

ФАКТОРЫ ЛОКАЛЬНОЙ КОНВЕРСИИ ЙОДТИРОНИНОВ ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ГОРМОНАЛЬНОГО, БИОХИМИЧЕСКОГО И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЕЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ СО СТЕНОЗАМИ ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА И ДУРАЛЬНОГО МЕШКА НА ПОЯСНИЧНОМ УРОВНЕ

РЕЗЮМЕ

Родионова Л.В.^{1,2},
Животенко А.П.¹,
Самойлова Л.Г.¹,
Бархатов Д.А.¹,
Пушкарев А.С.¹,
Ларионов С.Н.¹,
Потапов В.Э.¹,
Сороковиков В.А.^{1,2}

¹ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Родионова Любовь Викторовна,
e-mail: greidmacho@yandex.ru

Для выяснения механизмов патогенеза дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника особенный интерес представляет поиск параметров организма, которые напрямую или опосредованно взаимосвязаны с ключевыми факторами периферической конверсии йодтиронинов очага патологии и составляют систему сетевых взаимодействий, отражаясь на показателях метаболизма на локальном и системном уровнях.

Цель работы. Произвести поиск взаимосвязей локальных ключевых факторов периферической конверсии йодтиронинов *Ligamentum flavum* с показателями биохимического, гематологического и гормонального профилей крови пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне позвоночника.

Материалы и методы. Обследовано 33 пациента (15 мужчин, 18 женщин) со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне (средний возраст $45,73 \pm 1,95$ года). В собранных во время оперативного лечения биоптатах *Ligamentum flavum* определяли экспрессию генов дейодиназ и других генов-кандидатов. В периферической крови определяли биохимические, гематологические и гормональные показатели. Полученный массив данных обрабатывали с целью выявления корреляционных связей между параметрами системного и локального метаболизма.

Результаты. Обнаружены взаимосвязи дейодиназ с экспрессией *GDF5*, *MMP1*, *MMP3* и *TIMP1* в *Ligamentum flavum* ($p < 0,05$). Из гормонального профиля сыворотки крови наиболее значимыми показателями оказались тиреотропный гормон, свободный трийодтиронин и антитела к тиреопероксидазе. В биохимическом профиле совместно с экспрессией дейодиназ изменялись прямой билирубин, общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой и низкой плотности, а также триглицериды. Коррелятивные связи с экспрессией дейодиназ выявлены для следующих гематологических анализов цельной периферической крови: гемоглобин, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, количество гранулоцитов, лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов и палочкоядерных нейтрофилов, а также распределение эритроцитов по величине и тромбоциты. Полученные данные свидетельствуют о вовлечении факторов периферической конверсии в патогенетический процесс и дают информацию к размышлению для формирования нового взгляда на патогенез дегенеративно-дистрофических процессов в *Ligamentum flavum* пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка поясничного отдела позвоночника.

Ключевые слова: стенозирующие процессы позвоночного канала, периферическая конверсия, тироксин, трийодтиронин, дейодиназы, *Ligamentum flavum*, липидограмма, экспрессия генов

Для цитирования: Родионова Л.В., Животенко А.П., Самойлова Л.Г., Бархатов Д.А., Пушкарев А.С., Ларионов С.Н., Потапов В.Э., Сороковиков В.А. Факторы локальной конверсии йодтиронинов во взаимосвязи с показателями гормонального, биохимического и гематологического профилей крови у больных со стенозами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 161-173. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.16

Статья поступила: 16.10.2022

Статья принята: 20.12.2022

Статья опубликована: 29.12.2022

FACTORS OF LOCAL CONVERSION OF IODOTHYRONINES CORRELATE WITH INDICATORS OF HORMONAL, BIOCHEMICAL, AND HEMATOLOGICAL PROFILES IN PATIENTS WITH SPINAL CANAL AND DURAL SAC STENOSIS OF THE LUMBAR SPINE

Rodionova L.V.^{1,2},
 Zhivotenko A.P.¹,
 Samoilova L.G.¹,
 Barkhatov D.A.¹,
 Pushkarev A.S.¹,
 Larionov S.N.¹,
 Potapov V.E.¹,
 Sorokovikov V.A.^{1,2}

¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery
 and Traumatology

(Bortsov Revolyutsii str. 1,
 Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical Academy
 of Postgraduate Education – Branch
 Campus of the Russian Medical Academy
 of Continuing Professional Education
 (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049,
 Russian Federation)

Corresponding author:

Lyubov V. Rodionova,
 e-mail: greidmacho@yandex.ru

ABSTRACT

In order to find out the mechanisms of pathogenesis of degenerative-dystrophic diseases of the spine, it is of particular interest to search for body parameters which are directly or indirectly interrelated with the key factors of peripheral conversion of nidus iodothyronines and constitute a system of network interactions, affecting metabolic indicators at the local and systemic level.

The aim. *To search for correlations of local key factors of peripheral conversion of Ligamentum flavum iodothyronines with indicators of biochemical, hematological and hormonal blood profiles of patients with stenosing processes of the spinal canal and dural sac in the lumbar spine.*

Materials and methods. *33 patients (15 males, 18 females) with stenosing processes of the spinal canal and dural sac in the lumbar spine were examined (mean age – 45.73 ± 1.95 years). The expression of deiodinase genes and other candidate genes was determined in Ligamentum flavum biopsies collected during surgical treatment. Biochemical, hematological and hormonal parameters were determined in peripheral blood. The resulting data array was processed in order to find correlations between the parameters of systemic and local metabolism.*

Results. *The relationships of deiodinases with the expression of GDF5, MMP1, MMP3 and TIMP1 in Ligamentum flavum ($p < 0.05$) were found. Of the hormonal profile of the blood serum, the most significant indicators were thyreotropin, free triiodothyronine and thyroperoxidase antibodies. In the biochemical profile, levels of direct bilirubin, total cholesterol, HDL and LDL cholesterol and triglycerides changed along with the expression of deiodinases. Correlative relationships with the expression of deiodinases were found for the following hematological analytes of whole peripheral blood: hemoglobin, mean corpuscular hemoglobin concentration, numbers of granulocytes, lymphocytes, eosinophils, monocytes, band neutrophils, red cell distribution width and platelet crit. The data obtained indicate the involvement of peripheral conversion factors in the pathogenetic process and provide information to form a new view on the pathogenesis of degenerative-dystrophic processes in the Ligamentum flavum of patients with stenosing processes of the spinal canal and the dural sac in the lumbar spine.*

Key words: *spinal canal stenosis, peripheral conversion, thyroxine, triiodothyronine, deiodinases, Ligamentum flavum, lipid profile, gene expression*

Received: 16.10.2022

Accepted: 20.12.2022

Published: 29.12.2022

For citation: Rodionova L.V., Zhivotenko A.P., Samoilova L.G., Barkhatov D.A., Pushkarev A.S., Larionov S.N., Potapov V.E., Sorokovikov V.A. Factors of local conversion of iodothyronines correlate with indicators of hormonal, biochemical, and hematological profiles in patients with spinal canal and dural sac stenosis of the lumbar spine. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 161-173. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.16

ВВЕДЕНИЕ

Ранее мы опубликовали данные об активности экспрессии генов ферментов дейодиназ (*Dio1*, *Dio2*, *Dio3*) в *Ligamentum flavum* пациентов со стенозами и привели аргументы в пользу того, что дейодиназы являются ключевыми факторами, определяющими уровень локального метаболизма в очаге патологии [1]. Ткани *Ligamentum flavum* могут участвовать в регуляции своего тиреоидного статуса за счёт местного дейодирования тироксина (T_4), либо перевода его в активную форму, либо деактивируя его.

Только 20 % от общего количества трийодтиронина (T_3) секретируется непосредственно щитовидной железой. Остальное необходимое количество производится локально с помощью специфических тканевых ферментов – монодейодиназ. Дейодиназа 1-го типа, кодируемая геном *Dio1*, локализуется на внутренней поверхности плазматической мембраны и катализирует превращение тироксина в трийодтиронин, а также участвует в деактивации и деградации йодтиронинов (реакции $rT_3 \rightarrow 3,3'-T_2$, $T_3 \rightarrow 3,5'-T_2$, частично $T_2 \rightarrow T_1$, $T_1 \rightarrow T_0$) [2].

Дейодиназа 2-го типа – продукт гена *Dio2* – располагается в эндоплазматическом ретикулуме, катализирует как превращение тироксина в трийодтиронин, так и деградацию реверсивного трийодтиронина (реакции $T_4 \rightarrow T_3$, $rT_3 \rightarrow 3,3'-T_2$).

Дейодиназа 3-го типа кодируется геном *Dio3*, локализуется в плазматических мембранах и катализирует внутриклеточную деградацию йодтиронинов, осуществляя дейодирование их внутреннего кольца ($T_3 \rightarrow 3,3'-T_2$, $T_4 \rightarrow rT_3$).

Таким образом, дейодиназы 1-го и 2-го типов могут как активировать ($T_4 \rightarrow T_3$; T_3 обладает в 10 раз большим сродством к рецепторам, чем T_4), так и инактивировать йодтиронины (ЙТ), переводя их в реверсивную форму или способствуя дальнейшему дейодированию для сохранения резерва йода в организме и деградации ненужных ЙТ. Все три типа дейодиназ могут инактивировать йодтиронины, но только дейодиназа 3-го типа способна дейодировать внутреннее кольцо, поэтому играет основную роль именно в деградации ЙТ. Наличие нескольких типов катализируемых реакций для каждого изофермента не позволяет однозначно интерпретировать их действие и является проявлением тонкой тканевой регуляции метаболизма йодтиронинов. Считают, что примерно треть локальной продукции T_3 обеспечивает активность дейодиназы 1-го типа, а дейодиназа 2-го типа обеспечивает основной поток внетиреоидного T_3 (60–70 %). Из-за меньшей активности T_4 по сравнению с T_3 тироксин считают «запасным депо», обеспечивающим резерв гормона в малоактивной форме. Именно механизмы локального дейодирования тироксина позволяют тканям осуществлять тонкую гормональную регуляцию «компартов» организма, когда разные органы и ткани нуждаются в различной напряжённости метаболических реакций.

Нами также получены данные о вариативности периферической конверсии йодтиронинов в биопа-

тах *Ligamentum flavum* [3]. Эта персонафицированная для каждого пациента информация даёт представление о локальном уровне активности метаболизма в субстратах, непосредственно входящих в очаг патологии. Причины различия тканевого метаболизма йодтиронинов и основы его регуляции могут занимать значимое место в патогенезе стенозирующих процессов; замедление обменных процессов в тканях независимо от причин может способствовать дальнейшему усугублению дегенерации.

Для поиска причин вариативности перспективно использовать обнаружение взаимосвязей и соотношений ключевых факторов периферической конверсии ЙТ с другими важными метаболическими параметрами организма. Это может помочь выяснению дополнительных звеньев патогенеза стенозирующих процессов позвоночного канала. Особенный интерес представляет поиск генов, которые могут работать координированно с дейодиназами и действовать совместно в патогенетических процессах. В совокупности с локальной экспрессией ключевых факторов периферической конверсии также актуально оценить и состав крови: показатели функционального состояния щитовидной железы, биохимические, гематологические анализы и показатели системы гемостаза. Эта информация может дать полезные данные о системе сетевых взаимодействий, возможной сопряжённости, взаимосвязи и взаимозависимости протекающих процессов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Произвести поиск взаимосвязей локальных ключевых факторов периферической конверсии йодтиронинов (*Dio1*, *Dio2*, *Dio3*) *Ligamentum flavum* с показателями биохимического, гематологического и гормонального профилей крови пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне позвоночника.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследуемую группу вошли 33 пациента (15 мужчин; 18 женщин, из них 10 – репродуктивного периода, 8 – в менопаузе) со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне. Средний возраст пациентов – $45,73 \pm 1,95$ года (медиана – 47 лет). Абсолютный стеноз позвоночного канала и дурального мешка выявлен у 11 (33,3 %) человек, относительный стеноз – у 22 (66,7 %). Характеристика локализации стенозирующего процесса: одноуровневые стенозы выявлены у 19 пациентов, в т. ч. на уровне L_{II}/L_{III} – у 1, L_{III}/L_{IV} – у 1, L_{IV}/L_V – у 13, L_V/S_1 – у 4; двухуровневые стенозы выявлены у 14 пациентов, в т. ч. на уровне $L_{II}/L_{III}/L_{IV}$ – у 1, $L_{III}/L_{IV}/L_V$ – у 7, $L_{IV}/L_V/S_1$ – у 6. Сочетание стенозирующего процесса позвоночного канала и дурального мешка с грыжами межпозвоночных дисков выявлено у 2 пациентов; с послеоперационными руб-

цово-спаечными эпидуритами – у 7, с костно-хрящевыми узлами – у 21. Нестабильность в позвоночно-двигательных сегментах определена у 29 (87,9 %) пациентов. При клинико-неврологическом обследовании синдром каудально-перемежающейся хромоты выявлен у 12 (36,3 %) больных, односторонний синдром люмбоишалгии отмечен у 19 (57,6 %) заболевших и двусторонний – у 12 (36,4 %). Среди обследованных было 5 жителей г. Иркутска и 26 жителей Иркутской области. Из 33 наблюдаемых больных 7 человек ранее оперированы с последующим формированием у них послеоперационного рубцово-спаечного эпидурита [4].

Больные включались в исследование методом сплошной выборки. Из собранных во время оперативного лечения биоптатов *Ligamentum flavum* экстрагировали РНК, затем проводили обратную транскрипцию и проводили амплификацию (реагенты Promega, США; термоциклер CFX96, Biorad, США). Подробное описание процедуры и последовательности праймеров опубликовано ранее [1, 3, 4].

Значения экспрессии генов были взяты для расчетов в виде обратной величины частного порогового цикла исследуемого гена ($C(t)$) и порогового цикла наиболее стабильного гена домашнего хозяйства ($C(t)_{гдх}$), используемого для стандартизации анализа

$$\frac{1}{C(t)_{гдх}} \cdot \frac{1}{C(t)_{гена}}$$

Обратная величина необходима для упрощения восприятия и предотвращения ошибок, поскольку в противном случае выявленная положительная корреляция означала бы разнонаправленное изменение связанных показателей, а отрицательная корреляция – однонаправленное изменение. Это вызвано тем, что сама экспрессия тем активнее, чем раньше возрастает сигнал флуоресценции и, соответственно, меньше $C(t)$. С помощью использования обратных величин это неудобство устранено.

При поступлении пациентов в стационар у них забирала кровь из локтевой вены в соответствии с общими правилами. Биохимические показатели (глюкоза, общий и прямой билирубин, общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой (HDL, high-density lipoprotein) и низкой (LDL, low-density lipoprotein) плотности, триглицериды, липопротеин (а)) определяли с помощью коммерческих тест-систем Biosystems (Испания) на биохимическом автоматическом анализаторе Sapphire 400 (Япония). Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле:

$$КА = \frac{(\text{Общий холестерин}) - (\text{HDL-холестерин})}{\text{HDL-холестерин}}$$

Общий гематологический анализ крови по 18 стандартным показателям произведён на автоматическом гематологическом анализаторе MEK6410K (Япония).

Содержание гормонов в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем производства Алькор Био (Санкт-Петербург, Россия). Перечень

параметров, взятых в анализ: пролактин (Пл), лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), дегидроэпиандростерон сульфат (ДГЭА-С), эстрадиол, тестостерон, 17-ОН-прогестерон, прогестерон, кортизол, тиреотропный гормон (ТТГ), общее содержание T_3 , T_4 и их свободных форм (св. T_3 ; св. T_4), антитела к тиреопероксидазе (атТПО)). При выполнении каждой серии анализов проводили контроль качества лабораторных исследований с использованием контрольных материалов: для биохимических исследований – 2 уровня значений аттестованных контрольных сывороток (Biosystems, Испания); для исследования показателей гемостаза – 2 уровня значений контрольной плазмы (Технология Стандарт, Россия); для иммуноферментного анализа – контрольная сыворотка с известным диапазоном целевых значений (Алькор Био, Россия).

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (протокол № 9 от 16.12.2021); все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США; лицензия № AXAR402G263414FA-V); применяли расчёт коэффициентов ранговой корреляции Спирмена, результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С помощью корреляционного анализа произведён поиск взаимосвязей и сопряжённого изменения локальных ключевых факторов конверсии йодтиронинов (*Dio1*, *Dio2*, *Dio3*) с параметрами гормонального, гематологического и биохимического профилей крови пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне позвоночника. Наборы анализов для оценки выбранных профилей приведены в таблице 1. Единицы измерения в данном случае не приводятся, так как для корреляционного анализа это не имеет значения. В третьем столбце отмечено наличие или отсутствие найденных взаимосвязей хотя бы с одним из факторов периферической конверсии ЙТ.

Таким образом, с помощью корреляционного анализа выявлены зависимости между выбранным набором анализов и определено, насколько они сильны. Обнаружены взаимосвязи ключевых факторов периферической конверсии ЙТ с экспрессией *GDF5*, *MMP1*, *MMP3* и *TIMP1* в *Ligamentum flavum* ($p < 0,05$). Из гормонального профиля сыворотки крови наиболее значимыми показателями оказались ТТГ, св. T_3 и атТПО. В биохимическом профиле совместно с экспрессией дейодиназ изменялись прямой билирубин, общий холестерин, HDL- и LDL-холестерин, а также триглицериды. Коррелятивные связи с экспрессией дейодиназ были выявлены для следующих гематологических анализов цельной периферической крови: гемоглобин, средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration), количество гранулоцитов, лимфоцитов,

ТАБЛИЦА 1

НАБОРЫ АНАЛИТОВ ДЛЯ ПОИСКА ВЗАИМОСВЯЗЕЙ С ЛОКАЛЬНЫМИ КЛЮЧЕВЫМИ ФАКТОРАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КОНВЕРСИИ ЙОДТИРОНИНОВ (*Dio1, Dio2, Dio3*) В *LIGAMENTUM FLAVUM* ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОЗИРУЮЩИМИ ПРОЦЕССАМИ ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА И ДУРАЛЬНОГО МЕШКА НА ПОЯСНИЧНОМ УРОВНЕ ПОЗВОНОЧНИКА

TABLE 1

SETS OF ANALYTES TO SEARCH FOR RELATIONSHIPS WITH LOCAL KEY FACTORS OF PERIPHERAL CONVERSION OF IODOTHYRONINES (*Dio1, Dio2, Dio3*) IN *LIGAMENTUM FLAVUM* OF PATIENTS WITH STENOSING PROCESSES OF THE SPINAL CANAL AND DURAL SAC IN THE LUMBAR SPINE

Сокращение*	Аналит	Корреляция с <i>Dio1</i> и/или <i>Dio2</i> и/или <i>Dio3</i> , $p < 0,05$
Молекулярные показатели (материал для исследования – <i>Ligamentum flavum</i>)		
AANAT	Ген, кодирующий аралкиламино N-ацетилтрансферазу	–
CALCR	Ген, кодирующий рецептор к кальцитонину	–
ESR1	Ген, кодирующий рецептор к эстрадиолу 1-го типа	–
ESR2	Ген, кодирующий рецептор к эстрадиолу 2-го типа	–
FGFR1	Ген, кодирующий рецептор 1-го типа фактора роста фибробластов	–
FGFR3	Ген, кодирующий рецептор 3-го типа фактора роста фибробластов	–
GDF5	Ген, кодирующий фактор роста/дифференцировки 5	+
NAA20	N(alpha)-ацетилтрансфераза 20. NatB-каталитическая субъединица	–
NAT1	Ген, кодирующий N-ацетилтрансферазу 1	–
NAT2	Ген, кодирующий N-ацетилтрансферазу 2	–
PDGFA	Ген, кодирующий тромбоцитарный фактор роста (альфа-полипептид)	–
PDGFB	Ген, кодирующий тромбоцитарный фактор роста (бета-полипептид)	–
PTH1R	Ген, кодирующий рецептор 1 к паратиреоидному гормону	–
PTH2R	Ген, кодирующий рецептор 2 к паратиреоидному гормону	–
MMP1	Ген, кодирующий матриксную металлопептидазу 1 (интерстициальная коллагеназа)	+
MMP2	Ген, кодирующий матриксную металлопептидазу 2 (желатиназа А, коллагеназа IV типа)	–
MMP3	Ген, кодирующий матриксную металлопептидазу 3 (стромелизин 1, прожелатиназа)	+
MMP8	Ген, кодирующий матриксную металлопептидазу 8 (коллагеназа нейтрофилов)	–
MMP9	Ген, кодирующий матриксную металлопептидазу 9 (желатиназа В, коллагеназа IV типа)	–
TIMP1	Ген, кодирующий тканевой ингибитор металлопептидаз 1	+
TIMP2	Ген, кодирующий тканевой ингибитор металлопептидаз 2	–
Гормональный профиль (материал для исследования – сыворотка крови)		
Пл	Пролактин	–
ЛГ	Лютеинизирующий гормон	–
ФСГ	Фолликулостимулирующий гормон	–
ДГЭА-С	Дегидроэпиандростерон сульфат	–
Эстр.	Эстроген	–
Тс	Тестостерон	–
17-ОН-Пг	17-ОН-Прогестерон	–
Пг	Прогестерон	–
Корт.	Кортизол	–
ТТГ	Тиреотропный гормон	+

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

TABLE 1 (continued)

Сокращение*	Аналит	Корреляция с Dio1 и/или Dio2 и/или Dio3, $p < 0,05$
Св. T ₃	Свободный трийодтиронин	+
T ₃	Общее содержание трийодтиронина (связанный с белками + свободная фракция)	-
Св. T ₄	Свободный тироксин	-
T ₄	Общее содержание тироксина (связанный с белками + свободная фракция)	-
атТПО	Антитела к тиреопероксидазе	+
Биохимический профиль (материал для исследования – сыворотка крови)		
Гл-за	Глюкоза	-
О. бил-н	Общий билирубин	-
Пр. бил-н	Прямой билирубин	+
Х-н	Общий холестерин	+
HDL-х-н	HDL-холестерин (холестерин липопротеинов высокой плотности)	+
LDL-х-н	LDL-холестерин (холестерин липопротеинов низкой плотности)	+
ТГ	Триглицериды	+
Lp(a)	Липопротеин (a)	-
Гематологические показатели (материал для исследования – цельная кровь с антикоагулянтом)		
WBC	Лейкоциты (white blood cells), общее содержание	-
RBC	Эритроциты (red blood cells)	-
HGB	Гемоглобин	+
HCT	Гематокрит	-
MCV	Величина среднего объёма красных эритроцитов (mean corpuscular volume)	-
MCH	Реднее содержание гемоглобина в эритроците (mean concentration hemoglobin)	-
MCHC	Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin concentration)	+
PLT	Количество тромбоцитов	-
Lym	Количество лимфоцитов (автоматический подсчёт)	+
Мо	Количество моноцитов (автоматический подсчёт)	
Gr	Количество гранулоцитов (автоматический подсчёт)	+
RDW	Распределение эритроцитов по величине (red cell distribution width)	+
PCT	Тромбокрит (platelet crit)	+
MPV	Средний объём тромбоцитов (mean platelets volume)	-
PDW	Индекс распределения форм тромбоцитов относительно объёма крови (platelet distribution width)	-
ПЯНФ	Палочкоядерные нейтрофилы (подсчёт в мазке крови)	+
СЯНФ	Сегментоядерные нейтрофилы (подсчёт в мазке крови)	-
Eos	Эозинофилы (подсчёт в мазке крови)	+
Bas	Базофилы (подсчёт в мазке крови)	-
Mon	Моноциты (подсчёт в мазке крови)	+

Примечание. Жирным шрифтом в колонке сокращений выделены показатели, для которых выявлены корреляционные связи с экспрессией генов дейодиназ с достаточным уровнем статистической значимости ($p < 0,05$).

эозинофилов и моноцитов, палочкоядерных нейтрофилов, а также распределение эритроцитов по величине (RDW, red cell distribution width) и тромбоцит. Коэффициенты корреляции между экспрессией генов дейодиназ и выбранными параметрами основных жизнеобеспечивающих систем организма приведены в таблице 2.

Между активностью генов *Dio1*, *Dio2* и *Dio3* не было выявлено корреляций, что может свидетельствовать в пользу их независимой друг от друга экспрессии в тка-

нях *Ligamentum flavum* пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне позвоночника.

При анализе таблиц 1 и 2 видно, что из выбранного набора генов-кандидатов довольно малое количество связано с периферической конверсией ЙТ: это гены *GDF5*, *MMP1*, *MMP3* и *TIMP1*.

По данным Национального центра биотехнологической информации США (National Center for Biotechnology

ТАБЛИЦА 2
КОЭФФИЦИЕНТЫ КОРРЕЛЯЦИИ (r) МЕЖДУ ЭКСПРЕССИЕЙ ГЕНОВ ДЕЙОДИНАЗ И ДРУГИМИ ИЗУЧАЕМЫМИ ПАРАМЕТРАМИ (ПРИВОДЯТСЯ ДАННЫЕ ТОЛЬКО ТЕХ АНАЛИТОВ, ДЛЯ КОТОРЫХ ДОСТИГНУТ УРОВЕНЬ $p < 0,05$)

TABLE 2
CORRELATION COEFFICIENTS (r) BETWEEN DEIODINASE GENE EXPRESSION AND OTHER STUDIED PARAMETERS (DATA ARE PRESENTED ONLY FOR ANALYSES WITH $p < 0.05$)

Группировка анализов	Показатели	Dio1	Dio2	Dio3
Экспрессия генов в <i>Ligamentum flavum</i>	<i>GDF5</i>	0,183	0,413	-0,012
	<i>MMP1</i>	-0,138	-0,360	-0,189
	<i>MMP3</i>	-0,399	0,064	0,144
	<i>TIMP1</i>	0,053	0,394	0,168
Показатели функциональной активности щитовидной железы в сыворотке крови	ТТГ	0,177	-0,210	0,386
	св. Т3	-0,085	-0,371	-0,201
	атТПО	0,184	0,196	0,411
Биохимические показатели сыворотки крови	Прямой билирубин	0,118	0,489	0,146
	Общий холестерин	0,054	0,215	0,686
	Триглицериды	0,195	-0,140	0,555
	HDL-холестерин	0,139	0,542	-0,030
	LDL-холестерин	0,245	0,240	0,519
	Коэффициент атерогенности $KA = \frac{(\text{Общий холестерин}) - (\text{HDL-холестерин})}{\text{HDL-холестерин}}$	0,021	-0,222	0,584
Гематологические показатели периферической цельной крови	Гемоглобин	-0,375	0,316	-0,340
	Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	0,235	-0,420	0,291
	Количество лимфоцитов (автоматический подсчёт)	0,137	-0,396	0,190
	Количество гранулоцитов (автоматический подсчёт)	-0,352	-0,302	-0,404
	Распределение эритроцитов по величине	-0,029	-0,387	0,247
	Тромбоцит	-0,266	-0,431	0,143
	Палочкоядерные нейтрофилы (подсчёт на мазке крови)	-0,399	0,178	0,142
	Эозинофилы (подсчёт на мазке крови)	-0,378	-0,264	-0,380
	Тромбоциты (автоматический подсчёт)	-0,363	-0,383	-0,080
	Моноциты (подсчёт на мазке крови)	0,444	-0,180	-0,020
Всего выявлено корреляционных связей		7	11	8

Примечание. Полу жирным шрифтом выделены коэффициенты корреляции, достигающие уровня статистической значимости (критическое значение $r = 0,35, p < 0,05$)

Information) [5], ген *GDF5* кодирует фактор роста и дифференцировки 5, который относится к семейству костных морфогенетических белков (BMP, bone morphogenetic proteins) и к лигандам суперсемейства TGF- β (transforming growth factor beta), которые активируют различные транскрипционные факторы для регуляции экспрессии генов. Этот белок регулирует развитие и дифференцировку многочисленных типов тканей и клеток (хрящи, суставы, бурый жир и др.), а также рост нейрональных аксонов и дендритов. О факторе роста/дифференцировки *GDF5* известно, что он активно экспрессируется в окостеневших участках связок у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночно-двигательного сегмента [6]. Остеогенные эффекты *GDF5* выражены в повышении локальной активности щелочной фосфатазы и активации экспрессии остеокальцина, причём доказаны время- и дозозависимость, а также индуцирование минерализации. Полученные данные важны в формировании нового взгляда на патогенез оссификации жёлтой связки, в которую, по-видимому, вовлечена также и экспрессия гена *Dio2*.

Активность гена *MMP1* изменялась разнонаправленно с экспрессией *Dio2*. Ранее было показано, что в *Ligamentum flavum* наиболее активен ген *MMP1*: у всех пациентов выявлялась его активная экспрессия, а случаев «молчания» этого гена не было выявлено [6, 7]. Увеличенную активность *MMP1* некоторые авторы предлагают даже использовать в качестве показателя дегенерации межпозвоночных дисков [8].

MMP1 кодирует секретируемый фермент, который расщепляет интерстициальные коллагены типов I, II, и III. *MMP3* кодирует фермент, расщепляющий фибронектин, ламинин, коллагены III, IV, IX и X типов и протеогликаны хряща, участвует в заживлении ран, а также в прогрессировании атеросклероза и инициации опухолей [5].

TIMP1 кодирует естественные ингибиторы MMPs, участвующие в деградации внеклеточного матрикса. В дополнение к своей ингибирующей роли в отношении большинства известных *MMP* способен стимулировать пролиферацию в широком диапазоне типов клеток, а также имеет антиапоптозную функцию. Транскрипция этого гена индуцируется в ответ на многие цитокины и гормоны [5].

В организме существует биологический механизм ограничения протеолиза тканей, вызванного активными MMPs, в виде секреции клетками стромы тканевых ингибиторов металлопротеаз (TIMP), которые могут блокировать разрушение внеклеточного матрикса. TIMP – это белки, которые могут формировать комплексы со многими матриксными металлопротеазами [9]. Считают, что концентрация TIMP обычно зависит от концентрации MMP в тканях и внеклеточной жидкости, ограничивая таким образом протеолитическую активность в фокальном околочлеточном пространстве. TIMP действуют как ключевые ингибиторы MMPs в тканях, связывая активный центр фермента с формированием стабильного, неактивного комплекса фермент – ингибитор [10]. TIMP-1 также является модулятором роста эндотелиальных клеток капилляров [11].

С экспрессией выбранных генов-кандидатов сильнее других была связана активность *Dio2*, она однонаправленно изменялась с *GDF5* и *TIMP1* и асинхронно – с *MMP1*. *Dio1* экспрессировался независимо и изменялся разнонаправленно только с *MMP3* (рис. 1). У большинства пациентов *MMP1* был достаточно активен [7], и это было связано с уменьшением активности *Dio2*.

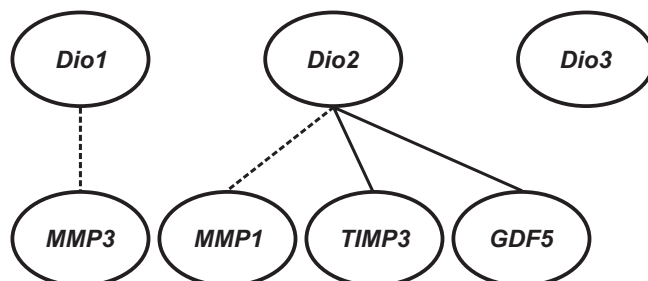


РИС. 1. Структура корреляционных связей между экспрессией генов дейодиназ и активностью других генов-кандидатов в *Ligamentum flavum*. Сплошной линией обозначены положительные корреляционные связи (однонаправленное синхронное изменение показателей), пунктиром – отрицательные связи (разнонаправленное изменение показателей) ($p < 0,05$)

FIG. 1. Structure of correlations between the expression of deiodinase genes and the activity of other candidate genes in *Ligamentum flavum*. A solid line indicates positive correlations (unidirectional synchronous change of indicators); a dotted line indicates negative relationships (multidirectional change of indicators) ($p < 0.05$)

Полученные данные могут свидетельствовать о вовлечении дейодиназ в процессы оссификации и воспаления, важны в формировании нового взгляда на патогенез оссификации жёлтой связки, в которую, по-видимому, вовлечена также и экспрессия гена *Dio2*.

При оценке данных гормонального профиля в совокупности с факторами периферической конверсии ЙТ выявлены три наиболее информативных показателя: ТТГ, св. T_3 и атТПО (рис. 2). С экспрессией гена *Dio2* разнонаправленно изменялась концентрация в сыворотке крови св. T_3 . Чем выше была концентрация тиреоидного св. T_3 , поставляемого с током крови, тем ниже опускалась локальная экспрессия *Dio2*, так как не требовалась дополнительная локальная продукция этого гормона; и наоборот, *Dio2*, похоже, больше работал на синтез T_3 из тироксина в том случае, если уровень св. T_3 , продуцируемого щитовидной железой, падал. Экспрессия гена *Dio3* изменялась однонаправленно с концентрацией ТТГ и атТПО, т. е. чем выше концентрация ТТГ в сыворотке крови, тем активнее экспрессия *Dio3* в ткани *Ligamentum flavum*; при повышении ТТГ он способствует усилению продукции и выбросу в кровь ЙТ и, несмотря на то, что по контуру обратной отрицательной связи секретируемые ЙТ тормозят выработку ТТГ гипофизом, всё же в ткани попадает больше ЙТ, которые затем деградируют с участием *Dio3*.

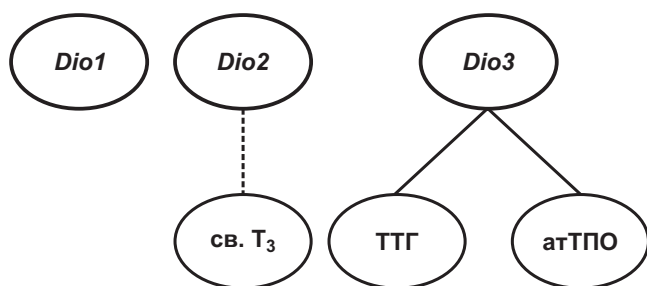


РИС. 2.

Структура корреляционных связей между экспрессией генов дейодиназ и функциональными показателями активности щитовидной железы в сыворотке крови пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне позвоночника. Сплошной линией обозначены положительные корреляционные связи (однонаправленное синхронное изменение показателей), пунктиром – отрицательные связи (разнонаправленное изменение показателей) ($p < 0,05$)

FIG. 2.

The structure of correlations between the expression of deiodinase genes and functional indicators of thyroid activity in the blood serum of patients with stenosing processes of the spinal canal and dural sac in the lumbar spine. A solid line indicates positive correlations (unidirectional synchronous change of indicators), a dotted line indicates negative relationships (multidirectional change of indicators) ($p < 0.05$)

Антитела к тиреопероксидазе затрудняют работу тиреопероксидазы, относящейся к оксидоредуктазам, которая необходима на первых этапах биосинтеза ЙТ в щитовидной железе [12]. Именно тиреопероксидаза окисляет ионы йода, необходимые вместе с тирозином для производства T_3 и T_4 . В настоящем исследовании повышение концентрации аТТПО в сыворотке крови было связано с увеличением активности *Dio3*. ТТГ усиливает экспрессию генов, а также увеличивает экспрессию ТПО. Не обнаружено связей дейодиназ с концентрацией общего T_4 и T_3 , а также со свободной формой T_4 – видимо, по причи-

не их недостаточной активности. Таким образом, функциональное состояние щитовидной железы пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка поясничного отдела позвоночника влияет на локальный тиреоидный статус очага патологии.

Помимо всем известного «традиционного» действия ЙТ, опосредованного ядерными рецепторами, в последнее время стали обращать внимание также и на негеномный механизм действия с участием плазматической мембраны, цитоплазмы и органелл клеток [13]. Описаны некоторые продукты периферического метаболизма ЙТ (так называемые «неклассические тиреоидные гормоны»), которые ранее считались неактивными продуктами катаболизма ЙТ. В литературе опубликованы исследования, которые показали, что они оказывают существенные биологические эффекты, модулируя активность мембранных рецепторов, компонентов дыхательной цепи митохондрий и др. Сообщают, что минорные метаболиты ЙТ обладают антилипидемическими эффектами, играют роль в процессах старения и могут оказывать краткосрочное воздействие на внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} , взаимодействуя с митохондриальными комплексами [13]. Таким образом, «неклассические» ЙТ, которые также производятся с участием дейодиназ, также могут оказывать важные биологические эффекты вопреки ранее существовавшим представлениям о них.

Биохимические показатели изменялись независимо от экспрессии *Dio1* (не выявлено никаких корреляционных связей для этого изофермента). Экспрессия *Dio2* была однонаправленно сопряжена с концентрацией прямого билирубина и HDL-холестерина в сыворотке крови обследуемой когорты пациентов. Экспрессия гена *Dio3* однонаправленно изменялась совместно с общим холестерином, триглицеридами, LDL-холестерином и расчётным коэффициентом атерогенности (рис. 3). Следует отметить, что из всех выявленных взаимосвязей 80 % относятся к связям с показателями липидного обмена. Для периферической крови давно известна тесная взаимосвязь показателей функциональной активности щитовидной железы с обменом липидов: очевидно, что это касается и тканевого метаболизма.

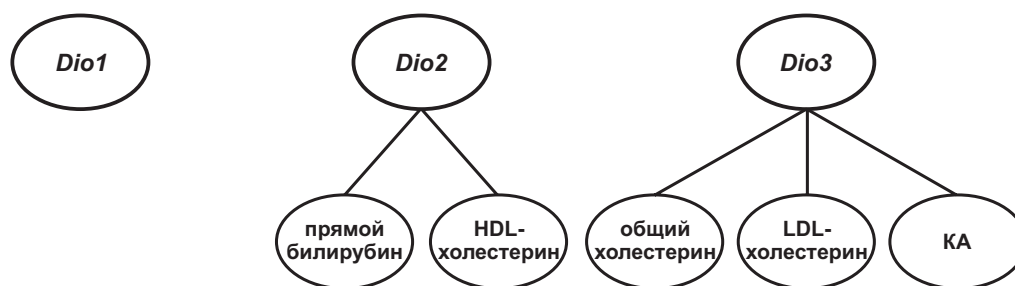
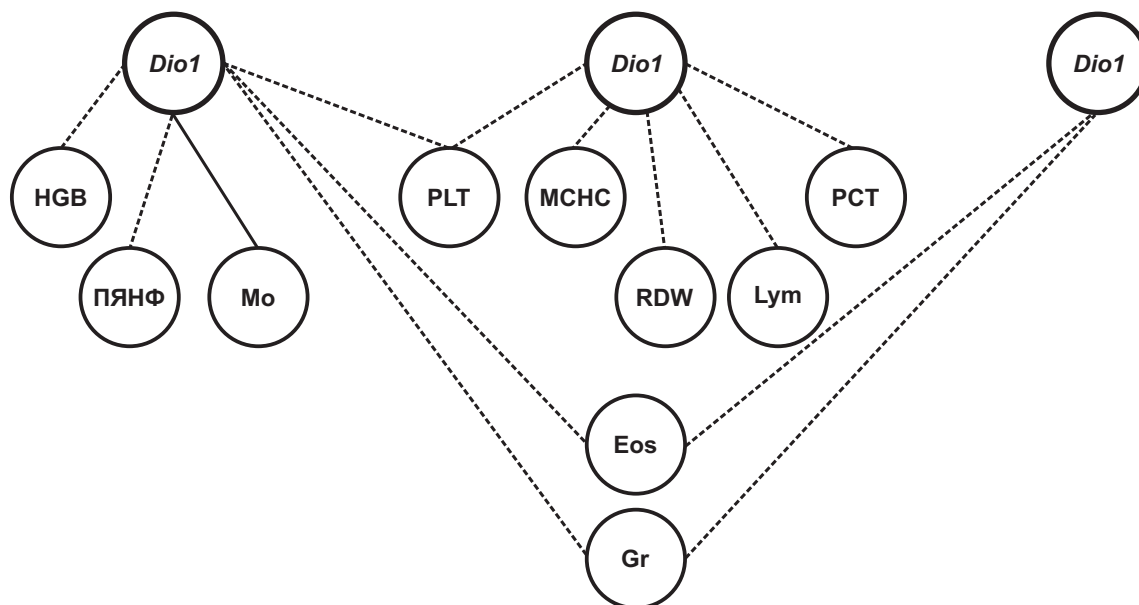


РИС. 3.

Структура корреляционных связей между экспрессией генов дейодиназ и биохимическими показателями в сыворотке крови пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне позвоночника. Сплошной линией обозначены положительные корреляционные связи (однонаправленное синхронное изменение показателей) ($p < 0,05$)

FIG. 3.

The structure of correlations between the expression of deiodinase genes and biochemical parameters in the blood serum of patients with stenosing processes of the spinal canal and dural sac in the lumbar spine. A solid line indicates positive correlations (unidirectional synchronous change of indicators) ($p < 0.05$)

**РИС. 4.**

Структура корреляционных связей между экспрессией генов дейодиназ и гематологическими показателями цельной периферической крови пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне позвоночника. Сплошной линией обозначены положительные корреляционные связи (однаправленное синхронное изменение показателей), пунктиром – отрицательные связи (разнонаправленное изменение показателей) ($p < 0,05$)

Структура корреляционных связей между экспрессией генов дейодиназ и гематологическими показателями цельной периферической крови пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне позвоночника представлена на рисунке 4. Гематологические показатели больше коррелировали с активностью *Dio1* и *Dio2*, гораздо меньше – с *Dio3* (всего 2 выявленные корреляционные связи против 4 и 5 соответственно). *Dio1* изменялся в одну сторону с моноцитами в периферической крови и разнонаправленно – с концентрацией гемоглобина, количеством гранулоцитов, эозинофилов, тромбоцитов и палочкоядерных нейтрофилов. *Dio2* разнонаправленно изменялся со средней концентрацией гемоглобина в эритроците (MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration), количеством лимфоцитов, RDW и тромбоцитом. Экспрессия гена *Dio3* варьировала разнонаправленно с количеством гранулоцитов и эозинофилов. Очевидна взаимосвязь активности локальной экспрессии дейодиназ с клеточным составом крови. Можно предположить, что клеточный состав периферической крови тоже может влиять на активность периферической конверсии йодтиронинов: неспецифические параметры крови, связанные с развитием воспаления (палочкоядерные нейтрофилы, гранулоциты, лимфоциты) при возрастании были ассоциированы с уменьшением экспрессии дейодиназ (рис. 4).

Ограничения исследования

Слабым местом работы является некоторая неоднородность исследуемой группы пациентов по локализа-

FIG. 4.

The structure of correlations between the expression of deiodinase genes and hematological parameters of whole peripheral blood of patients with stenosing processes of the spinal canal and dural sac in the lumbar spine. A solid line indicates positive correlations (unidirectional synchronous change of indicators), a dotted line indicates negative relationships (multidirectional change of indicators) ($p < 0.05$)

ции и степени выраженности процесса. При предварительной оценке не было выявлено статистически значимой разницы показателей между мужчинами и женщинами, а также среди пациентов в зависимости от локализации и степенью выраженности патологического процесса, что вполне могло бы измениться при многократном увеличении выборки пациентов.

В данной работе мы не оценивали взаимосвязи между степенью выраженности дегенеративно-дистрофического процесса в позвоночном канале и изучаемых лабораторных анализов. Это может стать целью дальнейших исследований при задействовании большего количества ресурсов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Произведён поиск взаимосвязей локальных ключевых факторов конверсии йодтиронинов (*Dio1*, *Dio2*, *Dio3*) с гормональным, гематологическим и биохимическим профилем крови пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне позвоночника. Выявлены взаимосвязи между локальными (экспрессия генов в *Ligamentum flavum*) и системными (параметры крови) показателями, коррелирующими с ключевыми факторами периферической конверсии йодтиронинов. Определены наиболее информативные системные показатели крови, связанные с локальной экспрессией генов дейодиназ.

Экспрессия генов дейодиназ вовлечена в патогенез стенозирующих процессов позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне позвоночника. Особое место занимает ген *Dio2*, экспрессия которого коррелирует с MMP1.

Известно, что показатели крови, отражающие функциональную активность щитовидной железы, наиболее тесно связаны с параметрами липидного обмена: очевидно, что это распространяется и на процессы периферической конверсии ИТ в очаге патологии.

Показано, что клеточный состав крови может действовать на активность периферической конверсии йодтиронинов, в частности возрастание неспецифических параметров крови, связанных с развитием воспаления (палочкоядерные нейтрофилы, гранулоциты, лимфоциты) связано с угнетением экспрессии дейодиназ.

Функциональное состояние щитовидной железы пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка поясничного отдела позвоночника влияет на локальный тиреоидный статус очага патологии.

Таким образом, с помощью корреляционного анализа выявлены корреляционные связи между выбранным набором анализов. Обнаружены взаимосвязи ключевых факторов периферической конверсии ИТ с экспрессией *GDF5*, *MMP1*, *MMP3* и *TIMP1* в *Ligamentum flavum* ($p < 0,05$). Из гормонального профиля сыворотки крови наиболее значимыми показателями оказались ТТГ, св. Т3 и атТПО. В биохимическом профиле совместно с экспрессией дейодиназ изменялись прямой билирубин, общий холестерин, HDL- и LDL-холестерин, а также триглицериды. Коррелятивные связи с экспрессией дейодиназ были выявлены для следующих гематологических анализов цельной периферической крови: гемоглобин, МСНС, количество гранулоцитов, лимфоцитов, эозинофилов и моноцитов, палочкоядерных нейтрофилов, а также RDW и тромбоцит.

Полученные данные свидетельствуют о вовлечении факторов периферической конверсии в патогенетический процесс и могут дать ценную информацию для формирования нового взгляда на патогенез дегенеративно-дистрофических процессов в *Ligamentum flavum* пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка поясничного отдела позвоночника.

Финансирование

Работа выполнена в рамках бюджетной темы ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» «Совершенствование методов диагностики, профилактики и лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника и таза на основе управления патофизиологическими механизмами в формировании патологии».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Родионова Л.В., Самойлова Л.Г., Невежина А.В., Шурыгина И.А. Экспрессия генов дейодиназ в интраоперационных образцах *Ligamentum flavum* пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном отделе позвоночника. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(6): 20-25. doi: 10.29413/ABS.2019-4.6.3
2. Мохорт Е.Г. Роль селена в патогенезе йодной недостаточности. *Белорусский медицинский журнал*. 2003; 3: 88-94.
3. Родионова Л.В., Самойлова Л.Г., Богородская С.Л., Горохова В.Г., Сороковиков В.А. Исследование интраоперационных биоптатов *Ligamentum flavum* пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала методом полимеразной цепной реакции. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 144-150. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.16
4. Родионова Л.В., Самойлова Л.Г., Шурыгина И.А., Скляренко О.В., Животенко А.П., Кошкарева З.В., и др. Особенности реакций ацетилирования у больных со стенозирующим процессом позвоночного канала и дурального мешка поясничного отдела позвоночника в зависимости от выраженности оксификации *Ligamentum flavum*. *Патогенез*. 2020; 18(3): 45-52. doi: 10.25557/2310-0435.2020.03.45-52
5. National Center for Biotechnological Information. URL: <https://ncbi.nlm.nih.gov> [date of access: 09.10.2022].
6. Zhong ZM, Chen JT, Zhang Y, Zha DS, Lin ZS, Zhao CY, et al. Growth/differentiation factor-5 induces osteogenic differentiation of human *Ligamentum flavum* cells through activation of *ERK1/2* and p38 MAPK. *Cell Physiol Biochem*. 2010; 26(2): 179-186. doi: 10.1159/000320526
7. Родионова Л.В., Самойлова Л.Г., Сороковиков В.А. Активность генов матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в *Ligamentum flavum* пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 58-72. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.7
8. Hsu HT, Yue CT, Teng MS, Tzeng IS, Li TC, Tai PA, et al. Immunohistochemical score of matrix metalloproteinase-1 may indicate the severity of symptomatic cervical and lumbar disc degeneration. *Spine J*. 2020; 20(1): 124-137. doi: 10.1016/j.spinee.2019.08.004
9. Cao J, Zucker S. *Biology and chemistry of matrix metalloproteinases (MMPs)*. URL: <http://www.abcam.com/index.html?pageco nfig=resource&rid=11034> [date of access: 26.12.2011].
10. Xue M, March L, Sambrook PN, Jackson ChJ. Differential regulation of matrix metalloproteinase 2 and matrix metalloproteinase 9 by activated protein C relevance to inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism*. 2007; 56(9): 2864-2874. doi: 10.1002/art.22844
11. Fernandez CA, Butterfield C, Jackson G, Moses MA. Functional uncoupling of the enzymatic and angiogenic inhibitory activities of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2). *J Biol Chemistry*. 2003; 278(42): 40989-40995. doi: 10.1074/jbc.M306176200
12. Ruf J, Carayon P. Structural and functional aspects of thyroid peroxidase. *Arch Biochem Biophys*. 2006; 445(2): 269-277. doi: 10.1016/j.abb.2005.06.023
13. Буркутбаева М.М., Буркутбаева Л.М., Лебедева Е.Н. Механизмы действия неклассических гормонов щитовидной железы. *Международный студенческий научный вестник*. 2015; 2-3; URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=12262> [дата доступа: 06.10.2022].

REFERENCES

- Rodionova LV, SamoiloVA LG, Nevezhina AV, Shurygina IA. Expression of deiodinase genes in intraoperative samples of *Ligamentum flavum* in patients with stenotic processes of the spinal canal and dural sac on the lumbar spine. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(6): 20-25. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2019-4.6.3
- Mokhort EG. The role of selenium in the pathogenesis of iodine deficiency. *Medical Journal*. 2003; 3: 88-94. (In Russ.).
- Rodionova LV, SamoiloVA LG, Bogorodskaya SL, Gorokhova VG, Sorokovikov VA. Molecular genetic studies of intraoperative *Ligamentum flavum* bioplates of patients with spinal canal stenosis. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 144-150. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.16
- Rodionova LV, SamoiloVA LG, Shurygina IA, Sklyarenko OV, Zhivotenko AP, Koshkareva ZV, et al. Characteristics of acetylation reactions in patients with stenosing process of the lumbar spinal canal and dural sac depending on severity of *Ligamentum flavum* ossification. *Pathogenesis*. 2020; 18(3): 45-52. (In Russ.). doi: 10.25557/2310-0435.2020.03.45-52
- National Center for Biotechnological Information. URL: <https://https.ncbi.nlm.nih.gov> [date of access: 09.10.2022].
- Zhong ZM, Chen JT, Zhang Y, Zha DS, Lin ZS, Zhao CY, et al. Growth/differentiation factor-5 induces osteogenic differentiation of human *Ligamentum flavum* cells through activation of *ERK1/2* and p38 MAPK. *Cell Physiol Biochem*. 2010; 26(2): 179-186. doi: 10.1159/000320526
- Rodionova LV, SamoiloVA LG, Sorokovikov VA. Activity of genes of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the *Ligamentum flavum* of patients with stenosing processes in spinal canal and dural sac. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 58-72. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.7
- Hsu HT, Yue CT, Teng MS, Tzeng IS, Li TC, Tai PA, et al. Immunohistochemical score of matrix metalloproteinase-1 may indicate the severity of symptomatic cervical and lumbar disc degeneration. *Spine J*. 2020; 20(1): 124-137. doi: 10.1016/j.spinee.2019.08.004
- Cao J, Zucker S. *Biology and chemistry of matrix metalloproteinases (MMPs)*. URL: http://www.abcam.com/index.html?pageco_nfig=resource&rid=11034 [date of access: 26.12.2011].
- Xue M, March L, Sambrook PN, Jackson ChJ. Differential regulation of matrix metalloproteinase 2 and matrix metalloproteinase 9 by activated protein C relevance to inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism*. 2007; 56(9): 2864-2874. doi: 10.1002/art.22844
- Fernandez CA, Butterfield C, Jackson G, Moses MA. Functional uncoupling of the enzymatic and angiogenic inhibitory activities of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2). *J Biol Chemistry*. 2003; 278(42): 40989-40995. doi: 10.1074/jbc.M306176200
- Ruf J, Carayon P. Structural and functional aspects of thyroid peroxidase. *Arch Biochem Biophys*. 2006; 445(2): 269-277. doi: 10.1016/j.abb.2005.06.023
- Burkutbaeva MM, Burkutbaeva LM, Lebedeva EN. Mechanisms of action of non-classical thyroid hormones. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik*. 2015; 2-3; URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=12262> [date of access: 06.10.2022]. (In Russ.).

Сведения об авторах

Родионова Любовь Викторовна – кандидат биологических наук, заведующая лабораторией клеточной патофизиологии и биохимии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; доцент кафедры лучевой и клинической лабораторной диагностики, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: greidmacho@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5080-9225>

Животенко Александр Петрович – научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: sivotenko1976@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4032-8575>

Самойлова Лилия Григорьевна – младший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: popovalg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4482-6130>

Бархатов Дмитрий Александрович – младший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: dimabiolog@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6333-2860>

Пушкарев Аркадий Сергеевич – младший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: hardmaster@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9159-9108>

Ларионов Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: snlar@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9189-3323>

Потапов Виталий Энгельсович – кандидат медицинских наук, заведующий нейрохирургическим отделением, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: pva454@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9167-637X>

Сороковиков Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: vasorokovikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9008-6383>

Information about the authors

Lyubov V. Rodionova – Cand. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Associate Professor at the Department of X-Ray and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: greidmacho@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5080-9225>

Aleksandr P. Zhivotenko – Research Officer at the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: sivotenko1976@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4032-8575>

Liliya G. Samoilova – Junior Research Officer at the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: popovalg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4482-6130>

Dmitry A. Barkhatov – Junior Research Officer at the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: dimabiolog@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6333-2860>

Arkady S. Pushkarev – Junior Research Officer at the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: hardmaster@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9159-9108>

Sergey N. Larionov – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: snlar@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9189-3323>

Vitaly E. Potapov – Cand. Sc. (Med.), Head of the Neurosurgical Department, Leading Research Officer at the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: pva454@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9167-637X>

Vladimir A. Sorokovikov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: vasorokovikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9008-6383>