

DOI: 10.15690/vramn729

В.А. Бывальцев^{1, 2, 3, 4}, И.А. Степанов¹, Л.А. Бардонова¹, Е.Г. Белых^{1, 3}

¹ Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Российская Федерация

² Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский, Иркутск, Российская Федерация

³ Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Российская Федерация

⁴ Иркутская государственная академия последипломного образования, Иркутск, Российская Федерация

Использование стволовых клеток в терапии дегенерации межпозвонкового диска

Статья представляет собой обзор современных литературных данных, посвященных применению стволовых клеток в терапии дегенеративных процессов межпозвонковых дисков. Чаще всего причиной развития болевого синдрома в спине является дегенеративное поражение межпозвонковых дисков. Дегенерация дисков в настоящее время представляет собой одну из основных причин утраты трудоспособности населения. Нередко многие методы лечения не позволяют получить ожидаемых результатов, так как в большинстве своем они имеют симптоматическую направленность и не влияют на патогенез процесса. Авторами изложены современные данные о молекулярно-клеточных механизмах дегенерации межпозвонковых дисков. Представлен анализ экспериментальных исследований, проводимых в мире, демонстрирующих возможности клеточной терапии дегенеративных процессов дисков на примере использования мезенхимальных, жировых, синовиальных и костномозговых стволовых клеток. Обозначены актуальные, остающиеся нерешенными вопросы, что обуславливает необходимость проведения дальнейших экспериментальных и клинических исследований при лечении данной патологии.

Ключевые слова: стволовые клетки, дегенерация межпозвонкового диска, тканевая инженерия, клеточная терапия.

(Для цитирования): Бывальцев В.А., Степанов И.А., Бардонова Л.А., Белых Е.Г. Использование стволовых клеток в терапии дегенерации межпозвонкового диска. *Вестник РАМН.* 2016;71(5):359–366. doi: 10.15690/vramn729

359

Актуальность

Боль в спине является наиболее распространенным симптомом при поражении позвоночного столба [1]. Так, согласно последним исследованиям, хроническая боль в спине встречается у 2–40% взрослого населения развитых стран. Хотя бы раз в жизни болевой синдром в области позвоночника испытывали 54–80% людей, а синдром люмбагии (боль в пояснице) — более половины населения земного шара [2–5]. Чаще всего причиной развития боли в спине является дегенеративное поражение межпозвонковых дисков [6, 7]. Дегенеративно-дистрофические процессы в межпозвонковых дисках в настоящее время представляют собой одну из основных причин утраты трудоспособности населения развитых стран мира [8–10].

Межпозвонковый диск (МПД) — это сложная структура, которая включает в себя три вида специализированных тканей: фиброзное кольцо, пульпозное ядро и замыкательную пластинку, покрывающую прилежащие тела позвонков. Межпозвонковый диск выполняет важнейшие биомеханические функции: обеспечивает амортизацию, участвует в сгибании–разгибании, боковых изгибах и вращении позвоночника. Пульпозное ядро, окруженное волокнами фиброзного кольца, обеспечивает сопротивление компрессионному напряжению, в то время как кольцо, главным образом, устойчиво к продольной и вращающей нагрузкам [11].

Дегенерация МПД — это хронический процесс, характеризующийся прогрессирующим снижением уровня содержания протеогликанов и воды в пульпозном ядре с последующей утратой способности межпозвонкового

V.A. Byvaltsev^{1, 2, 3, 4}, I.A. Stepanov¹, L.A. Bardonova¹, E.G. Belykh^{1, 3}

¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

² Railway Clinical Hospital on the station Irkutsk-Passazhirskiy of Russian Railways Ltd., Irkutsk, Russian Federation

³ Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russian Federation

⁴ Irkutsk State Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russian Federation

The Use of Stem Cells in the Treatment of Intervertebral Disc Degeneration

The paper presents a review of current data on the use of stem cells in the treatment of intervertebral disc degeneration. Acute spinal pain is often a consequence of the pathology affecting the intervertebral disc. Many applied therapeutic techniques do not provide effective results as expected because most of them address symptoms, but do not treat the underlying disease. We have outlined current findings on the molecular mechanisms of intervertebral disc degeneration, analyzed international experimental studies demonstrating the feasibility of a stem cell therapy for intervertebral disc degeneration. The conducted studies reported on the clinical application of mesenchymal stem cells or stem cells derived from adipose, synovium, and bone marrow tissue. The most pressing and undetermined issues that require further experimental and clinical studies are indicated and defined in the article.

Key words: stem cells, intervertebral disc degeneration, tissue engineering, cell therapy.

(For citation): Byvaltsev VA, Stepanov IA, Bardonova LA, Belykh EG. The Use of Stem Cells in the Treatment of Intervertebral Disc Degeneration. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2016;71(5):359–366. doi: 10.15690/vramn729

диска противостоять компрессионной нагрузке [12]. Нередко первым симптомом дегенерации МПД является болевой синдром в спине. Дегенерация межпозвонкового диска может приводить к развитию таких серьезных заболеваний, как грыжа диска, спондилолистез, нестабильность позвоночных сегментов, стеноз позвоночного канала, которые проявляются в виде радикуло- и/или миелопатии. На сегодняшний день в лечении дегенерации МПД используется широкий спектр как консервативных, так и хирургических методов лечения [13]. К сожалению, многие методы лечения данного заболевания не позволяют получить ожидаемых результатов. Во многом это объясняется тем, что технология лечения имеет симптоматическую направленность и не влияет на патогенез дегенеративного процесса. Разработка новых эффективных методов терапии ранних стадий дегенеративного поражения диска — основная цель многих исследований в области вертебологии и спинальной нейрохирургии. Современные достижения тканевой инженерии позволяют замедлить процесс дегенерации МПД и активировать регенераторные механизмы путем введения в него полипотентных стволовых клеток.

Цель настоящего обзора — анализ современных литературных данных о возможностях клеточной терапии дегенеративных процессов межпозвонкового диска при помощи различных типов стволовых клеток взрослого человеческого организма.

Патофизиология дегенеративных процессов межпозвонковых дисков

Несмотря на возрастающий интерес к методам биологической терапии дегенеративных процессов межпозвонкового диска, по-прежнему остаются малоизученными их механизмы действия. Дегенерация диска связана с возрастными изменениями человеческого организма, берущими свое начало уже со второго десятилетия жизни [14], генетической предрасположенностью, влиянием факторов окружающей среды [15] и нарушением его питания [16].

Одним из основных микроструктурных изменений пульпозного ядра при дегенерации диска — прогрессирующее снижение уровня протеогликанов, в первую очередь агрекана [17]. Морфологические изменения межпозвонкового диска обусловлены метаболическим дисбалансом между анаболическими и катаболическими процессами. Процессы синтеза веществ в диске регулируются многочисленными биологически активными веществами, такими как инсулиноподобный фактор роста-1 (insulin-like growth factor, IGF1) [18], трансформирующий фактор роста β (transforming growth factor beta, TGF β), костные морфогенетические белки (bone morphogenetic proteins, BMPs) [19]. Распад веществ в диске осуществляется благодаря катаболическим ферментам — матриксным металлопротеиназам (matrix metalloproteinases, MMPs) и адамализинам с тромбоспондиновым модулем (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, ADAMTS) [20].

Изменения структуры межклеточного матрикса связаны с активностью клеток межпозвонкового диска. Так, снижение пула клеток диска приводит к прогрессированию дегенеративных процессов в межклеточном матриксе [21]. Уменьшение содержания протеогликанов пульпозного ядра приводит к дегидратации гелеобразного ядерного матрикса. В таком состоянии ядро неспособно нести на себе статическую нагрузку [22]. В свою

очередь, неспособность пульпозного ядра адекватно поглощать компрессионную нагрузку и передавать ее на фиброзное кольцо приводит к износу пластинчатой архитектоники кольца и формированию микротрещин [23]. Помимо микроструктурных изменений фиброзного кольца, как правило, при дегенерации МПД наблюдаются субхондральный склероз, оссификация замыкательной пластинки и формирование остеофитов тел позвонков [24, 25].

Роль биологической терапии при дегенерации межпозвонкового диска

Основным терапевтическим подходом в лечении или предотвращении дегенерации межпозвонкового диска является восстановление способности диска синтезировать полноценный внеклеточный матрикс, богатый протеогликанами. Это позволит пульпозному ядру сохранить в себе достаточное количество воды для выполнения полноценной биомеханической функции. Как уже было отмечено ранее, некоторые гены и клеточные факторы роста влияют на анаболические и катаболические процессы, которые регулируют постоянно в окружающей среде внеклеточного матрикса диска. В таком случае для лечения дегенерации межпозвонкового диска могут быть использованы рекомбинантные факторы роста и/или технологии генной терапии [26, 27]. Так, внутридискковое введение факторов роста (BMP7, BMP2 и IGF1) показало значимое увеличение уровня содержания протеогликанов в пределах ткани диска [28–30].

Возможность синтеза рекомбинантных факторов роста с последующим их введением под кожу представляет собой перспективное направление биологической терапии. Однако короткий период полураспада экзогенных факторов клеточного роста ограничивает их применение в лечении дегенерации диска, а все больше исследований концентрируется на методах генной терапии.

Известно, что генная терапия локально изменяет характер экспрессии определенных генов, результатом чего является биосинтез специфических белковых молекул. Согласно данным мировой литературы, многочисленными анаболическими агентами (TGF β , BMP2, BMP7 и IGF1), антикатаболическими агентами (TIMP1) и регуляторами генов (SOX9 и LMP1) обладают способностью изменять метаболическую активность клеток межпозвонкового диска в сторону увеличения синтеза протеогликанов [31–34]. С другой стороны, указанные агенты способны активировать воспалительную реакцию в ткани диска и нервных корешках [35]. В настоящее время для клинического применения разрабатываются надежные и безопасные методы трансфекции и трансдукции генов [36].

Учитывая то, что дегенерация межпозвонкового диска связана с прогрессирующим снижением количества клеток, группой американских ученых была предложена клеточная терапия, направленная на восстановление клеточной популяции диска. Клеточная терапия предполагает использование различных дифференцированных клеток межпозвонкового диска, например клеток пульпозного ядра [37, 38], фиброзного кольца [39], хондроцитов замыкательной пластинки [40], а также их клеток-предшественников [41]. Трансплантация аутологичных хондроцитов представляет собой современный метод лечения дегенерации межпозвонкового диска, в основе которого — введение в поврежденный диск клеток пульпозного ядра. В исследовании Sakai и соавт. [42] отмечено, что при

использовании аутологических хондроцитов имеют место увеличение высоты диска и регресс болевого синдрома. На сегодняшний день клеточная терапия — это перспективный метод лечения дегенерации диска, а количество исследований в данной области увеличивается с каждым годом.

Стволовые клетки как источник регенерации межпозвоночного диска

Стволовые клетки (СК) — это недифференцированные клетки с высокой степенью пролиферативной активности. Стволовые клетки способны к дифференцировке не только в тканеспецифичном направлении, но и в клетки других тканей [43–47]. В настоящий момент известно несколько типов человеческих СК — как эмбриональных, так и взрослого организма. Несмотря на то, что эмбриональные СК считаются полипотентными, юридические и этические ограничения не позволяют их использовать в клинической практике [48]. В свою очередь СК взрослого человека представляют собой пул клеток-предшественников, расположенных в различных органах и тканях организма. Стволовые клетки взрослого человека, бесспорно, составляют потенциал клеточной терапии дегенерации межпозвоночного диска. К настоящему моменту выделены следующие типы СК взрослого организма: костномозговые [49], жировой ткани [50], периоста [51, 52], синовиальной ткани [53], скелетных мышц [54], кожи [55], сосудов [56, 57], кроветворной [58] и костной тканей [59, 60]. Функция СК заключается в поддержании анатомических и функциональных особенностей органов и тканей организма. Применение СК взрослого человеческого организма в регенеративной медицине не вызывает каких-либо этических проблем, так как они могут быть выделены непосредственно из тканей пациента.

В клеточной терапии дегенерации межпозвоночного диска описано применение нескольких видов стволовых клеток взрослого организма: мезенхимальные, полученные из костного мозга; выделенные из жировой ткани; выделенные из мышечной ткани; гемопоэтические; стволовые клетки обонятельных мембран; синовиальные (рис. 1). Недавние исследования в области гистогенеза доказали, что источником мезенхимальных, жи-

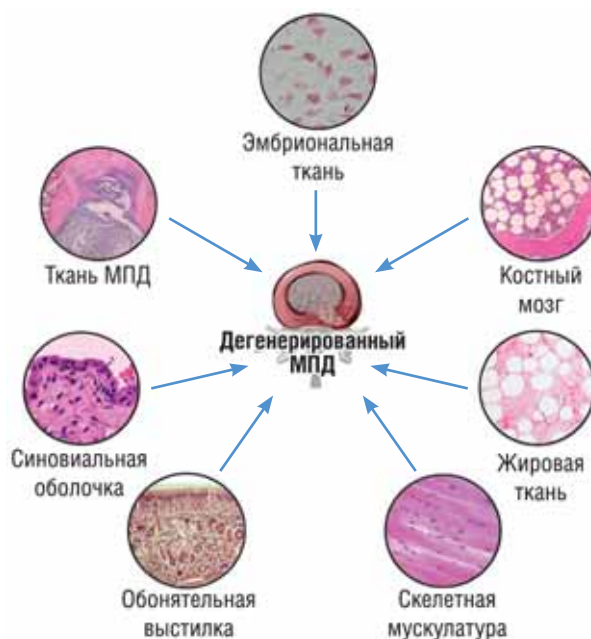


Рис. 1. Различные виды стволовых клеток, применяемых в клеточной терапии дегенеративного поражения межпозвоночных дисков [6]

Примечание. МПД — межпозвоночный диск.

ровых и мышечных СК служит периваскулярная ткань [61–66]. В настоящее время описано несколько методов клеточной терапии дегенерации межпозвоночного диска, основанных на применении различных типов введения СК внутрь дегенерированного диска (рис. 2). Яркий пример такой терапии — введение в диск взвеси СК в гидрогеле [67].

Стоит отметить, что и в самом межпозвоночном диске обнаружены специфические популяции клеток-предшественников [68]. Так, в работе Blanco с соавт. [69] показано, что клетки-предшественники очень схожи по маркерам кластера дифференцировки (cluster of differentiation, CD) с мезенхимальными СК, которые были получены из костного мозга. А потому еще одним альтернативным методом клеточной терапии может стать использование клеток-предшественников, взятых из самого диска.

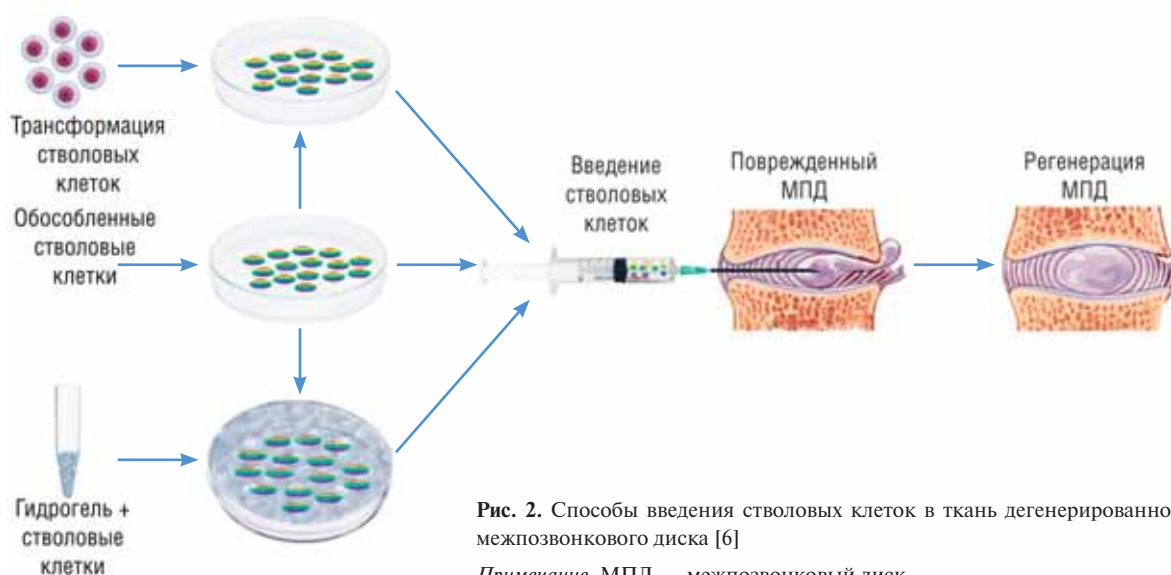


Рис. 2. Способы введения стволовых клеток в ткань дегенерированного межпозвоночного диска [6]

Примечание. МПД — межпозвоночный диск.

Значение мезенхимальных стволовых клеток в клеточной терапии дегенерации межпозвонкового диска

Мезенхимальные СК способны к самообновлению и мультилинейной дифференцировке. Открытие и подробное описание мезенхимальных СК связано с именем отечественного гистолога А.Я. Фриденштейна. Ученый первым показал, что мезенхимальные СК, расположенные в строме костного мозга, способны к дифференцировке в клетки костной ткани. Это открытие дало мощный толчок к развитию клеточной терапии не только в нашей стране, но и за рубежом [70]. Дифференцировочный потенциал мезенхимальных СК и их паракринные свойства позволяют рассматривать материал в качестве перспективного субстрата для клеточной терапии различных заболеваний, в том числе и дегенеративного поражения межпозвонкового диска [71].

Терапевтические эффекты мезенхимальных СК широко изучены *in vitro*. Предполагается, что терапевтический потенциал мезенхимальных СК во многом зависит от их взаимодействия с клетками пульпозного ядра: введенные мезенхимальные СК в присутствии клеток ядра начинают активно синтезировать протеогликаны. Так, Sobajima с соавт. [62] культивировали в трехмерных сфероидах мезенхимальные СК совместно с клетками пульпозного ядра в различных процентных соотношениях (75:25, 50:50, 25:75 соответственно) в течение 2 нед. По результатам данного исследования, соотношение 75 на 25% дало статистически значимое увеличение содержания протеогликанов. С другой стороны, Le Visage и соавт. [71], проведя аналогичное исследование совместного культивирования мезенхимальных СК костного мозга с клетками пульпозного ядра в процентном соотношении 50 на 50, не получили статистически достоверных результатов увеличения содержания протеогликанов в ядре.

Как известно, СК подвергаются дифференцировке под действием генетических (путем активации генов *KLF4*, *COL1A1*, *COL2A1*, *Acan* и др.), гормональных факторов (инсулин, соматотропный гормон, кальцитонин, паратгормон) и цитокинов (простагландины A_1 , E_2). Однако СК способствуют восстановлению и регенерации тканей не только путем дифференцировки в клетки данной ткани, но также и путем создания собственного микроокружения, которое представляет собой множество молекул, обеспечивающих взаимодействие клеток, их citoархитектонику в ткани и формообразование. В свою очередь, микроокружение способствует локальной регенерации эндогенных клеток [72]. Richardson с соавт. [73] совместно культивировали в монослое человеческие мезенхимальные СК и здоровые клетки пульпозного ядра: в одном случае клетки контактировали друг с другом, а в другом подобного взаимодействия не происходило. Спустя одну неделю культивирования были получены следующие результаты: мезенхимальные СК претерпели фенотипические изменения, схожие с клетками ядра в обеих группах. Полученные результаты указывают на то, что имеет место как прямое взаимодействие между клеточными популяциями, так и паракринная регуляция. С другой стороны, количество клеток в дегенерированном пульпозном ядре снижено, что уменьшает вероятность прямого контакта введенных мезенхимальных СК с клетками ядра и повышает вероятность паракринного взаимодействия [74, 75].

Мезенхимальные СК секретируют множество цитокинов и факторов роста, которые способны стимулировать митоз и внутритканевой репаративный потенциал

клеток-хозяев [76]. Strassburg и соавт. [77] исследовали различия во взаимодействии между человеческими мезенхимальными СК и клетками пульпозного ядра от нормального и дегенерированного межпозвонкового диска во время сокультивирования *in vitro* с прямым межклеточным контактом. Они пришли к заключению, что клетки пульпозного ядра как здорового, так и дегенерированного диска способны стимулировать дифференцировку мезенхимальных СК до фенотипически похожих клеток ядра, в то время как сами мезенхимальные СК были способны стимулировать экспрессию генов внеклеточного матрикса только в клетках дегенерирующего пульпозного ядра.

В 2011 г. Ogozso и соавт. [78] провели пилотное исследование по имплантации мезенхимальных СК в дегенерированные межпозвонковые диски пациентов. Аутологичные костномозговые мезенхимальные СК вводили в пульпозное ядро 10 пациентам с верифицированным диагнозом дегенеративного поражения поясничных дисков. В течение следующего года у пациентов оценивали выраженность боли в спине, длительность нетрудоспособности, качество жизни, а также высоту диска и степень его гидратации. По окончании данного исследования было отмечено, что уже через 3 месяца от момента введения мезенхимальных СК пациенты отмечали значимое уменьшение выраженности болевого синдрома и сокращение сроков нетрудоспособности. Более того, по данным магнитно-резонансных томографических (МРТ) исследований отмечалось увеличение степени гидратации дисков и увеличение их высоты.

В похожем исследовании Yoshikawa и соавт. [79] проводили забор аутологичных мезенхимальных СК из подвздошной кости у двух пациентов с диагностированным стенозом позвоночного канала. Полученные клетки культивировали в аутогенной сыворотке и затем пересаживали на коллагеновой губке перкутанно в стенозированный позвоночный канал. Через 2 года после выполнения оперативного вмешательства пациенты сообщили об улучшении состояния, а по данным T2-взвешенных изображений МРТ отмечалось увеличение степени гидратации межпозвонковых дисков.

Применение жировых стволовых клеток

Известно, что жировая ткань представляет собой новый источник мультипотентных СК. Одно из главных преимуществ использования жировой ткани заключается в том, что она может быть получена у взрослого человека в достаточном количестве для проведения исследований в области клеточной терапии, в том числе и клеточной терапии дегенерации межпозвонкового диска. Терапевтическая эффективность жировых СК была исследована при сокультивировании с другими типами СК взрослого организма [80].

В исследовании Lu с соавт. [80] оценивались изменения экспрессии генов в СК, полученных из подкожной жировой клетчатки кролика при их сокультивировании с клетками фиброзного кольца и пульпозного ядра *in vitro*. Авторы доказали, что у жировых СК отмечается увеличение экспрессии генов коллагена II типа и агрекана при их сокультивировании с клетками пульпозного ядра, но не с клетками фиброзного кольца. Позже эти данные были подтверждены Xeng с соавт. [81], которые доказали, что при сокультивировании клеток ядра и жировых СК у последних отмечается повышение экспрессии генов агрекана, коллагена II типа и снижение экспрессии гена остепонтина и коллагена I типа.

Эффективность применения жировых СК была исследована и на моделях дегенерации межпозвонкового диска у животных. Так, Jeong с соавт. [82] вводили жировые СК в дегенерирующий диск крыс. Модель дегенеративного процесса диска создавали путем его механического повреждения иглой для инъекций. Спустя 2 нед внутрь диска вводили СК. Анализ эффективности применения жировых СК оценивали через 6 нед путем измерения высоты диска, оценки интенсивности сигнала по данным МРТ и гистологического исследования при окраске гематоксилином-эозином. В итоге авторами получены следующие результаты: при введении в межпозвонковый диск жировых СК отмечают достоверное увеличение его высоты и интенсивности сигнала на МРТ, а также увеличение количества клеток при гистологическом анализе. В дополнение ко всему при иммуногистохимическом исследовании межпозвонковых дисков определялось наличие коллагена II типа и агрекана.

В других работах [83, 84] исследована эффективность применения жировых СК на моделях дегенерирующих межпозвонковых дисков собак. Модель дегенерирующего диска создавали путем частичного удаления пульпозного ядра. Спустя 6 нед после удаления части ядра диски были извлечены из трупов собак и разделены на три группы. Первая группа дисков была погружена в пробирку с жировыми СК и гиалуроновой кислотой, вторая группа — с гиалуроновой кислотой без клеток и третья группа дисков — в пробирку с физиологическим раствором. При сравнении различий в состоянии трех групп дисков были использованы данные МРТ, рентгенографии, гистологического и иммуногистохимического анализов. Статистически значимых различий по данным МРТ и спондилограмм выявлено не было. Однако при гистологическом и иммуногистохимическом анализах отмечалось достоверное увеличение количества клеток в пульпозном ядре, а также содержания коллагена II типа и агрекана в группе с применением жировых СК совместно с гиалуроновой кислотой. При этом внеклеточный матрикс пульпозного ядра и фиброзного кольца морфологически полностью соответствовал картине нормального межпозвонкового диска.

Учитывая данные факты, можно с уверенностью рассматривать жировые СК в качестве источника для регенерации межпозвонковых дисков. Но их использование в клеточной терапии дегенерации дисков у людей станет возможным лишь тогда, когда будет выполнен необходимый спектр клинических испытаний.

Использование синовиальных стволовых клеток

В последние несколько лет значительно возрос интерес к использованию синовиальных СК в регенерации межпозвонковых дисков. Это обусловлено двумя причинами. Во-первых, синовиальные СК обладают высокой пролиферативной активностью, превосходящей СК костного мозга в несколько раз [85]. Во-вторых, синовиальные СК синтезируют полноценный внеклеточный матрикс хрящевой ткани, что было доказано при их трансплантации в сустав кроликов и последующим иммуногистохимическим анализом [86].

Выполнен ряд исследований по применению синовиальных СК в качестве клеточной терапии дегенерации дисков. Одним из таких исследований является работа Miyamoto с соавт. [87], которые оценивали эффективность внутридискового введения синовиальных СК на

моделях дегенерирующих межпозвонковых дисков кроликов. После трансплантации аллогенных синовиальных СК авторами проведен анализ дисков с помощью МРТ, рентгенографии, а также гистологии и иммуногистохимии. Более того, был проведен опыт *in vitro* для оценки взаимодействия синовиальных СК и клеток пульпозного ядра путем их сокультивирования. Результаты проведенного исследования показали, что синовиальные СК, введенные в диск, способны стимулировать оставшиеся клетки ядра, синтезировать коллаген II типа и тормозить выработку провоспалительных цитокинов и ферментов, деградирующих межклеточный матрикс. Эффективность применения синовиальных СК была подтверждена также достоверным увеличением высоты дисков в группе с их применением по сравнению с контрольной группой.

Несомненно, синовиальные СК обладают высокой пролиферативной активностью и регенераторным потенциалом, который подтверждается работами на моделях дегенерации суставов и межпозвонковых дисков.

Роль стволовых клеток костного мозга в регенерации межпозвонковых дисков

Костный мозг взрослого человека содержит два вида СК — негемопоэтические (не экспрессируют маркер CD34) и гемопоэтические (экспрессирующие CD34). В исследовании Wei с соавт. [88] применялась ксеногенная трансплантация человеческих костномозговых СК (как гемопоэтических, так и не гемопоэтических) в модель дегенерирующего межпозвонкового диска крыс. После выделения и флуоресцентной маркировки человеческие СК (CD34+ и CD34-) были введены в копчиковые диски крысы. Авторами проведены гистологический, иммуногистохимический анализы, а также оценка жизнеспособности СК в разные периоды времени (на 1, 10, 21 и 42-й дни опыта). Исследование показало, что клетки CD34- обнаруживались в пульпозном ядре вплоть до 42-го дня опыта, в то время как CD34+ — лишь до 21-го дня и позднее погибали. Более того, CD34- способны экспрессировать белковые компоненты матрикса ядра, в частности коллаген II типа. Таким образом, данное исследование наглядно показало, что гемопоэтические СК не пригодны для клеточной терапии дегенерации межпозвонковых дисков, так как они не способны ни к дифференцировке в хондроцитоподобные клетки, ни синтезировать необходимые компоненты внеклеточного матрикса диска.

Неэффективность использования гемопоэтических СК в качестве клеточной терапии при дегенерации дисков также была доказана в работе Haufe и Mork [89]. В данном исследовании аутологичные гемопоэтические СК, полученные из костного мозга гребня подвздошной кости, были введены в дегенерирующие диски пациентов, страдающих болевым синдромом в спине. Спустя 2 недели от момента проведения клеточной терапии клиническая эффективность была оценена с помощью анкеты качества жизни Освестри (Oswestry Disability Index) и выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале. Авторы исследования пришли к следующему заключению: трансплантация гемопоэтических СК не приводит к клиническому улучшению состояния пациентов.

Заключение

Благодаря достижениям последних лет в области биологии и биологической химии межпозвонковых дис-

ков понимание дегенеративных процессов вышло на качественно новый уровень развития. Несмотря на то, что патогенез дегенерации диска по-прежнему остается малоизученным, ученым все же стали известны основные факторы, инициирующие процесс дегенерации межпозвоночного диска. Подтверждение факта уменьшения количества клеток диска как ключевого механизма его дегенеративного процесса позволило приступить к разработке перспективных методов терапии, направленных на поддержание его клеточной популяции. Учитывая уникальную способность СК взрослого организма дифференцироваться в различные типы клеток и секретировать целый ряд трофических цитокинов, их применение в лечении дегенерации межпозвоночных дисков представляется многообещающим. Исследования последних лет подтвердили, что использование СК, а именно мезенхимальных СК в терапии дегенерации дисков, — это безопасный и весьма эффективный метод. В настоящее время проводятся исследования

in vitro на животных моделях по применению других видов СК в терапии дегенеративных процессов дисков. Таким образом, терапия СК представляет собой современный и эффективный метод лечения дегенерации межпозвоночных дисков, и, возможно, уже в ближайшем будущем эти технологии могут быть транслированы в широкую клиническую практику.

Источники финансирования

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (№ 15-15-30037).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Belykh E, Giers M, Bardonova L, et al. The role of bone morphogenetic proteins 2, 7, and 14 in approaches for intervertebral disk restoration. *World Neurosurg.* 2015;84(4):871–873. doi: 10.1016/j.wneu.2015.08.011.
- Katz JN. Lumbar disc disorders and low-back pain: socioeconomic factors and consequences. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88 Suppl 2:21–24. doi: 10.2106/JBJS.E.01273.
- Freemont AJ. The cellular pathobiology of the degenerate intervertebral disc and discogenic back pain. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(1):5–10. doi: 10.1093/rheumatology/ken396.
- Andersson GB. Epidemiological features of chronic low-back pain. *Lancet.* 1999;354(9178):581–585. doi: 10.1016/S0140-6736(99)01312-4.
- Бывальцев В.А., Степанов И.А., Калинин А.А., Шашков К.В. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в диагностике дегенерации межпозвоночного диска // *Медицинская техника.* — 2016. — №4. — С. 29–32. [Byvaltsev VA, Stepanov IA, Kalinin AA, Shashkov et al. Diffuzionno-vzveshennaya magnitno-rezonansnaya tomografiya v diagnostike degeneratsii mezhpozvonkovogo diska. *Med Tekh.* 2016;(4):29–32. (In Russ).]
- Vadala G, Russo F, Ambrosio L, Loppini M, Denaro V. Stem cells sources for intervertebral disc regeneration. *World J Stem Cells.* 2016;8(5):185–201. doi: 10.4252/wjsc.v8.i5.185.
- Pezowicz CA, Robertson PA, Broom ND. The structural basis of interlamellar cohesion in the intervertebral disc wall. *J Anat.* 2006;208(3):317–330. doi: 10.1111/j.1469-7580.2006.00536.x.
- Urban JP, McMullin JF. Swelling pressure of the intervertebral disc: influence of proteoglycan and collagen contents. *Biorheology.* 1985;22(2):145–157.
- Trout JJ, Buckwalter JA, Moore KC, Landas SK. Ultrastructure of the human intervertebral disc. I. Changes in notochordal cells with age. *Tissue Cell.* 1982;14(2):359–369. doi: 10.1016/0040-8166(82)90033-7.
- Humzah MD, Soames RW. Human intervertebral disc: structure and function. *Anat Rec.* 1988;220(4):337–356. doi: 10.1002/ar.1092200402.
- Best BA, Guilak F, Setton LA, et al. Compressive mechanical properties of the human annulus fibrosus and their relationship to biochemical composition. *Spine (Phila Pa 1976).* 1994;19(2):212–221. doi: 10.1097/00007632-199401001-00017.
- Boni M, Denaro V. *Anatomo-clinical correlations in cervical spondylosis.* In: Kehr P, Weidner A, editors. *Cervical Spine I.* Vienna: Springer-Verlag Wien; 1987. p. 3–20. doi: 10.1007/978-3-7091-8882-8_1.
- Di Martino A, Vaccaro AR, Lee JY, et al. Nucleus pulposus replacement: basic science and indications for clinical use. *Spine (Phila Pa 1976).* 2005;30(16 Suppl):S16–22. doi: 10.1097/01.brs.0000174530.88585.32.
- Haefeli M, Kalberer F, Saegesser D, et al. The course of macroscopic degeneration in the human lumbar intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976).* 2006;31(14):1522–1531. doi: 10.1097/01.brs.0000222032.52336.8e.
- Battie MC, Videman T. Lumbar disc degeneration: epidemiology and genetics. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88 Suppl 2:3–9. doi: 10.2106/JBJS.E.01313.
- Horner HA, Urban JP. 2001 Volvo Award Winner in Basic Science Studies: Effect of nutrient supply on the viability of cells from the nucleus pulposus of the intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976).* 2001;26(23):2543–2549. doi: 10.1097/00007632-200112010-00006.
- Buckwalter JA. Aging and degeneration of the human intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976).* 1995;20(11):1307–1314. doi: 10.1097/00007632-199506000-00022.
- Gruber HE, Norton HJ, Hanley EN, Jr. Anti-apoptotic effects of IGF-1 and PDGF on human intervertebral disc cells in vitro. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25(17):2153–2157. doi: 10.1097/00007632-200009010-00002.
- Kim DJ, Moon SH, Kim H, et al. Bone morphogenetic protein-2 facilitates expression of chondrogenic, not osteogenic, phenotype of human intervertebral disc cells. *Spine (Phila Pa 1976).* 2003;28(24):2679–2684. doi: 10.1097/01.BRS.0000101445.46487.16.
- Antoniou J, Steffen T, Nelson F, et al. The human lumbar intervertebral disc: evidence for changes in the biosynthesis and denaturation of the extracellular matrix with growth, maturation, ageing, and degeneration. *J Clin Invest.* 1996;98(4):996–1003. doi: 10.1172/JCI118884.
- Gruber HE, Hanley EN, Jr. Analysis of aging and degeneration of the human intervertebral disc. Comparison of surgical specimens with normal controls. *Spine (Phila Pa 1976).* 1998;23(7):751–757. doi: 10.1097/00007632-199804010-00001.
- Butler D, Trafimow JH, Andersson GB, et al. Discs degenerate before facets. *Spine (Phila Pa 1976).* 1990;15(2):111–113. doi: 10.1097/00007632-199002000-00012.
- Acaroglu ER, Latridis JC, Setton LA, et al. Degeneration and aging affect the tensile behavior of human lumbar annulus fibrosus. *Spine (Phila Pa 1976).* 1995;20(24):2690–2701. doi: 10.1097/00007632-199512150-00010.
- Vernon-Roberts B. *The biology of the intervertebral disc.* Boca Raton, FL: CRC Press; 1988.
- Urban JP, Smith S, Fairbank JC. Nutrition of the intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004;29(23):2700–2709. doi: 10.1097/01.brs.0000146499.97948.52.
- Masuda K, Oegema TR, Jr., An HS. Growth factors and treatment of intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004;29(23):2757–2769. doi: 10.1097/01.brs.0000146048.14946.af.

27. Vadala G, Sowa GA, Kang JD. Gene therapy for disc degeneration. *Expert Opin Biol Ther.* 2007;7(2):185–196. doi: 10.1517/14712598.7.2.185.
28. Thompson JP, Oegema TR, Jr., Bradford DS. Stimulation of mature canine intervertebral disc by growth factors. *Spine (Phila Pa 1976).* 1991;16(3):253–260. doi: 10.1097/00007632-199103000-00001.
29. Li J, Yoon ST, Hutton WC. Effect of bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) on matrix production, other BMPs, and BMP receptors in rat intervertebral disc cells. *J Spinal Disord Tech.* 2004;17(5):423–428. doi: 10.1097/01.bsd.0000112084.85112.5d.
30. An HS, Takegami K, Kamada H, et al. Intradiscal administration of osteogenic protein-1 increases intervertebral disc height and proteoglycan content in the nucleus pulposus in normal adolescent rabbits. *Spine (Phila Pa 1976).* 2005;30(1):25–31. doi: 10.1097/01.brs.0000148002.68656.4d.
31. Nishida K, Kang JD, Gilbertson LG, et al. Modulation of the biologic activity of the rabbit intervertebral disc by gene therapy: an in vivo study of adenovirus-mediated transfer of the human transforming growth factor beta 1 encoding gene. *Spine (Phila Pa 1976).* 1999;24(23):2419–2425. doi: 10.1097/00007632-199912010-00002.
32. Paul R, Haydon RC, Cheng H, et al. Potential use of Sox9 gene therapy for intervertebral degenerative disc disease. *Spine (Phila Pa 1976).* 2003;28:755–763. doi: 10.1097/01.BRS.0000058946.64222.92.
33. Wallach CJ, Sobajima S, Watanabe Y, et al. Gene transfer of the catabolic inhibitor TIMP-1 increases measured proteoglycans in cells from degenerated human intervertebral discs. *Spine (Phila Pa 1976).* 2003;28(20):2331–2337. doi: 10.1097/01.BRS.0000085303.67942.94.
34. Yoon ST, Park JS, Kim KS, et al. ISSLS prize winner: LMP-1 upregulates intervertebral disc cell production of proteoglycans and BMPs in vitro and in vivo. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004;29(23):2603–2611. doi: 10.1097/01.brs.0000146103.94600.85.
35. Wallach CJ, Kim JS, Sobajima S, et al. Safety assessment of intradiscal gene transfer: a pilot study. *Spine J.* 2006;6(2):107–112. doi: 10.1016/j.spinee.2005.05.002.
36. Vadalà G, Sowa GA, Smith L, et al. Regulation of transgene expression using an inducible system for improved safety of intervertebral disc gene therapy. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007;32(13):1381–1387. doi: 10.1097/BRS.0b013e3180601215.
37. Ganey T, Libera J, Moos V, et al. Disc chondrocyte transplantation in a canine model: a treatment for degenerated or damaged intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976).* 2003;28(23):2609–2620. doi: 10.1097/01.BRS.0000097891.63063.78.
38. Nishimura K, Mochida J. Percutaneous reinsertion of the nucleus pulposus. An experimental study. *Spine (Phila Pa 1976).* 1998;23(14):1531–1538. doi: 10.1097/00007632-199807150-00006.
39. Sato M, Asazuma T, Ishihara M, et al. An experimental study of the regeneration of the intervertebral disc with an allograft of cultured annulus fibrosus cells using a tissue-engineering method. *Spine (Phila Pa 1976).* 2003;28(6):548–553. doi: 10.1097/01.BRS.0000049909.09102.60.
40. Gorensek M, Jaksimovic C, Kregar-Velikonja N, et al. Nucleus pulposus repair with cultured autologous elastic cartilage derived chondrocytes. *Cell Mol Biol Lett.* 2004;9(2):363–373.
41. Li X, Lee JP, Balian G, Anderson DG. Modulation of chondrocytic properties of fat-derived mesenchymal cells in co-cultures with nucleus pulposus. *Connect Tissue Res.* 2005;46(2):75–82. doi: 10.1080/03008200590954104.
42. Sakai D, Mochida J, Yamamoto Y, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells embedded in Atelocollagen gel to the intervertebral disc: a potential therapeutic model for disc degeneration. *Biomaterials.* 2003;24(20):3531–3541. doi: 10.1016/s0142-9612(03)00222-9.
43. Vadalà G, Sobajima S, Lee JY, et al. In vitro interaction between muscle-derived stem cells and nucleus pulposus cells. *Spine J.* 2008;8(5):804–809. doi: 10.1016/j.spinee.2007.07.394.
44. Meisel HJ, Ganey T, Hutton WC, et al. Clinical experience in cell-based therapeutics: intervention and outcome. *Eur Spine J.* 2006;15 Suppl 3:S397–405. doi: 10.1007/s00586-006-0169-x.
45. Meisel HJ, Siodla V, Ganey T, et al. Clinical experience in cell-based therapeutics: disc chondrocyte transplantation A treatment for degenerated or damaged intervertebral disc. *Biomol Eng.* 2007;24(1):5–21. doi: 10.1016/j.bioeng.2006.07.002.
46. Maldonado BA, Oegema TR, Jr. Initial characterization of the metabolism of intervertebral disc cells encapsulated in microspheres. *J Orthop Res.* 1992;10(5):677–690. doi: 10.1002/jor.1100100510.
47. Blau HM, Brazelton TR, Weimann JM. The evolving concept of a stem cell: entity or function? *Cell.* 2001;105(7):829–841. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00409-3.
48. Wobus AM. Potential of embryonic stem cells. *Mol Aspects Med.* 2001;22(3):149–164. doi: 10.1016/s0098-2997(01)00006-1.
49. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science.* 1999;284(5411):143–147. doi: 10.1126/science.284.5411.143.
50. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng.* 2001;7(2):211–228. doi: 10.1089/107632701300062859.
51. Nakahara H, Goldberg VM, Caplan AI. Culture-expanded human periosteal-derived cells exhibit osteochondral potential in vivo. *J Orthop Res.* 1991;9(4):465–476. doi: 10.1002/jor.1100090402.
52. De Bari C, Dell'Accio F, Luyten FP. Human periosteum-derived cells maintain phenotypic stability and chondrogenic potential throughout expansion regardless of donor age. *Arthritis Rheum.* 2001;44(1):85–95. doi: 10.1002/1529-0131(200101)44:1<85::AID-ANR12>3.0.CO;2-6.
53. De Bari C, Dell'Accio F, Tylzanowski P, Luyten FP. Multipotent mesenchymal stem cells from adult human synovial membrane. *Arthritis Rheum.* 2001;44(8):1928–1942. doi: 10.1002/1529-0131(200108)44:8<1928::AID-ART331>3.0.CO;2-P.
54. Lee JY, Qu-Petersen Z, Cao B, et al. Clonal isolation of muscle-derived cells capable of enhancing muscle regeneration and bone healing. *J Cell Biol.* 2000;150(5):1085–1100. doi: 10.1083/jcb.150.5.1085.
55. Toma JG, Akhavan M, Fernandes KJ, et al. Isolation of multipotent adult stem cells from the dermis of mammalian skin. *Nat Cell Biol.* 2001;3(9):778–784. doi: 10.1038/ncb0901-778.
56. Brighton CT, Lorch DG, Kupcha R, et al. The pericyte as a possible osteoblast progenitor cell. *Clin Orthop Relat Res.* 1992;(275):287–299. doi: 10.1097/00003086-199202000-00043.
57. Reilly TM, Seldes R, Luchetti W, Brighton CT. Similarities in the phenotypic expression of pericytes and bone cells. *Clin Orthop Relat Res.* 1998;(346):95–103. doi: 10.1097/00003086-199801000-00014.
58. Zvaifler NJ, Marinova-Mutafchieva L, Adams G, et al. Mesenchymal precursor cells in the blood of normal individuals. *Arthritis Res.* 2000;2(6):477–488. doi: 10.1186/ar130.
59. Noth U, Osyczka AM, Tuli R, et al. Multilineage mesenchymal differentiation potential of human trabecular bone-derived cells. *J Orthop Res.* 2002;20(5):1060–1069. doi: 10.1016/S0736-0266(02)00018-9.
60. Osyczka AM, Noth U, Danielson KG, Tuan RS. Different osteochondral potential of clonal cell lines derived from adult human trabecular bone. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;961(1):73–77. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb03054.x.
61. Risbud MV, Albert TJ, Guttapalli A, et al. Differentiation of mesenchymal stem cells towards a nucleus pulposus-like phenotype in vitro: implications for cell-based transplantation therapy. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004;29(23):2627–2632. doi: 10.1097/01.brs.0000146462.92171.7f.
62. Sobajima S, Vadala G, Shimer A, et al. Feasibility of a stem cell therapy for intervertebral disc degeneration. *Spine J.* 2008;8(6):888–896. doi: 10.1016/j.spinee.2007.09.011.
63. Kuroda R, Usas A, Kubo S, et al. Cartilage repair using bone morphogenetic protein 4 and muscle-derived stem cells. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):433–442. doi: 10.1002/art.21632.
64. Sacchetti B, Funari A, Michienzi S, et al. Self-renewing osteoprogenitors in bone marrow sinusoids can organize a hematopoietic microenvironment. *Cell.* 2007;131(2):324–336. doi: 10.1016/j.cell.2007.08.025.
65. Crisan M, Yap S, Casteilla L, et al. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell Stem Cell.* 2008;3(3):301–313. doi: 10.1016/j.stem.2008.07.003.
66. Caplan AI. All MSCs are pericytes? *Cell Stem Cell.* 2008;3(3):229–230. doi: 10.1016/j.stem.2008.08.008.

67. Hubert MG, Vadala G, Sowa G, et al. Gene therapy for the treatment of degenerative disk disease. *J Am Acad Orthop Surg*. 2008;16(6):312–319. doi: 10.5435/00124635-200806000-00003.
68. Risbud MV, Guttapalli A, Tsai TT, et al. Evidence for skeletal progenitor cells in the degenerate human intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32(23):2537–2544. doi: 10.1097/BRS.0b013e318158dea6.
69. Blanco JF, Graciani IF, Sanchez-Guijo FM, et al. Isolation and characterization of mesenchymal stromal cells from human degenerated nucleus pulposus: comparison with bone marrow mesenchymal stromal cells from the same subjects. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(26):2259–2265. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181cb8828.
70. Steck E, Fischer J, Lorenz H, et al. Mesenchymal stem cell differentiation in an experimental cartilage defect: restriction of hypertrophy to bone-close neocartilage. *Stem Cells Dev*. 2009;18(7):969–978. doi: 10.1089/scd.2008.0213.
71. Le Visage C, Kim SW, Tateno K, et al. Interaction of human mesenchymal stem cells with disc cells: changes in extracellular matrix biosynthesis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(18):2036–2042. doi: 10.1097/01.brs.0000231442.05245.87.
72. Hofstetter CP, Schwarz EJ, Hess D, et al. Marrow stromal cells form guiding strands in the injured spinal cord and promote recovery. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(4):2199–2204. doi: 10.1073/pnas.042678299.
73. Richardson SM, Walker RV, Parker S, et al. Intervertebral disc cell-mediated mesenchymal stem cell differentiation. *Stem Cells*. 2006;24(3):707–716. doi: 10.1634/stemcells.2005-0205.
74. Maroudas A, Stockwell RA, Nachemson A, Urban J. Factors involved in the nutrition of the human lumbar intervertebral disc: cellularity and diffusion of glucose in vitro. *J Anat*. 1975;120(Pt 1):113–130.
75. Vadala G, Studer RK, Sowa G, et al. Coculture of bone marrow mesenchymal stem cells and nucleus pulposus cells modulate gene expression profile without cell fusion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(8):870–876. doi: 10.1097/BRS.0b013e31816b4619.
76. Caplan AI, Dennis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *J Cell Biochem*. 2006;98(5):1076–1084. doi: 10.1002/jcb.20886.
77. Strassburg S, Richardson SM, Freemont AJ, Hoyland JA. Coculture induces mesenchymal stem cell differentiation and modulation of the degenerate human nucleus pulposus cell phenotype. *Regen Med*. 2010;5(5):701–711. doi: 10.2217/rme.10.59.
78. Orozco L, Soler R, Morera C, et al. Intervertebral disc repair by autologous mesenchymal bone marrow cells: a pilot study. *Transplantation*. 2011;92(7):822–828. doi: 10.1097/TP.0b013e3182298a15.
79. Yoshikawa T, Ueda Y, Miyazaki K, et al. Disc regeneration therapy using marrow mesenchymal cell transplantation: a report of two case studies. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(11):475–480. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181cd2cf4.
80. Lu ZF, Doulabi BZ, Wuisman PI, et al. Influence of collagen type II and nucleus pulposus cells on aggregation and differentiation of adipose tissue-derived stem cells. *J Cell Mol Med*. 2008;12(6B):2812–2822. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00278.x.
81. Xeng TX, Doulabi BZ, Wuisman PI, Bank RA, Helder MN. Influence of collagen type II and nucleus pulposus cells on aggregation and differentiation of adipose tissue-derived stem cells. *J Cell Mol Med*. 2008;12:2812–2822. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00278.x.
82. Jeong JH, Lee JH, Jin ES, et al. Regeneration of intervertebral discs in a rat disc degeneration model by implanted adipose-tissue-derived stromal cells. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152(10):1771–1777. doi: 10.1007/s00701-010-0698-2.
83. Ganey T, Hutton WC, Moseley T, et al. Intervertebral disc repair using adipose tissue-derived stem and regenerative cells: experiments in a canine model. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(21):2297–2304. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181a54157.
84. Sun Z, Luo B, Liu ZH, et al. Adipose-derived stromal cells protect intervertebral disc cells in compression: implications for stem cell regenerative disc therapy. *Int J Biol Sci*. 2015;11(2):133–143. doi: 10.7150/ijbs.10598.
85. Nimura A, Muneta T, Koga H, et al. Increased proliferation of human synovial mesenchymal stem cells with autologous human serum: comparisons with bone marrow mesenchymal stem cells and with fetal bovine serum. *Arthritis Rheum*. 2008;58(2):501–510. doi: 10.1002/art.23219.
86. Koga H, Muneta T, Nagase T, et al. Comparison of mesenchymal tissues-derived stem cells for in vivo chondrogenesis: suitable conditions for cell therapy of cartilage defects in rabbit. *Cell Tissue Res*. 2008;333(2):207–215. doi: 10.1007/s00441-008-0633-5.
87. Miyamoto T, Muneta T, Tabuchi T, et al. Intradiscal transplantation of synovial mesenchymal stem cells prevents intervertebral disc degeneration through suppression of matrix metalloproteinase-related genes in nucleus pulposus cells in rabbits. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(6):R206. doi: 10.1186/ar3182.
88. Wei A, Tao H, Chung SA, et al. The fate of transplanted xenogeneic bone marrow-derived stem cells in rat intervertebral discs. *J Orthop Res*. 2009;27(3):374–379. doi: 10.1002/jor.20567.
89. Haufe SM, Mork AR. Intradiscal injection of hematopoietic stem cells in an attempt to rejuvenate the intervertebral discs. *Stem Cells Dev*. 2006;15(1):136–137. doi: 10.1089/scd.2006.15.136.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Бывальцев Вадим Анатольевич, доктор медицинских наук, главный нейрохирург Департамента здравоохранения ОАО «РЖД», заведующий курсом нейрохирургии Иркутского государственного медицинского университета, заведующий научно-клиническим отделом нейрохирургии и ортопедии Иркутского научного центра хирургии и травматологии, профессор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования

SPIN-код: 5996-6477, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4349-7101>

Адрес: 664082, Иркутск, ул. Боткина, д. 10, тел.: +7 (3952) 63-85-28, e-mail: byval75vadim@yandex.ru

Степанов Иван Андреевич, аспирант курса нейрохирургии Иркутского государственного медицинского университета

SPIN-код: 5485-5316, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9039-9147>

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 14, тел.: +7 (951) 632-66-35, e-mail: edmoilers@mail.ru

Бардонова Людмила Андреевна, аспирантка курса нейрохирургии Иркутского государственного медицинского университета

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8468-0471>

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 14, тел.: +7 (908) 656-36-10, e-mail: lyudmila15@ibox.ru

Белых Евгений Георгиевич, ассистент курса нейрохирургии Иркутского государственного медицинского университета, аспирант Иркутского научного центра хирургии и травматологии

SPIN-код: 4191-8687, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2060-5739>

Адрес: 664082, Иркутск, ул. Боткина, д. 10, тел.: +7 (3952) 63-85-28, e-mail: e.belykh@yandex.ru