

# Роль медиаторов воспаления, факторов роста и остеодистрофических процессов в развитии рецидивов грыж диска поясничного отдела позвоночника

В.А. Чехонацкий<sup>1</sup>, О.Н. Древаль<sup>1</sup>, А.В. Кузнецов<sup>1</sup>, А.А. Чехонацкий<sup>2</sup>, Н.Б. Захарова<sup>2</sup>, Е.А. Гришина<sup>1</sup>, А.В. Горожанин<sup>3</sup>, В.В. Волна<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского», Саратов, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина», Москва, Россия

## Аннотация

**Введение.** Повторное хирургическое вмешательство у больных с грыжами межпозвонковых дисков (ГМПД) достоверно снижает вероятность достижения хорошего результата в послеоперационном периоде. Данная проблема диктует необходимость персонализированной оценки факторов риска, вероятности развития рецидива ГМПД и выбора актуальной для пациента тактики хирургического лечения.

**Цель исследования** — оценить изменения уровня медиаторов иммунорегуляторных процессов в сыворотке крови и экстракте ткани межпозвонковых дисков у условно здоровых лиц и больных с рецидивами ГМПД поясничного отдела позвоночника.

**Материалы и методы.** Обследовано 60 больных. Группу сравнения составили 19 пациентов с травматическими повреждениями позвоночного столба на уровне поясничного отдела позвоночника. Основная группа — 41 пациент с ГМПД: 22 — с первичной грыжей диска; 11 — с однократным рецидивом ГМПД поясничного отдела позвоночника на оперированном ранее уровне с возобновившейся выраженной клинической и неврологической симптоматикой; 8 — с повторными рецидивами ГМПД. В сыворотке крови и в экстракте ткани межпозвонкового диска методом твёрдофазного иммуноферментного анализа определяли содержание провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$ ), хемокинов (интерлейкин-8, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1), факторов роста (васкулоэндотелиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1), биомаркеров остеодеструктивных процессов (остеопрогестерин, матриксная металлопротеиназа-8).

**Результаты.** Установлено, что деструктивные изменения в межпозвонковых дисках и развитие хронического воспалительного процесса сопровождаются нарастанием содержания провоспалительных цитокинов/хемокинов, факторов роста, матриксной металлопротеиназы-8 как в очаге формирования грыжи, так и на уровне всего организма.

**Заключение.** Полученные результаты подтверждают значимость локальных изменений исследованных показателей при ГМПД, детальная оценка которых поможет сформировать персонализированную тактику хирургического лечения.

**Ключевые слова:** рецидив грыжи межпозвонкового диска; провоспалительные цитокины; факторы роста; остеопрогестерин

**Этическое утверждение.** Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО (протокол № 12 от 12.11.2019).

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского». E-mail: fax-1@yandex.ru. Чехонацкий А.А.

**Для цитирования:** Чехонацкий В.А., Древаль О.Н., Кузнецов А.В., Чехонацкий А.А., Захарова Н.Б., Гришина Е.А., Горожанин А.В., Волна В.В. Роль медиаторов воспаления, факторов роста и остеодистрофических процессов в развитии рецидивов грыж диска поясничного отдела позвоночника. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023;17(2):36–42.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.2.5>

Поступила 12.09.2022 / Принята в печать 15.12.2022 / Опубликовано 25.06.2023

# Role of Inflammatory Mediators, Growth Factors, and Osteodystrophy in Recurrent Lumbar Disk Herniation

Vladimir A. Chekhonatskiy<sup>1</sup>, Oleg N. Dreval<sup>1</sup>, Aleksei V. Kuznetsov<sup>1</sup>, Andrey A. Chekhonatskiy<sup>2</sup>, Natalya B. Zakharova<sup>2</sup>,  
Elena A. Grishina<sup>1</sup>, Aleksandr V. Gorozhanin<sup>3</sup>, Vera V. Volna<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia;

<sup>3</sup>S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

## Abstract

**Introduction.** Reintervention in patients with spinal disk herniation is shown to significantly decrease likelihood of favorable outcomes in the postoperative period. Thus, it is important to individually assess risk factors for and likelihood of spinal disk herniation recurrence for each patient, and choose a suitable surgical option. **Objective:** to evaluate changes in the levels of immunoregulatory mediators in the blood serum and extracted spinal disc tissue of allegedly healthy individuals and patients with lumbar disk herniation relapses.

**Materials and methods.** We examined 60 patients. The control group included 19 patients with traumatic spinal cord injuries at the lumbar level. The main group included 41 patients with spinal disk herniation. Twenty-two individuals had primary herniation while 11 patients presented with single clinical and neurological relapses at the pre-operated lumbar level and 8 patients presented with recurrent relapses. Solid-phase enzyme immunoassay detected proinflammatory cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ ), chemokines (interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1), growth factors (vascular endothelial growth factor, transforming growth factor- $\beta$ 1), and osteodestruction markers (osteoprogesterin, matrix metalloproteinase-8) in the blood serum and the extracted spinal disc tissue.

**Results.** We found that spinal disk destruction and chronic inflammation developed with both locally and generally elevating levels of proinflammatory cytokines/chemokines, growth factors, and matrix metalloproteinase 8.

**Conclusion.** The results emphasize the significance of local changes in the studied parameters to choose and plan personalized surgical treatment in patients with spinal disk herniation.

**Keywords:** recurrent spinal disk herniation; proinflammatory cytokines; growth factors; osteoprogesterin

**Ethics approval.** The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (protocol No. 12, November 12, 2019).

**Source of funding.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 410012, Saratov, Bol'shaya Kazach'ya Str., 112. Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. E-mail: fax-1@yandex.ru. Chekhonatskiy A.A.

**For citation:** Chekhonatskiy V.A., Dreval O.D., Kuznetsov A.V., Chekhonatskiy A.A., Zakharova N.B., Grishina E.A., Gorozhanin A.V., Volna V.V. Role of inflammatory mediators, growth factors, and osteodystrophy in recurrent lumbar disk herniation. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(2):36–42. (In Russ.)  
DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.2.5>

Received 12.09.2022 / Accepted 15.12.2022 / Published 25.06.2023

## Введение

Хирургическое удаление грыжи межпозвоночного диска (ГМПД) поясничного отдела позвоночника является одним из наиболее часто проводимых вмешательств в нейрохирургической практике. Не менее актуальна реоперация пациентов после перенесённого хирургического вмешательства из-за возникшего рецидива ГМПД с возобновлением болевого радикулопатического синдрома. Согласно данным литературы встречаемость такой проблемы составляет 2–15% случаев [1, 2]. Каждое повторное хирургическое вмешательство на позвоночнике у больных с ГМПД достоверно снижает вероятность достижения хорошего результата в послеоперационном периоде. Данная проблема диктует необходимость персонифицированной оценки факторов риска и прогнозирования вероятности развития рецидива ГМПД перед оперативным вмешательством для выбора актуальной тактики хирургического лечения.

Межпозвоночный диск (МПД) в силу своего расположения эволюционно исключён из процессов иммунологической толерантности, однако при его дегенерации и экструзии, сопровождающейся нарушением целостности фиброзного кольца, пульпозное ядро начинает взаимодействовать с иммунной системой как инородное тело. В результате развивается каскад иммуновоспалительных процессов, приводящих к активации В-лимфоцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов и лизису ГМПД [2], формированию в сегменте элемента хронического воспаления, не дающего в кратчайший срок сформироваться фиброзу МПД на прооперированном уровне. В результате повторного пролабирования остатков пульпозного ядра и фиброзного кольца развиваются рецидивы ГМПД.

Несмотря на противоречивые данные результатов клинических и экспериментальных исследований патогенетических механизмов развития дегенерации МПД установлено,

что ведущее значение принадлежит хроническому иммуно-воспалительному процессу, ускоряющему и усугубляющему дегенерацию и катаболическое разрушение структур МПД [3]. Эти процессы сопровождаются изменением содержания медиаторов иммунорегуляторных процессов [4–7]:

- провоспалительных цитокинов — интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ );
- хемокинов — ИЛ-8, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP1);
- факторов роста — васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF), трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 (ТФР- $\beta$ 1);
- биомаркеров остеодеструктивных процессов — остеопротегерина (ОПГ), матриксной металлопротеиназы-8 (ММР-8) и др.

**Цель исследования** — оценить характер изменения уровня медиаторов воспаления, факторов роста и остеодистрофических процессов в развитии рецидивов ГМПД.

### Материалы и методы

Научная работа проводилась на клинических базах кафедр нейрохирургии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (РМАНПО) и ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского». Образцы крови и экстракты ткани МПД анализировали на кафедре лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» и в лаборатории РМАНПО.

Проведены обследование и оперативное лечение 68 пациентов: 41 (60,3%) мужчины и 27 (39,7%) женщин. Средний возраст пациентов составил  $58 \pm 1,5$  (18–74) года, средний отслеживаемый катамнез —  $3,5 \pm 1,5$  года. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Работа одобрена локальным этическим комитетом РМАНПО (протокол № 12 от 12.11.2019).

**Критерии включения:**

- радикулопатический болевой синдром, вызванный компрессией нервных корешков на уровне поясничного отдела позвоночника ГМПД поясничного отдела;
- радикулопатический болевой синдром, вызванный компрессией нервных корешков на уровне поясничного отдела позвоночника, рецидивом ГМПД поясничного отдела.

**Критерии исключения:**

- возраст < 18 лет и старше 74 лет;
- выраженная соматическая патология в стадии клинической декомпенсации;
- психотическое состояние и/или тяжёлое психотическое заболевание в анамнезе;
- наличие гнойно-септического процесса в зоне планируемого хирургического вмешательства;
- сочетание грыж или рецидивов ГМПД с дегенеративным стенозом позвоночного канала, спондилолистезом;
- травматические поражения позвоночника; наличие нестабильности поясничного отдела позвоночника на функциональных рентгенограммах.

Основную группу составили пациенты ( $n = 41$ ), которым было выполнено хирургическое вмешательство в объёме микрохирургического удаления ГМПД; 21 пациент с ре-

цидивами ГМПД на уровне поясничного отдела позвоночника, 20 пациентов с ГМПД на уровне поясничного отдела позвоночника, у которых не было рецидива грыжи МПД за время отслеживаемого катамнеза.

Для достоверной прогностической значимости этих факторов как риска развития рецидива ГМПД была сформирована контрольная группа — 19 пациентов, которые не испытывали корешковых болей, не наблюдались у невролога, получили оперативное лечение по поводу травматического перелома поясничного отдела позвоночника. До операции у пациентов этой группы забирали кровь для исследования, во время оперативного вмешательства брали биопсию ткани МПД, удаляемого во время хирургического вмешательства.

Биохимические показатели также исследовали у 8 пациентов, перенёсших до поступления два вмешательства на позвоночнике — по поводу первичной ГМПД на уровне поясничного отдела позвоночника, а затем по поводу рецидива ГМПД на ранее прооперированном уровне, без установки фиксирующих конструкций.

Для оценки медиаторов иммунорегуляторных процессов интраоперационно брали образцы ткани компримирующего невральные структуры субстрата средним объёмом  $10 \text{ мм}^3$ , которые помещали в  $0,155 \text{ M}$  раствор NaCl, размешивали в миксере в течение 30 мин, полученную суспензию центрифугировали, надосадочную жидкость хранили при  $-80^\circ\text{C}$ . Образцы крови, взятые у пациентов до оперативного лечения, центрифугировали, выделяли сыворотку, разделяли на аликвоты и хранили при  $-80^\circ\text{C}$ . Субстрат компрессии и сыворотку крови исследовали с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа и коммерческих наборов реагентов («Вектор Бест»), определяли концентрацию медиаторов иммунорегуляторных процессов: ИЛ-6, ИЛ-8, MCP-1, ММР-8, VEGF, ОПГ, ФНО- $\alpha$ . Для исследования ТФР- $\beta$ 1 применяли трёхстадийный «сэндвич»-вариант иммуноферментного анализа с использованием моно- и поликлональных антител к этим цитокинам («R&D Systems»). С целью гистологической верификации диагноза выполнено гистологическое исследование полученных в ходе операции биоптатов тканей.

Для анализа полученных результатов были созданы базы данных на основе программы «Microsoft Excel 2020». Они формировались на основе историй болезни пациентов с ГМПД и их рецидивами, операционных журналов, данных лабораторных и лучевых методов исследования. Статистические показатели рассчитывали с использованием пакета прикладных программ «Statistica v. 10.0» («StatSoft»).

### Результаты

В экстракте ткани МПД было увеличено содержание всех медиаторов воспалительного процесса, что подтверждает экспрессию хемокинов и факторов роста, запуск иммуно-воспалительного процесса, нарушающего гомеостаз костной ткани и МПД. О прогрессировании дегенерации МПД свидетельствуют значимый подъём уровня MCP-1, VEGF, ТФР- $\beta$ 1, ММР-8 и снижение — ОПГ. Экстракт ткани МПД пациентов основной группы отличает высокий уровень MCP-1, факторов роста, снижение ОПГ и увеличение ММР-8.

**Таблица 1. Уровень медиаторов иммунорегуляторных процессов в сыворотке крови обследованных лиц ( $M \pm SD$ )**

**Table 1. The levels of serum immunoregulatory mediators in the study population ( $M \pm SD$ )**

Показатель Parameter	Основная группа Main group ( $n = 41$ )	Контрольная группа Control group ( $n = 19$ )	$p$
ИЛ-6 Interleukin-6	53,68 ± 68,50	7,01 ± 2,77	< 0,0001
ИЛ-8 Interleukin-8	28,34 ± 32,29	7,38 ± 3,23	0,1436
ФНО-α Tumor necrosis factor-α	13,12 ± 6,69	2,47 ± 1,16	< 0,0001
МСР-1 Monocyte chemoattractant protein-1	285,52 ± 107,72	190,55 ± 95,25	0,0071
VEGF	525,73 ± 319,58	324,92 ± 90,20	0,0952
ТФР-β1 Transforming growth factor-β1	38 332,97 ± 14 641,34	29 127,78 ± 17 574,24	0,0041
ММР-8 Matrix metalloproteinase-8	53,92 ± 30,81	12,23 ± 4,26	< 0,0001
ОПГ Osteoprogesterin	2,82 ± 0,85	3,88 ± 2,40	0,4827

**Таблица 2. Уровень медиаторов иммунорегуляторных процессов в экстракте ткани МПД обследованных лиц ( $M \pm SD$ )**

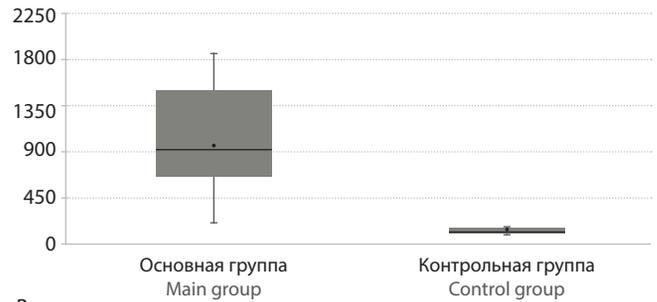
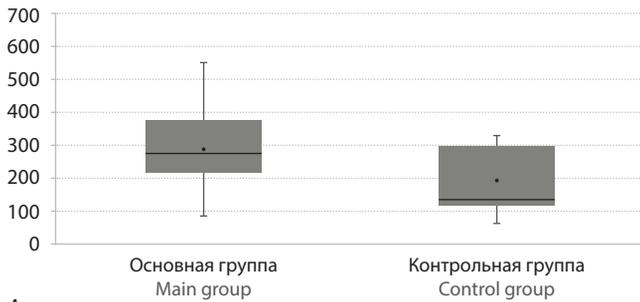
**Table 2. The levels of immunoregulatory mediators in the extracted spinal disc tissue in the study population ( $M \pm SD$ )**

Показатель Parameter	Основная группа Main group ( $n = 41$ )	Контрольная группа Control group ( $n = 19$ )	$p$
ИЛ-6 Interleukin-6	39,83 ± 22,21	28,56 ± 5,38	0,5996
ИЛ-8 Interleukin-8	127,86 ± 78,16	86,37 ± 9,91	0,4334
ФНО-α Tumor necrosis factor-α	10,83 ± 5,91	9,83 ± 3,17	0,8181
МСР-1 Monocyte chemoattractant protein-1	990,17 ± 472,30	118,99 ± 27,32	< 0,0001
VEGF	3 677,95 ± 1 377,93	572,56 ± 149,19	< 0,0001
ТФР-β1 Transforming growth factor-β1	14 970,90 ± 23 427,02	2 113,33 ± 628,07	0,0029
ММР-8 Matrix metalloproteinase-8	27,44 ± 25,00	1,90 ± 0,55	0,0001
ОПГ Osteoprogesterin	35,08 ± 12,88	47,65 ± 4,15	0,0265

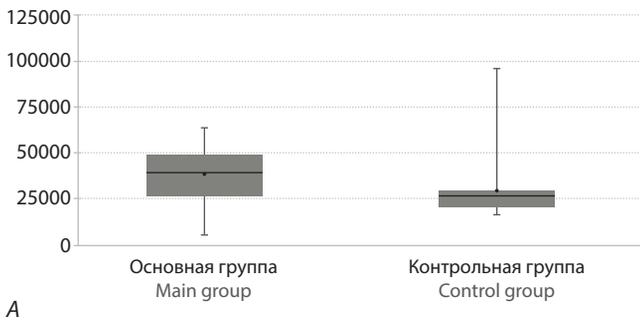
В основной группе наиболее значимые различия обнаружены для показателя ММР-8 по отношению к контрольной группе (в среднем на 25,5;  $p = 0,0001$ ; табл. 1). Уровень VEGF в основной группе по отношению к контрольной группе увеличен на 3105,4 ( $p < 0,0001$ ), МСР-1 — в среднем на 871,2 ( $p < 0,0001$ ).

В сыворотке крови локальные изменения уровня медиаторов иммунорегуляторных процессов в экстракте ткани МПД сопровождаются значимым повышением

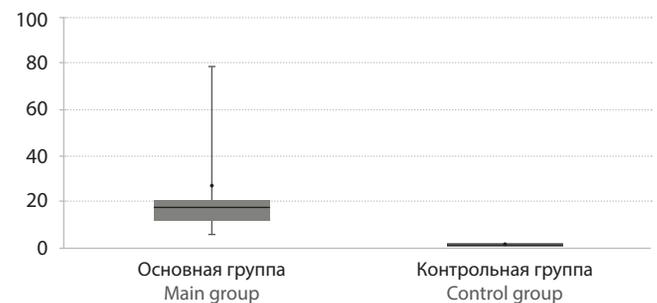
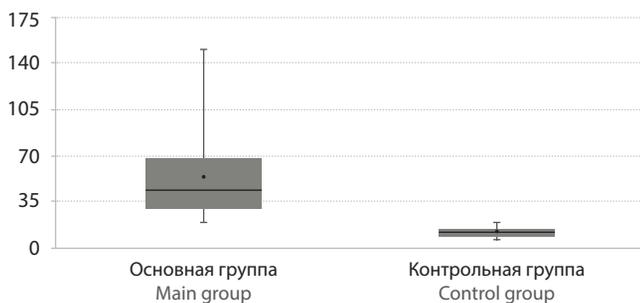
уровня ИЛ-6, ФНО-α, МСР-1, VEGF и ММР-8. Такие же различия обнаружены для ФНО-α — в основной группе его уровень увеличен по отношению к контрольной в среднем на 10,7 ( $p < 0,0001$ ), уровень ИЛ-6 — в среднем на 46,7 ( $p < 0,0001$ ). Уровень ММР-8 в основной группе по отношению к контрольной повысился в среднем на 41,7 ( $p < 0,0001$ ). Значимые для хронического иммуновоспалительного процесса изменения биомаркеров в экстракте ткани МПД и в сыворотке крови выявлены только для МСР-1, ТФР-β1 и ММР-8 (табл. 2).



**Рис. 1.** Размах значения MCP-1 в сыворотке крови (А) и экстракте ткани МПД (В).  
**Fig. 1.** The range of MCP-1 levels in the blood serum (A) and the extracted spinal disc tissue (B).



**Рис. 2.** Размах значения ТФР-β1 в сыворотке крови (А) и экстракте ткани МПД (В).  
**Fig. 2.** The range of TGF-β1 levels in the blood serum (A) and the extracted spinal disc tissue (B).



**Рис. 3.** Размах значения MMP-8 в сыворотке крови (А) и экстракте ткани МПД (В).  
**Fig. 3.** The range of MMP-8 levels in the blood serum (A) and the extracted spinal disc tissue (B).

Значимые для хронического иммуновоспалительного процесса изменения биомаркеров в экстракте ткани МПД и в сыворотке крови выявлены только для MCP-1, ТФР-β1 и MMP-8 (рис. 1–3).

Оценка взаимосвязи между уровнями иммунорегуляторных медиаторов в экстракте ткани МПД и сыворотке крови с помощью метода ранговой корреляции Спирмена представлена в табл. 3. Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови имеет сильную положительную корреляционную связь с уровнем MCP-1 в экстракте ткани диска, а также умеренную положительную корреляцию с содержанием VEGF в экстракте ткани МПД, ТФР-β1 и MMP-8. Возможно, увеличение одного показателя ведёт к увеличению другого. Обращает на себя внимание значительная положительная корреляционная связь уровня MMP-8 в сыворотке крови с концентрацией в экстракте ткани МПД MCP-1, VEGF и MMP-8, а также умеренная положительная корреляция с показателем ТФР-β1. Вероятно, увеличение одного показателя ведёт к увеличению другого.

Для содержания ФНО-α в сыворотке крови характерна сильная положительная корреляционная связь с уровнями в экстракте ткани диска MCP-1, VEGF, MMP-8 и ТФР-β1. Увеличение содержания одного показателя в экстракте ткани МПД сопровождается нарастанием его уровня в сыворотке крови. Это даёт основание считать, что из 8 определяемых показателей иммунорегуляторных процессов статистически значимые связи между их уровнями в сыворотке крови и экстракте ткани МПД имеют MCP-1 ( $R_s = 0,52; p \leq 0,01$ ), VEGF ( $R_s = 0,62; p \leq 0,01$ ), ТФР-β1 ( $R_s = 0,52; p \leq 0,01$ ) и MMP-8 ( $R_s = 0,84; p \leq 0,01$ ). Выявленные положительные значимые корреляционные связи между данными показателями дают основание считать, что основой деструктивных процессов на уровне МПД являются хронические воспалительные процессы, возникающие вследствие нарушения взаимодействия между макрофагами и клетками МПД. Эти процессы приводят к выбросу провоспалительных цитокинов/хемокинов, факторов роста (VEGF, ТФР-1β), нарастанию уровня MMP-8

**Таблица 3. Коэффициенты корреляции Спирмена между медиаторами иммунорегуляторных процессов в экстракте ткани МПД и сыворотке крови**  
Table 3. Spearman correlation coefficients for ranking correlation between immunoregulatory mediators in the serum and the extracted spinal disk tissue

Показатель Parameter	МСР-1, экстракт ткани МПД Extracted spinal disk tissue MCP-1	VEGF, экстракт ткани МПД Extracted spinal disk tissue VEGF	ТФР-β1, экстракт ткани МПД Extracted spinal disk tissue TGF-β1	ММР-8, экстракт ткани МПД Extracted spinal disk tissue MMP-8
ИЛ-6, сыворотка крови Serum IL-6	0,81	0,63	0,61	0,66
ММР-8, сыворотка крови Serum MMP-8	0,86	0,75	0,62	0,84
ФНО-α, сыворотка крови Serum TNF-α	0,78	0,75	0,7	0,77

**Примечание.** Во всех случаях — статистическая значимость на уровне  $p \leq 0,01$ .  
**Note.** In all cases the level of statistical significance was  $p \leq 0.01$ .

**Таблица 4. Итоги анализа дискриминантной функции**  
Table 4. Discriminant function analysis

Фактор Factor	Лямбда Уилкса Wilks' lambda	F-исключение F exclusion (2,25)	P	1-толерантность (r-кв.) 1-tolerance (sq. r.)
VEGF в сыворотке крови Serum VEGF levels	0,150901	23,23609	0,000002	0,023734
ММР-8 в сыворотке крови Serum MMP-8 levels	0,124995	17,10093	0,000021	0,039612
ТФР-β1 в сыворотке крови Serum TGF-β1 levels	0,066886	3,339796	0,000518	0,059763

как в очаге формирования грыжи, так и на уровне всего организма.

На следующем этапе проведена сравнительная оценка прогностической значимости биохимических факторов в сыворотке крови и в биоптате ткани, компримирующей нервные структуры, при разных патологиях. Установлено, что у пациентов из группы с однократным рецидивом ГМПД лидирующими статистически значимыми факторами с повышением уровней рисков от 76,5% до 84,6% являются ММР-8, ФНО-α, ТФР-β1, МСР-1, VEGF, ОПГ, в то время как у пациентов из группы с повторным рецидивом ГМПД лидирующими статистически значимыми факторами с повышением уровней рисков от 66,7% до 88,9% являются ФНО-α, МСР-1, ИЛ-6 и VEGF. Поскольку дегенеративно-дистрофические процессы, которые приводят к возникновению рецидива ГМПД, проходят непосредственно в МПД, мы провели сравнительный анализ взаимосвязи биохимических показателей в сыворотке крови пациентов и биоптате компримирующего нервные структуры субстрата, полученного в ходе оперативного лечения. При анализе полученных результатов с помощью вычисления коэффициента корреляции Спирмена наибольшая корреляция в сыворотке крови и биоптате компримирующего субстрата отмечается в показателях МСР-1 ( $R_s = 0,520$ ), VEGF ( $R_s = 0,62$ ), ТФР-β1 ( $R_s = 0,52$ ) и ММР-8 ( $R_s = 0,84$ ) с повышением уровней рисков от 76,5% до 84,6% ( $p \leq 0,01$ ).

После установки показателей наиболее высокой корреляции в сыворотке крови и биоптате компримирующего нервные структуры субстрата необходимо было удостовериться,

что полученные показатели имеют высокий уровень различий в группах с рецидивами ГМПД и безрецидивной группе, а также обладают высоким риском развития рецидива ГМПД по данным математического анализа (табл. 4).

На основании изучения данных можно сделать выводы, что для прогнозирования развития рецидива ГМПД достаточно 3 факторов: VEGF  $> 4676,82 \pm 1469,93$ , ММР8  $> 15,67 \pm 4,48$  и ТФР-β1  $> 4634,27 \pm 959,85$ .

### Обсуждение

Как показал анализ результатов исследования, прогрессирующее увеличение уровня провоспалительных цитокинов, выявленное у пациентов с ГМПД, можно считать основным фактором, поддерживающим эскалацию дегенеративных процессов ткани диска. Изменение уровня провоспалительных цитокинов/хемокинов в экстрактах ткани ГМПД и сыворотке крови позволяет считать, что его основой является активация взаимодействия между макрофагами и клетками МПД, приводящая к продукции воспалительных цитокинов.

Цитокины инициируют следующие процессы:

- активацию синтеза факторов роста (VEGF, ТФР-β1) в тканях биоптата компримирующего нервные структуры грыжевого содержимого;
- нарастание уровня ММР-8 и снижение содержания ОПГ в экстракте интраоперационного биоматериала и сыворотке крови, что подтверждает тяжесть дегенеративных процессов на уровне МПД.

Особенности изменения исследуемых медиаторов иммунной системы в группах пациентов с дегенеративно-дистрофическими изменениями на уровне поясничного отдела позвоночника, представленные в ряде исследований, и полученные нами данные подтверждают, что воспалительная реакция и неоангиогенез играют определяющую роль в формировании рецидивов ГМПД. Исследование уровня биомаркеров воспаления, роста и остеодистрофических процессов в экстрактах ткани МПД и сыворотки крови показало достоверную связь между подъёмом уровня ФНО- $\alpha$ ,

MCP-1, VEGF, TФP- $\beta$ 1 и MMP-8 в тканях грыжевого выпячивания и сыворотке крови.

Нарастание уровня в сыворотке крови биомаркеров воспалительного процесса, факторов роста и MMP-8 можно считать показателями тяжести дегенеративных процессов на уровне МПД и их рецидивов. Исследование уровня представленных в работе биомаркеров иммунорегуляторных процессов может быть использовано при разработке персонализированного подхода к выбору тактики хирургического лечения.

## Список источников / References

1. Древал О.Н., Кузнецов А.В., Чехонацкий В.А. и др. Патогенетические аспекты и факторы риска развития рецидива грыжи диска поясничного отдела позвоночника: обзор литературы. *Хирургия позвоночника*. 2021;18(1):47–52.
2. Древал О.Н., Кузнецов А.В., Чехонацкий В.А. et al. Pathogenetic aspects and risk factors of lumbar disc herniation recurrence (review of the literature). *Journal of Spine Surgery*. 2021;18(1):47–52. doi: 10.14531/ss2021.1.47-52
3. Чехонацкий В.А., Древал О.Н., Кузнецов А.В. и др. Современные принципы лечения рецидивов грыж межпозвоночного диска поясничного отдела позвоночника. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2020;16(3):769–772.
4. Chekhonatskiy V.A., Dreval O.N., Kuznetsov A.V. et al. Modern principles of treatment of recurrent herniation of the intervertebral disc of the lumbar spine. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2020;16(3):769–772.
5. Nicholas S., Woojin Cho. Recurrent lumbar disc herniation: a review. *Global Spine J*. 2019;9(2):202–209. doi: 10.1177/2192568217745063
6. Wang J., Markova D., Anderson D.G. et al. TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  promote a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type I motif-5-mediated

7. aggrecan degradation through syndecan-4 in intervertebral disc. *J. Biol. Chem*. 2011;286:39738–39749. doi: 10.1074/jbc.M111.264549
8. Bachmeier B.E., Nerlich A., Mittermaier N. et al. Matrix metalloproteinase expression levels suggest distinct enzyme roles during lumbar disc herniation and degeneration. *Eur. Spine J*. 2009;18:1573–1586. doi: 10.1007/s00586-009-1031-8
9. Tcheta E.V., Markova G.A. Regulation of energy metabolism in the growth plate and osteoarthritic chondrocytes. *Rheumatol. Int*. 2018;38(11):1963–1974. doi: 10.1007/s00296-018-4103-4
10. Altun I. Cytokine profile in degenerated painful intervertebral disc: variability with respect to duration of symptoms and type of disease. *Spine J*. 2016;16(7):857–861. doi: 10.1016/j.spinee.2016.03.019
11. Bian Q., Ma L., Jain A. et al. Mechanosignaling activation of TGF- $\beta$  maintains intervertebral disc homeostasis. *Bone Res*. 2017;5:1–14. doi: 10.1038/boneres.2017.8
12. Zheng L., Cao Y., Ni S. et al. Ciliary parathyroid hormone signaling activates transforming growth factor- $\beta$  to maintain intervertebral disc homeostasis during aging. *Bone Res*. 2018;6:21. doi: 10.1038/s41413-018-0022-y

## Информация об авторах

- Чехонацкий Владимир Андреевич** — аспирант каф. нейрохирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6155-1154>
- Древал Олег Николаевич** — д.м.н., проф., зав. каф. нейрохирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8944-9837>
- Кузнецов Алексей Витальевич** — к.м.н., доцент каф. нейрохирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9487-6008>
- Чехонацкий Андрей Анатольевич** — д.м.н., доцент, зав. каф. нейрохирургии ФГБОУ «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского», Саратов, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3327-1483>
- Захарова Наталья Борисовна** — д.м.н., проф. каф. клинической лабораторной диагностики ФГБОУ «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского», Саратов, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0289-3562>
- Гришина Елена Анатольевна** — д.м.н., проф., директор НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5621-8266>
- Горожанин Александр Вадимович** — к.м.н., зав. нейрохирургическим отделением № 19 ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3593-7034>
- Волна Вера Владимировна** — врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 19 ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3593-7034>

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Information about the authors

- Vladimir A. Chekhonatskiy** — postgraduate student, Department of neurosurgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6155-1154>
- Oleg N. Dreval** — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of neurosurgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8944-9837>
- Aleksei V. Kuznetsov** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of neurosurgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9487-6008>
- Andrey A. Chekhonatskiy** — D. Sci. (Med.), Head, Department of neurosurgery, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3327-1483>
- Natalya B. Zakharova** — D. Sci. (Med.), Professor, Department of clinical laboratory diagnostics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0289-3562>
- Elena A. Grishina** — D. Sci. (Med.), Professor, Director, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5621-8266>
- Aleksandr V. Gorozhanin** — Cand. Sci. (Med.), Head, Neurosurgery department No. 19, S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3593-7034>
- Vera V. Volna** — neurosurgeon, Neurosurgery department No. 19, S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3593-7034>

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.