

МИТОГЕН-AКТИВИРУЕМЫЕ ПРОТЕИНКИНАЗЫ И ИХ ЗНАЧИМОСТЬ В РЕПАРАТИВНОМ ПРОЦЕССЕ ПРИ ЛАМИНЭКТОМИИ: ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ

Животенко А.П., Шурыгина И.А., Кошкарева З.В., Гольдберг О.А.

ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Иркутск, e-mail: sivotenko1976@mail.ru

Одним из ведущих показаний к ламинэктомии являются стенозирующие процессы позвоночного канала и дурального мешка с компрессией сосудисто-невральных образований позвоночного канала. С увеличением роста частоты дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника резко возрастает необходимость хирургических вмешательств на позвоночнике, включая и ламинэктомию. С расширением и внедрением новых хирургических технологий в вертебродологии, значительным ростом хирургической активности при ее патологии увеличивается и частота синдрома неудачно оперированного позвоночника, в связи с чем назрела необходимость разработки фундаментального этиопатогенетического подхода к изучению механизмов развития данного синдрома на тканевом и клеточном уровнях. Одним из ключевых проявлений этого синдрома является стойкий болевой синдром, который складывается из ноцицептивного и нейропатического компонентов боли. В формировании данного стойкого болевого синдрома ведущую роль может играть эпидуральный фиброз. В работе дана оценка значимости митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) в формировании данной патологии; раскрыты механизмы их действия и возможные пути профилактики формирования эпидурального фиброза при ламинэктомии в послеоперационном периоде. В работе описан патогенез развития нейропатической боли и влияния МАР-киназ на ее формирование. В исследовании представлен анализ 45 литературных источников из баз данных PubMed, EMBASE, Cochrane Library, eLIBRARY, наиболее полно отражающих вопросы, раскрытые в работе.

Ключевые слова: ламинэктомия, митоген-активируемые протеинкиназы (МАР-киназы), эпидуральный фиброз, нейропатическая боль, репаративный процесс.

MITOGEN-ACTIVATED PROTEIN KINASES AND THEIR SIGNIFICANCE IN THE REPARATIVE PROCESS DURING LAMINECTOMY: FUNDAMENTAL ASPECTS.

Zhivotenko A.P., Shurygina I.A., Koshkareva Z.V., Goldberg O.A.

Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, e-mail: sivotenko1976@mail.ru

One of the leading indications for laminectomy is stenotic processes of the spinal canal and dural sac with compression of the neurovascular formations of the spinal canal. With an increase in the frequency of degenerative-dystrophic diseases of the spine, the need for surgical interventions on the spine, including laminectomy, sharply increases. With the expansion and introduction of new surgical technologies in vertebrology, a significant increase in surgical activity in its pathology, the frequency of the unsuccessfully operated spine syndrome also increases, and therefore the need for a fundamental etiopathogenetic approach to studying the mechanisms of the development of this syndrome at the tissue and cellular levels has matured. One of the key manifestations of this syndrome is persistent pain syndrome, which consists of the nociceptive and neuropathic components of pain. Epidural fibrosis can play a leading and not the least role in the formation of this persistent pain syndrome. The paper assesses the significance of mitogen-activated protein kinases (MAPK) in the formation of this pathology; The mechanisms of their action and possible ways of preventing the formation of epidural fibrosis during laminectomy in the postoperative period are disclosed. The pathogenesis of the development of neuropathic pain and the influence of MAP kinases on its formation are disclosed. The study presents an analysis of 45 literary sources from the databases PubMed, EMBASE, Cochrane Library, eLIBRARY, which most fully reflect the issues disclosed in the work.

Keywords: laminectomy, mitogen-activated protein kinases (MAPKs), epidural fibrosis, neuropathic pain, reparative process.

Ламинэктомия является одним из наиболее часто выполняемых хирургических вмешательств на позвоночнике при лечении широкого спектра его патологий, в частности: при стенозах позвоночного канала дегенеративного генеза; при онкологических заболеваниях и травмах позвоночника с использованием стабилизирующих

металлоконструкций и без них [1]. Основные цели ламинэктомии – это декомпрессия сосудисто-невральных структур позвоночного канала и создание благоприятных условий для восстановления их функций и регресса неврологической симптоматики. При ламинэктомии может формироваться синдром неудачно оперированного позвоночника (Failed Back Surgery Syndrome – FBSS), имеющий гетерогенную структуру с хирургическими и нехирургическими причинами, которые в 100% случаев сочетаются в послеоперационном периоде с эпидуральным фиброзом различной степени его выраженности. Основным клиническим проявлением FBSS является болевой синдром различной степени интенсивности, который вынуждает пациента повторно обращаться за медицинской помощью. Сохранение болевого синдрома при лечении пациента консервативными методами в течение 4–6 недель заставляет хирурга задумываться о причинах сохранения стойкого болевого синдрома в послеоперационном периоде и решении вопроса о проведении повторного хирургического вмешательства [2]. При ламинэктомии нарушается биомеханика в оперированном позвоночно-двигательном сегменте и смежных с ним уровнях, что приводит в дальнейшем к прогрессированию дегенеративно-дистрофических изменений в зоне оперативного вмешательства с последующим формированием спондилоартроза, болезни смежного уровня и т.д. [3, 4]. В отдаленном периоде хирургического лечения больных могут формироваться эпидуральный фиброз, нейропатический болевой синдром и происходит прогрессирование дегенеративного процесса в зоне хирургического воздействия [4, 5]. Механическая перегрузка позвоночно-двигательного сегмента является важным фактором риска дегенерации межпозвонкового диска, которая вызывается посредством апоптоза клеток, в связи с чем его механическое сжатие является важным регулятором клеточной биологии [6, 7, 8]. В работе Xu Q показано, что механический фактор роста (Mechano Growth Factor – MGF) ингибирует апоптоз хондроцитов, вызванный механической перегрузкой за счет снижения активности пути p38 MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа) в клетках пульпозного ядра, и является аутокринным и эндокринным фактором роста, экспрессия которого выявляется во многих тканях при определенных условиях [9, 10]. Кроме того, MGF способен регулировать пролиферацию клеток, дифференцировку и их миграцию и проявляет некоторые защитные эффекты против различных вредных стимулов [9], таких как механическая перегрузка клеток пульпозного ядра, которая ведет к увеличению активности пути p38 MAPK. Активация пути MAPK может запускаться различными внеклеточными и внутриклеточными стимулами [11], а также осуществлять регуляцию клеточной активности, включая их пролиферацию, дифференцировку, выживание и апоптоз [12]. Исследования показали, что сигнальный путь MAPK принимает участие в развитии фиброзного кольца межпозвонкового диска и важен

для нормальной дифференцировки его клеток [13, 14]. Следует отметить, что сигнальный путь MAPK влияет на ремоделирование костной ткани за счет регуляции дифференцировки остеокластов [15]. Известно, что протеогликаны участвуют в регуляции органогенеза посредством модуляции множества сигнальных путей, включая пути TGF- β и MAPK [16]. Из этого следует, что репарация тканей при раневом процессе в зоне ламинэктомии осуществляется через MAP-киназный каскад, который регулируется транскрипцией генов в ответ на повреждение тканей во время оперативного вмешательства [17].

Митоген-активируемые протеинкиназы представляют собой семейство внутриклеточных сигнальных молекул, которые эволюционно консервативны. Это семейство состоит из трех основных членов внеклеточной регулируемой по сигналу киназы (ERK, включая ERK1 / 2), p38 (включая p38 α , p38 β , p38 γ и p38 δ) и c-Jun N-терминальной киназы (JNK, включая JNK1, JNK2, JNK3, ERK5). Все MAPKs активируются путем фосфорилирования через различные восходящие MAPK-киназы (MKKs или MEKs), а MKKs активируются с помощью MAPK-киназных киназ (MEKKs) [18, 19, 20]. MAP-киназы в ответ на внешний стимул преобразуют спектр транскрипции определенных генов, изменяя активность их экспрессии, а следовательно, и синтез белков (продуктов), что приводит к специфическим морфологическим и функциональным изменениям в тканях [18]. JNK-киназы активируются провоспалительными цитокинами и играют важную роль в регуляции воспалительных реакций, нейродегенерации и гибели клеток [19]. p38 MAPK – это класс протеинкиназ, которые реагируют на стрессовые стимулы и участвуют в дифференцировке клеток и апоптозе [19].

Роль MAP-киназ в формировании соединительной ткани

Формирование соединительной ткани в зоне оперативного вмешательства является детерминированным репаративным процессом, который представляет взаимоотношение действия клеточных элементов в ограниченной области через MAP-киназный каскад и тесно взаимосвязан с многочисленными реакциями организма (функцией нервной и эндокринной систем, развитием шоковых состояний, с генетическими и фенотипическими особенностями организма и т.д.). Процесс заживления раны всегда цикличен и характеризуется фазностью и в 100% случаев сопровождается формированием соединительной ткани [21]. Сформированный эпидуральный фиброз сдавливает нервные корешки и приводит к нарушению ликвородинамики и венозному застою в корешке, вызывая атрофию его нейронов и демиелинизацию аксонов. Фиксация корешка спайками в одном положении повышает его чувствительность к растяжению и компрессии и приводит к нарушению обменных процессов в них из-за периневрального фиброза, так как корешки получают примерно 58% питательных веществ из окружающего их ликвора, поэтому даже небольшая

компрессия корешка при эпидуральном фиброзе приводит к его ишемии [22, 23]. Сформированный соединительнотканый рубец в эпидуральном пространстве может иметь различное морфологическое строение. Коллагеновые волокна составляют основу соединительной ткани. Различают 28 видов коллагена, которые кодируются более чем 40 генами, которые различаются по молекулярной организации и тканевой принадлежности. Более 90% всего коллагена в организме представлено коллагеном I, II, III и IV типов [24]. Основой соединительной ткани является коллаген I и III типов. По данным иммуноморфологического анализа III тип коллагена образует основу коллагеновых волокон соединительной ткани и незрелых волокон грануляционной ткани, в то время как грубые и зрелые волокна соединительной ткани состоят в основном из коллагена I типа. В процессе биосинтеза коллагена во время формирования соединительнотканного рубца преобладает коллаген I типа, который синтезируется дифференцированными фибробластами. Общее накопление коллагена в рубцовой ткани является основным фактором, определяющим механические свойства рубца. Типы I, III, IV и VIII секретируются миофибробластами [25, 26], а остальные типы коллагена, по данным литературы, менее известны. Следует отметить, что миофибробласты только временно присутствуют в физиологическом процессе восстановления поврежденной ткани, а затем постепенно исчезают (возможно, подвергаются апоптозу или возвращаются к неактивному фенотипу, как только процесс формирования рубца завершается) [27, 28]. Напротив, миофибробласты сохраняются в активированном состоянии при фиброзных заболеваниях, характеризующихся чрезмерным отложением плотного внеклеточного матрикса, который в худшем случае вызывает нарушение не только структуры, но и функции органа [27, 28]. Поэтому формирование фиброза можно рассматривать как длительный, усугубленный и не всегда законченный процесс восстановления тканей, возникающий в ответ на повторные их повреждения независимо от этиологии. Понимание полученных новых знаний в регуляции формирования эпидурального фиброза в зоне оперативного вмешательства очень важно, ибо позволит клиницистам правильно оценивать механизмы его патогенеза, принимать соответствующие меры по профилактике и адресной коррекции при его формировании. Исследования И.А. Шурыгиной с соавт. свидетельствуют, что подавление активности JNK-каскада ведет к стимуляции p38 MAPK и способствует укорочению времени формирования соединительной ткани в зоне хирургического рубца в эксперименте [25]. Предложена и показана возможность управлять ростом соединительной ткани при влиянии на MAP-киназные каскады, пролонгируя блокаду p38 MAPK, что приводит к уменьшению ширины кожного рубца и плотности коллагеновых волокон в зоне образования послеоперационного рубца в эксперименте. Снижается приток прогениторных клеток фибробластического ряда в зону оперативного вмешательства при

формировании послеоперационного рубца с повышением фиброкластической активности [25].

Участие MAP-киназ в развитии нейропатической боли

При ламинэтомии в отдаленном периоде хирургического лечения у пациентов формируется эпидуральный фиброз с разной степенью его выраженности, ведущий к компрессии сосудисто-невральных структур позвоночного канала с последующим формированием нейропатического болевого синдрома, неоднородного по интенсивности. Нейропатический болевой синдром не всегда коррелирует с морфологическими изменениями тканей в области оперативного вмешательства [29, 30]. В определение нейропатической боли входит стойкий, хронически изнуряющий болевой синдром, часто являющийся следствием повреждения нерва или вызванный поражением или болезнью соматосенсорной системы [31, 32]. Не у всех пациентов с периферической нейропатией или повреждением центральной нервной системы развивается нейропатическая боль [33, 34]. Так, известно, что ганглий дорсального корешка (DRG) в процессе развития хронической нейропатической боли является активной анатомической единицей, а не пассивной. DRG метаболически поддерживает физиологические функции между периферической нервной системой (ПНС) и центральной нервной системой (ЦНС). Периферические болевые стимулы передаются вдоль нейронов дорсальных корешковых ганглиев, что делает эти длинные биполярные нейроны, которые простираются от периферических рецепторов на конечностях до спинного мозга, важной мишенью для вмешательства при боли [35]. В работе Krames ES [36] показано, что DRG участвует в процессе генерации нейропатической боли при метаболических изменениях в нем. Отечественные и зарубежные авторы уделяют большее внимание механизмам формирования нейропатической боли, нежели этиологии ее возникновения [35, 36, 37]. При механическом повреждении клетки высвобождается большое количество медиаторов, которые могут воздействовать положительно или отрицательно на окружающие ткани и изменять ноцицептивные сигналы. На страницах литературы обсуждаются наиболее важные микроглиальные внутриклеточные сигнальные каскады (MAPKs, NF-κB, JAK / STAT, PI3K / Akt), которые участвуют в развитии и поддержании нейропатической боли [20, 36]. При повреждении и воспалении периферической нервной системы генные изменения в нейронах DRG являются важной причиной возникновения нейропатической боли [36]. Так, длительный афферентный приток ноцицептивной информации может привести к пространственному и временному суммированию импульсов, что способно вызывать чрезмерную деполяризацию и расширение нейронных рецептивных полей. Изменения в периферическом нерве, вызванные его повреждением, включают как повышающую, так и понижающую регуляцию экспрессии

различных генов в DRG, что может способствовать развитию гиперчувствительности сенсорных нейронов [20, 36]. Развитие нейропатической боли также сопровождается воспалительным компонентом в соматосенсорных волокнах периферической нервной системы. Воспалительные медиаторы, такие как провоспалительные цитокины (IL-1 β , TNF α), простагландины, оксид азота и фактор роста нерва, высвобождаются в месте повреждения нерва. Эти факторы участвуют в генерации спонтанной активности и могут усиливать болевую гиперчувствительность. Известно, что активность первичных афферентов влияет на пластичность ноцицептивных нейронов на уровне ЦНС. Этот процесс в литературе известен как «центральная сенсibilизация». Механизмы, лежащие в основе этих процессов, включают усиленную возбуждающую или сниженную тормозную синаптическую передачу [20]. В литературе имеются данные использования ингибиторов p38 MAPK с эффективно доказанным лечением нейропатической боли в доклинических моделях. Применяемые ингибиторы изменяют экспрессию генов, которые осуществляют посттранскрипционный контроль и играют роль в восприятии болезненных раздражителей сенсорными нейронами [32, 38–41]. Известно, что фосфорилирование Na-каналов с помощью p38 MAPK увеличивает пиковую плотность тока в DRG и предполагает участие p38 MAPK в формировании не только болевого синдрома воспалительного генеза, но и в механизмах развития нейропатической боли [35, 42, 43]. В лечении нейропатического синдрома в литературе известны работы по интратекальному и эпидуральному введению препаратов, которые напрямую влияют на степень интенсивности нейропатической боли [40, 44]. В работе Jose C. et al. [44] обсуждается информация о том, что плазма, богатая факторами роста (PRGF), способна восстанавливать и регенерировать костную и хрящевую ткани и обладает высоким нейропротекторным и противовоспалительным действием, модулирует иммунный ответ, уменьшает нейропатический болевой синдром. Факторы роста, введенные в эпидуральное пространство, изменяют внутриклеточный MAP-киназный каскад, который изменяет клеточный хемотаксис, ангиогенез, синтез коллагенового матрикса и пролиферацию клеток [44, 45].

Заключение

Исходя из анализа данных литературы следует отметить важную роль MAP-киназ в репаративном процессе тканей операционной раны при ламинэктомии. В частности, раскрыты механизмы воздействия MAP-киназ на формирование эпидурального фиброза и нейропатического синдрома (рисунок).

ЛАМИНЭКТОМИЯ

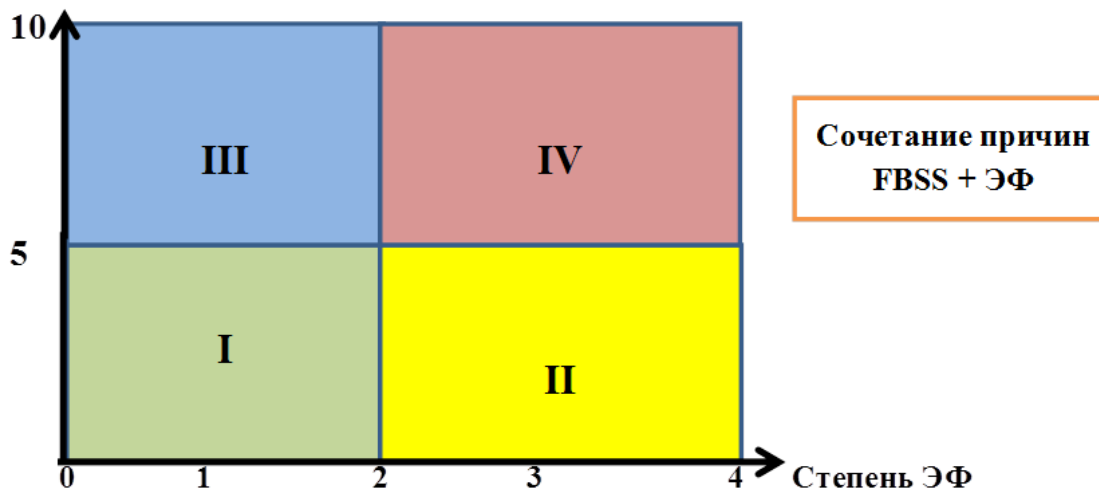
MAP киназный каскад

FBSS

(ноцицептивная + нейропатическая)

Боль (VAS)

(хирургические и нехирургические)



Роль MAP-киназ в репаративном процессе тканей операционной раны при ламинэктомии

Синдром неудачно оперированного позвоночника (FBSS) сопровождается болью и ЭФ, которые не коррелируют друг с другом в послеоперационном периоде, в связи с чем могут формироваться различные группы пациентов, которые отличаются по интенсивности болевого синдрома и степени эпидурального фиброза (ЭФ) от 0 до 4. Болевой синдром сочетает в себе ноцицептивный и нейропатический компоненты боли, которая чаще оценивается только визуальной аналоговой шкалой (VAS) боли. При повторных операциях рубцово-спаечный процесс в эпидуральном пространстве выявляется в 100% случаев и часто сочетается с другими причинами FBSS хирургического и нехирургического профиля, которые можно изменять, воздействуя на MAP-киназный каскад в период репаративного процесса в ране.

Список литературы

1. Teja R. Karukonda, Nickolas Mancini, Austen Katz, Mark P. Cote, Isaac L. Moss Lumbar Laminectomy in the Outpatient Setting Is Associated With Lower 30-Day Complication Rates. 2019. DOI: 10.1177/2192568219850095.

2. Животенко А.П., Кошкарева З.В., Сороковиков В.А. Профилактика послеоперационного рубцово-спаечного эпидурита: современное состояние вопроса // Хирургия позвоночника. 2019. Т. 16. № 3. С. 74–81. DOI: 10.14531/ss2019.3.74-81.
3. Ni S., Cao Y., Liao S., Duan C., Jiang L., Hu J., Lu H., Wu T. Unilateral Osteotomy of Lumbar Facet Joint Induces a Mouse Model of Lumbar Facet Joint Osteoarthritis. *Spine Phila Pa 1976*. 2019. V. 44(16). P. E930-E938. DOI: 10.1097/BRS.0000000000003023.
4. Гольдберг О.А., Животенко А.П., Сороковиков В.А., Кошкарева З.В. Моделирование дегенеративно-дистрофических изменений межпозвоночного диска в эксперименте на поясничном отделе позвоночника // *Acta biomedical scientifica*. 2019. № 4(6). С. 137-142. DOI: 10.29413/ABS.2019-4.6.22.
5. Whatley B.R., Wen X. Intervertebral disc (IVD): Structure, degeneration, repair and regeneration. *Materials Science and Engineering*: 2012. V. 32, Issue 2. P. 61-77. DOI: 10.1016/j.msec.2011.10.011.
6. Li S., Hua W., Wang K., Gao Y., Chen S., Liu W., Song Y, Wu X, Tu J, Kang L, Zhao K, Xiong L, Zhang Y, Yang C. (2018) Autophagy attenuates compression-induced apoptosis of human nucleus pulposus cells via MEK/ERK/NRF1/Atg7 signaling pathways during intervertebral disc degeneration. *Exp. Cell. Res.* 2018. V. 370(1). P. 87-97. DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.06.012.
7. Li P., Hou G., Zhang R., Gan Y., Xu Y., Song L. et al. High-magnitude compression accelerates the premature senescence of nucleus pulposus cells via the p38 MAPK-ROS pathway. *Arthritis Res. Ther.* 2017. DOI: 10.1186/s13075-017-1384-z.
8. Pang L., Li P., Zhang R., Xu Y., Song L. and Zhou Q. Role of p38-MAPK pathway in the effects of high-magnitude compression on nucleus pulposus cell senescence in a disc perfusion culture. *Biosci. Rep.* 2017. pii: BSR20170718. DOI: 10.1042/BSR20170718.
9. Xu Q., Fang H., Zhao L., Zhang C., Zhang L., Tian B. Mechano growth factor attenuates mechanical overload-induced nucleus pulposus cell apoptosis through inhibiting the p38 MAPK pathway. *Biosci Rep.* 2019. V. 39(3). pii: BSR20182462. DOI: 10.1042/BSR20182462.
10. Matheny R.W. Jr, Nindl B.C., Adamo M.L. Minireview: mechano-growth factor: a putative product of IGF-I gene expression involved in tissue repair and regeneration. *Endocrinology*. 2010. V. 151, 865–875. DOI: 10.1210/en.2009-1217.
11. Kurtzeborn K., Kwon H.N., Kuure S. MAPK/ERK signaling in regulation of renal differentiation. *Curr Biol. Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20(7). pii: E1779-E1789. DOI: 10.3390/ijms20071779.
12. Nolano M., Provitera V., Caporaso G., Stancanelli A., Leandri M., Biasiotta A., Cruccu G., Santoro L., Truini A. Cutaneous innervation of the human face as assessed by skin biopsy. *J Anat.* 2013. V. 222(2). P. 161-169. DOI: 10.1111/joa.12001.

13. Takimoto A., Kawatsu M., Yoshimoto Y., Kawamoto T., Seiryu M., Takano-Yamamoto T., Hiraki Y., Shukunami C. Scleraxis and osterix antagonistically regulate tensile force-responsive remodeling of the periodontal ligament and alveolar bone. *Development*. 2015. V. 142(4). P. 787–796. DOI: 10.1242/dev. 116228.
14. Saiyin W., Li L., Zhang H., Lu Y., Qin C. Inactivation of FAM20B causes cell fate changes in annulus fibrosus of mouse intervertebral disc and disc defects via the alterations of TGF- β and MAPK signaling pathways. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019. V. 1865(12). P. 165555. DOI: 10.1016/j.bbadis.2019.165555.
15. Lee K., Seo I., Choi M.H., Jeong D. Roles of Mitogen-Activated Protein Kinases in Osteoclast Biology. *Int. J. Mol. Sci*. 2018. V. 19(10). pii: E3004. DOI: 10.3390/ijms19103004.
16. Thouverey C., Caverzasio J. Focus on the p38 MAPK signaling pathway in bone development and maintenance. *Bonekey Rep*. 2015. V. 4. P. 711–719. DOI: 10.1038/bonekey.2015.80.
17. Шурыгина И.А., Уманец В.А., Шурыгин М.Г. Динамика активности MAP-киназных каскадов в процессе заживления послеоперационной кожно-мышечной раны // *Acta biomedica scientifica*. 2019. № 4(5). С. 55-59. DOI: 10.29413/ ABS.2019-4.5.9.
18. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Зеленин Н.В., Гранина Роль MAP-киназных механизмов в регуляции клеточного роста (обзор литературы) // *Сибирский медицинский журнал*. 2009. № 6. С-36-40.
19. Ji R.R., Gereau R.W., Malcangio M., Strichartz G.R. MAP kinase and pain. *Brain Res Rev*. 2009. V. 60(1). P. 135-148. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2008.12.011.
20. Popiolek-Barczyk K., Mika J. Targeting the Microglial Signaling Pathways: New Insights in the Modulation of Neuropathic Pain. *Curr. Med Chem*. 2016. V. 23(26). P. 2908-2928. DOI: 10.2174/0929867323666160607120124.
21. Ayadi A.E., Jay J.W., Prasai A. Current Approaches Targeting the Wound Healing Phases to Attenuate Fibrosis and Scarring. *Int. J. Mol. Sci*. V.21(3). P. 1105. DOI: 10.3390/ijms21031105.
22. Baron R., Binder A., Attal N., Casale R., Dickenson A.H., Treede R-D. Neuropathic Low Back Pain in Clinical Practice. *Eur. J. Pain*. 2016. V. 20(6). P. 861-873. DOI: 10.1002/ejp.838.
23. Эрдынеев К.Ц., Сороковиков В.А., Ларионов С.Н. Послеоперационный рубцово-спаечный эпидурит (обзор литературы) // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2011. № 1-2. С. 243-246.
24. Franzke C.W., Bruckner P., Bruckner-Tuderman L. Collagenous transmembrane proteins: recent insights into biology and pathology. *J. Biol Chem*. 2005. V. 280(6). P. 4005-4008. DOI: 10.1074/jbc.R400034200.

25. Шурыгина И.А. Шурыгин М.Г. Митогенактивируемые протеинкиназы как мишень для регуляции роста соединительной ткани // Патологическая физиология и экспериментальная терапия Т.63. № 4. (2019). С. 151-157. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.151-157.
26. Chellini F., Tani A., Vallone L., Nosi D., Pavan P., Bambi F., Zecchi Orlandini S., Sassoli C. Platelet-Rich Plasma Prevents In Vitro Transforming Growth Factor- β 1-Induced Fibroblast to Myofibroblast Transition: Involvement of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-A/VEGF Receptor-1-Mediated Signaling. *Cells*. 2018. V. 7(9). pii: E142. DOI: 10.3390/cells7090142.
27. Zeisberg M., Kalluri R. Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 1. Common and organ-specific mechanisms associated with tissue fibrosis. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2013. V. 304. P. C216–C225. DOI: 10.1152/ajpcell.00328.2012.
28. Pakshir P., Hinz B. The big five in fibrosis: Macrophages, myofibroblasts, matrix, mechanics, and miscommunication. *Matrix Biol.* 2018. V. 68–69. P. 81–93. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.01.019.
29. Животенко А.П., Гольдберг О.А., Сороковиков В.А., Кошкарёва З.В., Шурыгина И.А. Формирование эпидурального фиброза при повреждении твердой мозговой оболочки при ламинэтомии в эксперименте // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 4. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29118> (дата обращения: 06.06.2020). DOI 10.17513/spno.29118.
30. Bosscher H.A., Heavner J.E. (2010). Incidence and severity of epidural fibrosis after back surgery: an endoscopic study. *Pain Pract.* 2010. V. 10 (1). P. 18-24. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2009.00311.x.
31. Tsuda M., Koga K., Chen T., Zhuo M. *J Neurochem.* Neuronal and microglial mechanisms for neuropathic pain in the spinal dorsal horn and anterior cingulate cortex. 2017. V. 141(4). P. 486-498. DOI: 10.1111/jnc.14001.
32. Khangura R.K., Sharma J., Bali A., Singh N., Jaggi A.S. An integrated review on new targets in the treatment of neuropathic pain. *Korean J. Physiol Pharmacol.* 2019. V. 23(1). P. 1-20. DOI: 10.4196/kjpp.2019.23.1.1.
33. Colloca L., Ludman T., Bouhassira D., Baron R., Dickenson A.H., Yarnitsky D., Freeman R., Truini A., Attal N., Finnerup N.B., Eccleston C., Kalso E., Bennett D.L., Dworkin R.H., Raja S.N. Neuropathic pain. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017. V. 3. P. 17002. DOI: 10.1038/nrdp.2017.2.
34. Abbott C.A., Malik R.A., van Ross E.R., Kulkarni J., Boulton A.J. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care.* 2011. V. 34(10). P. 2220-2224. DOI: 10.2337/dc11-1108.

35. Chew L.A., Bellampalli S.S., Dustrude E.T., Khanna R. Mining the Nav1.7 interactome: Opportunities for chronic pain therapeutics. *Biochem Pharmacol.* 2019. V. 163. P. 9-20. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.01.018.
36. Krames E.S. The role of the dorsal root ganglion in the development of neuropathic pain. *Pain Med.* 2014. V. 15(10). P. 1669-1685. DOI: 10.1111/pme.12413.
37. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Диагностика и фармакотерапия нейропатической боли // *РМЖ.* 2009. Т. 17, № 20. С. 1389-1394.
38. de la Peña J.B.I., Song J.J., Campbell Z.T. RNA control in pain: Blame it on the messenger. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2019. V. 10(6). P. e1546. DOI: 10.1002/wrna.1546.
39. Ostenfeld T., Krishen A., Lai R.Y., Bullman J., Green J., Anand P., Scholz J., Kelly M. A randomized, placebo-controlled trial of the analgesic efficacy and safety of the p38 MAP kinase inhibitor, losmapimod, in patients with neuropathic pain from lumbosacral radiculopathy. *Clin. J. Pain.* 2015. V. 31(4). P. 283-293. DOI: 10.1097/AJP.000000000000122.
40. Möser C.V., Möller M., Fleck S.C., Thomas D., Geisslinger G., Niederberger E. Inhibition of the protein kinase IKKepsilon attenuates neuropathic pain in mice. *Neuropharmacology.* 2019. V. 146. P. 198-211. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.12.004.
41. Choi SR, Beitz AJ, Lee JH. Inhibition of cytochrome P450c17 reduces spinal astrocyte activation in a mouse model of neuropathic pain via regulation of p38 MAPK phosphorylation. *Biomed Pharmacother.* 2019. V. 118. P. 109299. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109299.
42. Hudmon A., Choi J.S., Tyrrell L., Black J.A., Rush A.M., Waxman S.G., Dib-Hajj S.D. Phosphorylation of sodium channel Na(v)1.8 by p38 mitogen-activated protein kinase increases current density in dorsal root ganglion neurons. *J. Neurosci.* 2008. V. 28(12). P. 3190-3201. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4403-07.2008.
43. Fischer B.D., Ho C., Kuzin I., Bottaro A., O'Leary M.E. Chronic exposure to tumor necrosis factor in vivo induces hyperalgesia, upregulates sodium channel gene expression and alters the cellular electrophysiology of dorsal root ganglion neurons. *Neurosci. Lett.* 2017. V. 653. P. 195-201. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.05.004.
44. Jose C., Henry C., Patricia A., Edwin G. Epidural Plasma Rich in Growth Factors for Degenerative Disc Disease: A Valuable Alternative to Conventional "Palliative Medicine". *International Journal of Anesthesia and Clinical Medicine.* 2019. V. 7(1). P. 1-6. <http://www.sciencepublishinggroup.com/j/ijacm>. DOI: 10.11648/j.ijacm.20190701.11.
45. Matsuda M., Huh Y., Ji R.R. Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain. *J. Anesth.* 2019. V. 33(1). P. 131-139. DOI: 10.1007/s00540-018-2579-4.