

ПЕРСПЕКТИВЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛИ В СПИНЕ: ОБЗОР ПОСЛЕДНИХ ПУБЛИКАЦИЙ

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2021-313-318

УДК: 616-009.7

Маневич Т.М., Мхитарян Э.А., Наумов А.В.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

Резюме

Высокая частота встречаемости боли в спине у лиц пожилого возраста, ее влияние на качество и продолжительность жизни, недостаточная эффективность существующих методов лечения определяют необходимость поиска методов лечения боли в спине, которые уменьшат воспалительно-дегенеративные изменения и непосредственно болевой синдром. В обзоре анализируется эпидемиология, патогенез, актуальные методы фармакотерапии боли в спине, роль генетических изменений и биомаркеров хронической боли, обсуждаются современные перспективы использования таргетной терапии для лечения хронических неспецифических болей в спине, основанные на патогенетических механизмах (генетические изменения, асептическое воспаление, иммунные нарушения, нарушения хондрогенеза и др.).

Ключевые слова: боль в спине; цитокины; полипептиды; дорсопатии; дегенерация межпозвонкового диска; НПВП; альгогены.

Для цитирования: Маневич Т.М., Мхитарян Э.А., Наумов А.В. Перспективы таргетной терапии неспецифической боли в спине: обзор последних публикаций. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021; 3(7): 313–318. DOI: 10.37586/2686-8636-3-2021-313-318

PERSPECTIVES OF TARGETED THERAPY FOR NONSPECIFIC BACK PAIN: A REVIEW OF RECENT PUBLICATIONS

Manevich T.M., Mkhitaryan E.A., Naumov A.V.

Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

Abstract

The high incidence of back pain in older people, its effect on quality and duration of life, and insufficient effectiveness of existing treatment methods determine the need to search for methods of back pain treatment that will reduce inflammatory and degenerative changes and the pain syndrome itself. The review analyzes the epidemiology, pathogenesis, current methods of pharmacotherapy for back pain, the role of genetic changes and biomarkers of chronic pain, discusses current prospects for the use of targeted therapy for the treatment of chronic nonspecific back pain based on pathogenetic mechanisms (genetic changes, aseptic inflammation, immune disorders, disorders of chondrogenesis, etc.).

Keywords: back pain; cytokines; polypeptides; dorsopathy; degeneration of the intervertebral disc; NSAIDs; algogens.

For citation: Manevich T.M., Mkhitaryan E.A., Naumov A.V. Perspectives of targeted therapy for nonspecific back pain: a review of recent publications. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021; 3(7): 313–318. DOI: 10.37586/2686-8636-3-2021-313-318

АКТУАЛЬНОСТЬ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ БОЛИ В СПИНЕ

Согласно «World Population Prospects» (2019 года) в мире формируется тенденция постарения населения: увеличивается средняя продолжительность жизни и процент населения в возрасте старше 60 лет. Это приведет к увеличению числа возраст-ассоциированных заболеваний, с которыми связаны различные гериатрические синдромы. Наибольшее значение имеет влияние хронической

боли на риск летального исхода. Так, в метаанализе Macfarlane G.J. et al. (2017) относительный риск (ОР) смерти от всех причин при наличии болевых синдромов составил 2,43 (95 ДИ 2,17–2,72), при этом в структуре причин смертности ОР кардиоваскулярных причин был 1,63 (95ДИ 0,98–2,70), респираторных — 1,70 (95ДИ 0,45–6,45), онкологических — 1,51 (95ДИ 1,06–2,13) [1].

Боли в спине встречаются у 60–80% лиц пожилого и старческого возраста, часто носят хронический характер и приводят к ухудшению качества

жизни и социальной адаптации [2]. В большинстве случаев хронические боли в спине являются скелетно-мышечными и развиваются на фоне так называемой дегенеративной болезни межпозвоночных дисков и остеоартроза межпозвоночных суставов [3].

Эпидемиологические исследования, изучавшие структуру причин БНС, позволили установить: 80–85% болевых синдромов связаны с неспецифической болью в спине, 10–15% — с радикулопатиями, 1–5% — со специфическими болями в спине, обусловленными серьезной патологией [4].

Выделяют специфические и неспецифические боли в спине. При неспецифических болях в спине не обнаруживается компрессии спинномозгового корешка или нерва, спинного мозга, корешков конского хвоста, а также отсутствуют такие специфические причины боли, как перелом позвонков, опухоли, инфекционное поражение (например, туберкулезный спондилит или эпидуральный абсцесс), ревматоидный спондилоартрит или других заболевания, которые могут приводить к ее развитию.

ОБЗОР АКТУАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛИ В СПИНЕ

Оказание медицинской помощи пациентам с болевыми синдромами представляется самой простой медицинской технологией, с точки зрения методологии и наличия рекомендательных пособий, и самой сложной — с практической точки зрения.

Последние годы мы отчетливо представили био-психо-социальную модель хронической боли [5], которая значительно расширила представление о формировании болевого поведения, формирующееся под влиянием совокупности социальных факторов, психологического и ментального статуса пациента, определяющих субъективную окраску биологических патологических процессов.

С точки зрения биомедицинских изменений понимание патогенеза болевого синдрома давно перешагнуло за пределы биохимических трансформаций и патологического изменения синтеза медиаторов-альгогенов в поврежденной ткани, обозначив их лишь как один из механизмов формирования боли, а именно — ноцицептивный. В то же время формирование нейропатического и психогенного компонента болевого синдрома и формирует клиническую картину болевого поведения пациента [6].

Именно многофакторность болевого поведения, биомедицинские и социальные аспекты конкретного больного, приверженность к рекомендациям врача, а также готовность врача анализировать проблему боли у пациента со всех точек патогенетического континуума и определяет эффективность лечения боли в целом.

Фармакотерапия скелетно-мышечной боли в спине традиционно проводится с применением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), миорелаксантов, витаминов группы В. Важное значение имеют нелекарственные методы лечения — лечебная физкультура (в том числе применение упражнений йоги, тай-чи), физические методы воздействия (магнитотерапия, миостимуляция и др.) [7, 8].

Проведенные ранее клинические исследования, особенностью которых является пост-анализ эффективности проведенной комплексной терапии боли, выявили крайне низкую эффективность существующих методологических подходов к терапии БНС. В среднем, лишь 20% пациентов удовлетворены обезболивающей терапией [9].

Анализ причин низкой эффективности методологических подходов к терапии БНС выявляет несколько причин [10]:

1. Отсутствие в рутинной практике единого подхода к нозологической характеристике морфологических изменений в структурах позвоночника.
2. Низкое внимание к «красным» флагам при боли в спине (ночные боли и другие проявления воспалительной боли, отсутствие «алгических» поз и приемов, кратковременное улучшение после физической нагрузки, эффективность только диклофенака натрия, симптомы, указывающие на аневризму брюшного отдела аорты и пр.).
3. Игнорирование в лечебной тактике БНС декомпенсации отдельных нозологических форм коморбидности (гиперхолестеринемия, гиперурикемия, анемия, декомпенсация углеводного обмена, гипотиреоз, обострение ХОБЛ, колагенозы, инфекционные поражения позвоночника).
4. Сведение лечебной тактики только к назначению НПВП и миорелаксантов.
5. Отсутствие адекватного лечения нейропатического и психогенного компонента болевого синдрома.
6. Низкая доступность и приверженность к полноценным реабилитационным программам.
7. Недооценка роли травматических повреждений, в т.ч. связанных с профессиональным спортом.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Поиску генетических изменений, вследствие которых нарушаются структура и функции межпозвоночных дисков, в последние годы посвящено значительное количество фундаментальных и клинических работ.

Исследования на модели крыс с хронической констрикционной нейропатией седалищного нерва [11] установили эффект микроРНК (miR-448) на патогенез нейропатической боли. Проводился реверсионно-транскрипционный анализ генов экспрессии путем количественной полимеразной цепной реакции. Уровень miR-448 был статистически значимо выше у крыс с компрессией

седалищного нерва по сравнению с контрольной группой, что сочеталось также с повышением уровней IL-1 β , IL-6 и TNF- α . Иммунологическое исследование выявило, что сиртуин 1 (SIRT1) был геном-мишенью (таргетным геном) для miR-448, что позволило авторам сделать вывод о том, что SIRT1 можно считать новым биомаркером для нейропатической боли.

В другом исследовании [12] были выявлены микроРНК последовательности для путей регуляции у больных с грыжами дисков и спондилолистезом. Различные мРНК участвовали в разрушении ДНК, иммунитете, G1/s митотическом цикле, хемотаксисе (e.g., CXCL10, CXCL11, IL1RL2 and IL6) и путях деградации матрикса (e.g., MMP16, ADAMTSL1, 5, 8, 12, and 15), также были обнаружены DS-специфичные сигнальные гены, связанные с клеточной адгезией (e.g., CDH1, EFNA1 and EFNA2) и воспалительными цитокинами (e.g., CD19, CXCL5, CCL24, 25 and XCL2). Кроме того, доказано, что снижающая воспаление регуляция miR-194-5p вносит свой вклад в дегенерацию дисков, влияя на гены CUL4A и CUL4B, что может помочь в разработке таргетной генной терапии дегенеративно-дистрофической болезни дисков [13].

Для того чтобы уточнить различия между нормальным старением межпозвонковых дисков, их воспалительной дегенерацией и здоровыми дисками, исследователи [14] использовали протеомный генетический анализ. В дисках, которые подверглись хирургическому удалению из-за грыж, авторы обнаружили протеины, ассоциированные с окислительным стрессом, положительные регуляторы апоптоза, активацию комплемента и защиты от грампозитивных бактерий, указывающие на текущий воспалительный процесс.

В поиске ключевых генов и путей развития дегенеративных изменений дисков [15] проанализировали массив данных GSE23130, используя методы биоинформатики, и идентифицировали 30 подавляющих генов (downregulated) и 79 активируемых генов (upregulated). Дифференциально экспрессируемые гены участвовали в регуляции катаболизма белков, организации межклеточного матрикса, организации коллагеновых фибрилл, экстрацеллюлярной структурной организации. Главными хаб-генами были FN1, COL1A2, SPARC, COL3A1, CTGF, LUM, TIMP1, THBS2, COL5A2 и TGFB1.

Анализ литературы за последние 10 лет [16], посвященной генетическому влиянию на дегенерацию дисков, привел авторов к выводам, что некоторые гены связаны с дегенерацией дисков — ген коллагена I α -1 (COL1A1), коллагена IX (COL9A2 and COL9A3), коллагена XI (COL11A2), интерлейкина 6 (IL-6), агреккан (AGC1), рецептора витамина D (VDR), и матриксная металлопротеиназа 3 (MMP-3), в дополнение к микроРНК (microRNAs). В проведенном метаанализе ассоциации между генетическими вариантами COL11A1

и GDF5 и способностью межпозвонковых дисков к регенерации обнаружили, что T аллель COL11A1 rs1676486 была статистически значимо ассоциирована с развитием дегенеративной болезни дисков и может рассматриваться как фактор риска [17].

На мезенхимальных стволовых клетках [18] показано, что гипоксия и дефицит питания значительно усиливают апоптоз путем активации каспазы 3, а PI3K/Akt сигнальный путь может оказывать протективный эффект и увеличивать выживаемость клеток.

Изучена роль дисрегуляции маленьких богатых лейцином протеогликанов (Small leucine-rich proteoglycans (SLRPs)) в развитии дегенеративной болезни дисков [19]. Проводился протеомный анализ 8 межпозвонковых дисков, полученных от доноров органов со смертью мозга, 8 фетальных межпозвонковых дисков, полученных от плодов при спонтанном или медицинском прерывании беременности, и 8 дисков, полученных при хирургическом вмешательстве по поводу межпозвонковых грыж. Методами биоинформационного анализа было обнаружено, что у пациентов с грыжами межпозвонковых дисков достоверно чаще выявлялись воспалительные и инфекционные изменения. Анализ SLRPs выявил у больных с дегенеративными изменениями дисков повышение уровней Бигликанов в фетальных дисках и снижение уровней Люмикана, Декорина, Проларгина и Хондроадгерина в дегенеративных дисках. Снижение уровней SLRPs в дегенеративных дисках сопровождалось повышением уровня металлопротеиназ, редукцией тканевых ингибиторов металлопротеиназ, уменьшением коллагена и больших протеогликанов.

В работе, изучавшей возможность регенерации клеток фиброзного кольца, пульпозного ядра и концевой пластинки, было показано, что наибольшее число хондрогенно-специфичных генов находится на поверхности клеток фиброзного кольца, что позволяет надеяться на возможность их стимуляции для регенерации межпозвонковых дисков [20].

Еще одним геном, играющим ключевую роль в дегенерации дисков, может быть опухолевый супрессор фосфатазы и гомолог тензина из 10 хромосомы (PTEN). PTEN модулирует экспрессию ECM регуляторных молекул SOX-9 и матриксной протеиназы-3 (MMP-3). Полагают, что PTEN может служить мишенью для разработки генной терапии дегенерации межпозвонковых дисков [21].

Потеря экспрессии теномодулина является фактором риска для развития возраст-зависимой дегенерации дисков [22]. Теномодулин (Tnmd) — специфический сухожильно-связочный маркер, являющийся антиангиогенным фактором и имеющий значительную экспрессию в межпозвонковых дисках. Влияние на Tnmd может быть использовано как терапевтическая стратегия для уменьшения

возраст-зависимой дегенерации межпозвонковых дисков.

В пункционной модели на крысах показали, что костный морфогенетический белок 2 обуславливает деградацию экстрацеллюлярного матрикса и апоптоз клеток пульпозного ядра посредством PI3K/Akt пути [23].

Исследования механизмов возраст-зависимых изменений в межпозвоночных дисках показали на животных, что возраст-зависимая деактивация Wnt сигналинга в остерикс-экспрессирующих клетках может ограничивать регенерацию путем истощения стволовых клеток и снижения экспансии хондроцитоподобных клеток [24].

Анализ существующих потенциальных систем для генной терапии дегенеративных изменений в межпозвонковых дисках указывает на применение лентивирусов, аденоассоциированных вирусов и новых технологий с применением RNAi, а также невирусных векторов, таких как полиплексовые мицеллы и экзосомы [25].

Предложен новый метод генной терапии дегенеративной болезни дисков с помощью редактирования Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR) эпигенома путем модуляции TNFR1/IL1R1 сигналинга в патологических клетках межпозвонковых дисков [26].

БИОМАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ

Оценка биомаркеров дегенерации дисков и хронической боли позволит обнаружить ключевые факторы патогенеза и оценивать эффективность различных методов лечения.

Системный анализ литературы (686 источников), посвященной метаболическим изменениям при хронической боли [27], позволил обнаружить метаболомы, отличающие пациентов, страдающих хронической болью, от здоровых. Метаболемы, которые можно рассматривать как потенциальные биомаркеры хронической боли, представлены аминокислотами (глутамат, серин, фенилаланин) и промежуточными продуктами (сукцинат, цитрат, ацетилкарнитин и N- ацетилорнитин).

Другим потенциальным биомаркером хронической боли могут быть экзосомы и их возможное участие в переносе провоспалительных веществ и вероятность их использования в качестве переносчиков потенциальных лекарственных веществ [28].

Изучались сывороточные биомаркеры повреждения соединительной ткани и ремоделирования основной мембраны, ассоциированные с повреждениями концевой пластины костного мозга, видимыми на МРТ (изменения по Modic) [29]. В исследовании участвовали 38 пациентов с хронической болью в нижней части спины и 16 здоровых добровольцев. Все участники заполняли опросник инвалидизации Освестри, оценку боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), проводилась МРТ позвоночника на аппарате мощностью 3 Тесла в T1 и T2

режимах, в день МРТ производился забор анализа крови на иммуно-абсорбентный анализ биомаркеров резорбции диска и фиброза костного мозга. Авторы обнаружили, что биомаркеры, связанные деградацией коллагена III и IV типов, коррелируют с изменениями Modic, и считают, что фиброз костного мозга можно рассматривать как большой биомаркер для исследования эффективности лечения.

Проведена клиническая валидация мульти-биомаркерного анализа с использованием Foundation Pain Index (FPI) [30], оценивающего такие биомаркеры, как метилмалоновая кислота, ксантуреновая кислота, гомоцистеин, 3-HPMA (3-hydroxypropylmercapturic acid), пироглутамат, этилмалонат, гидроксиметилглутарат, 5-HIAA (5-hydroxyindoleacetic acid), ванилманделат, хинолиновая кислота, кинуренат, на различных когортах пациентов с хронической болью (153 пациента) и 334 добровольцах контрольной группы. У пациентов с хронической болью были боль в нижней части спины, поясничная радикулопатия, хронический болевой синдром (этиология не указана) и цервикалгия (43%, 31%, 22%, 14% соответственно). Биомаркеры позволяли оценить цитокиновое хроническое воспаление (метаболиты кинуренинового пути), оксидативный стресс (пироглутамическая кислота, этилмалонати гидроксиметилглутарат), дефицит микронутриентов (метилмалоновая кислота, ксантуреновая кислота, гомоцистеин) и нейротрансмиттерные нарушения (5-гидроксииноацетатовая кислота и ванилминдальная кислота). По данным проспективного, кросс-секционного обсервационного валидационного исследования, показатели FPI значимо коррелировали с данными опросника SF-36 (эмоциональное благополучие, ограничение из-за эмоциональных проблем, общее здоровье). Статистический анализ позволил точно разграничить биомаркерный профиль когорт с хронической болью и без боли.

МИШЕНИ ДЛЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

Дефицит белка p16 уменьшает дегенерацию межпозвонковых дисков, снижая окислительный стресс в пульпозном ядре, замедляя его старение [31]. Эти исследования могут в будущем быть применимы к людям для разработки таргетной терапии, воздействующей на клетки, продуцирующие белок p16.

Поиск потенциальных мишеней для генной терапии дегенеративной болезни дисков выявил митохондриально-таргетированный антиоксидант MitoQ, который восстанавливает митохондриальный дисбаланс и увеличивает продолжительность жизни клеток, а также уменьшает дегенеративные изменения в дисках на модели компрессии седящего нерва у крыс [32].

Изучена экспрессия Mfn2 в пульпозном ядре межпозвонковых дисков, которая снижается в дисках при дегенеративной болезни [33]. Падение

Mfn2 усиливает митохондриальную дисфункцию и апоптоз в пульпозном ядре. После применения Tert-Butyl hydroperoxide (ТВНП) повышалась экспрессия Mfn2 и значительно уменьшались связанные нарушения. Помимо этого, повышенная экспрессия Mfn2 усиливала ROS (reactive oxygen species)-зависимую митофагию через PINK1 (PTEN-induced putative kinase 1)/Parkin путь. Торможение

аутофагии хлорохином (CQ) разрушало протективный эффект гиперэкспрессии Mfn2 на пульпозные ядра. Кроме того, гиперэкспрессия Mfn2 на дисках с помощью инъекций AV-Mfn2 улучшала дегенеративные изменения в межпозвоночных дисках у крыс.

Другие перспективные мишени таргетинга представлены в таблице 1

Таблица 1.

Перспективные мишени таргетинга при дегенерации межпозвоночного диска

Авторы	Мишень таргетинга (фермент)	Эффект таргетинга
Kang L, Liu S [34]	Parkin и Nrf2	предотвращает апоптоз хондроцитов концевых пластинок дисков, уменьшая окислительный стресс и индуцируя митофагию
Kedong H, Wang D [35]	интерлейкин-4	обладает противовоспалительным эффектом в отношении хондроцитов
Yang K, Li H, Li C [36]	S1PRs	тормозит воспалительный ответ, индуцируемый IL-1 β в клетках пульпозного ядра, в дегенеративных дисках снижает ремоделирование
Gu R, Huang Z, Liu H [37]	морацин	уменьшает индуцированное липополисахаридами воспаление в клетках пульпозного ядра Nrf2/HO-1 и NF- κ B/TGF- β пути
Xiao L, Huang R [38]	наночастицы, содержащие антагонист Конъюгированный Фуллерен (Conjugated Fullerene), ингибирующий Formyl Peptide Receptor-1	способствует значительному уменьшению воспаления и дегенерации межпозвоночных дисков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Будущее терапии боли в спине за таргетной терапией, которая должна купировать воспаление, тормозить дегенерацию дисков вследствие апоптоза и др., стимулировать хондрогенез в дисках. При этом препараты не должны обладать системными побочными эффектами, нефро- и гепатотоксичностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Macfarlane G.J., Barnish M.S., Jones G.T. Persons with chronic widespread pain experience excess mortality: longitudinal results from UK Biobank and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017; 76: 1815–1822. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-214476.
- UK National Institute for Health and Care Excellence. Low back pain and sciatica in over 16 s: assessment and management. November 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng59>. Accessed Nov 7 2017
- Krimer M., van Tulder M. Low Back Pain Group of the Bone and Joint Health Strategies for Europe Project. Strategies for prevention and management of musculoskeletal conditions. *Low back pain (non-specific)*. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007 Feb; 21(4): 77–91.
- Low back disorders. In: Hegmann K.T. editor(s). *Occupational medicine practice guidelines. Evaluation and management of common health problems and functional recovery in workers*. 3rd ed. Elk Grove Village (IL): American College of Occupational and Environmental Medicine (ACOEM). — 2011. — <http://www.guideline.gov>. — p. 333–796.
- Голубев В.Л., Данилов А.Б., Вейн А.М. Психосоциальные факторы, гендер и боль // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2004. — Т. 104 (11). — С. 70–73.
- Nijs J., Malliet A., Ickmans K. Treatment of central sensitization in patients with «unexplained» chronic pain: an update *Expert Opin. Pharmacother*. — 2014. — 15 (12). — P. 1671–1683.
- Stochkendahl M.J., Kjaer P., Hartvigsen J., et al. National clinical guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *Eur Spine J*. 2018; 27: 60–75. DOI: 10.1007/s00586-017-5099-2.
- Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017; 166: 514–530. DOI: 10.7326/M16-2367.
- Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment // *Eur. J. Pain*. — 2006. — Vol. 10. — P. 287–333.
- Наумов А.В., Ткачева О.Н., Ховасова Н.О. Обострения хронической боли в спине у коморбидных больных: терапия на перспективу. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018; 2(5): 35–42.
- Chu Y., Ge W., Wang X. MicroRNA-448 modulates the progression of neuropathic pain by targeting sirtuin 1. *Exp Ther Med*. 2019 Dec; 18(6): 4665–4672. DOI: 10.3892/etm.2019.8165. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31807151; PMCID: PMC6878874.
- Bydon M., Moinuddin F.M., Yolcu Y.U., Wahood W., Alvi M.A., Goyal A., Elminawy M., Galeano-Garces C., Dudakovic A., Nassr A., Larson A.N., van Wijnen A.J. Lumbar intervertebral disc mRNA sequencing identifies the regulatory pathway in patients with disc herniation and spondylolisthesis. *Gene*. 2020 Aug 5; 750: 144634. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144634. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32240779.
- Chen Z., Han Y., Deng C., Chen W., Jin L., Chen H., Wang K., Shen H., Qian L. Inflammation-dependent downregulation of miR-194-5p contributes to human intervertebral disc degeneration by targeting CUL4A and CUL4B. *J Cell Physiol*. 2019 Nov;

- 234(11): 19977–19989. DOI: 10.1002/jcp.28595. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30945295.
14. Rajasekaran S, Tangavel C, K S SVA, Soundararajan D.C.R., Nayagam S.M., Matchado M.S., Raveendran M., Shetty A.P., Kanna R.M., Dharmalingam K. Inflammaging determines health and disease in lumbar discs-evidence from differing proteomic signatures of healthy, aging, and degenerating discs. *Spine J.* 2020 Jan; 20(1): 48–59. DOI: 10.1016/j.spinee.2019.04.023. Epub 2019 May 22. PMID: 31125694.
15. Hu S, Fu Y, Yan B, Shen Z, Lan T. Analysis of key genes and pathways associated with the pathogenesis of intervertebral disc degeneration. *J Orthop Surg Res.* 2020 Sep 1; 15(1): 371. DOI: 10.1186/s13018-020-01902-4. PMID: 32873329; PMCID: PMC7465721.
16. Teles Filho R.V., Abe G.M., Daher M.T. Genetic Influence in Disc Degeneration — Systematic Review of Literature. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo).* 2020 Apr; 55(2): 131138. DOI: 10.1055/s-0039-1692626. Epub 2019 Aug 27. PMID: 32346187; PMCID: PMC7186076.
17. Wu F, Huang X, Zhang Z, Shao Z. A Meta-analysis Assessing the Association Between COL11A1 and GDF5 Genetic Variants and Intervertebral Disc Degeneration Susceptibility. *Spine (Phila Pa 1976).* 2020 Jun 1; 45(11): E616E623. DOI: 10.1097/BRS.0000000000003371. PMID: 31923126.
18. Tian D, Liu J, Chen L, Zhu B, Jing J. The protective effects of PI3K/Akt pathway on human nucleus pulposus mesenchymal stem cells against hypoxia and nutrition deficiency. *J Orthop Surg Res.* 2020 Jan 28; 15(1): 29. DOI: 10.1186/s13018-020-1551-9. PMID: 31992313; PMCID: PMC6988348.
19. Rajasekaran S, Soundararajan D.C.R., Tangavel C, Nayagam S.M., K.S. SV, R S, Matchado M.S., Muthurajan R., Shetty A.P., Kanna R.M., K D. Uncovering molecular targets for regenerative therapy in degenerative disc disease: do small Leucine-Rich proteoglycans hold the key? *Spine J.* 2020 Apr 25; S1529-9430(20)30446-7. DOI: 10.1016/j.spinee.2020.04.041. Epub ahead of print. PMID: 32344061.
20. De Luca P, Castagnetta M, de Girolamo L, Coco S, Malacarne M, Ragni E, Viganò M, Lugano G, Brayda-Bruno M, Coviello D, Colombini A. Intervertebral disc and endplate cell characterisation highlights annulus fibrosus cells as the most promising for tissue-specific disc degeneration therapy. *Eur Cell Mater.* 2020 Mar 3; 39: 156–170. DOI: 10.22203/eCM.v039a10. PMID: 32125689.
21. Xi Y, Ma J, Chen Y. PTEN promotes intervertebral disc degeneration by regulating nucleus pulposus cell behaviors. *Cell Biol Int.* 2020 Feb; 44(2): 583–592. DOI: 10.1002/cbin.11258. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31663655.
22. Lin D, Alberton P, Delgado Caceres M, Prein C, Clausen-Schaumann H, Dong J, Aszodi A, Shukunami C, Iatridis J.C., Docheva D. Loss of tenomodulin expression is a risk factor for age-related intervertebral disc degeneration. *Aging Cell.* 2020 Mar; 19(3): e13091. DOI: 10.1111/acer.13091. Epub 2020 Feb 21. PMID: 32083813; PMCID: PMC7059157.
23. Tan Y, Yao X, Dai Z, Wang Y, Lv G. Bone morphogenetic protein 2 alleviated intervertebral disc degeneration through mediating the degradation of ECM and apoptosis of nucleus pulposus cells via the PI3K/Akt pathway. *Int J Mol Med.* 2019 Jan; 43(1): 583–592. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3972. Epub 2018 Nov 2. PMID: 30387850.
24. Silva M.J., Holguin N. Aging aggravates intervertebral disc degeneration by regulating transcription factors toward chondrogenesis. *FASEB J.* 2020 Feb; 34(2): 1970–1982. DOI: 10.1096/fj.201902109R. Epub 2019 Dec 24. PMID: 31909538; PMCID: PMC7018543.
25. Chen S, Luo M, Kou H, Shang G, Ji Y, Liu H. A Review of Gene Therapy Delivery Systems for Intervertebral Disc Degeneration. *Curr Pharm Biotechnol.* 2020; 21(3): 194–205. DOI: 10.2174/1589201020666191024171618. PMID: 31749423.
26. Farhang N, Ginley-Hidinger M, Berrett K.C., Gertz J, Lawrence B, Bowles R.D. Lentiviral CRISPR Epigenome Editing of Inflammatory Receptors as a Gene Therapy Strategy for Disc Degeneration. *Hum Gene Ther.* 2019 Sep; 30(9): 1161–1175. DOI: 10.1089/hum.2019.005. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31140325; PMCID: PMC6761595.
27. Aroke E.N., Powell-Roach K.L. The Metabolomics of Chronic Pain Conditions: A Systematic Review. *Biol Res Nurs.* 2020 Oct; 22(4): 458–471. DOI: 10.1177/1099800420941105. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32666804.
28. D'Agnelli S, Gerra M.C., Bignami E, Arendt-Nielsen L. Exosomes as a new pain biomarker opportunity. *Mol Pain.* 2020 Jan-Dec; 16: 1744806920957800. DOI: 10.1177/1744806920957800. PMID: 32909507; PMCID: PMC7493250.
29. Dudli S, Ballatori A, Bay-Jensen A.C., McCormick Z.L., O'Neill C.W., Demir-Deviren S, Krug R, Heggli I, Juengel A, Karppinen J, Brunner F, Farshad M, Distler O, Lotz J.C., Fields A.J. Serum Biomarkers for Connective Tissue and Basement Membrane Remodeling are Associated with Vertebral Endplate Bone Marrow Lesions as Seen on MRI (Modic Changes). *Int J Mol Sci.* 2020 May 27; 21(11): 3791. DOI: 10.3390/ijms21113791. PMID: 32471173; PMCID: PMC7312719.
30. Amirdelfan K, Pope J.E., Gunn J, Hill M.M., Cotten B.M., Beresh J.E., Dobecki D, Miller N, Mehta P, Girardi G, Deer T.R. Clinical Validation of a Multi-Biomarker Assay for the Evaluation of Chronic Pain Patients in a Cross-Sectional, Observational Study. *Pain Ther.* 2020 Jun 3. DOI: 10.1007/s40122-020-00175-3. Epub ahead of print. PMID: 32495188.
31. Che H, Li J, Li Y, Ma C, Liu H, Qin J, Dong J, Zhang Z, Xian C.J., Miao D, Wang L, Ren Y. p16 deficiency attenuates intervertebral disc degeneration by adjusting oxidative stress and nucleus pulposus cell cycle. *Elife.* 2020 Mar 3; 9: e52570. DOI: 10.7554/eLife.52570. PMID: 32125276; PMCID: PMC7065909.
32. Kang L, Liu S, Li J, Tian Y, Xue Y, Liu X. Parkin and Nrf2 prevent oxidative stress-induced apoptosis in intervertebral endplate chondrocytes via inducing mitophagy and anti-oxidant defenses. *Life Sci.* 2020 Feb 15; 243: 117244. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.117244. Epub 2019 Dec 28. PMID: 31891721.
33. Chen Y, Lin J, Chen J, Huang C, Zhang Z, Wang J, Wang K, Wang X. Mfn2 is involved in intervertebral disc degeneration through autophagy modulation. *Osteoarthritis Cartilage.* 2020 Mar; 28(3): 363–374. DOI: 10.1016/j.joca.2019.12.009. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31926268.
34. Kang L, Liu S, Li J, Tian Y, Xue Y, Liu X. Parkin and Nrf2 prevent oxidative stress-induced apoptosis in intervertebral endplate chondrocytes via inducing mitophagy and anti-oxidant defenses. *Life Sci.* 2020 Feb 15; 243: 117244. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.117244. Epub 2019 Dec 28. PMID: 31891721.
35. Kedong H, Wang D, Sagaram M, An H.S., Chee A. Anti-inflammatory effects of interleukin-4 on intervertebral disc cells. *Spine J.* 2020 Jan; 20(1): 60–68. DOI: 10.1016/j.spinee.2019.06.025. Epub 2019 Jun 29. PMID: 31265894.
36. Yang K, Li H, Li C. Expression and role of Sphingosine 1-phosphate receptors in intervertebral disc degeneration. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2020; 33(2): 255–262. DOI: 10.3233/BMR-181488. PMID: 31403937.
37. Gu R, Huang Z, Liu H, Qing Q, Zhuang Z, Yang L, Su Z, Huang W. Moracin attenuates LPS-induced inflammation in nucleus pulposus cells via Nrf2/HO-1 and NF-κB/TGF-β pathway. *Biosci Rep.* 2019 Dec 20; 39(12): BSR20191673. DOI: 10.1042/BSR20191673. PMID: 31729530; PMCID: PMC6893166.
38. Xiao L, Huang R, Zhang Y, Li T, Dai J, Nannapuni N, Chastanet T.R., Chen M, Shen F.H., Jin L, Dorn H.C., Li X. A New Formyl Peptide Receptor-1 Antagonist Conjugated Fullerene Nanoparticle for Targeted Treatment of Degenerative Disc Diseases. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2019 Oct 23; 11(42): 38405–38416. DOI: 10.1021/acsami.9b11783. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31556594; PMCID: PMC6935051.