

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В КАЧЕСТВЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОХОНДРОЗА ПОЗВОНОЧНИКА**Р. Б. Бектошев, Р. Ф. Усмонов, О. Р. Бектошев, Ш. М. Бектошев**Нейрохирургическое отделение Самаркандского городского медицинского объединения,
Самарканд, Узбекистан**Ключевые слова:** Дистрофические заболеваний позвоночника, статины, катаболический метаболизм, анаболический метаболизм, острая вертеброгенная люмбоишиалгия.**Таянч сўзлар:** Умуртқанинг дистрофик касалликлари, статинлар, катаболик метаболизм, анаболик метаболизм, ўткир вертеброген люмбоишиалгия**Key words:** Dystrophic diseases of the spine, statins, catabolic metabolism, anabolic metabolism, acute vertebral lumbar ischialgia.**УМУРТҚА ОСТЕОХОНДРОЗИНИ ПАТОГЕНЕТИК ДАВОЛАШДА
ГИПОЛИПИДЕМИК ПРЕПАРАТЛАРИНИНГ АҲАМИЯТИ****Р. Б. Бектошев, Р. Ф. Усмонов, О. Р. Бектошев, Ш. М. Бектошев**

Самарканд шаҳар тиббиёт бирлашмаси, Нейрохирургик бўлими Самарканд, Ўзбекистон

HYPOLIPIDEMIC DRUGS AS A PATHOGENETIC TREATMENT OF THE SPINE OSTEOCHONDROSIS**R. B. Bektoshev, R. F. Usmonov, O. R. Bektoshev, Sh. M. Bektoshev**

Neurosurgery Department of Samarkand City Medical Association, Samarkand, Uzbekistan

Известно, что существующие способы консервативного лечения дистрофических заболеваний (остеохондроза) позвоночника направлены на улучшение качества жизни больных, путем ликвидации основного клинического симптома данного заболевания – болевого синдрома.

Однако, изучение отечественной и зарубежной литературы показало, что существующие способы консервативного лечения дистрофических заболеваний позвоночника (остеохондроза) рекомендованные ВОЗ и Европейской антиревматической лиги (EULAR) оказались недостаточно эффективными [4].

Недостаточная эффективность существующих способов лечения остеохондроза позвоночника объясняется тем, что среди существующих способов консервативного лечения нет такого способа, который ликвидировал бы основные патогенетические элементы данного заболевания, приводящие к развитию главного молекулярного механизма дистрофических заболеваний позвоночника – катаболического (разрушительного) метаболизма в межпозвонковом диске (МПД) и других структурах позвоночно-двигательного сегмента (ПДС) [2,3,5,6,7,8,9,10,11]. Несмотря на известность многих элементов молекулярного механизма развития остеохондроза позвоночника, способы лечения, ликвидирующие или приостанавливающие дальнейшее прогрессирование молекулярных механизмов развития, то есть, базисные патогенетические способы лечения данного заболевания в научной медицине еще не разработаны.

Отсутствие базисных патогенетических способов лечения остеохондроза позвоночника показывает, что разработка новых способов лечения, ликвидирующих или приостанавливающих дальнейшее прогрессирование молекулярных механизмов развития данного заболевания, является актуальной проблемой современной медицины [2,3].

Известно, что при остеохондрозе позвоночника в МПД и других структурах пораженного ПДС отмечаются морфологические субстраты характерные для естественного старения [1-12,31-37]. Биологической основой процесса старения любого органа и тканей, в том числе МПД, является дегенерация развивающаяся вследствие окислительного стресса [44,45]. То есть, региональный окислительный стресс, развивающаяся в результате массивной атаки макромолекул МПД (аггреканов) завышенной концентрацией чрезмерно активных окислителей органических соединений (свободных радикалов), является

пусковым молекулярным механизмом развития старения любого органа и тканей, в том числе остеохондроза позвоночника [1,2,39-51].

Установлено, что в результате окислительного стресса в биологических объектах в том числе в МПД развивается энергетическая недостаточность (гипометаболизм), что приводит к повреждению клеток (хондроцитов), расщеплению макромолекул матрикса МПД (аггреканов), усилению эндотелиальных дисфункций сосудов пораженного ПДС с повреждением интимы и мышечного слоя, усилению пероксидации липидов и липопротеинов плазмы крови и клеточных мембран, а так же, снижению уровня антиокислительных радикалов с повышением восприимчивости липопротеинов плазмы крови к действию прооксидантов – свободных радикалов [39-51].

В результате окислительного стресса усиливается пероксидации липидов и липопротеинов плазмы крови. То есть, под действием окислительного стресса липиды и липопротеины плазмы крови превращаются в липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и триглицериды (ТГ), которые оседая на поврежденную интиму сосудов вызывают атеросклероз [39-53].

Развитие атеросклероза в сосудах пораженного ПДС приводит к развитию гипоперфузии с развитием нутриентной недостаточности (кислорода, глюкозы, аминокислот и воды), анаэробного гликолиза, энергетической недостаточности и катаболического метаболизма (остеохондроза позвоночника) [1-35,39-53].

Значит, развитие и прогрессирование склеротического процесса в сосудах пораженного ПДС приводит к развитию гипоперфузии, нутриентной недостаточности, анаэробного гликолиза, энергетической недостаточности и катаболического метаболизма (дегенерации).

Таким образом, развитие и прогрессирование склеротического процесса в сосудах пораженного ПДС под действием окислительного стресса является одним из основных элементов молекулярного механизма развития остеохондроза позвоночника.

Вышеизложенные литературные данные показывают, что переключение гликолиза с анаэробного на аэробный путь, путем усиления перфузии в пораженном ПДС при помощи различных вазоактивных лекарственных средств является обязательным элементом базисного (патогенетического) способа лечения остеохондроза позвоночника. Учитывая, что гипоперфузия пораженного ПДС и МПД приводящая к развитию недостаточного поступления нутриентов в МПД развивается вследствие прогрессирования склеротического процесса в сосудах пораженного ПДС, в комплексе базисного патогенетического лечения остеохондроза позвоночника мы предлагаем применять противосклеротическое лечение с применением гиполипидемических (статиновых) препаратов. Последние путем ингибирования ключевого фермента в синтезе холестерин-гаммаметилглутарил КоА редуктазы, приостанавливают синтез холестерина, в результате чего в сосудах пораженного ПДС прекращается прогрессирование склеротического процесса (приостанавливается атерогенез) и ускоряется рассасывание имеющихся атероматозных бляшек — реканализация сосудов, снабжающих структуры ПДС. Вследствие приостановки атерогенеза и развития реканализации сосудов перфузия в пораженном ПДС усиливается, что приводит к увеличению поступления кислорода и других нутриентов в пораженный МПД. В результате чего анаэробный гликолиз в пораженном МПД переключается на аэробный путь, что приводит к увеличению образования общей и свободной энергии. Вследствие чего в МПД развивается анаболический — созидательный метаболизм. То есть, под действием гиполипидемических (статиновых) препаратов катаболический метаболизм в МПД переключается на анаболический (созидательный) путь [1-38]. В результате последнего в пораженном МПД приостанавливается прогрессирование дегенеративных процессов и усиливаются окислительно-восстановительные процессы.

Гиполипидемические препараты (статитны), кроме основного гиполипидемического действия еще имеют плейотропные (дополнительные) эффекты, под действием которых

приостанавливается прогрессирование атеросклероза и усиливается рассасывание атероматозной бляшки (реканализация пораженных сосудов). К плеiotропным свойствам гиполипидемических препаратов (статинов) относятся: 1. противовоспалительная активность; 2. улучшение функции эндотелия – сосудорасширяющие свойства; 3. предотвращение выработки ферментов протеиназы (металлопротеазы, агреканы и катепсины), разрушающих соединительнотканную основу биологических объектов, в том числе МПД, стенок сосудов и покрышку атероматозной бляшки; 4. антиоксидантное действие [48-53].

1. Известно, что современная теория развития атеросклероза придает большое значение асептическому воспалению в стенках артерий (многие ученые, занимающиеся проблемой атеросклероза пришли к выводу, что атеросклероз является системным артериитом). На начальных этапах атерогенеза провоспалительные цитокины, образующиеся в результате дисфункции эндотелия, способствуют адгезии клеток воспаления к поверхности эндотелия артерий и их миграции в интиму. В начальной стадии отложения липидов (липопротеинов низкой плотности и триглицеридов) в пенистую клетку происходит превращение моноцитов в макрофаги, с миграцией этих клеток воспаления в поврежденную интиму сосудов, что означает начало воспалительной реакции. Наибольшее прогрессирование воспалительного процесса достигает уже на стадии сформировавшейся атеромы и при переходе ее в нестабильную бляшку [48,49].

Воспалительная теория атерогенеза придает большое значение не только самому воспалению, но и иммунному ответу на него со стороны структур и систем, участвующих в развитии атеросклероза [48-53]. В настоящее время установлено, что все гиполипидемические (статиновые) препараты, оказывая выраженное противовоспалительное действие, восстанавливают целостность интимы, в результате чего прекращается оседание липидов (липопротеинов низкой плотности и триглицеридов) на интиму сосудов. Значительное снижение СРБ (С-реактивного белка) под действием гиполипидемических препаратов (статинов) указывает на уменьшение асептического воспалительного процесса в стенках сосудов. Противовоспалительный эффект гиполипидемических препаратов (статинов) развивается через 2 недели после начала приема препарата [48].

Увеличение концентрации кислорода и других нутриентов в пораженном МПД в результате реперфузии ПДС приводит к переключению анаэробного гликолиза в МПД на аэробный путь с усилением образования общей и свободной энергии. Установлено, что количества общей и свободной энергии образовавшиеся вследствие аэробного гликолиза вполне достаточно для покрытия всех нужд клеток. Значит под действием гиполипидемических препаратов катаболический метаболизм в пораженном МПД переключается на анаболический путь. То есть, под действием гиполипидемических препаратов в сосудах пораженного ПДС происходит рассасывание атероматозных бляшек, что приводит к восстановлению и усилению перфузии пораженного ПДС. Таким образом, в результате восстановления перфузии пораженного ПДС ликвидируется основной патогенетический элемент остеохондроза позвоночника (остеохондроза) – гипоперфузия, развивавшаяся вследствие склероза сосудов, снабжающая пораженный ПДС и приводящая к развитию молекулярного механизма остеохондроза позвоночника.

Кроме того, в результате катаболического (разрушительного) метаболизма основной белково-мукополисахаридный комплекс МПД (агреканы) поэтапно расщепляется на белок и мукополисахариды, вследствие чего в МПД и других структурах ПДС развивается аутоиммунный асептический воспалительный процесс, который регрессируется под противовоспалительным действием гиполипидемических (статиновых) препаратов.

2. Одним из главных эффектов гиполипидемических препаратов (статинов) является улучшение нарушенной функции эндотелия, приводящее к сосудорасширяющему эффекту и предотвращению патологического вазоспазма. При назначении больным всего лишь 5 мг

симвостантина через 4 недели концентрация оксида азота (NO) – основного сосудорасширяющего вещества возросла на 35%, а через 12 недель на 69% ($p < 0,02$). Антиишемический эффект гиполипидемических препаратов (статинов) развивается через 24 часа после приема разовой дозы. На более позднем этапе применения статинов (к 3-му месяцу лечения) эффективность проводимого лечения под влиянием развивающейся гиполипидемии повышается. Кроме того, некоторые гиполипидемические препараты (статины), особенно розувостатин улучшают микроциркуляцию [48-53]. Вазодилатация, в сосудах пораженного ПДС, развивающаяся вследствие сосудорасширяющего действия гиполипидемических препаратов (статинов), усиливая перфузию в пораженном ПДС, приостанавливает дальнейшее прогрессирование дистрофическо-дегенеративных процессов.

Установлено, что кроме увеличения концентрации NO, под действием гиполипидемических препаратов (статинов) происходит (через 2 недели с начала лечения) улучшение биоусвояемости продуцируемого эндотелием NO [48].

Важно отметить, что для поддержания достигнутого улучшения функции эндотелия требуется продолжение приема гиполипидемических препаратов (статинов). Так как, через 36 часов после прекращения приема гиполипидемических препаратов (статинов) их вазодилатирующий эффект исчезает [48-53].

3. Антиоксидантное свойство гиполипидемических препаратов (статинов).

Известно, что увеличение количества свободных радикалов кислорода (СРК) и ненасыщенных жирных кислот приводит к целому ряду явлений, вносящих вклад в развитие атеросклероза, гипертонии, сахарного диабета, дегенеративных заболеваний позвоночника и др.

Надежды на теоретически возможное благоприятное воздействие естественных антиоксидантов (аскорбиновая кислота, α -токоферола, β -каротина) на окислительный стресс к сожалению не оправдались. К счастью оказалось, что гиполипидемические препараты (статины) являются действенным средством подавления оксидативного стресса. При разовом приеме 40 мг Аторвакора за 24 ч до процедуры внутрикоронарного баллонирования предотвращалось ишемическое повреждение миокарда [48]. Вследствие подавления окислительного стресса, приостанавливается атерогенез и усиливается рассасывание атероматозных бляшек [48-53] с восстановлением просвета сосудов — реканализация сосудов. В результате восстановления просвета сосудов (реканализации) усиливается перфузия ПДС, то есть развивается реперфузия с усилением поступления нутриентов (кислорода) в пораженный МПД, что приводит к переключению анаэробного гликолиза на аэробный путь с усилением образования общей (2800 кДж/моль) и свободной (1162,8 кДж/моль) энергии [1,24,25].

Количества общей и свободной энергии образовавшейся вследствие аэробного гликолиза вполне достаточно для переключения катаболического метаболизма в МПД (остеохондроз позвоночника) на анаболический путь. В результате чего приостанавливается прогрессирование дегенеративного процесса в пораженном МПД.

Нейтрализация завышенной концентрации чрезмерно активных окислителей органических соединений – свободных радикалов и усиление выработки антиоксидантных радикалов (повышение антиоксидантной активности организма – А.С.О) под антиоксидантным действием гиполипидемических препаратов приводит к инаktivации пускового молекулярного механизма развития остеохондроза позвоночника – окислительного стресса в пораженном МПД. В результате инаktivации окислительного стресса в пораженном МПД приостанавливается дальнейшее прогрессирование дегенеративного процесса [13-38,39-53].

4. Установлено, что под действием гиполипидемических препаратов (статинов) в печени прекращается выработка и экспрессия энзимов протеиназы (металлопротеиназы, агреканызы и катепсинов), которые расщепляя агреканы (макромолекулы МПД),

коллагеновые и эластические волокна усугубляют дегенеративный процесс в МПД и других структурах пораженного ПДС. В результате прекращения выработки энзимов протеиназы прекращается автоматическое усугубление дегенеративных процессов в пораженном МПД и других структурах пораженного ПДС. А в результате прекращения выработки металлопротеиназы приостанавливается разрушение соединительнотканной основы сосудистых стенок и атероматозных бляшек [1,28], что предупреждает развитие атеросклероза и тромбоэмболических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

Вышеизложенные качества гиполипидемических препаратов (статинов) являются теоретической основой для применения этих препаратов в комплексе базисного патогенетического лечения дистрофических заболеваний (остеохондроза) позвоночника.

Изложенные литературные данные показывают, что гиполипидемические препараты (статины) оказывают положительное воздействие на все молекулярные механизмы развития остеохондроза позвоночника. Значит, применение гиполипидемических препаратов в комплексе лечения остеохондроза позвоночника является базисным (патогенетическим) способом лечения.

Так, базисная (патогенетическая) терапия остеохондроза позвоночника является фундаментом, обеспечивающим эффективность и корректность остальных способов лечения данного заболевания.

Изучение литературных данных, касающихся применения гиполипидемических препаратов в комплексе лечения сердечно-сосудистых заболеваний показало, что не маловажным фактором, обеспечивающим эффективность и корректность гиполипидемической терапии является выбор адекватного гиполипидемического (статинового) препарата.

В настоящее время в клинической практике широко применяются следующие статины: флувастатин, правастатин, симвастатин, аторвастатин и Аторвакор. Несмотря на множество гиполипидемических препаратов (статинов) в новом "Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств" (Российская газета от 13 января 2010г.) осталось 2 статина: симвастатин и аторвастатин. Такой выбор был произведен на основании объективных исследований, имеющих достаточную доказательную базу [48-53]. Результаты последних мета-анализов показывают, что наиболее эффективными препаратами для лечения выраженных нарушений липидного обмена являются синтетические статины [25]. Аторвастатин в суточной дозе 10 мг снижает уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в среднем на 39%, ловостатин и правастатин в дозе 40 мг на 31%, симвастатин 40 мг на 35-41%, флувастатин 40-80 мг на 25-35%, Аторвакор 10 мг на 39-45% [15]. Очевидно, что применение 10 мг аторвастатина эквивалентно 20 мг симвастатина, 40 мг ловостатина или правастатина, 80 мг флувастатина. В этих дозах сравниваемые статины [50] снижают концентрацию холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в среднем на 55% (а по данным ряда исследований на 61%) и на 46% соответственно. Отличительной чертой аторвастатина является его способность эффективно снижать уровень триглицеридов на 23-45%, что сопоставимо с эффектом Аторвакора. Не только Аторвакор, но и аторвастатин достаточно эффективно снижает уровень С-реактивного белка (СРБ) и влияет на содержание липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Результаты крупнейшего исследования ЮПИТЕР показали, что Аторвакор в первые 12 месяцев повысил содержание ЛПВП только на 4%. В то же время аторвастатин показал высокую эффективность в широком диапазоне дозировок (от 5 мг до 80 мг в сутки), что чрезвычайно важно при проведении агрессивной гиполипидемической терапии [50,51]. Установлено, что аторвастатин снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений уже через 3 месяца после начала приема препарата, а симвастатин только через 1,5 года. Результаты крупных двух исследований с применением внутрисосудистой ультразвуковой методики REVERSAL [49] и ESTABLISH [53] показали, что 6 месячная терапия аторвастатина в дозе 20 мг в сутки приводила к уменьшению размера атеромы на 13,1%, в то время как 24 месячная терапия

Аторвакором в дозе 40 мг в сутки сопровождалась уменьшением размера атеромы всего на 6,8%. Обращает на себя внимание тот факт, что средняя терапевтическая доза аторвастатина по выраженности и скорости уменьшения атеромы выглядела, как минимум, не хуже высокой дозы Аторвакора [48].

Изложенные данные показывают, что аторвастатин позволяет не только добиться выраженного и стойкого снижения атерогенных фракций липидов и улучшить липидный профиль в целом, существенного замедления прогрессирования атеросклероза, но и, что самое главное, позволяет доказано снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений [48-50].

Кроме того, применение аторвастатина у больных с дистрофическими заболеваниями позвоночника по 20 мг в сутки достоверно усиливает перфузию в пораженном ПДС с увеличением поступления нутриентов (кислорода, глюкозы, аминокислоты и воды) в пораженный МПД. Значит, адекватным гиполипидемическим (статиновым) препаратом, восстанавливающим просвет сосудов пораженного ПДС с усилением перфузии и увеличения поступления нутриентов в МПД, является аторвастатин.

Таким образом, под гиполипидемическим действием статиновых препаратов уменьшается прогрессирование атеросклероза сосудов снабжающих пораженный ПДС, с усилением перфузии, что приостанавливает дальнейшее прогрессирование молекулярных механизмов развития остеохондроз позвоночника. А под антиоксидантным действием гиполипидемических препаратов в МПД и других структурах пораженного ПДС уменьшается концентрация свободных радикалов, в результате чего приостанавливается развитие пускового молекулярного механизма остеохондроза позвоночника – региональный окислительный стресс – развивающийся вследствие массивной атаки макромолекул (агреганов) матрикса МПД, чрезмерно активными окислителями органических соединений – свободными радикалами. Уменьшение концентрации СР в пораженном МПД под действием гиполипидемических препаратов (статинов) приводит к инаktivации окислительного стресса с постепенным восстановлением энергетического обмена.

А под антигипоксическим действием гиполипидемических препаратов (любой антиоксидантный препарат одновременно оказывает и антигипоксическое действие) анаэробный гликолиз в МПД, приводящий к развитию главного молекулярного элемента остеохондроза позвоночника – катаболический метаболизм переключается на аэробный путь, что приводит к увеличению образования общей и свободной энергии. В результате последнего, в пораженном МПД восстанавливается анаболический (созидательный) метаболизм с усилением регенеративных процессов.

Вазоактивные действия гиполипидемических препаратов (статинов) проявляются в виде сосудорасширяющего и реканализирующего эффектов. В результате которых усиливается перфузия пораженного ПДС с увеличением поступления нутриентов в пораженный МПД. Увеличение поступления кислорода и других нутриентов в пораженный МПД приводит к развитию анаболического метаболизма.

А в результате прекращения выработки ферментов протеиназы (металлопротеиназы, катепсины и агреканазы) приостанавливается прогрессирование катаболического метаболизма в МПД и других структурах ПДС. Так, под действием ферментов протеиназ разрушаются агреканы, коллагеновые и эластические волокна МПД, что приводит к усугублению дегенеративных процессов.

Изложенные данные показывают, что гиполипидемические (статиновые) препараты оказывают положительное действие на все молекулярные механизмы развития остеохондроза позвоночника.

На основании вышеизложенных литературных данных можно сделать вывод, что длительное применение гиполипидемических препаратов (статинов) в комплексе лечения дистрофических заболеваний (остеохондроза) позвоночника является эффективным

базисным (патогенетическим) способом. А самым адекватным статиновым препаратом для лечения дистрофических заболеваний позвоночника является аторвастатин.

Использованная литература:

1. Аранов Д.М. Уроки первичной профилактики на примере использования розувастатина. Medical express 2012. №4. с 29-33.
2. Бектошев Р.Б., Эргашев М., Бектошев О. «Антигипоксанта́ная терапия в комплексном патогенетическом лечении дистрофических заболеваний позвоночника» Фарматека. 2013 г №18 с 67-71 Курбонов Н.М. с соавторами «Этиопатогенетические аспекты развития стеноза поясничного отдела позвоночного канала». Хирургия Узбекистана. 2000. №3. стр. 57-58.
3. Беркевич О.А. Влияние статинов на функциональное состояние эндотелия у больных ишемической болезнью. РМЖ. 2002. №19.
4. Васильева И.Г., Хижняк М.В., Шуба И.Н., Гафийчук Ю.Г. «Дегенерация межпозвонковых дисков и методы её биологической коррекции» УНЖ 2010 №1 с 16-21.
5. Владимиров Ю.А. «Свободные радикалы в биологических системах» Биология 2000
6. Гайдар Б.В. «Практическая нейрохирургия» Санкт-Петербург. Издательство «Гиппократ» 2002 с 519-522
7. Гончарчук О.А. Комментарии к статье М.В. Хижняка с соавт. «Микродискэктомия в сочетании с системой межосистой стабилизации при мультифакторной компрессии поясничного отдела позвоночника» УНЖ. 2012 г., №3 с 27-30.
8. Иванова М.Ф., Евтушенко С.К. «Дорсалгия обусловленная дегенеративно-дистрофическим заболеванием позвоночника» Международный неврологический журнал/3 (25) 2009.
9. Левин О.С. Диагностика и лечение неврологических проявлений остеохондроза позвоночника. Консилиум, 2004.
10. Левин О.С. Применение хондропротектора алфлутопа в лечении вертеброгенной люмбоишиалгии. Научно-практическая ревматология. 2003, 2, 61.
11. Мендель О.И., Никифоров А.С. «Дегенеративные заболевания позвоночника, их осложнение и лечение» Русский медицинский журнал 2006 Т.14, №4 стр. 34-39.
12. Меньшиков Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Курговых Н.Д., Труфакин В.А. «Окислительный стресс» Москва, фирма «Слово». 2006 с 556.
13. Муратов Ф.Х., Саидвалиев Ф.С. «Вертеброгенные болевые синдромы» Ташкент, 2015г. С 12-16.
14. Недогода С.В. «Почему аторвастатин имеет преимущество в ограничительных списках?» РМЖ 2010 №10
15. Путилина М.В. «Оптимизация нейропротекторной терапии у пожилого пациентов с хронической ишемией головного мозга» Фарматека. 2006 №19 (332) с 27-35.
16. Северина Е.С. «Биохимия» учебник для вузов. 2003. 779 с ISBN5-9231-0254-4.
17. Силина Е.В., Румянцева С.А., Орлова А.С. «Нарушение памяти и астения» Москва. 2005 с 86-93.
18. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. «Биоорганическая химия» Дрофа Москва 2005.
19. Шевченко О.П. «Ишемическая болезнь сердца» М: Рефарм 2005 с 178-210.
20. Шостак Н.А., «Современные подходы к терапии боли в нижней части спины» Consilium Medicum, 2003-T5 № 8 стр 457-461.
21. An H.S. Masuda K., Inoue N. Intervertebral disc degeneration: biological and biomechanical factors// J. Orthop.Sci-2006. V.11, №5. P.541-552.
22. Antoniou J., Mwale F., Demers C.N. et al. Quantitative magnetic resonance imaging of enzymatically induced degradation of the nucleus pulposus of intervertebral discs // Spine. 2006. V.31, N14. P.1547–1554
23. Batti M.C., Videman T., Kaprio J. et al. The Twin Spine Study: contributions to a changing view of disc degeneration // Spine J. 2009. V.9, N1. P.47–59.
24. Boos N. Weissbach S., Rohrbach H. et al. Classification of age-related changes in lumbar intervertebral discs 2002 Volvo Award in Basic Science // Spine. 2002. V.27, N23. P.2631–2644.
25. Burke J.G., Watson R.W., Mc Cormack D. et al. Intervertebral discs which cause low back pain secrete high levels of proinflammatory mediators // J. Bone Joint Surg. Br. 2002. V.84. P.196–201.
26. Cormac T. Taylor Interdependent roles for hypoxia inducible factor and nuclear factor-kB in hypoxic inflammation // J. Physiol. 2008. V.586, N17. P.4055–4059.
27. Crock H.V., Goldwasser M., Yoshizawa H. Vascular anatomy related to the intervertebral disc // The biology of the intervertebral disc / Ed. P. Gosh. Boca Raton: CRC Press., 1988. P.109–133.
28. Freemont A.J. The cellular pathobiology of the degenerate intervertebral disc and discogenic back pain // Rheumatology. 2009. V.48, N1. P.5–10.

29. Hall H. Back pain In: J. N. Noseworthy. Neurological Therapeutics. Martin Dunitz, 2003, 193-207
30. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress// Biochemical society transactions. 2007 Vol 35 (part 5) p 1147-1150.
31. Halliwell B., Gutteridge J. MC. Free radicals in bioiligy and medicine. 4th ed Oxford: Oxford university press. 2007. P 85
32. Horner H.A., Urban J.P.G. Effects of nutrient supply on the viability of cells from the nucleus pulposus of the intervertebral disc: 2001 Volvo Award in Basic Science // Spine. 2001. V.26, N23. P.2543–2549.
33. Holm S., Baranto A., Kaigle Holm A. et al. Reactive changes in the adolescent porcine spine with disc degeneration due to endplate injury // Vet. Comp. Orthop. Traumatol. 2007. V.20, N1. P.12–17.
34. Johnson W.E., Evans H., Menage J. et al. Immunohistochemical detection of Schwann cells in innervated and vascularized human intervertebral discs // Spine. 2001. V.26. P.2550–2557.
35. Lyons G., Eisenstein S.M., Sweet M.B. Biochemical changes in intervertebral disc degeneration // Biochim. Biophys. Acta. 1981. V.673. P.443–453.
36. Nerlich A .G., Bachmeier B.E . Schleicher E .et al. Immunomorphological analysis of RAGE receptor expression and NF-kappaß activation in tissue samples from normal and degenerated intervertebral discs of various ages // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2007. V.1096. P.239–248.
37. Okazaki S Yokogama T, Miyauchi K Early Statin treatment in patients with acute coronary syndrome. Demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study circulation 2004; 110: 1061-1068.
38. Schaefer E.J., McNamara Jr, Tayler Tefali, Comparisons of effects statins (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin and simvastatin) on fasting and postprandial lipoproteins in patients with coronary heart disease versus control subjects. Am J Cardiol. 2004; 93 (1) 31-9.
39. Specchia N., Pagnotta A., Toesca A., Greco F. Cytokines and growth factors in the protruded intervertebral disc of the lumbar spine // Eur. Spine. J. 2002. V.11. P.145–151.
40. Stamenkovic I. Extracellular matrix remodelling: the role of matrix metalloproteinases // J. Pathol. 2003. V.200, N4. P.448–464
41. Videman T., Lev lahti E., Batti M.C. The effects of anthropometrics, lifting strength, and physical activities in disc degeneration // Spine. 2007. V.32, N13. P.1406–1413
42. Wayke - The neurology of low back pain//The Lumbar Spine and Back Pain/Ed. M.I.V. Jayson. Pitman Medical, Turn bridge Wells. 1980. P. 189-256.
43. Weiler C., Nerlich A.G., Bachmeier B.E., Boos N. Expression and distribution of tumor necrosis factor alpha in human lumbar intervertebral discs: a study in surgical specimen and autopsy controls // Spine. 2005. V.30. P.44–53.