возраста.
2. Научно обоснована концепция развития хронического мышечно-тонического болевого синдрома спины у офисных работников молодого возраста.
3. Уточнены факторы риска, приводящие к развитию дегенеративных изменений позвоночника в молодом возрасте, корректировка которых поможет снизить частоту развития хронической боли в спине.
4. На основе полученных результатов возможно выделение и внедрение специфических диагностических маркёров для различных причин боли в спине. На основе полученных результатов в дальнейшем возможна разработка таргетной, персонализированной терапии хронического болевого синдрома, возникающего на фоне дегенеративных изменений позвоночника и опосредованного избыточной продукцией провоспалительных факторов.

5. На основе полученных результатов в дальнейшем возможна разработка таргетной, персонализированной терапии хронического болевого синдрома, возникающего на фоне дегенеративных изменений позвоночника и опосредованного избыточной продукцией провоспалительных факторов.

Методология и методы исследования

Дизайном работы является нерандомизированное ретроспективно-проспективное когортное поперечное исследование. Общее количество обследованных составило 247 пациентов в возрасте 37 лет, которые были поделены на основную группу с хроническим мышечно-тоническим болевым синдромом (n=144), основную группу с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией (n=49), а также две группы здоровых лиц (n=37 и n=17).

Всем пациентам проводились тщательный сбор анамнеза, клинико-неврологическое обследование, оценка по шкалам и опросникам (ВАШ, DN4, PainDetect, MFI-20, шкала Спилбергера, шкала Монтгомери-Асберг), нейровизуализационные (МРТ), лабораторные (уровень глюкозы, мочевины, креатинина, билирубина, холестерина, общего белка, С-реактивного белка (СРБ), ионизированного кальция, фосфора, остеокальцина, паратиреоидного гормона, тиреотропного гормона, витамина Д, витамина РР, 17-гидроксипрогестерона, интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) в сыворотке) и молекулярно-генетическое исследование (полиморфизмы в генах COL1A1 C1997A (rs110946)A>C, COL1A1 G1245T (rs1800012) G>T, ESR1 T(-397) (rs2234693)T>C, ESR1 G(-351) (rs9340799)A>G, ESR1 G2014/Thr594Thr (rs2228480)A>G, VDR: 283 (BsmI)A>G).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Табакокурение, повышенный индекс массы тела (ИМТ), малоподвижный образ жизни и низкая физическая активность, интенсивное использование компьютерных технологий на работе и в быту 5 дней и более в неделю, а также мобильного телефона и планшета в положении лежа на спине

3 ч и более в день являются значимыми факторами риска развития боли в спине у лиц молодого возраста

2. Лицам с плоскостопием и сколиотической деформацией позвоночника необходимо с особым вниманием подходить к коррекции факторов риска развития дегенеративно-дистрофических изменений, т.к. они подвержены более раннему дебюту развития боли в спине

3. Провоспалительные факторы (СРБ, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8) и показателей неоангиогенеза (ФРЭС-А) участвуют в развитии дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии у пациентов молодого возраста.

4. Аллель А гена рецептора витамина Д (VDR: 283 (Bsml)) ассоциируется с повышенным риском развития дегенеративных изменений позвоночника и пояснично-крестцовой радикулопатии у лиц молодого возраста.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования внедрены в практическую работу неврологических и нейрохирургического отделений, научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии, лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной диагностикой) ФГБНУ НЦН, а также в учебный процесс подготовки ординаторов, аспирантов и врачей неврологов, обучающихся на циклах повышения квалификации в ФГБНУ НЦН.

Личное участие автора в получении результатов

Автором лично сформулированы цель, задачи, а также разработан дизайн исследования. Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Автор лично участвовала в проведении всех этапов клинического, инструментального и лабораторного исследований. Лично автором проанализированы полученные результаты, сделаны выводы и сформулированы практические рекомендации.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов определяется достаточным

объемом обследованных пациентов, дизайном исследования, четкой постановкой цели и задач, использованием современных методов исследования и статистической обработки данных. Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании сотрудников 1-го, 2-го, 3-го, 5-го и 6-го неврологических отделений, научно-консультативного отделения, отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, отделения лучевой диагностики, лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной диагностикой), лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Протокол № 10). Материалы диссертации были представлены на XIX и XXII Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 11-12 ноября 2020 года и 13-14 апреля 2023), Нейрофоруме-2021 (Москва, 2021).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, из них 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 138 листах машинописного текста, содержит 24 таблицы и иллюстрирована 7 рисунками. Диссертация построена из следующих разделов: оглавление, введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы и практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Библиографический указатель содержит 36 отечественных и 317 зарубежных источников литературы, а также 4 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Боль в спине – одна из наиболее актуальных проблем здравоохранения. Среди всех видов хронической боли наиболее частой является боль в спине [98, 110, 240]. Диагностика и лечение болевых синдромов, связанных с дегенеративными изменениями позвоночника, охватывают значительную часть рабочего времени у врачей-неврологов как стационаров, так и амбулаторно-поликлинического звена [11]. Необходимо отметить, что боль вызывает значительный дискомфорт, а часто и мучительные страдания, и надо признать, что современные медицинские знания, к сожалению, не дают четкого понимания механизмов развития хронической боли, что приводит к отсутствию четких стандартов ведения этой категории больных [29].

Примерно 80% людей испытывают, по крайней мере, один приступ острой боли в пояснице в течение жизни [55]. По данным Национальной системы электронного наблюдения за травмами, в США боль в спине является самой распространенной жалобой, частота которой составляет 139 на 100 000 человеко-лет [330].

Согласно эпидемиологическим исследованиям, в которых изучалась проблематика хронической боли в спине во Франции (2002–2003 гг.), охватывающим 14 248 лиц в возрасте от 30 до 64 лет, более 50% людей испытывали боль в пояснице хотя бы один раз в течение 12 месяцев [130]. Согласно выборочному обследованию семей в Бразилии, боль в спине является вторым по распространенности хроническим заболеванием (13,5%); чаще встречается только артериальная гипертония (14%) [155]. Среди населения Российской Федерации около 48% пациентов обращаются за медицинской помощью при локальном болевом синдроме в пояснично-крестцовой области, 8,9% - при корешковом болевом синдроме [36]. По данным Российского общества по изучению боли, распространенность хронических болевых синдромов в России варьирует от 13,8 до 56,7%,

составляя в среднем 34,3 случая на 100 человек, и эти цифры имеют тенденцию к неуклонному росту [29].

По данным D. Ноу с соавт. (2010 г.), распространенность боли в пояснице увеличивается после 30 лет [147] и в настоящее время является высокой среди лиц молодого возраста [285, 306]. S. Hogg-Johnson с соавт. (2008) показали, что боль в шее, как правило, впервые возникает в детском или подростковом возрасте [143] и, подобно боли в пояснице, повторяется эпизодически в течение всей жизни человека. Таким образом, оценка частоты возникновения боли в шее является проблематичной, поскольку болевые приступы возникают до начала взрослой жизни [162]. Большинство исследований указывают на более высокую частоту возникновения боли в шее среди женщин и повышенный риск развития боли в шее до 35–49 лет, после чего риск начинает снижаться [148].

Боль в пояснице до последнего времени считалась частым синдромом у населения развитых стран, однако в настоящее время люмбагия является серьезной проблемой здравоохранения в развивающихся странах и основной причиной стойкой недееспособности во всем мире [137, 152, 319]. По данным M. Vijay с соавт. (2018 г.), ежегодно в мире примерно у 400 миллионов человек впервые выявляются дегенеративные изменения межпозвонковых дисков (МПД). Заболеваемость оказалась самой высокой в Европе (8,6%) и самой низкой в Африке (3,7%) [316].

J. Katz с соавт. (2006 г.) оценили общую стоимость затрат, связанных с болью в спине в США, в 100–200 миллиардов долларов, причём 1/3 приходилась на прямые медицинские расходы, а 2/3 - на косвенные расходы от потери производительности и дней нетрудоспособности [179]. J. Raastad с соавт. (2015 г.) показали, что большая часть финансовых затрат связана с дегенерацией МПД и остеоартрозом фасеточных суставов [260]. При том, что только у 10-15% пациентов с болью в пояснице развивается хронический болевой синдром Lambeek с соавт. (2011 г.) продемонстрировали, что именно он связан с большим количеством социальных расходов [197]. Показано, что

лица, страдающие от умеренной и высокоинтенсивной боли, в среднем 8 дней за полгода не посещают работу из-за временной нетрудоспособности [7]. В Нидерландах в 2007 г. социальные расходы, связанные с болью в пояснице, оценивались в 3,5 миллиарда евро, что составило около 0,6% от валового национального продукта страны [197]. Наиболее значимыми факторами этих социальных издержек являлись отсутствие на работе, досрочный выход на пенсию и потеря производительности [306].

По данным Р. Кјаег с соавт. (2017 г.), боль в пояснице усиливается с возрастом, достигая максимума в среднем возрасте [187]. Согласно данным J. Urban с соавт. (2003 г.), примерно у 20% людей процесс дегенерации начинается в 11–16 лет, далее прогрессирует в течение всей жизни и становится симптоматическим в среднем возрасте [309]. Известно, что возраст является наиболее значимым фактором риска дегенерации МПД, при этом дегенеративные изменения возникают раньше, чем в любой другой ткани [77, 93]. В исследовании J. Miller с соавт. (1988 г.) степень возрастной и уровневой дегенерации 600 МПД, взятых при аутопсии, была количественно оценена по 4-балльной морфологической шкале [227] и показала, что у мужчин МПД подвергались дегенеративным изменениям раньше, чем у женщин; нижние поясничные МПД были наиболее изменёнными. Этот процесс прогрессировал, начиная со второго десятилетия жизни; к 60-м годам почти 90% МПД были изменены в значительной степени. Исследование М. Battie с соавт (2004 г.) с использованием МРТ подтвердило возрастные изменения МПД [61].

S. Кнауер с соавт. (2010 г.) показали, что распространенность хронической боли в пояснице составляет 6,5% в возрастной группе 21–44 года, 14,3% в возрастной группе 45–64 года и 12,3% в группе ≥ 65 лет [190], что согласуется с результатами F. Angst с соавт. (2017 г.), которые подтвердили, что пик распространенности боли в спине приходился на возраст от 34 до 50 лет [44]. В исследовании Ш. Эрдес с соавт. (2007 г.), был отмечен пик обращаемости за медицинской помощью как у мужчин, так и у женщин в возрасте от 40 до 50

лет [34]. Многочисленные исследования показывают, что распространенность боли в спине выше у женщин, чем у мужчин [42, 63, 65, 123, 166, 170, 201, 225, 238, 328]. Лабораторные и клинические экспериментальные работы демонстрируют у женщин наличие более низкого, по сравнению с мужчинами, болевого порога в ответ на одинаковые виды раздражителей, таких как тепло, холод, давление и электрическая стимуляция [8]. Y. Wáng (2015 г.) отмечает [327], что период менопаузы у женщин ассоциируется с более быстрым развитием дегенеративных изменений и травмой МПД, что увеличивает вероятность развития болевого синдрома в позвоночнике. D. Ноу с соавт. (2012 г.) полагают, что это может быть связано с большой физической нагрузкой на позвоночник во время беременности, уходом за ребенком и домашней работой у женщин при меньшем объеме мышечной и костной массы у них, а также с психоэмоциональными факторами [146]. W. Peul с соавт. (2008 г.) показали, что у женщин выздоровление от болевого синдрома в спине происходит медленнее, чем у мужчин [251]. Однако недавние эпидемиологические исследования U. Aasa (2005 г.) и I. Stanisławska (2019 г.) [37, 156] продемонстрировали отсутствие половых отличий распространенности боли в спине среди различных возрастных групп пациентов.

Среди факторов образа жизни, повышающих риск развития боли в пояснице, выделяют курение [281], ожирение [280] и депрессию [214, 253]. В недавнем исследовании T. Vento с соавт. (2020 г.) [65] обнаружили, что боль в пояснице была ассоциирована с курением в анамнезе. Это подтверждает более ранние результаты M. DePalma с соавт. (2012 г.) и A. Vener с соавт. (2014 г.) [64, 99]. При исследовании когорты пар монозиготных близнецов с разным воздействием курения M. Battie с соавт. (1991 г.) обнаружили более значительные дегенеративные изменения в поясничном отделе позвоночника у курильщиков, по сравнению с некурящими [62].

Возможные объяснения связи боли в спине с курением, по мнению S. Dijken с соавт. (2008 г.), заключаются в том, что вещества, входящие в состав

табачного дыма, вызывают изменения рН и нарушение питания МПД, предрасполагая к развитию грыжи [69], а также приводят к уменьшению сопротивления мышц, участвующих в стабилизации поясничного отдела позвоночника [42], и изменяют восприятие боли [353].

Многие авторы указывают на ожирение как фактор риска возникновения боли в пояснице, так как оно способствует перегрузке пояснично-крестцового отдела позвоночника, увеличивая его предрасположенность к дегенеративным нарушениям [225, 272, 295]. Исследование J. Takatalo с соавт. (2013 г.), проведенное в Японии, продемонстрировало, что дегенерация МПД у молодых мужчин связана с избыточным весом и абдоминальным ожирением [295]. В то же время A. Dario с соавт. (2015 г.) и T. Videman с соавт. (2010 г.) ставят под сомнение наличие убедительных доказательств причинно-следственной связи между ожирением и болью в спине [96, 312].

J. Hartvigsen с соавт. (2018 г.) показали, что хроническая инвалидизирующая боль в пояснице непропорционально затрагивает людей с низким доходом и образованием [137]. В исследовании R. Lacey с соавт. (2013 г.), проведенном в Великобритании с участием 2 533 пациентов, продемонстрировано, что социально-экономический статус остается фактором риска развития болевого синдрома на протяжении всей жизни [196]. Согласно национальному исследованию здоровья (2009-2010 гг.) среди 5 103 человек, пациенты с постоянной болью в пояснице имели образование ниже среднего уровня и их годовой семейный доход составлял менее 20 тысяч долларов (средний доход составлял примерно 36 тысяч долларов) [282]. S. Dionne с соавт. (2001 г.) предположили, что механизмы влияния низкого уровня образования на развитие боли в спине включают воздействие факторов окружающей среды и образа жизни в группах с низким социально-экономическим статусом, более низкий уровень санитарной грамотности и недоступность медицинской помощи [103], а также трудовую деятельность с высокими физическими нагрузками [90].

Считается, что основной причиной столь высокой распространенности боли в спине является малоподвижный образ жизни, который предрасполагает к развитию дегенеративных изменений позвоночника, особенно у офисных работников [79, 95]. Развитие транспортных средств и бытовой техники приводит к снижению двигательной активности, а возрастание материального благополучия - к увеличению массы тела у значительной части населения планеты [12]. А. Lis с соавт. (2007 г.) показали, что профессиональные группы, в которых работа сопровождается длительным сидячим положением, имеют повышенный риск развития боли в спине [206]. В исследовании В. Широкова с соавт. (2016 г.) пребывание обследуемых в положении сидя более 3-х часов в день на рабочем месте в фиксированной, неудобной или вынужденной рабочей позе приводило к росту распространенности боли в пояснице до 63,7% и увеличивало шансы её развития в 10,7 раз [28]. В исследовании О. Ауанниуи с соавт. (2010 г.) от 34% до 51% офисных работников испытали боль в спине в течение 12 месяцев [49]. S. Chan с соавт. (2011 г.) считают, что длительная постуральная нагрузка на позвоночник в положении сидя может уменьшить смазку суставов, содержание синовиальной жидкости в МПД и увеличить их жёсткость [86]. По мнению К. Granata с соавт. (2004 г.), длительная активация мышц при статическом сидении может привести к локальному мышечному напряжению, растяжению мышц, мышечной усталости и другим повреждениям мягких тканей, вызывая нарушение координации движений и контроля, а также повышенную механическую нагрузку на связки и МПД [131]. Продолжительное сидение вызывает дискомфорт в пояснице [329], который является сильным предиктором развития боли в пояснице [136].

Несколько исследований предполагают связь между болью в пояснице и гипермобильностью суставов - состоянием, при котором диапазон движений суставов больше нормального [185, 302]. Гипермобильность суставов чаще встречается у женщин, чем у мужчин [265] в молодом возрасте [310, 335]. В научной литературе ведутся споры в отношении этой взаимосвязи, однако

существует общая клиническая точка зрения, согласно которой боль в пояснице у подростков может быть связана с возрастной гипермобильностью суставов [213]. Однако Р. O'Sullivan с соавт. (2017 г.) в недавнем исследовании большой когорты подростков не нашли взаимосвязи между болью в спине и гипермобильностью суставов [242]. Существует распространённое мнение и несколько исследований, показывающих, что сколиоз является причиной возникновения боли в спине [213], в то же время F. Valague с соавт. (2016 г.) показали, что распространённость боли в спине у подростков со сколиозом сходна с распространённостью без него [54].

Существует тесная связь между субъективной интенсивностью боли и психологическим статусом пациентов [18]. По данным L. Nestbaek с соавт. (2006 г.), бронхиальная астма, аллергия и депрессия связаны с болью в пояснице [140]. Р. Ferreira с соавт. (2013 г.) показали, что подростки и взрослые с хроническими заболеваниями, такими как бронхиальная астма, сахарный диабет и головная боль, чаще сообщали о боли в пояснице [119]. В исследованиях S. Holmberg с соавт. (2005 г.) и M. Smith с соавт. (2009 г.) были выявлены ассоциации между респираторными, пищеварительными расстройствами и болью в спине [145, 286]. Также в нескольких работах показано, что наличие в анамнезе у пациентов сердечно-сосудистых заболеваний связано с повышенным риском развития хронической боли в пояснице [28, 82, 135, 184].

Кроме того, в качестве причины развития хронического болевого синдрома в спине обсуждаются психосоциальные факторы, такие как депрессия и тревога [230, 234]. А. Veunon с соавт. (2020 г.) показали, что наиболее вероятными факторами риска боли в спине у людей молодого возраста являются психологический стресс и эмоциональные нарушения [67]. Проспективные продольные исследования в качестве наиболее значимого предиктора дебюта боли в спине выделяют депрессивное расстройство [160], а также нарушения, обусловленные психосоциальными факторами [81]. Результаты метаанализа, проведённого J. Bletzer с соавт. (2017 г.) [70],

подтверждают взаимосвязь психологических факторов с развитием боли в спине. L. Ligthart с соавт. (2013 г.) показали, что количество болевых участков (триггерных зон) в значительной степени связано с депрессией и тревогой, причем наиболее сильная связь наблюдается при обоих состояниях [205]. По мнению К. Watson с соавт. (2003 г.), в развитии боли в спине у пациентов молодого возраста психосоциальные факторы могут играть более важную роль, чем механические факторы [332]. F. Angst с соавт. (2017 г.) показали, что боль в шейном отделе позвоночника тесно связана с тревогой [44]; факт известный из ранее проведенных исследований [80, 118].

Боль в спине подразделяют на острую (<6 недель), подострую (6–12 недель) и хроническую (> 12 недель) [48, 141]. Согласно данным S. Atlas с соавт. (2001 г.), в то время как у большинства пациентов наблюдается острая форма болевого синдрома (менее 6 недель), у 10–40% пациентов симптомы сохраняются более 6 недель [48]. J. Hartvigsen с соавт. (2018 г.) показали, что первоначально высокая интенсивность боли, психологический стресс и сопутствующая боль во многих участках тела увеличивают риск стойкой инвалидизирующей боли в пояснице [137].

Боль в спине может быть специфической (с отчетливым патофизиологическим механизмом) и неспецифической [241]. Показано, что неспецифическая боль выявляется в 80-90% случаях. Неспецифическая боль вызывается повреждением мышц, фасций, связок, остеоартрозом фасеточных суставов. Специфическая боль в спине может быть обусловлена ревматическими (анкилозирующий, реактивный, псориатический спондилит и др.); метаболическими (остеопоротические переломы, болезнь Педжета); инфекционными (эпидуральный абсцесс, остеомиелит позвонков); опухолевыми (первичные и метастатические опухоли, миеломная болезнь); гематологическими (гемоглобинопатии) заболеваниями [21]. Выделяют также дисфункциональный тип боли, ведущую роль в формировании клинических симптомов при котором имеют центральные механизмы (дезингибиция и центральная сенситизация – повышение возбудимости ноцицептивных

нейронов задних рогов спинного мозга) при наличии ноцицептивного или периферического нейропатического компонента [33].

Клинический осмотр должен включать осмотр области позвоночника, перкуссию каждого позвонка, выявление наличия или отсутствия напряжения мышц спины, оценку подвижности суставов, положения таза, длины ног, походки больного, симптомов натяжения, чувствительных, двигательных и тазовых расстройств [26]. Алгоритм диагностики причин боли в области позвоночника опирается на так называемую диагностическую триаду, согласно которой наиболее значимым является исключение специфических причин болевого синдрома - переломов, новообразований и воспалительных процессов, составляющих менее 1% всех случаев боли в спине [30]. Этой цели служит система «красных флажков», позволяющая выявить симптомы «опасности» уже при первичном, достаточно кратком соматическом и неврологическом осмотре и отобрать таких пациентов для более углубленного обследования в соответствии с Рекомендациями Российского общества по изучению боли. В результате обследования пациента должна быть сформулирована полная клинико-патофизиологическая концепция с обозначением всех основных составляющих: характера боли, патофизиологических компонентов (ноцицептивный, периферический/центральный, невропатический, психогенный, дисфункциональный), источника боли, сопровождающих когнитивных, эмоциональных и поведенческих расстройств, социального статуса, основного заболевания, которое является причиной боли [35]. Важно подчеркнуть, что диагностика причин боли в спине является преимущественно клинической и основывается на тщательном анализе жалоб пациента, данных анамнеза, результатах нейроортопедического и дополнительных методов обследования [31].

Неинвазивные методы диагностики боли в спине включают клиническое обследование, заполнение вопросников, анализ крови и проведение МРТ. Клиническое обследование и сбор анамнеза играют важную роль в правильной постановке диагноза. На данном этапе необходимо обращать внимание на так

называемые «красные флаги», которые могут указывать на высокую вероятность развития онкологических и инфекционных заболеваний или травмы [298]. Также необходимо обращать внимание на эмоциональное состояние пациента с целью обнаружения психологических нарушений.

Самым информативным методом инструментальной диагностики дегенеративных изменений позвоночника является МРТ, различные режимы которой используются для визуализации отдельных структур. Т2-взвешенные изображения обеспечивают визуализацию углублений эпидуральной оболочки при дегенеративных изменениях и чувствительны к выявлению интрамедуллярной патологии. Т1-взвешенные изображения позволяют проводить оценку экстрадуральных структур, особенно мягких тканей.

Систематические обзоры и исследования продемонстрировали, что с болью в спине ассоциированы такие изменения, выявленные с помощью МРТ, как протрузия МПД, сдавление нервного корешка, дегенерация МПД, очаги высокой интенсивности МР-сигнала в МПД, изменения типа Модик, остеоартрит фасеточного сустава и стеноз позвоночного канала [212, 231, 294]. Однако по мнению N. Voos с соавт. (2000 г.), высокая распространенность протрузий МПД среди пациентов без болевого синдрома в спине свидетельствует о том, что они не играют специфической роли в его развитии [74]. N. Bogduk с соавт. (2013 г.) показали, что наличие зоны высокой интенсивности сигнала увеличивает вероятность того, что измененный МПД является источником боли [71]. По данным S. Masala с соавт. (2006 г.), узелки Шморля (грыжи МПД через концевые пластинки позвонков) обычно являются случайными находками, но также могут быть связаны с болью в спине [219].

Изменения типа Модик - это изменения интенсивности сигнала МРТ концевых (замыкательных) пластинок позвонков, которые отражают выраженность их дегенеративных нарушений, не связанных со злокачественными новообразованиями, инфекционными или ревматическими заболеваниями.

Тип 1 - гипоинтенсивные очаги в T1 режиме и гиперинтенсивные очаги в режимах T2 и STIR.

Тип 2 – гиперинтенсивные очаги в режимах T1 и T2.

Тип 3 – гипоинтенсивные очаги в режимах T1 и T2.

Клиническая значимость изменений типа Модик обсуждается в течение многих лет. В исследовании J. Vital с соавт. (2003 г.) изменения типа 1 и 2 со значительно большей частотой встречались у больных с хронической болью, чем у бессимптомных пациентов [318]. В исследовании K. Thomson с соавт. (2009 г.) эти изменения коррелировали с положительным ответом во время провокационной дискографии [300]. Большинство исследований подтверждают высокую специфичность изменений типа Модик. При обнаружении этих изменений с вероятностью 69% можно полагать, что вовлеченный МПД является источником болевого синдрома [72]. По другим данным, изменения по типу Modic I выявляются у 6% здоровых и 35–40% пациентов с болью в пояснице [9].

Компьютерная томография (КТ) является методом визуализации позвоночника и используется для оценки экстрадуральной патологии и минеральной плотности костной ткани. Однако без контрастного усиления метод КТ нечувствителен к интрадуральным и интрамедуллярным образованиям. КТ обладает также высокой точностью выявления стеноза позвоночного канала и грыжи МПД.

Для визуализации фасеточных суставов и склеротических изменений костной ткани КТ является наиболее чувствительным методом. M. Pathria с соавт. (1987 г.) предложили систему оценки дегенерации фасеточных суставов на основе КТ, которая была широко принята для исследовательских целей [247]. Однако дегенеративные изменения фасеточных суставов, выявленные с помощью КТ, не показали значительной корреляции с результатами диагностических внутрисуставных инъекций. Диагностические блокады являются единственным достоверным методом диагностики фасеточного

синдрома. R. Izzo с соавт. (2015 г.) доказали, что единичные диагностические блокады ассоциированы с высокой частотой ложноположительных результатов, поэтому для уменьшения вероятности неправильной диагностики требуется проведение повторных блокад [157]. Применение КТ является единственным методом визуализации у пациентов, которых проведение МРТ невозможно в силу ряда причин [14].

Рентгенография с функциональными пробами по-прежнему используется в качестве скрининга для выявления нестабильности позвоночника [161, 340], однако ее возможности в диагностике дегенеративных изменений позвоночника крайне ограничены.

Несмотря на большое количество инструментальных методов диагностики, в данный момент ни один метод визуализации не может рассматриваться как «золотой» стандарт диагностики источника болевого синдрома в спине, т.к. дегенеративные изменения часто присутствуют у бессимптомных пациентов [76].

МПД состоит из трех основных компонентов: мягкого пульпозного ядра (ПЯ), которое окружено концентрическими фиброзными слоями фиброзного кольца (ФК); сверху и снизу МПД ограничен телами позвонков и тонкими слоями концевых хрящевых пластинок. ПЯ представляет собой студенистую структуру, которая составляет 40-50% объема МПД взрослого человека [153]. Его основные составляющие - протеогликаны, коллаген и вода [46]. ФК состоит из 15–25 концентрических слоев, увеличивающихся в объеме от внешней области к внутренней [217]. Каждый слой состоит из грубых и прочных пучков волокон коллагена I типа, по строению схожих с сухожилиями. Коллаген II типа в основном содержится в центре ФК, а коллаген I типа - во внешней части. Эти характеристики позволяют МПД сохранять высоту и целостность. В здоровом МПД ФК содержит 65–70% воды. Сухая масса составляет примерно 20% протеогликана, 50–70% коллагена и 2% эластина. [46, 344]. При переходе от внешнего к внутреннему слою ФК содержание протеогликана, воды и коллагена II типа увеличивается,

тогда как содержание коллагена I типа снижается. Механически коллаген I типа обеспечивает прочность при растяжении, как в сухожилиях. Коллаген типа II образует тонкую сетку, которая связывается с протеогликанами - и, следовательно, с водой, - таким образом позволяя ткани выдерживать большие сжимающие силы, как в гиалиновом хряще [222].

Дегенеративные изменения приводят к ухудшению функции МПД, особенно амортизации, характеризуются уменьшением высоты МПД и эластичности, а в конечном итоге - к потере способности «поглощать» механическую нагрузку. Эти особенности увеличивают шансы разрыва стенки ФК, обеспечивая экстравазацию ПЯ и сдавление нервных структур. В нескольких исследованиях показано, что наиболее часто дегенеративные изменения возникают на уровнях L4-L5 и L5-S1 [252, 299, 334]. Дегенеративные изменения могут быть естественным процессом старения и не сопровождаться возникновением сильной боли. Тем не менее, они также могут быть причиной образования грыж МПД и развития стеноза позвоночного канала. Однако трудности диагностики дискогенной боли вызывают большие дискуссии касательно ее выявления и лечения [4, 9]. У лиц среднего возраста превалируют дискогенные причины боли в спине и миофасциальные боли [3]. Источниками болевой импульсации могут являться не только измененные МПД, но и связки позвоночника, надкостная ткань суставов и периартикулярные ткани, спазмированные мышцы, окружающие пораженный позвоночный двигательный сегмент [17]. Хронический мышечный спазм влечет за собой формирование триггерных точек [6] и в пораженной мышце определяется небольшое резко болезненное пальпаторное уплотнение. Излюбленными участками формирования триггерных точек являются мышцы головы и шеи, надплечий и нижней части спины, что приводит к развитию головной боли, прострелов в лопатку и шею, боли с иррадиацией в ягодицу, бедро, стопу [27]

Дугоотросчатые (фасеточные) суставы являются обычными синовиальными суставами, покрытыми гиалиновым хрящом, имеют

вертикальное расположение суставных поверхностей, фиксируются в основном капсулой и связками, которые удерживают суставы при компрессии в физиологическом положении относительно друг друга [5]. Боль в спине может возникать при артрозе фасеточных и крестцово-подвздошных суставов [336] чаще всего при ненормальном и нерегулярном распределении нагрузки между суставными поверхностями [237]. Нарушение баланса нагрузки приводит к отеку и последующей гипертрофии суставов, вызывая раздражение ноцицептивных рецепторов и развитие локально ограниченной ноющей боли. Биомеханически фасеточные суставы несут нагрузку задней части позвоночного столба, ограничивают осевое вращение и контролируют процесс сгибания-разгибания [173]. При сгибании фасеточные суставы предотвращают чрезмерное переднее смещение тел позвонков. Несмотря на важную роль в ограничении патологического движения, нагрузка, действующая на суставы, приводит к их изменениям. При терминальном сгибании и разгибании суставы «зияют» и нагрузка на края суставов создает повышенное давление на нижний край нижнего суставного отростка и верхний край противоположного суставного отростка [169], а в вертикальном положении на суставные края воздействует непрерывная сдвиговая сила, особенно на уровне L5 – S1 [176]. Диагноз фасеточного синдрома ставится на основании клинических данных, совпадающих с соответствующими изменениями межпозвонковых суставов на МРТ или КТ [13]. Первичная боль, источником которой является фасеточный сустав, зачастую сопровождается вторичной мышечной болью, возникающей за счет рефлекторного повышения мышечного тонуса [5], что вносит определенные трудности в распознавание источника боли. Диагноз скелетно-мышечной боли в пояснице основывается на жалобах пациента, данных анамнеза, соматического и неврологического обследований [15].

Радикулярная боль, распространяющаяся по ходу корешка спинного нерва в соответствующий дерматом, описывается пациентами как жгучая, простреливающая. Она вызвана как сдавливанием самого нервного корешка,

так и сопутствующим воспалительным процессом. В отличие от отраженной боли, корешковая всегда распределяется по конкретному дерматому [6]. Компрессия нервного корешка может происходить при таких состояниях, как грыжа МПД, стеноз межпозвонкового отверстия, эпидуральный фиброз, спондилолистез, спондилолиз. Повреждение нервов приводит к структурно-функциональным преобразованиям в нервном волокне: увеличивается количество натриевых каналов в клеточной мембране, появляются новые нетипичные рецепторы и зоны эктопической генерации импульсов, возникает избыточная чувствительность к механическим воздействиям [16]. Воспалительные цитокины индуцируются грыжей МПД и, как считается, оказывают влияние на ганглии дорсальных корешков, вызывая симптомы радикулопатии [94]: различные парестезии и парез соответствующих мышц.

Считается, что один из механизмов развития дегенеративных изменений позвоночника опосредован аномальной выработкой провоспалительных молекул, секретируемых клетками ПЯ и ФК, а также макрофагами, Т-клетками и нейтрофилами. Эти цитокины запускают ряд патологических реакций, которые могут способствовать аутофагии, старению и апоптозу клеток МПД. Цитокины представляют собой белки, продуцируемые многочисленными клетками, которые оказывают специфическое влияние на взаимодействие и связь между иммунными клетками и играют важную роль в инициации, сохранении и подавлении иммунного ответа [348]. Помимо своей роли в иммунном ответе, провоспалительные цитокины сенсibiliзируют ноцицепторы либо напрямую, либо посредством стимуляции высвобождения агентов, которые модулируют периферическую и центральную ноцицепцию [38, 331]. Провоспалительные цитокины также участвуют в развитии симптомов депрессии, тревоги, нарушений сна и когнитивного дефицита [226, 291]. Многие хронические болевые состояния связаны с повышенным уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов. В результате исследования, доказывающие важнейшую роль системного воспаления в патогенезе болей в спине, послужили толчком к использованию в терапии целого спектра

препаратов из ревматологической практики – ингибиторов провоспалительных цитокинов и хемокинов [10].

Было обнаружено, что провоспалительные цитокины стимулируют нервы, вызывая боль через сигнальную цепь боли, и образуются при повреждении нервов, тканей и МПД [243]. Эти химические вещества вырабатываются поврежденной тканью сосудов, нервными волокнами, симпатическими волокнами и различными иммунными клетками и включают нейропептиды (вещество P, вазоактивный интестинальный пептид), брадикинин, интерлейкин (ИЛ)-1, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, нейротрансмиттеры (серотонин, норадреналин, гистамин, глутамат), фактор роста нервов (ФРН), элементы каскада арахидоновой кислоты (фосфолипаза A2, циклооксигеназа, простагландин, тромбоксан, липоксигеназа, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов) и оксид азота. Другими родственными провоспалительными цитокинами являются, среди прочего, ИЛ-17, интерферон γ , фактор роста эндотелия сосудов-A (ФРЭС-A), фактор роста тромбоцитов и фактор роста фибробластов-2 [243].

Высококочувствительный С-реактивный белок (СРБ) является системным маркером воспаления и был первым описанным белком острой фазы. Накапливаются данные о том, что СРБ является не только маркером воспаления и заболевания, но и их основным фактором [108]. СРБ может непосредственно способствовать воспалению через систему комплемента, стимулируя различные продукты воспаления, включая цитокины, повышающие чувствительность периферических ноцицепторов [45]. Предполагается, что СРБ оказывает провоспалительное действие посредством активации пути комплемента [250], стимулируя различные продукты воспаления, включая цитокины, которые сенсibiliзируют периферические ноцицепторы [266] и могут усугублять повреждение тканей [250].

Проведенные исследования показали положительную связь СРБ с наличием [188, 189] и интенсивностью [127, 188, 293] боли в пояснице. T. Sturmer с соавт. (2005 г.) сообщили о различиях уровней СРБ у пациентов с

острой болью в пояснице в зависимости от выраженности боли: у пациентов с более интенсивной болью определяли более высокие уровни СРБ [293]. У пациентов с максимальным снижением уровня СРБ в течение 6 месяцев по сравнению с исходным уровнем, наблюдалось быстрое восстановление [189].

В качестве чувствительного системного маркера воспаления, который активируется ИЛ-6, СРБ может быть вовлечен в механизм развития хронической боли в спине (несмотря на то, что он характеризуется как агент острой фазы). F. Rappou с соавт. (2007 г.) обнаружили, что уровни СРБ в крови были выше у пациентов с изменениями Модик 1-го типа, по сравнению с пациентами с изменениями Модик 2-го типа или без этих изменений [262]. Кроме того, продолжительность симптомов и интенсивность боли, как правило, также были выше у пациентов с изменениями Модик 1-го типа [263]. У пациентов, перенесших операцию, предоперационный уровень СРБ положительно коррелировал с отрицательными послеоперационными результатами, измеренными по шкале ограничения жизнедеятельности из-за боли в нижней части спины. Это свидетельствует о том, что у пациентов с более высоким дооперационным уровнем СРБ может наблюдаться медленное послеоперационное восстановление из-за персистирующего воспаления [246]. Эти данные демонстрируют большой диагностический потенциал СРБ. Тем не менее, другие исследования предоставляют данные, противоречащие представлению о СРБ как о маркере хронических дегенеративных изменений [101].

ФНО- α является провоспалительным цитокином, способным индуцировать каскад других воспалительных цитокинов, включая ИЛ [269]. ФНО- α оценивается как ещё один возможный медиатор развития хронической боли в спине. Было показано, что уровни белка в сыворотке и экспрессия матричной РНК (мРНК) ФНО- α значительно выше у пациентов, испытывающих более интенсивную хроническую боль в спине [127].

ФНО- α в основном секретируются иммунными клетками, а также образуется в тканях дегенерирующих МПД и межпозвоноковых суставов [199].

Ранее проведенные исследования показали, что стимуляция ФНО- α способствует продукции ИЛ-8 и ИЛ-6 в клетках ФК [232]. При стимуляции ФНО- α повышался уровень вещества Р, что впоследствии индуцировало экспрессию ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 [182, 191]. ФНО- α также может стимулировать клетки ФК к выработке ИЛ-17, что связано с тяжестью дегенеративных изменений МПД [57]. Было обнаружено, что ФНО- α резко увеличивает продукцию матричной металлопротеиназы-1 (ММП-1), ММП-3, ММП-13, ADAMTS-4 и ADAMTS-5 в клетках ПЯ *ex vivo*, что приводит к деградации агрекана и коллагена [276]. S. Yang с соавт. (2019 г.) [342] обнаружили, что стимуляция ФНО- α резко повышала уровни ММП-3 и ADAMTS-5, тогда как уровни коллагена II снижались.

ФНО- α является провоспалительным цитокином, который давно изучался в механизмах дегенерации МПД, а также зарекомендовал себя как медиатор ноцицепции [124, 352]. ФНО- α может вызывать отёк нервов и нейропатическую боль, а также способствовать клеточному апоптозу благодаря своему цитотоксическому эффекту [352]. В. Queiroz с соавт. (2016 г.) обнаружили, что повышенный уровень ФНО- α положительно коррелировал с интенсивностью боли и инвалидностью из-за боли в спине [97]. В большом количестве исследований выявлена связь высокого уровня ФНО- α с наличием и тяжестью неспецифической боли в спине [97, 188, 258, 259, 321, 322]. Однако J. Licciardone с соавт. (2012 г.) не обнаружили значимой связи между ФНО- α и неспецифической болью в спине [204]. Возможно, причиной тому может быть относительно молодой возраст участников исследования (средний возраст 38 лет, IQR 23 года). В исследовании K. Wang с соавт. (2016 г.) уровень ФНО- α у пациентов с сильной болью в пояснице был примерно в два раза выше, по сравнению с пациентами с легкой болью ($p < 0,01$) и контрольной группы ($p < 0,01$) [323]. ФНО- α был связан с болевыми характеристиками, такими как интенсивность боли и инвалидность по индексу Освестри (ODI). N. Uçeyler с соавт. (2007 г.) сообщили о двукратном повышении уровня ФНО- α у пациентов с болезненными нейропатиями по

сравнению с безболевыми нейропатиями и здоровыми добровольцами [307]. Н. Wang с соавт. (2010 г.) показали, что в группе пациентов с хронической болью в спине была значительно более высокая доля участников с ФНО- α +, чем в контрольной группе [321, 322], а также, что это не было ассоциировано с наличием депрессии у пациентов [321, 322].

Другим членом семейства ИЛ-1 является ИЛ-1 β , которому уделяется большое внимание из-за его значительной роли в заболеваниях, связанных с воспалением. ИЛ-1 β обладает сильной провоспалительной активностью, индуцируя различные провоспалительные медиаторы, такие как цитокины и хемокины [101]. После активации ИЛ-1 β может вызывать вазодилатацию и привлекать моноциты и нейтрофилы к участкам повреждения тканей [273]. Исследования показали, что воздействие ИЛ-1 β на клетки ФК и ПЯ человека резко повышает уровни ИЛ-8 и ИЛ-6 [164] и активирует воспалительные молекулы, включая индуцибельную синтазу оксида азота, оксид азота, простагландин E₂, циклооксигеназу-2 и ФНО- α [115, 168, 324]. Таким образом, ИЛ-1 β может быть ключевым промотором событий воспалительного каскада, индуцируя продукцию ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-17.

D. Wang с соавт. (2007 г.) показали, что статическая и динамическая нагрузки приводят к значительному усилению экспрессии ИЛ-1 β и ФНО- α и морфологическим изменениям в МПД [320]. Интересно, что обработка ИЛ-1 β повышает чувствительность клеток ФК к механической нагрузке [109]. Такая повышенная чувствительность к механической нагрузке во время стимуляции ИЛ-1 β может влиять на прогрессирование дегенеративных изменений. ИЛ-1 β был предложен в качестве ключевого регуляторного цитокина в положительной регуляции факторов, участвующих в иннервации и васкуляризации дегенерированного МПД человека [68]. Было обнаружено, что ИЛ-1 β опосредует апоптоз клеток ФК и ПЯ, процесс, который тесно коррелирует с дегенеративными изменениями МПД [151, 210]. Существует также мнение, что подавление ИЛ-1 β предотвращает дегенеративные изменения МПД [128, 199]. Несколько исследований привели доказательства

того, что ИЛ-1 β может способствовать экспрессии матричных металлопротеиназ (ММП) в МПД [116, 186, 279, 347]. Однако в исследовании Р. Minciullo с соавт. (2016 г.) разницы в уровнях ИЛ-1 β между пациентами с хронической болью в пояснице с подтвержденной при МРТ дегенерацией МПД и отсутствием дегенеративных изменений обнаружено не было [228].

ИЛ-6 опосредует острую фазу реакции на повреждение, способствуя дифференцировке моноцитов в макрофаги и активируя созревание лимфоцитов [277]. ИЛ-6 секретируется клетками МПД [228]. Повышенный уровень экспрессии ИЛ-6 обнаруживается в грыжах МПД [261]. Кроме того, ИЛ-6 индуцирует экспрессию ФНО- α и апоптоз нейронов в ганглиях задних корешков, что, вероятно, также способствует развитию аллодинии и гипералгезии [43, 200]. Связывание ИЛ-6 и его растворимого рецептора может, в свою очередь, способствовать индуцированному ИЛ-1 β катаболизму протеогликана [292], что указывает на наличие петли положительной обратной связи внутри ИЛ-1 β и ИЛ-6 для дальнейшего усиления воспалительной реакции в МПД. К. Neffner с соавт. (2011 г.) [139] обнаружили положительную связь между неспецифической болью в спине и экспрессией ИЛ-6. В других исследованиях сообщалось о положительной связи между уровнями ИЛ-6 и интенсивностью неспецифической боли в спине [188, 204, 259, 321, 323]. Однако В. Queiroz с соавт. [258] не обнаружили существенных различий между группами с неспецифической болью в спине и без неё по уровням ИЛ-6 в плазме крови.

Ж. Licciardone с соавт. обнаружили связь между тяжестью болевого синдрома и уровнем ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов молодого возраста (средний возраст 38 лет) с хронической неспецифической болью в спине [204]. К. Wang с соавт. (2016 г.) обнаружили, что уровень ИЛ-6 больше у пациентов с высокой интенсивностью боли по сравнению с пациентами контрольной группы, а также пациентами с лёгким течением болевого синдрома, что позволяет предположить, что провоспалительные цитокины могут способствовать увеличению интенсивности боли. ИЛ-6 также положительно

коррелировал с нетрудоспособностью пациентов по индексу ODI [47, 323]. Изучая маркёры воспаления, K. Weber с соавт. (2016 г.) обнаружили, что уровни ИЛ-6 в крови были значительно выше у пациентов с дегенеративными изменениями позвоночника по сравнению со здоровыми добровольцами, в том числе при учёте ковариантов, таких как возраст и ИМТ [333]. Обращает внимание, что уровни ИЛ-6 не изменялись в зависимости от тяжести дегенеративных изменений, согласно оценке МР-изображений по шкале Pfirrmann. Также K. Weber с соавт. (2016 г.) показали, что значительно более высокие уровни ИЛ-6 в крови были выявлены при стенозе позвоночного канала и других дегенеративных изменениях МПД, чем при грыже МПД с учётом ковариантов, таких как возраст и ИМТ пациентов [333]. В исследовании V. Palada с соавт. (2019 г.) концентрация ИЛ-6 в крови коррелировала с интенсивностью нейропатического болевого компонента у пациентов с грыжей МПД [245]. Существует ещё несколько исследований, изучавших взаимосвязь между ИЛ-6 и болью в спине, и они также показали, что уровень ИЛ-6 положительно связан с наличием боли в пояснице [203, 259], тяжестью дегенеративных изменений [204, 249] и интенсивностью боли [188], а высокий уровень ИЛ-6 отрицательно связан с уменьшением боли [259]. Однако есть исследования, не обнаружившие связи между ИЛ-6 и болью в пояснице [139, 189, 258]. Эти три исследования имели небольшой размер выборки [139, 189, 258], значительные различия во времени сбора крови [189] в том числе с поправкой на качество сна [139]. Совокупность свойств ИЛ-6 ставит его в ряд с наиболее важными эндогенными регуляторами иммунных и воспалительных процессов в организме и определяет одним из ключевых цитокинов в патогенезе дегенерации МПД и сопутствующей ноцицептивной болевой импульсации [2].

Связь между концентрацией ИЛ-8 в сыворотке с интенсивностью боли в спине у женщин с дегенеративными изменениями позвоночника и более высокой экспрессией ИЛ-8 у этих пациентов по сравнению с пациентами с грыжей МПД указывает на то, что периферические воспалительные

механизмы играют роль в патогенезе дегенеративных изменений. Нейровоспаление, проявляющееся повышенной концентрацией ИЛ-8 в цереброспинальной жидкости, ранее отмечалось у пациентов с ноципластической [51, 174] и ноцицептивной болью [211], однако были получены противоречивые данные о связи его с нейропатической болью [50, 52]. У пациентов с дискогенной болью в пояснице выявлены высокие уровни ИЛ-6, ИЛ-8 [78] и ИЛ-1 β в тканях МПД. К. Wang с соавт. (2016 г.) показали, что ИЛ-8 выше у пациентов с значительно выраженной интенсивностью боли по сравнению не только с контрольной группой, но и с пациентами с лёгким течением болевого синдрома, что позволяет предположить, что уровень этого провоспалительного цитокина также может способствовать усилению интенсивности боли [323]. V. Palada с соавт. (2019 г.) обнаружили, что у пациентов с грыжей МПД наблюдалась положительная корреляция между концентрациями ИЛ-8 в цереброспинальной жидкости и крови, а уровень ИЛ-8 в цереброспинальной жидкости был связан с более высокой интенсивностью боли [245]. Кроме того, у мужчин с грыжей МПД концентрация ИЛ-8 в цереброспинальной жидкости была связана с более высокими общими показателями боли и повышенной чувствительностью к боли в позвоночнике, что указывает на то, что механизмы, связанные с ИЛ-8, могут быть вовлечены в патогенез боли при грыже МПД [245].

ИЛ-10 является одним из наиболее мощных эндогенных контррегуляторов функции провоспалительных цитокинов, действующих в нервной системе. В большинстве исследований положительное влияние ИЛ-10 на боль объяснялось его способностью подавлять выработку провоспалительных цитокинов. Действительно, введение ИЛ-10 подавляет нейровоспаление и активацию микроглии в моделях хронической боли [107]. Имеются также данные о том, что ИЛ-10 действует непосредственно на сенсорные нейроны [193, 278]. Y. Li с соавт. (2016 г.) продемонстрировали, что баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами в крови пациентов с хронической болью в пояснице нарушен в связи со снижением

экспрессии ИЛ-10 [203]. Другие авторы показали, что концентрация противовоспалительных маркеров, включая ИЛ-10, значительно ниже у пациентов с лёгкой болью в спине или у здоровых добровольцев. В недавнем исследовании E. Vanimostafavi с соавт. (2021 г.) уровень ИЛ-10 был значительно ниже у пациентов с болью в пояснице, чем у здоровых добровольцев [57]. В исследовании N. Uçeyler с соавт. (2007 г.) более высокие уровни мРНК ИЛ-10 и ИЛ-4 в крови были обнаружены у пациентов с безболевогой нейропатией [307]. K. Wang с соавт. (2016 г.) обнаружили повышенные уровни ИЛ-4 и ИЛ-10 у пациентов с лёгкой болью в спине по сравнению с пациентами с выраженной болью. ИЛ-10 также отрицательно коррелировал с индексом ODI [323]. Это свидетельствует о наличии обезболивающего действия противовоспалительных цитокинов и может свидетельствовать о благоприятном прогнозе при лечении.

В ранее выполненных исследованиях сообщалось, что избыточная экспрессия ФРЭС-А, проангиогенного фактора, приводит к развитию дегенеративных изменений МПД [208]. Точно так же избыточная экспрессия нейротрофических факторов, таких как ФРН и мозговой нейротрофический фактор (МНТФ), ускоряет дегенеративные изменения МПД [233, 256]. Недавние данные показывают, что ИЛ-1 β играет роль в усилении экспрессии ФРЭС-А, ФРН и МНТФ в МПД. В условиях гипоксии ИЛ-1 β увеличивал продукцию ФРЭС-А в клетках МПД, в то время как обработка антителом к ИЛ-1 β уменьшала продукцию ФРЭС-А [150, 194]. Из этого можно сделать вывод, что ИЛ-1 β способствует ангиогенезу и неиннервации, индуцируя продукцию ФРЭС-А, ФРН и МНТФ.

Наследственные факторы всё чаще признаются в качестве причинного фактора дегенеративных изменений МПД. В исследовании M. Battie с соавт. (2008 г.), проведённом на близнецах, было показано, что наследственность была тесно связана с развитием боли в спине [60]. Эти данные подтвердились в исследовании Y. Zhang Y-gang с соавт. (2009 г.), которое показало, что у молодых людей наследственность была основным фактором риска развития

грыж МПД при нагрузке на позвоночник и тяжелой физической работе; однако среди лиц старше 55 лет нагрузка была основным фактором риска [350].

Было обнаружено много генов, связанных с дегенеративными изменениями позвоночника у человека, однако только некоторые из них непосредственно участвуют в их инициации. Эти гены включают гены коллагена I типа α -1 (COL1A1), коллагена IX типа (COL9A2 и COL9A3), коллагена XI типа (COL11A2), ИЛ-6, аггрекана, рецептора витамина Д (VDR) и ММП-3 [297]. Для других генов пока нет единого мнения об их прямом влиянии на дегенеративные изменения позвоночника.

Коллаген играет первостепенную структурную роль в МПД, особенно в ФК, где коллаген I типа создает сеть волокон, которая сохраняет ПЯ и распределяет сжимающую нагрузку. В то же время ПЯ содержит сетчатый коллаген IX типа. Волокна и коллагеновые волокна коллагена II типа обеспечивают стабильность МПД, образуя сложную и высокоорганизованную сеть [183]. Каждая зрелая молекула коллагена содержит три полипептидные цепи, которые расположены в виде тройной спирали, по крайней мере, в одной области молекулы коллагена. Поскольку эта сложная структура генетически детерминирована, мутации, связанные с коллагеном, могут играть роль в этиопатогенезе дегенеративных изменений позвоночника [177].

Коллаген I является основным структурным компонентом кости, наружного слоя ФК, кожи и связок. Имеет вид спирали, состоящей из двух цепей α 1, кодируемых геном альфа-1 COL1A1, и одной цепочки α 2, кодируемой геном альфа-2 COL1A2 [175]. Три исследования установили связь между однонуклеотидным полиморфизмом сайта связывания COL1A1 Sp1 и дегенерацией МПД [254, 301, 303]. Н. Jin с соавт. (2009 г.) показали, что этот полиморфизм представляет собой замену глутамина на тиамин в положении +1245, которая находится в первом интроне гена COL1A1 [167]. По мнению S. Pluijms с соавт. (2004 г.), изменение нуклеотидов увеличивает экспрессию РНК-мессенджера COL1A1 и, следовательно, экспрессию белка COL1A1 [254].

Исследователи выдвинули гипотезу, что полиморфизм нарушает равновесие между экспрессией белка COL1A1 и COL1A2, что приводит к нестабильности волокон коллагена [254, 301]. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что полиморфизм Sp1 (TT / TG / GG) в интроне 1 тесно связан не только с дегенерацией МПД, но и с низкой минеральной плотностью кости, ускоренной потерей костной массы, остеопорозом, более высоким катаболизмом костной ткани и повышенным риском переломов [113, 167]. С. Tilkeridis с соавт. (2005 г.) изучили частоту полиморфизма сайтов связывания Sp1 у 24 пациентов молодого возраста [301]. Исследование показало, что 33,3% пациентов с дегенерацией МПД имели генотип TT, в то время как ни один пациент из контрольной группы его не имел. Кроме того, 66,7% пациентов с дегенерацией МПД имели генотип GT, в то время, как в контрольной группе он был лишь у 41,7%.

Вариации последовательности гена COL9A2, который кодирует МПД-экспрессируемую цепь коллагена IX типа α -2, были обнаружены у лиц с дегенеративными изменениями позвоночника. L. Janeczko с соавт. (2014 г.) выявили, что замена глутамина на триптофан в кодоне 326 нарушает образование гетеротримеров коллагена II, IX и XI типа и может сделать МПД более хрупким [159]. Исследование С. Kerler с соавт. (2013 г.) показывает, что люди, у которых присутствует аллель COL9A3 с заменой триптофана (Trp3), имеют трёхкратное увеличение риска развития дегенеративных изменений позвоночника [183]. Однако этот эффект не был подтвержден в присутствии другого аллеля под названием II-1 β T, что позволяет предположить, что генетический эффект COL9A3 может быть изменен генетическим полиморфизмом других аллелей, которые до сих пор неизвестны [183, 349].

Исследования выявили тесную связь между полиморфизмом гена COL11A1 и грыжами МПД. Генетический полиморфизм COL11A1 заключается в замене тимина (T) цитозином (C) в положении 4603 нуклеотидной цепи. S. Solovieva с соавт. (2006 г.) показали взаимосвязь между однонуклеотидным полиморфизмом с заменой глутамина и аргинина в

интроне 9 COL11A2 и пролапсом МПД [287]. Пациенты с полиморфизмом имели повышенный риск выпячивания МПД в 2,1 раза по сравнению с пациентами без него.

Ген рецептора витамина Д (VDR) является ядерным рецептором метаболита витамина Д, 1 α ,25-дигидроксивитамина Д₃, который отвечает за минерализацию костей, усвоение кальция, кальций / фосфатный баланс и нормальную функцию паращитовидных желез [114, 313]. Исследования S. Kalb с соавт. (2012 г.) и G. Xu с соавт. (2012 г.) показали, что полиморфизм VDR ассоциирован с различными заболеваниями костей, включая остеоартрит, остеопороз и сердечно-сосудистыми заболеваниями [175, 339]. По мнению исследователей, экспрессия VDR играет существенную роль на различных стадиях деятельности хондроцитов и в синтезе ими протеогликанов [88], а также в процессе нормальной минерализации и ремоделировании костей [177, 339]. За последние два десятилетия были выявлены различные полиморфизмы, влияющие на экспрессию и функцию VDR при дегенерации МПД, они включают FokI (rs2228570), TaqI (rs731236) и ApaI (rs7975232) [84, 112, 303, 313, 314, 339, 345, 346, 351].

L. Vieira с соавт. (2014 г.) выявили, что полиморфизм FokI представляет собой замену С на Т, обнаруженную в экзоне 2 [314], что приводит к изменению размера белка и, следовательно, к нарушению его функции, а также связано с повышением риска развития дегенеративных изменений МПД в 1,58 раз [314]. В исследовании B. Eser с соавт. (2010 г.) показано, что генотип FF ассоциирован с легкими дегенеративными изменениями, тогда как генотип ff связан с более тяжелой степенью дегенерации [112]. Эти результаты были дополнительно подтверждены в исследовании J. Zhao с соавт., которое показало, что у латиноамериканских пациентов с генотипом ff или Ff (аллели TT или TC) риск развития дегенеративных изменений МПД был в 1,742 раза выше, тогда как у азиатских пациентов с аналогичными генотипами риск оказался выше в 1,293 раза [351].

По результатам исследования T. Videman с соавт. (2001 г.), полиморфизм TaqI (rs731236) приводит к развитию дегенеративных изменений в МПД, включая кольцевые разрывы и снижение интенсивности сигнала на МРТ [311]. Также они продемонстрировали, что генотип TaqI 'tt' коррелировал с уменьшением высоты МПД, интенсивности сигнала на МРТ, а также с образованием большого количества остеофитов и выпячиваний МПД по сравнению с пациентами с генотипом TT. K. Cheung с соавт. (2006 г.) показали, что аллель «t» вызывает нарушение синтеза протеогликана [88]. В другом исследовании T. Videman с соавт. (1998 г.) у пациентов с генотипами «tt» и «Tt» интенсивность сигнала МПД T6-S1 была на 12,9% и 4,5% ниже, чем у пациентов с генотипом «TT» [313]. Y. Kawaguchi с соавт. (2002 г.) показали, что пациенты с генотипом Tt были подвержены повышенному риску развития дегенеративных изменений МПД с более тяжелым течением [180]. Недавние исследования Z. Toktas с соавт (2015 г.) и Vieira с соавт. (2018 г.) подтвердили взаимосвязь TaqI с повышенным риском развития дегенерации МПД. [303, 315]. В недавнем исследовании Q. Yang с соавт. (2019 г.) частоты аллеля T были значительно выше у пациентов с дегенеративными изменениями позвоночника по сравнению с контрольной группой, особенно у пациентов с грыжей МПД, а генотип TT был значительно связан с более низкими уровнями VDR в плазме у пациентов с дегенеративными изменениями [341].

Также Y. Kawaguchi с соавт. (2002 г.) обнаружили, что полиморфизм ApaI на интроне 8 VDR связан с повышенным риском дегенерации МПД [180]. H. Yuan с соавт. (2010 г.) выявили, что ApaI ассоциирован с повышением риска развития дегенеративных изменений МПД в 1,7 раза [345]. Эти результаты подтверждаются исследованием N. Zawilla с соавт. (2014 г.), которое показало, что мутантный T-аллель VDR был связан с повышением риска развития дегенеративных изменений МПД в 3,1 раза [346]. Несколько исследований выявили, что мутантный T-аллель достоверно взаимосвязан с более тяжёлым течением дегенеративных изменений, однако точный механизм влияния данного полиморфизма на белок VDR пока не ясен [180, 345, 346].

Исследование R. Castillo-Avila с соавт. (2021 г.) подтвердило, что полиморфизмы TaqI и ApaI, но не BsmI, ассоциированы с развитием дегенеративных изменений позвоночника [83].

При этом исследование Vieira с соавт. (2018 г.) показало, что полиморфизмы BsmI, FokI и ApaI не выявили каких-либо существенных различий в типах наследования между группами [315].

VDR является одним из наиболее изученных генов-кандидатов, полиморфизмы в котором усугубляют течение дегенеративных изменений позвоночника. Уже показано его влияние на развитие остеопороза [58], слабости мышц [75] и повышенного риска переломов [338], но исследования роли полиморфизма VDR в развитии дегенеративных изменений позвоночника всё ещё показывают противоречивые результаты [88, 112, 171, 172, 180, 311, 345], что обсуждалось в трех недавних метаанализах [87, 165, 244].

Было обнаружено, что влияние генотипа VDR на минеральную плотность костей (МПК) сильнее у женщин в предменопаузе и снижается с возрастом [268], но несколько исследований дали противоречивые результаты, причём некоторые из них показали положительную [220, 223] связь между полиморфизмом гена VDR и значениями МПК, а другие её отсутствие [257, 308]. Связь риска переломов с полиморфизмом VDR также является предметом дискуссий, при этом одно из них показало значительную связь BsmI и риска переломов, а также отсутствие связи между каким-либо генотипом полиморфизма VDR и переломами [117, 163]. Большинство исследований, однако, касались женщин в постменопаузе и пожилых мужчин и, таким образом, данных относительно связи полиморфизма BsmI с остеопорозом и риском переломов среди молодых пациентов малочисленны. Исследования полиморфизмов. Недавний метаанализ H. Li с соавт. показал взаимосвязь между полиморфизмами VDR BsmI и TaqI и остеоартритом позвоночника [202].

Агрекан - наиболее распространенный протеогликан, содержащийся в МПД, его основной функцией является поддержание большого количества воды в хрящевой ткани. Одним из наиболее изученных полиморфизмов агрекана является тандемный повтор с переменным числом (VNTR) в домене, кодирующем хондроитинсульфат-1 гена агрекана (ACAN) [134]. N. Martirosyan с соавт. (2016 г.) показали, что аллель, кодирующий хондроитинсульфат, имеет VNTR в диапазоне от 13 до 33 нуклеотидов, причём наиболее распространённое количество 26-28 повторов [218]. Поскольку способность агрекана удерживать воду в значительной степени зависит от количества и размера хондроитинсульфатных цепей, по мнению исследователей, уменьшение количества повторов способствует снижению его функций [112, 134, 339]. Y. Kawaguchi с соавт. (2002 г.) в своём исследовании выявили, что у пациентов с 18 или 21 повтором в области, кодирующей хондроитинсульфат, повышен риск развития дегенерации МПД, а также более тяжелых форм заболевания по сравнению с пациентами с более длинными аллелями [180].

ИЛ-6 является медиатором воспаления и, как показано в исследовании P. Eskola с соавт. (2012 г.), участвует в образовании грыж МПД [113]. N. Noronen-Hietala с соавт. (2005 г.) обнаружили однонуклеотидный полиморфизм, который был достоверно связан с дегенерацией МПД [239]: rs13306435 (T15A) в экзоне 5 гена ИЛ-6 приводит к замене кодона GAT на GAA, которые кодируют аспарат и глутамат соответственно. Статистический анализ показал, что у пациентов с генотипами AA или AT риск развития дегенеративных изменений МПД в 4,4 раза выше, чем у пациентов с генотипом TT. По мнению авторов, два полиморфизма ИЛ-6 [rs1800797 (G-597) и rs1800795] могут быть связаны с развитием радикулопатии и умеренно выраженной дегенерацией МПД. [113, 181, 239]. P. Eskola с соавт. (2012 г.) выявили аллель 'C rs1800796 в промоторе ИЛ-6 у девочек-подростков с дегенерацией МПД, поэтому, возможно, он играет роль в возникновении заболевания в более молодом возрасте [113]. N. Noronen-Hietala с соавт. (2005

г.) и A. Kelempisioti с соавт. (2011 г.) показали, что гаплотип GGGА, состоящий из трех полиморфизмов T15A, G-597A, G-572A и G-174C, ассоциирован с развитием радикулопатии [181, 239]. Гаплотип GGG в промоторной последовательности ИЛ-6 был связан с умеренно выраженной дегенерацией МПД у девочек-подростков, а гаплотип GCG с более ранним началом заболевания [181].

Витамин Д представляет собой стероидный гормон, синтезируемый из холестерина. В нормальных условиях примерно 80% потребности в витамине Д обеспечивается действием солнечного света (ультрафиолет В), однако синтез зависит от уровня инсоляции, силы ультрафиолетового излучения, цвета кожи, географической широты, времени года и образа жизни [40]. Согласно J. Wortsman с соавт. (2000 г.), у лиц с ожирением уровень циркулирующего витамина Д ниже, чем у людей, не страдающих ожирением, возможно, потому что они секвестрируют больше витамина Д в подкожную жировую клетчатку [337].

Витамин Д активно участвует в формировании костей, резорбции, минерализации и поддержании нервно-мышечной функции. Циркулирующий 1,25 [ОН] 2Д подавляет паратиреоидный гормон (ПТГ) в сыворотке за счет механизма отрицательной обратной связи и за счет повышения уровня кальция [41]. Он также регулирует метаболизм костей посредством активации VDR, обнаруженных в остеобластах, высвобождая биохимические сигналы и приводя к образованию зрелых остеокластов [144]. Следовательно, низкий уровень витамина Д (25 [ОН] Д) может привести к недостаточному усвоению кальция, и это имеет клинические последствия не только для здоровья костей, но и для большинства метаболических функций.

S. Gao с соавт. (2021 г.) отметили, что VDR широко присутствует в клетках ПЯ, ФК, хондроцитах и остеобластах [126] и играет ключевую роль в пролиферации, дифференцировке и созревании хондроцитов, что, в свою очередь, влияет на синтез протеогликанов [126]. Метаболиты витамина Д модулируют *in vitro* активность ММП-3 хондроцитов, которая играет важную

роль в деградации суставного хряща [290]. В крупных популяционных когортных исследованиях, проведенных С. Ding с соавт. (2009 г.) и R. Chaganti с соавт. (2010 г.), субоптимальные концентрации гормона в сыворотке были связаны с остеоартритом тазобедренных и коленных суставов [85, 102]. G. Stoker с соавт. (2013 г.) не выявили аналогичной взаимосвязи при патологии МПД [290], однако коллагеназы, активируемые ММП-3, гидролизуют компоненты МПД, и S. Roberts с соавт. (2000 г.) и H. Gruber с соавт. (2008 г.) показали, что витамин Д снижает экспрессию провоспалительных цитокинов клетками ФК [132, 270]. Таким образом S. Roberts с соавт. (2000 г.) сделали вывод, что дефицит витамина Д может предрасполагать к развитию боли в спине из-за дегенерации МПД [270]. Несмотря на вышеупомянутые исследования, степень, в которой дефицит витамина Д вносит свой вклад в патогенез изменений опорно-двигательного аппарата, таких как остеоартрит и дегенеративные изменения позвоночника до конца не ясна.

Витамин Д является важным регулятором ММП-9, присутствующей в экстрацеллюлярном матриксе (ЭЦМ) соединительной ткани сухожилий. Дефицит витамина Д приводит к увеличению активности ММП-9 и снижению прочности сухожилий [209].

Остеокальцин является наиболее распространенным неколлагеновым белком внеклеточного матрикса кости, который вырабатывается остеобластами во время формирования кости, и, следовательно, его концентрация в сыворотке крови служит биохимическим маркером костеобразования [229]. Остеокальцин необходим для сохранения прочности кости в продольном и тангенциальном направлении за счет увеличения рассеивания энергии и пластичности кости [235]. Однако исследования показали, что остеокальцин также способствует уменьшению образования кости, ингибируя функцию остеобластов, и ингибирует резорбцию кости, подавляя остеокластогенез, т.е. он является негативным регулятором образования и резорбции кости [106].

Потенциальный механизм остеокальцина в регуляции мышечной функции заключается в стимулировании экспрессии ИЛ-6 [248]. Повышенный уровень ИЛ-6 приводит к резорбции кости и, в свою очередь, к декарбоксилатации остеокальцина [120]. Эти исследования показывают петлю прямой связи между костью и мышцей. Кроме того, с возрастом снижается как уровень остеокальцина так и мышечной массы. В экспериментальных исследованиях лечение остеокальцином повышало переносимость физических нагрузок как у молодых, так и у старых мышей [224]. Это говорит о том, что остеокальцин необходим и достаточен для поддержания/увеличения мышечной массы у старых мышей.

Никотиновая кислота ингибирует продукцию активных форм кислорода и медиаторов воспаления, индуцированную различными раздражителями в культивируемых эндотелиальных клетках человека [125, 296]. Q. Wang с соавт. (1990 г.) показали, что никотиновая кислота ослабляет индуцированное блеомицином накопление воспалительных клеток в легких хомяков [325]. Эффекты, вызываемые никотиновой кислотой в моделях ноцицептивной и воспалительной боли, не исследовались. Однако оценка эффектов, вызванных никотиновой кислотой, в экспериментальных моделях боли и воспаления оправдана, поскольку есть данные исследований *in vitro*, указывающие на то, что применение лекарственных форм никотиновой кислоты обладает противовоспалительной активностью [100, 125]. Что касается изомеров никотиновой кислоты, пиколиновой и изоникотиновой кислот, S. Heyliger с соавт. (1998 г.) показали, что системное введение пиколиновой кислоты мышам вызывает антиноцицептивный эффект в экспериментальных моделях термической ноцицептивной боли [142]. Более прямые доказательства того, что никотиновая кислота может ингибировать выработку воспалительных цитокинов, были предоставлены W. Kwon с соавт. (2011 г.), которые продемонстрировали, что высокие дозы этого соединения снижают сывороточные концентрации ФНО- α и ИЛ-6 у крыс с эндотоксемией [195]. Поскольку никотиновая кислота может превращаться в никотинамид [91],

соединение, вызывающее заметные эффекты в экспериментальных моделях ноцицептивной и воспалительной боли [129], можно предположить, что такое преобразование может играть важную роль в антиноцицептивной и противовоспалительной активности никотиновой кислоты.

ПТГ является основным регулятором фосфорно-кальциевого обмена и обмена веществ в костях [73]. Основными мишенями ПТГ на периферии являются почки и кости, где его действие способствует повышению уровня кальция в сыворотке. Он также регулирует почечную экспрессию 1 α -гидроксиазы, необходимую для преобразования 25 (ОН) -витамина Д в его активную форму 1,25 (ОН) 2-витамина Д, что, в свою очередь, увеличивает всасывание кальция в кишечнике [73].

ПТГ известен как своими анаболическими эффектами, так и катаболическим / резорбтивным действием на кости. ПТГ является важным регулятором «ремоделирования» кости – процесса, продолжающегося всю жизнь и необходимого для поддержания структурной целостности микроархитектуры кости и кальций-фосфорного гомеостаза [73]. На клеточном уровне ПТГ напрямую стимулирует остеобласты к наращиванию кости за счет увеличения их количества и активности, способствуя отложению нового костного матрикса и ускоряя скорость минерализации [104, 274]. Транскрипция гена ПТГ ингибируется 1,25-дигидроксивитамином Д (1,25-(ОН) 2Д), активной формой витамина Д, который также ингибирует пролиферацию клеток паращитовидной железы [192, 271].

ТТГ экспрессируется преимущественно в фолликулярных клетках щитовидной железы, но экспрессия в хондроцитах, остеобластах и остеокластах предполагает, что ТТГ оказывает прямое действие на хрящ и кости [39, 111]. E. Bagricik с соавт. (2012 г.) показали, что в мезенхимальных стволовых клетках ТТГ стимулировал самообновление и экспрессию хондрогенных маркерных генов, что позволяет предположить, что ТТГ может увеличивать дифференцировку хондроцитов [53].

Эстрогены – естественные регуляторы нейроэндокринной и иммунной системы [22]. Они давно известны как фактор регулирования обмена веществ в костях, мышцах, сухожилиях, хрящах и связках, влияющий на функции опорно-двигательного аппарата [89]. Эстроген играет центральную роль в росте и развитии костей в детстве, а также в поддержании целостности костей во взрослом возрасте. Было опубликовано несколько всесторонних обзоров, описывающих механизмы действия эстрогена на кости в течение всей жизни [56, 216].

Хоть и считается, что у женщин 90% костной массы образуется к 18 годам, исследования с расширенными временными интервалами показали, что созревание костей может быть гораздо более длительным процессом [66]. Это говорит о том, что, если эстроген имеет преобладающее значение в развитии костей, более низкий уровень эстрогена может иметь побочные эффекты даже у женщин старше 25 лет [267].

Важно отметить, что женские половые гормоны также ответственны за увеличение количества структурных фрагментов ЭЦМ и неорганической костной массы, которые позволяют кости быстрее адаптироваться к изменениям механической нагрузки и формироваться в соответствии с общим направлением приложенных сил [105].

В нескольких исследованиях сообщалось, что рецепторы эстрогена (ER) α и β экспрессируются в МПД. Н. Gruber с соавт. (2002 г.) показали, что ген ER β экспрессируется в ФК [133]. Х. Song с соавт. (2014 г., 2017 г.) обнаружили, что ER α и ER β экспрессируются в ПЯ, а степень дегенерации МПД связана с подавлением экспрессии ER α и ER β [288, 289]. Н. Liu с соавт. (2017 г.) сообщили, что эстроген может уменьшить апоптоз клеток ПЯ у человека, индуцированный ФНО- α *in vitro* [207]. В другом исследовании Т. Wang с соавт. (2016 г.) продемонстрировали, что 17 β -эстрадиол защищает клетки ПЯ человека от апоптоза, индуцированного ФНО- α [326].

По сравнению с эстрогеном роль прогестерона в метаболизме костной ткани менее очевидна [92]. Основной вклад прогестерона в процессы

моделирования и ремоделирования костей заключается в стимулировании костеобразования. В исследовании F. Tremollieres с соавт. (1992 г.) введение прогестерона было связано с усилением костеобразования за счет увеличения пролиферации и дифференцировки остеобластов в культурах клеток человеческих остеобластов [304]. Однако у людей результаты, касающиеся прогестерона и МПК, пока противоречивы [92].

Наиболее важные андрогены, в основном тестостерон и 5-дигидротестостерон, влияют на костную ткань как у мужчин, так и у женщин. Тестостерон оказывает анаболический эффект на кости посредством передачи сигнала связывания с рецептором андрогена (AR) и преобразования в E2 с помощью фермента ароматазы, который затем связывается с ER [275].

Активация AR и ER, но не ER, связана с поддержанием структуры губчатой кости. Активации ER сохраняют толщину и количество трабекул, в то время как AR поддерживает только количество трабекул [236]. У мышей с нокаутом AR уже в молодом возрасте наблюдалось значительное разрушение костей [343].

AR преимущественно экспрессируется в остеобластах и остеоцитах, но отсутствуют в остеокластах [283, 284]. AR в остеобластах активируется андрогеном, эстрогеном и 1,25-дигидроксивитамином Д, чтобы стимулировать пролиферацию, дифференциацию, синтез белка ЭЦМ и минерализацию [178]. AR в остеоцитах играет непосредственную роль в поддержании целостности скелета и структуры костей [283].

R. Francis с соавт. (1999 г.) показали, что МПК была заметно ниже у мужчин с гипогонадизмом (особенно в позвоночнике - преимущественно губчатым участком кости), чем у их здоровых сверстников [122]. А в исследовании D. Mellstrom с соавт. (2006 г.) низкий уровень тестостерона был связан с увеличением числа переломов, в том числе позвонков [221]. Некоторые исследования взрослых мужчин с гипогонадизмом показали значительное увеличение резорбции костной ткани и меньшее костеобразования, как и у женщин в постменопаузе [158]. Исследование D.

Baran с соавт. (1978 г.) с морфологическим исследованием биопсий подтвердили концепцию, согласно которой тестостерон стимулирует образование и минерализацию костей [59]. R. Francis с соавт. (1986 г.) обнаружили, что снижение уровня 1,25-дигидроксивитамина Д (1,25 (ОН) 2Д) в плазме является основным фактором риска развития остеопороза у мужчин с гипогонадизмом [121].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научно-исследовательская работа выполнялась в ФГБНУ «Научный центр неврологии (г. Москва). Клиническое обследование пациентов проводилось на базе 2-го неврологического отделения (руководитель – д.м.н., профессор Максимова М.Ю.). Нейровизуализационное обследование проводилось на базе отделения лучевой диагностики (руководитель – д.м.н. Кротенкова М.В.). Лабораторные исследования выполнялись на базе лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой (руководитель – к.м.н. А.А. Шабалина).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 3-5/19 от 27.03.19).

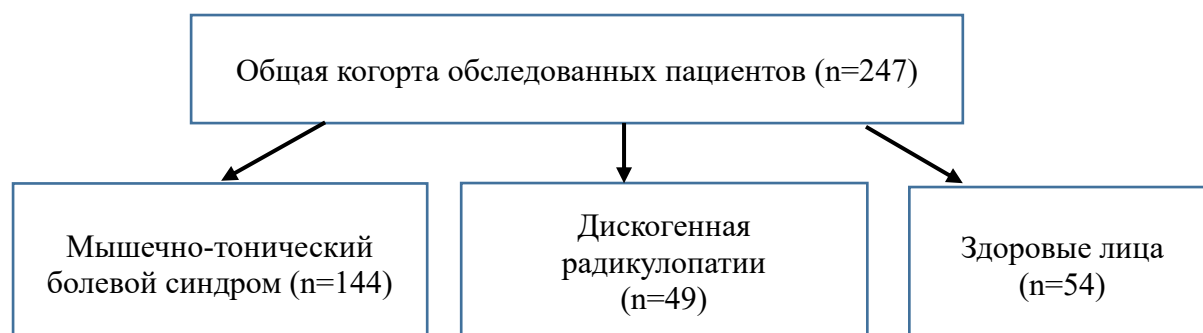
2.1. Общий дизайн, методология и клиническое обследование пациентов

Общее количество обследованных составило 247 пациентов в возрасте 37 [30; 45] лет (рис.1).

Группу с хроническим мышечно-тоническим болевым синдромом составили 144 пациента (55 (38,2%) мужчин и 89 (61,8%) женщин) в возрасте 42 [39; 45] лет.

Группу с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией составили 49 пациентов (27 (55,1%) мужчин и 22 (44,9%) женщины) в возрасте 36 [27; 45] лет.

Были сформированы две группы здоровых лиц (группы сравнения), сопоставимых по полу и возрасту: 37 здоровых лиц (15 (40,5%) мужчин и 22 (59,4%) женщины, средний возраст 37 [31; 44] лет) и 17 здоровых лиц (10 (58,8%) мужчин и 7 (41,2%) женщин) в возрасте 33 [25; 41] лет.



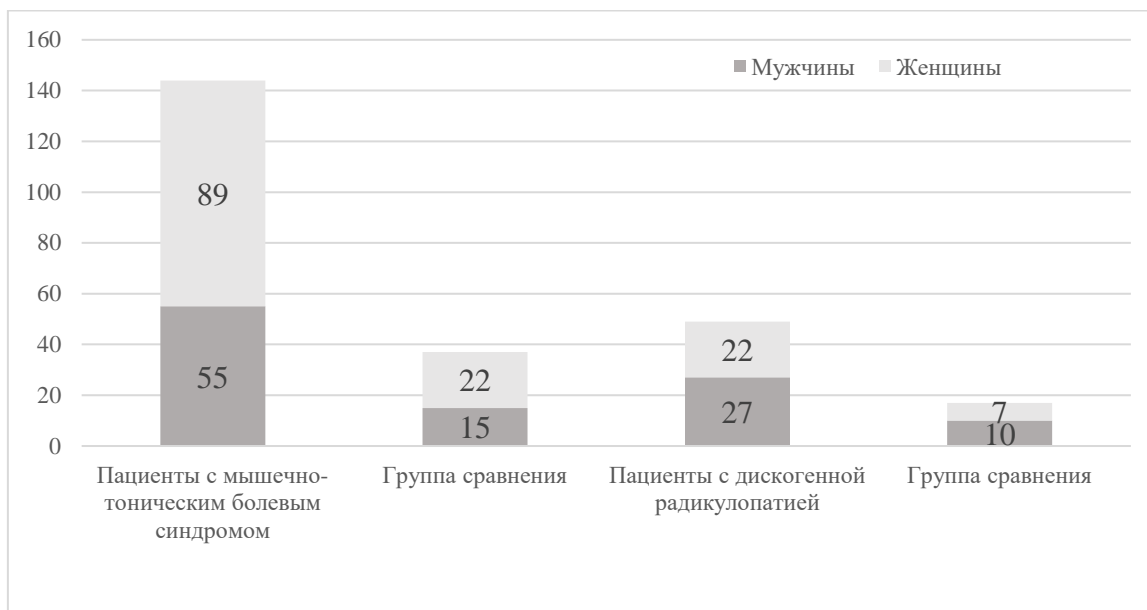


Рисунок 1. Общий дизайн исследования

Для выявления факторов, связанных с развитием хронического мышечно-тонического болевого синдрома у лиц молодого возраста, отбирались пациенты с хроническим (более 3 месяцев) болевым синдромом в паравертебральных мышцах в связи с длительным пребыванием в нефизиологической позе, перегрузкой или перерастяжением мышц на фоне дегенеративного процесса в позвоночнике без признаков сдавления спинномозговых корешков и спинномозговых нервов, а также стеноза позвоночного канала по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Основой развития мышечно-тонического болевого синдрома у пациентов было формирование в мышцах триггерных точек, раздражение которых вызывало не только локальную, но и отраженную боль (в удаленной от этой точки зоне). Триггерной точке соответствовал участок локального мышечного уплотнения, пальпация которого не только воспроизводила боль, которую испытывал пациент, но и вызывала локальное мышечное сокращение.

Критериями включения пациентов в первую группу исследования были:

1. Молодой возраст пациентов (от 18 до 45 лет).

2. Хронический (более 3 месяцев) болевой синдром в паравертебральных мышцах (хронический миофасциальный болевой синдром).
3. Болевой синдром умеренной степени (интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале от 3 до 7 см).
4. Информированное согласие на проведение обследования и лечения.

Критериями невключения были перенесенное в прошлом оперативное вмешательство по поводу грыж МПД, сколиоз более 15°, сегментарная нестабильность, перенесенные травмы позвоночника и спинного мозга, инфекции и опухоли, воспалительная спондилоартропатия, остеопороз, беременность и грудное вскармливание, сопутствующие соматические заболевания в стадии декомпенсации, отсутствие письменного согласия на участие в исследовании.

Всем пациентам проводился тщательный сбор анамнеза и клиничко-неврологическое обследование. Оценивались выраженность, локализация и характер болевого синдрома. Уточнялись факторы, вызывающие боль, движения, которые улучшают или ухудшают состояние пациента, сведения о социальном положении, профессиональной деятельности, повседневной бытовой активности, хобби пациента, наличии других хронических заболеваний.

Вопросы, связанные с использованием электронных устройств (компьютера, планшета, мобильного телефона) на работе и в быту, включали следующие: пользуетесь ли вы настольным компьютером/ ноутбуком (да, нет); какова высота экрана вашего настольного компьютера/ноутбука (глаза выше середины экрана, глаза на уровне центра экрана, глаза ниже середины экрана); сколько дней в неделю вы пользуетесь настольным компьютером/ноутбуком (1-2 дня, 3-4 дня, 5 дней и более); сколько часов в день вы пользуетесь настольным компьютером/ноутбуком (менее 2 ч, 3 ч и более в день); пользуетесь ли вы мобильным телефоном/планшетом в

положении лежа или полулежа на спине (да, нет); сколько часов в день вы пользуетесь мобильным телефоном/планшетом в положении лежа или полулежа на спине (менее 2 ч, 3 ч и более в день).

Неврологический осмотр был направлен на выявление функциональных (двигательных, чувствительных, тазовых) нарушений, корешкового синдрома, мышечно-тонического синдрома, триггерных болевых точек, а также объективную оценку подвижности позвоночника, осанки и походки.

При соматическом обследовании дополнительно определяли ростовые показатели (длину тела, индекс массы тела (ИМТ)).

С помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) оценивался уровень испытываемой боли: от 1 до 3 баллов – слабая боль; от 4 до 6 баллов – умеренная боль; от 7 до 10 баллов – сильная боль.

Опросники DN4 (Douleur Neuropathique 4) и painDETECT применяли для выявления невропатического компонента боли. При положительном ответе на 4 и более вопросов из 10 пунктов опросника DN4 диагностируют 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.

Для оценки астенических нарушений использовалась шкала MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory-20), тревоги и депрессии - шкала Спилберга и шкала Монтгомери-Асберг.

Суммарную оценку по шкале MFI-20, не превышающая 20-30 баллов, принимают за норму. Суммарный балл по одному из разделов шкалы более 12 соответствует астеническому синдрому.

Градации реактивной и личностной тревоги по шкале Спилберга менее 30 баллов обозначают низкую степень, от 31 до 45 баллов – среднюю степень, более 46 баллов – высокую степень.

Суммарная оценка по шкале Монтгомери-Асберг менее 15 баллов соответствует отсутствию депрессии; 16-25 - легкой депрессии; 26-30 – умеренной депрессии; более 30 – тяжелой депрессии.

Для подтверждения диагноза дегенеративных изменений позвоночника и исключения опухолевого, инфекционного процесса, остеопороза, травмы позвоночника и спинного мозга всем пациентам была выполнена МРТ на аппаратах Magnetom Symphony (Siemens; Германия), Magnetom Verio (Siemens; Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл.

Всем пациентам с хроническим мышечно-тоническим болевым синдромом был рекомендован прием миорелаксантов (толперизон) в течение 3 нед, проведены курсы ЛФК и массажа. Рекомендации по двигательному режиму касались ограничения подъема тяжестей, биомеханики при выполнении повседневных обязанностей, эргономики рабочего места, техники поднимания предметов с пола, необходимости делать перерывы при длительных статических нагрузках и работе за компьютером.

Для выявления факторов, связанных с развитием дискогенной радикулопатии у лиц молодого возраста, отбирались пациенты с пояснично-крестцовой болью, обусловленной дегенеративными изменениями позвоночника (парамедианными грыжами МПД) и компрессией спинномозговых нервов по данным МРТ.

Критериями включения пациентов в эту группу исследования были:

5. Молодой возраст пациентов (от 18 до 45 лет).
6. Хроническая дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия, подтвержденная с помощью МРТ позвоночника и спинного мозга.
7. Болевой синдром умеренной степени (интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале от 3 до 7 см).
8. Отсутствие предшествующего приема анальгетических препаратов, антиконвульсантов и антидепрессантов, влияющих на интенсивность боли.

9. Информированное согласие на проведение обследования и лечения.

Критериями невключения были:

1. Клинические признаки миелопатии.
2. Стеноз позвоночного канала по данным МРТ.
3. Травма позвоночника.
4. Ортопедическая патология позвоночника.
5. Остеопороз.
6. Онкологические заболевания.
7. Воспалительные и инфекционные заболевания.
8. Заболевания сердечно-сосудистой системы.
9. Сахарный диабет.
10. Болезни желудка, печени и почек.
11. Болезни крови.
12. Болезни суставов.
13. Чрезмерное потребление алкоголя (20 г этанола и более в день).
14. Использование комбинированных оральных контрацептивов или заместительной гормональной терапии.
15. Стоматологические заболевания и вмешательства в течение последних 3-х месяцев;
16. Психические заболевания.

При МРТ на аппаратах Magnetom Symphony (Siemens; Германия), Magnetom Verio (Siemens; Германия) с величиной магнитного поля 1,5 и 3,0 Тесла соответственно грыжа МПД 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 (2004) 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 (от 1 до 3 баллов – слабая

боль; от 4 до 6 баллов – умеренная боль; от 7 до 10 баллов – сильная боль). Анализ невропатического компонента болевого синдрома проводился с помощью опросников DN4 (DouleurNeuropathique 4) и PainDETECT. 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.

Пациентов с дискогенной радикулопатией информировали о благоприятном прогнозе заболевания, необходимости к сотрудничеству с врачом и соблюдении рекомендаций, предполагаемой длительности лечения с обязательным их активным участием в этом процессе. Пациенты были консультированы инструктором с подбором комплекса лечебных упражнений, включающего дозированные упражнения для растяжения мышц и упражнения, направленные на формирование адаптивного двигательного стереотипа, для регулярного и самостоятельного выполнения.

Медикаментозная терапия радикулопатии и сопутствующего локального спазма мышц включала назначение нестероидных противовоспалительных средств и мышечных релаксантов. Коррекция эмоциональных нарушений проводилась с помощью трициклических антидепрессантов.

Интервенционные методы включали введение кортикостероида (бетаметазон суспензия -7 мг/мл) и местного анестетика. Кортикостероид вводился в одном шприце с местным анестетиком. Для инактивации триггерных точек в болезненной мышце при наличии сопутствующего миофасциального синдрома проводились в/м инъекции. Эпидуральные инъекции проводились в условиях операционной под КТ-навигацией каудальным способом (при локализации дегенеративного процесса на уровне L5-S1) или трансфораминальным способом.

Рекомендации по двигательному режиму касались ограничения подъема тяжестей, биомеханики при выполнении повседневных обязанностей,

эргономики рабочего места, техники поднимания предметов с пола, необходимости делать перерывы при длительных статических нагрузках и работе за компьютером.

Лабораторные исследования

Уровни глюкозы, мочевины, креатинина, билирубина, холестерина, общего белка, С-реактивного белка, ионизированного кальция и фосфора измеряли на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30I («ThermoFisher», Финляндия) с использованием наборов реагентов Randox (Великобритания) и ион-селективного кальциевого электрода ThermoFisher (Финляндия).

Уровни остеокальцина, паратиреоидного гормона, тиреотропного гормона в крови определяли на иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 2000 («Siemens», США) с помощью диагностических наборов этого же производителя.

Определение витамина D в крови проводили на иммунохимическом анализаторе Architect i2000SR («Abbott», США) с использованием наборов реагентов этого же производителя.

Витамин PP (никотинамид) и 17-гидроксипрогестерон в крови измеряли методом ELISA сэндвич-типа на планшетном ридере VICTOR 2 («Perkin Elmer», США) с помощью комплекта реагентов Cloud Clone Corporation (США, Китай).

Уровни цитокинов — интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) в крови определяли твердофазным иммуноферментным методом (ELISA) на планшетном ИФА-анализаторе Реалбест (Россия) с использованием наборов реагентов Cloud Clone Corporation (США, Китай).

Проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов в генах коллагена (COL1A1 C1997A (rs110946)A>C; COL1A1 G1245T (rs1800012) G>T), эстрадиола (ESR1 T(-397) (rs2234693)T>C; ESR1 G(-351) (rs9340799)A>G; ESR1 G2014/Thr594Thr (rs2228480)A>G), рецептора

витамина D (VDR: 283 (BsmI)(A>G), а также определение никотинамида (NAM) в сыворотке крови.

Образцы крови были получены при кубитальной венепункции в утренние часы натощак с использованием вакуумных систем VACUETTE® (Greiner Bio-One, Австрия) в пробирки с ЭДТА К3 (для молекулярно-генетических исследований) и с активатором образования сгустка и гелем (для исследования NAM). Выбор типа пробирки по цветовой кодировке и соответствующего наполнителя зависел от рекомендованного для каждого параметра метода исследования биоматериала соответственно руководству по преаналитическому этапу лабораторных исследований компании Greiner Bio-One (Рекомендации по Работе с образцами на преаналитическом этапе, www.gbo.com/preanalytics).

Для выделения ДНК из всех образцов использовали смесь для выделения «Проба-рапид-генетика» (ДНК-Технология, Россия).

Детекцию полиморфизма гена VDR: 238 (BsmI) проводили на ПЦР-амплификаторе с детекцией результатов в режиме реального времени ДТ-лайт (ДНК-Технология, Россия) с использованием коммерческих наборов реагентов «Генетика метаболизма кальция» (ДНК-Технология, Россия).

Определение других вышеперечисленных полиморфизмов генов проводили с использованием термоциклера Real-time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, США) на наборах реагентов для определения соответствующих полиморфизмов производства «Синтол» (Россия).

В состав смесей для амплификации, специфичных для каждого генетического полиморфизма, включена система амплификации фрагмента геномной ДНК человека, которая позволяет контролировать количество ДНК в амплификационной пробирке и исключить ошибки генотипирования, а также введены сигнальные зонды, содержащие флуоресцентные метки Fam и Hex.

Количественное определение никотинамида (NAM) проводили твердофазным конкурентным методом иммуноферментного анализа (ИФА

или ELISE) на плащечном ИФА-ридере Реал-Бест (Россия) с использованием наборов реагентов BlueGene (Китай).

Статистическая обработка полученных результатов

Анализ полученных данных выполнялся с использованием программного пакета SPSS Statistics 19. Описательные статистики представлены в виде медианы и 25-го 75-го перцентилей в выборке для количественных переменных, а также частот встречаемости и долей в выборке для качественных переменных. Исследование выборки на нормальность проводилось методом Шапиро-Уилкса и графическим методом. Для сравнения количественных данных в несвязанных между собой выборках между группами использовался U-критерий Манна-Уитни для параметров, имеющих ненормальное распределение, и T-критерий Стьюдента для параметров, имеющих нормальное распределение. Для сравнения номинальных переменных в несвязанных совокупностях использован критерий Хи-квадрат и точный критерий Фишера при наличии ограничений для критерия Хи-квадрат. Все сравнения проведены при уровне значимости (p) 0,050. Частоту вариантов аллелей вычисляли по формуле $f=n/2N$, частоту генотипов – по формуле $f=n/N$ (где N – объем выборки, n -встречаемость вариантов). Статистическую значимость различий частот аллелей и генотипов оценивали с помощью критерия χ^2 . Для оценки относительного риска использовали расчет отношения шансов (ОШ) и его доверительного интервала (ДИ) при уровне 95%: $ОШ= D_E/H_E / D_{NE}/H_{NE}$, где D_E и H_E – количество пациентов в основной группе и контрольной группе у которых фактор присутствовал, D_{NE} и H_{NE} – количество пациентов без фактора риска. Графически результаты представлены с использованием частотных и круговых диаграмм с указанием частот встречаемости и долей в выборке.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Факторы, связанные с развитием хронического мышечно-тонического болевого синдрома в спине у пациентов молодого возраста

Боль в спине является основной причиной утраты трудоспособности у лиц молодого возраста, оказывает большое влияние на качество жизни.

Основную группу составили 144 пациента с хроническим (более 3 месяцев) – мышечно-тоническим болевым синдромом в области спины, обусловленным дегенеративными изменениями позвоночника без признаков сдавления спинномозговых корешков и спинномозговых нервов, а также стеноза позвоночного канала по данным МРТ. Женщин было 89 (61,8%), мужчин – 55 (38,2%). Средний возраст пациентов - 42 [39; 45] лет. При МРТ на аппаратах Magnetom Symphony (Siemens; Германия), Magnetom Verio (Siemens; Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл были обнаружены протрузии МПД, выступающие менее чем на 3 мм за край тела позвонка без компрессии спинномозговых корешков и спинномозговых нервов. Группу сравнения составили 37 здоровых лиц (22 женщины и 15 мужчин, средний возраст 37 [31; 44] лет).

Все пациенты основной группы при обследовании в НЦН жаловались на ноющую и тупую боль в спине умеренной интенсивности. 55 (38,2%) пациентов отмечали роль физической нагрузки (поднятие и перенос тяжести, многократные наклоны, неловкое или резкое движение туловищем, прыжок) и длительного пребывания в вынужденной позе (офисная работа за компьютером) в появлении боли в спине, 89 (61,8%) пациентов считали, что боль возникла без какого-либо провоцирующего фактора.

При неврологическом осмотре выявлялись болезненность остистых отростков, надостистых и межостистых связок, локальное напряжение

паравертебральных мышц, триггерные области в мышцах с паттернами отраженной боли, болезненные уплотнения и тяжи в мышцах спины.

При МРТ были обнаружены протрузии (небольшие выпячивания) МПД менее чем на 3 мм за край тела позвонка без компрессии спинномозговых корешков и спинномозговых нервов. У 86 (59,7%) из них – на уровне пояснично-крестцовых (преимущественно L4-L5-S1) и у 58 (40,3%) – одновременно на уровне шейных (C4-C5-C6) и пояснично-крестцовых (L4-L5-S1) позвоночно-двигательных сегментов.

Таблица 1. Характеристики пациентов молодого возраста с хроническим мышечно-тоническим болевым синдромом в области спины.

Характеристики	Основная группа (n, %)	Группа сравнения (здоровые лица) (n, %)	p
<i>Семейное положение</i>			
Состоит в браке	62 (43,1%)	19 (51,4%)	0,459
Не женат (не замужем)	35 (24,3%)	10 (27,0%)	0,831
Разведен(а)	47 (32,6%)	8 (21,6%)	0,232
<i>Табакокурение</i>			
Некурящие	11 (7,6%)	26 (70,3%)	<0,001
Бросившие курить	29 (20,1%)	7 (18,9%)	1,000
Курильщики	104 (72,2%)	4 (10,8%)	<0,001
<i>Характер труда</i>			
Занятые физическим трудом, требующим значительных усилий при поднятии и переноске тяжестей	16 (11,1%)	5 (13,5%)	0,773
Занятые физическим трудом в условиях	41 (28,5%)	9 (24,3%)	0,685

статико-динамических нагрузок			
Офисная сидячая работа	87 (60,4%)	23 (62,2%)	1,000
<i>Использование настольного компьютера/ноутбука на работе, для поиска информации в Интернете и сетевого виртуального общения</i>			
1-2 дня в неделю	5 (3,5%)	6 (16,2%)	0,01
3-4 дня в неделю	10 (6,9%)	24 (64,9%)	<0,001
5 дней и более в неделю	129 (89,6%)	7 (18,9%)	<0,001
<i>Использование настольного компьютера/ноутбука на работе, для поиска информации в Интернете и сетевого виртуального общения</i>			
Менее 2 ч в день	46 (31,9%)	24 (64,9%)	<0,001
3 ч и более в день	98 (68,1%)	13 (35,1%)	
<i>Высота экрана настольного компьютера/ноутбука</i>			
Глаза выше середины экрана	41 (28,5%)	10 (27,0%)	<0,001
Глаза на уровне центра экрана	87 (60,4%)	21 (56,8%)	0,710
Глаза ниже середины экрана	16 (11,1%)	6 (16,2%)	0,403
<i>Использование мобильного телефона или планшета в положении лежа/полулежа на спине</i>			
Менее 2 ч в день	50 (34,7%)	7 (18,9%)	0,075
3 ч и более в день	37 (25,7%)	3 (8,1%)	0,025
<i>Физическая активность</i>			
Малоподвижный образ жизни и низкая физическая активность	128 (88,9%)	7 (18,9%)	<0,001
Занятия спортом или танцами	16 (11,1%)	30 (81,1%)	<0,001

<i>Росто-весовые показатели</i>			
Индекс массы тела	30,6 [27,3; 33,8]	24,8 [22,2; 27,4]	0,033
Рост (длина тела), см	169 [159;180]	175 [163;189]	0,637
<i>Биохимические показатели крови</i>			
Глюкоза, ммоль/л	5,6 [4,7; 6,5]	5,0 [4,5; 5,7]	0,518
Билирубин общий, мкмоль/л	10,4 [4,8; 16,2]	10,5 [5,7; 17,1]	0,716
Креатинин, мкмоль/л	78 [63; 96]	74 [57; 92]	0,742
Холестерин общий, ммоль/л	5,7 [4,6; 6,8]	5,5 [4,9; 6,6]	0,655
Кальций ионизированный (Ca ²⁺), ммоль/л	1,4 [0,4; 2,5]	1,3 [0,5; 2,3]	0,864
Фосфор, ммоль/л	1,4 [0,8; 2,2]	1,3 [0,8; 2,1]	0,717
Остеокальцин, нг/мл	10,5 [2,4; 18,7]	9,6 [2,5; 19,8]	0,225
Витамин РР (никотинамид), нг/мл	72,9 [30,8;151,0]	70,9 [28,0;149,0]	0,593
Витамин Д, нг/мл	21,9 [5,0;40,0]	28,8 [9,0;56,0]	0,555
Паратгормон, пг/мл	39,3 [10,2; 68,0]	31,8 [9,4; 63,5]	0,211
Тиреотропный гормон, мМе/л	2,1 [1,2; 2,3]	1,9 [1,4; 2,5]	0,187

Основные характеристики пациентов молодого возраста с хроническим мышечно-тоническим болевым синдромом в области спины представлены в табл. 1.

Семейное положение и трудовая занятость пациентов с болью в спине и здоровых лиц заметно не отличались.

Основная группа включала пациентов с избыточной массой тела и ожирением I и II степени ($p=0,033$). В группе сравнения преобладали лица с нормостенической конституцией, реже – астенической.

Профессиональный состав обеих групп был представлен лицами с высшим (инженеры, врачи, научные сотрудники, экономисты, бухгалтера, системные администраторы, менеджеры), неоконченным высшим и средним специальным образованием. Все обследуемые были жителями города.

Пациенты обеих групп (см. табл. 1) одинаково часто были заняты физическим трудом, требующим значительных усилий при поднятии и переноске тяжестей, трудом, который не требовал значительных усилий, однако выполнялся в вынужденном положении тела в условиях статико-динамических нагрузок и не заняты физическим трудом (офисная работа в положении сидя за компьютером). Однако для пациентов с мышечно-суставной болью в спине были характерны малоподвижный образ жизни и низкая физическая активность ($p < 0,001$). Здоровые лица регулярно занимались спортом (лыжи, фигурное катание, теннис, плавание в бассейне) или танцами ($p < 0,001$) (см. табл. 1, рис.2).

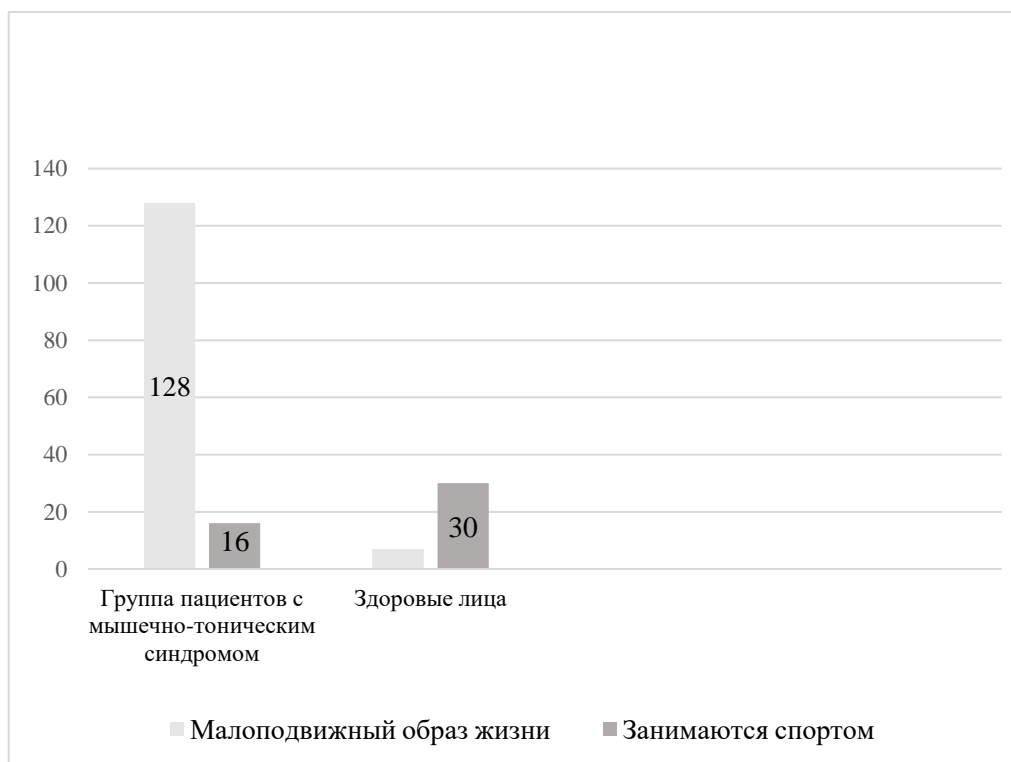


Рисунок 2. Физическая активность в группе пациентов с хроническим мышечно-тоническим болевым синдромом в спине.

Пациенты с хроническим мышечно-тоническим болевым синдромом в спине чаще курили ($p < 0,001$) (рис. 3), использовали компьютерные технологии на работе и в быту 5 дней и более в неделю ($p < 0,001$), а также пользовались мобильным телефоном и планшетом в положении лежа на спине 3 ч и более в день ($p = 0,025$) по сравнению со здоровыми лицами (см. табл. табл.1, рис. 4).

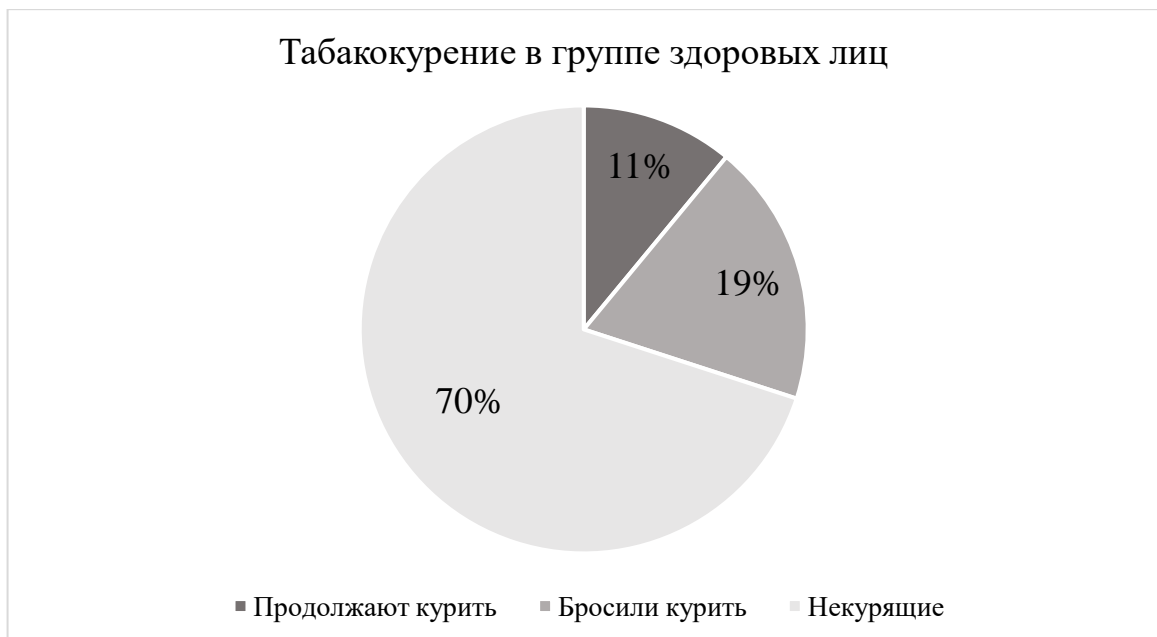
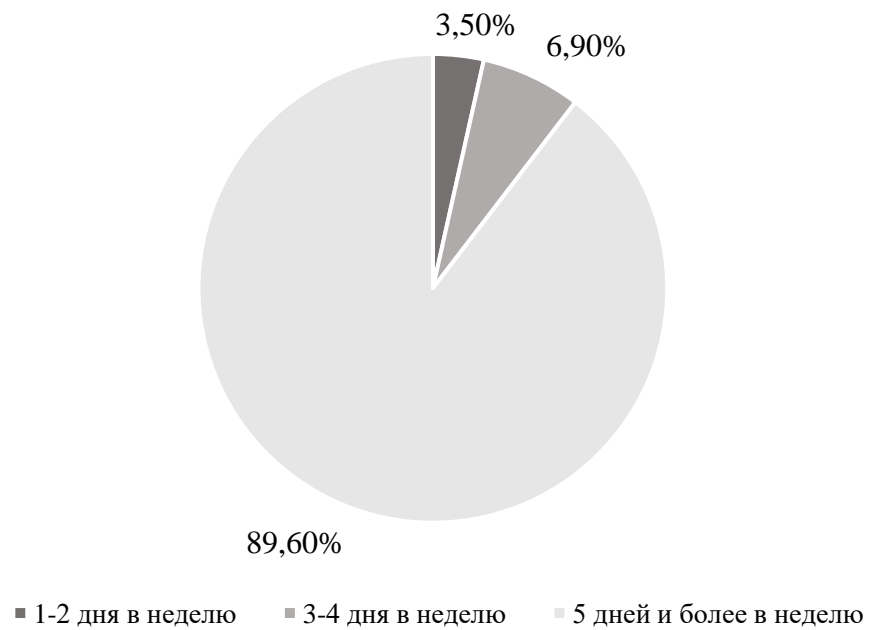
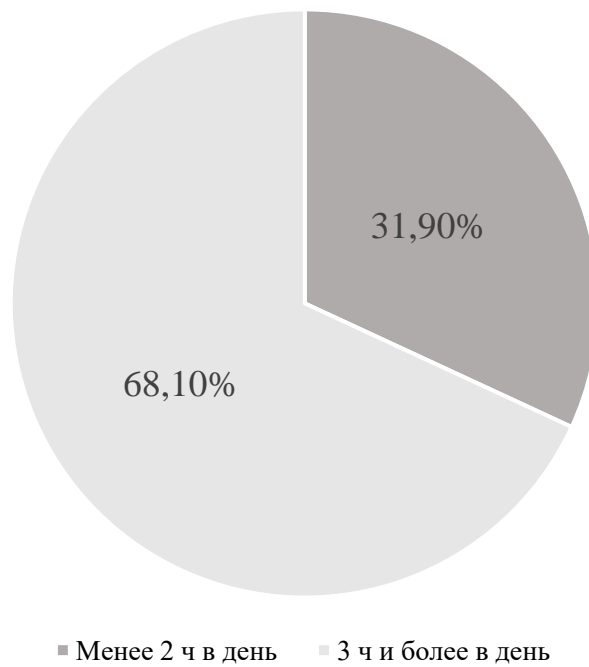


Рисунок 3. Табакокурение в группе пациентов с хроническим мышечно-тоническим болевым синдромом в спине.

Частота использования гаджетов в группе пациентов с мышечно-тоническим синдромом (число дней в неделю)



Частота использования гаджетов в группе пациентов с мышечно-тоническим синдромом (количество часов в день)



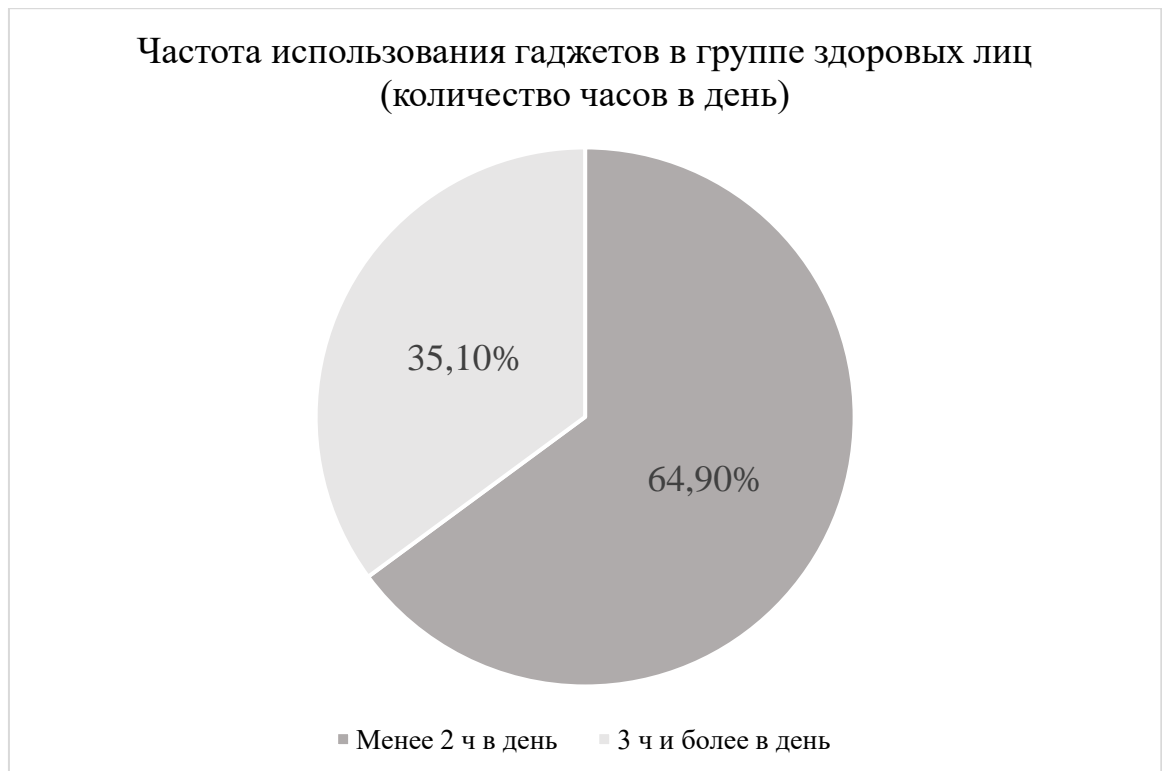


Рисунок 4. Частота использования гаджетов в группе пациентов с хроническим мышечно-тоническим болевым синдромом в спине.

Интенсивность боли у пациентов основной группы при оценке с помощью ВАШ соответствовала умеренной степени - 4,0 [3,0; 5,0] баллов. Оценка болевых ощущений по опросникам DN4 (3 [2;4] баллов) и painDETECT (8 [6; 10] баллов) свидетельствовала об отсутствии невропатического компонента.

В период обследования каких-либо тяжелых психотравмирующих ситуаций не отмечалось. Обследуемые отличались в целом общительностью, широтой интересов и уверенностью в себе.

По шкале MFI-20 уровень астении был повышен у всех пациентов основной группы по сравнению с контрольной группой (67 [62; 74] против 24 [22; 26] баллов, $p < 0,001$).

В основной группе наблюдался средний уровень как личностной, так и реактивной тревожности (по данным теста Спилбергера личностная тревожность составляла 41 [40; 42], реактивная - 42 [42; 44] баллов).

Согласно результатам оценки пациентов основной группы по шкале Монтгомери-Асберга, легкая депрессия (суммарная оценка от 16 до 25 баллов) выявлена у 43 (29,9%) пациентов.

При анализе признаков дисплазии соединительной ткани обнаружено, что пациенты с хроническим мышечно-тоническим болевым синдромом в спине отличались от группы здоровых лиц более высокой частотой встречаемости плоскостопия ($p=0,001$), сколиоза позвоночника ($p=0,035$) и близорукости ($p=0,02$) (табл. 2, рис. 5).

Таблица 2. Частота встречаемости признаков дисплазии соединительной ткани у пациентов с хроническим мышечно-тоническим болевым синдромом в спине.

Признаки дисплазии соединительной ткани	Основная группа (n, %)	Группа сравнения (n, %)	p
Гипермобильный синдром	21 (14,6%)	7 (18,9%)	0,610
Плоскостопие	77 (53,5%)	8 (21,6%)	0,001
Сколиоз позвоночника	60 (41,7%)	8 (21,6%)	0,035
Пролапс митрального клапана	18 (12,5%)	4 (10,8%)	1,000
Симптом запястья	41 (28,5%)	8 (21,6%)	0,534
Приросшие мочки ушей	34 (23,6%)	11 (29,7%)	0,523
Близорукость	63 (43,8%)	6 (16,2%)	0,002
Астигматизм	28 (19,4%)	7 (18,9%)	1,000

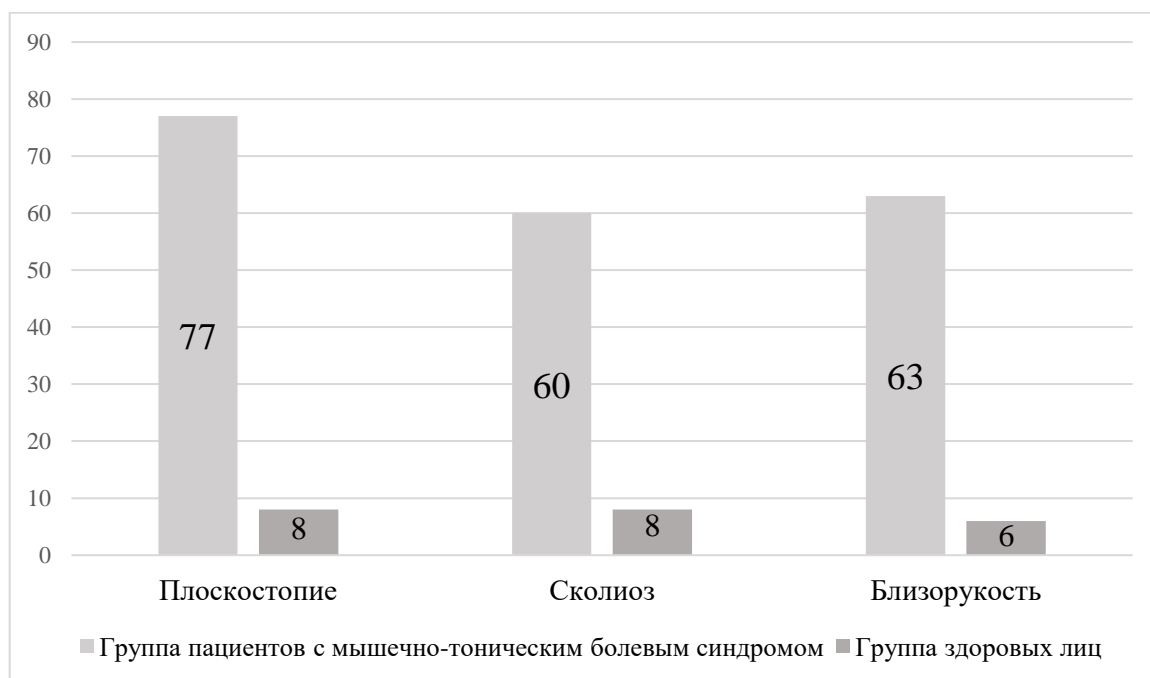


Рисунок 5. Признаки дисплазии соединительной ткани в группе пациентов с хроническим мышечно-тоническим болевым синдромом в спине.

В ходе исследования выявлено, что у 93 (64,6%) пациентов с хроническим мышечно-тоническим болевым синдромом в спине отмечалась головная боль напряжения. Среди пациентов преобладали женщины (65 – 69,9%).

Головная боль напряжения характеризовалась тупыми, стягивающими, монотонными ощущениями в виде сжатия головы по типу шлема, каски. Двусторонняя боль отмечалась преимущественно в затылочно-шейных областях с иррадиацией в оба виска, лицо, плечевой пояс. Боль по интенсивности соответствовала легкой или средней степени (ВАШ – $4,3 \pm 0,81$ баллов), по длительности – хронической (более 15 дней в месяц). Средняя длительность головной боли составила 5,9 лет.

Со стороны психической сферы для пациентов с хронической мышечно-суставной болью в спине и головной болью напряжения были характерны умеренно выраженные тревожные расстройства (по тесту Спилбергера личностная тревожность составляла 42 балла, реактивная - 43 балла при норме соответственно 36 и 34 баллов). У 70 (75,3%) пациентов в период головной боли отмечались низкий фон настроения, большая фиксация на своих ощущениях, невозможность переключения внимания с собственных ощущений на различные виды деятельности, затруднение выполнения домашних обязанностей, избегание социальных контактов.

По-видимому, хронический мышечно-тонический болевой синдром в спине и хроническую головную боль напряжения следует рассматривать как единый процесс, при котором существенную роль играет вовлечение в патологический процесс мышц спины, шейной и перикраниальной областей.

Заключение

Значимыми показателями, связанными с развитием хронического мышечно-тонического болевого синдрома у лиц трудоспособного возраста, являются табакокурение ($p < 0,001$), повышенный ИМТ ($p = 0,033$), малоподвижный образ жизни и низкая физическая активность ($p < 0,001$), интенсивное использование компьютерных технологий на работе и в быту 5 дней и более в неделю

($p < 0,001$), а также мобильного телефона и планшета в положении лежа на спине 3 ч и более в день ($p = 0,025$).

Таким образом, в поиске причин, предрасполагающих к развитию хронического мышечно-тонического болевого синдрома в спине, следует в одинаковой мере учитывать клинические и поведенческие характеристики пациентов, а также факторы, связанные как с профессиональной деятельностью, так и проведением досуга.

Кроме того, для пациентов с хроническим мышечно-тоническим болевым синдромом в спине характерно частое обнаружение признаков дисплазии соединительной ткани с преобладанием плоскостопия (53,5%), сколиоза позвоночника (41,7%) и близорукости (43,8%) по сравнению со здоровыми лицами.

В 64,6% случаев хронический мышечно-тонический болевой синдром в спине сочетается с головной болью напряжения, в развитии которой существенную роль играет миогенный компонент, проявляющийся болезненностью и напряжением перикраниальных мышц и мышц шейного корсета различной выраженности.

3.2. Факторы, связанные с развитием дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии у пациентов молодого возраста

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.

Основную группу составили 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 (парамедианными грыжами МПД) и компрессией спинномозговых нервов по данным МРТ. В группу сравнения вошли 17 здоровых лиц (10 (58,8%) мужчин и 7 (41,2%) женщин) в возрасте 33 [25; 41] лет.

При МРТ на аппаратах Magnetom Symphony (Siemens; Германия), Magnetom Verio (Siemens; Германия) с величиной магнитного поля 1,5 и 3,0 Тесла соответственно грыжа МПД 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 (2004) первая степень компрессии спинномозговых корешков выявлена в 12 (24,5%) случаях, вторая степень - в 37 (75,5%) случаях.

Таблица 3. Характер труда у пациентов молодого возраста с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией

Характер труда	Основная группа (n, %)	Группа сравнения (здоровые лица) (n, %)	p
Производственный физический труд (поднятие и переноска тяжестей)	20 (40,82)	2 (11,76%)	0,037
Спортивные нагрузки (плавание в бассейне, бег, лыжи)	6 (12,24%)	13 (76,48%)	<0,001
Эпизодические физические нагрузки при отсутствии регулярной физической активности у лиц занятых офисной сидячей работой	23 (46,94%)	2 (11,76%)	0,010

Пациенты основной группы в большинстве случаев были заняты производственным физическим трудом, связанным с поднятием и переноской тяжестей ($p=0,037$), а также эпизодически занимались физическим трудом при отсутствии регулярной физической активности ($p=0,010$). Здоровые лица характеризовались активным образом жизни и систематическими занятиями спортом (плавание в бассейне, бег, лыжи) ($p<0,001$) (табл. 3).

Таблица 4. Частота встречаемости признаков дисплазии соединительной ткани у пациентов молодого возраста с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией

Признаки дисплазии соединительной ткани	Основная группа (n, %)	Группа сравнения (здоровые лица) (n, %)	p
Гипермобильный синдром	9 (18,4%)	3 (17,6%)	1,000
Плоскостопие	29 (59,2%)	4 (23,5%)	0,023
Сколиоз позвоночника	27 (55,1%)	4 (23,5%)	0,047
Пролапс митрального клапана	8 (16,3%)	2 (11,8%)	1,000
Симптом запястья	9 (18,4%)	3 (17,6%)	1,000
Приросшие мочки ушей	9 (18,4%)	5 (29,4%)	0,491
Близорукость	20 (40,8%)	6 (35,3%)	0,778
Астигматизм	9 (18,5%)	3 (17,6%)	1,000

При анализе признаков дисплазии соединительной ткани обнаружено, что пациенты с острой дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией отличались от группы здоровых лиц более высокой частотой встречаемости плоскостопия ($p=0,023$) и сколиоза позвоночника ($p=0,047$) (табл. 4, рис. 6).

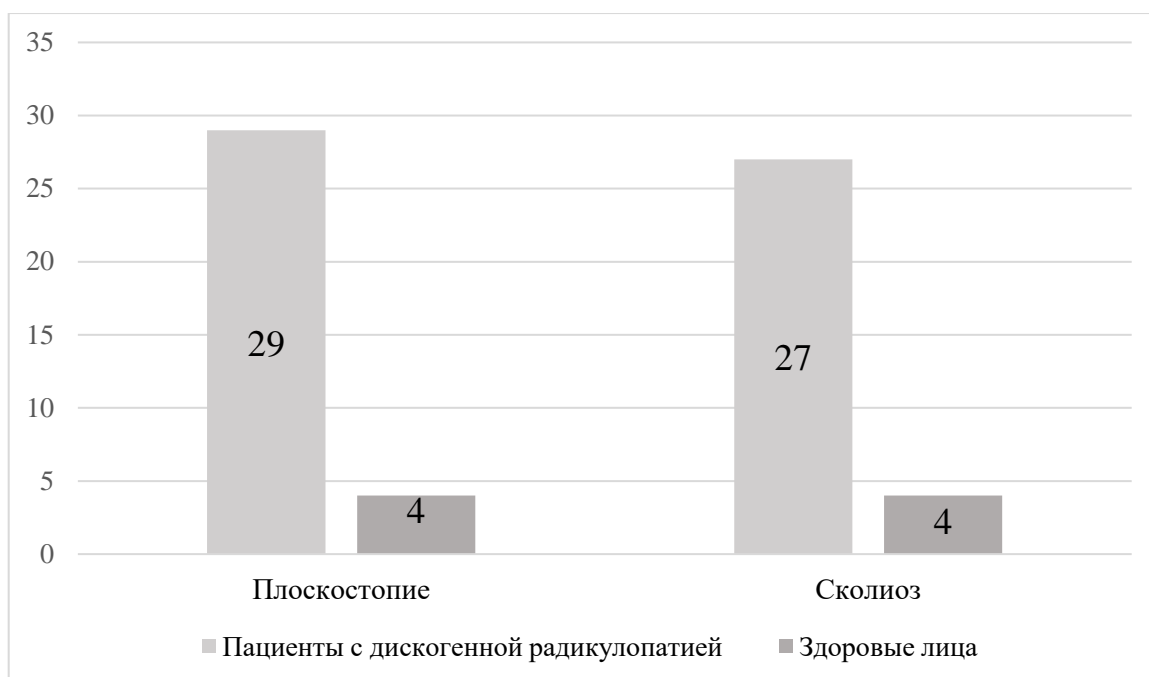


Рисунок 6. Частота встречаемости признаков дисплазии соединительной ткани у пациентов молодого возраста с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией

Все пациенты с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией отмечали тянущую, распирающую и ноющую боль при движениях, иррадиацию боли по переднезадним отделам бедра, парестезии, напряжение мышц, ограничение движений в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. В 30 (61,2%) случаях боль беспокоила в ночные часы, в 40 (81,6%) случаях – в покое. Двигательные нарушения проявлялись нерезкой слабостью и гипотрофией четырехглавой мышцы. Выпадение коленного рефлекса отмечалось лишь при вовлечении двух дисков – четвертого и третьего. Активные триггерные точки определялись у 29 (59,2%) пациентов, пассивные триггерные точки – у 34 (69,4%) пациентов. Напряжение и болезненность при пальпации грушевидной и средней ягодичной мышц отмечены в 30 (61,2%) случаев.

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] баллов результат расценивался как отрицательный (менее 4 и менее 13 баллов соответственно). Боль в области ее локализации сопровождалась онемением –

в 29 (53,1%) случаях, пониженной чувствительностью к прикосновению - в 18 (36,7%) случаях, пониженной чувствительностью к покалыванию – в 34 (69,4%) случаях, т.е. дескрипторами выпадений.

Таблица 5. Биохимические показатели крови у пациентов молодого возраста с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией

	Основная группа (n=49)	Группа сравнения (здоровые лица) (n=17)	p
Показатель	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Глюкоза, ммоль/л	5,6 [5,0;6,2]	5,2[4,1; 6,3]	0,796
Билирубин общий, мкмоль/л	12,2 [4,5; 20,5]	11,8 [5,1;18,8]	0,298
Холестерин общий, ммоль/л	4,6 [3,9; 5,3]	4,4 [3,5; 5,3]	0,853
Креатинин, мкмоль/л	80 [50; 110]	75 [53; 100]	0,442
Кальций ионизированный (Ca ²⁺), ммоль/л	1,3 [1,1;1,5]	1,3 [1,0; 1,8]	0,566
Фосфор, ммоль/л	1,2 [0,1, 2,3]	1,1 [0,2, 2,2]	0,554
Витамин РР (никотинамид), нг/мл	73 [36; 178]	71 [30; 162]	0,775
Витамин Д, нг/мл	24 [5; 43]	27 [5; 55]	0,450

При исследовании биохимических показателей крови существенных различий между группами выявлено не было (табл. 5).

Таблица 6. Показатели цитокинового статуса и неоангиогенеза у пациентов молодого возраста с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией

	Основная группа (n=49)	Группа сравнения (здоровые лица) (n=17)	p
Показатель	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
СРБ, мг/мл	11,2 [7,1;15,3]	4,2 [3,5;4,9]	0,011
ФНО-α, пг/мл	23,1 [16,8;29,5]	9,7 [6,9;12,5]	0,001
ИЛ-1β, пг/мл	4,7 [3,1;6,3]	3,2 [2,3;4,1]	0,041
ИЛ-6, пг/мл	11,2[6,1;16,3]	4,5 [3,1;5,9]	0,007
ИЛ-8, пг/мл	30,3[21,9;48,8]	20,5 [8,5;32,6]	0,023
ФРЭС-А, пг/мл	318[260; 570]	168 [100; 240]	0,002

При исследовании показателей цитокинового статуса и неоангиогенеза в крови у пациентов молодого возраста с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией по сравнению с группой здоровых лиц (табл. 6, рис. 7) выявлено повышение уровней СРБ (11,2 [7,1; 15,3] против 4,2 [3,5; 4,9] мг/мл; p=0,011), ФНОα (23,1 [16,8; 29,5] против 9,7 [6,9; 12,5] пг/мл; p=0,001), ИЛ-1β (4,7 [3,1; 6,3] против 3,2 [2,3;4,1] пг/мл; p=0,041), ИЛ-6 (11,2 [6,1; 16,3] против 4,5 [3,1; 5,9] пг/мл; p=0,007), ИЛ-8 (30,3 [21,9; 48,8] против 20,5 [8,5; 32,6] пг/мл; p=0,023) и ФРЭС-А (318[260; 570] против 168 [100; 240] пг/мл; p=0,002).

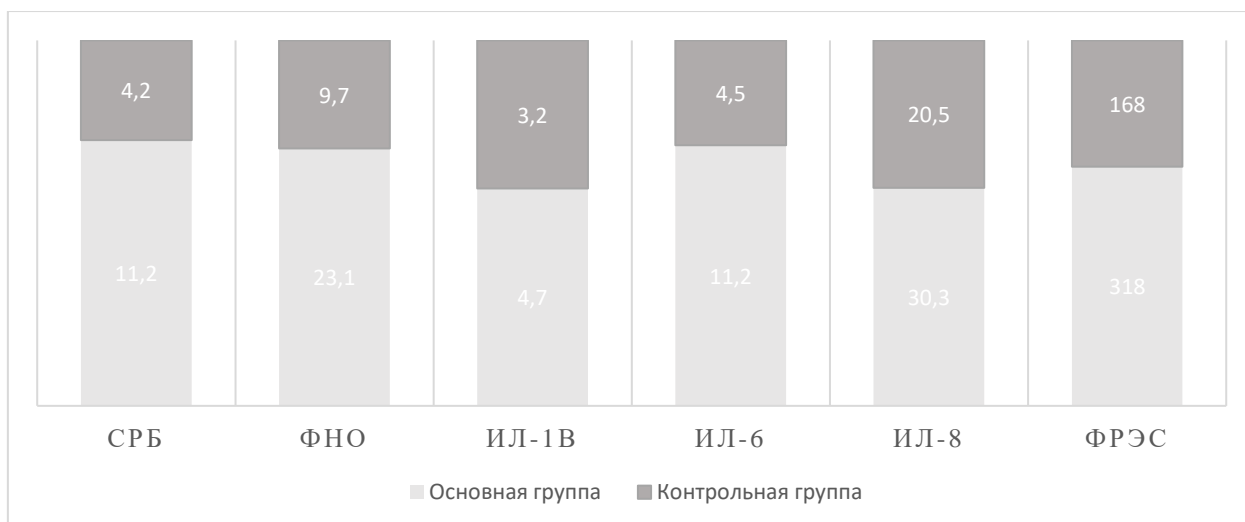


Рисунок 7. Показатели цитокинового статуса и неоангиогенеза у пациентов молодого возраста с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией

Заключение

Для пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией характерно частое обнаружение признаков дисплазии соединительной ткани с преобладанием плоскостопия (59,2%) и сколиоза позвоночника (55,1%).

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

3.3. Исследование полиморфизмов генов у пациентов молодого возраста с хроническим болевым синдромом, обусловленным дегенеративными изменениями позвоночника

Проведено исследование полиморфных вариантов генов коллагена I типа - COL1A1, коллагена II типа COL1A2, рецептора эстрогена ESR 1 и рецептора витамина D – VDR у пациентов молодого возраста с дегенеративной патологией позвоночника и здоровых лиц (таблицы 8-13).

Группа пациентов с дегенеративными изменениями позвоночника – Группа здоровых лиц

Таблица 7. Ген VDR: 283 (BsmI)

	n	Частота аллелей		Частота генотипов		
		(G)	(A)	(G/G)	(G/A)	(A/A)
Пациенты с дегенеративными изменениями позвоночника	69	71	67	18,8% (13)	65,2% (45)	15,9% (11)
Здоровые лица	16	24	8	50,0% (8)	50,0% (8)	0,0% (0)

Для групп с аллелем (A) и без него: $\chi^2 = 6,779$; $p = 0,020$; ОШ=4,308; 95% ДИ [1,363; 13,616]

Для групп с аллелем (G) и без него: $\chi^2 = 2,930$; $p = 0,115$; ОШ и 95% ДИ не вычисляются

Для групп с генотипом (A/A) и без него: $\chi^2 = 2,930$; $p = 0,115$; ОШ и 95% ДИ не вычисляются

Для групп с генотипом (G/A) и без него: $\chi^2 = 1,281$; $p = 0,258$; ОШ=1,875; 95% ДИ [0,625; 5,622]

Для групп с генотипом (G/G) и без него: $\chi^2 = 6,779$; $p = 0,020$; ОШ=0,232; 95% ДИ [0,073; 0,734]

Таблица 8. Ген COL1A1 C1997A(rs110946)

	n	Частота аллелей		Частота генотипов		
		(C)	(A)	(C/C)	(C/A)	(A/A)
Пациенты с дегенеративными изменениями позвоночника	70	100	40	70,0% (49)	2,9% (2)	27,1% (19)
Здоровые лица	16	30	2	93,8% (15)	0,0% (0)	6,3% (1)

Для групп с аллелем (A) и без него: $\chi^2 = 3,859$; $p = 0,060$; ОШ=6,429; 95% ДИ [0,797; 51,860]

Для групп с аллелем (C) и без него: $\chi^2 = 3,185$; $p = 0,103$; ОШ=0,179; 95% ДИ [0,022; 1,449]

Для групп с генотипом (A/A) и без него: $\chi^2 = 3,185$; $p = 0,103$; ОШ=5,588; 95% ДИ [0,690; 45,256]

Для групп с генотипом (C/A) и без него: $\chi^2 = 0,468$; $p = 1,000$; ОШ и 95% ДИ не вычисляются

Для групп с генотипом (C/C) и без него: $\chi^2 = 3,859$; $p = 0,060$; ОШ=0,156; 95% ДИ [0,019; 1,255]

Таблица 9. Ген COL1A1 G1245T(rs1800012)

	n	Частота аллелей		Частота генотипов		
		(T)	(G)	(T/T)	(G/T)	(G/G)
Пациенты с дегенеративными изменениями позвоночника	70	112	28	62,9% (44)	34,3% (24)	2,9% (2)
Здоровые лица	16	23	9	50,0% (8)	43,8% (7)	6,3% (1)

Для групп с аллелем (G) и без него: $\chi^2 = 0,901$; $p = 0,343$; ОШ=0,591; 95% ДИ [0,198; 1,763]

Для групп с аллелем (T) и без него: $\chi^2 = 0,445$; $p = 0,465$; ОШ=2,267; 95% ДИ [0,193; 26,656]

Для групп с генотипом (G/G) и без него: $\chi^2 = 0,445$; $p = 0,465$; ОШ=0,441; 95% ДИ [0,038; 5,188]

Для групп с генотипом (G/T) и без него: $\chi^2 = 0,506$; $p = 0,477$; ОШ=0,671; 95% ДИ [0,222; 2,024]

Для групп с генотипом (T/T) и без него: $\chi^2 = 0,901$; $p = 0,343$; ОШ=1,692; 95% ДИ [0,567; 5,050]

Таблица 10. Ген ESR1 T(-397) (rs2234693)

	n	Частота аллелей		Частота генотипов		
		(C)	(T)	(T/T)	(T/C)	(C/C)
Пациенты с дегенеративными изменениями позвоночника	70	69	71	28,6% (20)	44,3% (31)	27,1% (19)
Здоровые лица	16	15	17	25,0% (4)	56,3% (9)	18,8% (3)

Для групп с аллелем (T) и без него: $\chi^2 = 0,482$; $p = 0,751$; ОШ=0,619; 95% ДИ [0,159; 2,417]

Для групп с аллелем (C) и без него: $\chi^2 = 0,083$; $p = 1,000$; ОШ=0,833; 95% ДИ [0,240; 2,893]

Для групп с генотипом (C/C) и без него: $\chi^2 = 0,482$; $p = 0,751$; ОШ=1,614; 95% ДИ [0,414; 6,299]

Для групп с генотипом (T/C) и без него: $\chi^2 = 0,749$; $p = 0,387$; ОШ=0,618; 95% ДИ [0,207; 1,847]

Для групп с генотипом (T/T) и без него: $\chi^2 = 0,083$; $p = 1,000$; ОШ=1,200; 95% ДИ [0,346; 4,166]

Таблица 11. Ген ESR1 G(-351) (rs9340799)

	n	Частота аллелей		Частота генотипов		
		(G)	(A)	(G/G)	(G/A)	(A/A)
Пациенты с дегенеративными изменениями позвоночника	70	51	89	15,7% (11)	41,4% (29)	42,9% (30)
Здоровые лица	16	13	19	18,8% (3)	43,8% (7)	37,5% (6)

Для групп с аллелем (A) и без него: $\chi^2 = 0,088$; $p = 0,719$; ОШ=1,238; 95% ДИ [0,302; 5,074]

Для групп с аллелем (G) и без него: $\chi^2 = 0,154$; $p = 0,695$; ОШ=0,800; 95% ДИ [0,262; 2,445]

Для групп с генотипом (A/A) и без него: $\chi^2 = 0,154$; $p = 0,695$; ОШ=1,250; 95% ДИ [0,409; 3,821]

Для групп с генотипом (G/A) и без него: $\chi^2 = 0,029$; $p = 0,865$; ОШ=0,909; 95% ДИ [0,304; 2,722]

Для групп с генотипом (G/G) и без него: $\chi^2 = 0,088$; $p = 0,719$; ОШ=0,808; 95% ДИ [0,197; 3,312]

Таблица 12. Ген ESR1 G2014/Thr594Thr(rs2228480)

	n	Частота аллелей		Частота генотипов		
		(G)	(A)	(G/G)	(G/A)	(A/A)
Пациенты с дегенеративными изменениями позвоночника	70	109	31	60,0% (42)	35,7% (25)	4,3% (3)
Здоровые лица	16	26	6	68,8% (11)	25,0% (4)	6,3% (1)

Для групп с аллелем (A) и без него: $\chi^2 = 0,422$; $p = 0,516$; ОШ=1,467; 95% ДИ [0,460; 4,680]

Для групп с аллелем (G) и без него: $\chi^2 = 0,113$; $p = 0,568$; ОШ=1,489; 95% ДИ [0,145; 15,324]

Для групп с генотипом (A/A) и без него: $\chi^2 = 0,113$; $p = 0,568$; ОШ=0,672; 95% ДИ [0,065; 6,913]

Для групп с генотипом (G/A) и без него: $\chi^2 = 0,669$; $p = 0,413$; ОШ=1,667; 95% ДИ [0,486; 5,717]

Для групп с генотипом (G/G) и без него: $\chi^2 = 0,422$; $p = 0,516$; ОШ=0,682; 95% ДИ [0,214; 2,175]

Отдельно проведен анализ полиморфных вариантов генов коллагена I типа - COL1A1, коллагена II типа COL1A2, рецептора эстрогена ESR 1 и рецептора витамина D – VDR у пациентов молодого возраста в группах пациентов с дегенеративной пояснично-крестцовой радикулопатией (табл 14-19), миофасциальным болевым синдромом (табл. 20-25) и здоровых лиц.

Группа пациентов с дегенеративной пояснично-крестцовой радикулопатией– Группа здоровых лиц

Таблица 13. Ген VDR: 283 (BsmI)

	n	Частота аллелей		Частота генотипов		
		(G)	(A)	(G/G)	(G/A)	(A/A)
Пациенты с дегенеративной радикулопатией	39	41	37	20,5% (8)	64,1% (25)	15,4% (6)
Здоровые лица	16	24	8	50,0% (8)	50,0% (8)	0,0% (0)

Для групп с аллелем (A) и без него: $\chi^2 = 4,782$; $p=0,048$; ОШ=3,875; 95% ДИ [1,109; 13,536]

Для групп с аллелем (G) и без него: $\chi^2 = 2,763$; $p=0,165$; ОШ и 95% ДИ не вычисляются

Для групп с генотипом (A/A) и без него: $\chi^2 = 2,763$; $p=0,165$; ОШ и 95% ДИ не вычисляются

Для групп с генотипом (G/A) и без него: $\chi^2 = 0,940$; $p=0,332$; ОШ=1,786; 95% ДИ [0,550; 5,802]

Для групп с генотипом (G/G) и без него: $\chi^2 = 4,782$; $p=0,048$; ОШ=0,258; 95% ДИ [0,074; 0,901]

Таблица 14. Ген COL1A1 C1997A(rs110946)

	n	Частота аллелей		Частота генотипов		
		(C)	(A)	(C/C)	(C/A)	(A/A)
Пациенты с дегенеративной радикулопатией	39	58	20	71,8% (28)	5,1% (2)	23,1% (9)
Здоровые лица	16	30	2	93,8% (15)	0,0% (0)	6,3% (1)

Для групп с аллелем (A) и без него: $\chi^2 = 3,206$; $p=0,074$; ОШ=5,893; 95% ДИ [0,693; 50,137]

Для групп с аллелем (C) и без него: $\chi^2 = 2,159$; $p=0,250$; ОШ=0,222; 95% ДИ [0,026; 1,921]

Для групп с генотипом (А/А) и без него: $\chi^2 = 2,159$; $p=0,250$; ОШ=4,500; 95% ДИ [0,521; 38,901]

Для групп с генотипом (С/А) и без него: $\chi^2 = 0,851$; $p=1,000$; ОШ и 95% ДИ не вычисляются

Для групп с генотипом (С/С) и без него: $\chi^2 = 3,206$; $p=0,147$; ОШ=0,170; 95% ДИ [0,020; 1,444]

Таблица 15. Ген COL1A1 G1245T(rs1800012)

	n	Частота аллелей		Частота генотипов		
		(Т)	(G)	(Т/Т)	(G/Т)	(G/G)
Пациенты с дегенеративной радикулопатией	39	66	12	69,2% (27)	30,8% (12)	0,0% (0)
Здоровые лица	16	23	9	50,0% (8)	43,8% (7)	6,3% (1)

Для групп с аллелем (G) и без него: $\chi^2 = 1,813$; $p=0,178$; ОШ=0,444; 95% ДИ [0,135; 1,465]

Для групп с аллелем (Т) и без него: $\chi^2 = 2,483$; $p=0,291$; ОШ и 95% ДИ не вычисляются

Для групп с генотипом (G/G) и без него: $\chi^2 = 2,483$; $p=0,291$; ОШ и 95% ДИ не вычисляются

Для групп с генотипом (G/Т) и без него: $\chi^2 = 0,845$; $p=0,358$; ОШ=0,571; 95% ДИ [0,172; 1,896]

Для групп с генотипом (Т/Т) и без него: $\chi^2 = 1,813$; $p=0,178$; ОШ=2,250; 95% ДИ [0,683; 7,417]

Таблица 16. Ген ESR1 T(-397) (rs2234693)

	n	Частота аллелей		Частота генотипов		
		(С)	(Т)	(Т/Т)	(Т/С)	(С/С)
Пациенты с дегенеративной радикулопатией	39	37	41	30,8% (12)	43,6% (17)	25,6% (10)
Здоровые лица	16	15	17	25,0% (4)	56,3% (9)	18,8% (3)

Для групп с аллелем (Т) и без него: $\chi^2 = 0,298$; $p=0,734$; ОШ=0,669; 95% ДИ [0,158; 2,843]

Для групп с аллелем (С) и без него: $\chi^2 = 0,183$; $p=0,754$; ОШ=0,750; 95% ДИ [0,200; 2,808]

Для групп с генотипом (С/С) и без него: $\chi^2 = 0,298$; $p=0,734$; ОШ=1,494; 95% ДИ [0,352; 6,348]

Для групп с генотипом (Т/С) и без него: $\chi^2 = 0,730$; $p=0,393$; ОШ=0,601; 95% ДИ [0,186; 1,942]

Для групп с генотипом (Т/Т) и без него: $\chi^2 = 0,183$; $p=0,754$; ОШ=1,333; 95% ДИ [0,356; 4,992]

Таблица 17. Ген ESR1 G(-351) (rs9340799)

	n	Частота аллелей		Частота генотипов		
		(G)	(A)	(G/G)	(G/A)	(A/A)
Пациенты с дегенеративной радикулопатией	39	29	49	20,5% (8)	33,3% (13)	46,2% (18)
Здоровые лица	16	13	19	18,8% (3)	43,8% (7)	37,5% (6)

Для групп с аллелем (A) и без него: $\chi^2 = 0,022$; $p=1,000$; ОШ=0,894; 95% ДИ [0,204; 3,915]

Для групп с аллелем (G) и без него: $\chi^2 = 0,345$; $p=0,557$; ОШ=0,700; 95% ДИ [0,213; 2,305]

Для групп с генотипом (A/A) и без него: $\chi^2 = 0,345$; $p=0,557$; ОШ=1,429; 95% ДИ [0,434; 4,705]

Для групп с генотипом (G/A) и без него: $\chi^2 = 0,532$; $p=0,466$; ОШ=0,643; 95% ДИ [0,195; 2,116]

Для групп с генотипом (G/G) и без него: $\chi^2 = 0,022$; $p=1,000$; ОШ=1,118; 95% ДИ [0,255; 4,895]

Таблица 18. Ген ESR1 G2014/Thr594Thr(rs2228480)

	N	Частота аллелей		Частота генотипов		
		(G)	(A)	(G/G)	(G/A)	(A/A)
Пациенты с дегенеративной радикулопатией	39	61	17	61,5% (24)	33,3% (13)	5,1% (2)
Здоровые лица	16	26	6	68,8% (11)	25,0% (4)	6,3% (1)

Для групп с аллелем (A) и без него: $\chi^2 = 0,255$; $p=0,614$; ОШ=1,375; 95% ДИ [0,399; 4,744]

Для групп с аллелем (G) и без него: $\chi^2 = 0,028$; $p=1,000$; ОШ=1,233; 95% ДИ [0,104; 14,644]

Для групп с генотипом (A/A) и без него: $\chi^2 = 0,028$; $p=1,000$; ОШ=0,811; 95% ДИ [0,068; 9,627]

Для групп с генотипом (G/A) и без него: $\chi^2 = 0,369$; $p=0,750$; ОШ=1,500; 95% ДИ [0,404; 5,575]

Для групп с генотипом (G/G) и без него: $\chi^2 = 0,255$; $p=0,614$; ОШ=0,727; 95% ДИ [0,211; 2,509]

Группа пациентов с дегенеративной пояснично-крестцовой радикулопатией – Группа пациентов с миофасциальным болевым синдромом

Таблица 19. Ген VDR: 283 (BsmI)

	n	Частота аллелей		Частота генотипов		
		(G)	(A)	(G/G)	(G/A)	(A/A)
Пациенты с дегенеративной радикулопатией	39	41	37	20,5% (8)	64,1% (25)	15,4% (6)
Пациенты с мышечно-тоническим болевым синдромом	46	54	38	28,3% (13)	60,9% (28)	10,9% (5)

Для групп с аллелем (A) и без него: $\chi^2 = 0,681$; $p = 0,409$; ОШ=1,527; 95% ДИ [0,557; 4,183]

Для групп с аллелем (G) и без него: $\chi^2 = 0,382$; $p = 0,537$; ОШ=0,671; 95% ДИ [0,188; 2,394]

Для групп с генотипом (A/A) и без него: $\chi^2 = 0,382$; $p = 0,537$; ОШ=1,491; 95% ДИ [0,418; 5,321]

Для групп с генотипом (G/A) и без него: $\chi^2 = 0,094$; $p = 0,759$; ОШ=1,148; 95% ДИ [0,475; 2,774]

Для групп с генотипом (G/G) и без него: $\chi^2 = 0,681$; $p = 0,409$; ОШ=0,655; 95% ДИ [0,239; 1,795]

Таблица 20. Ген COL1A1 C1997A(rs110946)

	n	Частота аллелей		Частота генотипов		
		(C)	(A)	(C/C)	(C/A)	(A/A)
Пациенты с дегенеративной радикулопатией	39	58	20	71,8% (28)	5,1% (2)	23,1% (9)
Пациенты с мышечно-тоническим болевым синдромом	47	72	22	76,6% (36)	0,0% (0)	23,4% (11)

Для групп с аллелем (A) и без него: $\chi^2 = 0,258$; $p = 0,611$; ОШ=1,286; 95% ДИ [0,487; 3,394]

Для групп с аллелем (C) и без него: $\chi^2 = 0,001$; $p = 0,971$; ОШ=1,019; 95% ДИ [0,373; 2,784]

Для групп с генотипом (A/A) и без него: $\chi^2 = 0,001$; $p = 0,971$; ОШ=0,982; 95% ДИ [0,359; 2,683]

Для групп с генотипом (C/A) и без него: $\chi^2 = 2,468$; $p = 0,203$; ОШ и 95% ДИ не вычисляются

Для групп с генотипом (C/C) и без него: $\chi^2 = 0,258$; $p = 0,611$; ОШ=0,778; 95% ДИ [0,295; 2,053]

Таблица 21. Ген COL1A1 G1245T(rs1800012)

	n	Частота аллелей		Частота генотипов		
		(T)	(G)	(T/T)	(G/T)	(G/G)
Пациенты с дегенеративной радикулопатией	39	66	12	69,2% (27)	30,8% (12)	0,0% (0)
Пациенты с мышечно-тоническим болевым синдромом	47	69	25	53,2% (25)	40,4% (19)	6,4% (3)

Для групп с аллелем (G) и без него: $\chi^2 = 2,294$; $p=0,130$; ОШ=0,505; 95% ДИ [0,208; 1,229]

Для групп с аллелем (T) и без него: $\chi^2 = 2,579$; $p=0,248$; ОШ и 95% ДИ не вычисляются

Для групп с генотипом (G/G) и без него: $\chi^2 = 2,579$; $p=0,248$; ОШ и 95% ДИ не вычисляются

Для групп с генотипом (G/T) и без него: $\chi^2 = 0,862$; $p=0,353$; ОШ=0,655; 95% ДИ [0,268; 1,604]

Для групп с генотипом (T/T) и без него: $\chi^2 = 2,294$; $p=0,130$; ОШ=1,980; 95% ДИ [0,814; 4,818]

Таблица 22. Ген ESR1 T(-397) (rs2234693)

	n	Частота аллелей		Частота генотипов		
		(C)	(T)	(T/T)	(T/C)	(C/C)
Пациенты с дегенеративной радикулопатией	39	37	41	30,8% (12)	43,6% (17)	25,6% (10)
Пациенты с мышечно-тоническим болевым синдромом	47	47	47	25,5% (12)	48,9% (23)	25,5% (12)

Для групп с аллелем (T) и без него: $\chi^2 = 0,000$; $p=0,991$; ОШ=0,994; 95% ДИ [0,376; 2,630]

Для групп с аллелем (C) и без него: $\chi^2 = 0,291$; $p=0,590$; ОШ=0,771; 95% ДИ [0,300; 1,984]

Для групп с генотипом (C/C) и без него: $\chi^2 = 0,000$; $p=0,991$; ОШ=1,006; 95% ДИ [0,380; 2,661]

Для групп с генотипом (T/C) и без него: $\chi^2 = 0,245$; $p=0,621$; ОШ=0,806; 95% ДИ [0,344; 1,892]

Для групп с генотипом (T/T) и без него: $\chi^2 = 0,291$; $p=0,590$; ОШ=1,296; 95% ДИ [0,504; 3,334]

Таблица 23. Ген ESR1 G(-351) (rs9340799)

	n	Частота аллелей		Частота генотипов		
		(G)	(A)	(G/G)	(G/A)	(A/A)
Пациенты с дегенеративной радикулопатией	39	29	49	20,5% (8)	33,3% (13)	46,2% (18)
Пациенты с мышечно-тоническим болевым синдромом	47	35	59	12,8% (6)	48,9% (23)	38,3% (18)

Для групп с аллелем (A) и без него: $\chi^2 = 0,939$; $p = 0,333$; ОШ=0,567; 95% ДИ [0,178; 1,803]

Для групп с аллелем (G) и без него: $\chi^2 = 0,540$; $p = 0,462$; ОШ=0,724; 95% ДИ [0,306; 1,714]

Для групп с генотипом (A/A) и без него: $\chi^2 = 0,540$; $p = 0,462$; ОШ=1,381; 95% ДИ [0,583; 3,268]

Для групп с генотипом (G/A) и без него: $\chi^2 = 2,132$; $p = 0,144$; ОШ=0,522; 95% ДИ [0,217; 1,255]

Для групп с генотипом (G/G) и без него: $\chi^2 = 0,939$; $p = 0,333$; ОШ=1,763; 95% ДИ [0,555; 5,607]

Таблица 24. Ген ESR1 G2014/Thr594Thr(rs2228480)

	n	Частота аллелей		Частота генотипов		
		(G)	(A)	(G/G)	(G/A)	(A/A)
Пациенты с дегенеративной радикулопатией	39	61	17	61,5% (24)	33,3% (13)	5,1% (2)
Пациенты с мышечно-тоническим болевым синдромом	47	74	20	61,7% (29)	34,0% (16)	4,3% (2)

Для групп с аллелем (A) и без него: $\chi^2 = 0,000$; $p = 0,988$; ОШ=1,007; 95% ДИ [0,421; 2,411]

Для групп с аллелем (G) и без него: $\chi^2 = 0,037$; $p = 1,000$; ОШ=0,822; 95% ДИ [0,110; 6,122]

Для групп с генотипом (A/A) и без него: $\chi^2 = 0,037$; $p = 1,000$; ОШ=1,216; 95% ДИ [0,163; 9,056]

Для групп с генотипом (G/A) и без него: $\chi^2 = 0,005$; $p = 0,945$; ОШ=0,969; 95% ДИ [0,394; 2,379]

Для групп с генотипом (G/G) и без него: $\chi^2 = 0,000$; $p = 0,988$; ОШ=0,993; 95% ДИ [0,415; 2,377]

Заключение

Исследование полиморфных вариантов генов коллагена I типа - COL1A1, коллагена II типа COL1A2, рецептора эстрогена ESR 1 и рецептора витамина D – VDR у пациентов молодого возраста с дегенеративной патологией

позвоночника и здоровых лиц показало, что аллель А гена рецептора витамина Д (VDR: 283 (BsmI)) ассоциируется с развитием как дегенеративной патологии позвоночника ($\chi^2 = 6,779$; $p = 0,020$; ОШ=4,308; 95% ДИ [1,363; 13,616]), так и пояснично-крестцовой радикулопатии ($\chi^2 = 4,782$; $p = 0,048$; ОШ=3,875; 95% ДИ [1,109; 13,536]) и может рассматриваться в качестве фактора генетической предрасположенности, участвующего в развитии дегенеративных изменений позвоночника у лиц молодого возраста.

3.4. Клинические примеры

Примерами хронического мышечно-тонического синдрома и дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии у пациентов молодого возраста являются следующие наблюдения.

Клинический пример 1 (мышечно-тонический синдром)

Пациент Л., 32 лет, обратился в консультативно-диагностическое отделение с жалобами на боль в области шеи. Боль беспокоит примерно 3 года, носит ноющий, тянущий характер, локализована в области шеи и плечевого пояса. Интенсивность боли чаще небольшая, временами же усиливается. Работает в офисе за компьютером по 8-10 часов, ведет малоподвижный образ жизни, дополнительной физической активностью не занимается. Отмечает уменьшение симптомов после отдыха в положении лежа и усиление боли к концу рабочего дня после длительного пребывания в нефизиологической позе. Неоднократно обращался за помощью к неврологам, получал лечение, включающее нестероидные противовоспалительные средства, витамины группы В, физиотерапевтические процедуры, рефлексотерапию, массаж, однократно паравертебральную блокаду. После лечения отмечал кратковременное облегчение, но в скором времени симптомы появлялись снова.

Соматический статус: состояние удовлетворительное. Телосложение правильное, питание удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхания - 18 в 1 минуту. SpO₂ 98%. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений - 68 в минуту. АД 125/80 мм рт. ст.

Вредные привычки – курение 7,5 пачек/лет.

Неврологический статус: сознание ясное. Менингеальных симптомов нет. Черепные нервы - без особенностей. Парезов нет. Сухожильные рефлексy в руках и ногах живые, равномерные. Чувствительных нарушений нет.

Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В пробе Ромберга устойчив. Тазовые функции контролирует. При пальпации определяется болезненное напряжение трапецевидной мышцы слева с формированием елокального мышечного уплотнения размером около 8 мм. Выявляется триггерная зона в области трапецевидной мышцы слева, механическое давление на которую вызывает боль с иррадиацией вверх по задней поверхности шеи. Ограничение поворотов и наклонов головы влево.

При МРТ выявлены дегенеративные изменения в шейном отделе позвоночника. Протрузии С4-С5, С6-С7.

Состояние расценено как мышечно-тонический болевой синдром трапецевидной мышцы. Пациенту назначены миорелаксанты (tizанидин – 6 мг/сут, антидепрессанты, произведена постизометрическая миорелаксация. Через 10 дней самочувствие пациента значительно улучшилось, триггерная точка исчезла, пальпация в ее проекции не приводила к формированию характерного болевого паттерна. Были даны рекомендации по формированию адекватного двигательного стереотипа во время работы. Рекомендованы смена поз, ограничение длительного пребывания за компьютером, обустройство рабочего места таким образом, чтобы колени находились под столом, спина опиралась на спинку стула, а локти на поверхность стола или подлокотники, которые должны находиться примерно на уровне стола.

Клинический пример 2 (дискогенная радикулопатия)

Пациент Б., 33 лет, обратился с жалобами на боль в пояснице, онемение по задней поверхности правой ноги, неприятные ощущения по латеральной поверхности правой стопы, «спазм» ягодичных мышц справа.

Анамнез: Впервые боль в поясничной области отметил в возрасте 23 лет. В течение последних 4 месяцев отмечает постепенное присоединение к боли в пояснице боли, иррадиирующей по передней поверхности правого бедра, переднемедиальной поверхности правой голени и латеральной поверхности

правой стопы. Наличие травмы позвоночника отрицает. Работа офисная, сидячая. Эпизодически занимается силовыми видами спорта.

Соматический статус: состояние удовлетворительное. ИМТ 28 кг/м².

Кожные покровы обычной окраски и влажности. Дыхание самостоятельное, везикулярное, проводится во все отделы хрипов нет. Частота дыхания - 16 в 1 минуту. SpO₂ 99%. Частота сердечных сокращений - 73 в 1 минуту, ритм правильный. АД 120/80 мм рт. ст.

Вредные привычки – отрицает.

Неврологический статус: сознание ясное. Менингеальных симптомов нет. Черепные нервы - без особенностей. Парезов нет. Сухожильные рефлексy в руках и ногах живые, равномерные. Симптомов натяжения нет. Напряжение паравертебральных мышц в поясничной области. Болезненность паравертебральных точек на уровне L4-L5 и L5-S1. Легкая гипотрофия мышц правой ягодицы. Легкое снижение болевой чувствительности в правой ноге. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В пробе Ромберга устойчив. Тазовые функции контролирует. Оценка по опросникам DN4 - 6 баллов, Pain Detect - 16 баллов, MFI-20 - 54 балла

Заключение МРТ: МР-картина дегенеративных изменений пояснично-крестцового отдела позвоночника, осложненных грыжей межпозвоночного диска L5-S1, корешковые отверстия не сужены.

Назначены нестероидные противовоспалительные средства, миорелаксанты и антидепрессанты. Рекомендованы физиотерапевтическое лечение, курс массажа и занятия лечебной физкультуры в поликлинике по месту жительства.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Важнейшими предпосылками нормальной двигательной активности человека служат функционирующая система обратной связи, поддерживаемая глубокой и поверхностной чувствительностью, соразмерной активностью стабилизирующих мышц, безболевого подвижность в пределах индивидуальной повседневной активности, а также соответствующие сила и выносливость. Недостаточное внимание к осанке и двигательному поведению приводит к формированию компенсаторного двигательного паттерна, что может стать причиной дегенеративных изменений позвоночника и болезненных ограничений функции. Такие виды активности, как положение сидя, ходьба и поднятие тяжестей сопровождают повседневную жизнь каждого человека. Необходимо осуществлять их таким образом, чтобы суставы были с помощью стабилизирующих мышц защищены от перегрузок и нагрузка на все структуры аппарата движений распределялась равномерно. Полагают, что современный стиль жизни подавляет естественные двигательные импульсы. Малоподвижный образ жизни и низкая физическая активность, длительное пребывание в положении сидя, интенсивное использование компьютерных гаджетов и сетевых ресурсов Интернета на работе и в быту увеличивают долю статических нагрузок и уменьшают объем двигательной активности человека. Привычные положения тела, при которых мышечная активность минимальна, а нагрузка на двигательный аппарат пассивна, широко распространены у офисных работников. Примерно у 20% людей дегенеративные изменения позвоночника возникают в 11-16 лет и постепенно прогрессируют в течение всей жизни. Влияние физических упражнений на боль в спине зависит от интенсивности занятий, вида спорта и частоты травм позвоночника. Высокий и низкий (менее двух часов в неделю) уровни физической активности связаны с наличием боли в пояснице, однако существуют различия в индивидуальной толерантности к различным физическим нагрузкам [69]. К видам спорта, связанным с развитием боли в

спине, относят волейбол, бодибилдинг, аэробику, борьбу, гимнастику, боулинг, футбол, теннис и велоспорт.

Существуют доказательства того, что сидячий образ жизни способствует возникновению избыточного веса и ожирения. Одни авторы относят ожирение к факторам риска развития дегенеративных изменений в поясничном отделе позвоночника, другие ставят под сомнение наличие причинно-следственной связи между ожирением и болью в спине.

Использование информационно-коммуникационных технологий является потенциальным фактором риска развития дегенеративных изменений позвоночника и боли в спине. Полагают, что неадекватная статическая поза, принимаемая при ежедневном длительном использовании настольного компьютера, планшета, сотового телефона/смартфона, способствует перегрузке опорно-двигательного аппарата и мышечному напряжению. Настольные компьютеры в отличие от ноутбуков и планшетов можно расположить более удобным способом для пользователя с учетом высоты экрана монитора, стула и стола.

Адекватная физическая нагрузка приводит к уменьшению массы тела. Оптимизация уровня физической активности может стать одним из направлений профилактики дегенеративных изменений позвоночника, особенно у лиц среднего возраста. Требуется уточнить, какой объем физической активности оптимален для уменьшения неблагоприятного влияния факторов риска.

Большая распространенность хронической боли в спине среди курильщиков табака, вероятно, связана с изменениями рН и интенсивности обмена веществ в МПД. В экспериментальных исследованиях показано, что табакокурение снижает поступление питательных веществ в МПД и выведение из него продуктов обмена. Диффузия сульфатов, кислорода и метилглюкозы после двухчасового вдыхания животными табачного дыма уменьшается на 50%.

В результате проведённого исследования установлены факторы, связанные с развитием хронической скелетно-мышечной боли в спине у лиц трудоспособного возраста. Значимыми показателями оказались табакокурение ($p=0,000$), повышенный ИМТ ($p=0,0033$), малоподвижный образ жизни и низкая физическая активность ($p=0,000$), интенсивное использование компьютерных технологий на работе и в быту 5 дней и более в неделю ($p=0,000$), а также мобильного телефона и планшета в положении лежа на спине 3 ч и более в день ($p=0,025$).

Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия 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 МПД участвуют различные клеточные и молекулярные компоненты иммунной системы, однако существенную роль в развитии асептического воспалительного процесса играет дисбаланс с повышением уровня провоспалительных цитокинов.

Предполагается, что резидентные клетки ПЯ и ФК МПД и нерезидентные клетки (макрофаги) синтезируют провоспалительные факторы, вызывая развитие неспецифического аутоиммунного воспаления при дегенерации МПД.

СРБ является реагентом острой фазы воспаления, в первую очередь синтезируется в печени в ответ на ИЛ-6, эффект которого усиливается ИЛ-1 и ФНО- α . В нескольких исследованиях было установлено увеличение СРБ у пациентов с острой болью в спине. Т. Stürmer с соавт. (2005 г.) сообщили о разнице средних уровней СРБ в зависимости от интенсивности боли в спине: у пациентов с более выраженной болью определялся более высокий уровень СРБ [293]. Предполагается, что СРБ оказывает провоспалительное действие посредством активации пути комплемента, стимулируя различные продукты

воспаления, включая цитокины, которые сенсibiliзируют периферические ноцицепторы и могут усугублять повреждение тканей.

Было обнаружено, что ИЛ1 β опосредует апоптоз в клетках ФК и ПЯ, процесс, который тесно коррелирует с дегенеративными изменениями МПД. Wang и соавт. показали, что ИЛ-1 β способствует продукции проапоптотических белков, включая расщепленную каспазу-3 и Вах [324]. В другом исследовании установлено, что стимуляция ИЛ1 β подавляет пролиферацию клеток ПЯ. В то время как Y. Li и соавт. выявили, что ИЛ1 β ингибирует пролиферацию клеток и активность теломеразы, способствуя остановке клеточного цикла в МПД [203].

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

Существует большое количество исследований, подтверждающих взаимосвязь повышения уровня ИЛ-6 с интенсивностью боли в спине. В исследовании S. Aгiрака с соавт. (2021 г.) выявлена положительная корреляция между уровнем ИЛ-6, интенсивностью боли по шкале ВАШ и индексом ограничения жизнедеятельности [47]. B. Pedersen с соавт. (2001 г.) продемонстрировали, что уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 были значительно выше у пациентов с грыжей МПД и ассоциировались с длительностью боли у этих пациентов [249]. K. Weber с соавт. (2016 г.) показали, что уровень ИЛ-6 был выше у пациентов с болью в спине, чем у здоровых лиц [333]. Есть данные, что ИЛ-6 индуцирует экспрессию ФНО- α и апоптоз нейронов в ганглиях задних корешков, что, вероятно, также способствует возникновению аллодинии и гипералгезии.

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

N. Uсеyler с соавт. (2007 г.) сообщили о двукратном повышении уровня ФНО- α у пациентов с болевыми невропатиями [307]. Предполагают, что физическая нагрузка может запускать экспрессию ФНО- α и морфологические изменения в МПД. Помимо того, ФНО α может проникать в здоровые МПД

при динамической нагрузке, способствуя выработке других провоспалительных цитокинов. С. S'eguín с соавт. (2005 г.) обнаружили, что ФНО- α увеличивает продукцию ММП-1, ММП-3, ММП-13, агреканы-4 и агреканы-5, что приводит к деградации агрекана и коллагена [276]. К. Ронпаран с соавт. (2011 г.) показали, что ФНО- α может ингибировать экспрессию различных типов коллагена, агрекана и фибромодулина и увеличивать продукцию ММП и ФРН [255]. S. Hayashi с соавт. (2017 г.) предоставили доказательства того, что ФНО- α может индуцировать рост чувствительных нервов в МПД. Исследования выявили корреляционную связь между уровнем ФНО- α , интенсивностью боли в спине по шкале ВАШ и индексом ограничения жизнедеятельности [138].

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

Считается, что медиаторы воспаления, вызывающие невропатическую боль, происходят из клеток ПЯ и инвазивных макрофагов, при этом ядро МПД содержит ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17, интерферон- γ , ФРН, ФРЭС-А, фактора роста тромбоцитов и фактор роста фибробластов 2. Несмотря на то, что ключевой медиатор воспаления еще не выделен, эффективность инфликсимаба (антитело против ФНО- α) при острой боли, обусловленной грыжей МПД, доказана. Кроме того, была продемонстрирована эффективность тоцилизумаба (антитело к рецептору ИЛ-6) при невропатической боли, вызванной стенозом поясничного отдела позвоночника.

Многие исследования свидетельствуют о том, что повышенная экспрессия ИЛ1- β , ИЛ-1 α , ФНО- α , ФРЭС-А и его рецептора, а также основного фактора

роста фибробластов в ткани дегенерированного МПД снижает продукцию протеогликанов и усиливает синтез ММП. Н. Kim с соавт. (2013 г.) показали, что стимуляция образования ИЛ-1 β вызывает резкое увеличение концентрации ММП-1 и ММП-3 в ФК МПД [186]. Кроме того, S. Zhan с соавт. (2019 г.) обнаружили, что стимуляция образования ИЛ-1 β увеличивает продукцию катаболических ферментов (ММП-10, ММП-9 и ММП-3) и снижает экспрессию агреккана и коллагена II [347]. W. Fang с соавт. (2018 г.) продемонстрировали, что ИЛ-1 β может индуцировать продукцию ММП-1, ММП-3, ММП-13 и агрекканазы-4 [116]. Активация ММП и деградация ЭЦМ стимулируют рост кровеносных сосудов и нервов внутри МПД. Повышенные уровни ФРН, МНТФ и воспалительный процесс способствуют прорастанию нервных волокон спинномозговых узлов в МПД, увеличивают сенсibilизацию периферических ноцицепторов, снижают порог боли и повышают болевую чувствительность.

Ранее Ohtori с соавт. (2015 г.) сообщали, что избыточная экспрессия ФРЭС-А приводит к развитию дегенеративных изменений МПД [241]. Недавние исследования показывают, что ИЛ-1 β играет роль в усилении экспрессии ФРЭС-А, ФРН и МНТФ в МПД. В условиях гипоксии ИЛ-1 β увеличивает продукцию ФРЭС-А в клетках МПД, в то время как обработка антителом к ИЛ-1 β уменьшает его синтез.

Воспаление и неоваскуляризация являются также процессами, регулирующими регресс грыжи МПД. Иммуногистохимические методы исследования выявили большие скопления макрофагов в образцах ткани грыжи МПД. Макрофаги посредством экзоцитоза секретируют лизосомальные ферменты и способствуют распаду компонентов матрикса МПД (протеогликанов и коллагена). Также клетки МПД могут продуцировать медиаторы воспаления, которые способствуют привлечению других иммунных клеток к грыже, а именно моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 и СС хемокина, ответственного за активацию моноцитов. В норме МПД слабо васкуляризирован. Однако есть данные о неоваскуляризации по

краю пролабированной ткани, что является основным фактором, определяющим спонтанную регрессию грыжи МПД.

Несмотря на большое количество исследований, окончательный механизм развития невропатической боли в спине неясен. С одной стороны, воспалительный процесс начинается в МПД 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 отёком являются причиной развития радикулопатии. Возможно, при разрыве капсулы содержимое изменённого МПД, содержащее большое количество воспалительных факторов, соприкасается с нервным корешком и вместе с механической компрессией и отёком способствует развитию стойкого воспалительного процесса.

Полученные нами результаты подтверждают значение провоспалительных факторов (СРБ, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8) и показателей неоангиогенеза (ФРЭС-А) в развитии дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии у пациентов молодого возраста.

Исследование полиморфных вариантов генов коллагена I типа - COL1A1, коллагена II типа COL1A2, рецептора эстрогена ESR 1 и рецептора витамина Д VDR у пациентов молодого возраста с дегенеративной патологией позвоночника и здоровых лиц показало, что аллель А гена рецептора витамина Д (VDR: 283 (BsmI)) ассоциируется с развитием как дегенеративной патологии позвоночника ($\chi^2 = 6,779$; $p = 0,020$; ОШ=4,308; 95% ДИ [1,363; 13,616]), так и пояснично-крестцовой радикулопатии ($\chi^2 = 4,782$; $p = 0,048$; ОШ=3,875; 95% ДИ [1,109; 13,536]) и может рассматриваться в качестве фактора генетической предрасположенности, участвующего в развитии дегенеративных изменений позвоночника у лиц молодого возраста. В генах COL1A1 C1997A(rs110946), COL1A1 G1245T(rs1800012), ESR1 T(-397) (rs2234693), ESR1 G(-351) (rs9340799), ESR1 G2014/Thr594Thr(rs2228480) не выявлено значимой разницы между основными и группами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая боль в спине является одним из распространенных патологических состояний среди пациентов трудоспособного возраста и дорогостоящим бременем для государственных систем здравоохранения.

Основной причиной высокой распространенности боли в спине является малоподвижный образ жизни, который предрасполагает к развитию дегенеративных изменений позвоночника, особенно у офисных работников. Развитие транспортных средств и бытовой техники приводит к снижению двигательной активности, а возрастание материального благополучия - к увеличению массы тела у значительной части населения.

Несмотря на большое количество инструментальных методов диагностики, в данный момент ни один метод визуализации не может рассматриваться как «золотой» стандарт диагностики источника болевого синдрома в спине, т.к. дегенеративные изменения часто присутствуют у бессимптомных пациентов.

Считается, что один из механизмов развития дегенеративных изменений позвоночника опосредован аномальной выработкой провоспалительных молекул, секретируемых клетками пульпозного ядра и фиброзного кольца, а также макрофагами, Т-клетками и нейтрофилами. Помимо своей роли в иммунном ответе, провоспалительные цитокины сенсibiliзируют ноцицепторы либо напрямую, либо посредством стимуляции высвобождения агентов, которые модулируют периферическую и центральную ноцицепцию.

В последние годы наследственные факторы всё чаще признаются в качестве причинного фактора дегенеративных изменений межпозвонковых дисков.

Полученные нами результаты показывают, что пациенты молодого возраста с дегенеративными изменениями позвоночника часто ведут малоподвижный образ жизни и имеют повышенный индекс массы тела. Значимыми показателями, связанными с развитием хронической боли в спине, также являются табакокурение, интенсивное использование компьютерных

технологий на работе и в быту 5 дней и более в неделю, а также мобильного телефона и планшета в положении лежа на спине 3 ч и более в день. Т.е. в поиске причин, предрасполагающих к развитию хронической боли в спине, необходимо в одинаковой степени учитывать клинические и поведенческие характеристики пациентов, а также факторы, связанные как с профессиональной деятельностью, так и проведением досуга. Это позволяет обосновать необходимость формирования адекватного двигательного стереотипа во время работы, смену поз, ограничение длительного пребывания за компьютером и планшетом, обустройство рабочего места, активный образ жизни и систематические занятия спортом с целью профилактики развития дегенеративных изменений позвоночника.

При исследовании показателей цитокинового статуса и неоангиогенеза в крови у пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией выявлено повышение провоспалительных факторов (С-реактивного белка, фактора некроза опухоли α , интерлейкина 1β , интерлейкина 6, интерлейкина 8) и показателей неоангиогенеза (фактора роста эндотелия сосудов А). Полученные результаты в дальнейшем позволят разработать таргетную, персонализированную терапию хронического болевого синдрома, возникающего на фоне дегенеративных изменений позвоночника и опосредованного избыточной продукцией провоспалительных факторов.

В работе также конкретизированы факторы дисплазии соединительной ткани при мышечно-тоническом болевом синдроме (плоскостопие, сколиоз позвоночника, близорукость) и при дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии (плоскостопие, сколиоз позвоночника). Исследование полиморфных вариантов генов коллагена I типа и II типа, рецептора эстрогена и рецептора витамина D показало, что аллель А гена рецептора витамина D (VDR: 283 (BsmI)) может рассматриваться в качестве фактора генетической предрасположенности, участвующего в развитии дегенеративных изменений позвоночника у лиц молодого возраста.

ВЫВОДЫ

1. Табакокурение ($p=0,010$), повышенный ИМТ ($p=0,033$), малоподвижный образ жизни и низкая физическая активность ($p<0,001$), интенсивное использование компьютерных технологий на работе и в быту 5 дней и более в неделю ($p=0,010$), а также мобильного телефона и планшета в положении лежа на спине 3 ч и более в день ($p=0,025$) являются факторами риска развития хронического мышечно-тонического болевого синдрома в области спины у лиц молодого возраста.
2. Факторами риска развития дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии у лиц молодого возраста являются производственные физические нагрузки, связанные с поднятием и переноской тяжестей ($p=0,037$), а также отсутствие оптимизированного уровня регулярной физической активности ($p=0,010$).
3. У пациентов молодого возраста с дегенеративными изменениями позвоночника проявлениями дисплазии соединительной ткани при мышечно-тоническом болевом синдроме являются плоскостопие (53,5%), сколиоз позвоночника (41,7%) и близорукость (43,8%), при дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии - плоскостопие (59,2%) и сколиоз позвоночника (55,1%).
4. Оценка показателей фосфорно-кальциевого обмена и биологических маркеров костного метаболизма свидетельствует об отсутствии лабораторных признаков изменения минеральной плотности и прочности костной ткани при развитии дегенеративных изменений позвоночника у пациентов молодого возраста.
5. Развитие дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии у пациентов молодого возраста опосредовано избыточной экспрессией провоспалительных факторов (СРБ, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8) и активацией факторов неангиогенеза (ФРЭС-А).
6. Аллель А гена рецептора витамина Д (VDR: 283 (BsmI)) ассоциируется с повышенным риском развития дегенеративной патологии

позвоночника ($\chi^2 = 6,779$; $p = 0,020$; ОШ=4,308; 95% ДИ [1,363; 13,616]) и пояснично-крестцовой радикулопатии ($\chi^2 = 4,782$; $p = 0,048$; ОШ=3,875; 95% ДИ [1,109; 13,536]) у пациентов молодого возраста.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В поиске причин, предрасполагающих к развитию хронического мышечно-тонического болевого синдрома в спине, следует в одинаковой мере учитывать клинические и поведенческие характеристики пациентов, а также факторы, связанные как с профессиональной деятельностью, так и проведением досуга.
2. Лицам с плоскостопием и сколиотической деформацией позвоночника необходимо с особым вниманием подходить к коррекции факторов риска развития дегенеративно-дистрофических изменений, т.к. они подвержены более раннему дебюту боли в спине.
3. Полученные результаты позволяют обосновать необходимость формирования адекватного двигательного стереотипа во время работы, смену поз, коррекцию осанки, ограничение длительного пребывания за компьютером и планшетом, обустройство рабочего места, активный образ жизни и систематические занятия спортом с целью профилактики развития дегенеративных изменений позвоночника.
4. Активация провоспалительных факторов и факторов неоангиогенеза может рассматриваться как одна из мишеней для базисной терапии при дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии у пациентов молодого возраста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1) Боль. Практическое руководство» / Под ред. акад. РАН Н.Н. Яхно. – Москва: МЕДпресс-информ, 2022. - 416 с.
- 2) Бывальцев В.А. Цитокиновые механизмы дегенерации межпозвонкового диска / В.А. Бывальцев, Е.Г. Белых, И.А. Степанов и соавт. // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – 6 – 5-11.
- 3) Воробьева, О.В. Боли в спине у лиц среднего возраста / О.В. Воробьева // Consilium Medicum – 2011. – Т.13 – С.37-41.
- 4) Воробьева О. В. Дискогенные боли / О.В. Воробьева // Трудный пациент. – 2016. – Т.14 – С.17-21.
- 5) Воробьева О. В. Фасеточный болевой синдром. Вопросы терапии и профилактики / О.В. Воробьева // Русский медицинский журнал. – 2013. – Т.21– С.1647-1650.
- 6) Гуца А.О. Болевой синдром при дегенеративно-дистрофических изменениях позвоночника / А.О. Гуца, Е.В. Герасимова, Е.Н. Полторако // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018. – №12 – С.67-75.
- 7) Давыдов О.С. Медико-социальные и экономические аспекты проблемы боли / О.С. Давыдов // Организация противоболевой помощи в Российской Федерации. Методические материалы. – М.: Медиа Сфера – 2020. – С.14-20
- 8) Данилов А.Б. Половые гормоны в лечении боли / А.Б. Данилов, Р.Р. Ильясов // Терапия. – 2017 – Т.7 – С.61–66
- 9) Исайкин А.И. Дискогенная боль в пояснице / А.И. Исайкин, М.А. Иванова, А.В. Кавелина и соавт. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – №8 – С.88-94
- 10) Искра Д.А. Боль в спине. Новые решения старых проблем / Д.А. Искра // Боткинские чтения. Сборник тезисов Всероссийского конгресса. - 2018. - С.166-168.

- 11) Исмагилов, М.Ф. Издержки современной практической неврологии / М.Ф. Исмагилов, Н.И. Галиуллин, Д.Р. Мингалеев // Неврологический вестник. - 2005. – Т.37 – С.105-107.
- 12) Кадырова Л.Р. Мультидисциплинарный подход к пациенту с хронической болью / Л.Р. Кадырова, Е.С. Акарачкова, К.С. Керимова и соавт. // Русский медицинский журнал – 2018. – №7 – С.28-32
- 13) Клинические рекомендации ассоциации нейрохирургов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению фасеточного болевого синдрома пояснично-крестцового отдела позвоночника / Ред. совет: Н.А. Коновалов, О.Н. Древаль, А.А. Гринь и соавт. – Казань – 2015 – 10 с.
- 14) Клинические рекомендации Ассоциации нейрохирургов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению грыж межпозвонковых дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника / Ред. совет: А.О. Гуца, Н.А. Коновалов, О.Н. Древаль и соавт. – Казань. – 2014 – 20 с.
- 15) Клинические рекомендации. Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины / Ред. совет: А.В. Амелин, Л.Р. Ахмадеева, Е.В. Ачкасов, Е.Р. Баранцевич – Волгоград – 2021 – 47 с.
- 16) Клинические рекомендации. Нейропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли / Ред. совет: О.С. Давыдов, Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкин и соавт. – М. – 2018. – 37 с.
- 17) Котова О.В. Боль в спине: эпидемиология, этиология, лечение / О.В. Котова, Е.С. Акарачкова // Consilium Medicum. – 2017. – Т.19 – С.43-47.
- 18) Кукушкин М.Л. Механизмы развития хронической боли. Подходы к профилактике и лечению / М.Л. Кукушкин // Consilium Medicum. – 2017. – Т.19 – С.110-117.
- 19) Максимова М.Ю. Боль в спине при дегенеративных изменениях позвоночника / М.Ю. Максимова, Е.В. Герасимова, Я.А. Котляр // Consilium Medicum – 2019, Т. 21, №9, с. 81-86, DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190588.

- 20) Максимова М.Ю. Дифференцированный подход к лечению скелетно-мышечного болевого синдрома в пояснично-крестцовом отделе позвоночника / М.Ю. Максимова, Е.В. Герасимова // Нервные болезни – 2021. Т. 4, с. 48-52 DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12104
- 21) Менделевич Е.Г. Боль в спине: диагностические и дифференциальные аспекты / Е.Г. Менделевич // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т.11 – С.130–135
- 22) Паневин Т.С. Дефицит эндогенных эстрогенов и развитие хронической скелетно-мышечной боли / Т.С. Паневин, А.О. Бобкова, А.Е. Каратеев, Е.Г. Зоткин // Терапевтический архив. – 2022. – Т.94 – С.683–68
- 23) Парфенов В.А. Диагноз и лечение при болях в спине / В.А. Парфенов // РМЖ. – 2004. – 2 – 115.
- 24) Парфенов В.А. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли / В.А. Парфенов, Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкин и соавт. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – 10(2) – 4-11.
- 25) Парфенов, В.А. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли / В.А. Парфенов, Н.Н. Яхно, О.С. Давыдов и соавт. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – 11(прил. 2) – 7-16.
- 26) Пизова Н.В. Боль в нижней части спины: что должен знать врач? // Медицинский совет. – 2020. - №8 – С.2
- 27) Пилипович, А.А. Миофасциальный болевой синдром: от патогенеза к лечению / А.А. Пилипович, А.Б. Данилов // Русский медицинский журнал. Болевой синдром. — 2012. – 0 (спец. вып.) — С.29-32.
- 28) Потатурко, А.В. Влияние сопутствующей патологии на распространенность боли в нижней части спины / А.В. Потатурко, В.А. Широков, И.М. Гончаренко, В.Г. Панов // Российский журнал боли. - 2016. - №2 - С.56-57.

- 29) Рачин А.П. Хроническая боль: от патогенеза к инновационному лечению / А.П. Рачин, М.Н. Шаров, А.А. Аверченкова, С.Н. Выговская // Российский медицинский журнал – 2017- №9 - С.625-631.
- 30) Сорокин Ю.Н. Боль в спине и дегенерация межпозвонкового диска в Международной классификации болезней 11-го пересмотра. / Ю.Н. Сорокин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019 – Т.119 – С.153-159.
- 31) Чурюканов М.В. Современный взгляд на этиопатогенез боли в спине и подходы к ведению пациента / М.В. Чурюканов, М.С. Качановский, Т.И. Кузьмина // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. - 2018. - №9. - С.51–55.
- 32) Широков В.А. Гиподинамия как фактор риска боли в нижней части спины / В.А. Широков, И.М. Гончаренко, А.В. Потатурко, В.Г. Панов // Российский журнал боли – 2016. - №2 – С.63-64.
- 33) Шостак, Н.А., Боль в спине как модель болевого синдрома смешанного генеза / Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк // Русский медицинский журнал. - 2015. - №17. - С.1020–1024.
- 34) Эрдес Ш.Ф. Частота и характер боли в нижней части спины среди амбулаторных больных в г. Москве. Сообщение I / Ш.Ф. Эрдес, Т.В. Дубинина, Е.А. Галушко // Научно-практическая ревматология. – 2007. – Т.45 – С.14-18.
- 35) Яхно Н.Н. Неврология боли / Н.Н. Яхно // Российский журнал боли – 2013. - №2 – С.3-5
- 36) Яхно, Н.Н. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей / Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкин, М.В. Чурюканов и соавт. // Российский журнал боли. – 2012 – №3 – С.10-14.
- 37) Aasa U. Relationships between work-related factors and disorders in the neck-shoulder and low-back region among female and male ambulance personnel / U.

- Aasa, M. Barnekow-Bergkvist, K.A. Angquist, C. Brulin // *J Occup Health* – 2005 – V.47 – P. 481-489
- 38) Abbadie C. Chemokines, chemokine receptors and pain / *Trends Immunol* - 2005 – V.26 – P.529-534
- 39) Abe E. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling / E. Abe, R.C. Mariani, W. Yu, X.B. Wu et al. // *Cell* - 2003 – V.115 - P.151-162
- 40) Allgrove J. Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents / J. Allgrove, N.J. Shaw // 2nd, revised edition - 2015 - V.28 - P.7–32
- 41) Alshahrani F. Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity / F. Alshahrani, N. Aljohani // *Nutrients* - 2013 – V.5 – P. 3605-3616
- 42) Altinel L. The prevalence of low back pain and risk factors among adult population in Afyon region, Turkey / L. Altinel, K.C. Köse, V. Ergan, C. Işik et al. // *Acta Orthop Traumatol Turc* - 2008 – V.42 – P. 328-333.
- 43) Andrade P. Elevated IL-1 β and IL-6 levels in lumbar herniated discs in patients with sciatic pain / P. Andrade, G. Hoogland, M.A. Garcia, H.W. Steinbusch, et al. // *Eur Spine J* - 2013 – V.22 – P. 714-720.
- 44) Angst F. Epidemiology of back pain in young and middleaged adults: A longitudinal population cohort survey from age 27 to 50 years / F. Angst, Jules Angst, Vladeta Ajdacic-Gross, André Aeschlimann and et al. // *Psychosomatics* - 2017 – V.58 – P. 604-613
- 45) Ansar W. C-reactive protein and the biology of disease / W. Ansar, S. Ghosh // *Immunol Res* - 2013 – V.56 – P. 131-142
- 46) Antoniou J. The human lumbar intervertebral disc: evidence for changes in the biosynthesis and denaturation of the extracellular matrix with growth, maturation, ageing, and degeneration / J. Antoniou, T. Steffen, F. Nelson, N. Winterbottom et al. // *J. Clin. Invest.* – 1996 – V. 98 – P. 996–1003.
- 47) Aripaka S.S. 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 / S.S. Aripaka, R. Bech-Azeddine, L.M. Jørgensen, S.A. Chughtai et al. // *Eur Spine J* - 2021 – V.30 – P. 2967-2974.

- 48) Atlas SJ. Evaluating and managing acute low back pain in the primary care setting / S.J. Atlas, R.A. Deyo // *J Gen Intern Med* - 2001 – V.16 – P. 120-131.
- 49) Ayanniyi O. Differences in prevalence of self-reported musculoskeletal symptoms among computer and non-computer users in a Nigerian population: a cross-sectional study / O. Ayanniyi, B.O. Ukpai, A.F.Adeniyi // *BMC Musculoskelet Disord* - 2010 – V.11 – P.177.
- 50) Backonja MM. Altered cytokine levels in the blood and cerebrospinal fluid of chronic pain patients / M.M. Backonja, C.L. Coe, D.A. Muller, K. Schell // *J Neuroimmunol* - 2008 – V.195 – P.157-163
- 51) Bäckryd E. Evidence of both systemic inflammation and neuroinflammation in fibromyalgia patients, as assessed by a multiplex protein panel applied to the cerebrospinal fluid and to plasma / E. Bäckryd, L. Tanum, A.L. Lind, A. Larsson et al. // *J Pain Res* - 2017 – V.10 – P.515-525
- 52) Bäckryd E. High levels of cerebrospinal fluid chemokines point to the presence of neuroinflammation in peripheral neuropathic pain: a cross-sectional study of 2 cohorts of patients compared with healthy controls / E. Bäckryd, A.L. Lind, M. Thulin, A. Larsson et al. // *Pain* - 2017 – V.158 – P. 2487-2495.
- 53) Bagriacik E.U. TSH-induced gene expression involves regulation of self-renewal and differentiation-related genes in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells / E.U. Bagriacik, M. Yaman, R. Haznedar, G. Sucak et al. // *J Endocrinol* - 2012 – V.212 – P. 169-178
- 54) Balagué F. Adolescent idiopathic scoliosis and back pain / F. Balagué, F. Pellisé // *Scoliosis Spinal Disord* - 2016 – V.11 - P.27
- 55) Balagué F. Non-specific low back pain / F. Balagué, A.F. Mannion, F. Pellisé, C. Cedraschi // *Lancet* - 2012 – V.379 – P.482-491
- 56) Balasch J. Sex steroids and bone: current perspectives / J. Balasch // *Hum Reprod Update* – 2003 – V.9 – P.207-222
- 57) Banimostafavi E.S. Determining Serum Levels of IL-10 and IL-17 in Patients with Low Back Pain Caused by Lumbar Disc Degeneration / E.S. Banimostafavi,

M. Fakhar, S. Abediankenari, R. Alizadeh-Navaei et al. // *Infect Disord Drug Targets* - 2021- V. 21 - e270421185135.

58) Bao L. Association between vitamin D receptor BsmI polymorphism and bone mineral density in pediatric patients: A meta-analysis and systematic review of observational studies / L. Bao, M. Chen, Y. Lei, Z. Zhou et al. // *Medicine (Baltimore)* - 2017 – V.96 - e6718.

59) Baran D.T. Effect of testosterone therapy on bone formation in an osteoporotic hypogonadal male / D.T. Baran, M.A. Bergfeld, S.L. Teitelbaum, L.V. Avioli // *Calcif Tissue Res* - 1978 – V.26 – P.103-106.

60) Battié M.C. Genetic and environmental effects on disc degeneration by phenotype and spinal level: a multivariate twin study / M.C. Battié, T. Videman, E. Levälähti, K. Gill et al. // *J. Spine (Phila Pa 1976)* - 2008 – V.33 – P.2801-2808.

61) Battié, MC. Lumbar disc degeneration: epidemiology and genetic influences / M.C. Battié, T. Videman, E. Parent // *Spine (Phila Pa 1976)* – 2004 – V.29 – P.2679-2690.

62) Battie M.C. Volvo award in clinical sciences. Smoking and lumbar intervertebral disc degeneration: an MRI study of identical twins / M.C. Battie, T. Videman, K. Gill et al. // *Spine* – 1991 – V.16 – P.1015-1021.

63) Bener A. An epidemiologic analysis of low back pain in primary care: a hot humid country and global comparison / A. Bener, E.E. Dafeeah, K. Alnaqbi, O. Falah et al. // *J Prim Care Community Health* - 2013 – V.4 – P.220-227.

64) Bener, A. Prevalence and correlates of low back pain in primary care: what are the contributing factors in a rapidly developing country / A. Bener, E.E. Dafeeah, K. Alnaqbi // *Asian Spine J* - 2014 – V. – P.227-236.

65) Bento T.P.F. Low back pain and some associated factors: is there any difference between genders? / T.P.F. Bento, C.V.D.S. Genebra, N.M. Maciel, G.P. Cornelio et al. // *Braz J Phys Ther* - 2020 – V.24 – P.79-87.

66) Berge C. Peak bone mass from longitudinal data: implications for the prevalence, pathophysiology, and diagnosis of osteoporosis / C. Berger, D.

Goltzman, L. Langsetmo, L. Joseph et al. // *J Bone Miner Res* – 2010 – V.25 – P.1948–1957

67) Beynon A.M. Chronic physical illnesses, mental health disorders, and psychological features as potential risk factors for back pain from childhood to young adulthood: a systematic review with meta-analysis / A.M. Beynon, J.J. Hebert, C.J. Hodgetts, L.M. Boulos et al. // *Eur Spine J* - 2020 – V.29 – P.480-496.

68) Binch AL. Expression and regulation of neurotrophic and angiogenic factors during human intervertebral disc degeneration / A.L. Binch, A.A. Cole, L.M. Breakwell, A.L. Michael et al. // *Arthritis Res Ther.* - 2014 – V.16 – P. 416.

69) Björck-van Dijken C. Low back pain, lifestyle factors and physical activity: a population based-study / C. Björck-van Dijken, A. Fjellman-Wiklund, C. Hildingsson // *J Rehabil Med* - 2008 – V.40 – P.864-869.

70) Bletzer J. Chronic low back pain and psychological comorbidity: A review / J. Bletzer, S. Gantz, T. Voigt, E. Neubauer et al. // *Schmerz.* - 2017 – V.31 – P.93-101.

71) Bogduk N. Lumbar discogenic pain: state-of-the-art review / N. Bogduk, C. Aprill, R. Derby // *Pain Med.* - 2013 – V.14 – P.813-836.

72) Bogduk N. On the definitions and physiology of back pain, referred pain and radicular pain / N. Bogduk // *Pain.* - 2009 – V.147 – P.17-19.

73) Bohinc BN. Arrestins in bone/ B.N. Bohinc, D. Gesty-Palmer // *Prog Mol Biol Transl Sci* – 2013 – V.118 – P.335-358.

74) Boos, N. Natural history of individuals with asymptomatic disc abnormalities in magnetic resonance imaging: predictors of low back pain-related medical consultation and work incapacity / N. Boos, N. Semmer, A. Elfering, V. Schade et al. // *Spine (Phila Pa 1976)* - 2000 – V.25 – P.1484-1492

75) Bozsodi A. Muscle strength is associated with vitamin D receptor gene variants / A. Bozsodi, S. Boja, A. Szilagyi, A. Somhegyi et al. // *J Orthop Res* - 2016 – V.34 – P.2031-2037

76) Brinjikji W. Systematic literature review of imaging features of spinal degeneration in asymptomatic populations / W. Brinjikji, P.H. Luetmer, B.

- Comstock, B.W. Bresnahan et al. // *AJNR Am J Neuroradiol* - 2015 – V.36 – P.811-816.
- 77) Buckwalter J.A. Aging and degeneration of the human intervertebral disc / J.A. Buckwalter // *Spine (Phila Pa 1976)* - 1995 – V.20 – P.1307-1314.
- 78) Burke J.G. Intervertebral discs which cause low back pain secrete high levels of proinflammatory mediators / J.G. Burke, R.W. Watson, D. McCormack, F.E. Dowling et al. // *J Bone Joint Surg Br* - 2002 – V.84 – P.196-201.
- 79) Cabak A. Preventive chair massage with algometry to maintain psychosomatic balance in white-collar workers / A. Cabak, M. Mikicin, M. Łyp, I. Stanisławska et al. // *Adv Exp Med Biol.* – 2017 – V.1022 – P.77-84
- 80) Carley J.A. Deconstructing Chronic Low Back Pain in the Older Adult: Step by Step Evidence and Expert-Based Recommendations for Evaluation and Treatment: Part IV: Depression / J.A. Carley, J.F. Karp, A. Gentili, Z.A. Marcum et al. // *Pain Med* - 2015 – V.16 – P.2098-2108
- 81) Carragee E.J. Discographic, MRI and psychosocial determinants of low back pain disability and remission: a prospective study in subjects with benign persistent back pain / E.J. Carragee, T.F. Alamin, J.L. Miller, J.M. Carragee // *Spine J* - 2005 Jan-V.5 – P.24-35
- 82) Carvalho M.D. Factors associated with chronic back pain in adults in Brazil / M.D. Carvalho, M.M. Oliveira, S.S.C.A. Andrade, W.T. Caiaffa, M.F.M.Souza, R.T.I.Bernal *Rev Saúde Pública*. 2017;51(suppl 1):9s.
- 83) Castillo-Avila RG. The role of TaqI, ApaI and BsmI polymorphisms of VDR gene in lumbar spine pathologies: systematic review and meta-analysis / R.G. Castillo-Avila, T.B. González-Castro, C.A. Tovilla-Zárate, I.E. Juárez-Rojop et al. // *Eur Spine J* - 2021 – V.30 – P.2049-2059.
- 84) Cervin Serrano S. Genetic poly-morphisms of interleukin-1 alpha and the vitamin d receptor in Mexican mestizo patients with intervertebral disc degeneration / S. Cervin Serrano, D. Gonzalez Villareal, M. Aguilar-Medina, J.G. Romero-Navarro et al. / *Int J Genomics* - 2014 – V.2014 - ID302568

- 85) Chaganti RK. Association of 25-hydroxyvitamin D with prevalent osteoarthritis of the hip in elderly men: the osteoporotic fractures in men study / R.K. Chaganti, N. Parimi, P. Cawthon, T.L. Dam et al. / *Arthritis Rheum* – 2010 – V.62 – P. 511-514.
- 86) Chan SC. The effects of dynamic loading on the intervertebral disc / S.C. Chan, S.J. Ferguson, B. Gantenbein-Ritter // *Eur Spine J* - 2011 – V.20 – P.1796-1812.
- 87) Chen L. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and intervertebral disc degeneration: A meta-analysis / L. Chen, S. Zhao, F. Niu, G.B. Bi // *J Orthop Sci* - 2017 – V.22 – P.184-189.
- 88) Cheung K.M. Association of the Taq I allele in vitamin D receptor with degenerative disc disease and disc bulge in a Chinese population / K.M. Cheung, D. Chan, J. Karppinen, Y. Chen et al. // *Spine (Phila Pa 1976)* – 2006 – V.31 – P.1143-1148.
- 89) Chidi-Ogbolu N. Effect of Estrogen on Musculoskeletal Performance and Injury Risk / N. Chidi-Ogbolu, K. Baar // *Front Physiol* – 2019 V.9 – P.1834.
- 90) Chou R. Will this patient develop persistent disabling low back pain? / R. Chou, P. Shekelle // *JAMA* - 2010 – V.303 – P.1295-1302.
- 91) Collins P.B. The management of nicotinamide and nicotinic acid in the mouse / P.B. Collins, S. Chaykin // *J Biol Chem* - 1972 – V.247 – P.778-783
- 92) Compston J.E. Sex steroids and bone / J.E. Compston // *Physiol Rev* - 2001 – V.81 – P.419-447.
- 93) Coventry M. B. The intervertebral disc: Its microscopic anatomy and pathology; pathological changes in the intervertebral disc / M. B. Coventry, R. K. Ghormley, J. W. Kernohan // *J Bone Jt Surg* – 1945 – V.27 – P.460-474.
- 94) Cuéllar J.M. Cytokine expression in the epidural space: a model of noncompressive disc herniation-induced inflammation / J.M. Cuéllar, P.M. Borges, V.G. Cuéllar, A. Yoo et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*. - 2013 – V.38 – P.17-23.

- 95) Curyło M. Evaluation of the lumbar spine pain syndromes frequency of occurrence among office and physical workers / M. Curyło, A. Bielańska, J.W. Raczkowski // *Fizjoterapia Polska* – 2017 – V.17 – P.28–36.
- 96) Dario A.B. The relationship between obesity, low back pain, and lumbar disc degeneration when genetics and the environment are considered: a systematic review of twin studies / A.B. Dario, M.L. Ferreira, K.M. Refshauge, T.S. Lima et al. // *Spine J.* – 2015 – V.15 – P.1106-1117.
- 97) de Queiroz B.Z. Association Between the Plasma Levels of Mediators of Inflammation With Pain and Disability in the Elderly With Acute Low Back Pain: Data From the Back Complaints in the Elders (BACE)-Brazil Study / B.Z. de Queiroz, D.S. Pereira, R.A. Lopes, D.C. Felício et al. // *Spine (Phila Pa 1976)* - 2016 – V.41 – P.197-203.
- 98) Demyttenaere K. Mental disorders among persons with chronic back or neck pain: results from the World Mental Health Surveys / K. Demyttenaere, R. Bruffaerts, S. Lee, J. Posada-Villa et al. // *Pain* - 2007 – V.129 – P.332-342.
- 99) DePalma M.J. Multivariable analyses of the relationships between age, gender, and body mass index and the source of chronic low back pain / M.J. DePalma, J.M. Ketchum, T.R. Saullo // *Pain Med* - 2012 – V.13 – P.498-506
- 100) Digby J.E. Anti-inflammatory effects of nicotinic acid in adipocytes demonstrated by suppression of fractalkine, RANTES, and MCP-1 and upregulation of adiponectin / J.E. Digby, E. McNeill, O.J. Dyar, V. Lam et al. // *Atherosclerosis* - 2010 – V.209 – P.89-95.
- 101) Dinarello C.A. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases / C.A. Dinarello // *Blood* - 2011 – V.117 – P.3720-3732.
- 102) Ding C. Serum levels of vitamin D, sunlight exposure, and knee cartilage loss in older adults: the Tasmanian older adult cohort study / C. Ding, F. Cicuttini, V. Parameswaran, J. Burgess et al. // *Arthritis Rheum* – 2009 – V.60 – P.1381-1389.
- 103) Dionne C.E. Formal education and back pain: a review. *J Epidemiol Community Health* / C.E. Dionne, M. Von Korff, T.D. Koepsell, R.A. Deyo et al. // 2001 – V.55 – P.455-468.

- 104) Dobnig H. Evidence that intermittent treatment with parathyroid hormone increases bone formation in adult rats by activation of bone lining cells / H. Dobnig, R.T.Turner // *Endocrinology* - 1995 – V.136 – P.3632-3638
- 105) Doherty A.H. Evolutionary physiology of bone: bone metabolism in changing environments / A.H. Doherty, C.K. Ghalambor, S.W. Donahue // *Physiology (Bethesda)* - 2015 – V.30 – P.17-29.
- 106) Ducy P. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice / P. Ducy, C. Desbois, B. Boyce, G. Pinero et al. // *Nature* - 1996 – V.382 – P.448-452.
- 107) Eijkelkamp, N. IL4-10 Fusion Protein Is a Novel Drug to Treat Persistent Inflammatory Pain / N. Eijkelkamp, C. Steen-Louws, S.A. Hartgring, H.L. Willemen et al. // *J Neurosci* - 2016 – V.36 – P.7353-7363.
- 108) Eisenhardt S.U. C-reactive protein generation on activated platelets: the missing link between inflammation and atherothrombotic risk / S.U. Eisenhardt, J. Habersberger, K. Peter. Monomeric // *Trends Cardiovasc Med* - 2009 – V.19 – P.232-237.
- 109) Elfervig M.K. IL-1beta sensitizes intervertebral disc annulus cells to fluid-induced shear stress / M.K. Elfervig, J.T. Minchew, E. Francke, M. Tsuzaki et al. // *J Cell Biochem* – 2001 – V.82 – P.290-298.
- 110) Elliott A.M. The epidemiology of chronic pain in the community / A.M. Elliott, B.H. Smith, K.I. Penny, W.C. Smith et al. // *Lancet* – 1999 – V.354 – P.1248–1252.
- 111) Endo T. Excess TSH causes abnormal skeletal development in young mice with hypothyroidism via suppressive effects on the growth plate / T. Endo, T. Kobayashi // *Am J Physiol Endocrinol Metab* - 2013 – V. 305 – P.660-666.
- 112) Eser B. Association of the polymorphisms of vitamin D receptor and aggrecan genes with degenerative disc disease / B. Eser, T. Cora, O. Eser, E. Kalkan et al. // *Genet Test Mol Biomarkers* – 2010 – V.14 – P. 313–317.
- 113) Eskola P.J. Gender difference in genetic association between IL1A variant and early lumbar disc degeneration: a three-year follow-up // P.J. Eskola, P. Kjaer,

J.S. Sorensen, A. Okuloff et al. // *Int J Mol Epidemiol Genet* – 2012 – V.3 – P.195-204

114) Eskola P. *The Search for Susceptibility Genes in Lumbar Disc Degeneration*, Cell-Matrix Research / 2012 - P.O. Box 5000, FI-90014 University of Oulu, Finland 192 pages

115) Fang F. IL-1 β /HMGB1 signalling promotes the inflammatory cytokines release via TLR signalling in human intervertebral disc cells / F. Fang, D. Jiang // *Biosci Rep.* - 2016 – V.36 - e00379.

116) Fang, W. Wogonin mitigates intervertebral disc degeneration through the Nrf2/ARE and MAPK signaling pathways / W. Fang, X. Zhou, J. Wang, L. Xu et al. // *Int Immunopharmacol* - 2018 – V.65 - P.539-549.

117) Fang Y. Vitamin D receptor gene BsmI and TaqI polymorphisms and fracture risk: a meta-analysis / Y. Fang, F. Rivadeneira, J.B. van Meurs, H.A. Pols, et al. // *Bone* - 2006 – V.39 – P.938-945. doi: 10.1016/j.bone.2006.04.016

118) Fernandez M. Chronic low back pain and the risk of depression or anxiety symptoms: insights from a longitudinal twin study / M. Fernandez, L. Colodro-Conde, J. Hartvigsen, M.L. Ferreira et al. // *Spine J* - 2017 – V.17– P.905-912.

119) Ferreira P.H. Nature or nurture in low back pain? Results of a systematic review of studies based on twin samples / P.H. Ferreira, P. Beckenkamp, C.G. Maher, J.L. Hopper et al. // *Eur J Pain* - 2013 – V.17 – P.957-971.

120) Ferron, M. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism / M Ferron, J Wei, T Yoshizawa, A Del Fattore et al. // *Cell* – 2010 – V.142 – P.296–308.

121) Francis RM. Osteoporosis in hypogonadal men: role of decreased plasma 1,25-dihydroxyvitamin D, calcium malabsorption, and low bone formation / R.M. Francis, M. Peacock, J.E. Aaron, P.L. Selby et al. // *Bone* – 1986 – V.7 – P.261-268.

122) Francis R.M. The effects of testosterone on osteoporosis in men / *Clin Endocrinol (Oxf)* - 1999 – V.50 - P.411-414.

- 123) Freburger J.K. The rising prevalence of chronic low back pain / J.K. Freburger, G.M. Holmes, R.P. Agans, A.M. Jackman et al. // *Arch Intern Med* – 2009 – V.169 – P.251-258.
- 124) Gadiant R.A. Interleukin-6 (IL-6)--a molecule with both beneficial and destructive potentials / R.A. Gadiant, U.H. Otten // *Prog Neurobiol* - 1997 - 52(5) – P.379-390.
- 125) Ganji SH. Niacin inhibits vascular oxidative stress, redox-sensitive genes, and monocyte adhesion to human aortic endothelial cells / S.H. Ganji, S. Qin, L. Zhang, V.S. Kamanna, et al. // *Atherosclerosis* - 2009 – V.202 – P.68-75.
- 126) Gao S. Associations between vitamin D receptor gene polymorphisms and spinal degenerative disease: evidence from a meta-analysis based on 35 case-control studies / S. Gao, C. Xun, T. Xu, R. Cao et al. // *Clin Neurol Neurosurg* - 2021 – V.200 – 106325.
- 127) Gebhardt K. 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 / K. Gebhardt, H. Brenner, T. Stürmer, E. Raum et al. // *Eur J Pain* – 2006 – V.10 – P.711-719.
- 128) Genevay S. Influence of cytokine inhibitors on concentration and activity of MMP-1 and MMP-3 in disc herniation / S. Genevay, A. Finckh, F. Mezin, E. Tessitore et al. // *Arthritis Res Ther* – 2009 – V.11 - R169.
- 129) Godin A.M. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of nicotinamide and its isomers in different experimental models / A.M. Godin, W.C. Ferreira, L.T. Rocha, J.G. Seniuk et al. // *Pharmacol Biochem Behav* - 2011 – V.99 – P.782-788.
- 130) Gourmelen J. Frequency of low back pain among men and women aged 30 to 64 years in France. Results of two national surveys / J. Gourmelen, J.F. Chastang, A. Ozguler, J.L. Lanoë et al. // *Ann Readapt Med Phys* - 2007 – V.50 – P.640-644.
- 131) Granata K.P. Influence of fatigue in neuromuscular control of spinal stability / K.P. Granata, G.P. Slota, S.E. Wilson // *Hum Factors* – 2004 – V.46 – P.81-91.
- 132) Gruber H.E. 1,25(OH)₂-vitamin D₃ inhibits proliferation and decreases production of monocyte chemoattractant protein-1, thrombopoietin, VEGF, and

angiogenin by human annulus cells in vitro / H.E. Gruber, G. Hoelscher, J.A. Ingram, Y. Chow et al. // *Spine (Phila Pa 1976)* - 2008 – V.33 – P.755-765.

133) Gruber H.E. Expression and localization of estrogen receptor-beta in annulus cells of the human intervertebral disc and the mitogenic effect of 17-beta-estradiol in vitro / H.E. Gruber, D. Yamaguchi, J. Ingram, K. Leslie et al. // *BMC Musculoskelet Disord* – 2002 – V.3.

134) Gu J. Aggrecan variable number of tandem repeat polymorphism and lumbar disc degeneration: a meta-analysis / J. Gu, F. Guan, G. Guan et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*. - 2013 – V.38 - E1600-1607.

135) Ha I.H. The association between the history of cardiovascular diseases and chronic low back pain in South Koreans: a cross-sectional study / I.H. Ha, J. Lee, M.R. Kim, H. Kim et al. // *PLoS ONE* – 2014 - V.9 - e93671.

136) Hamberg-van Reenen H.H. Does musculoskeletal discomfort at work predict future musculoskeletal pain? / H.H. Hamberg-van Reenen, A.J. van der Beek, B.M. Blatter, M.P. van der Grinten et al. // *Ergonomics* - 2008 – V.51 – P.637-648.

137) Hartvigsen J. What low back pain is and why we need to pay attention / J. Hartvigsen, M.J. Hancock, A. Kongsted et al. / *Lancet*. - 2018 - V.391 – P.2356-2367.

138) Hayashi S. Risk factors for late deep infection after total hip arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis / S. Hayashi, S. Hashimoto, K. Takayama, T. Matsumoto et al. // *Acta Reumatol Port* - 2017 – V.42 – P.150-154.

139) Heffner K.L. Chronic low back pain, sleep disturbance, and interleukin-6 / K.L. Heffner, C.R. France, Z. Trost, H.M. Ng et al. // *Clin J Pain*. - 2011 – V.27 – P.35-41.

140) Hestbaek L. Is comorbidity in adolescence a predictor for adult low back pain? A prospective study of a young population / L. Hestbaek, C. Leboeuf-Yde, K.O. Kyvik // *BMC Musculoskelet Disord*. - 2006 – V.7.

141) Heuch I. Acute low back usually resolves quickly but persistent low back pain often persists / I. Heuch, I.S.Foss // *J Physiother*. - 2013 – V.59 – P.127.

- 142) Heyliger S.O. The analgesic effects of tryptophan and its metabolites in the rat / S.O. Heyliger, C.B. Goodman, J.M. Ngong, K.F. Soliman // *Pharmacol Res.* - 1998 – V.38 – P.243-250.
- 143) Hogg-Johnson S. Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. The burden and determinants of neck pain in the general population: results of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders / S. Hogg-Johnson, G. van der Velde, L.J. Carroll, L.W. Holm et al. // *Spine (Phila Pa 1976)* - 2008 – V.33 – P.39-51.
- 144) Holick M.F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease / M.F. Holick // *Am J Clin Nutr.* - 2004 – V.80 – P.1678-1688.
- 145) Holmberg S. Low back pain comorbidity among male farmers and rural referents: a population-based study / S. Holmberg, A. Thelin, E. Stiernstrom, K. Svardsudd // *Ann Agric Environ Med* – 2005 – V.12 – P.261–268.
- 146) Hoy D. A systematic review of the global prevalence of low back pain / D. Hoy, C. Bain, G. Williams, L. March et al. // *Arthritis Rheum* – 2012 – V.64 – P.2028-2037.
- 147) Hoy D. The Epidemiology of low back pain / D. Hoy, P. Brooks, F. Blyth, R. Buchbinder // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* - 2010 – V.24 – P.769-781.
- 148) Hoy D. The epidemiology of neck pain / D. Hoy, M. Protani, R. De, R. Buchbinder // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* - 2010 – V.24 – P.783-792
- 149) Hoy D. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study // D. Hoy, L. March, P. Brooks et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2014 - V.73 – P.968-974.
- 150) Hsu Y.H. Effects of IL-1 β , IL-20, and BMP-2 on Intervertebral Disc Inflammation under Hypoxia / Y.H. Hsu, R.M. Lin, Y.S. Chiu, W.L. Liu et al. // *J Clin Med.* - 2020 – V.9 – P.140.
- 151) Hu J. BMSC paracrine activity attenuates interleukin-1 β -induced inflammation and apoptosis in rat AF cells via inhibiting relative NF- κ B signaling

and the mitochondrial pathway / J. Hu, Q. Yan, C. Shi, Y. Tian et al. // *Am J Transl Res.* - 2017 – V.9 – P.79-89.

152) Hurwitz E.L. The Global Spine Care Initiative: a summary of the global burden of low back and neck pain studies / EL Hurwitz, K Randhawa, H Yu, P Côté et al. // *Eur Spine J.* - 2018 – V.27 – P.796-801.

153) Iatridis J.C. Is the nucleus pulposus a solid or a fluid? Mechanical behaviors of the nucleus pulposus of the human intervertebral disc / J.C. Iatridis, M.Weidenbaum, L.A. Setton, V.C. Mow // *Spine (Phila. Pa. 1976)* – 1996 - V.21 - P.1174–1184.

154) Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Findings from the Global Burden of Disease Study 2017 / IHME - 2018.

155) Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. Um panorama da saúde no Brasil: acesso e utilização dos serviços, condições de saúde e fatores de risco e proteção à saúde, 2008. / Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – 2010.

156) Iwona Stanisławska. Epidemiological Aspects of Low Back Pain / Iwona Stanisławska, Marta Mincewicz // *Adv Exp Med Biol* – 2019 – V.1176 - P.47-52

157) Izzo R. Spinal pain / R. Izzo, T. Popolizio, P. D'Aprile, M. Muto // *Eur. J. Radiol.* – 2015 - V.84 – P.746-756.

158) Jackson JA. Bone histomorphometry in hypogonadal and eugonadal men with spinal osteoporosis / J.A. Jackson, M. Kleerekoper, A.M. Parfitt, D.S. Rao et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* - 1987 – V.65 – P.53-58.

159) Janeczko Ł. . The role of polymorphisms of genes encoding collagen IX and XI in lumbar disc disease / Ł. Janeczko, M. Janeczko, R. Chrzanowski, G. Zieliński // *Neurol Neurochir Pol.* - 2014 – V.48 – P.60-62.

160) Jarvik J.G. Three-year incidence of low back pain in an initially asymptomatic cohort: clinical and imaging risk factors / J.G. Jarvik, W. Hollingworth, P.J. Heagerty, D.R. Haynor et al. // *Spine (Phila Pa 1976).* - 2005 – V.30 – P.1541-1548

- 161) Jayakumar P. Dynamic degenerative lumbar spondylolisthesis: diagnosis with axial loaded magnetic resonance imaging / P. Jayakumar, C. Nnadi, A. Saifuddin, E. Macsweeney et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*. - 2006 – V.31 - P.298-301.
- 162) Jeffries L.J. Epidemiology of adolescent spinal pain: a systematic overview of the research literature / L.J. Jeffries, S.F. Milanese, K.A. Grimmer-Somers // *Spine (Phila Pa 1976)*. - 2007 – V.32 – P.2630-2637.
- 163) Ji G.R. BsmI, TaqI, ApaI and FokI polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) gene and risk of fracture in Caucasians: a meta-analysis / GR Ji, M. Yao, C.Y. Z.H. Sun, Li et al. // *Bone*. - 2010 – V.47 – P.681-686.
- 164) Jia J. Butyrate alleviates inflammatory response and NF- κ B activation in human degenerated intervertebral disc tissues / J. Jia, L. Nie, Y. Liu // *Int Immunopharmacol*. - 2020 – V.78 - 106004.
- 165) Jiang H. Vitamin D receptor gene polymorphisms and lumbar disc degeneration: a systematic review and meta-analysis / H. Jiang, Z. Qin, S. Zong, M. He et al. // *Eur Spine J*. - 2017 – V.26 – P.267-277.
- 166) Jiménez-Trujillo I. Gender differences in the prevalence and characteristics of pain in Spain: report from a population-based study / I. Jiménez-Trujillo, A. López-de-Andrés, J.L. Del Barrio, V. Hernández-Barrera et al. // *Pain Med*. – 2019 – V.20 – P.2349-2359.
- 167) Jin H. Promoter and intron 1 poly-morphisms of COL1A1 interact to regulate transcription and susceptibility to osteoporosis / H. Jin, R.J. van't Hof, O.M. Albagha, SH. Ralston // *Hum Mol Genet* - 2009 –V.18 - P.2729–2738.
- 168) Jin H. Baicalein Inhibits the IL-1 β -Induced Inflammatory Response in Nucleus Pulposus Cells and Attenuates Disc Degeneration In vivo / H. Jin, Q. Wang, J. Wu, X. Han et al. // *Inflammation*. - 2019 – V.42 – P.1032-1044.
- 169) Jinkins J.R. Acquired degenerative changes of the intervertebral segments at and suprajacent to the lumbosacral junction. A radioanatomic analysis of the nondiscal structures of the spinal column and perispinal soft tissues // *Eur J Radiol*. - 2004 – V.50 – P.134-158.

- 170) Johannes CB. The prevalence of chronic pain in United States adults: results of an Internet-based survey / C.B. Johannes, T.K. Le, X. Zhou, J.A. Johnsto et al. // *J Pain.* – 2010 – V.11 – P.1230-1239.
- 171) Jones G. Allelic variation in the vitamin D receptor, lifestyle factors and lumbar spinal degenerative disease / G. Jones, C. White, P. Sambrook, J. Eisman // *Ann Rheum Dis.* - 1998 – V.57 – P.94-99
- 172) Jiang K.M. Birthweight, vitamin D receptor gene polymorphism, and risk of lumbar spine osteoarthritis / K.M. Jordan, H. Syddall, E.M. Dennison, C. Cooper et al. // *J Rheumatol.* - 2005 – V.32 – P.678-683.
- 173) Justin A. Iorio. Biomechanics of Degenerative Spinal Disorders / A. Justin Iorio1, M. Andre Jakoi // *Asian Spine J* – 2016 – V.10 - P.377-384.
- 174) Kadetoff D. Evidence of central inflammation in fibromyalgia-increased cerebrospinal fluid interleukin-8 levels / D. Kadetoff, J. Lampa, M. Westman, M. Andersson et al. // *J Neuroimmunol.* - 2012 – V.242 – P.33-38.
- 175) Kalb S. Genetics of the degenerated intervertebral disc / S. Kalb, N.L. Martirosyan, M.Y. Kalani, G.G. Broc et al. // *World Neurosurg* – 2012 – V.77 – P.491–501.
- 176) Kalichman L. Lumbar facet joint osteoarthritis: a review / L. Kalichman, D.J. Hunter // *Semin Arthritis Rheum.* - 2007 – V.37 – P.69-80.
- 177) Kalichman L. The genetics of intervertebral disc degeneration. Associated genes / L. Kalichman, D.J. Hunter // *Joint Bone Spine.* - 2008 – V.75 – P.388-396.
- 178) Kasperk C.H. Gonadal and adrenal androgens are potent regulators of human bone cell metabolism in vitro / C.H. Kasperk, G.K. Wakley, T. Hierl, R. Ziegler // *J Bone Miner Res.* - 1997 – V.12 – P.464-471.
- 179) Katz J.N. Lumbar disc disorders and low-back pain: socioeconomic factors and consequences // *J Bone Joint Surg Am.* - 2006 – V.88 – P.21-24.
- 180) Kawaguchi Y. The association of lumbar disc disease with vitamin-D receptor gene polymorphism / Y. Kawaguchi, M. Kanamori, H. Ishihara, K. Ohmori et al. // *J Bone Joint Surg Am* – 2002 – V.84 – P.2022-2028.

- 181) Kelempisioti, A. Genetic susceptibility of intervertebral disc degeneration among young Finnish adults / A. Kelempisioti, P.J. Eskola, A. Okuloff, U. Karjalainen et al. // *BMC Med Genet.* - 2011 – V.12 – P.153.
- 182) Kepler C.K. Substance P. Stimulates production of inflammatory cytokines in human disc cells / C.K. Kepler, D.Z. Markova, A.S. Hilibrand, A.R. Vaccaro et al. // *Spine (Phila Pa 1976).* – 2013 – V.38 – P.1291-1299.
- 183) Kepler C.K. The molecular basis of intervertebral disc degeneration / C.K. Kepler, R.K. Ponnappan, C.A. Tannoury, M.V. Risbud et al. // *Spine J.* – 2013 - V.13 – P.318-330.
- 184) Kerkhoff A.C. Association between hypertension and musculoskeletal complaints: a population-based study / A.C. Kerkhoff, L.B. Moreira, F.D. Fuchs, S.C. Fuchs et al. // *J Hypertens.* – 2012 – V.30 - P.2112-2117.
- 185) Kim H.J. Association of benign joint hypermobility with spinal segmental motion and its clinical implication in active young males / H.J. Kim, J.S. Yeom, D.B. Lee, K.T. Kang et al. // *Spine (Phila Pa 1976).* - 2013 – V.38 – P.1013-1019
- 186) Kim J.H. Effect of biphasic electrical current stimulation on IL-1 β -stimulated annulus fibrosus cells using in vitro microcurrent generating chamber system / J.H. Kim, H. Choi, M.J. Suh, J.H. Shin et al. // *Spine (Phila Pa 1976).* - 2013 – V.38 - P.1368-1376
- 187) Kjaer P. Individual courses of low back pain in adult Danes: a cohort study with 4-year and 8-year follow-up / P Kjaer, L Korsholm, C Leboeuf-Yde, L Hestbaek et al. // *BMC Musculoskelet Disord.* - 2017 – V.18 – P.28.
- 188) Klyne D.M. Systemic inflammatory profiles and their relationships with demographic, behavioural and clinical features in acute low back pain / D.M. Klyne, M.F. Barbe, P.W. Hodges // *Brain Behav Immun.* - 2017 – V.60 – P.84-92.
- 189) Klyne D.M. ISSLS PRIZE IN CLINICAL SCIENCE 2018: longitudinal analysis of inflammatory, psychological, and sleep-related factors following an acute low back pain episode-the good, the bad, and the ugly / D.M. Klyne, M.F. Barbe, W. van den Hoorn, P.W. Hodges // *Eur Spine J.* – 2018 – V.27 – P.763-777.

- 190) Knauer S.R. Chronic low back pain among older adults: a population-based perspective / S.R. Knauer, J.K. Freburger, T.S. Carey // *J Aging Health*. – 2010 – V.22 – P.1213-1234
- 191) Koerner J.D. The Effect of Substance P on an Intervertebral Disc Rat Organ Culture Model / J.D. Koerner, D.Z. Markova, G.D. Schroeder, J.A. Rihn et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*. - 2016 - V.41 - P.1851-1859
- 192) Kremer R. Influence of calcium and 1,25-dihydroxycholecalciferol on proliferation and proto-oncogene expression in primary cultures of bovine parathyroid cells / R. Kremer, I. Bolivar, D. Goltzman, G.N. Hendy // *Endocrinology* – 1989 – V.125 – P.935–941.
- 193) Krukowski K. CD8+ T Cells and Endogenous IL-10 Are Required for Resolution of Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain / K. Krukowski, N. Eijkelkamp, G. Laumet, C.E. Hack et al. // *J Neurosci*. - 2016 – V. 36 - P. 11074-11083.
- 194) Kwon W.K. The Role of Hypoxia in Angiogenesis and Extracellular Matrix Regulation of Intervertebral Disc Cells During Inflammatory Reactions / W.K. Kwon, H.J. Moon, T.H. Kwon, Y.K. Park et al. // *Neurosurgery*. - 2017 – V.81 - P.867-875.
- 195) Kwon W.Y. Niacin attenuates lung inflammation and improves survival during sepsis by downregulating the nuclear factor- κ B pathway / W.Y. Kwon, G.J. Suh, K.S. Kim, Y.H. Kwak // *Crit Care Med*. - 2011 – V.39 – P.328-334.
- 196) Lacey R.J. Does life course socio-economic position influence chronic disabling pain in older adults? A general population study / R.J. Lacey, J. Belcher, P.R. Croft // *Eur J Public Health*. - 2013 – P.23 – P.534-540.
- 197) Lambeek L.C. The trend in total cost of back pain in The Netherlands in the period 2002 to 2007 / L.C. Lambeek, M.W. van Tulder, I.C. Swinkels, L.L. Koppes // *Spine (Phila Pa 1976)* – 2011 – V.36 – P.1050–1058.
- 198) Le Maitre C.L. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of human Intervertebral disc degeneration / C.L. Le Maitre, A.J. Freemont, J.A. Hoyland // *Arthritis Res Ther* – 2005 – V.7 – P.732–745.

- 199) Le Maitre C.L. Catabolic cytokine expression in degenerate and herniated human intervertebral discs: IL-1beta and TNFalpha expression profile / C.L. Le Maitre, J.A. Hoyland, A.J. Freemont // *Arthritis Res Ther.* – 2007 – V.9 - P.77.
- 200) Le Maitre C.L. Interleukin-1 receptor antagonist delivered directly and by gene therapy inhibits matrix degradation in the intact degenerate human intervertebral disc: an in situ zymographic and gene therapy study / C.L. Le Maitre, J.A. Hoyland, A.J. Freemont // *Arthritis Res Ther.* - 2007 - V.9 – P.83.
- 201) Leclerc A. Level of education and back pain in France: the role of demographic, lifestyle and physical work factors / A. Leclerc, J. Gourmelen, J.F. Chastang, S. Plouvier et al. // *Int Arch Occup Environ Health.* - 2009 - V.82 – P.643-652.
- 202) Li H.M. Vitamin D receptor gene polymorphisms and osteoarthritis: a meta-analysis / H.M. Li, Y. Liu, R.J. Zhang, J.Y. Ding et al. // *Rheumatology (Oxford).* - 2021 - V.60 - P.538-548.
- 203) Li Y. Inflammation in low back pain may be detected from the peripheral blood: suggestions for biomarker / Y. Li, J. Liu, Z.Z. Liu, D.P. Duan // *Biosci Rep.* - 2016 – V.36 - e00361.
- 204) Licciardone J.C. Associations of cytokine concentrations with key osteopathic lesions and clinical outcomes in patients with nonspecific chronic low back pain: results from the OSTEOPATHIC Trial // J.C. Licciardone, C.M. Kearns, L.M. Hodge, M.V. Bergamini // *J Am Osteopath Assoc.* - 2012 – V.112 - P.596-605.
- 205) Ligthart L. Anxiety and depression are associated with migraine and pain in general: an investigation of the interrelationships / L. Ligthart, M.M. Gerrits, D.I. Boomsma, B.W. Penninx // *J Pain.* - 2013 – V.14 – P.363-370.
- 206) Lis A.M. Association between sitting and occupational LBP / A.M. Lis, K.M. Black, H. Korn, M. Nordin // *Eur Spine J.* - 2007 - V.16 – P.283-298.
- 207) Liu H. Protective role of 17β-estradiol on tumor necrosis factor-α-induced apoptosis in human nucleus pulposus cells / H. Liu, S.D. Yang, Y. Xu, S.H. Ning et al. // *Mol Med Rep.* - 2017 – V.16 - P.1093-1100.

- 208) Liu X.W. Expression and significance of VEGF and p53 in rat degenerated intervertebral disc tissues / X.W. Liu, J. Kang, X.D. Fan, L.F. Sun // *Asian Pac J Trop Med.* - 2013 – V.6 - P.404-406.
- 209) Lodha S. Spontaneous simultaneous bilateral quadriceps tendon rupture associated with severe vitamin D deficiency / S. Lodha, R. Pal, S.K. Bhadada // *Clin Endocrinol (Oxf)* - 2019 - V.91 - P.580-582.
- 210) Lu L. Berberine prevents human nucleus pulposus cells from IL-1 β -induced extracellular matrix degradation and apoptosis by inhibiting the NF- κ B pathway / L. Lu, J. Hu, Q. Wu, Y. An et al. // *Int J Mol Med.* - 2019 – V.43 – P.1679-1686.
- 211) Lundborg C. Glial cell line-derived neurotrophic factor is increased in cerebrospinal fluid but decreased in blood during long-term pain / C. Lundborg, M. Hahn-Zoric, B. Biber, E. Hansson // *J Neuroimmunol.* - 2010 – V.220 – P.108-113.
- 212) Määttä J.H. ISSLS Prize Winner: vertebral endplate (modic) change is an independent risk factor for episodes of severe and disabling low back pain / J.H. Määttä, S. Wadge, A. MacGregor et al. // *Spine (Phila Pa 1976).* - 2015 – V.40 - P.1187-1193.
- 213) MacDonald J. Musculoskeletal Low Back Pain in School-aged Children: A Review / J. MacDonald, E. Stuart, R. Rodenberg // *JAMA Pediatr.* - 2017 - V.171 - P. 280-287.
- 214) Maher C. Non-specific low back pain / C. Maher, M. Underwood, R. Buchbinder // *Lancet.* - 2017 - V.389 - P.736-747.
- 215) Malta D.C. Factors associated with chronic back pain in adults in Brazil / D.C. Malta, M.M. Oliveira, S.S. Andrade, W.T. Caiaffa et al. // *Rev Saude Publica.* – 2017 – V.51 – P.9s
- 216) Manolagas S.C. Sex steroids and bone / S.C. Manolagas, S. Kousteni, R.L. Jilka // *Recent Prog Horm Res.* – 2002 – V.57 - P.385-409.
- 217) Marchand F. Investigation of the laminate structure of lumbar disc anulus fibrosus / F. Marchand, A.M. Ahmed // *Spine (Phila. Pa. 1976)* – 1999 – V.15 – P.402–410

- 218) Martirosyan N.L. Genetic Alterations in Intervertebral Disc Disease / N.L. Martirosyan, A.A. Patel, A. Carotenuto, MYS. Kalani et al. // *Front. Surg.* – 2016 - 3:59.
- 219) Masala S. Percutaneous vertebroplasty in painful schmorl nodes / S. Masala, V. Pipitone, M. Tomassini, F. Massari et al. // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2006 - V.29 – P.97-101.
- 220) Masi L. Association of low bone mass with vitamin d receptor gene and calcitonin receptor gene polymorphisms in juvenile idiopathic arthritis / L. Masi, R. Cimaz, G. Simonini, G. Bindi et al. // *J Rheumatol.* - 2002 – V.29 – P.2225-2231.
- 221) Mellström D. Free testosterone is an independent predictor of BMD and prevalent fractures in elderly men: MrOS Sweden / D. Mellström, O. Johnell, O. Ljunggren, A.L. Eriksson et al. // *J Bone Miner Res.* - 2006 – V.21 - P.529-535.
- 222) Melrose J. Aggrecan, versican and type VI collagen are components of annular translamellar crossbridges in the intervertebral disc / J. Melrose, S.M. Smith, R.C. Appleyard, C.B. Little // *Eur Spine J.* - 2008 – V.17 - P.314-324.
- 223) Mencej-Bedrac S. The combinations of polymorphisms in vitamin D receptor, osteoprotegerin and tumour necrosis factor superfamily member 11 genes are associated with bone mineral density / S. Mencej-Bedrac, J. Prezelj, T. Kocjan, K. Teskac et al. // *J Mol Endocrinol.* - 2009 – V.42 – P.239-247.
- 224) Mera P. Osteocalcin is necessary and sufficient to maintain muscle mass in older mice / P. Mera, K. Laue, J. Wei, J.M. Berger et al. // *Mol Metab* – 2016 – V.5 - P.1042–1047.
- 225) Meucci R.D. Increase of chronic low back pain prevalence in a medium-sized city of southern Brazil / R.D. Meucci, A.G. Fassa, V.M. Paniz, M.C. Silva et al. // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2013 – V.14 – P.155.
- 226) Miller A.H. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression / A.H. Miller, V. Maletic, C.L. Raison // *Biol Psychiatry.* - 2009 - V.65 - P.732-741.

- 227) Miller J. Lumbar disc degeneration: Correlation with Age, Sex, and Spine Level in 600 Autopsy Specimens / J. Miller, C. Schmatz, A. Schultz // *Spine* – 1988 – V.13 – P.173-178.
- 228) Minciullo P.L. Inflammaging and Anti-Inflammaging: The Role of Cytokines in Extreme Longevity / PL Minciullo, A Catalano, G Mandraffino, M Casciaro et al. // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. - 2016 – V.64 – P.111-126.
- 229) Mizokami A. Osteocalcin and its endocrine functions / A. Mizokami, T. Kawakubo-Yasukochi, M. Hirata // *Biochem Pharmacol*. – 2017 – V.132 – P.1-8
- 230) Mohr B. Patients with chronic low back pain: the impact of psychosocial features / B. Mohr, B. Krohn-Grimberghe, T. Graf, J. Schulze et al. // *Rehabilitation (Stuttg)*. - 2009 - V.48 - P.288-297.
- 231) Mok F.P. Modic changes of the lumbar spine: prevalence, risk factors, and association with disc degeneration and low back pain in a large-scale population-based cohort / F.P. Mok, D. Samartzis, J. Karppinen et al. // *Spine J*. - 2016 - V.16 - P.32-41.
- 232) Moon H.J. Annulus fibrosus cells interact with neuron-like cells to modulate production of growth factors and cytokines in symptomatic disc degeneration / H.J. Moon, J.H. Kim, H.S. Lee, S. Chotai et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*. - 2012 – V.37 - P.2-9.
- 233) Moon H.J. Effects of secreted factors in culture medium of annulus fibrosus cells on microvascular endothelial cells: elucidating the possible pathomechanisms of matrix degradation and nerve in-growth in disc degeneration / Moon HJ, Yurube T, Lozito TP, Pohl P, et al. // *Osteoarthritis Cartilage*. - 2014 - V.22 - P.344-354.
- 234) Moore J.E. Chronic low back pain and psychosocial issues. // *Phys Med Rehabil Clin N Am*. - 2010 - V.21 - P.801-815.
- 235) Moriishi T. Osteocalcin is necessary for the alignment of apatite crystallites, but not glucose metabolism, testosterone synthesis, or muscle mass / T. Moriishi, R. Ozasa, T. Ishimoto, T. Nakano et al. // *PLoS Genet*. - 2020 - V.16 - e1008586.
- 236) Movérare S. Differential effects on bone of estrogen receptor alpha and androgen receptor activation in orchidectomized adult male mice / S. Movérare, K

Venken, A.L. Eriksson, N. Andersson et al. // Proc Natl Acad Sci USA. – 2003 - V.100 - P.13573-13578.

237) Mulholland R.C. The myth of lumbar instability: the importance of abnormalloading as a cause of low back pain. // Eur Spine J. - 2008 - V.17 – P.619-625.

238) Nascimento P.R. Low back pain prevalence in Brazil: a systematic review / P.R. Nascimento, L.O. Costa // Cad Saude Publica. - 2015 – V.31 – P.1141-1156.

239) Nojonen-Hietala N. Genetic variations in IL6 associate with intervertebral disc disease characterized by sciatica / N. Nojonen-Hietala, I. Virtanen, R. Karttunen, S. Schwenke et al. // Pain. - 2005 – V.114 - P.186-194.

240) Ohayon M.M. Chronic pain and major depressive disorder in the general population / M.M. Ohayon, A.F. Schatzberg // J Psychiatr Res. - 2010 – V.44 – P.454-461.

241) Ohtori S. Pathomechanisms of discogenic low back pain in humans and animal models / S. Ohtori, G. Inoue, M. Miyagi, K.Takahashi // Spine J. - 2015 - V.15 - P.1347-1355.

242) O'Sullivan P. Understanding Adolescent Low Back Pain From a Multidimensional Perspective: Implications for Management / P. O'Sullivan, A. Smith, D. Beales, L. Straker // J Orthop Sports Phys Ther. - 2017 – V.47 – P.741-751.

243) Ota Y. Mechanisms and Origins of Spinal Pain: from Molecules to Anatomy, with Diagnostic Clues and Imaging Findings / Y. Ota, M. Connolly, A. Srinivasan, J. Kim et al. // Radiographics. - 2020 - V.40 - P.1163-1181.

244) Pabalan N. Association Between the FokI and ApaI Polymorphisms in the Vitamin D Receptor Gene and Intervertebral Disc Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis / N. Pabalan, L. Tabangay, H. Jarjanazi, L.A. Vieira et al. // Genet Test Mol Biomarkers. - 2017 - V.21 - P.24-32.

245) Palada V. Characterization of neuroinflammation and periphery-to-CNS inflammatory cross-talk in patients with disc herniation and degenerative disc

disease / Palada V, Ahmed AS, Finn A, Berg S, et al. // *Brain Behav Immun.* – 2019 – V.75 – P.60-71.

246) Park C.H. Prognostic usefulness of high sensitivity C-reactive protein for transforaminal epidural steroid injection in patients with radicular pain / C.H. Park, S.H. Lee // *Pain Med.* - 2011 – V.12 – P.219-223.

247) Pathria M. Osteoarthritis of the Facet Joints: Accuracy of Oblique Radiographic Measurement / M. Pathria, D. J. Sartoris, D. Resnick // *Radiology* – 1987 – V.164 – P.227–230

248) Pedersen B.K. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ / B.K. Pedersen, M.A. Febbraio // *Nat Rev Endocrinol.* - 2012 - V.8 - P.457-465.

249) Pedersen B.K. Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects / B.K. Pedersen, A. Steensberg, P. Schjerling // *J Physiol.* - 2001 - V.536 - P.329-337.

250) Pepys M.B. C-reactive protein: a critical update / M.B. Pepys, G.M. Hirschfield // *J Clin Invest.* - 2003 – V.111 – P.1805-1812.

251) Peul W.C. Influence of gender and other prognostic factors on outcome of sciatica / W.C. Peul, R. Brand, R.T. Thomeer, B.W. Koes // *Pain.* - 2008 - V.138 - P.180-191.

252) Peul W.C. The Hague Spine Intervention Prognostic Study Group. Surgery versus prolonged conservative treatment for sciatica / W.C. Peul, H.C. van Houwelingen, W.B. van den Hout, R. Brand et al. // *N Engl J Med.* – 2007 - V.356 - P.2245-2256.

253) Pinheiro M.B. Symptoms of Depression and Risk of New Episodes of Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis / M.B. Pinheiro, M.L. Ferreira, K. Refshauge, J.R. Ordoñana et al. // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2015 – V.67 – P.1591-1603.

254) Pluijm S.M. Collagen type I alpha1 Sp1 polymorphism, osteoporosis, and inter-vertebral disc degeneration in older men and women / S.M. Pluijm, H.W. van Essen, N. Bravenboer, A.G. Uitterlinden et al. // *Ann Rheum Dis* – 2004 – V.63 – P.71–77.

- 255) Ponnappan R.K. An organ culture system to model early degenerative changes of the intervertebral disc / R.K. Ponnappan, D.Z. Markova, P.J. Antonio, H.B. Murray et al. // *Arthritis Res Ther.* – 2011 – V.13 – P.171.
- 256) Purmessur D. Expression and regulation of neurotrophins in the nondegenerate and degenerate human intervertebral disc / D. Purmessur, A.J. Freemont, J.A. Hoyland // *Arthritis Res Ther.* – 2008 – V.10 – P.99.
- 257) Qin G. Association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with risk of osteoporosis: a meta-analysis of 41 studies / G. Qin, Z. Dong, P. Zeng, M. Liu et al. // *Mol Biol Rep.* - 2013 - V.40 - P.497-506.
- 258) Queiroz B.Z. Functional performance and plasma cytokine levels in elderly women with and without low back pain / B.Z. Queiroz, D.S. Pereira, N.M. Rosa, R.A. Lopes et al. // *J Back Musculoskelet Rehabil.* – 2015 – V.28 – P.343-349.
- 259) Queiroz B.Z. Inflammatory Mediators and Pain in the First Year After Acute Episode of Low-Back Pain in Elderly Women: Longitudinal Data from Back Complaints in the Elders-Brazil / B.Z. Queiroz, D.S. Pereira, N.M.B. Rosa, R.A. Lopes et al. // *Am J Phys Med Rehabil.* - 2017 - V.96 - P.535-540.
- 260) Raastad J. The association between lumbar spine radiographic features and low back pain: a systematic review and meta-analysis / J. Raastad, M. Reiman, R. Coeytaux, L. Ledbetter et al. // *Semin Arthritis Rheum.* - 2015 – V.44 – P.571-585.
- 261) Rand N. Murine nucleus pulposus-derived cells secrete interleukins-1 β , 6, and 10 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in cell culture / N. Rand, F. Reichert, Y. Floman, S. Rotshenker // *Spine* – 1997 – V.22 – P.2598–2601.
- 262) Rannou F. High-sensitivity C-reactive protein in chronic low back pain with vertebral end-plate Modic signal changes / F. Rannou, W. Ouanes, I. Boutron, B. Lovisi et al. // *Arthritis Rheum.* - 2007 – V.57 – P.1311-1315.
- 263) Rathod T.N. High sensitive C-reactive protein-Effective tool in determining postoperative recovery in lumbar disc disease / T.N. Rathod, A. Chandanwale, K.M. Ladkat, S. Chavan et al. // *Indian J Orthop.* - 2014 – V.48 – P.354-359.

- 264) Ravindra V.M. Degenerative Lumbar Spine Disease: Estimating Global Incidence and Worldwide Volume / V.M. Ravindra, S.S. Senglaub, A. Rattani, M.C. Dewan et al. // *Global Spine J.* - 2018 – V.8 – P.784-794.
- 265) Remvig L. Epidemiology of general joint hypermobility and basis for the proposed criteria for benign joint hypermobility syndrome: review of the literature / L. Remvig, D.V. Jensen, R.C. Ward // *J Rheumatol.* – 2007 – V.34 – P.804–809.
- 266) Ren K. Interactions between the immune and nervous systems in pain / K. Ren, R. Dubner // *Nat Med.* - 2010 – V.16 – P.1267-1276.
- 267) Russell T. Chapter 40: Estrogens and progestins / R.T. Turner, D.J. Rickard et al. // *Principles of Bone Biology (Third Edition)* - 2008 – P. 855-885
- 268) Riggs B.L. The contribution of vitamin D receptor gene alleles to the determination of bone mineral density in normal and osteoporotic women / B.L. Riggs, N.A. Morrison, W.M. O'Fallon et al. // *J Bone Miner Res.* - 1995 – V.10 - 991-996.
- 269) Risbud M.V. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content / M.V. Risbud, I.M. Shapiro // *Nat Rev Rheumatol.* - 2014 – V.10 – P.44-56.
- 270) Roberts S. Matrix metalloproteinases and aggrecanase: their role in disorders of the human intervertebral disc / S. Roberts, B. Caterson, J. Menage, E.H. Evans et al. // *Spine (Phila Pa 1976).* - 2000 – V.25 - 3005-3013.
- 271) Salehi-Tabar R. Vitamin D receptor as a master regulator of the c-MYC/MXD1 network / R. Salehi-Tabar, L. Nguyen-Yamamoto, L.E. Tavera-Mendoza, T. Quail et al. // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 2012 – V.109 – P.18827-18832.
- 272) Samartzis D. The association of lumbar intervertebral disc degeneration on magnetic resonance imaging with body mass index in overweight and obese adults: a population-based study / D. Samartzis, J. Karppinen, D. Chan, K.D. Luk et al. // *Arthritis Rheum.* - 2012 – V.64 – P.1488-1496.
- 273) Schett G. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease / G. Schett, J.M. Dayer, B. Manger // *Nat Rev Rheumatol.* - 2016 – V.12 – P.14-24.

- 274) Schmidt I. Intermittent parathyroid hormone treatment increases osteoblast number, steady state messenger ribonucleic acid levels for osteocalcin, and bone formation in tibial metaphysis of hypophysectomized female rats / I. Schmidt, H. Dobnig, R. Turner // *Endocrinology*. – 1995 – V.136 – P.5127–5134.
- 275) Schmidt W.N. Androgen-uterine interactions: An assessment of androgen interaction with the testosterone- and estrogen-receptor systems and stimulation of uterine growth and progesterone-receptor synthesis / W.N. Schmidt, B.S. Katzenellenbogen // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 1979 – V.15 – P.91–108
- 276) Séguin C.A. Tumor necrosis factor-alpha modulates matrix production and catabolism in nucleus pulposus tissue / C.A. Séguin, R.M. Pilliar, P.J. Roughley, R.A. Kandel // *Spine (Phila Pa 1976)*. - 2005 – V.30 – P.1940-1948.
- 277) Shamji M.F. Proinflammatory cytokine expression profile in degenerated and herniated human intervertebral disc tissues / M.F. Shamji, L.A. Setton, W. Jarvis, S. So et al. // *Arthritis Rheum.* - 2010 – V.62 – P.1974-1982.
- 278) Shen K.F. Interleukin-10 down-regulates voltage gated sodium channels in rat dorsal root ganglion neurons / K.F. Shen, H.Q. Zhu, X.H. Wei, J. Wang et al. // *Exp Neurol.* - 2013 – V.247 – P.466-475.
- 279) Shi C. MiR-202-3p regulates interleukin-1 β -induced expression of matrix metalloproteinase 1 in human nucleus pulposus / C. Shi, L. Wu, W. Lin, Y. Cai et al. // *Gene.* - 2019 – V.687 – P.156-165.
- 280) Shiri R. The association between obesity and low back pain: a meta-analysis / R. Shiri, J. Karppinen, P. Leino-Arjas, S. Solovieva et al. // *Am J Epidemiol.* – 2010 – V.171 – P.135-154.
- 281) Shiri R. The association between smoking and low back pain: a meta-analysis / R. Shiri, J. Karppinen, P. Leino-Arjas, S. Solovieva et al. // *Am J Med.* - 2010 – V.123 – P.7-35.
- 282) Shmagel A. Epidemiology of Chronic Low Back Pain in US Adults: Data From the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey / A. Shmagel, R. Foley, H. Ibrahim // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. - 2016 – V.68 – P.1688-1694.

- 283) Sinnesael M. Androgen receptor (AR) in osteocytes is important for the maintenance of male skeletal integrity: evidence from targeted AR disruption in mouse osteocytes / M. Sinnesael, F. Claessens, M. Laurent, V. Dubois et al. // *J Bone Miner Res.* - 2012 – V.27 – P.2535-2543.
- 284) Sinnesael M. The androgen receptor has no direct antiresorptive actions in mouse osteoclasts / M. Sinnesael, F. Jardi, L. Deboel, M.R. Laurent et al. // *Mol Cell Endocrinol.* - 2015 – V.411 – P.198-206.
- 285) Smith A.J. Back pain beliefs are related to the impact of low back pain in 17 year old / A.J. Smith, P. O’Sullivan, D. Beales, L. Straker // *Phys Ther.* – 2012 – V.92 – P.1258-1267.
- 286) Smith M.D. Do incontinence, breathing difficulties, and gastrointestinal symptoms increase the risk of future back pain? / M.D. Smith, A. Russell, P.W. Hodges // *J Pain* – 2009 – V.10 – P.876–886.
- 287) Solovieva S. Intervertebral disc degeneration in relation to the COL9A3 and the IL-1ss gene polymorphisms / S. Solovieva, J. Lohiniva, P. Leino-Arjas, R. Raininko et al. // *Eur Spine J* – 2006 – V.15 – P.613–619.
- 288) Song X.X. Estrogen receptor expression in lumbar intervertebral disc of the elderly: gender- and degeneration degree-related variations / X.X. Song, Y.J. Yu, X.F. Li, Z.D. Liu et al. // *Joint Bone Spine.* – 2014 – V.81 – P.250-253.
- 289) Song X.X. Estrogen receptors involvement in intervertebral discogenic pain of the elderly women: colocalization and correlation with the expression of Substance P in nucleus pulposus / X.X. Song, S. Shi, Z. Guo, X.F. Li et al. // *Oncotarget.* – 2017 – V.8 – P.38136-38144.
- 290) Stoker G.E. Hypovitaminosis D and Cervical Disk Herniation among Adults Undergoing Spine Surgery / G.E. Stoker, J.M. Buchowski, C.T. Chen, H.J. Kim et al. // *Global Spine J.* - 2013 – V.3 – P.231-236.
- 291) Strouse T.B. The relationship between cytokines and pain/depression: a review and current status / *Curr Pain Headache Rep.* – 2007 – V.11 – P.98-103.

- 292) Studer R.K. Human nucleus pulposus cells react to IL-6: independent actions and amplification of response to IL-1 and TNF- α / R.K. Studer, N. Vo, G. Sowa, C. Ondeck, J. Kang // *Spine (Phila Pa 1976)*. - 2011 – V.36 – P.593-599.
- 293) Stürmer T. Pain and high sensitivity C reactive protein in patients with chronic low back pain and acute sciatic pain / T. Stürmer, E. Raum, M. Buchner, K. Gebhardt et al. // *Ann Rheum Dis*. - 2005 – V.64 – P.921-925.
- 294) Suri P. Presence and extent of severe facet joint osteoarthritis are associated with back pain in older adults / P. Suri, D.J. Hunter, J. Rainville et al. // *Osteoarthritis Cartilage*. - 2013 – V.21 – P.1199-1206.
- 295) Takatalo J. Association of abdominal obesity with lumbar disc degeneration—a magnetic resonance imaging study / J. Takatalo, J. Karppinen, S. Taimela, J. Niinimäki et al. // *PLoS One*. – 2013 – V.8 - e56244.
- 296) Tavintharan S. Effects of niacin on cell adhesion and early atherogenesis: biochemical and functional findings in endothelial cells / S. Tavintharan, S.C. Lim, C.F. Sum // *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. – 2009 – V.104 – P.206-210.
- 297) Teles Filho R.V. Genetic Influence in Disc Degeneration - Systematic Review of Literature / R.V. Teles Filho, G.M. Abe, M.T. Daher // *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*. - 2020 – V.55 – P.131-138.
- 298) Tessitore E. Clinical evaluation and surgical decision making for patients with lumbar discogenic pain and facet syndrome / E. Tessitore, G. Molliqaj, B. Schatlo, K. Schaller // *Eur J Radiol*. - 2015 – V.84 – P.765-770.
- 299) Theodore N. Genetic Predisposition to Symptomatic Lumbar Disk Herniation in Pediatric and Young Adult Patients / N. Theodore, A.K. Ahmed, T. Fulton, S. Mousses et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*. - 2019 – V.44 – P.640-649.
- 300) Thomson K.J. Modic changes on MRimages as studied with provocative diskography: clinical relevance—A retrospective study of 2,457 disks / K.J. Thomson, A.P. Dagher, T.S. Eckel, M. Clark et al. // *Radiology*. - 2009 – V.250 – P.849-855.

- 301) Tilkeridis C. Association of a COL1A1 polymorphism with lumbar disc disease in young military recruits / C. Tilkeridis, T. Bei, S. Garantziotis, C.A. Stratakis // *J Med Genet* – 2005 – V.42 – P.44.
- 302) Tobias J.H. Joint hypermobility is a risk factor for musculoskeletal pain during adolescence: findings of a prospective cohort study / J.H. Tobias, K. Deere, S. Palmer, E.M. Clark et al. // *Arthritis Rheum.* - 2013 – V.65 – P.1107-1115.
- 303) Toktas Z.O. Association of collagen I, IX and vitamin D receptor gene polymorphisms with radio-logical severity of intervertebral disc degeneration in Southern European Ancestor / Z.O. Toktas, M.S. Eksi, B. Yilmaz, M.K. Demir et al. // *Eur Spine J* – 2015 – V.24 – P.2432–2441.
- 304) Tremollieres F.A. Progesterone and promegestone stimulate human bone cell proliferation and insulin-like growth factor-2 production / F.A. Tremollieres, D.D. Strong, D.J. Baylink, S. Mohan // *Acta Endocrinol (Copenh).* - 1992 – V.126 – P.329-337.
- 305) Trigueiro M.J. Back pain in portuguese schoolchildren: prevalence and risk factors / M.J. Trigueiro, L. Massada, R. Garganta // *Eur J Public Health.* – 2013 – V.23 – P.499-503.
- 306) Tsuboi Y. Association between pain-related fear and presenteeism among eldercare workers with low back pain / Y. Tsuboi, S. Murata, F. Naruse, R. Ono // [Eur J Pain.](#) – 2019 – V.23 – P.495-502.
- 307) Uçeyler N. Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies / N. Uçeyler, J.P. Rogausch, K.V. Toyka, C. Sommer // *Neurology.* – 2007 – V.69 – P.42-49.
- 308) Uitterlinden A.G. The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participant-level meta-analysis / A.G. Uitterlinden, S.H. Ralston, M.L. Brandi, A.H. Carey et al. // *Ann Intern Med.* – 2006 – V.145 – P.255-264.
- 309) Urban J.P. Degeneration of the intervertebral disc / J.P. Urban, S. Roberts // *Arthritis Res Ther.* – 2003 – V.5 – P.120-130.

- 310) Van der Giessen L.J. Validation of beighton score and prevalence of connective tissue signs in 773 Dutch children / L.J. Van der Giessen, D. Liekens, K.J. Rutgers, A. Hartman et al. // *J Rheumatol.* - 2001 – V.28 – P.2726-2730
- 311) Videman T. The relative roles of intragenic polymorphisms of the vitamin d receptor gene in lumbar spine degeneration and bone density / T. Videman, L.E. Gibbons, M.C. Battié, K. Maravilla et al. // *Spine (Phila Pa 1976).* - 2001 – V.26 – P.7-12.
- 312) Videman T. Challenging the cumulative injury model: positive effects of greater body mass on disc degeneration / T. Videman, L.E. Gibbons, J. Kaprio, M.C. Battié // *Spine J.* - 2010 – V.10 – P.26-31.
- 313) Videman T. Intragenic polymorphisms of the vitamin D receptor gene associated with intervertebral disc degeneration / T. Videman, J. Leppävuori, J. Kaprio, M.C. Battié et al. // *Spine (Phila Pa 1976).* - 1998 – V.23 – P.2477-2485.
- 314) Vieira L.A. Analysis of FokI polymorphism of vitamin D receptor gene in intervertebral disc degeneration / L.A. Vieira, P.L. De Marchi, A.A. dos Santos, D.M. Christofolini et al. // *Genet Test Mol Biomarkers* – 2014 – V.18 – P.625–629.
- 315) Vieira L.A. Influence of lifestyle characteristics and VDR polymorphisms as risk factors for intervertebral disc degeneration: a case-control study / L.A. Vieira, A.A. Dos Santos, C. Peluso, C.P. Barbosa et al. // *Eur J Med Res.* - 2018 – V.23 – P.11.
- 316) Ravindra V.M., Senglaub S.S. Degenerative Lumbar Spine Disease: Estimating Global Incidence and Worldwide Volume, *Global Spine Journal* 2018, Vol. 8(8) 784-794, DOI: 10.1177/2192568218770769
- 317) Vincent Y.Ma. The Incidence, Prevalence, Costs and Impact on Disability of Common Conditions Requiring Rehabilitation in the US: Stroke, Spinal Cord Injury, Traumatic Brain Injury, Multiple Sclerosis, Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, Limb Loss, and Back Pain / *Arch Phys Med Rehabil.* - 2014 – V.95 – P.986–995.
- 318) Vital J.M. Course of Modic 1 six months after lumbar posterior osteosynthesis / J.M. Vital, O. Gille, V. Pointillart, M. Pedram et al. // *Spine (Phila Pa 1976).* – 2003 – V.28 – P.715-720.

- 319) Vos T. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / T. Vos, A.D. Flaxman, M. Naghavi et al // *Lancet*. – 2012 – V.380 – P.2163-2196.
- 320) Wang D.L. Biologic response of the intervertebral disc to static and dynamic compression in vitro / D.L. Wang, S.D. Jiang, L.Y. Dai // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2007 – V.32 – P.2521-2528.
- 321) Wang H. Influence of comorbidity with depression on interdisciplinary therapy: outcomes in patients with chronic low back pain / H. Wang, C. Ahrens, W. Rief, M. Schiltenwolf // *Arthritis Res Ther*. – 2010 – V.12 – P.185.
- 322) Wang H. The role of TNF-alpha in patients with chronic low back pain-a prospective comparative longitudinal study / H. Wang, M. Schiltenwolf, M. Buchner // *Clin J Pain*. – 2008 – V.24 – P.273-278.
- 323) Wang K. A cohort study comparing the serum levels of pro- or anti-inflammatory cytokines in patients with lumbar radicular pain and healthy subjects / K. Wang, J.P. Bao, S. Yang, X. Hong et al. // *Eur Spine J*. - 2016 – V.25 – P.1428-1434.
- 324) Wang K. Ligustilide alleviated IL-1 β induced apoptosis and extracellular matrix degradation of nucleus pulposus cells and attenuates intervertebral disc degeneration in vivo / K. Wang, T. Chen, X. Ying, Z. Zhang et al. // *Int Immunopharmacol*. - 2019 – V.69 – P.398-407.
- 325) Wang Q.J. Niacin attenuates bleomycin-induced lung fibrosis in the hamster / Q.J. Wang, S.N. Giri, D.M. Hyde, J.M. Nakashima et al. // *J Biochem Toxicol*. – 1990 – V.5 – P.13-22.
- 326) Wang T. 17 β -Estradiol Inhibites Tumor Necrosis Factor- α Induced Apoptosis of Human Nucleus Pulposus Cells via the PI3K/Akt Pathway / T. Wang, S.D. Yang, S. Liu, H. Wang et al. // *Med Sci Monit*. - 2016 – V.22 – P.4312-4322.
- 327) Wáng Y.X. Continued progression of lumbar disc degeneration in postmenopausal women. / *Climacteric*. - 2015 – V.18 – P.435.

- 328) Wáng Y.X. Increased low back pain prevalence in females than in males after menopause age: evidences based on synthetic literature review / Y.X. Wáng, J.Q. Wáng, Z. Káplár // *Quant Imaging Med Surg.* - 2016 – V.6 – P.199-206.
- 329) Waongenngarm P. Perceived body discomfort and trunk muscle activity in three prolonged sitting postures / P. Waongenngarm, B.S. Rajaratnam, P. Janwantanakul // *J Phys Ther Sci.* - 2015 – V.27 – P.2183-2187.
- 330) Waterman B.R. Low back pain in the United States: incidence and risk factors for presentation in the emergency setting / B.R. Waterman, P.J. Jr. Belmont, A.J. Schoenfeld // *Spine J.* - 2012 – V.12 – P.63-70.
- 331) Watkins L.R. Glia: a novel drug discovery target for clinical pain / L.R. Watkins, S.F. Maier // *Nat Rev Drug Discov.* - 2003 – V.2 – P.973-985.
- 332) Watson K.D. Low back pain in schoolchildren: the role of mechanical and psychosocial factors / K.D. Watson, A.C. Papageorgiou, G.T. Jones, S. Taylor et al. // *Arch Dis Child.* - 2003 – V.88 – P.12-17.
- 333) Weber K.T. Serum levels of the proinflammatory cytokine interleukin-6 vary based on diagnoses in individuals with lumbar intervertebral disc diseases / K.T. Weber, D.O. Alipui, C.P. Sison, O. Bloom et al. // *Arthritis Res Ther.* - 2016 – V.18
- 334) Weinstein J.N. Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disk herniation: the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT) observational cohort / J.N. Weinstein, J.D. Lurie, T.D. Tosteson, J.S. Skinner et al. // *JAMA.* - 2006 – V.296 - P.2451-2459
- 335) Wolf J.M. Impact of joint laxity and hypermobility on the musculoskeletal system / J.M. Wolf, K.L. Cameron, B.D. Owens // *J Am Acad Orthop Surg.* – 2011 – V.19 – P.463-471.
- 336) Woolf C.J. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. / *Pain.* – 2011 – V.152 – P.2-15.
- 337) Wortsman J. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity / J. Wortsman, L.Y. Matsuoka, T.C. Chen, Z. Lu et al. // *Am J Clin Nutr.* - 2000 – V.72 – P.690-693.

- 338) Wu J. Association between the vitamin D receptor gene polymorphism and osteoporosis / J. Wu, D.P. Shang, S. Yang, D.P. Fu // *Biomed Rep.* – 2016 – V.5 – P.233-236.
- 339) Xu G. Vitamin D receptor gene and aggrecan gene polymorphisms and the risk of intervertebral disc degeneration – a meta-analysis / G. Xu, Q. Mei, D. Zhou, J. Wu et al. // *PLoS One* – 2012 – V.7 - e50243.
- 340) Yamazaki T. Dynamic computed tomography myelography for the investigation of cervical degenerative disease / T. Yamazaki, K. Suzuki, K. Yanaka, A. Matsumura // *Neurol Med Chir (Tokyo)*. - 2006 – V.46 – P.210-215.
- 341) Yang Q. Vitamin D Receptor gene polymorphisms and plasma levels are associated with lumbar disc degeneration / Q. Yang, Y. Liu, Y. Guan, X. Zhan et al. // *Sci Rep.* – 2019 – V.9 – P.7829.
- 342) Yang S. Aucubin inhibits IL-1 β - or TNF- α -induced extracellular matrix degradation in nucleus pulposus cell through blocking the miR-140-5p/CREB1 axis / S. Yang, L. Li, L. Zhu, C. Zhang et al. // *J Cell Physiol.* - 2019 – V.234 – P.13639-13648.
- 343) Yeh S. Generation and characterization of androgen receptor knockout (ARKO) mice: an in vivo model for the study of androgen functions in selective tissues / S. Yeh, M.Y. Tsai, Q. Xu, X.M. Mu et al. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2002 – V.99 – P.13498-13503.
- 344) Yu J. The elastic fiber network of the annulus fibrosus of the normal and scoliotic human intervertebral disc / J. Yu, J.C. Fairbank, S. Roberts, J.P. Urban // *Spine (Phila Pa 1976)*. - 2005 – V.30 - P.1815-1820.
- 345) Yuan H.Y. Matrix metalloproteinase-3 and vitamin d receptor genetic polymorphisms, and their interactions with occupational exposure in lumbar disc degeneration / H.Y. Yuan, Y. Tang, Y.X. Liang, L. Lei et al. // *J Occup Health* – 2010 – V.52 – P.23–30.
- 346) Zawilla N.H. Matrix metalloproteinase-3, vitamin D receptor gene polymorphisms, and occupational risk factors in lumbar disc degeneration / N.H.

Zawilla, H. Darweesh, N. Mansour, S. Helal et al. // J Occup Rehabil - 2014 – V.24 – P.370–381.

347) Zhan S. Long non-coding RNA HOTAIR modulates intervertebral disc degenerative changes via Wnt/ β -catenin pathway / S. Zhan, K. Wang, Y. Song, S. Li et al. // Arthritis Res Ther. - 2019 – V.21 – P.201.

348) Zhang J.M. Cytokines, inflammation, and pain / J.M. Zhang, J. An // Int Anesthesiol Clin. - 2007 – V.45 - P.27-37.

349) Zhang Y. Advances in susceptibility genetics of intervertebral degenerative disc disease / Y. Zhang, Z. Sun, J. Liu, X. Guo // Int J Biol Sci. - 2008 – V.4 - P.283-290.

350) Zhang Y.G. Risk factors for lumbar intervertebral disc herniation in Chinese population: a case-control study / Y.G. Zhang, Z. Sun, Z. Zhang, J. Liu, et al. // Spine (Phila Pa 1976). - 2009 – V.34 – P.918-922.

351) Zhao J. Association between VDR FokI polymorphism and intervertebral disk degeneration / J. Zhao, M. Yang, J. Shao, Y. Bai et al. // Genomics Proteomics Bioinformatics – 2015 – V.13 – P.371–376.

352) Zu B. Serum Levels of the Inflammatory Cytokines in Patients with Lumbar Radicular Pain Due to Disc Herniation / B. Zu, H. Pan, X.J. Zhang, Z.S. Yin // Asian Spine J. - 2016 – V.10 - P.843-849.

353) Zvolensky M.J. Chronic musculoskeletal pain and cigarette smoking among a representative sample of Canadian adolescents and adults / M.J. Zvolensky, K.A. McMillan, A. Gonzalez, G.J. Asmundson // Addict Behav. 2010 – V.35 - P.1008-1012.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Максимова М.Ю., Герасимова Е.В., Котляр Я.А. Боль в спине при дегенеративных изменениях позвоночника / М.Ю. Максимова, Е.В. Герасимова, Я.А. Котляр // Consilium Medicum – 2019. - Т. 21. - №9. - С. 81-

86. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190588.

2. Максимова М.Ю. Хроническая скелетно-мышечная боль при дегенеративных изменениях позвоночника у пациентов молодого и среднего возраста / М.Ю. Максимова, Я.А. Котляр, А.А. Шабалина // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. 2022. – Т. 122. №6. С. 77-84. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206177>.

3. Максимова М.Ю. Показатели системы цитокинов и неоангиогенеза в крови при острой дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии у пациентов молодого возраста / М.Ю. Максимова, Я.А. Котляр, А.А. Шабалина // **Российский неврологический журнал**. 2022. - Т.27. - №5. - С. 51-58. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-5-51-58>.

4. Maksimova M.Yu. Chronic Nonspecific Back Pain / M.Yu. Maksimova, Ya.A. Kotlyar. **Human Physiology**. 2022. – V. 48. - №8. - P. 968-974. DOI: 10.1134/S0362119722080096