

**УДК: 599.824:611.711
DOI: 10.52419/issn2072-2419.2024.3.287**

НИЗШИЕ ОБЕЗЬЯНЫ КАК МОДЕЛЬНЫЙ ОБЪЕКТ ИЗУЧЕНИЯ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОЗВОНОЧНИКА У ЧЕЛОВЕКА

Оганесян А.О.¹ – мл. науч. сотр. лаборатории патологической анатомии Курчатовского комплекса медицинской приматологии (ORCID 0000-0003-0450-1702); **Панченко А.В.**¹ – д-р мед. наук, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии Курчатовского комплекса медицинской приматологии (ORCID 0000-0002-5346-7646); **Колесник Ю.А.**¹ – лаборант-исследователь лаборатории патологической анатомии Курчатовского комплекса медицинской приматологии (ORCID 0000-0001-9440-5145); **Губский И.Л.**² – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории нейрорегенерации (ORCID 0000-0003-1726-6801); **Баклаушев В.П.**³ – д-р мед. наук, заместитель генерального директора по научной работе и медицинским технологиям (ORCID 0000-0003-1039-4245); **Ильязянц Д.А.**¹ – мл. науч. сотр. лаборатории патологической анатомии Курчатовского комплекса медицинской приматологии (ORCID 0000-0002-4681-7783); **Шестаков В.А.**¹ – канд. ветеринар. наук, ст. науч. сотр. лаборатории патологической анатомии Курчатовского комплекса медицинской приматологии (ORCID 0000-0002-8090-3423); **Радомская Е.Ю.**¹ – врач-патолог-анатом лаборатории патологической анатомии лаборатории патологической анатомии Курчатовского комплекса медицинской приматологии (ORCID 0000-0002-8590-2198); **Булгин Д.В.**¹ – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории патологической анатомии (ORCID 0000-0003-1739-8505).

¹ Курчатовский комплекс медицинской приматологии ФГБУ
«Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»;

² ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России»;

³ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов
медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России».

* j.kolesnick2010@yandex.ru

Ключевые слова: дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника,
низшие обезьяны, животная модель.

Key words: degenerative-dystrophic alteration in the spine, monkeys, animal model.

Финансирование. Работа проведена в рамках выполнения Государственного
задания ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт».

Поступила: 03.06.2024

Принята к публикации: 20.09.2024

Опубликована онлайн: 01.10.2024



РЕФЕРАТ

Дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника (ДДИП) – хроническая прогрессирующая патология, характеризующаяся изменениями межпозвонковых дисков, суставов, связочного аппарата, костной ткани позвонков; проявляющаяся тяжелыми ортопедическими, неврологическими и висцеральными нарушениями. Получение и всесторонне изучение моделей ДДИП на животных имеет важное значение для разработки методов профилактики и лечения дан-

ной патологии у человека. Идеальная животная модель ДДИП должна иметь морфологические проявления и биомеханические характеристики аналогичные человеку. Низшие обезьяны – единственные из всех видов экспериментальных животных, наиболее близко стоящие к людям по своим анатомо-физиологическим и генетическим характеристикам, считаются «лабораторными двойниками» человека, вызывают особый интерес у исследователей. Низшие обезьяны по строению позвоночника и двигательному поведению очень похожи на человека. Полученные нами результаты свидетельствуют о большой схожести дегенеративно-дистрофических процессов в позвоночнике у обезьян и у людей. Обезьяны подвержены дегенеративно-дистрофическим процессам во всех отделах позвоночника (даже в хвостовом отделе), несмотря на проноградную статику и отсутствие вертикальных нагрузок. Развитие ДДИП у обезьян зависит от возраста, как и у людей: большинство обезьян с такими поражениями являются взрослыми или старыми животными. Частота обнаружения ДДИП по результатам аутопсий (собственные данные) и похожие патологические изменения в позвоночнике на макро- и микроскопических уровнях свидетельствуют о возможности использования, исследованных нами видов обезьян, в качестве естественной модели для изучения аналогичной патологии у человека.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника (ДДИП) – хроническая прогрессирующая патология, характеризующаяся изменениями межпозвонковых дисков, суставов, связочного аппарата, костной ткани позвонков; проявляющаяся тяжелыми ортопедическими, неврологическими и висцеральными нарушениями [1, 2].

Позвоночник – это гибкая многосегментарная биомеханическая система, образованная телами позвонков, которые соединены друг с другом дисками, продольными связками и межпозвонковыми (фасеточными) суставами. Позвоночник обеспечивает стабильность тела в вертикальном положении и движения в костно-мышечной системе [3]. S-образный профиль позвоночника у человека (в сагиттальной плоскости позвоночник образует четыре физиологические кривизны) является результатом ортостатического положения. Хорошо развитые физиологические изгибы позвоночника позволяют лучше противостоять повышенным нагрузкам. Внутренняя архитектоника и минеральный состав костной ткани позвонка придаёт ему компрессионную прочность (позвоночник здорового взрослого мужчины выдерживает вертикальную нагрузку до 350 кг). Между позвонками человека находятся межпозвонковые диски, которые занимают треть всего

объёма позвоночника. Основной функцией дисков является сопротивление механической нагрузке и её равномерное распределение по всей протяженности позвоночного столба, что позволяет позвоночнику сгибаться и вращаться. Механическая нагрузка на диски образуется за счет веса тела, физической активности и зависит от положения тела (рис.1) [4].

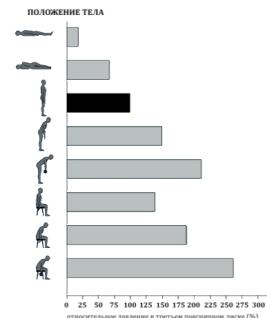


Рисунок 1 – Относительное внутридисковое давление при различных положениях тела по сравнению с давлением в положении выпрямившись стоя (100%). Давление на диски в покое колеблется, в зависимости от положения тела, от 0,1 до 0,2 МПа, а при наклонах и поднятии тяжести давление на диски увеличивается до 1,5-2,5 МПа. В нормальном состоянии давление в диске создается в основном водой в ядре и внутренней частью наружного кольца. При увеличении нагрузки на диск давление равномерно распределяется по всему диску и хрящевой пластинке. Адаптировано из Nachemson AL, 1992 [5].

При повседневной активности нагрузка на диски постоянно меняется. Сгибание и разгибание позвоночника приводят к растяжению и сдавливанию дисков, причем нагрузка на диски увеличивается сверху вниз из-за особенностей анатомической геометрии тела и распределения веса тела [5]. Межпозвонковый диск у взрослого человека не имеет собственных кровеносных сосудов, его питание осуществляется за счет прилежащих тканей, состоит в основном из воды и коллагеновых (коллаген тип II) и эластических волокон, расположенных в матриксе из протеогликанового геля. Эти компоненты составляют 90-95% общей массы, хотя их соотношение может колебаться в зависимости от анатомической локализации диска, возраста человека и дегенеративных изменений. В матриксе диска находятся клеточные популяции (клетки пульпозного ядра, клетки фиброзного кольца, хондроциты, макрофаги), регулирующие обменные процессы [6-8]. В диске отчетливо различимы 3 зоны (рис. 2).

Внутренняя зона (рыхлое ядро) представляет собой гелеобразную ткань, хорошо выраженную в молодом возрасте. Наружная зона (фиброзное кольцо) имеет плотную и волокнистую структуру. Пространственная организация коллагеновых и эластических волокон фиброзного кольца обеспечивает гибкость диска: волокна располагаются слоями и переплетены между собой в разных направлениях, что позволяет диску выдерживать высокие нагрузки при сгибании и скручивании. С возрастом ядро диска теряет воду, становится более плотным, и различие между ядром и фиброзным кольцом становится не столь четким. Третья зона диска - тонкий слой гиалинового хряща, расположенный сверху и снизу и отделяющий диск от тел позвонков [9, 10].

Основной протеогликан диска – агрекан (протеогликановый хондроитинсульфат I). Агрекан за счёт своей гидрофильности, поддерживает высокое содержание воды (создаётся давление набухания) в студенистом ядре, что, в свою очередь, обеспечивает сопротивление к большим

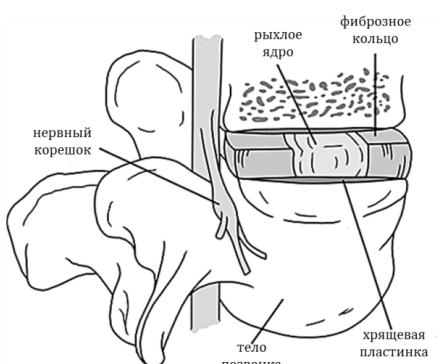
нагрузкам, приложенных на тело позвонка [10]. При сдавливании диска он деформируется и уплощается. Степень деформации диска зависит от скорости увеличения нагрузки. При сгибании и разгибании позвоночника диск может сжиматься или растягиваться на 30-60% своей толщины, а расстояние между отростками соседних позвонков может увеличиваться более, чем в 4 раза. Способность диска противостоять переднему и боковому сдвигу, а также сжатию и сгибанию делает межпозвоночный диск наиболее важным компонентом позвоночника, несущим нагрузку, после фасеточных суставов [4, 11].

Старение – это нормальный процесс для всех структур позвоночника, который начинается в дисках в начале второго десятилетия жизни, при этом изменения при старении трудно отличить от дегенеративных изменений, что вызывает споры о том, являются ли старение и дегенерация отдельными процессами или одним и тем же процессом, происходящим в разных временных рамках [12, 13]. Дегенерация диска приводит к потере протеогликанов и коллагена II, нарушается организация сети коллагеновых волокон, изменяется структура диска, сопровождающаяся прорастанием в него кровеносных сосудов и нервных волокон [8, 14]. Дегенеративные процессы в диске стимулируют повышенное образование медиаторов воспаления, таких как простагландин E2 (PGE2), фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкинов (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-12), интерферона гамма (IFN- γ) и матриксных металлопротеаз (MMPs). Кроме того, медиаторы воспаления, такие как TNF- α и IL-1 β индуцируют экспрессию факторов, связанных с появлением дискогенной боли, таких как оксид азота (nitric oxide / NO), циклооксигеназа 2 (cyclooxygenase 2 / COX2) и фактор роста нервов (nerve growth factor / NGF), последний способствует врастанию нервов в диск [8, 14]. Концевая пластина хряща истончается, формируются концентрические трещины и радиальные разрывы, образуются очаговые, а затем диффузные эрозии со склерозом субхондральной кости тела позвонка

[15, 16]. Изменения в фасеточных суставах (подвыихи, дистрофия хрящевой ткани, образование остеофитов) и гипертрофия желтой связки при дегенерации диска приводят к сужению позвоночного канала, а также к спондилолистезу и сколиозу, которые являются основными причинами нейрогенной хромоты и радикулопатии у пожилых людей [13].

Получение и всесторонне изучение моделей ДДИП на животных имеет важ-

ное значение для разработки методов профилактики и лечения данной патологии у человека [17, 18]. В литературе описано множество доклинических *in vivo* моделей ДДИП (рис.3). Часто эксперименты ставятся одновременно на нескольких моделях (мыши, крысы, кролики, собаки, овцы, козы, свиньи, лошади, верблюды, обезьяны) при этом недостатки одной из них восполняются достоинствами другой (рис. 3) [19-21].



зоны диска	относительная масса основных компонентов межпозвонкового диска (%)		
	вода	протеогликан	коллаген
рыхлое ядро	77	14	4
фиброзное кольцо	70	5	15
хрящевая пластина	55	8	25

Рисунок 2 – Относительная масса трех основных компонентов межпозвонкового диска у здорового взрослого человека. Адаптировано из Raj PP, 2008 [7].



Рисунок 3 – Доклинические модели ДДИП на животных *in vivo* [22].

Наиболее распространенными видами являются грызуны, большинство исследований выполняется на них. Вторым по распространенности выбранным видом животных являются кролики. Однако, все животные (за исключением обезьян) эволюционно (включая анатомическое строение позвоночника и биомеханику движений) отличаются от человека, следовательно, многие результаты доклинических исследований с использованием та-

ких моделей не могут быть воспроизведены в клинике [19, 20, 23]. Идеальная животная модель ДДИП должна иметь морфологические проявления и биомеханические характеристики, аналогичные человеку [24].

Низшие обезьяны – единственные из всех видов экспериментальных животных, наиболее близко стоящие к людям по своим анатомо-физиологическим и генетическим характеристикам, считаются

ся «лабораторными двойниками» человека, вызывают особый интерес у исследователей [25]. Низшие обезьяны по строению позвоночника и двигательному поведению очень похожи на человека (рис.4, 5).

ДДИП у этих животных по своим проявлениям наиболее соответствуют аналогичным патологическим процессам в позвоночнике у человека [26, 27]. Первое пилотное исследование на павианах, выполненное в 1992 году, подтвердило естественность (спонтанность) возникновения ДДИП у этих животных и явилось основой для дальнейшего изучения спонтанных моделей этой патологии методами лучевой диагностики (традиционная рентгенодиагностика, рентгеновская компьютерная томография, магнитно – резо-

нансная томография) и гистологического исследования [28, 29]. Спонтанными они называются потому, что обнаруживаются у животных, не подвергшихся каким-либо воздействиям со стороны экспериментатора. Это свидетельствует о принципиальной возможности использования спонтанных дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника у низших обезьян в качестве экспериментальных моделей. Однако, исследования спонтанных ДДИП у низших обезьян крайне малочисленны [22]. Показано, что у обезьян с ДДИП морфологические изменения на микроскопическом уровне сопоставимы с патологией, наблюдаемой при дегенерации дисков у человека [29]. При анализе возрастных изменений следует учитывать, что обезьяны примерно в 3 раза

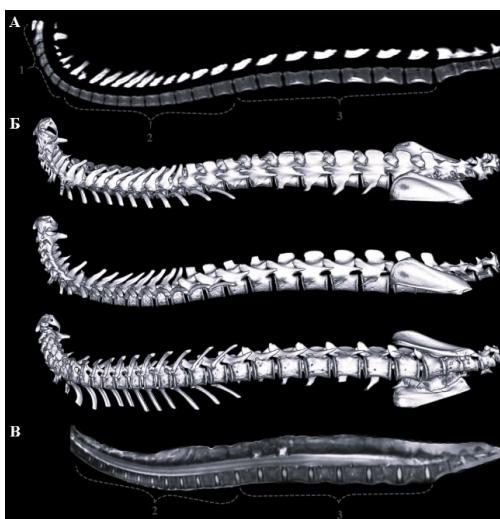


Рисунок 4 – Строение позвоночника макаки яванского, самец, 5 лет (посмертное исследование, аутопсийный материал). А – компьютерная томография позвоночника в сагиттальной плоскости; Б – трёхмерная модель по данным компьютерной томографии (Optima CT660, General Electric, США); В – магнитно-резонансная томография (DISCOVERY MR750w, General Electric, США) позвоночника в сагиттальной плоскости. 1 – шейный отдел позвоночника; 2 – грудной отдел позвоночника; 3 – поясничный отдел позвоночника. Фотографии из личного архива авторов.



Рисунок 5 – Строение позвоночника человека. А – компьютерная томография позвоночника в сагиттальной плоскости (добролец 1); Б – трёхмерная модель по данным компьютерной томографии (Biograph 40, Siemens, Германия); В – магнитно-резонансная томография (MAGNETOM Aera, Siemens, Германия) позвоночника в сагиттальной плоскости (добролец 2). 1 – шейный отдел позвоночника; 2 – грудной отдел позвоночника; 3 – поясничный отдел позвоночника. Фотографии из личного архива авторов.

быстрее стареют (меньше продолжительность жизни), чем люди. Так у макак-резус половое созревание происходит между 2,5 и 4,5 годами, менопауза наступает примерно в 26 лет, средняя продолжительность жизни составляет 27 лет, а максимальная продолжительность жизни около 40 лет [30].

Настоящее исследование посвящено выявлению частоты встречаемости ДДИП у низших обезьян, изучению патологических изменений в позвоночнике на макро- и микроскопических уровнях для оценки перспективности использования этих животных в доклинических исследованиях при разработке методов профилактики и лечения аналогичной патологии у человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

В исследование включены данные, полученные при проведении рутинных патологоанатомических исследований (аутопсий) обезьян, содержавшихся в условиях питомника Курчатовского комплекса медицинской приматологии (ККМП) ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» и умерших от спонтанных заболеваний (не связанных с экспериментальным воздействием) за период 2020-2023 гг. Всего за указанный период было проведено 922 аутопсии обезьян, представителей трёх родов (*Macaca*, *Chlorocebus*, *Papio*) в возрасте от 6 лет и старше (рис. 6):

1. Род *Macaca* (400 ♀ и 168 ♂) - макак-резус (*Macaca mulatta*), макак яванский (*Macaca fascicularis*), макак лапундер (*Macaca nemestrina*).

2. Род *Chlorocebus* (29 ♀ и 1 ♂) - африканские зелёные мартышки (*Chlorocebus aethiops* ssp.).

3. Род *Papio* (159 ♀ и 165 ♂) – павиан анубис (*Papio anubis*), павиан гамадрил (*Papio hamadryas*).

При проведении аутопсии животного, после эвакуации органокомплекса, на предмет обнаружения признаков ДДИП изучались следующие отделы позвоночника:

•шейный отдел (ШО);

- грудной отдел (ГО);
- поясничный отдел (ПО);
- крестцово-копчиковый отдел (ККО).

Проводился распил указанных отделов позвоночного столба в срединной сагittalной плоскости. Макроскопически выявляли основные морфологические признаки характерные для ДДИП:

- остеофиты (экзостозы);
- субхондральное склерозирование;
- грыжа Шморля;
- сужение межпозвонкового диска;
- обызвествление в диске;
- синдесмофиты.

Позвонки с патологическими изменениями фиксировались в 10% нейтральном буферном (рН 7,4) растворе формалина. Для удаления из костной ткани позвонков минерального компонента использовали декальцинирующий раствор электролитный Гистопоинт (ООО «МедТехникаПойнт», г. Санкт-Петербург). Далее проводилась стандартная гистологическая обработка материала с последующей заливкой в парафиновую среду “HISTOMIX” (ООО “БиоВитрум”, Санкт-Петербург). Из полученных парафиновых блоков приготавливали срезы толщиной 4 мкм, которые окрашивали гематоксилином Ганзена (квасцовый гематоксилин Ганзена / *F.C.Ch. Hansen*, железотригематиновый способ) и эозином. Обзорный морфологический анализ выполнен на биологическом микроскопе для лабораторных исследований AXIO LAB.A1 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия). Для микрофотографирования использовалась цифровая камера AxioCam 105 color (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия).

В отдельных случаях, представляющих особый научный интерес, проводилось максимальное отделение мягких тканей от позвонков, после чего позвонки подвергались водной макерации с последующим высушиванием на открытом воздухе.

У некоторых животных посмертно выполняли полипозиционную рентгенографию различных отделов позвоночника

на рентгеновском аппарате PORTA 100HF (JOB Corporation, Япония) с цифровой системой DR Retrofit (AGFA, Бельгия), параметры рентгенографии: kV 60-70; mAs 1-3,2.

Статистический анализ проводили в программе GraphPad Prism 6.0 (США). Категориальные данные представляли в



Рисунок 6 – Фотографии видов обезьян, у которых на аутопсиях были выявлены ДДИП: А - макак резус (*Macaca mulatta*), Б - макак яванский (*Macaca fascicularis*), В - макак лапундер (*Macaca nemestrina*), Г - африканская зеленая мартышка (*Chlorocebus aethiops* ssp.), Д – павиан анубис (*Papio Anubis*), Е – павиан гамадрил (*Papio hamadryas*). Фотографии из личного архива авторов.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Рентгенологическое исследование

На рентгенограммах позвоночника обезьян выявлялись общие для всех исследуемых животных изменения:

1. Клиновидная деформация тел позвонков.
2. Образование по краям суставных поверхностей костных выростов (ключовидные остеофиты), перпендикулярных к замыкательным пластинкам тел позвонков.
3. Замыкательные пластины тел позвонков склерозированы.
4. Неравномерное сужение межпозвонковых дисков.
5. Узлы Шморля.
6. Утолщение и кальцинация передней продольной связки позвоночника.

Некоторые из указанных патологических изменений представлены на рис. 7 А, Б.

Гистологическое исследование

При обзорном морфологическом анализе гистологических микропрепараторов выявлялись общие для всех исследуемых животных изменения:

1. В гиалиновых пластинках определяется неравномерное истончение, очаговое

виде абсолютных и относительных значений, значимость различий определяли с помощью двустороннего точного критерия Фишера (*F-test*) и теста Кохрана-Армитиджа на тренд (*Cochran-Armitage test for trend*). Различия между сравниваемыми группами считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.



замещение их хрящевой тканью, без признаков функциональной дифференцировки.

2. Формирование хрящевых пролифераторов (узлы Шморля) разных размеров и локализаций.

3. Местами гиалиновая пластина полностью разрушена. В костной ткани позвонков, граничащей с гиалиновыми пластинками, определяются остеосклероз и замещение костного мозга жировой тканью.

4. Обширные участки оссификации передней продольной связки.

5. В местах проникновения хрящевых конгломератов (узлов Шморля) в тело позвонка определяется атрофия и разрушение губчатой кости.

Некоторые из описанных патологических изменений представлены на рис. 7.

Часто у обезьян встречаются дегенеративно-дистрофические изменения в хвостовом отделе (рис.8).

В некоторых наблюдениях прослеживается слияние костных выростов, с образованием крупных конгломератов, приводящих к блокированию двигательной функции сегмента позвоночника (Рис. 9).

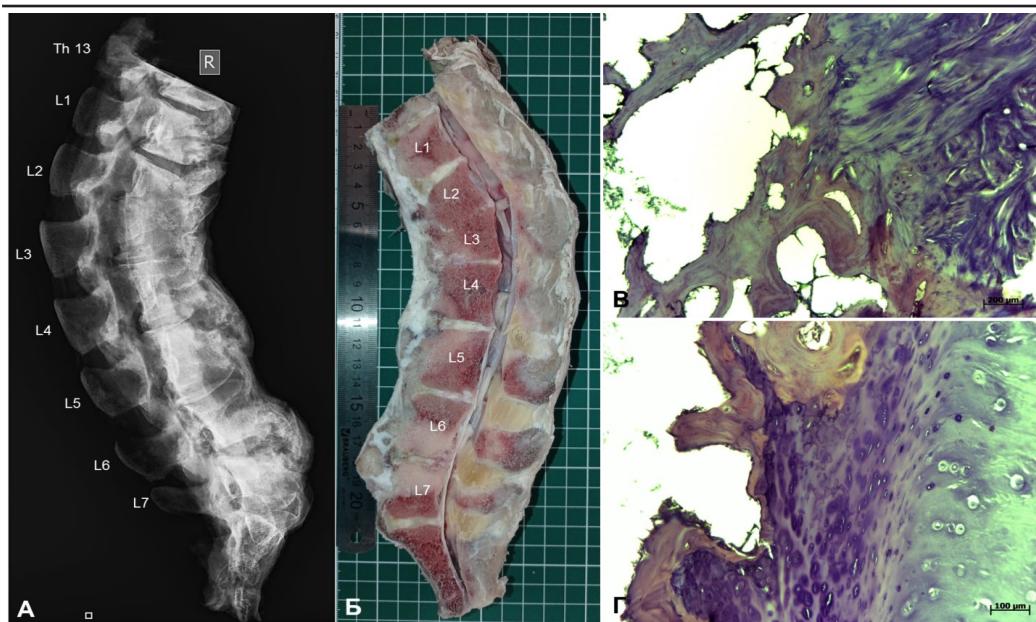


Рисунок 7 – Дегенеративно-дистрофические изменения в ПО и ККО позвоночника у самца павиана гамадрила в возрасте 24 года. А - посмертная рентгенограмма, Б – распил ПО и ККО в медианной плоскости (макропрепарат). Поясничный отдел позвоночника грубо деформирован. Выраженный кифоз в сегментах L1-5. Тела позвонков L1, L2, L3 клиновидно деформированы. Межпозвонковые диски неравномерно сужены. Многочисленные узлы Шморля. Замыкательные пластины тел позвонков склерозированы, с мелкими краевыми остеофитами. На всём протяжении поясничного отдела позвоночника, неравномерное утолщение, кальцинация передней продольной связки позвоночника. Хорошо видны кальцинированные «мостики», перекидывающиеся между телами смежных позвонков над межпозвонковыми дисками. В задней продольной связке позвоночника L3-5 известковые отложения. В, Г – гистологический микропрепарат. Очаговая резорбция костной ткани тела позвонка. Нарушение зональности в строении и склерозирование гиалиновой пластинки межпозвонкового диска. Участки обызвествления хрящевой ткани и пролиферации хондроцитов. Выраженные дистрофические изменения в фиброзном кольце. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 50$ (В) и $\times 100$ (Г).

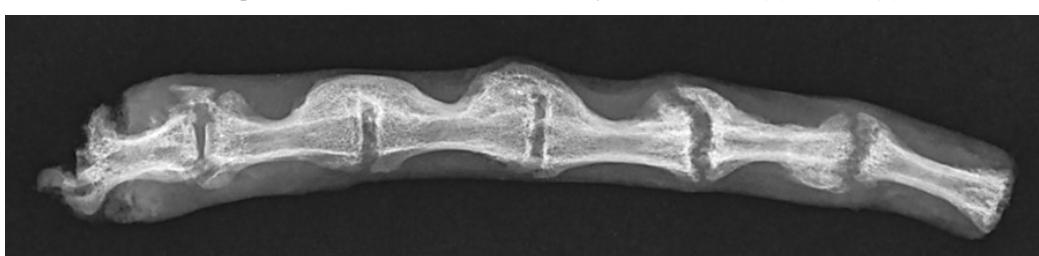


Рисунок 8 – Дегенеративно-дистрофические изменения в хвостовом отделе у самки макаки яванской 12 лет. Межпозвонковые диски в соседних сегментах хвоста имеют негомогенную структуру и разную ширину. Внутри дисков выявляются известковые включения неоднородной формы, плотности и толщины. Контуры замыкательных пластин хвостовых позвонков только в одном сегменте чёткие и ровные, а в остальных сегментах они неровные, нечёткие, неравномерно расширенные, с субхондральным склерозированием. Продольные связки между позвонками обызвествлены с образованием грубых клювовидных остеофитов, а местами и сплошных костных мостиков, обхватывающих межпозвонковый диск.

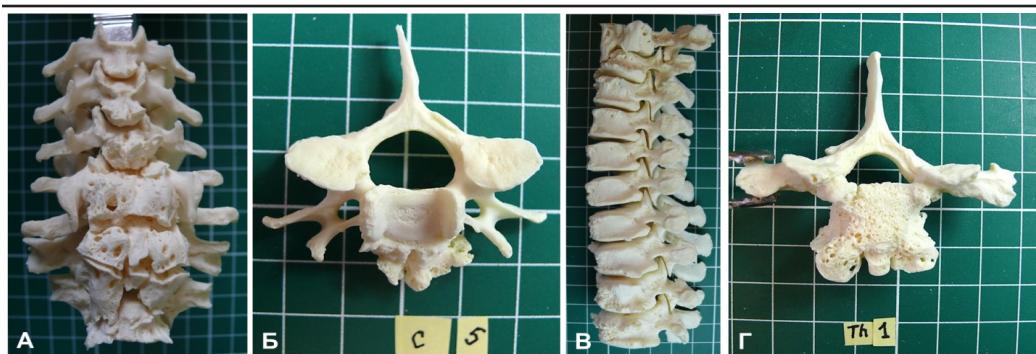


Рисунок 9 – ДДИП в ШО и ГО у самца павиана гамадрила в возрасте 25 лет.
Макропрепараты шейного (А, Б) и грудного (В, Г) отделов позвоночника (после водной мачерации и высушивания). Множественные остеофиты тел позвонков, местами формирующие конгломераты.

Таблица 1 – ДДИП по данным аутопсий обезьян разных возрастных групп

Пол	Возрастная группа					Всего
	6–10 лет	11–15 лет	16–20 лет	>21 лет	Тест Кохрана –Армитиджа на тренд	
<i>Macaca spp.</i>						
♀	3,3% (13/155)	3,5% (14/117)	5,3% (21/77)	5,3% (21/51)	p<0,0001	17,3% (69/400)
♂	0,6% (1/54)	7,1% (12/46)	8,3% (14/46)	5,4% (9/22)	p<0,0001	21,4% (36/168)
Оба	2,5% (14/209)	4,6% (26/163)	6,2% (35/123)	5,3% (30/73)	p<0,0001	18,5% (105/568)
<i>Chlorocebus aethiops ssp.</i>						
♀	0% (0/10)	3,4% (1/9)	3,4% (1/5)	6,9% (2/5)	p=0,0324	13,8% (4/29)
♂	–	0% (0/1)	–	–	н/д	0% (0/1)
Оба	0% (0/10)	3,3% (1/10)	3,3% (1/5)	6,7% (2/5)	p=0,0292	13,3% (4/30)
<i>Papio spp.</i>						
♀	1,9% (3/50)	7,5% (12/49)	3,8% (6/28)	7,5% (12/32)	p=0,0012	20,8% (33/159)
♂	4,8% (8/79)	6,7% (11/44)	5,5% (9/27)	4,2% (7/15)	p=0,0002	21,2% (35/165)
Оба	3,4% (11/129)	7,1% (23/93)	4,6% (15/55)	5,9% (19/47)	p<0,0001	21,0% (68/324)
Всего						
♀	2,7% (16/215)	4,6% (27/175)	4,8% (28/110)	6,0% (35/88)	p<0,0001	18,0% (106/588)
♂	2,7% (9/133)	6,9% (23/91)	6,9% (23/73)	4,8% (16/37)	p<0,0001	21,3% (71/334)
Оба	2,7% (25/348)	5,4% (50/266)	5,5% (51/183)	5,5% (51/125)	p<0,0001	19,2% (177/922)

Примечание: в скобках указано абсолютное число случаев, в числителе – с ДДИП, в знаменателе – общее число случаев аутопсий.

С возрастом наблюдается статистически значимое увеличение частоты случаев с ДДИП у всех трех родов обезьян обоего пола. Общая частота выявления обезьян с ДДИП составила 18% среди самок и 21,3% среди самцов изученных возрастных групп. Статистически значимых отличий при сравнении отдельных родов по полу в разных возрастных группах не выявлено. Статистически значимых отличий при сравнении разных возрастных групп разного рода обезьян также не выявлено. В возрастной группе от 6 до 10 лет не было выявлено африканских зелёных мартышек с дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника. Вероятно, у африканских зелёных мартышек данная патология формируется позже, чем у представителей рода макак. Результаты представлены в таблице 1.

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Полученные нами результаты свидетельствуют о большой схожести дегенеративно-дистрофических процессов в позвоночнике у обезьян (изученных в нашей серии исследований) и у людей. Обезьяны подвержены дегенеративно-дистрофическим процессам во всех отделах позвоночника (даже в хвостовом отделе), несмотря на проноградную статику и отсутствие вертикальных нагрузок. Развитие ДДИП у обезьян зависит от возраста, как и у людей: большинство обезьян с такими поражениями являются взрослыми или старыми животными. Морфологические признаки дегенеративно-дистрофических поражений позвоночника идентичны у обезьян и у людей.

Частота обнаружения ДДИП по результатам аутопсий (собственные данные) свидетельствует о возможности использования, исследованных нами видов обезьян, в качестве естественной модели для изучения аналогичной патологии у человека.

MONKEYS AS A MODEL OBJECT FOR STUDYING DEGENERATIVE-DYSTROPHIC ALTERATION IN THE HUMAN SPINE

Oganesyan A.O.¹ – ml. scientific. sotr. Laboratory of Pathological Anatomy of the Kurchatov Complex of Medical Primatology (ORCID 0000-0003-0450-1702); **Panchenko A.V.**¹ – Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher of the Laboratory of Molecular Biology of the Kurchatov Complex of Medical Primatology (ORCID 0000-0002-5346-7646); **Kolesnik Yu.A.**¹ – Laboratory assistant researcher of the Laboratory of Pathological Anatomy of the Kurchatov Complex of Medical Primatology (ORCID 0000-0001-9440-5145); **Gubsky I.L.**² – Candidate of Medical Sciences, art. scientific. sotr. Neuroregeneration Laboratories (ORCID 0000-0003-1726-6801); **Baklaushev V.P.**³ – Doctor of Medical Sciences, Deputy Director General for Scientific Work and Medical Technologies (ORCID 0000-0003-1039-4245); **Ilyazyants D.A.**¹ – Jr. scientific. sotr. laboratories of pathological Anatomy of the Kurchatov Complex of Medical Primatology (ORCID 0000-0002-4681-7783); **Shestakov V.A.**¹ – st cand. Veterinarian of Sciences, art. scientific. sotr. laboratories of pathological anatomy of the Kurchatov Complex of Medical Primatology (ORCID 0000-0002-8090-3423); **Radomskaya E. Yu.**¹ – pathologist of the Laboratory of Pathological Anatomy of the Kurchatov Complex of Medical Primatology (ORCID 0000-0002-8590-2198); **Bulgin D.V.**¹ – Candidate of Medical Sciences, Ved. sci. sotr. Laboratory of Pathological Anatomy (ORCID 0000-0003-1739-8505).

¹ Kurchatov Complex of Medical Primatology, National Research Centre «Kurchatov Institute»

² Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia

³ Federal Research and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia

* j.kolesnick2010@yandex.ru

Financing. The work was carried out within the framework of the State assignment National Research Centre «Kurchatov Institute».

ABSTRACT

Degenerative-dystrophic alteration in the spine (DDAS) is a chronic progressive pathology characterized by changes in the intervertebral discs, joints, ligaments, and bone tissue of the vertebrae; manifested by severe orthopedic, neurological and visceral disorders. Obtaining and comprehensively studying animal models of DDAS is important for the development of methods for the prevention and treatment of this pathology in humans. An ideal animal model of DDAS should have morphological manifestations and biomechanical characteristics similar to humans. Monkeys are the only species of experimental animals that are closest to humans in their anatomical, physiological and genetic characteristics; they are considered «laboratory doubles» of humans and are of particular interest to researchers. The monkeys are very similar to humans in the structure of the spine and motor behavior. Our results indicate a great similarity of degenerative-dystrophic processes in the spine in monkeys and in humans. Monkeys are susceptible to degenerative-dystrophic processes in all parts of the spine (even in the caudal region), despite pronograde statics and the absence of vertical loads. The development of DDAS in monkeys is age dependent, as is the case in humans: most monkeys with such lesions are adults or geriatric animals. The frequency of detection of DDAS based on autopsy results (our own data) and similar pathological changes in the spine at macro- and microscopic levels indicate the possibility of using the monkey species we studied as a natural model for studying similar pathology in humans.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Шпагин М.В., Яриков А.В., Назмееев И.А., Горелов С.А., Фраерман А.П. Опыт денервации дугоотростчатых суставов поясничного отдела позвоночника. Хирургия позвоночника. 2019;16(1):57–62. doi: 10.14531/ss2019.1.57-62.
2. Гаманович А.И., Кулеш С.Д. Неврологические проявления дегенеративно - дистрофических поражений пояснично - крестцового отдела позвоночника. Медицинские новости. 2023;340(1):10-14.
3. Подымова И.Г., Данилов А.Б. Фасет-синдром. Русский медицинский журнал. 2014; 22(32):47–50.
4. Рамих Э. А. Краткий очерк анатомо-функциональных особенностей позвоночника. Хирургия позвоночника. 2007;2:77-95.
5. Nachemson AL. Newest knowledge of low back pain. A critical look. Clin Orthop Relat Res. 1992 Jun;(279):8-20.
6. Boos N, Weissbach S, Rohrbach H, Weiler C, Spratt KF, Nerlich AG. Classification of age-related changes in lumbar intervertebral discs: 2002 Volvo Award in basic science. Spine (Phila Pa 1976). 2002 Dec 1;27(23):2631-44. doi: 10.1097/00007632-200212010-00002.
7. Raj PP. Intervertebral disc: anatomy-physiology-pathophysiology-treatment. Pain Pract. 2008 Jan-Feb;8(1):18-44. doi: 10.1111/j.1533-2500.2007.00171.x.
8. Fine N, Lively S, Séguin CA, Perruccio AV, Kapoor M, Rampersaud R. Intervertebral disc degeneration and osteoarthritis: a common molecular disease spectrum. Nat Rev Rheumatol. 2023 Mar;19(3):136-152. doi: 10.1038/s41584-022-00888-z.
9. Urban JP, Roberts S. Development and degeneration of the intervertebral discs. Mol Med Today. 1995 Oct;1(7):329-35. doi: 10.1016/s1357-4310(95)80032-8.
10. Choi YS. Pathophysiology of degenerative disc disease. Asian Spine J. 2009 Jun;3 (1):39-44. doi: 10.4184/asj.2009.3.1.39.
11. Palepu V, Kodigudla M, Goel VK. Biomechanics of disc degeneration. Adv Orthop. 2012;2012:726210. doi: 10.1155/2012/726210.
12. Garfin Sr, Herkowitz H. Lumbar disc degeneration: normal aging or a disease process? In: Wiesel SW, Weinstein JN, Herkowitz H, Dvorak J, Bell G., editors. The lumbar spine. Philadelphia: WB Saunders;1996. p 458–473.
13. Benoist M. Natural history of the aging spine. Eur Spine J. 2003 Oct;12 Suppl 2 (Suppl 2):S86-9. doi: 10.1007/s00586-003-0593-0.
14. Lyu FJ, Cui H, Pan H, Mc Cheung K, Cao X, Iatridis JC, Zheng Z. Painful inter-

- vertebral disc degeneration and inflammation: from laboratory evidence to clinical interventions. *Bone Res.* 2021 Jan 29;9(1):7. doi: 10.1038/s41413-020-00125-x.
15. Weiler C, Nerlich AG, Zipperer J, Bachmeier BE, Boos N. 2002 SSE Award Competition in Basic Science: expression of major matrix metalloproteinases is associated with intervertebral disc degradation and resorption. *Eur Spine J.* 2002 Aug;11(4):308-20. doi: 10.1007/s00586-002-0472-0.
16. Roberts S, Evans H, Trivedi J, Menage J. Histology and pathology of the human intervertebral disc. *J Bone Joint Surg Am.* 2006 Apr;88 Suppl 2:10-4. doi: 10.2106/JBJS.F.00019.
17. Singh K, Masuda K, An HS. Animal models for human disc degeneration. *Spine J.* 2005;5:S267-S279. doi: 10.1016/j.spinee.2005.02.016.
18. Vincent K, Mohanty S, Pinelli R, Bonavita R, Pricop P, Albert TJ, et al. Aging of mouse intervertebral disc and association with back pain. *Bone.* 2019 Jun;123:246-259. doi: 10.1016/j.bone.2019.03.037.
19. Alini M, Eisenstein SM, Ito K, Little C, Kettler AA, Masuda K, et al. Are animal models useful for studying human disc disorders/degeneration? *Eur Spine J.* 2008 Jan;17(1):2-19. doi: 10.1007/s00586-007-0414-y.
20. Goel SA, Varghese V, Demir T. Animal models of spinal injury for studying back pain and SCI. *J Clin Orthop Trauma.* 2020 Sep-Oct;11(5):816-821. doi: 10.1016/j.jcot.2020.07.004.
21. Lee NN, Salzer E, Bach FC, Bonilla AF, Cook JL, Gazit Z, et al. A comprehensive tool box for large animal studies of intervertebral disc degeneration. *JOR Spine.* 2021 Jun 14;4(2):e1162. doi: 10.1002/jsp2.1162.
22. Poletto DL, Crowley JD, Tanglay O, Walsh WR, Pelletier MH. Preclinical in vivo animal models of intervertebral disc degeneration. Part 1: A systematic review. *JOR Spine.* 2022 Dec 20;6(1):e1234. doi: 10.1002/jsp2.1234.
23. Hickman TT, Rathan-Kumar S, Peck SH. Development, Pathogenesis, and Regeneration of the Intervertebral Disc: Current and Future Insights Spanning Traditional to Omics Methods. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Mar 11;10:841831. doi: 10.3389/fcell.2022.841831.
24. Lim KZ, Daly CD, Ghosh P, Jenkin G, Oehme D, Cooper-White J, Naidoo T, Goldschlager T. Ovine Lumbar Intervertebral Disc Degeneration Model Utilizing a Lateral Retroperitoneal Drill Bit Injury. *J Vis Exp.* 2017 May 25;(123):55753. doi: 10.3791/55753.
25. Лапин Б.А., Джикидзе Э.К., Фридман Э.П. Руководство по медицинской приматологии. М.; Медицина, 1987: 192 с.
26. Oichi T, Taniguchi Y, Oshima Y, Tanaka S, Saito T. Pathomechanism of intervertebral disc degeneration. *JOR Spine.* 2020 Feb 13;3(1):e1076. doi: 10.1002/jsp2.1076.
27. Wang J, Zhu P, Pan X, Yang J, Wang S, Wang W, et al. Correlation between motor behavior and age-related intervertebral disc degeneration in cynomolgus monkeys. *JOR Spine.* 2022 Jan 1;5(1):e1183. doi: 10.1002/jsp2.1183.
28. Lauerman WC, Platenberg RC, Cain JE, Deeney VF. Age-related disk degeneration: preliminary report of a naturally occurring baboon model. *J Spinal Disord.* 1992 Jun;5(2):170-4.
29. Bailey JF, Fields AJ, Liebenberg E, Mattison JA, Lotz JC, Kramer PA. Comparison of vertebral and intervertebral disc lesions in aging humans and rhesus monkeys. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 Jul;22(7):980-5. doi: 10.1016/j.joca.2014.04.027.
30. Simmons HA. Age-Associated Pathology in Rhesus Macaques (*Macaca mulatta*). *Vet Pathol.* 2016 Mar;53(2):399-416. doi: 10.1177/0300985815620628.

REFERENCES

1. Shpargin M.V., Yarikov A.V., Nazmeev I.A., Gorelov S.A., Fraerman A.P. The experience of denervation of facet joints in the lumbar spine. *Russian Journal of Spine Surgery (Khirurgiya Pozvonochnika).* 2019; 16 (1):57-62. <https://doi.org/10.14531/ss2019.1.57-62>
2. Gamanovich A.I., Kulesh S.D. Nevrologicheskie proyavleniya degenerativno - distroficheskikh porazhenij poyasnichno - krestcovogo otdela pozvonochnika. *Medicin-*

- skie novosti. 2023;340(1):10-14.
3. Podymova I.G., Danilov A.B. Faset-sindrom. Russkij medicinskij zhurnal.2014; 22(32):47–50.
4. Ramih E. A. Kratkij ocherk anatomo-funktional'nyh osobennostej pozvonochnika. Hirurgiya pozvonochnika. 2007;2:77-95.
5. Nachemson AL. Newest knowledge of low back pain. A critical look. Clin Orthop Relat Res. 1992 Jun;(279):8-20.
6. Boos N, Weissbach S, Rohrbach H, Weiler C, Spratt KF, Nerlich AG. Classification of age-related changes in lumbar intervertebral discs: 2002 Volvo Award in basic science. Spine (Phila Pa 1976). 2002 Dec 1;27(23):2631-44. doi: 10.1097/00007632-200212010-00002.
7. Raj PP. Intervertebral disc: anatomy-physiology-pathophysiology-treatment. Pain Pract. 2008 Jan-Feb;8(1):18-44. doi: 10.1111/j.1533-2500.2007.00171.x.
8. Fine N, Lively S, Séguin CA, Perruccio AV, Kapoor M, Rampersaud R. Intervertebral disc degeneration and osteoarthritis: a common molecular disease spectrum. Nat Rev Rheumatol. 2023 Mar;19(3):136-152. doi: 10.1038/s41584-022-00888-z.
9. Urban JP, Roberts S. Development and degeneration of the intervertebral discs. Mol Med Today. 1995 Oct;1(7):329-35. doi: 10.1016/s1357-4310(95)80032-8.
10. Choi YS. Pathophysiology of degenerative disc disease. Asian Spine J. 2009 Jun;3 (1):39-44. doi: 10.4184/asj.2009.3.1.39.
11. Palepu V, Kodigudla M, Goel VK. Biomechanics of disc degeneration. Adv Orthop. 2012;2012:726210. doi: 10.1155/2012/726210.
12. Garfin Sr, Herkowitz H. Lumbar disc degeneration: normal aging or a disease process? In: Wiesel SW, Weinstein JN, Herkowitz H, Dvorak J, Bell G., editors. The lumbar spine. Philadelphia: WB Saunders;1996. p 458–473.
13. Benoit M. Natural history of the aging spine. Eur Spine J. 2003 Oct;12 Suppl 2 (Suppl 2):S86-9. doi: 10.1007/s00586-003-0593-0.
14. Lyu FJ, Cui H, Pan H, Mc Cheung K, Cao X, Iatridis JC, Zheng Z. Painful intervertebral disc degeneration and inflamma- tion: from laboratory evidence to clinical interventions. Bone Res. 2021 Jan 29;9(1):7. doi: 10.1038/s41413-020-00125-x.
15. Weiler C, Nerlich AG, Zipperer J, Bachmeier BE, Boos N. 2002 SSE Award Competition in Basic Science: expression of major matrix metalloproteinases is associated with intervertebral disc degradation and resorption. Eur Spine J. 2002 Aug;11(4):308-20. doi: 10.1007/s00586-002-0472-0.
16. Roberts S, Evans H, Trivedi J, Menage J. Histology and pathology of the human intervertebral disc. J Bone Joint Surg Am. 2006 Apr;88 Suppl 2:10-4. doi: 10.2106/JBJS.F.00019.
17. Singh K, Masuda K, An HS. Animal models for human disc degeneration. Spine J. 2005;5:S267-S279. doi: 10.1016/j.spinee.2005.02.016.
18. Vincent K, Mohanty S, Pinelli R, Bonavita R, Pricop P, Albert TJ, et al. Aging of mouse intervertebral disc and association with back pain. Bone. 2019 Jun;123:246-259. doi: 10.1016/j.bone.2019.03.037.
19. Alini M, Eisenstein SM, Ito K, Little C, Kettler AA, Masuda K, et al. Are animal models useful for studying human disc disorders/degeneration? Eur Spine J. 2008 Jan;17 (1):2-19. doi: 10.1007/s00586-007-0414-y.
20. Goel SA, Varghese V, Demir T. Animal models of spinal injury for studying back pain and SCI. J Clin Orthop Trauma. 2020 Sep-Oct;11(5):816-821. doi: 10.1016/j.jcot.2020.07.004.
21. Lee NN, Salzer E, Bach FC, Bonilla AF, Cook JL, Gazit Z, et al. A comprehensive tool box for large animal studies of intervertebral disc degeneration. JOR Spine. 2021 Jun 14;4(2):e1162. doi: 10.1002/jsp2.1162.
22. Poletto DL, Crowley JD, Tanglay O, Walsh WR, Pelletier MH. Preclinical in vivo animal models of intervertebral disc degeneration. Part 1: A systematic review. JOR Spine. 2022 Dec 20;6(1):e1234. doi: 10.1002/jsp2.1234.
23. Hickman TT, Rathna-Kumar S, Peck SH. Development, Pathogenesis, and Regeneration of the Intervertebral Disc: Current and Future Insights Spanning Traditional to Omics Methods. Front Cell Dev Biol. 2022 Mar 11;10:841831. doi: 10.3389/

-
- fcell.2022.841831.
24. Lim KZ, Daly CD, Ghosh P, Jenkin G, Oehme D, Cooper-White J, Naidoo T, Goldschlager T. Ovine Lumbar Intervertebral Disc Degeneration Model Utilizing a Lateral Retroperitoneal Drill Bit Injury. *J Vis Exp.* 2017 May 25;(123):55753. doi: 10.3791/55753.
25. Lapin B.A., Dzhikidze E.K., Fridman E.P. Rukovodstvo po medicinskoj primatologii. M.; Medicina, 1987: 192 s.
26. Oichi T, Taniguchi Y, Oshima Y, Tanaka S, Saito T. Pathomechanism of intervertebral disc degeneration. *JOR Spine.* 2020 Feb 13;3(1):e1076. doi: 10.1002/jsp2.1076.
27. Wang J, Zhu P, Pan X, Yang J, Wang S, Wang W, et al. Correlation between motor behavior and age-related intervertebral disc degeneration in cynomolgus monkeys. *JOR Spine.* 2022 Jan 1;5(1):e1183. doi: 10.1002/jsp2.1183.
28. Lauerman WC, Platenberg RC, Cain JE, Deeney VF. Age-related disk degeneration: preliminary report of a naturally occurring baboon model. *J Spinal Disord.* 1992 Jun;5(2):170-4.
29. Bailey JF, Fields AJ, Liebenberg E, Mattison JA, Lotz JC, Kramer PA. Comparison of vertebral and intervertebral disc lesions in aging humans and rhesus monkeys. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 Jul;22(7):980-5. doi: 10.1016/j.joca.2014.04.027.
30. Simmons HA. Age-Associated Pathology in Rhesus Macaques (*Macaca mulatta*). *Vet Pathol.* 2016 Mar;53(2):399-416. doi: 10.1177/0300985815620628.