

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ЛЕЧЕНИИ ГРЫЖИ МЕЖПОЗВОНКОВОГО ДИСКА

Нганкам Леон, Румянцева Г.Н., Горнаева Л.С., Горшков А.Ю.

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет Минздрава России», Тверь, e-mail: gornaeva-ns@rambler.ru

Каждый год в литературе появляется большое количество публикаций относительно заболеваний, связанных с дегенерацией, грыжевым выпячиванием межпозвонкового диска. Несомненно, данная проблема актуальна и социально значима, так как чаще встречается среди трудоспособного населения в возрасте 30–50 лет. В связи с этим появляются новые взгляды на ее этиологию, патогенез, диагностику, лечение. Примечательно, что изучением данной проблемы занимались с древних времен. В связи с расширением знаний в области анатомии стали появляться научные трактаты, посвященные изучению структур позвоночника, спинного мозга, их взаимодействию друг с другом. Надо заметить, что знания об анатомии межпозвонкового диска, позвоночника и спинномозговых нервов накапливались параллельно. И только примерно в 1930-х гг. была выявлена причинно-следственная связь между корешковыми болями и дискорадикалярным конфликтом. В настоящее время широко используются эндоскопическая техника, импланты, стабилизирующие системы, нуклеопластика в решении проблем с грыжевым выпячиванием диска, однако новые технологии дополняются новыми дискуссиями, возникшими на фоне «синдрома оперированного позвоночника», «синдрома смежного уровня», рецидива грыжи, вопросов эффективности разработанных методик. В данной статье подробно представлен исторический обзор эволюции подходов к оперативному лечению грыжи межпозвонкового диска от обширных травматических операций к малоинвазивным современным методам.

Ключевые слова: межпозвонковый диск, грыжа межпозвонкового диска, дискэктомия, микрохирургия, остеохондроз.

HISTORICAL ASPECTS OF THE FORMATION OF IDEAS ABOUT THE ETIOLOGY AND TREATMENT OF INTERVERTEBRAL DISC HERNIATION

Ngankam Leon, Rumyantseva G.N., Gornaeva L.S., Gorshkov A.Yu.

FGBOU VO «Tver State Medical University Ministry of Health of Russia», Tver, e-mail: gornaeva-ns@rambler.ru

Every year, a large number of publications appear in the literature regarding diseases associated with degeneration, herniated protrusion of the intervertebral disc. Undoubtedly, this problem is relevant and socially significant, as it is more common among the able-bodied population aged 30-50 years. In this regard, there are new views on its etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment. It is noteworthy that this problem has been studied since ancient times. In connection with the expansion of knowledge in the field of anatomy, scientific treatises devoted to the study of the structures of the spine, spinal cord, and their interaction with each other began to appear. It should be noted that knowledge about the anatomy of the intervertebral disc, spine and spinal nerves accumulated in parallel. And only in about the 30s of the 20th century was a causal relationship between root pains and discoradicular conflict revealed. Currently, endoscopic techniques, implants, stabilizing systems, and nucleoplasty are widely used in solving problems with herniated disc protrusion, however, new technologies are supplemented by new discussions that have arisen against the background of «operated spine syndrome», «adjacent level syndrome», hernia recurrence, and issues of the effectiveness of the developed techniques. This article presents in detail the historical background of the evolution of approaches to the surgical treatment of intervertebral disc herniation from extensive traumatic operations to minimally invasive modern methods.

Keywords: intervertebral disc, herniated intervertebral disc, discectomy, microsurgery, osteochondrosis.

Каждый год в литературе появляется большое количество публикаций относительно заболеваний, связанных с дегенерацией, грыжевым выпячиванием межпозвонкового диска (МПД). Несомненно, данная проблема актуальна и социально значима, так как чаще встречается среди трудоспособного населения в возрасте 30–50 лет. В связи с этим появляются новые взгляды на ее этиологию, патогенез, диагностику, лечение [1, 2, 3,]. Примечательно,

что изучением данной проблемы занимались с древних времен. В писаниях разных народов мира упоминается о страданиях человека, связанных с болями в спине, иррадиирующими в ногу, под которыми понималась люмбаишиалгия. Не случайно в библейском сюжете, когда Иаков борется с Богом, человеку повреждается бедро, т.е. седалищный нерв, с целью нанести сильную боль. Гиппократ, «отец спинальной нейрохирургии», один из первых выявил взаимосвязь хромоты и корешковой боли. В связи с расширением знаний в области анатомии стали появляться научные трактаты, посвященные изучению структур позвоночника, спинного мозга, их взаимодействию друг с другом. Надо заметить, что знания об анатомии МПД, позвоночника и спинномозговых нервов накапливались параллельно [4]. Так, в 1543 г. Andreas Vesalius в монографии «De humani Corporis Fabrica» впервые представил подробное описание анатомии МПД с рисунками. В 1764 г. Domenico Cotugno впервые выявил связь между болью в ноге и седалищным нервом, что объяснил в своей монографии. В 1857 г. Rudolf Virchow представил научному сообществу строение уже патологически измененного МПД, где отмечалось разорванное фиброзное кольцо [3, 5–8]. В 1864 г. Ernest-Charles Lasague, опираясь на клинический опыт, выявил, что при поднимании прямой ноги, т.е. провоцировании натяжения корешка спинномозгового нерва, появляется боль в спине и ноге. Позже данный тест был назван симптомом Ласега, который активно используется в клинической практике и в настоящее время [9–12].

К грыжам МПД, которые выявлялись во время операций на позвоночнике при выполнении секций, относились как к доброкачественным опухолям [6].

Методами выбора оперативного лечения были ламинэктомия и дискэктомия. В связи с увеличением резервного пространства в позвоночном канале после операции отмечалось уменьшение болей и неврологического дефицита. Данные факты приводили докторов к гипотезе о том, что данные операции влияют на разрешение конфликта между костными структурами позвоночника и спинномозговыми нервами [11, 12, 13].

Впервые ламинэктомия с целью декомпрессии корешков конского хвоста была проведена, по разным данным, Victor Horsley или William MacEwen в 1887 г. Первая дискэктомия была выполнена хирургом Fedor Krause в 1908 г. Операция включала следующие этапы: разрез по средней линии, скелетирование дужек позвонков, резекцию последних, трансдуральное удаление патологического образования. Удаленное интраоперационно образование морфологами интерпретировалось как энхондрома [14].

В 1927 г. Putti была выдвинута гипотеза о возникновении болей в области седалищного нерва на фоне сужения межпозвонковых отверстий в результате остеоартрита (остеохондроза позвоночника). В это же время Christian Georg Schmorl провел морфологическое исследование на большом количестве препаратов МПД (было исследовано порядка 10 тысяч позвоночных

столбов). Результаты работы включали в себя выводы по нормальной анатомии и патологическим состояниям МПД, которые послужили предпосылкой для формирования истинного представления о дискорадикулярном конфликте [15, 16]. В 1929 г. Dandy описал две операции и клиническое наблюдение, которыми продемонстрировал влияние на корешок не опухоли (энхондромы), а массы, состоящей из межпозвонкового хряща. Подобное образование Alajouanine и Petit-Dutailis в 1930 г. охарактеризовали как «грыжа пульпозного ядра», фактически данный термин используется и в настоящее время.

В 1934 г. Mixter и Barr в своей работе, объединив личный клинический опыт, результаты исследований Schmorl (1927 г.), данные литературы, установили, что в основе ишиалгии лежит сдавление корешка спинномозгового нерва грыжей дегенеративно измененного МПД в позвоночном и корешковом каналах. Докторами выполнялись сложные операции с проведением ламинэктомии от второго поясничного позвонка до первого крестцового для удаления грыжевого компонента размером до 1 см [3, 8, 11].

Диагностика грыжевых выпячиваний диска основывалась на клинической картине и данных миелографии. Накапливая клинический опыт, нейрохирурги совершенствовали оперативные методики: сокращались объемы хирургического вмешательства за счет уменьшения длины разреза, объема ламинэктомии, отказа от разреза твердой мозговой оболочки. В 1938 г. J.G. Love et M.N. Walsh опубликовали результаты наблюдения 100 пациентов, которым была выполнена дискэктомия, а также впервые описали рецидив грыжи МПД [16]. В СССР впервые удаление грыжи МПД, которая локализовалась на шейном уровне, выполнил И.С. Бабчин в 1935 г. Грыжами поясничного отдела стали заниматься позднее. Среди ученых, которые внесли значимый вклад в развитие данной проблемы, можно отметить А.К. Шенка, М.И. Каган, Н.Н. Попову [3,11].

В 1950-х гг. в отечественной медицине под руководством Я.Л. Цивьяна активно начала развиваться вертебродология на базе Новосибирского НИИ травматологии и ортопедии.

К 1960 гг. удаление грыжи МПД заняло лидирующее место среди нейрохирургических операций во многих странах мира. Проблемой дегенеративных изменений в диске стали активно заниматься в разных направлениях. Появлялись различные теории этиологии, патогенеза, которые приводят к разрушению диска, активно совершенствовались хирургические методики, обсуждались послеоперационные осложнения, расширялись показания к оперативному лечению [10]. Уже в 1961 г. советский ученый-вертебродолог Я.Л. Цивьян предложил тотальную дискэктомию и расклинивающий корпородез, где МПД заменялся костным аутоотрансплантатом. Совместно с В.П. Мотовым он изучал возможности замены диска синтетическим материалом, что являлось прототипом современных кейджей [10, 15]. В то же время, устраняя дегенеративно измененный диск и имплантируя конструкции для

осуществления спондилодеза, врачи стали сталкиваться с проблемой «смежного уровня». В 1966 г. в своей монографии «Дискогенные поясничные радикулиты» В.А. Шустин описал методы хирургического лечения при грыже МПД, а также возможные осложнения после этих операций.

Значимое событие в спинальной нейрохирургии произошло в конце 1960-х гг.: Yasargil предложил выполнение дискэктомии с использованием микроскопа [4].

В 1977 г. Caspar опубликовал статью, в которой сообщил о положительных результатах у 102 пациентов, которым была проведена дискэктомия посредством медиальной фасетэктомии с применением инструментов, специально разработанных для спинальной нейрохирургии [3, 4].

В СССР микродискэктомию (МДЭ) первым выполнил Э.И. Золотник в 1980 г. [3, 4].

В начале 1990-х гг. для МДЭ были усовершенствованы инструменты, отработана и стандартизирована техника операции, использование микроскопа способствовало улучшению визуализации и освещения в области операционной раны, длина разреза варьировала в пределах 2,5 см, активно использовались рекомендации по восстановлению после проведенного хирургического вмешательства [10].

Однако уже с конца 1970-х гг. операционный микроскоп и микрохирургический инструментарий стала вытеснять эндоскопическая техника. Огромную роль в становлении эндоскопической дискэктомии сыграл J. Destandau, разработавший не только технику операции, но и набор инструментов для оперативного лечения.

А в 1997 г. А.Т. Yeung разработал технику пункционной эндоскопической поясничной дискэктомии. S. Rutten выполнил исследование, направленное на сравнение двух оперативных методик: перкутанной эндоскопической дискэктомии и МДЭ. Из полученных данных выявлено, что результаты двух оперативных методов были примерно сопоставимы. Однако при использовании эндоскопической техники время хирургического вмешательства и период возвращения к труду сократились примерно в два раза [4, 7, 9].

В конце XX в. активно осваивались в практике спинальных хирургов мини-инвазивные методы непосредственного воздействия на МПД в виде нуклеопластики. Так, объем грыжевого выпячивания уменьшался за счет проведения в полости диска радиочастотной абляции, хемонуклеолиза [7, 13].

В настоящее время при лечении грыжи МПД активно используется имплантация стабилизирующей системы, аналогов МПД в виде кейджей, что препятствует таким осложнениям, как рецидив грыжевого выпячивания, прогрессивное течение нестабильности в позвоночно-двигательном сегменте (антелистез/ретролистез). Материалы и модели этих конструкций постоянно совершенствуются от титановых до карбоновых. В то же время,

заменяя дегенеративно измененный диск имплантом для осуществления спондилодеза, врачи стали сталкиваться с проблемой «смежного уровня» [1, 4, 9, 15, 16, 17].

По мере совершенствования методов лучевой диагностики, в частности магнитно-резонансной терапии (МРТ), расширялись представления об этиологии и патогенезе дегенеративно измененного диска, создавались соответствующие классификации. По данным литературы, 30% грыж МПД являются случайной находкой.

По результатам итогов конференций Североамериканской ассоциацией нейрохирургов, нейрорадиологов были предложены термины относительно патологических изменений структуры в межпозвонковом диске, которые в настоящее время активно используются в клинической практике. Данные определения характеризуют анатомическое состояние и патологические изменения, которые произошли в МПД: трещины в фиброзном кольце, дегенеративные изменения, грыжевое выпячивание диска: протрузия, экструзия, секвестрация, миграция, грыжа Шморля (Intervertebral herniations).

Грыжевое выпячивание диска (Herniation) – образование грыжи – ограниченное смещение материала МПД за пределы межтелового дискового промежутка. Грыжевой компонент диска может состоять из разных структур: пульпозное ядро, хрящевые фрагменты, участки фиброзного кольца, а также их комбинация. Протрузия и экструзия – варианты грыжи диска, которые отличаются между собой по форме: шириной основания и соотношением высота/основание. В случае, когда грыжевой фрагмент потерял связь с диском, дислоцировался в краниальном или каудальном направлении, подразумевают секвестрацию грыжи (Sequestration) [1, 3, 6, 8].

В МРТ-диагностике грыж МПД особое значение по информативности уделяют аксиальным снимкам, с помощью которых определяется расположение выпячивания относительно позвоночного и корешковых каналов, структур спинного мозга. Различают центральные, заднебоковые, парамедианные, тотальные, фораминальные и крайнелатеральные виды выпячиваний МПД. По данным литературы, в 86% случаев встречаются грыжи МПД, которые располагаются в латеральной части позвоночного канала, – заднебоковые и парамедианные. Их специфичность заключается в создании давления на корешок спинномозгового нерва соответствующего позвоночно-двигательного сегмента (ПДС), что проявляется радикулярным синдромом с ипсилатеральной стороны в клинической картине [3].

Доказано, что состав грыжевого содержимого МПД зависит от возраста больных. Так, среди пациентов молодого возраста в грыже диска преобладают участки пульпозного ядра, по мере увеличения возраста начинает превалировать плотная соединительная ткань в виде фиброзного хряща. По данным Н.Н. Сак, С.Д. Беззубик (1980-е гг.), гистологическое

исследование МПД пациентов в возрасте 16–20 лет выявило начальное проявление дегенеративно-дистрофических изменений в диске, что проявилось наличием разорванных пучков волокон коллагена, щелей, трещин в фиброзном, а также локусы хрящевой фрагментации. В ряде случаев по образовавшимся трещинам может происходить миграция структур пульпозного ядра за границу гиалиновых пластин с проникновением в межбалочные пространства тел позвонков [3, 5, 6, 7].

Дегенеративные процессы в позвоночнике носят системный характер и имеют тенденцию к распространению за пределы МПД. Наличие механического дефекта в одном из компонентов ПДС затрагивает функцию других его частей. Особое внимание уделяется спондилезу и спондилоартрозу, являющимся следствием дегенеративно-дистрофических изменений в позвоночнике. Спондилез рассматривается как проявление специфической реакции на неравномерное распределение давления на тело позвонка со стороны дегенеративного МПД, а также на частичный разрыв продольных связок и, как следствие, отрыв надкостницы от краев кости. В местах отрыва надкостницы формируются остеофиты (очаги обызвествления), т.е. края соседних позвонков соединяются своеобразными мостиками. Так ПДС «сковывается» остеофитами, блокируется и выключается из подвижной цепи позвоночного столба. В связи с данными фактами спондилез называют «окаменевшим памятником», предшествующим заболеваниям позвоночника. Межпозвоночный диск, подвергшийся дегенеративным изменениям, утрачивает амортизирующую функцию. Движения между соседними позвонками теряют плавность и равномерность. В результате в ПДС образуется нестабильность, которая проявляется подвижностью соседних позвонков друг относительно друга в сагиттальной плоскости. В связи с этим за счет отклонения оси позвоночника движения в ПДС провоцируют микротравмы суставных отростков позвонков. В результате формируется спондилоартроз, патогистологические характеристики которого имеют сходные свойства с артрозами других суставов [6, 9, 10, 16].

По мере изучения структуры дегенеративного МПД на фоне остеохондроза появлялись разные теории, которые давали представление о его «старении».

В настоящее время дегенеративно пораженный МПД определяется как отклоняющаяся от нормы клеточно-опосредованная реакция на прогрессирующие структуральные нарушения, которые необратимы, неуклонно прогрессируют за счет физических и биологических механизмов, напрямую связанных с нестабильностью и болью [5, 7, 17].

Значимую роль в механизмах патогенеза остеохондроза позвоночника играет филогенетически сравнительно недавнее прямохождение человека, что серьезно изменило статические функции позвоночника путем постоянной вертикальной нагрузки при сидении, ходьбе на его костно-связочный аппарат, в частности на МПД. Механические функции МПД

в виде опорной и амортизирующей зависят от его структурных компонентов и биохимических характеристик. В активное время суток на фоне механической нагрузки диск теряет до 25% жидкости, что соответствует физиологическим нормам и является обратимым процессом. В ночные часы в МПД происходит восстановление водного баланса. По современным представлениям, дегенеративные изменения в МПД запускаются с превалирования катаболических процессов, которые служат причиной недостатка питания диска. В результате активизируются апоптоз клеток и процессы «старения» МПД. В таком случае диск не в состоянии поддерживать водный баланс, что опасно его дегидратацией, а снижение концентрации протеогликанов провоцирует избыточную васкуляризацию и иннервацию диска [7, 18].

Канадский ученый William Kirkaldy-Willis описал стадии развития дегенеративного каскада в ПДС. Первая стадия затрагивает функциональные изменения в МПД. Для данной стадии характерно изменение биохимического состава в тканях дисках, больше в области фиброзного кольца, а также структуры гликозаминогликанов. Во второй стадии отмечается нестабильность ПДС, что проявляется нарушениями опорной и двигательной функций в межпозвонковых суставах и диске. Для третьей стадии характерна рестабиллизация, т.е. формируется фиксация нестабильного ПДС, что провоцирует образование спондилеза и остеофитов. Данные структуры в большинстве случаев начинают оказывать раздражающее, компримирующее воздействие на содержимое позвоночного канала, расположенные рядом сосуды, нервы [5, 7, 19].

В настоящее время активно дискутируется роль генетических факторов в развитии остеохондроза позвоночника. По результатам исследования ранних фаз остеохондроза позвоночника выявлены нарушения метаболизма матричных металлопротеиназ, коллагена первого и десятого типов и экспрессию *Cbfa 1/Runx2*, отвечающего за дифференцировку остеобластов.

Рассматривается влияние цитокинов на формирование дегенеративных процессов в ПДС при остеохондрозе. У больных с данным заболеванием определялись высокие внутридисковые концентрации субстанции P, ИЛ-6 и ИЛ-8, простагландина E2, которые оказывают прямое влияние на ноцицепторы, что провоцирует болевой синдром и дегенеративные процессы в МПД [19, 20].

Важную роль в патогенезе остеохондроза играет иммунная система. Доказано, что у больных с невритом происходит снижение общего уровня Т-лимфоцитов с одновременным ростом концентрации супрессорных Т-клеток и В-лимфоцитов. У больных с острым корешковым синдромом, наоборот, отмечается дефицит супрессоров, что способствует активации аутоиммунных реакций. В.П. Веселовский, McCarren, Olmarker указывали на роль

аутоиммунных реакций в происхождении корешковых болей, что было доказано в опытах с моделированием дискорадикулярного конфликта [3, 21].

Таким образом, к началу XXI в. спинальные хирурги значительно расширили свои знания об этиологии, патогенезе, способах диагностики и лечения грыжи МПД, пришли от обширных разрезов к мини-инвазивным эндоскопическим методам, предполагающим точечные разрезы, минимальную травму мягких тканей, реабилитационный период в пределах 2–4 суток. С каждым годом для нейрохирургов усложняется не только выбор операционного оборудования и соответствующей ему методики, но и различных дополнительных конструкций, рациональное использование которых привело бы к максимально положительному результату в выздоровлении пациента.

Список литературы

1. Арестов С.О., Гуца А.О., Кашеев А.А., Вершинин А.В., Древаль М.Д., Полторако Е.Н. Современные подходы к лечению грыж межпозвонковых дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника // Нервные болезни. 2017. № 3. С. 19-23.
2. Гизатуллин Ш.Х., Битнер С.А., Крестостуров А.С., Волков И.В., Курносенко В.Ю., Дубинин И.П. Минимально-инвазивная эндоскопическая фораминальная декомпрессия при дегенеративном сколиозе взрослых: клиническое наблюдение и обзор литературы // Хирургия позвоночника. 2019. Т. 16. № 4. С. 54-62.
3. Гуца А.О., Коновалов Н.А., Гринь А.А. Хирургия дегенеративных поражений позвоночника: национальное руководство. М.: ГЭОТАР- Медиа, 2019. 480 с.
4. Коновалов Н.А., Назаренко А.Г., Асютин Д.С., Зеленков П.В., Оноприенко Р.А., Королишин В.А. Современные методы лечения дегенеративных заболеваний межпозвонкового диска. Обзор литературы // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2016. № 4. С. 102-108.
5. Симонович А.Е. Хирургия грыж грудных межпозвонковых дисков: систематический обзор англоязычной литературы // Хирургия позвоночника. 2019. Т. 16. № 1. С. 70-80.
6. Bogduc N. Functional anatomy of the spine. В.: Science, Handbook of Clinical Neurology. 2016. 675 p.
7. Бобрик Ю.В., Мороз А.Г., Пономарев В.А., Ткач В.В., Матвеев О.Б. Клиническая морфология и патогенез остеохондроза позвоночника с неврологическими проявлениями (обзор литературы) // Таврический медико-биологический вестник. 2013. Т. 16. № 1. Ч. 2 (61). С. 238-244.

8. Степанов И.А., Бардонова Л.А., Белых Е.Г. Эмбриогенез и регенерация межпозвонкового диска (обзор) // Современные технологии в медицине. 2017. Т. 9. № 3. С. 151-161.
9. Puvanesarajah V., Werner B.C., Cancienne J.M., Jain A., Pehlivan H., Shimer A.I., Singla A., Shen F., Hassanzadeh H. Morbid obesity and lumbar fusion in patients over 65 years of age: complications, readmissions, costs, and length of stay. *Spine*. 2017. no. 42. P. 122-127.
10. Орлов М.А., Дорфман И.П., Орлова Е.А. Остеохондроз позвоночника: спорные и нерешенные вопросы диагностики, лечения, реабилитации // Российский медицинский журнал. 2015. № 28. С. 1669-1672.
11. Никитин А.С., Гринь А.А. Сочетание дегенеративного стеноза позвоночного канала с деформацией позвоночника на поясничном уровне. Обзор литературы // Нейрохирургия. 2018. Т. 20. № 3. С. 91-103.
12. Никитин А.С. Синдром оперированного позвоночника // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 5. С. 112-118.
13. Li X.C., Zhong C.F., Deng G.B., Liang R.W., Huang C.M. Full-endoscopic procedures versus traditional discectomy surgery for discectomy: a systematic review and meta-analysis of current global clinical trials. *Pain Physician*. 2016. no. 19. P. 103-118.
14. Costea C.F., Turliuc D.M., Sava A. Fedor Krause (1857-1937): the father of German neurosurgery. *Romanian neurosurgery*. 2016. vol. 30. no. 2. P. 241-247.
15. Jain S., Eltorai A.E., Ruttiman R., Daniels A.H. Advances in spinal interbody cages. *Orthopedic Surgery*. 2016. vol. 8. no. 3. P. 278-284.
16. Daniell J.R., Osti O.L. Failed back surgery syndrome: a review article. *Asian Spine Journal*. 2018. no. 12. P. 372-379.
17. Bisson E.F., Rajakumar D.V., Mummaneni P.V. Introduction. Minimally invasive spine surgery. *Neurosurgical Focus*. 2017. vol. 43. no. 2. P. 236-239.
18. Tanriverdi O., Erdogan U., Tanik C., Yilmaz I., Gunaldi O., Adilay H.U., Arslanhan A., Eseoğlu M. Impact of sorafenib on epidural fibrosis: An immunohistochemical study. *World Clinical Cases*. 2018. no. 6. P. 249-258.
19. Thome C., Klassen P.D., Bouma G.J., Kursumovic A., Fandino J., Barth M., Arts M., van den Brink W., Bostelmann R., Hegewald A., Heidecke V., Vajkoczy P., Frohlich S., Wolfs J., Assaker R., Van de Kelft E., Kohler H.P., Jadik S., Eustacchio S., Hes R., Martens F. Annular closure in lumbar microdiscectomy for prevention of reherniation: a randomized clinical trial. *Spine Journal*. 2018. no. 18. P. 2278-2287.
20. Vo N.V., Hartman R.A., Patil P.R. Molecular mechanisms of biological aging in intervertebral discs. *Journal of Orthopedic Research and Therapy*. 2016. vol. 34. no. 8. P. 1289-1306.

21. Wei Q., Zhang X., Zhou C. Roles of large aggregating proteoglycans in human intervertebral disc degeneration. *Connective tissue research*. 2018. no. 1. P. 10-15.