

РОЛЬ РАЗЛИЧНЫХ СИГНАЛ-ТРАНСДУКТОРНЫХ СИСТЕМ В ДЕГЕНЕРАЦИИ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ

В.А. Бывальцев^{1,2,3,4}, Н.Е. Гаращенко^{1,5}, И.А. Степанов¹, Н.Т. Алдиярова⁶

¹Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия

²Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД», Иркутск, Россия

³Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Россия

⁴Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск, Россия

⁵Иркутский национальный исследовательский технический университет, Иркутск, Россия

⁶Республиканский центр развития здравоохранения, Астана, Казахстан

Role of the different signal transduction systems on intervertebral disk degeneration

V.A. Byvaltsev^{1,2,3,4}, N.E. Garashchenko^{1,5}, I.A. Stepanov¹, N.T. Aldiyarova⁶

¹Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

²Irkutsk Railway Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

³Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery, Irkutsk, Russia

⁴Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia

⁵Irkutsk National Research Technical University, Irkutsk, Russia

⁶Republican Center of Health Development, Astana, Kazakhstan

В обзоре систематизированы современные литературные данные о роли различных сигнал-трансдукторных систем в дегенерации межпозвонковых дисков. Дегенерация межпозвонковых дисков является одной из основных причин боли в спине и, как следствие, утраты трудоспособности населения. Авторами изложены современные представления о молекулярно-клеточных механизмах дегенерации дисков. Дан анализ экспериментальных исследований, проводимых в мире, которые демонстрируют влияние различных цитокинов и биологически активных веществ на развитие дегенеративного заболевания межпозвонковых дисков. Обозначены актуальные, остающиеся нерешенными вопросы лечения данного заболевания, что обуславливает необходимость проведения дальнейших экспериментальных исследований, с возможностью внедрения их результатов в клиническую практику.

Ключевые слова: межпозвонковый диск, дегенерация, цитокины, сигнал-трансдукторные системы.

Введение

Межпозвонковый диск (МПД) представляет собой сложную анатомическую структуру, состоящую из пульпозного ядра, фиброзного кольца и замыкательных пластинок. МПД является амортизирующей прослойкой между телами двух соседних позвонков, не позволяя им соприкасаться друг с другом. Дегенерация МПД приводит к возникновению хронического болевого синдрома в спине, что в значительной мере снижает качество жизни человека и приводит, в итоге, к инвалидизации [1]. Более того, высокая распространенность болевого синдрома в нижней части спины позволяет говорить о том, что дегенеративное заболевание МПД – это социально-экономическая проблема мирового масштаба [2].

Дегенерация МПД – это мультифакторное заболевание, которое характеризуется нарушением баланса между катаболическими и анаболическими процессами, а также изменением гисто-, цитоархитектоники и биохимического состава структур МПД [3–7]. Тем не менее, до настоящего времени механизмы развития дегенеративного заболевания МПД до конца не изучены [5].

С начала второй половины прошлого столетия в мире ведутся активные исследования, посвящен-

The review systematized the modern data reported about signaling system role in the intervertebral disk degeneration, that is one of the main reasons for back pain and patients' disability as a result. We represented current data revealing molecular-cell mechanisms of disk degeneration. The experimental data analysis of the cytokines and biologic active molecules influencing on the intervertebral disk degenerative diseases development is presented. We denoted actual, still remaining unsolved questions concerning treatment of the diseases that required further experimental studies with opportunity for clinical translation.

Keywords: intervertebral disk, degeneration, cytokines, signal transduction systems.

ные изучению апоптотических процессов в клетках МПД [8, 9]. Данные, полученные за последние годы, говорят о том, что развитие дегенерации МПД может быть связано с несколькими факторами: повышением уровня содержания провоспалительных цитокинов в тканях МПД, идиопатическим нарушением трофики его структур, а также генетической предрасположенностью к данному заболеванию, обусловленной наличием многочисленных полиморфизмов [5]. Основой одного из механизмов развития дегенерации МПД является разрушение внеклеточного матрикса пульпозного ядра [10, 11]. Как известно, пульпозное ядро в норме представляет собой гелеобразную, высокогидратированную соединительную ткань, богатую протеогликанами и нотохордальными клетками [1, 12]. Клетки пульпозного ядра играют важную роль в обеспечении биомеханической функции всего МПД, нивелируя воздействие различных механических нагрузок. Это возможно благодаря синтезу внеклеточного матрикса клетками пульпозного ядра [13–16]. У взрослых людей нотохордальных клеток становится меньше. Эти клетки сменяются хондроцитоподобными, которые

в свою очередь, в результате естественного старения и дегенерации приобретают характери-

стики хондроцитов. В среднем у взрослого человека, плотность клеток пульпозного ядра составляет 4×10^6 клеток/см³ [14]. Доказано, что дегенерация МПД характеризуется и деградацией внеклеточного матрикса, и гибелью клеток пульпозного ядра, что в конечном итоге приводит к потере прочности всего МПД при воздействии различных нагрузок [1, 12].

На современном этапе развития медицины консервативное лечение дегенеративного заболевания МПД ограничивается лишь несколькими вариантами симптоматической и патогенетической терапии. Подробное изучение работы сигнал-трансдукторных систем, вовлеченных в патогенез дегенерации МПД, позволит разработать новые точки приложения в лечении данного заболевания [17]. Более того, разработанные терапевтические агенты будут способны не только замедлить дегенеративные процессы в МПД, но активизировать процессы репарации в его структурах [4].

Цель настоящего обзора – анализ современных литературных данных, посвященных изучению роли различных сигнал-трансдукторных систем в патогенезе дегенерации МПД.

Сигнал-трансдукторные системы – это механизмы передачи и усиления сигналов, полученных клеткой от гормонов, цитокинов, факторов роста и других воздействий. Множество внутриклеточных реакций передают информацию от рецептора внутрь клетки, изменяя её метаболизм посредством транскрипционных факторов. Эти изменения носят неоднозначный характер. Один и тот же клеточный сигнальный путь способен регулировать как пролиферацию, так и апоптоз. Пути могут быть связаны между собой, а отдельные компоненты одного пути способны активировать или ингибировать другой сигнальный путь. Это сложнейшая система, понимание механизмов которой может позволить влиять на клеточный ответ. Созданы препараты, способные ингибировать определенные стадии сигнал-трансдукторного пути и клеточные реакции, однако в широкую клиническую практику такие препараты еще не внедрены. Примерами действующих веществ таких лекарственных препаратов-кандидатов, исследуемых для терапии дегенерации МПД, служат: ресвератрол – природный полифенол, содержащийся в листьях горца

японского и способный ингибировать IL-6, -8-зависимые сигнальные пути; 4,5-дигидроксиантрахинон-2-карбонат – природный антрахинон, получаемый из корневищ Ревеня пальчатого и способный угнетать активность IL-1-зависимого клеточного пути [18]. В настоящее время, немаловажное значение уделяется и возможностям клеточной терапии и тканевой инженерии. Так, существует целый ряд экспериментальных исследований, подтверждающих высокую эффективность применения мультиметных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК), полученных из костного мозга, жировой ткани, синовиальной оболочки и др., в лечении дегенерации МПД [8, 19].

Дегенеративные заболевания МПД характеризуются гибелью клеток в его структурах с повышением содержания уровня провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкина 1 β (IL-1 β), интерлейкина 6 (IL-6), интерлейкина 9 (IL-9), интерлейкина 17 (IL-17)) [18, 20]. Биологически активные молекулы, такие как цитокины и факторы роста, индуцируют дегенерацию внеклеточного матрикса и разрушают его компоненты, в первую очередь, структуру коллагеновых фибрилл и агреканов [4, 21, 22].

Роль митоген-активированных протеинкиназных сигнальных систем в дегенерации МПД

Существуют три основных митоген-активированных протеинкиназы (MAPK): p38 киназа, c-Jun N-концевая киназа (JNK) и сигнал-регуляторная внеклеточная киназа (ERK) [23]. Все они участвуют в различных клеточных сигнальных путях, регулирующих клеточный рост, пролиферацию, дифференцировку и апоптоз [24]. Белок-активатор-1 (AP-1) – это транскрипционный фактор MAPK пути. Он может взаимодействовать со специфическими последовательностями ДНК, названными AP-1 сайтами. Интерлейкин 17A (IL-17A, транскрипционный фактор в MAPK) представляет собой цитокин, продуцируемый активированными Т-хелперами. IL-17A – один из основных провоспалительных цитокинов, вовлеченных в патогенез ряда заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная склеродермия, бронхиальная астма, а также дегенерация МПД [25–27].

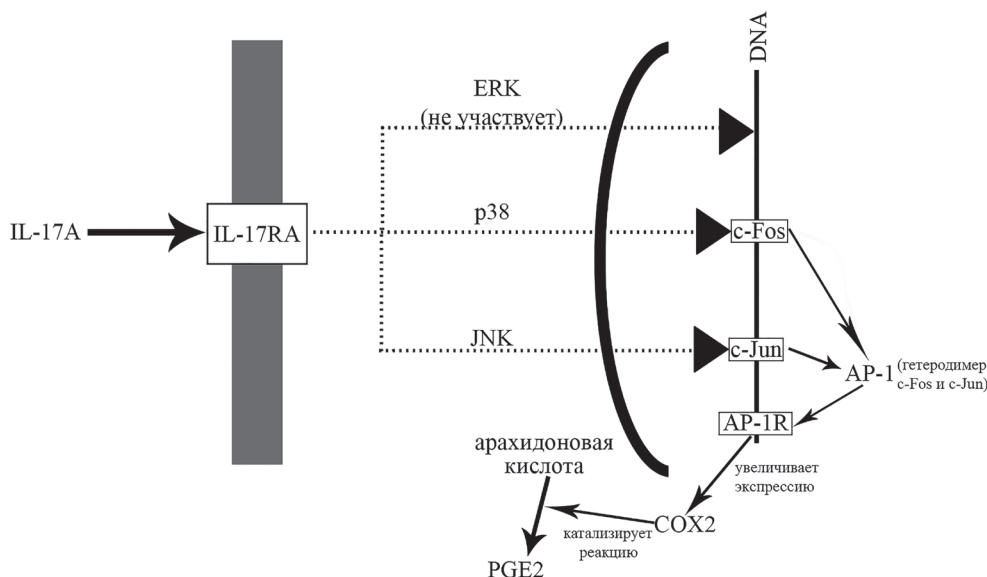


Рис. 1.

Клеточный сигнальный путь MAPK:
 IL-17A – интерлейкин-17A;
 IL-17RA – рецептор к интерлейкину-17A;
 p38 – сигнальный путь p38 киназы;
 JNK – сигнальный путь c-Jun N-концевой киназы;
 ERK – сигнал-регуляторная внеклеточная киназа;
 AP-1 – белок-активатор-1;
 c-Jun и c-Fos – гетеродимеры белка AP-1;
 COX-2 – циклооксигеназа 2;
 PGE-2 – простагландин E2;
 AP-1R – рецептор AP-1

IL-17A в значительной мере усиливает синтез циклооксигеназы-2 (COX-2) и простагландина-E2 (PGE-2) через активацию MAPK/AP-1 пути в клетках пульпозного ядра, что ведет к активации воспалительной реакции в ткани МПД [28]. Важно отметить, что при активации вышеуказанных реакций усиливается фосфорилирование p38 киназы и JNK, но не ERK [28].

Белок AP-1 существует и функционирует в виде гетеродимеров c-Jun и c-Fos [23]. Для экспрессии COX-2 необходимы обе части AP-1, чтобы связаться с одноименным сайтом [28]. Таким образом, IL-17A, индуцирующий экспрессию COX-2 и повышающий продукцию PGE-2, используя AP-1-зависимые механизмы, работает через параллельные сигнальные каскады, включающие p38/c-Fos и JNK/c-Jun [28]. Повышенная экспрессия гена *c-fos* в клетках пульпозного ядра приводит к прогрессии дегенерации МПД [28]. IL-17A также в значительной мере усиливает фосфорилирование c-Jun, который не только является транскрипционным фактором в MAPK, но и цепью JNK (рис. 1). Активация JNK пути усиливает фосфорилирование белка c-Jun, который затем активирует экспрессию самого гена *c-jun* [23]. Также IL-17A может индуцировать ядерную транслокацию c-Jun и c-Fos, работа которых может быть остановлена некоторыми JNK и p-38 ингибиторами. К тому же при ингибировании p38/c-Fos или JNK/c-Jun, продукция COX-2 и PGE-2 значительно снижается [23].

TNF-зависимый механизм дегенерации МПД

PGE-2, который синтезируется с помощью фермента COX-2, регулирует активность различных сигнальных путей, действуя через рецепторы простагландина E2 (EP-рецепторы) семейства G-белков [29]. TNF- α усиливает экспрессию COX-2 в клетках МПД, а также увеличивает продукцию PGE-2, что стимулирует работу Wnt-сигнального пути. Сигнальный каскад PGE-2 контролируется провоспалительными цитокинами как на уровне синтеза главного компонента, так и на уровне экспрессии подклассов рецепторов к простагоидам [30]. EP3 рецептор является ключевым в активации Wnt-сигнального пути TNF- α -PGE2 [29]. Также установлено, что возможно контролировать экспрессию Wnt-сигнального пути через ядерный фактор каппа-B (NF- κ B). Другими словами, увеличение активности Wnt-сигнального пути TNF- α может напрямую зависеть от состояния NF- κ B сигнального пути [30, 31].

TNF- α активирует p65, JNK и p38-участки MAPK сигнального пути в клетках пульпозного ядра МПД [30]. При этом стимуляция пролиферативных процессов, осуществляемая через TNF- α , зависит от взаимодействия NF- κ B, JNK и p38 сигнальных путей [32]. В том числе установлено, что кратковременное воздействие TNF- α стимулирует пролиферативные процессы через MAPK путь без задействования внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (Erk)1/2 участка [30, 31].

JNK и их значение в апоптозе клеток МПД

JNK ферменты являются важными модуляторами апоптоза, действуя через активацию MAPKKKs-MKK4/МКК7-JNK пути. Исследования показали, что ингибирование RASSF7 (член семейства Ras-ассоциированных доменов) приводит к увеличению степени протекции клеток от JNK активации в норме [9, 33].

В обычных условиях и при непродолжительном стрессовом воздействии, большинство молекул MKK7 находятся в дефосфорилированном состоянии [9]. RASSF7, подавляя активацию фосфорилированных MKK7, оказывает отрицательное модулирующее воздействие на проапоптотические JNK. При продолжительном воздействии стрессовых факторов или усилении их интенсивности, молекулы RASSF7 подвергаются деградации, что освобождает связанные фосфорилированные MKK7. В свою очередь, данные молекулы оказывают положительное модулирующее воздействие на JNK [33]. Доказано, что усиление экспрессии RASSF7 в ткани дегенерирующего МПД приводит к снижению уровня апоптотического действия JNK пути [9].

Значение трансформирующих факторов роста

Костные морфогенетические белки (BMPs) — это подгруппа суперсемейства трансформирующих ростовых факторов [34]. Наиболее изучена и доказана роль в дегенерации МПД для BMP-7. BMP-7 способен стимулировать синтез и созревание агрекана и коллагена II типа через Smad 1, 5, 8 сигнальный путь, как и другие представители этой подгруппы [5]. Другие белки суперсемейства используют Smad 2, 3 сигнальные механизмы. В качестве неканонических путей обе группы способны использовать MAPK/ERK и TAK1/p38 сигнальные пути [35]. BMP-7 взаимодействует с одноименными рецепторами типа I и II. Когда киназа рецептора I активируется, факторы Smad 1, 5 и 8 фосфорилируются и формируют комплекс с белком Smad 4, который перемещается в ядро клетки. В ядре он взаимодействует с другими транскрипционными факторами и стимулирует экспрессию целевых генов (рис. 2) [5].

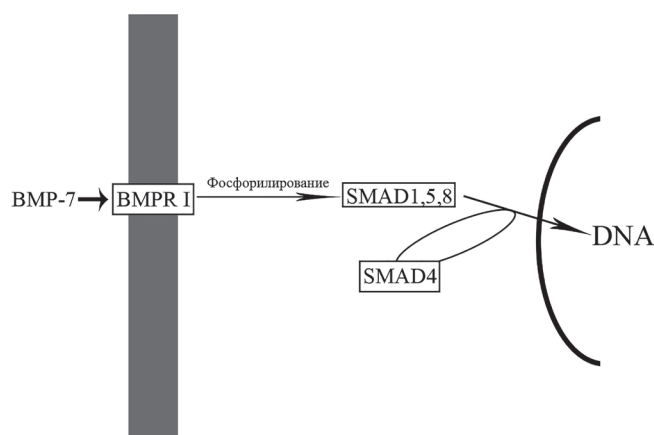


Рис. 2. Схема функционирования внутриклеточного сигнального пути BMP-7:

BMP-7 — костный морфогенетический белок 7; BMPRI — рецептор костных морфогенетических белков; SMAD — внутриклеточные белки; обеспечивающие передачу внеклеточных сигналов

Белок Fox-C2 — это транскрипционный фактор семейства Forkhead. BMP-7 индуцирует экспрессию гена, кодирующего синтез белка Fox-C2, что по механизму положительной обратной связи обеспечивает активацию сигнального пути. Активация транскрипционного фактора Smad через BMP/Smad сигнальный путь важна для усиления восстановления внеклеточного матрикса и регенерации пульпозного ядра МПД [5, 35].

Сигнальные пути Toll-подобных рецепторов и их роль в дегенерации МПД

Принято считать, что Toll-подобные рецепторы (TLR) опосредуют катаболические и воспалительные процессы в клетках МПД человека [1], они действуют через множество вторичных посредников (молекулярных агентов). При воздействии на данные рецепторы цитокина IL-1 β происходит активация NF- κ B сигнал-трансдукторного пути, что влечет за собой экспрессию генов, кодирующих синтез подгруппы ферментов – матриксных металлопротеиназ (ММР) [36].

При стимуляции Toll-подобных рецепторов на всех клетках организма, у которых на цитоплазматической мембране есть такие рецепторы, последние взаимодействуют с адапторным белком-88 первичного ответа миелоидной дифференцировки (MyD88), который, в свою очередь, регулирует сигнальные киназы. В результате данного взаимодействия, происходит активация транскрипционных факторов семейства NF- κ B [4]. Следует учитывать, что для TLR3 и TLR4 существует MyD88-независимый путь активации. TLR4 может использовать оба механизма передачи сигнала: MyD88 или TIR-домен содержащий адаптер, индуцируемый интерфероном- β (TRIF), в то время как TLR3 способен использовать только последний из них [4]. Хотя MyD88-зависимый и независимый сигнальные пути используют различные адапторные белки, они оба запускают активацию и ядерную транслокацию NF- κ B, приводя к синтезу нескольких провоспалительных цитокинов [36].

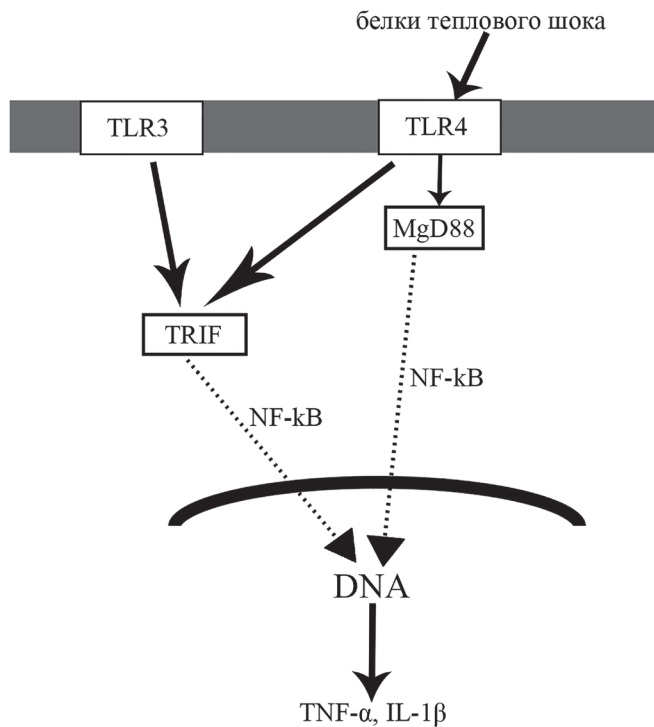


Рис. 3. Структура сигнал-трансдукторной системы Toll-подобного рецептора:
TLR – Toll-подобные рецепторы;
MyD88 – адапторный белок-88 первичного ответа миелоидной дифференцировки;
NF- κ B – сигнальный путь ядерного фактора каппа-бета;
TRIF – TIR-домен содержащий адаптер; индуцируемый интерфероном- β ; IL-1 β – интерлейкин 1 β ;
TNF- α – фактор некроза опухоли α

Например, экспрессия TNF- α и IL-1 β в клетках пульпозного ядра усиливается в зависимости от концентрации липополисахаридов, подтверждая тем самым, что активация Toll-подобного рецептора может служить триггером воспалительного каскада в клетках пульпозного ядра МПД. Липополисахариды способны увеличивать синтез провоспалительных цитокинов через MyD88-зависимый TLR4 сигнал-трансдукторный механизм. Кроме того, TLR4 может быть активирован взаимодействующими с ним напрямую или через посредников эндогенными молекулами, такими как белки теплового шока, гиалуроновая кислота и β -дефензин 2 (рис. 3) [4].

Механизм контроля образования индуцируемого гипоксией фактора в контексте нарушения метаболизма в МПД

Одним из ключевых звеньев нарушения цитоархитектоники МПД, считается снижение уровня диффузии питательных веществ и кислорода вглубь МДП из наружных отделов фиброзного кольца [37]. Недостаток кислорода, в свою очередь, запускает каскад реакций, приводящих к увеличению синтеза провоспалительных цитокинов, в первую очередь, клетками пульпозного ядра [18]. Индуцируемый гипоксией фактор (HIF) является димером, синтезирующимся в организме в виде двух субъединиц: HIF- α и HIF- β [38]. В нормальных условиях пролилгидроксилаза (PHD) контролирует кислород-зависимую деградацию α -субъединицы, гидроксилируя аминокислотные остатки пролина [37, 38]. В условиях гипоксии фермент ингибируется и подвергается катаболизму, субъединица стабилизируется, впоследствии объединяясь с HIF- β , и работает как транскрипционный фактор [39]. Описываемое выше взаимодействие осуществляется через NF- κ B/ ρ 65 сигнал-трансдукторную систему, регулируя уровень провоспалительных цитокинов: TNF- α , IL-1 α , IL-6, интерферона- γ (IFN- γ). Доказано, что ингибирование PHD усиливает TNF-опосредованное воздействие на агреканы и коллагены, что нарушает структурные и биомеханические функции пульпозного ядра МПД [37]. Механизм опосредования эффекта PHD2 через NF- κ B на TNF- α считается уникальным для клеток ядра МПД (рис. 4) [18].

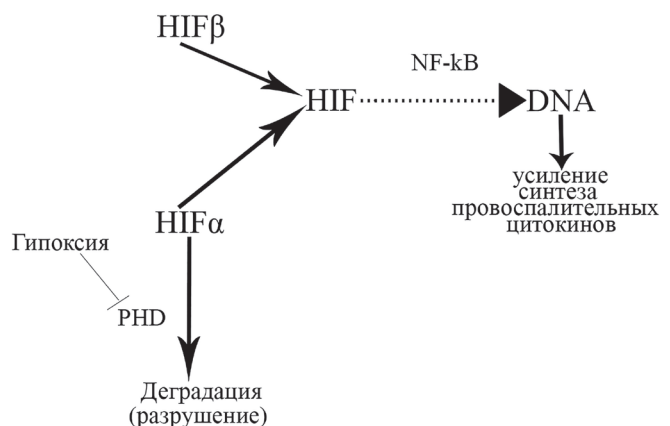


Рис. 4. Трансформация индуцируемого гипоксией фактора:
HIF – индуцируемый гипоксией фактор;
PHD – пролилгидроксилаза

Заключение

Таким образом, дегенеративное заболевание МПД представляет собой каскад из множества неспецифических сигнальных внутриклеточных путей, в которых сотни молекул осуществляют изменение метаболизма в каждой отдельной клетке [40]. При этом изменение метаболизма в клетках проявляется нарушением питания МПД и, как следствие, изменением нормальной гистоархитектоники и структуры внеклеточного матрикса МПД. На сегодняшний день создано несколько препаратов-кандидатов, действующих на работу отдельных клеточных сигнальных путей, которые вовлечены в патогенез дегенерации МПД [18]. Некоторые препараты показали свою высокую эффективность в терапии данного заболевания на моделях дегенеративного заболевания МПД у крыс. Активно развиваются методы клеточной терапии и тканевой инженерии при данной патологии [8, 19]. Безусловно, перспективным направлением современной молекулярной биологии является подробное изучение работы сигнальных путей, вовлеченных в патогенез дегенерации МПД. Также немаловажное значение отводится исследованию

факторов, активирующих работу вышеуказанных цитокинов. Принято считать, что в активации цитокинов и биологически активных веществ, играющих ключевые роли в патогенезе дегенерации МПД, участвуют несколько факторов: 1) наличие генетической предрасположенности к дегенерации МПД; 2) постоянная чрезмерная механическая нагрузка на структуры позвоночного столба; 3) оперативные вмешательства на позвоночнике в анамнезе; 4) инфекционно-воспалительный фактор (связанный с персистирующей инфекцией, вызванной *P. acnes*, *S. aureus*, *S. epidermidis*). Мы считаем, что в активации цитокиновых реакций, вовлеченных в молекулярный патогенез дегенерации МПД, участвуют одновременно несколько вышеперечисленных факторов. Их изучение позволит разработать новые точки приложения в терапии данного заболевания и внедрить их в широкую клиническую практику.

Благодарности

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 15-15-30037).

ЛИТЕРАТУРА:

- Honglei Ren M.D., Hu Z. SIRT1 inhibits the catabolic effect of IL-1 β through TLR2/SIRT1/NF- κ B pathway in human degenerative nucleus pulposus cells. *Pain physician* 2016; 19: E215-26.
- Baxter A., Erskine H., Ferrari A. et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013; 380(9859): 2197-223.
- Maidhof R., Alipui D.O., Rafiuddin A. et al. Emerging trends in biological therapy for intervertebral disc degeneration. *Discov. Med.* 2012; 14(79): 401-11.
- Qin C., Zhang B., Zhang L. et al. MyD88-dependent Toll-like receptor 4 signal pathway in intervertebral disc degeneration. *Exp. Ther. Med.* 2016; 12(2): 611-8.
- Wang Z., Fu C., Chen Y. et al. FoxC2 Enhances BMP7-mediated anabolism in nucleus pulposus cells of the intervertebral disc. *PLoS One* 2016; 11(1): e0147764.
- Hwang P.Y., Chen J., Jing L. et al. The role of extracellular matrix elasticity and composition in regulating the nucleus pulposus cell phenotype in the intervertebral disc: a narrative review. *J. Biomech. Eng.* 2014; 136(2): 021010.
- Wang S.Z., Rui Y.F., Lu J. et al. Cell and molecular biology of intervertebral disc degeneration: current understanding and implications for potential therapeutic strategies. *Cell Prolif.* 2014; 47(5): 381-90.
- Деев Р.В. Новые направления в реконструкции межпозвоночных дисков – клеточная трансплантация и тканевой инженерия. *Гены и клетки* 2005; 2: 48-50.
- Liu Z.H., Huo J.L., Wu Z.G. et al. RASSF7 expression and its regulatory roles on apoptosis in human intervertebral disc degeneration. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015; 8(12): 16097.
- Бардонова Л.А., Белых Е.Г., Степанов И.А. и др. Роль матричных металлопротеиназ и провоспалительных цитокинов в регенерации межпозвоночного диска. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2015; 4: 21-5.
- Nasto L.A., Seo H.Y., Robinson A.R. et al. ISSLS prize winner: inhibition of NF- κ B activity ameliorates age-associated disc degeneration in a mouse model of accelerated aging. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012; 37(21): 1819.
- Hughes S.P.F., Freemont A.J., Hukins D.W. et al. The pathogenesis of degeneration of the intervertebral disc and emerging therapies in the management of back pain. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2012; 94(10): 1298-304.
- Takatalo J., Karppinen J., Niinimäki J. et al. Association of modic changes, Schmorl's nodes, spondylolytic defects, high-intensity zone lesions, disc herniations, and radial tears with low back symptom severity among young Finnish adults. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012; 37(14): 1231-9.
- Samartzis D., Karppinen J., Cheung J.P. et al. Disk degeneration and low back pain: are they fat-related conditions? *Global Spine J.* 2013; 3(3): 133-44.
- Samartzis D., Karppinen J., Mok F. et al. The association of lumbar intervertebral disc degeneration on magnetic resonance

- imaging with body mass index in overweight and obese adults: A population-based study. *Arthritis Rheumatol.* 2012; 64(5): 1488-96.
- Samartzis D., Ito K., Wang J.C. Disk degeneration and pain. *Global Spine J.* 2013; 3(3): 125-6.
- Yang H., Yuan C., Wu C. et al. The role of TGF- β 1/Smad2/3 pathway in platelet-rich plasma in retarding intervertebral disc degeneration. *J. Cell. Mol. Med.* 2016; 20(8): 1542-9.
- Molinos M., Almeida C.R., Caldeira J. et al. Inflammation in intervertebral disc degeneration and regeneration. *Journal of the Royal Society Interface* 2015; 12(104): 20141191.
- Бывальцев В.А., Степанов И.А., Бардонова Л.А. и др. Использование стволовых клеток в терапии дегенерации межпозвоночного диска. *Вестник РАМН* 2016; 71(5): 359-66.
- Pientka F.K., Hu J., Schindler S.G. et al. Oxygen sensing by the prolyl-4-hydroxylase PHD2 within the nuclear compartment and the influence of compartmentalisation on HIF-1 signalling. *J. Cell Sci.* 2012; 125(21): 5168-76.
- Mern D.S., Fontana J., Beierfuß A. et al. A combinatorial relative mass value evaluation of endogenous bioactive proteins in three-dimensional cultured nucleus pulposus cells of herniated intervertebral discs: identification of potential target proteins for gene therapeutic approaches. *PLoS One* 2013; 8(11): e81467.
- Mern D.S., Beierfuß A., Fontana J. et al. Imbalanced protein expression patterns of anabolic, catabolic, anti-catabolic and inflammatory cytokines in degenerative cervical disc cells: new indications for gene therapeutic treatments of cervical disc diseases. *PLoS One* 2014; 9(5): e96870.
- Li J.K., Nie L., Zhao Y.P. et al. IL-17 mediates inflammatory reactions via p38/c-Fos and JNK/c-Jun activation in an AP-1-dependent manner in human nucleus pulposus cells. *J. Transl. Med.* 2016; 14(11): 77.
- Zhang W., Nie L., Wang Y. et al. CCL20 secretion from the nucleus pulposus improves the recruitment of CCR6-expressing Th17 cells to degenerated IVD tissues. *PLoS One* 2013; 8(6): e66286.
- Crome S.Q., Wang A.Y., Levings M.K. *Translational Mini-Review Series on Th17 Cells: Function and regulation of human T helper 17 cells in health and disease.* *Clin. Exp. Immunol.* 2010; 159(2): 109-19.
- Zhang W., Nie L., Guo Y.J. et al. Th17 cell frequency and IL-17 concentration correlate with pre- and postoperative pain sensation in patients with intervertebral disk degeneration. *Orthopedics* 2014; 37(7): e685-91.
- Cheng L., Fan W., Liu B. et al. Th17 lymphocyte levels are higher in patients with ruptured than non-ruptured lumbar discs, and are correlated with pain intensity. *Injury* 2013; 44(12): 1805-10.
- Yokoyama K., Hiyama A., Arai F. et al. C-Fos regulation by the MAPK and PKC pathways in intervertebral disc cells. *PLoS One* 2013; 8(9): e73210.
- Moon M.H., Jeong J.K., Lee Y.J. et al. SIRT1, a class III histone deacetylase, regulates TNF- α -induced inflammation in human chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2013; 21(3): 470-80.
- Hiyama A., Yokoyama K., Nukaga T. et al. Response to tumor necrosis factor- α mediated inflammation involving activation of prostaglandin E2 and Wnt signaling in nucleus pulposus cells. *J. Orthop. Res.* 2015; 33(12): 1756-68.

31. Wang X.H., Hong X., Zhu L. et al. Tumor necrosis factor alpha promotes the proliferation of human nucleus pulposus cells via nuclear factor- κ B, c-Jun N-terminal kinase, and p38 mitogen-activated protein kinase. *Exp. Biol. Med. (Maywood)* 2015; 240(4): 411-7.
32. Wang H., Tian Y., Wang J. et al. Inflammatory cytokines induce notch signaling in nucleus pulposus cells implications in intervertebral disc degeneration. *J. Biol. Chem.* 2013; 288(23): 16761-74.
33. Takahashi S., Ebihara A., Kajiho H. et al. RASSF7 negatively regulates pro-apoptotic JNK signaling by inhibiting the activity of phosphorylated-MKK7. *Cell Death Differ.* 2011; 18(4): 645-55.
34. Than K.D., Rahman S.U., Vanaman M.J. et al. Bone morphogenetic proteins and degenerative disk disease. *Neurosurgery* 2012; 70(4): 996-1002.
35. Zieba J., Forlenza K.N., Khatra J.S. et al. TGF β and BMP dependent cell fate changes due to loss of Filamin B produces disc degeneration and progressive vertebral fusions. *PLoS Genet.* 2016; 12(3): e1005936.
36. Zhongyi S., Sai Z., Chao L. et al. Effects of nuclear factor kappa B signaling pathway in human intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)* 2015; 40(4): 224-32.
37. Fujita N., Chiba K., Shapiro I.M. et al. HIF-1 α and HIF-2 α degradation is differentially regulated in nucleus pulposus cells of the intervertebral disc. *J. Bone Miner. Res.* 2012; 27(2): 401-12.
38. Fujita N., Markova D., Anderson D.G. et al. Expression of Prolyl hydroxylases (PHDs) is selectively controlled by HIF-1 and HIF-2 proteins in nucleus pulposus cells of the intervertebral disc distinct roles of PHD2 and PHD3 proteins in controlling HIF-1 α activity in hypoxia. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(20): 16975-86.
39. Keely S., Campbell E.L., Baird A.W. et al. Contribution of epithelial innate immunity to systemic protection afforded by prolyl hydroxylase inhibition in murine colitis. *Mucosal Immunol.* 2014; 7(1): 114-23.
40. Бывальцев В.А., Белых Е.Г., Степанов И.А. и др. Цитокиновые механизмы дегенерации межпозвонкового диска. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)* 2015; 137(6): 5-11.

Поступила: 13.06.2017