

ОНТОГЕНЕЗ МЕЖПОЗВОНКОВОГО ДИСКА У ЧЕЛОВЕКА

Е. Л. Куренков¹, В. В. Макарова^{1, 2}

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Челябинск, Россия

²ФКУЗ «МСЧ МВД России по Челябинской области», Челябинск, Россия

Целью работы явилась попытка установления закономерностей перехода нормальных возрастных изменений в патологические, которые определяют распространенность дегенеративных заболеваний позвоночного столба у лиц трудоспособного возраста, экономические затраты и малую эффективность лечения. В статье проанализированы результаты зарубежных и отечественных исследований, посвященных проблеме морфогенеза межпозвонкового диска у человека. При этом отдельно рассмотрены онтогенетические особенности каждого из компонентов межпозвонкового диска. Обобщенные результаты исследований замыкательной хрящевой пластинки отражают гистологическую принадлежность и возрастные изменения клеточного компонента. В разделе «онтогенезе фиброзного кольца» подробно изложены особенности клеточного состава, структурная характеристика и особенности расположения коллагеновых волокон в задней и передней частях фиброзного кольца в зависимости от возраста, начиная с эмбрионального периода. Кроме того, представлены различия в структуре фиброзного кольца в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника. Рассмотренные онтогенетические особенности пульпозного ядра касаются коллагеновых волокон и их расположения с учетом возраста и отдела позвоночного столба. Изложены различные взгляды на происхождение клеток пульпозного ядра, изменение клеточного состава в процессе развития организма. На основе детального анализа представленного теоретического материала разработаны схемы, отражающие ключевые этапы эмбриогенеза межпозвонкового диска в целом и морфогенеза пульпозного ядра.

Ключевые слова: пульпозное ядро, фиброзное кольцо, хрящевая пластинка, онтогенез

© Е. Л. Kurenkov¹, V. V. Makarova^{1, 2}, 2018

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

²FSHA "HSMIA of Russia in Chelyabinsk region", Chelyabinsk, Russia

Ontogenesis of Human Intervertebral Disc

The aim of the work was an attempt to establish the regularities of the transition of normal age-related changes to pathological ones that determine the prevalence of degenerative diseases of the spinal column in persons of working age, economic costs and low effectiveness of treatment. The article analyzes results of foreign and domestic studies on the problem of intervertebral disc morphogenesis in humans. In this case, ontogenetic features of each intervertebral disc components are separately examined. The generalized results of cartilage endplate studies reflect the histological accessory and age-related changes in the cellular component. In the section «the ontogenesis of annulus fibrosus» features of cellular composition, structural characteristic and peculiarity of collagen fibers course in posterior and anterior parts of annulus fibrosus are described in detail, depending on the age, beginning with the embryonic period. In addition, there are differences in the structure of annulus fibrosus in the cervical, thoracic and lumbar spine. The ontogenetic features of nucleus pulposus concern the collagen fibers and their location, taking into account the age and the spinal column. Various views on the origin of the cells of the nucleus pulposus, changes in the cellular composition in the process of organism development are set forth. On the basis of a detailed analysis of the presented theoretical material, schemes reflecting the key stages of intervertebral disk embryogenesis as a whole and the morphogenesis of nucleus pulposus have been developed.

Key words: nucleus pulposus, annulus fibrosus, cartilage plate, ontogenesis

Клинические проявления дегенеративных заболеваний позвоночного столба до сих пор остаются актуальными, поскольку данное состояние характерно в большей степени для лиц трудоспособного возраста.

В настоящее время клинические проявления остеохондроза в общей структуре заболеваемости с временной утратой трудоспособности занимают второе место, уступая только респираторным инфекциям, и составляют до 20–30% [3]. Комплексный подход к лечению не позволяет в большинстве случаев добиться стойкого положительного эффекта. Вероятно, это связано с тем, что остеохондроз позвоночника относится к группе полиэтиологических

заболеваний. В его возникновении, течении и реализации клинических проявлений участвует ряд механизмов и провоцирующих факторов, взаимное влияние которых не всегда учитывается в полной мере.

Несмотря на большое количество теорий развития патологического процесса в межпозвонковом диске, ни одна из них в полном объеме не может раскрыть предпосылки его развития. Одно из направлений предполагает, что до 25 лет межпозвонковый диск эволюционирует, а затем подвергается инволюции. Однако даже в более молодом возрасте имеют место морфологические признаки дегенерации наряду с клиническими проявле-

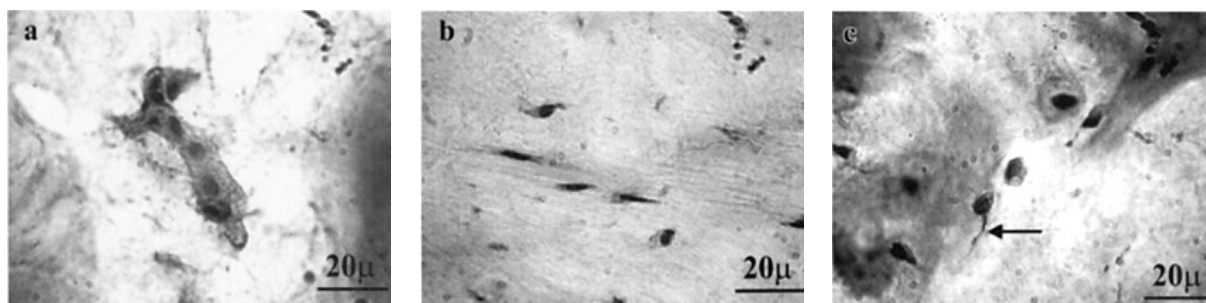


Рис. 1. Типы клеток межпозвонкового диска; а – клетки хорды (возраст 3 месяца); б – клетки фиброзного кольца; с – клетки пульпозного ядра (стрелкой отмечены проекции клеток). Окраска гематоксилином и эозином. [По Roberts S., 2002].

ниями. Таким образом, представляется целесообразным изучение морфологии межпозвонковых дисков с онтогенетической точки зрения. Это позволило бы установить, на какой стадии нормальные возрастные изменения переходят в разряд патологических.

Онтогенез замыкательной хрящевой пластинки

Замыкательная хрящевая пластинка располагается между телом позвонка и межпозвонковым диском, соединяя их между собой. По своему происхождению она тесно связана с хрящевым зачатком позвонка и образуется из неплотных областей перихордальной оболочки на каждой стороне развивающихся тел позвонков [5, 6].

С гистологической точки зрения, она является гиалиновым хрящом [6]. В эмбриональном периоде и в периоде ранней жизни хрящевая замыкательная пластинка занимает основную часть межпозвонкового пространства [18]. У новорожденного она составляет 1/4 высоты тела позвонка, а с возрастом превращается в тонкую прослойку между диском и позвонком. На стороне хрящевой пластинки, обращенной к позвонку, происходит активная пролиферация хрящевых клеток (рис. 1а).

Размножаясь, клетки складываются в колонки, гипертрофируются и распадаются, а на их месте образуется костная ткань позвонка. Основное вещество в промежутках между крупными клетками и их группами, окрашенное ярче, чем в других зонах, имеет трабекулярный вид [6].

На всем протяжении хрящевая замыкательная пластинка пенетрирована большими кровеносными каналами. После рождения эти каналы уменьшаются вплоть до полного исчезновения в возрасте 4–6 лет. С этого времени ткань становится полностью аваскулярной, и все питательные вещества и метаболиты диффундируют через нее, проникая в клетки замыкательной хрящевой пластинки и центр диска [20].

К 16–18 годам пролиферативная активность хрящевых клеток снижается, а в 19–20 лет прекращается [6]. Толщина хряще-

вой замыкательной пластинки продолжает уменьшаться и у взрослых составляет приблизительно 0.6 мм [20]. В зрелом возрасте и старше в ней появляются очаги распада основного вещества, участки, кальцификации и даже оссификации [6].

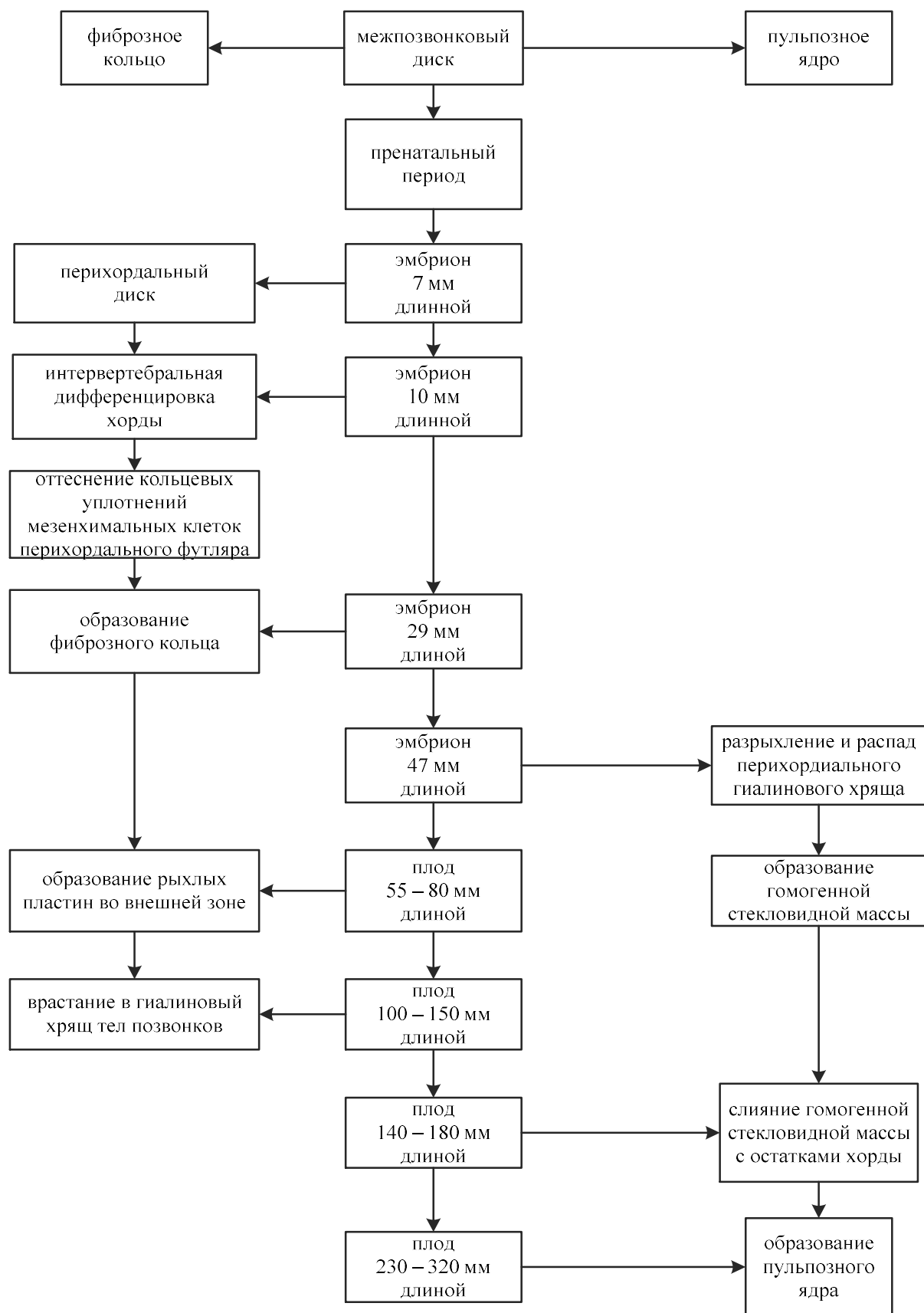
Онтогенез фиброзного кольца (ФК)

Известно, что основой для развития межпозвонкового диска является хорда [18]. Перихордальный диск формируется на стадии эмбриона 7 мм длиной за счет объединения вентральных отростков от каудального склеротома каждой стороны вокруг хорды и является почти полностью происходящим из каудального отдела склеротома [24].

Клетки внутри хорды синтезируют протеогликаны, которые повышают осмотическое давление в их клеточной вакуоли. Набухание вакуолей приводит к увеличению внутреннего давления в хорде, заставляя ее становиться вытянутой и выпрямленной. Таким образом, формируется основа позвоночного столба. В дальнейшем мезенхимальные клетки склеротомного происхождения уплотняются в перихордальном футляре и образуют повторяющиеся кольцевые области. Они дают начало ФК.

В процессе интервертебральной дифференцировки хорда, формируя пульпозное ядро, оттесняет окружающие ее кольцевые уплотнения. Это приводит к образованию внутреннего и наружного слоев ФК уже у эмбриона 29 мм длиной [16, 17]. У плодов длиной от 55 до 80 мм во внешней зоне межпозвонковых дисков начинается формирование рыхлых пластинок ФК. На периферии диска эти пластинки отличаются более плотным расположением волокон, меньшим количеством клеток, отчетливыми границами. У плодов старшего возраста в ФК более заметен перекрест волокон смежных пластинок.

Волокна ФК у плодов 100–150 мм длиной и старше глубоко врастают в основное вещество гиалинового хряща тел позвонков (схема 1). Поэтому между диском и телами позвонков отчетливо выделяется пограничная полоса со смешанными элементами волокнистого и гиалинового хряща [2]. Вентрально по



окружности ФК присутствует плотная концентрация волокон, еще более вентрально располагаются волокна передней продольной связки. Таким образом, ФК характеризуется расщеплением, слиянием и взаимным переплетением волокон различных пластинок.

Среди периферических волокон ФК в дорсолатеральных областях диска присутствует небольшое число мелких кровеносных сосудов. Однако как внутренняя часть диска, так и область хорды аваскулярны [17].

Клетки в области будущего ФК принимают морфологию фибробластов. Они выравниваются и ориентируются таким образом, чтобы сформировать основу для оседания матрикса. Такая клеточная организация ФК опосредуется актиновыми филаментами цитоскелета. В дальнейшем это приведет к формированию угол-слоистой ламеллярной структуры ФК [20, 22].

Однако гистологическая принадлежность клеток ФК остается до конца неясной. Поскольку в клетках внутреннего ФК (именуемого иногда, как «переходная зона») обнаруживается экспрессия гена *Sox9* и коллагена II, но отсутствует агрекан. В этой области клетки обладают промежуточной морфологией между хондроцитами пульпозного ядра и фибробластами ФК.

Хотя клетки ФК имеют веретенчатую форму более характерную для фибробластов, чем для хондроцитов, данные J. I. Sive et al. (2002) показывают, что они не проявляют видимых признаков хондроцитарного фенотипа. Однако после культивирования в специфической среде клетки ФК могут принимать как хондроцитарную морфологию, так и хондроцитарный фенотип [19].

S. Roberts (2002) предположил, что такая морфология клеток ФК обусловлена окружающим матриксом и расположением их, главным образом, между ламеллами параллельно коллагеновым волокнам, поскольку клетки ФК приобретают более круглую или овальную форму при извлечении из экстрацеллюлярного матрикса [18].

А. И. Струков (1936) также исследовал на сагиттальных срезах переднюю и заднюю части ФК. Ему удалось установить гистологические различия в их строении как в пределах одного отдела позвоночника, так и между различными отделами в зависимости от возраста. Эти различия можно констатировать уже у 8-месячного плода, но только в поясничном отделе. У новорожденного эти различия обнаруживаются и в грудном отделе. К 2 годам они присутствуют на всем протяжении позвоночника.

У новорожденного в поясничном отделе деления передней части ФК на отдельные слои незаметно. Можно отметить только чередование идущих в противоположном направлении тонких не набухших волокон.

В течение первого года происходит разделение волокон на два слоя: наружный – более компактный, состоящий главным образом из чередующихся друг против друга направленных пучков волокон, и внутренний – сливающийся с пульпозным ядром, причем сохраняется чередование тонких и более толстых пучков. В толстых пучках волокон имеет место скопление гомогенной массы с заключенными в ней хрящевыми клетками (рис. 1б).

В дальнейшем до достижения 5–6 лет жизни нарушается правильное чередование идущих друг против друга пучков волокон, и присоединяются новые пучки. Вследствие этого рисунок среза становится менее однородным. Наибольшее количество таких новых волокон насчитывается в среднем слое. Дальнейшая дифференцировка переднего отдела ФК выражается в набухании волокон, их гомогенизации, причем во внутренних слоях сохраняется рыхлость, а в наружных – усиливается компактность.

Задняя часть ФК новорожденного в поясничном отделе отличается от переднего тем, что в ней преобладают почти исключительно сагиттальные пучки волокон, а косые или горизонтальные встречаются единично. В течение первого года жизни структура остается без изменений. Заметные различия в строении задней части ФК появляются в периоде 1,5–3 лет: отмечаются набухание волокон, уменьшение и пикноз ядер. В таком виде структура сохраняется до 5 лет.

В возрасте 6–8 лет отмечается разделение на 3 слоя. Внутренний слой состоит из ряда плотно прилежащих друг к другу сагиттальных волокон. В среднем, самом широком, преобладают набухшие сагиттально и косо ориентированные волокна, между которыми располагаются хрящевые клетки. Наружный слой более компактный, так как пучки волокон прилегают очень тесно друг к другу. После 8–10 лет слоистость сохраняется. Однако в дальнейшем отдельные волокна постепенно сливаются, образуя гомогенную массу.

Таким образом, в поясничном отделе волокна переднего отдела ФК изменяют свою структуру в течение первого года жизни, заднего – на втором году. После 5 лет процессы дифференцировки как в передних отделах ФК, так и в задних идут равномерно.

В грудном отделе позвоночника изменения в структуре переднего отдела ФК развиваются также в течение первого года жизни. К 2 годам его гистоструктура приобретает слоистый характер: сагиттально ориентированные волокна образуют тонкие пучки, между которыми залегают толстые пучки волокон косого направления. В грудном отделе, в отличие от поясничного, пространственная архитектура пучков волокон становится менее упорядоченной, а сами волокна – более переплетенными. У детей 3–4 лет существенны различия

морфологической картины не наблюдается. В возрасте 8–10 лет контуры пучков становятся менее выраженными, теряется их упорядоченность. В дальнейшем с возрастом волокна гомогенизируются, сливаясь друг с другом.

В заднем отделе ФК наблюдаются слои сагиттально ориентированных волокон. Причем до 5 лет выраженных изменений в его структуре не отмечено. Наблюдается снижение численности ядер и незначительное набухание волокон. В наружных слоях в возрасте 15–17 лет появляются косо ориентированные волокна.

В шейном отделе позвоночного столба у новорожденного можно отметить различия в строении задней и передней частей ФК. Уже в возрасте 1,5 лет заметно правильное чередование пучков волокон в переднем отделе.

Наиболее сложной пространственной организацией волокон обладает передняя часть ФК. Здесь уже на самых ранних стадиях жизни имеют место различия между шейным и поясничным отделами по характеру направления волокон. В последующих возрастных периодах переплетение волокон усиливается.

Таким образом, для волокон ФК характерны следующие особенности развития. В передней его части на протяжении первого года жизни устанавливается правильное чередование волокон; в возрасте 2–3 лет в шейном отделе отмечается набухание волокон ФК, в грудном – появление косо ориентированных волокон. В заднем отделе ФК в нижегрудном и поясничном отделах позвоночника в этом возрасте отмечаются набухания волокон и пикноз ядер [7].

Наибольшего развития и прочности ФК достигает к 20–30 годам [5]. У зрелых субъектов плотность клеток в ФК составляет около 9×10^6 клеток/см³, что в два раза больше, по сравнению с пульпозным ядром [10]. При этом пластинки наружной зоны диска становятся более плотными и гомогенными. Пластинки фиброзного хряща также уплотняются и достигают наибольшей ширины. Увеличивается количество хрящевых клеток и их групп [5, 11].

В этот период можно наблюдать редко встречающиеся очажки зернистого распада волокон, короткие трещины, идущие вдоль пластинок [5]. При этом кольцевые разрывы отмечены у более, чем у половины пациентов в раннем взрослом периоде и неизменно присутствуют в пожилом возрасте [10].

В дальнейшем пучки коллагеновых волокон становятся более грубыми, а их толщина увеличивается, к старости в них усиливаются процессы гиалиноза. Заметно увеличивается количество хрящевых клеток. В некоторых изогенных группах число клеток достигает десяти и более. Чаще встречаются очаги распада и трещины.

В процессе роста и старения фиброзного кольца обращает на себя внимание гибель клеток и изогенных групп, на месте которых видны клетки-тени или бледно окрашенные участки. Эти изменения особенно выражены к 70–80 годам. В ФК дисков у лиц старческого возраста изменяется форма эластических волокон. Они фрагментируются, приобретают более изогнутую форму, а отдельные имеют вид запятой или крючка. Появляются трещины и участки распада коллагеновых волокон [5].

Онтогенез пульпозного ядра (ПЯ)

В образовании ПЯ, согласно Н. И. Бут (1959), принимает участие не только остаток хорды, но также и гиалиновый хрящ перихордальной зоны. Гиалиновый хрящ вблизи капсулы хорды у плодов 140–180 мм длиной подвергается разрыхлению и распаду, а затем превращается в гомогенную стекловидную массу. Она сливается с капсулой и остатками хорды, которые местами тоже превращаются в гомогенную массу и участвуют в образовании пульпозного ядра диска (схема 1) [2].

Согласно А. И. Струкову (1936), в своем постнатальном развитии пульпозное ядро проходит 4 стадии: студенистую; студенисто-волокнистую или многокамерную; волокнисто-хрящевую и фиброзно-хрящевую. Первые три характерны для периодов роста, последняя – для периода инволюции.

Первая стадия продолжается от рождения до 1,5–5 лет, вторая – от 5 до 15 лет, третья – от 15 до 25 лет, четвертая соответствует остальным возрастным периодам.

В шейном отделе позвоночного столба в ПЯ до 5 лет происходит образование полости с преимущественно передним расположением. К 10 годам эта полость по А. И. Струкову характеризуется камерностью. Она представлена набухшими волокнами, промежутки между которыми образуют подобие камер, заполненных гомогенной массой и клетками с вакуолями. В дальнейшем, к 15 годам, ПЯ приобретает волокнистый характер строения.

В грудном отделе позвоночного столба к 3 годам строение ПЯ верхне- и нижегрудных отделов отличается. Так, в верхне- и среднегрудном отделах оно имеет форму линзы, сама полость расположена несколько кзади. В нижегрудном отделе ПЯ заметно сужено спереди и, кроме того, здесь отмечается камерность строения, не выраженная в предыдущие возрастные периоды. К 5 годам камерность строения появляется на всем протяжении грудного отдела. В последующих возрастных периодах диски верхне- и среднегрудного отделов сохраняют форму линзы, полость расположена кзади. После 15 лет отмечаются выраженная волокнистая структура и уменьшение полости ПЯ.

В поясничном отделе изменения ПЯ проходят несколько фаз: до 2 лет оно представляет собой полость с гомогенным содержанием, с остатками клеток хорды, образующими ретикулум. (рис. 1с) В возрасте 2–3 лет появляется камерность, вероятно, вследствие утолщения хордального ретикулума. С возраста 6–8 лет отмечается нарастание волокнистости в переднезадних отделах. С 15 лет происходит увеличение волокон со стороны верхней и нижней хрящевых пластинок, а в возрасте 20–23 лет структура ПЯ становится преимущественно волокнистой.

Таким образом, перечисленные стадии не во всех отделах позвоночника протекают одновременно, быстрее всего они сменяются в шейном отделе, медленнее – в поясничном; промежуточное положение занимает грудной отдел. ПЯ в шейном отделе раньше всего приобретает волокнистое строение (в 15 лет), несколько позднее – в поясничном (в 20–30 лет) и в грудном отделах (после 25 лет). Камерность ПЯ шейного отдела отчетливо выявляется только к 5 годам, в ниже-грудном – к 3 годам, в поясничном – на 2-м году жизни. Полость ПЯ раньше всего появляется в поясничном отделе (на 7-м месяце эмбриональной жизни она уже хорошо различима) [7]. У детей ПЯ располагается ближе в центральной области или к переднему отделу межпозвонкового диска, в то время как у взрослых, как правило, – кзади от центра межпозвонкового диска (схема 2) [1].

ПЯ человеческого эмбриона состоит из клеток хорды, которые формируют плотно упакованные скопления [10, 18], между которыми содержится небольшое количество экстрацеллюлярного матрикса. После рождения количество хордальных клеток быстро уменьшается приблизительно от 2000 в 6-недельном возрасте до 100 на мм² в возрасте 1 года [18]. Считается, что хордальные клетки играют важную роль в стимулировании синтеза гликозаминогликанов клетками ПЯ. Они могут служить клетками-предшественниками, сохраняя и контролируя численность клеток ПЯ [13].

Характерной особенностью ПЯ межпозвонкового диска у детей также является наличие хаотично расположенных клеток хорды, диаметр которых составляет 30–40 мкм [4]. Они часто расположены группами и содержат внутриклеточные вакуоли, занимающие не менее 25% от площади клетки [16]. В дальнейшем клетки хорды подвергаются распаду и гибели и в возрасте 12 лет исчезают полностью [4]. Однако исследования Вейлера и соавт. (2010) показали, что популяции клеток, экспрессирующих фенотипические маркеры клетки хорды, могут присутствовать в межпозвонковых дисках взрослого человека. Ими рассмотрен ряд хордальных маркеров, в том числе, цитokerатины 8, 18, 19 и

галектин-3. Галектин-3 участвует в регуляции дифференцировки клеток и опосредует воспаление, в то время как цитokerатины участвуют в формировании клеточной ультраструктуры [16, 23].

Одновременно появляется вторая популяция более мелких хондроцитоподобных клеток. Они обладают видимым фенотипическим и морфологическим сходством с хондроцитами хряща. В дальнейшем эти клетки будут считаться «зрелыми клетками ПЯ», однако, их нельзя отождествлять с хондроцитами хряща. По сравнению с клетками хорды зрелые клетки ПЯ более мелкие (около 10 мкм в диаметре) и не имеют внутриклеточных вакуолей.

Происхождение зрелых клеток ПЯ остается спорным. Некоторые исследования предполагают, что эти клетки мигрируют из близлежащих тканей, таких как хрящевая замыкательная пластинка. Другие утверждают, что все типы клеток ПЯ взрослых напрямую возникают из эмбриональной хорды.

Хордальные клетки и зрелые клетки ПЯ в равной степени экспрессируют типичные хрящевые маркеры (аггрекан, коллаген II и Sox9). Что касается экспрессии коллагена I, бигликана, декорина и люмикана, необходимых для фибрилlogenеза коллагена, то она больше выражена в зрелых клетках ПЯ. Экспрессия этих факторов соответствует изменениям экстрацеллюлярного матрикса, которые наблюдаются при старении и переходе к более волокнистой структуре. Предполагаемые маркеры зрелых клеток ПЯ, такие как цитokerатины 8, 18 и 19, синаптосомально-ассоциированный протеин 25 (SNAP-25), кадгерин-2 и склеростин домен содержащий белок 1 (SOSTDC1) также экспрессируются хордальными клетками. Однако есть некоторые доказательства, что общее количество клеток, экспрессирующих эти маркеры, уменьшается после 30 лет. Экспрессия маркера эмбриональных хордальных клеток *brachyury* (T) как хордальными, так и зрелыми клетками ПЯ указывает на их общее хордальное происхождение.

Факторы, лежащие в основе перехода в определенный тип клеток ПЯ, не вполне понятны. Предположительно это может быть связано с механическим воздействием. Вероятно, дополнительное механическое напряжение, обусловленное прямохождением, индуцирует апоптоз или хондрогеноподобную дифференцировку хордальной клетки. Действительно, нагрузки сжатия, как было показано, опосредуют хондрогенную дифференцировку других типов клеток, таких как мезенхимальные стволовые клетки. С другой стороны, клетки пульпозного ядра должны существовать и функционировать в условиях низкого уровня питательных веществ и гипоксии, возникающей в результате облитерации сосудов.

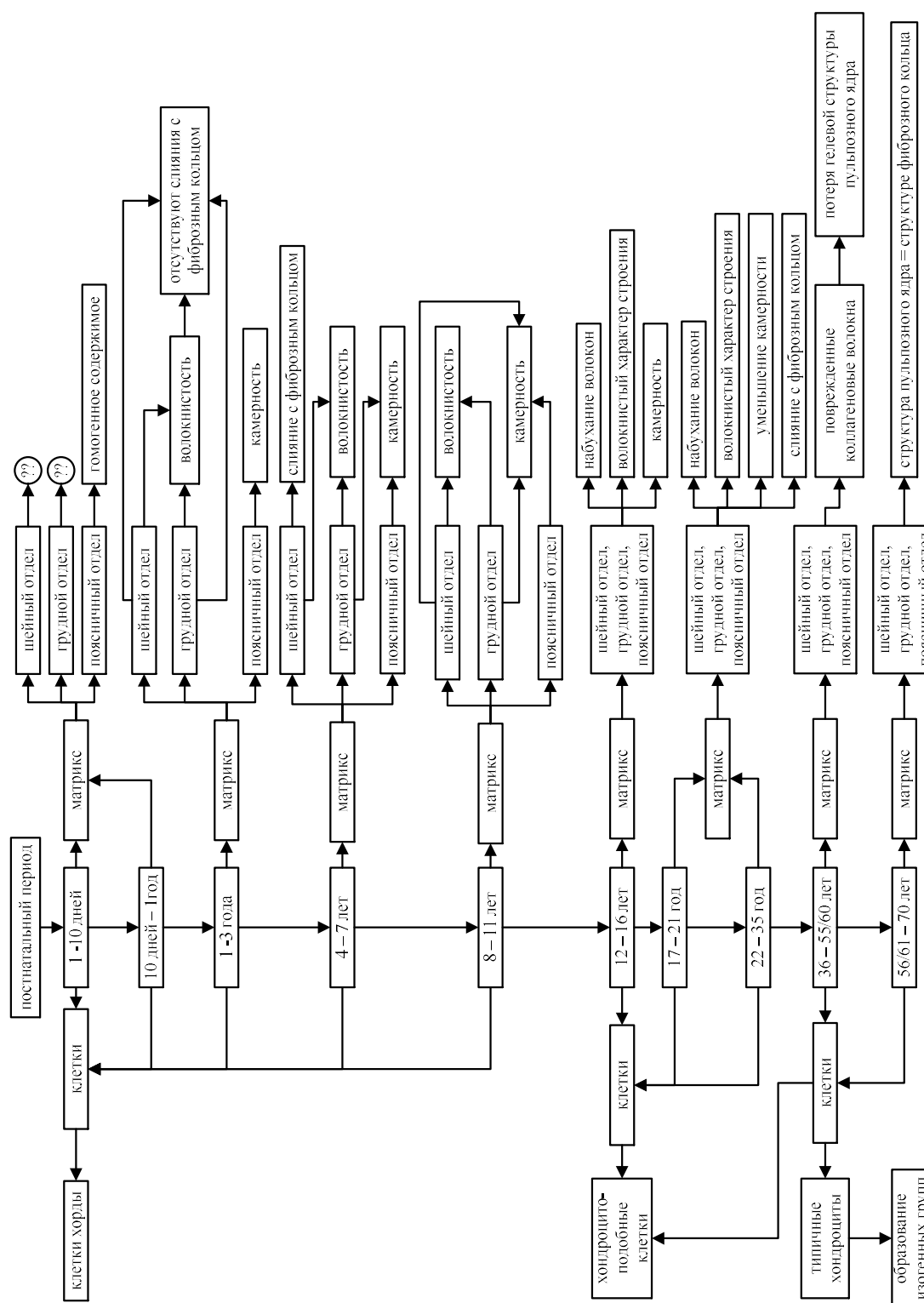


Схема 2. Морфогенез пульпозного ядра с учетом данных А. И. Струкова (1936).

Кроме того, вследствие высокой метаболической активности, потребности в питании у хордальных клеток значительно больше, чем у зрелых клеток ПЯ. Поэтому, вероятно, низкий уровень питательных веществ может запускать апоптоз клеток хорды или дифференцировку в направлении клеточного фенотипа с меньшим спросом питательных веществ [12, 20].

Микроскопическое изучение ПЯ раннего периода жизни (от рождения до 5–6 лет) показывает, что оно чрезвычайно богато ос-

новным веществом, имеющим мелкозернистый гомогенный вид. Большие поля этого аморфного вещества, очень бледно окрашенного, порой едва заметного, видны по всему центру диска. На фоне этой бесструктурной массы встречаются очень тонкие волокна, которые проходят в виде параллельных волнообразных пучков или располагаются беспорядочно.

Клеточные элементы ПЯ в этот период разнообразны. Встречаются фибробласты различной степени зрелости с круглым, оваль-

ным и продолговатым ядром. Имеются хрящеподобные и хрящевые клетки, находящиеся в полости. Некоторые хрящевые клетки окружены эозинофильной капсулой, которая состоит из множества очень тонких волокон, оплетающих клетку. Встречается расположение клеток в виде групп различной величины (по 2–5 и более клеток в группе). Некоторые группы клеток имеют интенсивно окрашенную капсулу, другие – располагаются в основном веществе без капсулы. Попадают погибающие клетки с пикнотическим ядром, неокрашенной протоплазмой [4, 22]. Аналогичную картину также отмечали Trout et al. (1982). Они обнаружили, что в межпозвоновом диске плода около 2% клеток были некротизированы, тогда как в подростковом возрасте – более 70% [21].

ПЯ у молодых индивидуумов студенистое и четко отделено от ФК. С возрастом границы между двумя областями становятся менее заметными, и ПЯ становится более волокнистым [8, 18].

В дальнейшем развитие ПЯ характеризуется увеличением коллагеновых волокон, хаотично распределенных в центре и более или менее концентрически – по периферии. К 20 годам ПЯ диска приобретает почти полностью волокнистое строение. Волокна тонкие, нежные, различной длины, переплетаясь между собой, образуют ажурную сеть. Ближе к ФК они объединяются в более плотные пучки [4].

У взрослых ПЯ представлено клетками, которые морфологически напоминают хондроциты. Происхождение их неизвестно. Ряд исследователей предполагает, что они происходят и мигрируют из внутреннего слоя ФК. Эти клетки в большинстве своем овальной формы, с большим ядром, часто окружены волокнистой капсулой. Эту структуру иногда обозначают «хондрон» [18]. В клетках нормального ПЯ наблюдается экспрессия Sox9, коллаген II и агрекана, указывающих на фенотип хондроцитов. Установлено, что экспрессия Sox9 остается высокой в клетках ПЯ дегенерирующего межпозвонового диска, экспрессия коллагена II и агрекана снижается с увеличением степени дегенерации. Хотя функция Sox9 тесно связана с экспрессией коллагена II, есть доказательства, что другие регуляторные белки могут влиять на активность Sox9. В частности, провоспалительные цитокины такие, как интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли-α, которые экспрессируются в дегенерированном межпозвоновом диске, могут препятствовать промоции Sox9-обусловленной экспрессии коллагена II [19].

После 30 лет в ПЯ отмечается наличие участков зернистого распада, дистрофических изменений, нарастающих к старости [4]. Trout et al. (1982) указывали в своей работе, что у взрослых, в основном, в дегенерированных

дисках остатки клеток замещаются экстрацеллюлярным матриксом [18, 21]. Одновременно с этим отмечается пролиферация хондроцитов, образование изогенных групп, играющих, по-видимому, компенсаторную роль [8].

С возрастом сеть волокон в ПЯ становится плотнее [4]. Даже в нормальных дисках по сравнению с гиалиновым хрящом у взрослых увеличивается количество поврежденных коллагеновых фибрилл [9]. Это, в свою очередь, ведет к потере гелевой структуры ПЯ [15].

В старческом возрасте отмечено увеличение числа хрящевых клеток. Характерно нарастание крупных изогенных групп, содержащих от 5–6 до 10–15 клеток. В зрелые годы и, особенно, к старости ПЯ не отличается от волокнистого хряща ФК [4].

Помимо этого отмечено усиление расщепления связывающих белков, сопровождающих потерю агрегации агрекана и общее снижение содержания этих молекул. Несмотря на заметное подавление синтеза коллагена при старении и дегенерации, важно отметить, что в определенной мере синтез матрикса продолжается в старших возрастных группах (схема 2) [9, 22, 25].

Заключение

Таким образом, можно выделить ряд закономерностей развития структур межпозвонового диска.

Замыкательная хрящевая пластинка в эмбриональном периоде занимает практически весь объем межпозвонового пространства и в достаточной степени васкуляризирована. Однако постепенно в постнатальном периоде ее объем значительно уменьшается и полностью утрачивается васкуляризация.

Исследования ФК наглядно демонстрируют различия направлений хода коллагеновых волокон в переднем и заднем отделах, особенно на ранних стадиях онтогенеза. Различия наблюдаются также в зависимости от отдела позвоночника. Формирование волокнистого строения ПЯ происходит сначала в шейном отделе и только позднее – в поясничном. Грудной отдел занимает промежуточное положение. В ходе онтогенеза объем клеточного компонента в ФК увеличивается, в то время как в ПЯ значительно уменьшается. При этом гистологическая принадлежность клеточного компонента остается спорной, поскольку совмещает в себе морфофункциональные характеристики как хрящевой, так и соединительной тканей. Ни в отечественной, ни в зарубежной литературе такое сочетание не рассматривается с точки зрения биомеханики или нормальной анатомии. На основании детального анализа материала предложены схемы, отражающие ключевые этапы эмбриогенеза ПЯ и ФК, а также

постнатальное развитие ПЯ в различных отделах позвоночного столба. Однако обобщение результатов проведенных ранее исследований не позволяет дифференцировать патологические структурные преобразования в межпозвонковом диске от изменений, характерных для процессов нормального старения, или представляющих собой адаптационный ответ на воздействие комплекса факторов внешней среды.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Батуев К. М. Анатомия межпозвоночных дисков у человека и некоторых животных : дис. ... канд. мед. наук. Молотов; 1954: 25–62.
2. Бут Н. И. Развитие межпозвоночных дисков в эмбриогенезе человека. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1959; 36 (3): 30–35.
3. Бывальцев В. А., Бельх Е. Г., Алексеева Н. В. и др. Применение шкал и анкет в обследовании пациентов с дегенеративным поражением поясничного отдела позвоночника: метод. рек. Иркутск: ФГБУ НЦРВХ СО РАМН; 2013. 32.
4. Дегтярев И. П. Возрастные морфологические изменения пульпозного ядра поясничных межпозвонковых дисков человека. Патология позвоночника: матер. II Новосибирской конф. по лечению заболеваний и повреждений позвоночника. Новосибирск; 1966: 229–230.
5. Дегтярев И. П. Возрастные морфологические изменения фиброзного кольца поясничных межпозвонковых дисков человека. Патология позвоночника: матер. II Новосибирской конф. по лечению заболеваний и повреждений позвоночника. Новосибирск; 1966: 224–226.
6. Дегтярев И. П. Морфологическое и гистохимическое изучение хрящевой пластинки поясничных межпозвонковых дисков человека. Патология позвоночника: матер. II Новосибирской конф. по лечению заболеваний и поврежд. позвоночника. Новосибирск; 1966: 233–235.
7. Павлова В. Н., Копьева Т. Н., Слуцкий Л. И. и др. Хрящ. М.: Медицина; 1988. 320.
8. Струков А. И. Возрастное развитие позвоночного столба. В кн.: Шурпе Э. Ю., ред. Анатомические и гистоструктурные особенности детского возраста: тр. лаб. возрастной морфологии гос. центр. ин-та охраны здоровья детей и подростков НКЗ. М.: Биомедгиз; 1936: 55–123.
9. Antoniou J., Steffen T., Nelson F. et al. The human lumbar intervertebral disc. Evidence for changes in the biosynthesis and denaturation of the extracellular matrix with growth, maturation, ageing, and degeneration. J. Clin. Invest. 1996; 98 (4): 996–1003. DOI: 10.1172/JCI118884.
10. Bron J. L., Helder M. N., Meisel H.-J. Repair, regenerative and supportive therapies of the annulus fibrosus: achievements and challenges. Eur. Spine J. 2009; 18 (3): 301–313. DOI: 10.1007/s00586-008-0856-x.
11. Cortes D. H., Han W. M., Smith L. et al. Mechanical properties of the extra-fibrillar matrix of human annulus fibrosus are location and age dependent. J. Orthop. Res. 2013; 31 (11): 1725–1732. DOI: 10.1002/jor.22430.
12. Feng Y., Egan B., Wang J. Genetic factors in intervertebral disc degeneration. Genes Dis. 2016; 3 (3): 178–185. DOI: 10.1016/j.gendis.2016.04.005.
13. Kadow T., Sowa G., Vo N. et al. Molecular Basis of Intervertebral Disc Degeneration and Herniations: What Are the Important Translational Questions? Clin. Orthop. Relat. Res. 2015; 473 (6): 1903–1912. DOI: 10.1007/s11999-014-3774-8.
14. McCann M. R., Séguin C. A. Notochord cells in intervertebral disc development and degeneration. J. Dev. Biol. 2016; 4 (1): 1–18. DOI: 10.3390/jdb4010003.
15. Naylor A. The biophysical and biochemical aspects of intervertebral disc herniation and degeneration. Ann. Roy. Coll. Surg. Engl. 1962; 31 (2): 91–114.
16. Pattappa G., Li Z., Peroglio M., Wismer N. et al. Diversity of intervertebral disc cells: phenotype and function. Journal of Anatomy. 2012; 221: 480–496. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2012.01521.x.
17. Peacock A. Observations of prenatal structure of the intervertebral disc in man. Journal of Anatomy. 1951; 85 (Pt. III): 260–274.
18. Roberts S. Disc morphology in health and disease. Biochemical society transaction. 2002; 30 (6): 864–869. DOI: 10.1042/bst0300864.
19. Sive J. I., Baird P., Jeziorski M. et al. Expression of chondrocyte markers by cells of normal and degenerate intervertebral discs. J. Clin. Pathol.: Mol. Pathol. 2002; 55: 91–97.
20. Smith L. J., Nerurkar N. L., Choi K.-S. et al. Degeneration and regeneration of the intervertebral disc: lessons from development. Disease Models & Mechanisms. 2011; 4 (1): 31–41. DOI: 10.1242/dmm.006403.
21. Trout J. J., Buckwalter J. A., Moore K. C. et al. Ultrastructure of human intervertebral disc. I. Changes in notochordal cells with age. Tissue Cell. 1982; 14 (2): 359–369.
22. Vo N. V., Hartman R. A., Patil P. R. et al. Molecular mechanisms of biological aging in intervertebral discs. J. Orthop. Res. 2016; 34 (8): 1289–1306. DOI: 10.1002/jor.23195.
23. Weiler C., Nerlich A. G., Schaaf R. et al. Immunohistochemical identification of notochordal markers in cells in the aging human lumbar intervertebral disc. Eur. Spine J. 2010; 19 (10): 1761–1777. DOI: 10.1007/s00586-010-1392-z.
24. Wyburn G. M. Observations on development of the human vertebral column // Journal of Anatomy. 1944. Vol. 78 (Pt. III). P. 94–102.2.
25. Zhu Q., Gao X., Gu W. Temporal changes of mechanical signals and extracellular composition in human intervertebral disc during degenerative progression. J. Biomech. 2014; 47 (15): 3734–3743. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2014.09.004.

References

1. Batuev K.M. Anatomiya mezhpozvonochnyh diskov u cheloveka i nekotoryh zhivotnyh : dis. ... kand. med. nauk. [Anatomy of intervertebral discs in human and some animals: cand. med. sci. diss.]. Molotov; 1954: 25–62 (in Russian).
2. But N.I. Razvitie mezhpozvonochnyh diskov v ehmbriogeneze cheloveka. Arhiv anatomii, gistologii i ehmbriologii. [Development of intervertebral discs in human embryogenesis]. 1959; 36 (3): 30–35 (in Russian).
3. Byval'cev V.A., Belyh E.G., Alekseeva N.V. i dr. Primenenie shkal i anket v obsledovanii patsientov s dегenеративным porazheniem poyasnichnogo otdela pozvonochnika: metodicheskie rekomendacii. [The use of scales and questionnaires in the

- evaluation of patients with degenerative diseases of lumbar spine: guidelines.] Irkutsk: FBSI SCRRS SD RAMS; 2013. 32 (in Russian).
4. Degtyarev I.P. Vozrastnye morfologicheskie izmeneniya pul'pozного yadra poyasnichnyh mezhpozvонkovykh diskov cheloveka. Patologiya pozvonochnika: mater. II Novosibirskoj konf. po lecheniyu zabolevanij i povrezhdenij pozvonochnika. [Age-related morphological changes of human lumbar intervertebral discs nucleus pulposus. Pathology of spine: The materials of II Novosibirsk conference on treatment of spine diseases and injuries.] Novosibirsk; 1966: 229-230 (in Russian).
5. Degtyarev I.P. Vozrastnye morfologicheskie izmeneniya fibroznogo kol'ca poyasnichnyh mezhpozvонkovykh diskov cheloveka. Patologiya pozvonochnika: mater. II Novosibirskoj konf. po lecheniyu zabolevanij i povrezhdenij pozvonochnika. [Age-related morphological changes of human lumbar intervertebral discs anulus fibrous. Pathology of spine: The materials of II Novosibirsk conference on treatment of spine diseases and injuries.] Novosibirsk; 1966: 224-226 (in Russian).
6. Degtyarev I.P. Morfologicheskoe i gisto-himicheskoe izuchenie hryashchevoj plastinki poyasnichnyh mezhpozvонkovykh diskov cheloveka. Patologiya pozvonochnika: mater. II Novosibirskoj konf. po lecheniyu zabolevanij i povrezhdenij pozvonochnika. [Age-related morphological changes of human lumbar intervertebral discs cartilaginous endplate. Pathology of spine: The materials of II Novosibirsk conference on treatment of spine diseases and injuries]. Novosibirsk; 1966: 233-235 (in Russian).
7. Pavlova V.N., Kop'eva T.N., Sluckij L.I. i dr. Hryashch. [Cartilage]. M.: Medicina; 1988. 320 (in Russian).
8. Strukov A.I. Vozrastnoe razvitie pozvonochnogo stolba. V kn.: Shurpe Eh.Yu., red. Anatomicheskie i gistostrukturnye osobennosti detskogo vozrasta: tr. lab. vozrastnoj morfologii gos. cent. in-ta ohrany zdorov'ya detej i podrostkov NKZ. [Age-related development of spinal column. In book: Shurpe E.Y., edited by. Anatomical and histostructural features of childhood. Publications of age-related morphology laboratory of the State Institute for health protection of children and adolescents]. M.: Biomedgiz; 1936: 55-123 (in Russian).
9. Antoniou J., Steffen T., Nelson F. et al. The human lumbar intervertebral disc. Evidence for changes in the biosynthesis and denaturation of the extracellular matrix with growth, maturation, ageing, and degeneration. J. Clin. Invest. 1996; 98 (4): 996-1003. DOI: 10.1172/JCI118884.
10. Bron J.L., Helder M.N., Meisel H.-J. Repair, regenerative and supportive therapies of the annulus fibrosus: achievements and challenges. Eur. Spine J. 2009; 18 (3): 301-313. DOI: 10.1007/s00586-008-0856-x.
11. Cortes D.H., Han W. M., Smith L. et al. Mechanical properties of the extra-fibrillar matrix of human annulus fibrosus are location and age dependent. J. Orthop. Res. 2013; 31 (11): 1725-1732. DOI: 10.1002/jor.22430.
12. Feng Y., Egan B., Wang J. Genetic factors in intervertebral disc degeneration. Genes Dis. 2016; 3 (3): 178-185. DOI: 10.1016/j.gendis.2016.04.005.
13. Kadow T., Sowa G., Vo N. et al. Molecular Basis of Intervertebral Disc Degeneration and Herniations: What Are the Important Translational Questions? Clin. Orthop. Relat. Res. 2015; 473 (6): 1903-1912. DOI: 10.1007/s11999-014-3774-8.
14. McCann M.R., Séguin C.A. Notochord cells in intervertebral disc development and degeneration. J. Dev. Biol. 2016; 4 (1): 1-18. DOI: 10.3390/jdb4010003.
15. Naylor A. The biophysical and biochemical aspects of intervertebral disc herniation and degeneration. Ann. Roy. Coll. Surg. Engl. 1962; 31 (2): 91-114.
16. Pattappa G., Li Z., Peroglio M., Wismer N. et al. Diversity of intervertebral disc cells: phenotype and function. Journal of Anatomy. 2012; 221: 480-496. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2012.01521.x.
17. Peacock A. Observations of prenatal structure of the intervertebral disc in man. Journal of Anatomy. 1951; 85 (Pt. III): 260-274.
18. Roberts S. Disc morphology in health and disease. Biochemical society transaction. 2002; 30 (6): 864-869. DOI: 10.1042/bst0300864.
19. Sive J. I., Baird P., Jeziorski M. et al. Expression of chondrocyte markers by cells of normal and degenerate intervertebral discs. J. Clin. Pathol.: Mol. Pathol. 2002; 55: 91-97.
20. Smith L. J., Nerurkar N. L., Choi K.-S. et al. Degeneration and regeneration of the intervertebral disc: lessons from development. Disease Models & Mechanisms. 2011; 4 (1): 31-41. DOI: 10.1242/dmm.006403.
21. Trout J. J., Buckwalter J. A., Moore K. C. et al. Ultrastructure of human intervertebral disc. I. Changes in notochordal cells with age. Tissue Cell. 1982; 14 (2): 359-369.
22. Vo N. V., Hartman R. A., Patil P. R. et al. Molecular mechanisms of biological aging in intervertebral discs. J. Orthop. Res. 2016; 34 (8): 1289-1306. DOI: 10.1002/jor.23195.
23. Weiler C., Nerlich A.G., Schaaf R. et al. Immunohistochemical identification of notochordal markers in cells in the aging human lumbar intervertebral disc. Eur. Spine J. 2010; 19 (10): 1761-1777. DOI: 10.1007/s00586-010-1392-z.
24. Wyburn G.M. Observations on development of the human vertebral column // Journal of Anatomy. 1944. Vol. 78 (Pt. III). P. 94-102.2.
25. Zhu Q., Gao X., Gu W. Temporal changes of mechanical signals and extracellular composition in human intervertebral disc during degenerative progression. J. Biomech. 2014; 47 (15): 3734-3743. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2014.09.004.

Сведения об авторах

Куренков Евгений Леонидович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анатомии человека ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. E-mail: kurenkov@chelsma.ru

Макарова Виктория Владиславовна – ассистент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

Поступила в редакцию 6.10.2017 г.