Иммуновоспалительные и профибротические механизмы гипертрофии желтой связки при дегенеративном стенозе позвоночного канала

Хайдаров Фаррух Нуритдинович

doctor_farrukh@mail.ru

https://orcid.org/0009-0001-4402-6259

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

Умаров Нуъмонжон Насирович

numonjonumarov@gmail.com

https://orcid.org/0009-0006-5341-6327

Национальный медицинский центр, Ташкент, Узбекистан

Махманазаров Орифжон Мирзоназар ўғли

orif_9292@bk.ru

https://orcid.org/0009-0003-9231-7186

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

Аннотация. Гипертрофия желтой связки при дегенеративном стенозе позвоночного канала представляет собой активный процесс фиброзного ремоделирования, в котором механическая перегрузка сочетается с воспалительной активацией, трансформацией фибробластов в миофибробласты, накоплением коллагена и разрушением эластического каркаса. Современные одноклеточные исследования выявляют выраженную гетерогенность фибробластов и участие SPP1-положительных макрофагов. Одним из центральных профибротических механизмов остается TGF-β1/Smad-сигнальный путь, действие которого модифицируется гипоксией, окислительным стрессом, метаболическими нарушениями и эпигенетическими факторами.

Ключевые слова: дегенеративный стеноз, желтая связка, гипертрофия, фиброз, SPP1, TGF-β1, макрофаги, миофибробласты.

IMMUNOINFLAMMATORY AND PROFIBROTIC MECHANISMS OF LIGAMENTUM FLAVUM HYPERTROPHY IN DEGENERATIVE SPINAL CANAL STENOSIS

Khaydarov Farrukh Nuritdinovich

doctor_farrukh@mail.ru

https://orcid.org/0009-0001-4402-6259

Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan

Umarov Numonjon Nasirovich

numonjonumarov@gmail.com

https://orcid.org/0009-0006-5341-6327

National Medical Center, Tashkent, Uzbekistan

Makhmanazarov Orifjon Mirzonazar ugli

orif_9292@bk.ru

https://orcid.org/0009-0003-9231-7186

Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan

Abstract. Ligamentum flavum hypertrophy in degenerative spinal canal stenosis represents an active process of fibrotic remodeling in which mechanical overload is accompanied by inflammatory activation, fibroblast-to-myofibroblast transition, collagen accumulation, and disruption of the elastic framework. Contemporary single-cell studies demonstrate pronounced fibroblast heterogeneity and the involvement of SPP1-positive macrophages. The TGF-β1/Smad signaling pathway remains one of the central profibrotic mechanisms, while its activity is modulated by hypoxia, oxidative stress, metabolic disturbances, and epigenetic factors.

Keywords: degenerative spinal canal stenosis, ligamentum flavum, hypertrophy, fibrosis, SPP1, TGF-β1, macrophages, myofibroblasts.

Актуальность. Гипертрофия желтой связки является важным задним компонентом дегенеративного стеноза позвоночного канала. Ее клиническое значение определяется не только увеличением толщины, поскольку морфологическая перестройка включает уменьшение эластического компонента, коллагенизацию и изменение клеточного состава. В систематическом обзоре 26 исследований среди наиболее часто изучаемых маркеров гипертрофии выделены коллагены I и III типов, TGF-β1 и IL-6.

Цель исследования. Обобщить современные данные об иммуновоспалительных и профибротических механизмах ремоделирования желтой связки при дегенеративном стенозе позвоночного канала.

Материалы и методы. Проведен аналитический обзор современных клинических, морфологических, молекулярных, экспериментальных и одноклеточных исследований, посвященных ремоделированию желтой связки.

Обсуждение. В single-cell исследовании C.H. Ham и соавт. фибробласты составляли около 75% идентифицированных клеток гипертрофированной желтой связки. Внутри данного компартмента выявлена популяция с переходом в миофибробласты; межклеточная коммуникация включала TGF-β, PDGF, CXCL и ANGPTL [1].

Эксперимент K.G. Burt и соавт. продемонстрировал последовательность воспалительно-фибротического ответа: через 1 неделю после повреждения возрастала экспрессия IL-6, а к 8-й неделе повышались Ctgf и Tgfb1. Макрофагальная инфильтрация сохранялась на 1-й, 3-й и 8-й неделях, сочетаясь с уменьшением эластической ткани и утолщением связки [2].

Исследования человеческого материала подтверждают центральную роль TGF-β1/Smad-зависимой активации. K. Yang и соавт. выявили увеличение TGF-β1, фосфорилированного Smad3 и коллагенов I и III типов [3]. C. Fei и соавт. при одноклеточном многоомном анализе

идентифицировали SPP1-положительные макрофаги и их взаимодействие с профибротическими фибробластами [4]. Фиброзный ответ модифицируется метаболическими и внешними факторами. При курении в ткани желтой связки описано повышение IL-1β, IL-6 и TNF-α; площадь под ROC-кривой составляла 0,828 для IL-1β, 0,801 для TNF-α, 0,730 для IL-6 и 0,867 для α1-антитрипсина.

Заключение. Установлено, что гипертрофия желтой связки формируется вследствие сочетания механической нагрузки, воспалительной активации и нарушения матриксного обмена. Определено, что TGF-β1/Smad-зависимая активация, SPP1-положительные макрофаги и миофибробластическая трансформация относятся к наиболее устойчивым компонентам профибротического процесса. Обосновано, что оценка только толщины желтой связки не отражает полной биологической выраженности ремоделирования и требует дополнения тканевыми и иммунологическими характеристиками.

Литература

1. Burt K.G., Viola D.C., Lisiewski L.E., et al. An in vivo model of ligamentum flavum hypertrophy from early-stage inflammation to fibrosis // JOR Spine. 2023;6(3):1260.
2. Fei C., Chen Y., Tan R., et al. Single-cell multi-omics analysis identifies SPP1+ macrophages as key drivers of ferroptosis-mediated fibrosis in ligamentum flavum hypertrophy // Biomark Res. 2025;13(1):33.
3. Ham C.H., Kim Y., Kwon W.K., et al. Single-cell analysis reveals fibroblast heterogeneity and myofibroblast conversion in ligamentum flavum hypertrophy // Spine J. 2025;25(6):1263–1275.
4. Mualem W., Liu J., Balu A., et al. Biomarkers related to hypertrophy of the ligamentum flavum: a systematic review of the literature // J Neurosurg Spine. 2024;41(1):33–45.
5. Yang K., Chen Y., Xiang X., et al. EGF Contributes to Hypertrophy of Human Ligamentum Flavum via the TGF-β1/Smad3 Signaling Pathway // Int J Med Sci. 2022;19(10):1510–1518.