

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

<https://doi.org/10.17816/vto202027266-71>

© Коллектив авторов, 2020



### РОЛЬ микроРНК ПРИ ДЕГЕНЕРАЦИИ МЕЖПОЗВОНКОВОГО ДИСКА

О.А. Бейлерли, И.Ф. Гареев, В.Н. Павлов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа, Республика Башкортостан

*МикроРНК (miRNA) представляют собой класс небольших некодирующих молекул РНК, которые негативно регулируют экспрессию генов на посттранскрипционных уровнях. MiRNAs не только регулируют многие нормальные физиологические процессы, но также играют важную роль в развитии большинства расстройств. Уровни экспрессии miRNAs характеризуются эндогенными свойствами и тканевой специфичностью. Это повышает вероятность того, что miRNAs могут служить полезными клиническими биомаркерами при диагностике определенных заболеваний. Хроническая боль в пояснице, как правило, связана с дегенерацией межпозвонкового диска (ДМД), которая тесно связана с апоптозом, нарушением внеклеточного матрикса, пролиферацией клеток и воспалительным ответом. Этот процесс характеризуется каскадом молекулярных, клеточных, биохимических и структурных изменений. В настоящее время не существует клинической терапии, направленной на патофизиологию дегенерации диска. Наличие нерегулируемой экспрессии miRNAs у пациентов с заболеваниями дегенерации диска указывает на то, что miRNAs могут играть жизненно важную роль в патогенезе ДМД. Становится очевидным, что эпигенетические процессы так же сильно влияют на эволюцию ДМД, как и генетический фон. Дерегулированные фенотипы клеток пульпозного ядра, включая дифференцировку, миграцию, пролиферацию и апоптоз, участвуют во всех стадиях прогрессирования ДМД человека. В этом обзоре мы сфокусируемся на роли и терапевтическом значении miRNAs при ДМД.*

**Ключевые слова:** дегенерация межпозвонкового диска; микроРНК; апоптоз клеток пульпозного ядра; пролиферация клеток пульпозного ядра.

**Конфликт интересов:** Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Источник финансирования:** данная работа была выполнена при финансовой поддержке гранта Республики Башкортостан молодым ученым от 7 февраля 2020 г. № УГ-43.

**КАК ЦИТИРОВАТЬ:** Бейлерли О.А., Гареев И.Ф., Павлов В.Н. Роль микроРНК при дегенерации межпозвонкового диска. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2020;27(2):66-71. doi: <https://doi.org/10.17816/vto202027266-71>

### THE ROLE OF microRNA IN DEGENERATION OF THE INTERVERTEBRAL DISC

O.A. Beylerli, I.F. Gareev, V.N. Pavlov

Bashkir State Medical University, Rep. Bashkortostan, Ufa, Russia

*MicroRNAs (miRNAs) are a class of small noncoding RNA molecules that negatively regulate gene expression at posttranscriptional levels. MiRNAs regulate many normal physiological processes, and also play an important role in the development of most disorders. The expression levels of miRNAs are characterized by endogenous properties and tissue specificity. These characteristics increase the likelihood that miRNAs can serve as useful clinical biomarkers in the diagnosis of certain diseases. Chronic lower back pain is usually associated with degeneration of the intervertebral disc (IDD), which is closely associated with apoptosis, impaired extracellular matrix, cell proliferation, and an inflammatory response. This process is characterized by a cascade of molecular, cellular, biochemical, and structural changes. Currently, there is no clinical therapy that shows the pathophysiology of disk degeneration. The presence of unregulated expression of miRNA in patients with degenerative disk disease indicates a vital role of miRNAs in the pathogenesis of IDD. It becomes apparent that epigenetic processes affect the evolution of IDD as much as the genetic background. Derregulated phenotypes of pulp nucleus cells, including differentiation, migration, proliferation, and apoptosis, are involved in all stages of the progression of human IDD. In this review, we will focus on the role and therapeutic value of miRNAs in IDD.*

**Key words:** degeneration of the intervertebral disc; miRNA; apoptosis of the cell's nucleus pulposus; cell proliferation of the nucleus pulposus.

**Conflict of interest:** authors declare no conflict of interest.

**Financing source:** research was conducted under the grant of the Republic of Bashkortostan for young scientists No. UG-43 dated February 7, 2020.

TO CITE THIS ARTICLE: Beylerli OA, Gareev IF, Pavlov VN. The role of microrna in degeneration of the intervertebral disc. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2020;27(2):66-71. doi: <https://doi.org/10.17816/vto202027266-71>

## ВВЕДЕНИЕ

Межпозвоночный диск (МПД) представляет собой гетерогенную фиброзно-хрящевую ткань, расположенную между каждым из 24 позвонков, которые подразделяются на 7 шейных, 12 грудных и 5 поясничных позвонков. Он состоит из трех морфологически различных областей: пульпозного ядра (ПЯ), фиброзного кольца (ФК) и концевых хрящевых пластин (КХП). Центральная область МПД — ПЯ, которое окружено ФК сбоку и КХП ниже и выше [1]. Такое расположение позволяет дискам облегчить движение и гибкость [2]. Стоит отметить, что МПД принадлежит к самой крупной аваскулярной структуре тела, капилляры которой снабжают только внешнюю сторону ФК, а также верхнюю и нижнюю поверхности диска через КХП [3]. Кроме того, в МПД нервные окончания достигают только периферии ФК [4]. Из-за этих структурных особенностей МПД подвержен дегенерации. Дегенерация межпозвоночного диска (ДМД) является одной из основных причин болей в пояснице, которые составляют глобальное бремя с серьезной медицинской помощью и социально-экономическими издержками [5]. Несмотря на то что лечение ДМД значительно продвинулось за последнее десятилетие, многие пациенты все еще не достигают устойчивой ремиссии. Этиология ДМД является многофакторной, включая генетическую предрасположенность, образ жизни (например, тип занятий, курение, употребление алкоголя) и старение [6, 7]. Основные молекулярные и клеточные механизмы ДМД до сих пор в значительной степени неизвестны. Таким образом, все большее число исследований подтверждает наблюдение, что клетки ПЯ играют важную роль в поддержании целостности межпозвоночных дисков МПД благодаря их роли в производстве коллагена II типа, агреккана и других компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ) [8, 9].

Фактически miRNAs являются исключительно универсальным механизмом подавления экспрессии и поэтому задействованы в регуляции широкого спектра клеточных процессов (по разным оценкам от 30 до 60 % генов человека являются мишенями микроРНК) [10, 11]. Экспрессия miRNAs имеет как пространственную, так и временную специфичность, наряду с тканевой и клеточной специфичностью [12]. Они играют важную роль в различных патологических состояниях, таких как рак, нейродегенерация и старение [13, 14]. Недавние исследования показали, что miRNAs могут участвовать в пролиферации, дифференцировке и апоптозе клеток и, таким образом, участвовать в более широких процессах [15, 16]. Недавний прогресс в биологии показал, что miRNAs не регулируются при различных типах рака. Таким образом, miRNAs имеют

значительный потенциал, чтобы стать предметом исследований для профилактики и лечения ДМД, особенно для нацеливания на связанные с ДМД клеточные процессы, такие как пролиферация клеток ПЯ и апоптоз.

## MiRNAs РЕГУЛИРУЮТ АПОПТОЗ КЛЕТОК ПУЛЬПОЗНОГО ЯДРА

Апоптоз, также известный как запрограммированная гибель клеток типа I, характеризуется конденсацией хромосом, сокращением клеток, деградацией ДНК и формированием апоптотического тела и требует участия каспаз. Существует большое количество доказательств, подтверждающих, что апоптоз существует не только во множестве физиологических процессов, но также широко вовлекается во многие патологические дегенеративные заболевания, такие как остеоартрит, нейродегенерация и дегенерация МПД [17, 18]. Ячейки ПЯ играют решающую роль в поддержании структурной стабильности МПД посредством синтеза компонентов КХП, чтобы противостоять механическим нагрузкам. В настоящее время связанное с апоптозом уменьшение числа клеток ПЯ рассматривается как важный механизм дегенерации МПД [19, 20]. Доказано, что miR-494 участвует в контроле клеточного апоптоза при различных патологических состояниях, включая ишемию и многочисленные раковые заболевания [21–23]. Недавнее исследование продемонстрировало, что обработка клеток ПЯ с помощью фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) значительно увеличивает скорость апоптоза в зависимости от концентрации и времени [24]. Однако обнаружено, что глушение miR-494 с помощью векторной инфекции, вызванной лентивирусным ингибитором miR-494, усиливает экспрессию JunD (член семейства Jun.) и затем подавляет апоптотическую передачу цитохрома C, что приводит к ингибированию ФНО $\alpha$ -индуцированного апоптоза клеток ПЯ [24]. Кроме того, анализ репортеров с двойной люциферазой идентифицировал JunD как прямую мишень для miR-494 [24]. Эти результаты показывают, что miR-494 играет важную роль в развитии апоптоза клеток ПЯ, и доставка ингибиторов miR-494 *in vivo* может иметь потенциальную терапевтическую пользу для пациентов с дегенеративным заболеванием диска. Сообщалось, что miR-27a высоко экспрессируется в дегенеративных клетках ПЯ [25]. Передача сигналов PI3K/AKT является каскадом событий, включающих регуляцию множественных клеточных процессов, включая рост, пролиферацию, миграцию и адгезию клеток [26], и этот путь активируется в ходе дегенерации диска [27]. Воздействие на клетки ПЯ miR-27a приводит к заметному снижению экспрессии PI3K путем непосредственного нацеливания на его 3'-UTRs, что устраняется мутацией

сайтов связывания miR-27a, в результате чего P13K становится новой мишенью для miR-27a [25]. Более того, активация miR-27a способна резко стимулировать апоптоз клеток ПЯ путем ингибирования сигнального пути P13K/АКТ [25]. Таким образом, miR-27a функционирует в качестве индуктора апоптоза клеток ПЯ, и подавление miR-27a может привести к разработке нового вмешательства для лечения ДМД посредством блокирования апоптоза в клетках ПЯ. В дополнение к miR-494 и miR-27a, miR-155 участвует в регуляции апоптотической передачи сигналов и иммунологических ответов. miR-155 является многофункциональной микроРНК и дифференциально экспрессируется в различных тканях и клетках [28, 29]. В дегенеративных клетках ПЯ наблюдается заметное снижение уровней miR-155 по сравнению с нормальными клетками ПЯ [30]. Сверхэкспрессия miR-155 в клетках ПЯ посредством трансфекции лентивирусным pre-miR-155 приводит к подавлению Fas-ассоциированного белка, содержащего домен смерти (FADD) и каспазы-3; тогда как глушение miR-155 с лентивирусным ингибитором микроРНК-155 приводит к усилению FADD и каспазы-3 [30]. Более того, сочетание гибридации *in situ* и иммуногистохимии показало, что miR-155 существует в цитоплазме клеток ПЯ, демонстрируя отрицательную корреляцию с FADD и каспазой-3 [30]. Эти наблюдения предполагают, что FADD и каспаза-3 действуют как гены-мишени miR-155. Кроме того, Fas-опосредованный апоптоз значительно увеличивается при антагонизировании miR-155, но уменьшается в присутствии pre-miR-155 в этих клетках [30]. В целом, miR-155 защищает клетки ПЯ от апоптоза, способствуя замедлению прогрессирования ДМД. Подобно клеткам ПЯ, потеря клеток ФК тесно связана с началом дегенерации МПД. Тем не менее до сих пор не хватает исследований, касающихся влияния miRNAs на апоптоз клеток ФК. Следовательно, будущие исследования в этой области могут оказаться многообещающими.

### miRNAs И ПРОЛИФЕРАЦИЯ КЛЕТОК ПУЛЬПОЗНОГО ЯДРА

Растущее число исследований продемонстрировало, что образование кластеров клеток ПЯ и их aberrantная пролиферация играют решающую роль при ДМД [27]. Дополнительные данные показали, что miRNAs играют важную роль в контроле пролиферации клеток ПЯ путем посттранскрипционной регуляции ряда генов [31]. Предыдущие исследования доказали, что miR-10b участвует в регуляции пролиферации в клетках различных типов, особенно в раковых клетках, таких как рак молочной железы, поджелудочной железы и желудка [32–34]. Он также не регулируется в этих раковых заболеваниях, и его уровни тесно связаны с прогрессированием опухоли и патологической степенью [35, 36]. Кроме того, наши предыдущие результаты показали, что miR-10b значительно подавляется в клеточных линиях и тканях рака желудка, что продемонстрировано

количественной ПЦР в реальном времени. Сверхэкспрессия miR-10b в клетках MGC-803 и HGC-27 резко подавляет пролиферацию, миграцию и инвазию клеток и индуцирует апоптоз [37]. Подобно его роли в раке, miR-10b активируется в дегенеративных тканях ПЯ и значительно связан со степенью дегенерации диска. Более того, сверхэкспрессия miR-10b значительно увеличивает пролиферацию клеток ПЯ. MiR-10b способствует пролиферации клеток ПЯ путем прямого воздействия на HOXD10, а также индуцирует фосфорилирование Akt RhoC-зависимым образом [38]. MiR-21 чаще всего дисрегулируется при различных типах рака человека, таких как рак молочной железы, легких, печени и желудка, и было показано, что он вовлечен во множественные клеточные процессы, включая миграцию, дифференцировку, пролиферацию, апоптоз и инвазию [39, 40]. H. Liu et al. сообщили, что miR-21 был активирован в дегенеративных тканях человека по сравнению с нормальным ПЯ [41]. Более того, усиленная экспрессия miR-21 способствует пролиферации клеток ПЯ. В связи с этим избыточная экспрессия miR-21 приводила к повышенному фосфорилированию Akt путем прямого воздействия на PTEN. Кроме того, влияние miR-21 на пролиферацию клеток ПЯ и индукцию циклина D1 в клетках ПЯ может блокироваться Lu294002 (ингибитор АКТ).

### miRNAs РЕГУЛИРУЮТ РЕГЕНЕРАЦИЮ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА

Основными компонентами ВКМ на дисках являются коллагены и протеогликаны. Ткани ПЯ представляют собой желатиновую матрицу, которая богата коллагеном типа II (Col II) и протеогликаном, особенно агреканом [42]. Ткани ФК представляют собой толстую плотную структуру, которая разделена на внешнее и внутреннее кольца. Во внешнем кольце существует большое количество коллагена типа I (Col I) и относительно низкое содержание протеогликана. Тем не менее внутреннее кольцо содержит как Col I, так и Col II, с большим количеством протеогликана. В здоровом диске скорости синтеза и деградации ВКМ находятся в равновесии. Когда катаболизм ВКМ преобладает над его анаболизмом, обычно происходит дегенерация диска [43]. Таким образом, прогрессирующая потеря коллагенов и протеогликанов считается основной патологической особенностью иоддефицитных заболеваний. Матричные металлопротеиназы (ММП) являются основными ферментами, которые разлагают компоненты ВКМ. Многие члены ММП высоко экспрессируются в дегенеративных тканях МПД, и их уровни положительно коррелируют со степенью дегенерации диска [44–46]. Уже сообщалось, что ФНО $\alpha$ , интерлейкин-1 $\beta$  и фактор роста нервов способствуют разрушению ВКМ и прогрессированию ДМД, повышая экспрессию ММП [47–49]. Напротив, защитные эффекты ряда лекарств, действующих против дегенерации диска, включая ресвератрол, пентозан-полисульфат, глюкозамин,

улинастатин и лигустразин, получены от их способности ингибировать экспрессию ММП. Учитывая широкие биологические функции miRNAs, неудивительно, что некоторые из них участвуют в регуляции экспрессии ММП в МПД. J. Chen et al. установили, что толщина желтых связок и экспрессия коллагена типов I и III, а также miR-155 были выше у пациентов со стенозом поясничного отдела позвоночника, чем у пациентов с грыжей поясничного диска [50]. С этой целью уровень экспрессии miR-155 положительно коррелировал с толщиной желтой связки и уровнями коллагена типов I и III. Сверхэкспрессия miR-155 увеличивала экспрессию мРНК и белка коллагенов I и III в фибробластах, выделенных из желтой связки, в то время как подавленная экспрессия miR-155 имела противоположные эффекты. Передача сигналов протеинкиназы C, основного регулятора хондрогенной дифференцировки, также участвует в патологическом ремоделировании ВКМ. E. Tsirimonaki et al. продемонстрировали, что активация протеинкиназы C индуцировала активацию miR-377 [51].

### ВЫВОДЫ И БУДУЩИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

В этом обзоре мы суммировали роль miRNAs в функции клеток ПЯ и их вклад в ДМД. Начало и развитие ДМД является многофакторным и сложным процессом. Хотя существует неполное понимание путей и мишеней miRNA при ДМД, ясно, что ряд miRNAs дифференциально экспрессируются в дегенеративных тканях и клетках МПД человека. Среди них было показано, что некоторые miRNAs играют положительную или отрицательную роль в прогрессировании дегенерации диска, регулируя апоптоз, ремоделирование ВКМ, пролиферацию клеток и воспалительный ответ. Таким образом, эти измененные miRNAs могут быть использованы в качестве новых диагностических и прогностических биомаркеров ДМД. Учитывая, что большинство miRNAs имеют несколько мишеней, идентификация всех мишеней ДМД, связанных с miRNA, также важна для установления их вклада при дегенерации. Если эти miRNAs-мишени играют критическую роль в патогенезе ДМД, мы ожидаем, что применение ингибиторов или мимиков miRNA приведет к биологически индуцированной репарации дисков. Остается неясным, оказывают ли miRNAs влияние на патологические процессы во время дегенерации диска. Насколько нам известно, основанный на miRNA терапевтический потенциал для дегенерации диска в основном является результатом экспериментов *in vitro*. По-прежнему не хватает исследований, выполненных на животных и пациентах с дегенеративным заболеванием диска. Таким образом, срочно необходимы как доклинические, так и клинические испытания для лучшего определения эффективности и безопасности терапии, нацеленной на miRNA. Основные подходы к доставке miRNAs *in vivo* в настоящее время заключаются во внутривенной и внутрибрюшинной инъекциях.

Однако из-за чрезвычайно гидрофильной природы miRNAs и их чувствительности к деградации рибонуклеазы эти два метода могут значительно снизить способность микроРНК проникать в клетки-мишени. Недавно было разработано несколько новых стратегий доставки для уменьшения разрушения miRNAs, особенно наночастиц, которые характеризуются улучшенной стабильностью, чрезвычайно малым размером, биосовместимостью и самосборкой. Наночастицы могут потенциально эффективно доставлять miRNAs в клетки-мишени [52]. Отвечая на эти и многие другие вопросы, мы будем ближе к разработке целенаправленной терапии miRNA для того, чтобы способствовать биологически индуцированному восстановлению диска, тем самым предоставляя альтернативу хирургическому вмешательству для ранней стадии дегенерации диска.

### ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Woods BI, Vo N, Sowa G, Kang JD. Gene therapy for intervertebral disk degeneration. *Orthop Clin North Am.* 2011;42(4):563-574. <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2011.07.002>.
2. Blanquer SB, Grijpma DW, Poot AA. Delivery systems for the treatment of degenerated intervertebral discs. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015;84:172-187. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.10.024>.
3. Boubriak OA, Watson N, Sivan SS, Stubbens N, Urban JP. Factors regulating viable cell density in the intervertebral disc: blood supply in relation to disc height. *J Anat.* 2013;222(3):341-348. <https://doi.org/10.1111/joa.12022>.
4. Garcia-Cosamalon J, Fernandez-Fernandez J, Gonzalez-Martinez E. [Innervation of the intervertebral disc. (In Spanish).] *Neurocirugia (Astur).* 2013;24(3):121-129.
5. Raj PP. Intervertebral disc: anatomy-physiology-pathophysiology-treatment. *Pain Pract.* 2008;8(1):18-44. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2007.00171.x>
6. Furukawa T, Ito K, Nuka S, Hashimoto J, Takei H, Takahara M, Ogino T, Young MF, Shinomura T. Absence of biglycan accelerates the degenerative process in mouse intervertebral disc. *Spine (Phila Pa).* 1976;34(25):911-917. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181b7c7ec>.
7. Mayer JE, Iatridis JC, Chan D, Qureshi SA, Gottesman O, Hecht AC. Genetic polymorphisms associated with intervertebral disc degeneration. *Spine J.* 2013;13(3):299-317. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2013.01.041>.
8. Li Z, Liang J, Wu WK, Yu X, Yu J, Weng X, J Shen. Leptin activates RhoA/ROCK pathway to induce cytoskeleton remodeling in nucleus pulposus cells. *Int J Mol Sci.* 2014;15(1):1176-1188. <https://doi.org/10.3390/ijms15011176>.
9. Li Z, Shen J, Wu WK, Yu X, Liang J, Qiu G, J Liu. The role of leptin on the organization and expression of cytoskeleton elements in nucleus pulposus cells. *J Orthop Res.* 2013;31(6):847-857. <https://doi.org/10.1002/jor.22308>.
10. Wilson RC, Doudna JA. Molecular mechanisms of RNA interference. *Annu Rev Biophys.* 2013;42:217-239. <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-083012-130404>.
11. Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res.* 2009;19(1):92-105. <https://doi.org/10.1101/gr.082701.108>.
12. Gillen AE, Gosalia N, Leir SH, Harris A. MicroRNA regulation of expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Biochem J.* 2011;438(1):25-32. <https://doi.org/10.1042/BJ20110672>
13. Montag J, Hitt R, Opitz L, Schulz-Schaeffer WJ, Hunsmann G, Motzkus D. Upregulation of miRNA hsa-miR-342-3p in experimental and idiopathic prion disease. *Mol*

- Neurodegener.* 2009;4:36. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-4-36>.
14. Wilfred BR, Wang WX, Nelson PT. Energizing miRNA research: a review of the role of miRNAs in lipid metabolism, with a prediction that miR-103/107 regulates human metabolic pathways. *Mol Genet Metab.* 2007;91(3):209-217. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.03.011>.
  15. Bae Y, Yang T, Zeng HC, Campeau PM, Chen Y, Bertin T, Dawson BC, Munivez E, Tao J, Lee BH. miRNA-34c regulates Notch signaling during bone development. *Hum Mol Genet.* 2012;21(13):2991-3000. <https://doi.org/10.1093/hmg/dds129>.
  16. Xie W, Li Z, Li M, Xu N, Zhang Y. miR-181a and inflammation: miRNA homeostasis response to inflammatory stimuli in vivo. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;430(2):647-652. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.11.097>.
  17. Huang GF, Zou J, Shi J, Zhang D, Peng H, Zhang Q, Gao Y, Wang B, Zhang T. Electroacupuncture stimulates remodeling of extracellular matrix by inhibiting apoptosis in a rabbit model of disc degeneration. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:386012. <https://doi.org/10.1155/2015/386012>.
  18. Yang SD, Yang DL, Sun YP, Wang BL, Ma L, Feng SQ, Ding WY. 17beta-estradiol protects against apoptosis induced by interleukin-1beta in rat nucleus pulposus cells by down-regulating MMP-3 and MMP-13. *Apoptosis.* 2015;20(1):348-357. <https://doi.org/10.1007/s10495-015-1086-4>.
  19. Ma X, Lin Y, Yang K, Yue B, Xiang H, Chen B. Effect of lentivirus-mediated surviving transfection on the morphology and apoptosis of nucleus pulposus cells derived from degenerative human disc in vitro. *Int J Mol Med.* 2015;36(1):186-194. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2015.2225>.
  20. Ding F, Shao ZW, Xiong LM. Cell death in intervertebral disc degeneration. *Apoptosis.* 2013;18(7):777-785. <https://doi.org/10.1007/s10495-013-0839-1>.
  21. Wang X, Zhang X, Ren XP, Chen J, Liu H, Yang J, Medvedovic M, Hu Z, Fan GC. MicroRNA-494 targeting both proapoptotic and antiapoptotic proteins protects against ischemia/reperfusion-induced cardiac injury. *Circulation.* 2010;122(13):1308-1318. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.964684>.
  22. Li XT, Wang HZ, Wu ZW, Yang TQ, Zhao ZH, Chen GL, Xie XS, Li B, Wei YX, Huang YL, Zhou YX, Du ZW. miR-494-3p regulates cellular proliferation, invasion, migration, and apoptosis by PTEN/AKT signaling in human glioblastoma cells. *Cell Mol Neurobiol.* 2015;35(5):679-687. <https://doi.org/10.1007/s10571-015-0163-0>.
  23. Bai Y, Sun Y, Peng J, Sun Y, Peng J, Liao H, Gao H, Guo Y, Guo L. Overexpression of secretogin inhibits cell apoptosis and induces chemoresistance in small cell lung cancer under the regulation of miR-494. *Oncotarget.* 2014;5(17):7760-7775. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2305>.
  24. Wang T, Li P, Ma X, Tian P, Han C, Zang J, Kong J, Yan H. MicroRNA-494 inhibition protects nucleus pulposus cells from TNF-alpha-induced apoptosis by targeting JunD. *Biochimie.* 2015;115:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.04.011>.
  25. Liu G, Cao P, Chen H, Yuan W, Wang J, Tang X. MiR-27a regulates apoptosis in nucleus pulposus cells by targeting PI3K. *PLoS One.* 2013;8(9):e75251. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075251>.
  26. Zhang J, Yu XH, Yan YG, Wang C, Wang WJ. PI3K/Akt signaling in osteosarcoma. *Clin Chim Acta.* 2015;444:182-192. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.12.041>.
  27. Li Z, Shen J, Wu WK, Shen J, Wu WK, Yu X, Liang J, Qiu G, Liu J. Leptin induces cyclin D1 expression and proliferation of human nucleus pulposus cells via JAK/STAT, PI3K/Akt and MEK/ERK pathways. *PLoS One.* 2012;7(12):e53176. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053176>.
  28. Karachi A, Fazeli M, Karimi MH, Geramizadeh B, Moravej A, Ebrahimnezhad S, Afshari A. Evaluation of immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells soluble factors on miR-155 and miR-23b expression in mice dendritic cells. *Immunol Investig.* 2015;44(5):427-437. <https://doi.org/10.3109/08820139.2015.1017046>.
  29. Mohammad F, DeInnocentes P, Bird RC. Altered microRNA expression profiles and regulation of INK4A/CDKN2A tumor suppressor genes in canine breast cancer models. *J Cell Biochem.* 2015;116(12):2956-2969. <https://doi.org/10.1002/jcb.25243>.
  30. Wang HQ, Yu XD, Liu ZH, Cheng X, Samartzis D, Jia LT, Wu SX, Huang J, Chen J, Luo ZJ. Deregulated miR-155 promotes Fas-mediated apoptosis in human intervertebral disc degeneration by targeting FADD and caspase-3. *J Pathol.* 2011;225(2):232-242. <https://doi.org/10.1002/path.2931>.
  31. Wang W, Zhao LJ, Tan YX, Ren H, Qi ZT. MiR-138 induces cell cycle arrest by targeting cyclin D3 in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis.* 2012;33(5):1113-1120. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs113>.
  32. Ma L. Role of miR-10b in breast cancer metastasis. *Breast Cancer Res.* 2010;12(5):210. <https://doi.org/10.1186/bcr2720>.
  33. Li QJ, Zhou L, Yang F, Wang GX, Zheng H, Wang DS, He Y, Dou KF. MicroRNA-10b promotes migration and invasion through CADM1 in human hepatocellular carcinoma cells. *Tumour Biol.* 2012;33(5):1455-1465. <https://doi.org/10.1007/s13277-012-0396-1>.
  34. Frampton AE, Krell J, Zhang Y, Stebbing J, Castellano L, Jiao LR. The role of miR-10b in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *Surgery.* 2012;152(5):936-938. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2012.03.021>.
  35. Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer. *Nature.* 2007;449(7163):682-688. <https://doi.org/10.1038/nature06174>.
  36. Nakata K, Ohuchida K, Mizumoto K, Kayashima T, Ikegawa N, Sakai H, Lin C, Fujita H, Otsuka T, Aishima S, Nagai E, Oda Y, Tanaka M. MicroRNA-10b is overexpressed in pancreatic cancer, promotes its invasiveness, and correlates with a poor prognosis. *Surgery.* 2011;150(5):916-922. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.06.017>.
  37. Li Z, Lei H, Luo M, Wang Y, Dong L, Ma Y, Liu C, Song W, Wang F, Zhang J, Shen J, Yu J. DNA methylation downregulated mir-10b acts as a tumor suppressor in gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2015;18(1):43-54. <https://doi.org/10.1007/s10120-014-0340-8>.
  38. Yu X, Li Z, Shen J, Wu WK, Liang J, Weng X, Qiu G. MicroRNA-10b promotes nucleus pulposus cell proliferation through RhoC-Akt pathway by targeting HOXD10 in intervertebral disc degeneration. *PLoS One.* 2013;8(4):e83080. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083080>.
  39. Haigl B, Vanas V, Setinek U, Hegedus B, Gsur A, Sutterlcuty-Fall H. Expression of microRNA-21 in non-small cell lung cancer tissue increases with disease progression and is likely caused by growth conditional changes during malignant transformation. *Int J Oncol.* 2014;44(12):1325-1334. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2272>.
  40. Huang YH, Lin YH, Chi HC, Liao CH, Liao CJ, Wang SM, Chen CY, Tseng YH, Tsai CY, Lin SY, Hung YT, Wang CJ, Lin CD, Lin KH. Thyroid hormone regulation of miR-21 enhances migration and invasion of hepatoma. *Cancer Res.* 2013;73(8):2505-2517. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2218>.
  41. Liu H, Huang X, Liu X, Xiao S, Zhang Y, Xiang T. miR-21 promotes human nucleus pulposus cell proliferation through PTEN/AKT signaling. *Int J Mol Sci.* 2014;15(3):4007-4018. <https://doi.org/10.3390/ijms15034007>.
  42. Janeczko L, Janeczko M, Chrzanowski R, Zieliński G. The role of polymorphisms of genes encoding collagen IX and XI in lumbar disc disease. *Neurol Neurochir Pol.* 2014;48(1):60-62. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2013.04.001>.
  43. Maitre CLL, Pockert A, Buttle DJ, Freemont AJ, Hoyland JA. Matrix synthesis and degradation in human interver-

- tebral disc degeneration. *Biochem Soc Trans.* 2007;35(Pt 4):652-655. <https://doi.org/10.1042/BST0350652>.
44. Ozkanli S, Kaner T, Efendioglu M, Basaran R, Senol M, Zemheri E, Gezen AF. The relation of matrix metalloproteinase 1, 2, 3 expressions with clinical and radiological findings in primary and recurrent lumbar disc herniations. *Turk Neurosurg.* 2015;25(1):111-116. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.11276-14.1>.
45. Xu H, Mei Q, Xu B, Liu G, Zhao J. Expression of matrix metalloproteinases is positively related to the severity of disc degeneration and growing age in the East Asian lumbar disc herniation patients. *Cell Biochem Biophys.* 2014;70(2):1219-1225. <https://doi.org/10.1007/s12013-014-0045-y>.
46. Vo NV, Hartman RA, Yurube T, Jacobs LJ, Sowa GA, Kang JD. Expression and regulation of metalloproteinases and their inhibitors in intervertebral disc aging and degeneration. *Spine J.* 2013;13(3):331-341. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2012.02.027>.
47. Wang Z, Hutton WC, Yoon ST. Bone morphogenetic protein-7 antagonizes tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced activation of nuclear factor  $\kappa$ B and up-regulation of the ADAMTS, leading to decreased degradation of disc matrix macromolecules aggrecan and collagen II. *Spine J.* 2014;14(3):505-512. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2013.08.016>.
48. Zhao CQ, Zhang YH, Jiang SD, H Li, Jiang LS, Dai LY. ADAMTS-5 and intervertebral disc degeneration: the results of tissue immunohistochemistry and *in vitro* cell culture. *J Orthop Res.* 2011;29(5):718-725. <https://doi.org/10.1002/jor.21285>.
49. Kao TH, Peng YJ, Tsou HK, Salter DM, Lee HS. Nerve growth factor promotes expression of novel genes in intervertebral disc cells that regulate tissue degradation: laboratory investigation. *J Neurosurg Spine.* 2014;21(4):653-661. <https://doi.org/10.3171/2014.6.SPINE13756>.
50. Chen J, Liu Z, Zhong G, Qian L, Li Z, Qiao Z. Hypertrophy of ligamentum flavum in lumbar spine stenosis is associated with increased miR-155 level. *Dis Markers.* 2014;2014:786543. <https://doi.org/10.1155/2014/786543>.
51. Tsirimonaki E, Fedonidis C, Pneumaticos SG, Tragas AA, Michalopoulos I, Mangoura D. PKC $\epsilon$  signalling activates ERK1/2, and regulates aggrecan, ADAMTS5, and miR377 gene expression in human nucleus pulposus cells. *PLoS One.* 2013;8(11):e82045. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082045>.
52. Гареев И.Ф., Бейлерли О.А., Павлов В.Н., Zhao S., Chen X., Zheng Z., Shen C., Sun J. Наночастицы: новый подход в диагностике и терапии глиальных опухолей головного мозга. *Креативная хирургия и онкология.* 2019;9(1):66-74. [Gareev IF, Beylerli OA, Pavlov VN, Zhao S, Chen X, Zheng Z, Shen C, Sun J. Nanoparticles: a new approach to the diagnosis and treatment of cerebral glial tumours. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya.* 2019;9(1):66-74. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-66-74>.

#### Информация об авторах:

**Озал Арзуман оглы Бейлерли** — аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО. ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Республика Башкортостан, г. Уфа. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-6149-5460>. E-mail: obeyleerli@mail.ru.

**Ильгиз Фанилевич Гареев** — аспирант кафедры нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО. ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России. Республика Башкортостан, г. Уфа. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-4965-0835>. E-mail: ilgiz\_gareev@mail.ru.

**Валентин Николаевич Павлов** — д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. РАН, зав. кафедрой урологии с курсом ИДПО, ректор. ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России, Республика Башкортостан, г. Уфа. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>. E-mail: pavlov@bashgmu.ru.

#### Information about authors:

**Ozal Arzuman Beylerli** — MD, postgraduate student of the Department of Urology with the course IPDE at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-6149-5460>. E-mail: obeyleerli@mail.ru.

**Ilgiz F. Gareev** — MD, postgraduate student of the Department of Neurosurgery and Medical Rehabilitation with Courses IPDE at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-4965-0835>. E-mail: ilgiz\_gareev@mail.ru.

**Valentin N. Pavlov** — MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Rector, Head of the Department of Urology with the Course IPDE at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>. E-mail: pavlov@bashgmu.ru.