



مقاله مروری

التیام

شاپا الکترونیکی: ۲۷۸۳۳۲۹۱

eltiam.ivsa@yahoo.com

<http://eltiamjournal.ir/>

تغییرات مولکولی، سلولی و آسیب‌شناختی بیماری دیسک بین‌مهره‌ای در سگ

ملینا نوری مشهدی جعفرلو^۱، حسین امینیان‌فر^{۲*}

۱. دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

۲. گروه پاتولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

aminianfar@ut.ac.ir*

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۶/۱۰، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۷/۱۵

doi <https://doi.org/10.61882/eltiamj.12.1.2>

کپی‌رایت © مجله التیام: دسترسی آزاد؛ کپی‌برداری، توزیع و نشر برای استفاده کامل با ذکر منبع آزاد است، © نویسندگان. ناشر: انجمن جراحی دامپزشکی ایران.

چکیده

زمینه و نوع مطالعه: بیماری دیسک بین‌مهره‌ای (Intervertebral Disc Disease - IVDD) یکی از شایع‌ترین اختلالات نورولوژیک در سگ‌ها، به‌ویژه نژادهای کوچک و کندرودیستروفیک است که با تغییرات دژنراتیو یا حاد در ساختمان دیسک همراه می‌شود. با توجه به اهمیت بالینی و اقتصادی این بیماری، درک عمیق‌تر تغییرات مولکولی، سلولی و آسیب‌شناختی آن در دهه‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته است. مطالعه حاضر یک مقاله مروری است.

هدف: هدف از این مطالعه، مرور جامع طیفی از یافته‌های علمی در زمینه مکانیسم‌های زیربنایی بیماری IVDD در سگ‌ها و تبیین نقش تغییرات مولکولی، سلولی و آسیب‌شناختی در بروز و پیشرفت این بیماری با تأکید بر منابع معتبر بین‌المللی است. **روش کار:** این پژوهش به‌صورت مروری با استفاده از مقالات نمایه‌شده در سال‌های ۱۹۹۸ تا ۲۰۲۵ در پایگاه‌های معتبر علمی و پژوهشی بین‌المللی انجام شد. از جمله معیارهای انتخاب منابع، جدید بودن، ارتباط مستقیم با پاتوفیزیولوژی IVDD و انتشار در مجلات معتبر بود.

نتایج: مرور مطالعات نشان داد که عدم تعادل بین آنزیم‌های متالوپروتئیناز ماتریکس (MMPS) و مهارکننده‌های آن‌ها (TIMPS)، افزایش بیان سایتوکاین‌های التهابی نظیر $TNF-\alpha$ و $IL-1\beta$ و کاهش سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند $IL-10$ از عوامل کلیدی در تخریب ماتریکس خارج‌سلولی دیسک محسوب می‌شوند. در سطح سلولی، آپوپتوز سلول‌های نوکلئوس پالپوزوس، تغییر فنوتیپی آنها به سلول‌های شبه‌کندروسیت و نفوذ سلول‌های ایمنی در بافت دیسک از رخدادهای مهم هستند. تغییرات آسیب‌شناختی شامل فیبروزه شدن و کلسیفیکاسیون دیسک، پارگی آنولوس فیبروزوس، بیرون‌زدگی دیسک و فشردگی نخاع است که منجر به علائم بالینی متنوع از درد تا فلجی می‌شود. یافته‌های هیستوپاتولوژیک نیز شامل نکروز، التهاب مزمن و تخریب ساختار طبیعی دیسک است.

نتیجه‌گیری نهایی: بررسی تغییرات مولکولی، سلولی و آسیب‌شناختی در IVDD می‌تواند به درک بهتر پاتوفیزیولوژی این بیماری در سگ‌ها کمک کرده و زمینه را برای توسعه روش‌های نوین درمانی و پیشگیرانه فراهم سازد. ارتقاء سطح آگاهی دامپزشکان و پژوهشگران در این حوزه، گامی مؤثر در بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلا خواهد بود.

واژگان کلیدی: التهاب، سایتوکاین‌ها، سلول نوتوکوردال، نژادهای کندرودیستروفیک، هانسن.

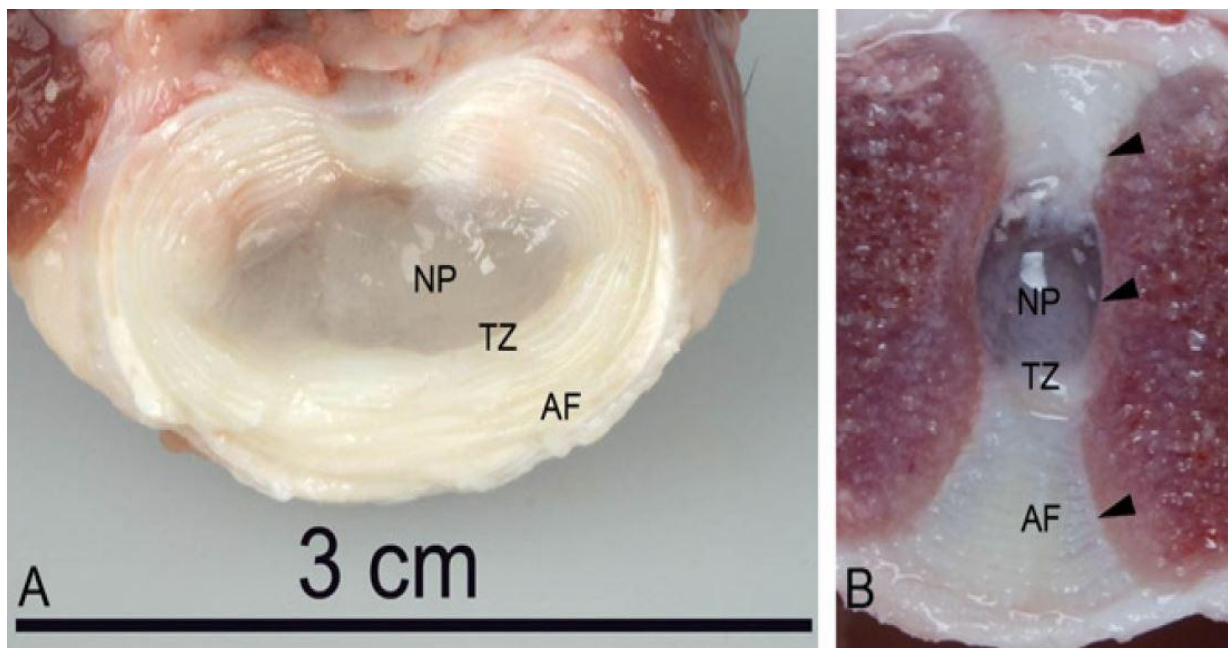
مقدمه

می‌شود، یک عامل کلیدی در تداوم این دژنراسیون است (۵). از دیدگاه آسیب‌شناسی، دژنراسیون دیسک با علائمی مانند کاهش آب دیسک، فیبروز شدن نوکلئوس پالپوزوس، کلسیفیکاسیون، پارگی آنولوس فیبروزوس، و بیرون‌زدگی دیسک به درون کانال نخاعی مشخص می‌شود. این تغییرات در نهایت می‌توانند منجر به میلومالاسی، نکرور و واکنش‌های التهابی مزمن در نخاع گردند که از طریق یافته‌های هیستوپاتولوژیک قابل تأییدند (۶). با وجود پیشرفت‌های صورت گرفته، بسیاری از جنبه‌های مولکولی و سلولی بیماری دیسک بین‌مهره‌ای در سگ‌ها همچنان به‌طور کامل شناخته نشده‌اند. بررسی دقیق این سطوح، نه تنها در درک عمیق‌تر پاتوفیزیولوژی بیماری مؤثر است، بلکه می‌تواند مسیرهای جدیدی برای درمان‌های هدفمند و پیشگیری مؤثر فراهم آورد. در این نوشتار، با استناد به تازه‌ترین پژوهش‌های علمی در سطح بین‌المللی، روندهای مولکولی، سلولی و آسیب‌شناختی مرتبط با بیماری دیسک بین‌مهره‌ای در سگ‌ها به‌طور جامع بررسی شده‌اند تا زمینه‌ای علمی و کاربردی برای درک بهتر و مدیریت مؤثرتر این بیماری فراهم گردد.

آناتومی دیسک بین‌مهره‌ای، نقش سلول‌های نوتوکوردال و تغییرات مرتبط با نژاد و سن در سگ

دیسک بین‌مهره‌ای (IVD) ساختاری حیاتی و تخصص‌یافته در ستون فقرات مهره‌داران است که در میان بدنه مهره‌ها قرار گرفته است و عملکردهایی چون جذب شوک‌های مکانیکی، پایداری دینامیک ستون مهره، و حفظ انعطاف‌پذیری ستون فقرات را بر عهده دارد. هر دیسک از دو بخش اصلی تشکیل شده است، شامل نوکلئوس پالپوزوس (Nucleus Pulposus - NP) که بخش مرکزی، ژلاتینی و نرم دیسک است و عمدتاً از ماتریکس خارج‌سلولی غنی از پروتئوگلیکان‌ها و آب به همراه کلاژن نوع II تشکیل شده است و توانایی تحمل و توزیع بارهای فشاری را دارد؛ و آنولوس فیبروزوس (Annulus Fibrosus - AF) که بخش محیطی دیسک است و از لایه‌های متحدالمرکز غنی از کلاژن نوع I تشکیل شده است و به محافظت از نوکلئوس و مقابله با فشارهای کششی کمک می‌کند (۷-۹) (تصویر ۱).

بیماری دیسک بین‌مهره‌ای یکی از شایع‌ترین علل درد و ناتوانی عصبی در سگ‌ها محسوب می‌شود، به‌ویژه در نژادهای کندرودیستروفیک همچون داشهوند، که خطر ابتلا به بیماری دیسک بین‌مهره‌ای در آنها تقریباً ۱۰ تا ۱۲ برابر سایر نژادها و شیوع ۱۵.۷٪ (با بازه اطمینان ۱۴.۱-۱۷.۳٪) در طول عمر آن‌ها گزارش شده است (۱). این بیماری با دژنراسیون تدریجی یا ناگهانی دیسک بین‌مهره‌ای همراه است که می‌تواند منجر به بیرون‌زدگی دیسک، فشردگی طناب نخاعی و در نهایت آسیب نورولوژیک شود. پیشرفت‌های اخیر در علوم اعصاب دامپزشکی و زیست‌شناسی مولکولی، دیدگاه ما را نسبت به مکانیسم‌های زمینه‌ساز این بیماری گسترش داده است (۲). دیسک بین‌مهره‌ای ساختاری پیچیده متشکل از دو بخش عمده نوکلئوس پالپوزوس و آنولوس فیبروزوس است. در سگ‌های سالم، نوکلئوس پالپوزوس حاوی سلول‌های نوتوکوردال و ماتریکس خارج‌سلولی غنی از آگریکان و کلاژن نوع II است که خاصیت ژله‌ای و جذب ضربه‌ای دارد. با افزایش سن یا در اثر عوامل ژنتیکی، تغییرات تدریجی در ترکیب ماتریکس خارج‌سلولی، کاهش بیان فاکتورهای ضدالتهابی، افزایش تولید آنزیم‌های تخریب‌کننده ماتریکس و تغییر فنوتیپ سلولی اتفاق می‌افتد که همگی در بروز دژنراسیون دیسک تأثیرگذار هستند. در سطح مولکولی، در مطالعات متعددی نقش کلیدی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند IL-1β، TNF-α و آنزیم‌های متالوپروتئیناز ماتریکس (MMPs) در القای دژنراسیون دیسک مورد بررسی قرار گرفته‌اند. عدم تعادل میان این مولکول‌ها و مهارکننده‌های طبیعی‌شان (مانند TIMP ها)، به تجزیه ماتریکس خارج‌سلولی و اختلال در ساختار و عملکرد دیسک منجر می‌شود (۳). همچنین، مسیرهای سیگنالی مانند NF-κB و MAPK در تنظیم بیان ژن‌های التهابی و آپوپتوز سلولی نقش دارند (۴). در سطح سلولی، از بین رفتن سلول‌های نوتوکوردال و جایگزینی آن‌ها با سلول‌های شبه‌کندروسیت، منجر به کاهش توانایی بازسازی دیسک می‌شود. افزون‌براین، افزایش نرخ مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده (apoptosis) در سلول‌های نوکلئوس پالپوزوس، که عمدتاً توسط استرس اکسیداتیو و عوامل التهابی القا



تصویر ۱. سطح مقطع (A) عرضی و (B) سهمی دیسک بین‌مهره‌ای سالم در سگ؛ نشان‌دهنده نوکلئوس پالپئوس (NP)، آنولوس فیبروزوس (AF)، ناحیه انتقالی (TZ) و صفحه انتهایی (مشخص شده به‌وسیله سر پیکان‌ها) در دیسک میان مهره ۵ و ۶ کمری. (اقتباس از منبع (۸))

برای دژنراسیون زودرس دیسک بین‌مهره‌ای (نوع I) هستند. در این نژادها، از سنین پایین (اغلب زیر ۲ سال)، سلول‌های نوتوکوردال از بین رفته و با سلول‌های بالغ کم‌فعال جایگزین می‌شوند؛ تغییری که زمینه را برای بروز زود هنگام بیماری دیسک بین‌مهره‌ای فراهم می‌سازد. در مقابل، نژادهای غیرکندرودیستروفیک نظیر لابرادور رتریور، گلدن رتریور، و ژرمن شپرد معمولاً این تغییرات را در سنین بالاتر و به شکل تدریجی (نوع II) تجربه می‌کنند (تصویر ۲). در این نژادها، سلول‌های نوتوکوردال ممکن است تا سنین ۵-۷ سالگی باقی بمانند، که در این موارد، دژنراسیون بیشتر با عوامل مکانیکی و متابولیکی مرتبط است تا عوامل ژنتیکی صرف (۱۰، ۱۲). از نظر ساختار میکروسکوپی، حذف سلول‌های نوتوکوردال همراه با افزایش کلاژن نوع I، کاهش کلاژن نوع II، افت مقدار پروتئوگلیکان، و کاهش آب بافتی در نوکلئوس پالپوزوس است. این تغییرات با افزایش سفتی دیسک، کاهش خاصیت ارتجاعی و مستعد شدن آن برای بیرون‌زدگی و دژنراسیون همراه است (۹).

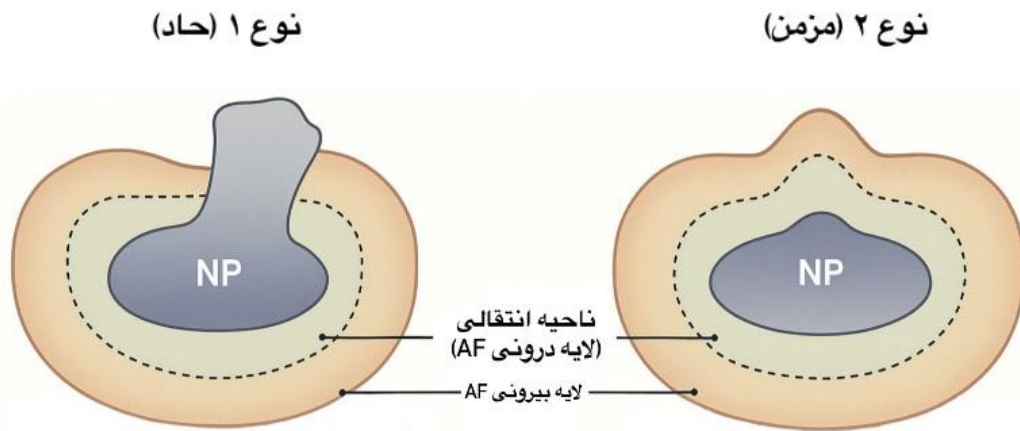
سلول‌های نوتوکوردال: نقش حیاتی در حفظ عملکرد دیسک

نوکلئوس پالپوزوس در طی تکوین جنینی از نوتوکورد مشتق می‌شود و در اوایل زندگی حاوی سلول‌های نوتوکوردال است که بزرگ، واکوئله و از نظر عملکردی فعال هستند. این سلول‌ها مسئول اصلی تولید اجزای ماتریکس خارج‌سلولی به‌ویژه پروتئوگلیکان‌ها، هیالورونان و کلاژن نوع II هستند که حفظ ویژگی‌های بیومکانیکی دیسک را برعهده دارند (۸، ۹). با افزایش سن، جمعیت سلول‌های نوتوکوردال کاهش یافته و به تدریج با سلول‌های فیبروزی-غضروفی جایگزین می‌شود که فعالیت متابولیکی پایین‌تری دارند. این پدیده باعث کاهش سنتز اجزای ماتریکس، افت فشار اسمزی داخلی و در نهایت شروع فرایندهای دژنراتیو در دیسک می‌گردد (۹، ۱۰).

تفاوت‌های مرتبط با نژاد و سن در دژنراسیون دیسک

یکی از عوامل تأثیرگذار در شدت و الگوی این تغییرات، نژاد سگ‌ها است. نژادهای موسوم به کندرودیستروفیک نظیر داشهوند، پکینیز، بیگل و شی‌تزو دارای استعداد ژنتیکی

بیرون‌زدگی دیسک بین‌مهره‌ای



بیرون‌زدگی نوکلئوس پالپوزوس و پارگی آنولوس فیبروزوس

بیرون‌زدگی آنولوس فیبروزوس به سمت بیرون

تصویر ۲. تصویری شماتیک از مقایسه سطح مقطع دیسک بین‌مهره‌ای در بیرون‌زدگی دیسک نوع ۱ (حاد) و نوع ۲ (مزمن) (اقتباس و بازطراحی شده از مرجع (۱۱)). یک مطالعه نشان داده شده است که اگرچه TIMP-3 در دیسک‌های دژنره شده به نفع MMP افزایش می‌یابد و این عدم تعادل یکی از علل اصلی تخریب ماتریکس دیسک است (۹،۱۳).

سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی

التهاب مزمن، به ویژه در موارد نوع II در این بیماری، نقش کلیدی در پیشرفت دژنراسیون دیسک دارد. در سگ‌های مبتلا به IVDD، افزایش سطح سایتوکاین‌های التهابی مانند IL-1 β ، TNF- α ، IL-6 و IFN- γ مشاهده شده است. این مولکول‌ها با تحریک سلول‌های دیسکی به تولید بیشتر MMPها و کاهش سنتز کلاژن و آگریکان، فرآیند دژنراسیون را تشدید می‌کنند. در مقابل، سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند IL-10 و TGF- β در دیسک‌های سالم نقش حفاظتی دارند؛ ولی در دیسک‌های آسیب‌دیده، سطح آن‌ها کاهش یافته یا عملکردشان مختل می‌شود. از جمله یافته‌های کلیدی، کاهش IL-10 و اختلال در مسیر TGF- β در سگ‌های مبتلا به IVDD است که نشان‌دهنده ناتوانی دیسک در تنظیم پاسخ‌های التهابی می‌باشد. IL-1 β و TNF- α از مهم‌ترین سایتوکاین‌های دخیل هستند که باعث فعال‌سازی MMPها، القای آپوپتوز

تغییرات مولکولی در بیماری دیسک بین‌مهره‌ای در سگ

فرآیند دژنراسیون دیسک بین‌مهره‌ای در سگ‌ها عمدتاً با تغییر در بیان و فعالیت مولکول‌های بیوشیمیایی کلیدی همراه است که بر تعادل ماتریکس خارج‌سلولی، پاسخ‌های التهابی، استرس اکسیداتیو و مرگ سلولی اثرگذارند. این تغییرات در سطوح مختلف مولکولی شامل آنزیم‌های تجزیه‌کننده ماتریکس، سایتوکاین‌ها، مسیره‌های سیگنالینگ سلولی، بیان ژن‌ها و عوامل رشد اتفاق می‌افتند.

عدم تعادل در آنزیم‌های متالوپروتئیناز (MMPs) و مهارکننده‌های آن‌ها (TIMPs)

آنزیم‌های MMP، از جمله MMP-14، MMP-13، MMP-7 و MMP-3، نقش به‌سزایی در تخریب پروتئین‌های ماتریکس خارج‌سلولی مانند کلاژن نوع II و آگریکان دارند. در دیسک دژنره شده سگ‌ها، افزایش بیان این آنزیم‌ها به تخریب ساختار بافتی دیسک و کاهش قابلیت جذب ضربه آن منجر می‌شود. در مقابل، مهارکننده‌های بافتی این آنزیم‌ها (TIMP-1 و TIMP-2) به‌طور طبیعی فعالیت MMPها را کنترل می‌کنند. در

استرس اکسیداتیو و رادیکال‌های آزاد
افزایش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن (ROS) در دیسک‌های دژنره‌شده، به آسیب DNA، لیپیدها و پروتئین‌های سلولی منجر می‌شود. علاوه بر آن، استرس اکسیداتیو با فعال‌سازی مسیر NF-KB و تشدید پاسخ‌های التهابی، حلقه‌ی معیوبی در فرآیند دژنراسیون ایجاد می‌کند (۴،۹،۱۹). نشان داده شده است که بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان مانند سوپر اکسید دیسموتاز و Catalase در دیسک‌های دژنره کاهش می‌یابد (۱۸).

نقش فاکتورهای رشد و رگ‌زایی

در دیسک سالم، رگ‌زایی بسیار محدود است، اما در دیسک دژنره‌شده، بیان VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) افزایش می‌یابد که منجر به نفوذ عروق به داخل دیسک و تحریک التهاب می‌شود (۲۰). این روند با افزایش نفوذ سلول‌های ایمنی و کاهش ایمنی ناحیه‌ای دیسک همراه است. TGF- β و IGF-1 نیز در برخی مطالعات نقش محافظتی نشان داده‌اند، ولی در موارد پیشرفته، این فاکتورها توان جبرانی خود را از دست می‌دهند (۲۱،۲۲).

تغییر در بیان ژن‌ها و microRNA

تحلیل‌های ژنی روی دیسک‌های دژنره‌شده نشان‌دهنده تغییر در بیان صدها ژن است که در مسیرهای متابولیسم ماتریکس خارج سلولی، تنظیم چرخه سلولی، پاسخ التهابی و آپوپتوز نقش دارند. برخی microRNAها نظیر miR-21، miR-155، miR-221 در القای آپوپتوز یا تنظیم التهاب مؤثرند (۲۳). این یافته‌ها امکان استفاده از microRNAها به‌عنوان نشانگرهای زیستی (biomarkers) و حتی هدف‌های درمانی ژنی را مطرح می‌سازد.

تغییرات سلولی در بیماری دیسک بین‌مهره‌ای در سگ

درک دقیق از تغییرات سلولی در فرآیند دژنراسیون دیسک بین‌مهره‌ای (IVDD) در سگ، یکی از ارکان

سلول‌های نوتوکوردال و کندروسیت و مهار سنتز پروتئوگلیکان‌ها می‌شوند. افزایش IL-6 در سگ‌های مبتلا با علائم عصبی شدید گزارش شده است. این سایتوکاین‌ها نه‌تنها نقش آسیب‌رسان دارند، بلکه ممکن است در پیش‌آگهی بیماری و شدت علائم بالینی مؤثر باشند (۹،۱۴).

مسیرهای سیگنالینگ سلولی

مسیرهای سیگنالینگ متعددی در تنظیم پاسخ‌های سلولی دیسک نقش دارند. NF-KB به‌عنوان مسیر مرکزی در تنظیم التهاب و آپوپتوز، در سگ‌های مبتلا به IVDD فعال می‌شود و منجر به افزایش بیان IL-1 β و MMP-3 می‌گردد (۹،۴). مسیرهای MAPK (p38, ERK, JNK) و TNF- α در پاسخ به استرس و التهاب توسط IL-1 β و TNF- α فعال می‌شوند و در افزایش بیان ژن‌های تخریبی دخیل‌اند (۹). مسیر PI3K/Akt مسیر مهمی در حفظ بقا و عملکرد سلول‌های نوکلئوس پالپوزوس است، که در دیسک دژنره‌شده تضعیف می‌شود (۱۵،۱۶).

مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده (Apoptosis) و اتوفازی

مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده یکی از مهم‌ترین عوامل کاهش تعداد و عملکرد سلول‌های دیسکی در بیماری IVDD است. افزایش بیان ژن‌های پیش‌برنده آپوپتوز مانند Bax و Caspase-3 و کاهش بیان ژن‌های ضد آپوپتوز مانند Bcl-2 در سلول‌های نوکلئوس پالپوزوس سگ‌های مبتلا، تأییدکننده نقش آپوپتوز در روند بیماری است. همچنین مطالعات اخیر به نقش اتوفازی (فرآیند بازچرخش اجزای سلولی) در پاسخ به استرس و التهابات دیسکی اشاره کرده‌اند. در مراحل ابتدایی، اتوفازی می‌تواند سازوکار حفاظتی باشد، اما در مراحل پیشرفته، اختلال در این مسیر ممکن است باعث مرگ سلول‌ها شود (۱۷،۱۸). هیپوکسی و کاهش تغذیه سلولی در نواحی مرکزی دیسک به این آپوپتوز دامن می‌زند. مطالعات نشان داده‌اند که مهار مسیرهای آپوپتوتیک می‌تواند روند دژنراسیون را آهسته کند و هدفی برای درمان‌های آینده باشد (۱۸).

مواد معدنی سخت در رادیوگرافی مشاهده گردد (۲۴). مطالعات نشان داده‌اند که سلول‌های دیسک، در پاسخ به التهاب مزمن، فنوتیپ استئوژنیک به خود می‌گیرند و بیان *Runx2*، *Osteocalcin*، *ALP* در آن‌ها افزایش می‌یابد (۲۵). این تغییرات، مشابه پدیده‌های بیماری‌زا در کلسیفیکاسیون شریانی هستند.

فنوتیپ سلول‌های دیسکی و تغییر عملکرد متابولیکی

تغییر فنوتیپ سلول‌های دیسکی از حالت نوتوکوردال یا کندروسیت طبیعی به فنوتیپ فیبروتیک و کم‌فعال در سگ‌های مبتلا به *IVDD*، باعث تغییر در الگوی ترشح پروتئین‌های *ECM* و سایتوکاین‌ها می‌شود. این سلول‌ها اغلب تولید کلاژن نوع I را جایگزین کلاژن نوع II می‌کنند که موجب سفت‌شدن و کاهش خاصیت ارتجاعی دیسک می‌شود (۹). همچنین، این سلول‌ها نسبت به فاکتورهای رشدی مانند $TGF-\beta$ و $IGF-1$ پاسخ‌دهی ضعیف‌تری نشان می‌دهند که بیانگر اختلال در توانایی بازسازی و پاسخ‌های ترمیمی دیسک است (۲۲، ۲۱).

مهاجرت و نفوذ سلول‌های ایمنی به دیسک

هرچند دیسک بین‌مهره‌ای به‌طور طبیعی بافتی فاقد عروق و ایمنی‌ایزوله (*immunoprivileged*) است، در شرایط دژنراسیون و پارگی آنولوس فیبروزوس، ورود سلول‌های ایمنی مانند ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها و لنفوسیت‌های T به داخل بافت تسهیل می‌شود (۲۶). این سلول‌ها با ترشح سایتوکاین‌ها، رادیکال‌های آزاد اکسیژن و آنزیم‌های پروتئولیتیک، به تشدید التهاب موضعی، آپوپتوز سلولی و تخریب ماتریکس کمک می‌کنند. علاوه بر این، حضور سلول‌های دندریتیک و سلول‌های B نیز در برخی مطالعات گزارش شده است که می‌توانند در القای پاسخ ایمنی اکتسابی علیه اجزای دیسک نقش داشته باشند (۲۷).

فعال‌سازی مسیرهای سلولی مرتبط با التهاب و مرگ سلولی

در سلول‌های دیسک دژنره‌شده، مسیرهای پیام‌رسانی مانند *MAPK*، *NF- κ B* و *JAK/STAT* به‌طور غیرطبیعی

اساسی برای شناخت پاتوفیزیولوژی و چگونگی رخداد بیماری است. این تغییرات نه تنها به کاهش عملکرد طبیعی دیسک منجر می‌شوند، بلکه با ایجاد یک میکرو محیط التهابی و تخریبی، زمینه را برای پیشرفت آسیب‌های بافتی و نورولوژیک فراهم می‌سازند.

کاهش جمعیت سلول‌های نوتوکوردال

سلول‌های نوتوکوردال، که در دوره‌های ابتدایی زندگی مهره‌داران در نوکلئوس پالپوزوس غالب هستند، در سگ‌ها بسته به نژاد، با افزایش سن یا در پاسخ به فشار مکانیکی مزمن کاهش می‌یابند. نژادهای کوندرودیستروفیک (مانند داشهوند) زودتر این سلول‌ها را از دست می‌دهند (معمولاً تا ۲ سالگی) (۱۲، ۱). این سلول‌ها نقش مهمی در سنتز پروتئوگلیکان‌ها و حفظ خاصیت ژلاتینی نوکلئوس پالپوزوس دارند. جایگزینی آن‌ها با سلول‌های شبه‌کندروسیت، که فعالیت متابولیک کمتری دارند، منجر به دژنراسیون پیش‌رونده می‌شود.

مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده (Apoptosis)

افزایش میزان آپوپتوز در سلول‌های نوکلئوس پالپوزوس و آنولوس فیبروزوس یکی از ویژگی‌های شاخص *IVDD* است. عوامل متعددی مانند استرس مکانیکی مزمن، هیپوکسی، تجمع سایتوکاین‌های التهابی و استرس اکسیداتیو، باعث فعال شدن مسیرهای آپوپتوتیک در این سلول‌ها می‌شوند. مطالعات نشان داده‌اند که در دیسک‌های دژنره‌شده، بیان ژن‌هایی مانند *Bax* و *Caspase-3* افزایش و *Bcl-2* کاهش می‌یابد، که نشان‌دهنده ورود سلول‌ها به مسیر مرگ برنامه‌ریزی‌شده است (۱۸، ۱۷). این پدیده نه تنها منجر به کاهش سلول‌های فعال در بافت می‌شود، بلکه باعث آزاد شدن عوامل التهابی ثانویه و تشدید تخریب ماتریکس خارج‌سلولی نیز خواهد شد.

کلسیفیکاسیون دیسک

کلسیفیکاسیون یکی از ویژگی‌های شایع در دیسک‌های دژنره‌شده سگ‌ها، به‌ویژه در نژادهای مستعد است. در بیماری دیسک بین‌مهره‌ای نوع I، کلسیفیکاسیون گسترده در نوکلئوس پالپوزوس دیده می‌شود که می‌تواند به صورت

پالپوزوس شروع می‌شوند و به مرور به سمت سطح و در ساختار آنولوس فیبروزوس نیز نفوذ می‌کنند و زمینه‌ساز بیرون‌زدگی ماده نوکلئوس به خارج از فضای دیسک و تحریک پایانه‌های عصبی موجود در ناحیه و حس درد هستند (۲۹). در نوع I (شایع در نژادهای کندرودیسترفیک مانند داشهوند)، بیرون‌زدگی حاد و گسترده نوکلئوس پالپوزوس دژنره‌شده به داخل کانال نخاعی مشاهده می‌شود، در حالی که در نوع II (شایع در نژادهای غیرکندرودیسترفیک مانند لابرادور)، برجستگی مزمن و تدریجی دیسک رخ می‌دهد (۲۰۱۲،۳۰).

یافته‌های میکروسکوپی دیسک دژنره‌شده

در آسیب‌شناسی میکروسکوپی، تغییرات قابل توجهی در اجزای اصلی دیسک شامل نوکلئوس پالپوزوس، آنولوس فیبروزوس و صفحات انتهایی مشاهده می‌شود. در نوکلئوس پالپوزوس، کاهش تعداد و حجم سلول‌های نوتوکوردال و جایگزینی با سلول‌های شبه‌کندروسیتی کم‌فعال (متلاپلازی غضروفی) در داخل ماتریکس خارج سلولی که ایجاد حالت لوبوله می‌کنند (۲۰۸)، تخریب ماتریکس خارج سلولی شامل کاهش پروتئوگلیکان‌ها و کاهش رنگ‌پذیری با رنگ‌های خاص مانند آلسین بلو (۸،۳۰)، افزایش نسبت کلاژن نوع I (۹،۳۰) و نکروز بافتی در موارد شدید و مزمن (۸) و کلسیفیکاسیون‌های پاتولوژیک با رسوبات کلسیمی غیراختصاصی قابل مشاهده است (۸،۳۱). در آنولوس فیبروزوس، شکستگی یا پارگی ایاف کلاژنی با تغییر آرایش منظم شعاعی به الگوی نامنظم و سست، نفوذ سلول‌های التهابی (نوتروفیل، ماکروفاژ و لنفوسیت) به آنولوس فیبروزوس، به‌ویژه در مناطق پاره‌شده (۲۶،۳۰) قابل مشاهده است. در صفحات انتهایی مهره‌ای (Endplates)، کاهش ضخامت لایه‌های طبیعی، افزایش دانسیته معدنی و در نتیجه افزایش ضخامت و کلسیفیکاسیون و تخریب ماتریکس خارج سلولی در غضروف این صفحات قابل مشاهده است (۳۲) (تصویر ۳)، (تصویر ۴).

فعال می‌شوند که باعث افزایش بیان ژن‌های مرتبط با التهاب و مرگ سلولی می‌شود (۴،۹). این مسیرها همچنین باعث کاهش سنتز مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی و افزایش بیان MMPها می‌گردند. نقش این مسیرها در سگ‌ها مشابه با انسان گزارش شده و نشان‌دهنده اشتراکات پاتوفیزیولوژیک میان گونه‌ای است.

پیری سلولی (Cellular Senescence)

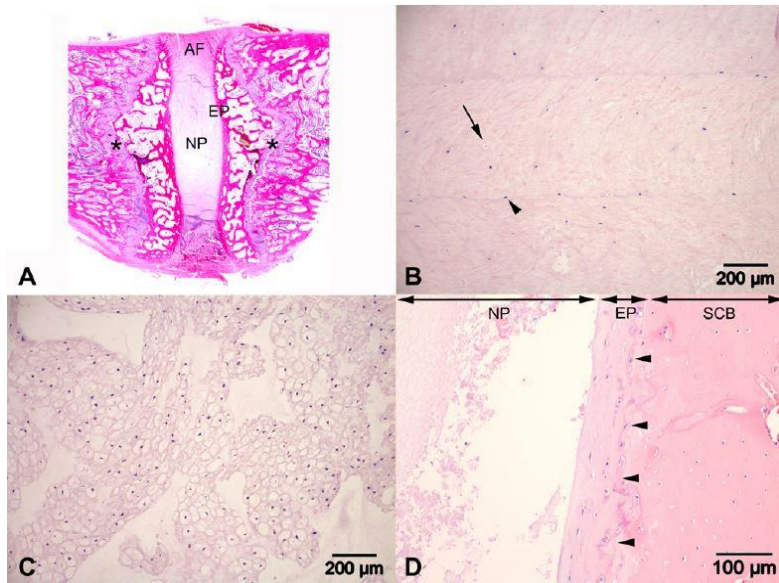
پیری سلولی در IVDD یک پدیده مهم و فعال است. سلول‌های دیسک در پاسخ به استرس مکانیکی، التهاب و اکسیداسیون، به سمت پیری غیرقابل بازگشت سوق پیدا می‌کنند. افزایش بیان نشانگرهایی مانند p16INK4a، p53، SA-β-gal در سلول‌های نوکلئوس پالپوزوس و آنولوس فیبروزوس دیده شده است. سلول‌های پیر، موسوم به SASP cells (Senescence-Associated Secretory Phenotype)، سایتوکاین‌ها و MMPهای التهابی ترشح کرده و باعث تشدید روند دژنراسیون می‌شوند (۲۸).

آسیب‌شناسی بیماری دیسک بین‌مهره‌ای در سگ

آسیب‌شناسی بیماری دیسک بین‌مهره‌ای (IVDD) در سگ ترکیبی از تغییرات ساختاری، سلولی و مولکولی در دیسک بین‌مهره‌ای و بافت‌های اطراف آن است که با توجه به نوع بیماری نوع I یا نوع II، سن حیوان، نژاد، موقعیت آناتومیک دیسک در ستون مهره‌ای و شدت آسیب، تنوع بالایی دارد. در این بخش، به مهم‌ترین ویژگی‌های آسیب‌شناختی این بیماری از جنبه ماکروسکوپی و میکروسکوپی پرداخته می‌شود.

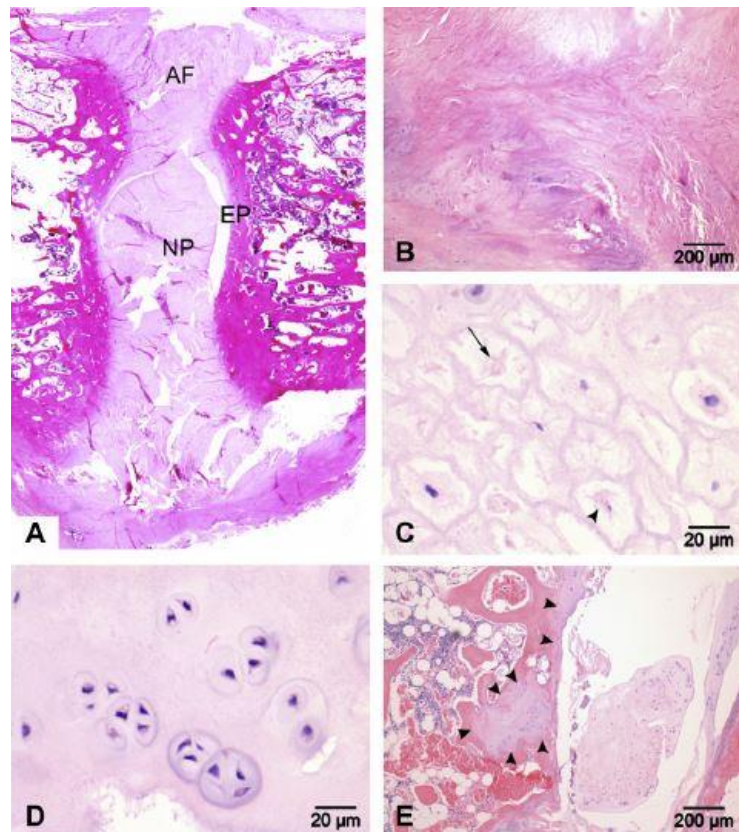
ویژگی‌های ماکروسکوپی دیسک دژنره‌شده

در بررسی کالبدگشایی سگ‌های مبتلا به IVDD، نشانه‌های خاصی به‌طور مکرر مشاهده می‌شوند. بافت نوکلئوس پالپوزوس، از حالت ژلاتینی و شفاف، به تدریج رنگ مات و سفید یا زرد کدر پیدا کرده و قوام آن سفت یا کلسیفیه می‌شود (۸). ترک‌های شعاعی که از نوکلئوس



تصویر ۳. (A) سطح مقطع بافت‌شناسی (H&E) سهمی از دیسک بین‌مهره‌ای سالم و نابالغ سگ، دارای صفحه رشد فعال. (B) آنولوس فیبروزوس همراه با لایه‌هایی از سلول‌های شبه‌کندروسیت. (C) نوکلئوس پالپوزوس، دارای خوشه‌هایی از سلول‌نوئوکوردال. (D) صفحه انتهایی غضروفی، دارای سلول‌های شبه‌کندروسیت داخل ماتریکس هیالین. مرز میان استخوان زیر غضروف (SCB) و غضروف به‌وسیله نوک پیکان‌ها مشخص شده است. (اقتباس از منبع (۸))

تصویر ۴. (A) سطح مقطع بافت‌شناسی سهمی از دیسک بین‌مهره‌ای دژنره شده سگ. (B) آنولوس فیبروزوس، نشان‌دهنده بی‌نظمی لایه‌ها و افزایش سلول‌های شبه‌کندروسیت. (C) نوکلئوس پالپوزوس، دارای سلول‌های نوئوکوردال مرده و در حال مرگ. (D) نوکلئوس پالپوزوس، گروه‌های کوچک از سلول‌های شبه‌کندروسیت. (E) صفحه انتهایی غضروفی (EP)، نشان‌دهنده بی‌نظمی و آسیب. مرز نامنظم میان صفحه انتهایی و استخوان نوک پیکان‌ها مشخص شده است. (اقتباس از منبع (۸))



حاد، که اغلب با نکروز یا تخریب سریع همراه است نیز رخ می‌دهد (۲۶،۲۷،۳۰).

آسیب ثانویه به بافت عصبی نخاع

بیرون‌زدگی دیسک باعث اعمال فشار بر نخاع می‌شود که بسته به شدت و مدت‌زمان آن، آثار مختلفی بر جای می‌گذارد، از جمله ادم و دمیلینه‌شدن آکسون‌ها در ناحیه تحت‌فشار و همچنین نکروز ایسکمیک نخاع در

التهاب و پاسخ ایمنی بافتی

در بسیاری از موارد IVDD، التهاب موضعی نقش مهمی در پیشرفت آسیب دارد. حضور سلول‌های تک‌هسته‌ای (مانند ماکروفاژ و لنفوسیت) در اطراف بافت بیرون‌زده و فضای اپیدورال و افزایش بیان سایتوکاین‌های التهابی نظیر $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ و $IL-6$ در بافت‌های اطراف دیسک و CSF سگ‌های مبتلا وجود دارد. نفوذ نوتروفیل‌ها در موارد

عنوان بستر این تغییرات، نقش مهمی در طبقه‌بندی شدت بیماری و انتخاب استراتژی درمانی ایفا می‌کنند. از منظر درمانی، گرچه روش‌های جراحی و دارویی سنتی هنوز کاربرد گسترده‌ای دارند، اما نتایج پیشرفته‌ترین تحقیقات نشان می‌دهند که رویکردهای مبتنی بر درمان با سلول‌های بنیادی (۳۴،۳۵،۳۶)، داروهای هدفمند مولکولی (۱۸،۳۷) و درمان‌های ژنی (۲۱) احتمالاً می‌توانند روند پیشرفت بیماری را کند کرده و کیفیت زندگی بیماران را بهبود بخشند. این درمان‌ها با هدف اصلاح تغییرات مولکولی و سلولی، بازسازی ساختار ماتریکس خارج‌سلولی و کاهش التهاب عمل می‌کنند. با این حال، چالش‌هایی همچون دسترسی محدود به بافت دیسک، محیط ایزوله و کم‌خون دیسک و پیچیدگی مسیرهای سیگنالینگ موجب شده است تا تحقیقات بیشتری برای بهبود اثربخشی این روش‌ها لازم باشد. در نهایت، ترکیب دانش مولکولی، سلولی و آسیب‌شناختی می‌تواند چارچوبی علمی برای توسعه درمان‌های چندجانبه فراهم آورد که نه تنها علائم بالینی را کنترل می‌کند، بلکه روند بیماری را از ریشه مهار می‌کند. امید است با پیشرفت علوم زیستی و دامپزشکی، شاهد ارتقاء قابل توجهی در پیشگیری، تشخیص زودهنگام و درمان هدفمند بیماری دیسک بین‌مهره‌ای در سگ‌ها باشیم.

نتیجه‌گیری

بیماری دیسک بین‌مهره‌ای (IVDD) در سگ‌ها یک اختلال پیچیده و چندوجهی است که تحت تأثیر تغییرات مولکولی، سلولی و آسیب‌شناختی متعددی قرار دارد. این بیماری با کاهش توانایی دیسک در حفظ ساختار و عملکرد فیزیولوژیک خود، منجر به بروز علائم نورولوژیک و کاهش کیفیت زندگی حیوان می‌شود. مطالعات اخیر با تأکید بر مکانیسم‌های مولکولی مانند افزایش آنزیم‌های ماتریکس متالوپروتئیناز، سایتوکاین‌های التهابی و مسیرهای آپوپتوز، زمینه‌ساز درک بهتر پاتوفیزیولوژی این بیماری شده‌اند. تغییرات سلولی نظیر کاهش سلول‌های نوتوکوردال، کلسیفیکاسیون و پیری سلولی، به همراه

بیرون‌زدگی‌های حجیم و پرسرعت که خون‌رسانی نخاع را مختل می‌کند (۳۳).

نژاد، سن و محل درگیری و تنوع آسیب‌شناختی

مطالعات نشان داده‌اند که شدت و نوع آسیب‌شناسی بسته به نژاد و سن متغیر است. نژادهای کندرودیسترفیک (مثل داشهوند و پکینیز) بیشتر مستعد کلسیفیکاسیون‌های زودرس و بیماری دیسک بین‌مهره‌ای نوع I هستند (۱۰،۱۲). نژادهای بزرگ‌تر (مثل ژرمن‌شپرد یا لابرادور) بیشتر درگیر نوع II با تغییرات فیبروتیک مزمن می‌شوند (۱۲). اگرچه بیماری دیسک بین‌مهره‌ای در هر ناحیه‌ای از ستون مهره امکان بروز دارد، اما دیسک‌های قسمت قدامی و میانی قفسه سینه در ناحیه مهره سینه‌ای اول و دوم تا نهم و دهم به علت وجود حمایت اضافی لیگامان الحاقی (conjugal ligament) به ندرت موجب بروز علائم بالینی می‌شوند. در ناحیه سینه‌ای-کمری درگیری بیشتر در دیسک بین مهره دوازدهم سینه‌ای تا مهره سوم کمری رخ می‌دهد (۷).

بحث

بیماری دیسک بین‌مهره‌ای (IVDD) در سگ به عنوان یکی از شایع‌ترین علل درد و اختلالات حرکتی در این گونه، طیفی از تغییرات مولکولی، سلولی و آسیب‌شناختی را شامل می‌شود که درک آن‌ها برای بهبود تشخیص و درمان این بیماری حیاتی است. در این مطالعه، با مرور جامع یافته‌های اخیر، تلاش شد تا تصویر جامعی از مسیرهای پاتوفیزیولوژیک این بیماری ارائه شود. تغییرات مولکولی نظیر افزایش بیان آنزیم‌های ماتریکس متالوپروتئیناز و سایتوکاین‌های التهابی نشان‌دهنده نقش فعال فرایندهای التهابی و تخریب ماتریکس خارج‌سلولی در پیشرفت بیماری است. این یافته‌ها با تغییرات سلولی مانند کاهش سلول‌های نوتوکوردال و پیری سلولی هم‌راستا هستند و نشان می‌دهند که IVDD نه تنها یک فرایند مکانیکی بلکه یک پاسخ پیچیده زیستی است که شامل تعاملات متعدد سلولی و مولکولی می‌شود. یافته‌های آسیب‌شناختی نیز به

بیماری به دامپزشکان و پژوهشگران آینده چارچوبی روشن تر ارائه شود.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافی را در این پژوهش شناسایی نکردند.

یافته‌های آسیب‌شناختی، تصویر جامعی از فرآیند دژنراسیون ارائه می‌دهند که به تشخیص دقیق و پیش‌بینی روند بیماری کمک می‌کنند. در نهایت، جهت درک بهتر و عمیق‌تر پاتوفیزیولوژی این بیماری به تحقیقات بیشتر و جدیدتری نیاز است، تا در زمینه پیشگیری و درمان

منابع

1. Packer RMA, Seath IJ, O'Neill DG, De Decker S, Volk HA. DachshundLife 2015: An investigation of lifestyle associations with the risk of intervertebral disc disease in dachshunds. *Canine Genet Epidemiol.* 2016;3:8. <https://doi.org/10.1186/s40575-016-0039-8>
2. Fenn J, Olby NJ, Humphrey W, Kieves N, Lim JH, Skeen TM, et al. Classification of intervertebral disc disease in dogs. *Front Vet Sci.* 2020;7:579025. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.579025>
3. Pattappa G, Li Z, Peroglio M, Wismer N, Alini M, Grad S. Diversity of intervertebral disc cells: phenotype and function. *J Anat.* 2012;221(6):480–496. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2012.01521.x>
4. Wuertz K, Vo N, Kletsas D, Boos N. Inflammatory and catabolic signalling in intervertebral discs: the roles of NF- κ B and MAP kinases. *Eur Cell Mater.* 2012;23:103–120. <https://doi.org/10.22203/eCM.v023a08>
5. Bergknut N, Rutges JPHJ, Kranenburg HC, Smolders LA, Hagman R, Smidt HJ, et al. The dog as an animal model for intervertebral disc degeneration? *Spine (Phila Pa 1976).* 2012;37(5):351–8. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31821e5665>
6. Brisson BA. Intervertebral disc disease in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2010;40(5):829–58. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.06.001>
7. McKee WM. Intervertebral disc disease in the dog. Part 1. Pathophysiology and diagnosis. In *Pract.* 2000;22(7):355–69. <https://doi.org/10.1136/inpract.22.7.355>
8. Bergknut N, Smolders LA, Grinwis GCM, Hagman R, Lagerstedt AS, Hazewinkel HAW, Tryfonidou MA, Meij BP. Intervertebral disc degeneration in the dog. Part 1: Anatomy and physiology of the intervertebral disc and characteristics of intervertebral disc degeneration. *Vet J.* 2013;195(3):282–91. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.10.024>
9. Rider SM, Mizuno S, Kang JD. Molecular mechanisms of intervertebral disc degeneration. *Spine Surg Relat Res.* 2019;3(1):1–11. <https://doi.org/10.22603/ssrr.2017-0095>
10. Bergknut N, Rutges JPHJ, Kranenburg HC, Smolders LA, Hagman R, Smidt HJ, et al. The dog as an animal model for intervertebral disc degeneration? *Spine (Phila Pa 1976).* 2012;37(5):351–8. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31821e5665>
11. Thompson K, Moore S, Tang S, Wiet M, Purmessur D. The chondrodystrophic dog: A clinically relevant intermediate-sized animal model for the study of

- intervertebral disc-associated spinal pain. *JOR Spine*. 2018;1(1):e1011. <https://doi.org/10.1002/jsp2.1011>
12. Bray JP, Burbidge HM. The canine intervertebral disk. Part two: degenerative changes—non chondrodystrophoid versus chondrodystrophoid disks. *J Am Anim Hosp Assoc*. 1998;34(2):135–44. <https://doi.org/10.5326/15473317-34-2-135>
 13. Ishino H, Sakonju I. Expression of metalloproteinases and their inhibitors in degenerated and extruded intervertebral disks in chondrodystrophic dogs. *J Small Anim Surg*. 2019;1(1):1–10. <https://doi.org/10.1292/jvms.20-0317>
 14. Willems N, Tellegen AR, Bergknut N, Creemers LB, Wolfswinkel J, Freudigmann C, Benz K, Grinwis GCM, Tryfonidou MA, Meij BP. Inflammatory profiles in canine intervertebral disc degeneration. *BMC Vet Res*. 2016;12:10. <https://doi.org/10.1186/s12917-0160635-6>
 15. Pratsinis H, Kletsas D. PDGF, bFGF and IGF-I stimulate the proliferation of intervertebral disc cells in vitro via the activation of the ERK and Akt signaling pathways. *Eur Spine J*. 2007;16(11):1858–66. <https://doi.org/10.1007/s00586-007-0408-9>
 16. Pratsinis H, Constantinou V, Pavlakis K, Kletsas D. Exogenous and autocrine growth factors stimulate human intervertebral disc cell proliferation via the ERK and Akt pathways. *J Orthop Res*. 2012;30(6):958–64. <https://doi.org/10.1002/jor.22017>
 17. Park JB, Park IC, Park SJ, Jin HO, Lee JK, Riew KD. Anti-apoptotic effects of caspase inhibitors on rat intervertebral disc cells. *J Bone Joint Surg Am*. 2006;88(4):771–9. <https://doi.org/10.2106/JBJS.E.00471>
 18. Zhang XB, Manchikanti L, Kaye AD, Abd Elsayed A. Targeted therapy for intervertebral disc degeneration: inhibiting apoptosis is a promising treatment strategy. *Int J Med Sci*. 2021;18(13):2799–813. <https://doi.org/10.7150/ijms.59171>
 19. Wen P, Zheng B, Zhang B, Ma T, Hao L, Zhang Y. The role of ageing and oxidative stress in intervertebral disc degeneration. *Front Mol Biosci*. 2022;9:1052878. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.1052878>
 20. Pravdyuk NG, Novikova AV, Shostak NA, Buianova AA, Tairova RT, Patsap OI, et al. Immunomorphogenesis in degenerative disc disease: the role of proinflammatory cytokines and angiogenesis factors. *Biomedicines*. 2023;11(8):2184. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082184>
 21. Longo UG, Petrillo S, Franceschetti E, Maffulli N, Denaro V. Growth factors and anticatabolic substances for prevention and management of intervertebral disc degeneration. *Stem Cells Int*. 2012;2012:897183. <https://doi.org/10.1155/2012/897183>
 22. Lin H, Tian S, Peng Y, Wu L, Xiao Y, Qing X, Shao Z. IGF signaling in intervertebral disc health and disease. *Front Cell Dev Biol*. 2022;9:817099. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.817099>
 23. Yang F-G, Wang J-Z, Chen Z-X, Yang Y-P, Zhang W-H, Guo S-F, Yang Q-S. Role of microRNAs in intervertebral disc degeneration. *Exp Ther Med*. 2021;22(2):860. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10292>

24. Lappalainen AK, Vaittinen E, Junnila J, Snellman M, Myllykangas L, Hielm-Björkman A. Intervertebral disc disease in Dachshunds radiographically screened for intervertebral disc calcifications. *Acta Vet Scand.* 2014;56:89. <https://doi.org/10.1186/s13028-014-0089-4>
25. Rutges JP, Duit RA, Kummer JA, Oner FC, van Rijen MH, Verbout AJ, et al. Hypertrophic differentiation and calcification during intervertebral disc degeneration. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2010 Nov;18(11):1487–1495. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.08.006>
26. BermudezLekerika P, Crump KB, Tseranidou S, Nüesch A, Kanelis E, Alminnawi A, Baumgartner L, MuñozMoya E, Comptere, Gualdi F, Alexopoulos LG, Geris L, WuertzKozak K, Le MaitreCL, Noailly J, Gantenbein B. ImmunoModulatory Effects of Intervertebral Disc Cells. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:924692. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.924692>
27. Liu P, Ren X, Zhang B, Guo S, Fu Q. Investigating the characteristics of mild intervertebral disc degeneration at various age stages using singlecell genomics. *Front Cell Dev Biol.* 2024;12:1409287. <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1409287>
28. Wang F, Cai F, Shi R, Wang XH, Wu XT. Aging and age-related stresses: a senescence mechanism of intervertebral disc degeneration. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016;24(3):398–408. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.09.019>
29. Simon J, McAuliffe M, Shamim F, Vuong N, Tahaei A. Discogenic low back pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2014;25(2):305–317. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2014.01.003>
30. Gómez Álvarez I, Verdes García JM, Espino López L. Intervertebral Disc Disease in Dogs. *Pets.* 2025;2(3):26. <https://doi.org/10.3390/pets2030026>
31. Novais EJ, Narayanan R, Canseco JA, van de Wetering K, Kepler CK, Hilibrand AS, Vaccaro AR, Risbud MV. A new perspective on intervertebral disc calcification—from bench to bedside. *Bone Res.* 2024;12(1):3. <https://doi.org/10.1038/s41413-023-00307-3>
32. Velnar T, Gradisnik L. Endplate role in the degenerative disc disease: A brief review. *World J Clin Cases.* 2023;11(1):17–27. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i1.17>
33. Spitzbarth I, Moore SA, Stein VM, Levine JM, Kühl B, Gerhauser I, Baumgärtner W, et al.; Canine Spinal Cord Injury Consortium (CANSORTSCI). Current insights into the pathology of canine intervertebral disc extrusion-induced spinal cord injury. *Front Vet Sci.* 2020;7:595796. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.595796>
34. Steffen F, Bertolo A, Affentranger R, Ferguson SJ, Stoyanov J, et al. Treatment of Naturally Degenerated Canine Lumbosacral Intervertebral Discs with Autologous Mesenchymal Stromal Cells and Collagen Microcarriers: A Prospective Clinical Study. *Cell Transplant.* 2019;28(2):201–211. <https://doi.org/10.1177/0963689718815459>
35. Henriksson HB, Svanvik T, Jonsson M, Hagman M, Horn M, Lindahl A, Brisby H. Transplantation of human mesenchymal stem cells into

- intervertebral discs in a xenogeneic porcine model. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009 Jan 15;34(2):141–148. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31818f8c20>
36. Bach FC, PorambaLiyanage DW, Riemers FM, Guicheux J, Camus A, Iatridis JC, Chan D, Ito K, Le Maitre CL, Tryfonidou MA. Notochordal cell-based treatment strategies and their potential in intervertebral disc regeneration. *Front Cell Dev Biol*. 2022;9:780749. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.780749>
37. Genevay S, Finckh A, Mezin F, Tessitore E, Guerne PA. Influence of cytokine inhibitors on concentration and activity of MMP1 and MMP3 in disc herniation. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(6):R169. <https://doi.org/10.1186/ar2858>

Abstracts in English

Molecular, Cellular and Pathological Changes in Intervertebral Disc Disease in Dogs**Melina Nouri Mashhadi Jafarloo¹, Hossein Aminianfar^{2*}**

1. Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran.

2. Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran.

*aminianfar@ut.ac.ir

Background: Intervertebral Disc Disease (IVDD) is one of the most common neurological disorders in dogs, particularly in small and chondrodystrophic breeds, characterized by degenerative or acute changes in the intervertebral disc. Considering its high clinical and economic importance, a deeper understanding of the molecular, cellular, and pathological mechanisms has received increasing attention in recent decades. This study is a narrative review.

Objectives: The aim of this study was to provide a comprehensive review of the latest scientific findings on the underlying mechanisms of IVDD in dogs, with emphasis on the role of molecular, cellular, and histopathological changes in the onset and progression of the disease, based on internationally published articles.

Methods: This review was conducted by searching and analyzing published articles indexed in international databases between 1998 and 2025. Inclusion criteria were recency, direct relevance to IVDD pathophysiology, and publication in peer-reviewed journals.

Results: The reviewed studies revealed that imbalance between matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs), upregulation of pro-inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β), and reduced expression of anti-inflammatory cytokines like interleukin-10 (IL-10) are major factors contributing to extracellular matrix degradation. At the cellular level, apoptosis of nucleus pulposus cells, phenotypic transformation toward chondrocyte-like cells, and infiltration of immune cells play critical roles. Histopathological features include fibrosis and calcification of the disc, annulus fibrosus rupture, disc extrusion, and spinal cord compression, which lead to clinical signs ranging from pain to paralysis. Microscopic lesions commonly consist of necrosis, chronic inflammation, inflammatory cell infiltration, and destruction of the normal disc structure.

Conclusions: Understanding the molecular, cellular, and pathological changes underlying IVDD provides valuable insights into the disease pathophysiology and may facilitate the development of improved therapeutic and preventive strategies in dogs. Enhancing veterinarians' and researchers' knowledge in this field can contribute to better clinical outcomes and improved quality of life in affected animals.

Key words: cytokines, chondrodystrophic breeds, Hansen, inflammation, notochordal cells.