

## DINAMICA SCHIMBĂRILOR PERETELUI VASCULAR ÎN DISCUL INTERVERTEBRAL LOMBAR ÎN OSTEOCONDROZĂ. REZULTATE ȘI PERSPECTIVE

**Cociug Adrian – doctorand Catedra Morfopatologie USMF "Nicolae Testemițanu",  
Munteanu Andrei – asist. univ. Catedra Morfopatologie USMF "Nicolae Testemițanu",  
Zota Ieremia – d.h.ș.m., m.c. AȘM, prof. univ. Catedra Morfopatologie  
USMF "Nicolae Testemițanu",  
Caproș Nicolae – dr. hab. în medicină, prof. univ., șef catedră Ortopedie și Traumatologie  
USMF "Nicolae Testemițanu",  
Renița Victor – șef secție Morfopatologie IMSP SCM „Sfânta Treime” or. Chișinău,  
Borovic Eduard – confer. univ. Ortopedie și Traumatologie USMF "Nicolae Testemițanu"  
E-mail: amannberg@yandex.ru, tel: +373069315977**

### Rezumat

Ateroscleroza este unul dintre factorii etiologici care inițiază schimbările degenerative în discul intervertebral lombar studiat prin investigații histologice colorate cu hematoxilină-eozină și examinarea imunohistochimică cu anticorpi CD34, în Centru Cercetări în Angiogeneză din Timișoara, responsabil Profesorul Marius Raica. Au fost examinate arterele vertebrale lombare L1-L5 pe un eșantion de 20 de cazuri, prelevate de la cadavre în moarte cardiorespiratorie, cu diferite vârste și sex, din spitalul "Sfânta Treime". Ateroscleroza cu îngroșarea peretelui vascular afectează viabilitatea structurilor discului intervertebral, inițial fiind afectate nucleul pulposus, apoi inelul fibros printr-o serie de mecanisme cu fragmentarea și dezorganizarea fibrelor de colagen, urmată de proliferarea fibroblastelor cu scleroza. Studiul imunohistochimic cu CD34 evidențiază: - lipsa intimii, indică histologic discul vertebral cu formele avansate de degenerescență, în intima slab pozitivă se vizualizează corelativ formele medii de degenerescență a discului intervertebral, atunci când intima este moderat pronunțată – se evidențiază schimbările incipiente de degenerescență a discului intervertebral având aspecte de degenerescență mixoidă iar în cazuri intime pozitive imunohistochimic se evidențiază intima vasculară fiind bine conturată, cu persistența elementelor structurale din discul intervertebral.

În prezent, tehnologiile moderne rămân în evaluarea unor noi metode de tratament și de prevenire a schimbărilor degenerativ-distrofice.

**Cuvinte-cheie:** schimbări peretelui vascular, discul intervertebral lombar, osteocondroză

**Summary. The dynamics of the vascular wall changes in the lumbar intervertebral disc in osteochondrosis.**

### Results and insights

Atherosclerosis is one of the etiological factors to initiate degeneration disc studied in detail by histological investigations stained with haematoxylin-eosin and immunohistochemical examination with antibodies CD34, in Angiogenesis Research Center from Timisoara, leader Professor Marius Raica. Were examined of 20 sample harvested from the L1-L5 vertebral arteries from cadavers with different cardiac pathologies as a cause of a death, age and sex from "Sfinta Treime" hospital. Atherosclerosis with vascular wall thickening affects the structure and viability of intervertebral disc, initially being affected nucleus pulposus, annulus fibrosis and then through a series of mechanisms it splits fragmented collagen fibers, and finally fibroblast proliferation with sclerosis. In five cases the vertebral arteries were affected, lacking intimate vascular event (5%), in three cases, faint, moderate; in ten cases-handed (50%), and in 6 cases-preserved.

Currently, modern technologies remain in the assessment of new methods of treatment and prevention of degenerative-dystrophic changes.

**Key words:** vascular wall changes, lumbar intervertebral disc, osteochondrosis

**Резюме. Динамика изменений сосудистой стенки в межпозвоночных дисках поясничного отдела при остеохондрозе. Результаты и перспективы.**

Атеросклероз является одним из этиологических факторов, который способствует развитию дегенеративных изменений в межпозвоночных дисках поясничного отдела, исследованных гистологическим окрашиванием гематоксилин-эозином и иммуногистохимическим мечением посредством антител CD34, в исследовательский центр Ангиогенеза, Тимишоара, под руководством профессора Мариуса Райка. Исследованию были подвержены поясничные артерии L1-L5, включив 20 клинических случаев, взятых от трупов пациентов умерших от сердечной недостаточности, разного возраста и пола, в больнице "Святая Троица". Атеросклероз посредством утолщения сосудистых стенок нарушает жизнедеятельность структур межпозвоночного диска, первоначально, будучи затронуты студенистое ядро, затем фиброзное кольцо посредством ряда механизмов фрагментации и дезорганизации коллагеновых волокон, сопровождающихся пролиферацией фибробластов со склерозом. С помощью иммуноги-

стохимического исследования антителами CD34 были обнаружены следующие изменения: - в случае отсутствия интимы гистологически была выявлена прогрессивная форма дегенерации межпозвоночного диска, при слабо положительной интиме на уровне межпозвоночного диска соотнoсительно была обнаружена дегенерация средней формы, в случае слабо выраженной интимы - были выявлены ранние дегенеративные изменения межпозвоночного диска, имея аспект миксоидной дегенерации, а при положительной интиме посредством иммуногистохимического исследования была выявлена хорошо выраженная сосудистая интима, с сохранением структурных элементов межпозвоночного диска.

В настоящее время, современные технологии все еще остаются на уровне оценки новых методов лечения и профилактики дегенеративно-дистрофических изменений межпозвоночного диска.

**Ключевые слова:** изменения сосудистой стенки, межпозвоночные диски поясничного отдела, остеохондроз

## Introducere

Maladiile coloanei vertebrale, asociate cu tulburari degenerative în structurile sale, sunt una dintre cele mai actuale probleme în ortopedia modernă. Prevenirea și tratarea acestor boli necesită o cercetare mult mai largă în studiul patogenezei, profunzimea și gradul de implicare în procesul patologic a elementelor segmentelor coloanei vertebrale. La momentul actual s-a constatat că la baza afecțiunilor coloanei vertebrale sunt caracteristice modificări degenerative ale nucleului pulpos, mecanismul fiind, încă nelucidat [1].

Succesivitatea dereglărilor degenerative în discurile intervertebrale, la general, sunt cunoscute nu numai din observațiile clinice, dar și o evaluare detaliată în dinamica schimbărilor morfo-funcționale, prin modelarea tulburărilor patologice, fiind posibilă numai într-un studiu experimental, pe animale de laborator. Unii savanți au găsit o similaritate în arhitectura structurală a discului intervertebral lombar la om și la epuri [2]. În plus, biochimic s-a confirmat natura generală a procesului de degenerare la oameni și iepuri [3]. În special, nucleul diferă; la rozătoare și mamifere, fiind structurate de celule notochordale pe tot parcursul vieții, în timp ce aceste celule dispar din nucleul pulpos la om, după perioada copilariei [4].

Vascularizarea discului în timpul ontogenezei suferă schimbări semnificative. Până la 25-26 de ani, irigarea discului este asigurată de șase ramuri arteriale: câte două vase dorsale, axiale și ventrale. Ramurile arteriale creează conexiuni numite "arcade". Vasele penetrează discurile din corpurile vertebrale [6]. Plexurile vasculare sunt mai dense pe suprafața frontală a discului [7]. Cu finalizarea perioadei de creștere a organismului, de la 25-26 de ani, vasele discului se obliterează copleț, alimentația fiind furnizată prin difuzie din placa hialină. Obermuth H., 1930; Coventry M., 1945 socot că, discul este avascular și mai uzurat la persoanele cu vârstă înaintată. În locul uzurii se evidențiază o proliferare a vaselor cu revascularizare, ce aparține unui fenomen patologic.

Factorii care afectează alimentarea cu sânge a discurilor intervertebrale este ateroscleroza [13, 14],

anemia drepanocitară, boala Gaucher [15]. Toate duc la degenerescența discului într-un termen îndelungat cu dereglarea circulației nutrienților în disc și țesuturile învecinate [16, 17].

Etiologia aterosclerozei este pusă mereu în discuție, Anestiadi V., Nagornev V., 1982; Zota Ie., 1987 socot că veriga patogenică de bază a aterosclerozei sunt lipoproteinele cu formare de LP modificate, ce se acumulează în peretele vascular, urmată de o serie de mecanisme ce formează placa aterosclerotică și în dependență de gradul ei de afectare, duc la obliterarea lumenului vascular [29, 30]. Este bine înțeles că aceasta are o contribuție și la schimbările din peretele arterelor vertebrale lombare.

**Scopul lucrării** aprecierea gradului de modificare degenerativ-distrofică la nivelul discului intervertebral lombar prin colorarea imunohistochemică cu markerul endotelial CD<sub>34</sub> a arterelor vertebrale lombare de la pacienți decedați cu diferite vârste.

## Material și metode

Lucrarea este bazată pe studierea structurii arterelor vertebrale lombare și discurilor intervertebrale prin investigație histologică, colorare cu hematoxilinozină (efectuat în Republica Moldova) și imunohistochemia cu anticorpi CD<sub>34</sub> (determină starea intimii vasculare și celulele stem), în perioada 2011-2012, fiind efectuată în Centrul Cercetări în Angiogeneză din Timișoara, România, responsabil Profesorul Marius Raica. Segmentele vertebrale lombare și arterele au fost prelevate de la persoane decedate în moarte cardiacă cu un eșantion de 20 cazuri după accidente cerebrovasculare acute cu infarcte cerebrale 10 persoane (50%), ictusuri hemoragice-5 persoane (25%), diabet zaharat tip II – 1 persoană (5%), infarct miocardic acut – 3 persoane (15%), ciroză hepatică- 1 persoană (5%) cu diferite vârste și sex, din SCM „Sfânta Treime”. Vârsta persoanelor decedate din lotul de studiu: pînă la 60 de ani – 4 persoane, 61-70 -2 persoane, 71-80 de ani – 8 persoane, 81-90 de ani - 6 persoane.

Arterele vertebrale lombare au fost prelevate de la fiecare caz aparte începând cu nivelul L1 pînă la L5 și discul intervertebral L1 și L5.

La secțiunea aortei abdominale și bifurcația arterelor iliace se constatau ateroscleroza peretelui vascular cu depuneri de pete lipidice, plăci aterosclerotice și ulceratii [22, 22]. Însă este paradoxal faptul că depunerea plăcilor aterosclerotice (Fig. 1) este mai evidentă la marginile orificiilor de intrare ale arterelor vertebrale lombare I-IV paraaortale (a) și V alimentată din artera sacrală medie, cu îngustarea lumenului (b).

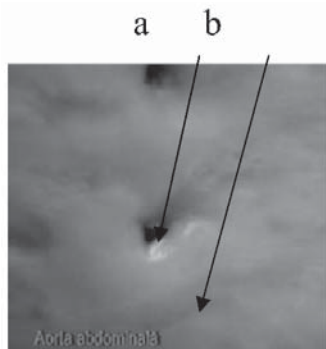


Figura 1. Pacientul J., 60 de ani. Aorta abdominală: orificiile de intrare a arterelor vertebrale L<sub>5</sub> îngustate (a), înconjurate de plăci aterosclerotice (b), macroscopic - aorta abdominală cu pete lipidice și plăci aterosclerotice

Investigația imunohistochimică cu markerul endotelial CD<sub>34</sub> evidențiază integritatea intimei vasculare ale arterelor vertebrale lombare L<sub>1</sub>-L<sub>5</sub> prelevate de la cadavre, rezultatele sunt repartizate în patru grupe: IV - lipsa celulelor endoteliale (Fig.2. A) unde histologic la nivelul discului vertebral colorat cu hematoxelină-eozină se observă formele avansate de degenerescență a discului intervertebral (Fig.3.A) cu cartilaj discal hialinizat (a), calcifieri intradiscale sau zone de osificare (b), infiltrat limfocitar (c).

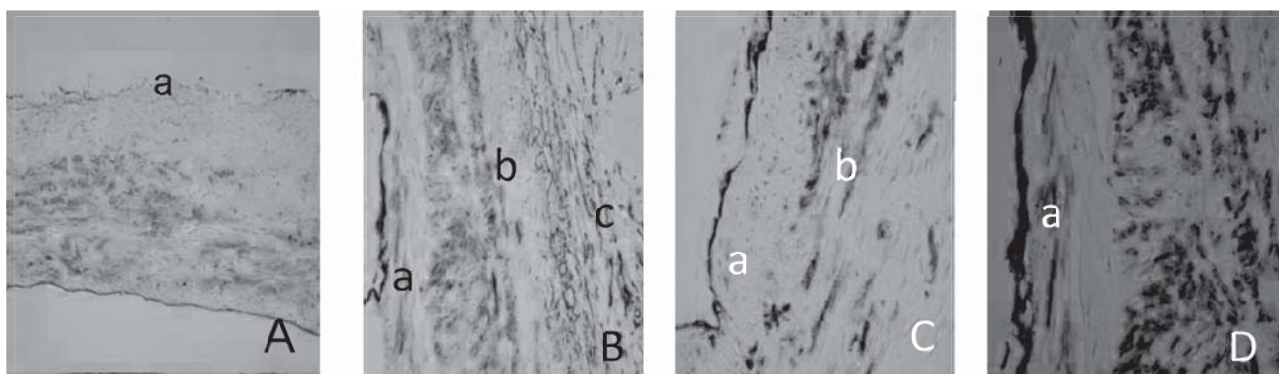


Figura 2. A. Pacient K., 82 de ani. Artera vertebrală lombară V a) lipsa stratului endotelial, IHC CD34 x140.  
 B. Pacient A., 62 de ani. Artera vertebrală lombară V a) prezența a o doime din stratul de celule endoteliale, pe alocuri cu detașare, b) tunica medie cu elementele fibrelor musculare rarificate, c) capilare din adventiție IHC CD34 x140.  
 C. Pacient B., 42 de ani. Artera vertebrală lombară V a)intima cu celule endoteliale întrerupte pe alocuri, subțiată cu contur neregulat, structuri fibrilare cu vase de calibru mic (b) IHC CD34 x140.  
 D. Pacient C., 32 de ani. Artera vertebrală lombară II a)intima vasculară bine conturată cu celulare endoteliale păstrate, IHC CD34 x140

Grupa a III-a arată intima slab pozitivă, exemplu servește (Fig.2.B) (a) imaginea de mai jos a arterei vertebrale IV, unde bine se vizualizează tunica internă cu stratul de celule endoteliale (a), în jumătate lipsită, pe alocuri cu detașare, tunica medie cu elementele fibrelor musculare rarificate și dezorganizate (b) cu menținerea structurilor vasculare din adventiție (c), corelativ având formele medii de degenerescență a discului intervertebral (Fig. 3.B), evidențiind: (a) țesut discal fibrozat, cu (b) zone de edem interfibrilar; (c) țesut cartilagos discal cu condrocite în condroblaste, (d) aspect papilar și (e) zone hemoragice, (f) zone de hialinizare, (g) proliferarea fibroblaștilor.

În grupa II prezintă intima moderat pronunțată (Fig.2.C), (a) cu celule endoteliale ce formează diferite grosimi, slab conturată, (b) fibrele musculare păstrate în tunica medie, histologic cu hematoxelin-eozină evidențiind schimbările incipiente de degenerescență (Fig.3.C) a discului intervertebral având aspecte de degenerescență mixoidă (a), central condroblaste cu condrocite (b).

Prima grupă cu intima pozitivă (Fig.2.D) imunohistochimic se evidențiază a)bine intima vasculară cu celule endoteliale bine conturate, cu (b) peristența elementelor structurale din tunica medie și adventiție, iar histologic colorat cu hematoxilin-eozină (Fig.3.D) sunt bine vizualizate: (a) condrocitele și condroblaști (b) nemodificați cu elementele structurale bine conturate ale structurilor fibrilare (c), persistența substanței fundamentale condrogene (d).

**Rezultate și discuții**

Obiectivele generale ale tratamentului schimbărilor degenerativ-distrofice, actualmente, ar trebui să fie atât pentru a atenua simptomele dureroase cât și pen-



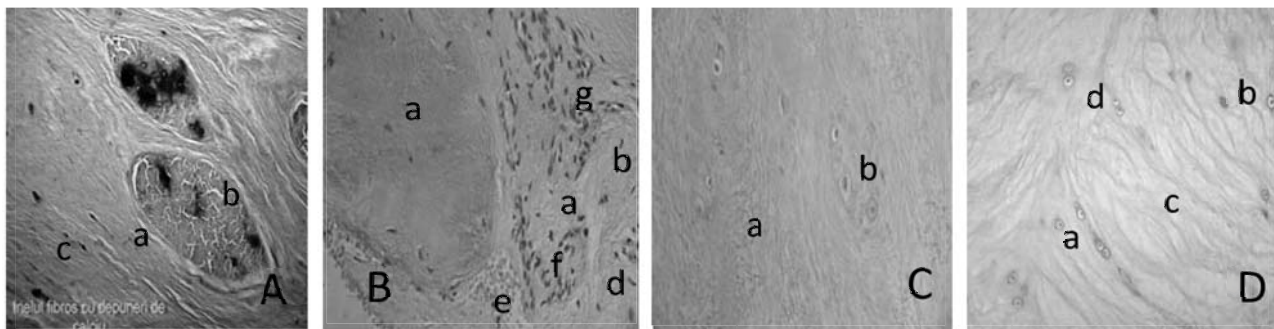


Figura 3. A. Pacient K., 82 de ani. Inelul fibros din discul intervertebral V a) cartilaj discal hialinizat, b) calcifieri intradiscale sau zone de osificare, c) infiltrat limfocitar, HxEx 140.

B. Pacient A., 62 de ani. Nucleul pulpos din discul intervertebral lombar IV,V a) țesut discal fibrozat, cu b) zone de edem interfibrilar; c) țesut cartilagos discal cu condrocite în condroblaste, d) aspect papilar și e) zone hemoragice, f) zone de hialinizare, g) proliferarea fibroblaștelor, H-Ex 140.

C. a) degenerescență mixoidă, b) central condroblaste cu condrocite, H-Ex140.

D. Pacient C., 32 de ani. Nucleul pulpos din discul intervertebral lombar II a) condrocite și b) condroblaste conturate, c) structura fibrilară organizată cu persistența substanței fundamentale condrogene (d), H-Ex140

tru a restabili funcțiile mecanice. În funcție de gradul de degenerare, drept strategie de tratament sunt concepute pentru a acționa ca efect regenerativ sau reparativ. Cel regenerativ poate fi terapia celulară, genică și proteică, este mai efektiv în stadiu incipient al procesului degenerativ, fiind localizat în nucleul pulpos [17,18,26,27,28].

Terapia celulară cu celule stem mezenchimale joacă un rol semnificativ în regenerare, fiind introduse local în discul degenerat, ca scop, aceste celule proliferază în celule specifice discului intervertebral cu același fenotip și, ca rezultat ameliorează efectele degenerative, ce duc la producerea matricei extracelulare, destinat să restabilească funcția discului afectat [17,26]. Tratamentul reparativ este adecvat pentru mai multe stadii avansate de degenerare, care sunt caracterizate prin degradarea structurală atât a nucleului pulpos cât și a inelului fibros [16, 22,23,24].

Pe modelele animale, degenerarea discului intervertebral, a fost diminuată sau chiar tratată [18]. Însă metoda dată este greu de utilizat în clinică, deoarece este un proces de lungă durată cu caracter progresiv [14]. Alternativ, celulele discului pot fi manipulate prin terapie genică, care implică introducerea genelor prin intermediul vectorilor- virali- mediați [27].

Paradigma dominantă a ingineriei tisulare este faptul că, celulele pe un substrat biomaterial sau schelet pot induce formarea unui țesut nou stimulat (biologic sau fizic), corespunzător. Hidrogeluri, cum ar fi alginat, geluri de collagen pe bază de hialuronan, s-au dovedit a sprijini supraviețuirea celulelor nucleului pulpos matur și să favorizeze formarea matricei extracelulare [23,24]. Deși, ingineria tesuturilor nucleului pulpos și inelului fibros a fost un accent deosebit de-a lungul anilor, prin creșterea discurilor compozite (*in*

*vitro*), inclusiv traducerea acestor tehnologii pe modele animale mari (bovine) pentru studiile preclinice, respectând cerințele nutriționale (*in vivo*) [15,19,22].

Identificarea factorului de creștere TGFβ3 are efect precursor asupra celulelor inelului fibros, în timpul morfogenezei, el, participă activ la restaurarea arhitecturii și funcției afectate în urma degenerării inelului fibros. În discuri intervertebrale la șobolani s-a constatat că, TGFβ3 menține viabilitatea celulară și îmbunătățește matricea extracelulară *in vitro* [25]. Afară de aceasta, aplicarea TGFβ3 asupra celulelor adulte a inelului fibros la bovine cultivate pe nanofibre polimere au dus la producerea de matrice extracelulară cu optimizarea proprietăților mecanice *in vitro* [20]. Aceste nanofibre au o structură laminară, care spre deosebire de cele native, fibrele colagene sunt împachetate în lanțuri macromoleculare situate spiralat cu efect amortizator având funcția de flexie și torsiune [21,24].

### Concluzie

Pe parcursul multor ani de cercetare, etiologia durerii lombare discale rămâne insuficient studiată, iar terapiile paliative nu restabilesc structura discului sănătos sau funcția lui mecanică. Dezvoltarea discului intervertebral necesită fuzionarea a diferitor tipuri de celule cu substanțe nutritive și oxigen, sub conducerea unor interacțiuni complexe moleculare. Structurile celulare a nucleului pulpos și inelului fibros trebuie să funcționeze sinergic într-un mediu care este supus perturbațiilor mecanice continue și aprovizionării sărace cu nutrienți, de-a lungul vieții inducând la schimbările degenerative în disc. Este posibil că modificările postnatale timpurii, inclusiv de regresie vasculară, modifică fenotipul celulelor nucleului pulpos și compoziția alterată a matricei extracelulare, cu

schimbarea biochimică și biomecanică a discului pe un timp lent și ireversibil. O deosebită atenție în viitor necesită a stabili mecanismele postnatale de degenerarea discului, precum și stabilirea sintezei matricii extracelulare care are un rol semnificativ asupra acestui proces.

Studiul imunohistochimic cu CD<sub>34</sub> evidențiază că: - lipsa intimei indicată histologic în discul vertebral colorat cu hematoxelină-eozină arată formele avansate de degenerescență discului intervertebral cu cartilaj discal hialinizat, calcifieri intradiscale sau zone de osificare, infiltrat limfocitar; în cazul intimei slab pozitive se vizualizează tunica internă în 1/2 lipsită, pe alocuri cu detașare, tunica medie cu elementele fibrelor musculare rarificate și dezorganizate cu menținerea structurilor vasculare din adventiție, corelativ având formele medii de degenerescență a discului intervertebral, evidențiind: țesut discal fibrozat, cu zone de edem interfibrilar, țesut cartilagos discal cu condrocite în condroblaste, aspect papilar și zone hemoragice, înconjurată de hialinizare cu proliferarea fibroblaștelor. Intima moderat pronunțată, indică diferite grosimi, slab conturate, fibrele musculare păstrate în tunica medie, histologic colorate cu hematoxilin-eozină evidențiind schimbările incipiente de degenerescență a discului intervertebral având aspecte de degenerescență mixoidă, central condroblaste cu condrocite. În cazul intimei pozitive imunohistochimic se evidențiază intima vasculară fiind bine conturată, cu peristența elementelor structurale din tunica medie și adventiție, iar histologic prin colorare cu hematoxilin-eozină sunt bine vizualizate: condrocite și condroblaști nemodificați cu elementele bine conturate ale structurilor fibrilare, persistența substanței fundamentale condrogene.

Factorul etiologic în prezent rămâne în discuție, însă ateroscleroza cu îngroșarea peretelui vascular influențează semnificativ asupra viabilității elementelor structurale ale discului intervertebral, inițial fiind afectat nucleul pulpos, apoi inelul fibros printr-o serie de mecanisme de scindare a fibrelor colagene cu fragmentare, ondulare și, în final, proliferarea fibroblaștelor cu sclerozare.

#### Bibliografie

1. Kozlov Vladimir, Ilizarov G.A., Marhashov N.M. *Об эффективности лечения поясничного остеохондроза внутридисковым введением папаина*. Ортопедия, травматология, протезирование. 1977;10: 12-17.
2. Inoue N. *A simple and accurate way of measuring root canal length*. J Endodontics. 1985;11:421-427.
3. Lipson S.J., Muir H. *Proteoglycans in experimental intervertebral disc degeneration*. Spine. 1981;6:6-8.
4. Moskowitz R.W., Ziv I., Denko C.W., Boja B., Jones P.K., Adler J.H. *Spondiloza la șobolanii de nisip: un model de degenerare a discului intervertebral*. J Orthop Res. 1990: 401-411.
5. Onik G.M., Helms C. *Radiol. Clin. North Am.* 1998;36(3):523-532.
6. Рутенбург М.Д. *Некоторые данные о хирургической анатомии нижнепоясничного отдела позвоночника и его содержимого. Остеохондроз позвоночника*. Новокузнецк, 1973; 2:260-265.
7. Kauppila L.I. *Prevalence of stenotic changes in arteries supplying the lumbar spine. A postmortem angiographic study on 140 subjects*. 1997;56:591-595.
8. Jones J.P., Urbaniak J.R. *Osteonecrosis subchondrală poate provoca degenerarea discului și "primar" osteoartrita*. editor. Acad. Amer. Chir.; 1997:135-142.
9. Holm S., Nachemson A. *Deregările de nutriție a discului intervertebral canin indus de circulație*. Spine. 1983;8(8):866-874.
10. Holm S., Nachemson A. *Schimbrile nutriționale ale discului intervertebral canin după legăturarea arterelor vertebrale*. Clin Orthop. 1982; 169: 243-258.
11. Авгандилов Г.Г. *Динамика атеросклеротического процесса у человека. Визуальная оценка степени атеросклеротических изменений*. 1990: с. 200.
12. Kauppila L.I., McAlindon T., Evans S., Wilson P.W., Kiel D., Felson D.T. *Disc degeneration back pain and calcification of the abdominal aorta. A 25-year follow-up study in Framingham*. Spine. 1997;22:1642-1647.
13. Caproș N. *Corecția chirurgicală a deformităților scoliotice ale coloanei vertebrale*. Arta medica. 2007;15: 34-35.
14. Alini M., Eisenstein S.M., Ito K., Little C., Kettler A.A., Masuda K., Melrose J., Ralphs J., Stokes I., Wilke H.J. *Are animal models useful for studying human disc disorders degeneration*. J Spine. 2008;17: 2-19.
15. Bowles R.D., Williams R.M., Zipfel W.R., Bonassar L.J. *Self-assembly of aligned tissue-engineered annulus fibrosus and intervertebral disc composite via collagen gel contraction*. Tissue Eng. Part A. 2010; 16:1339-1348.
16. Kandel R., Roberts S., Urban J.P. *Tissue engineering and the intervertebral disc: the challenges*. J Spine. 2008;17:480-491.
17. Leung V.Y., Chan D., Cheung K.M. *Regeneration of intervertebral disc by mesenchymal stem cells: potentials, limitations, and future direction*. J Spine. 2006;15:406-413.
18. Masuda K. *Biological repair of the degenerated intervertebral disc by the injection of growth factors*. J Spine. 2008;17:441-451.
19. Mizuno H., Roy A.K., Zaporozhan V., Vacanti C.A., Ueda M., Bonassar L.J. *Biomechanical and biochemical characterization of composite tissue-engineered intervertebral discs*. Biomaterials. 2006;27:362-370.
20. Nerurkar N.L., Elliott D.M., Mauck R.L. *Mechanics of oriented electrospun nanofibrous scaffolds for annulus fibrosus tissue engineering*. J. Orthop. 2007;25:1018-1028.
21. Nerurkar N.L., Baker B.M., Sen S., Wible E.E.,

- Elliott D.M., Mauck R.L. *Nanofibrous biologic laminates replicate the form and function of the annulus fibrosus*. Nat. Mater. 2009;8:986–992.
22. Nerurkar N.L., Elliott D.M., Mauck R.L. *Mechanical design criteria for intervertebral disc tissue engineering*. J. Biomech. 2010;43:1017–1030.
23. O'Halloran D.M., Pandit A.S. *Tissue-engineering approach to regenerating the intervertebral disc*. Tissue Eng. 2007;13:1927–1954.
24. Paul R., Haydon R.C., Cheng H., Ishikawa A., Nenadovich N., Jiang W., Zhou L., Breyer B., Feng T., Gupta P., et al. *Potential use of Sox9 gene therapy for intervertebral degenerative disc disease*. J Spine 2003;28:755–763.
25. Risbud M.V., Di Martino A., Guttapalli A., Senghateslami R., Denaro V., Vaccaro A.R., Albert T.J., Shapiro I.M. *Toward an optimum system for intervertebral disc organ culture: TGF-beta 3 enhances nucleus pulposus and annulus fibrosus survival and function through modulation of TGF-beta-R expression and ERK signaling*. J Spine 2006; 31:884–890.
26. Sakai D. *Future perspectives of cell-based therapy for intervertebral disc disease*. J Spine. 2008;17:452–458.
27. Sobajima S., Kim J.S., Gilbertson L.G., Kang J.D. *Gene therapy for degenerative disc disease*. Gene Ther. 2004;11:390–401.
28. Wallach C.J., Gilbertson L.G., Kang J.D.. *Gene therapy applications for intervertebral disc degeneration*. J Spine 2003;28:93–98.
29. Анестиади В. Х., Нагорнев В.А. *Ультроструктурные основы атеросклероза артерий*. Кишинев, 1983: с. 15-18.
30. Анестиади В. Х., Зота Е. Г. *Атеросклероз и эластичность артерий*. Кишинев : Картя Молдовеняскэ, 1970: с. 60.