

Ukr Neurosurg J. 2022;28(4):13-18
doi: 10.25305/unj.264422

Однонуклеотидні поліморфізми колагенів міжхребцевого диска та перспективи їх корекції

Педаченко Є.Г.¹, Васильєва І.Г.²

¹ Відділення малоінвазивної і лазерної спінальної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

² Відділ нейробіохімії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 09.09.2022
Прийнята до публікації 17.11.2022

Адреса для листування:

Васильєва Ірина Георгіївна, Відділ нейробіохімії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, 04050, Україна, e-mail: vigvasileva@gmail.com

Основні функції міжхребцевого диска (МХД) забезпечуються за рахунок надійної інтеграції трьох структур: міцного фіброзного кільця, гідратованого пульпозного ядра і двох замикальних хрящових кінцевих пластин. В інтеграції цих анатомічних структур беруть участь усі молекулярні компоненти, але найважливіші біомеханічні властивості – стійкість до розриву, розтягування, зсуву та опір статичним осьовим навантаженням значною мірою визначаються колагенами.

Унікальні властивості колагенів визначаються послідовністю амінокислот трьох α -ланцюгів, що після спіралізації та конденсування утворюють молекулу колагену – тропоколаген. Послідовність амінокислот містить усю необхідну інформацію для спіралізації, модифікації, секреції тропоколагену, його процесингу, конденсування у фібрили та волокна за принципом самозбирання. Зміни в первинній послідовності амінокислот залежно від самої заміни та її локалізації призводять до порушення етапів утворення тропоколагену, його позаклітинного процесингу і конденсування.

Нині більша частина досліджень присвячена вивченню поліморфізмів у генах колагенів МХД I, II, IX та XI типу. Алгоритми використання інформації про генетичні поліморфізми генів колагенів лише формуються. Дані про генетичні варіації часто суперечливі. Важливий аспект – однорідність групи дослідження за віком, етнічною приналежністю і статтю, а також за типом дегенеративних змін. Недостатньо даних щодо впливу поліморфізмів на властивості молекули колагену, що значно ускладнює створення стандартів терапевтичної корекції.

Огляд літератури присвячений розгляду нових даних про поліморфізми генів колагенів, вплив цих поліморфізмів на інтегративні зв'язки в структурах МХД, а також про перспективи корекції генетичних аномалій.

Ключові слова: міжхребцевий диск; колаген тип I; колаген тип II; колаген тип IX; колаген тип XI

Старіння тканини міжхребцевого диска (МХД) починається раніше, ніж старіння інших тканин. Основним виявом його є нездатність МХД витримувати осьові та торсійні навантаження, виконувати амортизаційну функцію у здійсненні рухів. Основні функції МХД забезпечуються за рахунок інтеграції трьох структур: фіброзного кільця (ФК), драглистого ядра (ДЯ) та замикальних хрящових кінцевих пластин (КП). Кожна з цих структур виконує різні функції та відповідно до цих функцій має різний склад і будову екстраклітинного матриксу (ЕМ). Найважливіші біомеханічні властивості – стійкість до розриву, розтягування, зсуву та опір статичним осьовим навантаженням значною мірою визначаються колагенами [1, 2].

У ФК колаген тип I (COL1) забезпечує міцність на розрив, у ДЯ колаген тип II (COL2) – амортизаційні властивості, в КП поєднання COL1 і COL2 формує міцну структуру, що забезпечує дифузію пластичних речовин. Важливу роль у формуванні цілісної структури МХД, адаптованої для адекватного сприйняття і трансформації в рух різних навантажень,

відіграють колаген тип IX (COL9) та колаген тип XI (COL11), що регулюють товщину волокон, колаген тип VI (COL6) і колаген тип IV (COL4), які забезпечують просторову комунікацію між компонентами диска МХД, а також визначають мікромеханічні властивості навколоклітинного простору [3, 4].

Молекули колагенів формуються внаслідок взаємодії трьох α -ланцюгів з утворенням правозакрученої спіралі. Після етапів модифікації за участю специфічних ферментів формується мономер колагену – тропоколаген, який секретується у позаклітинний простір. Молекули тропоколагену взаємодіють одна з одною, утворюючи фібрили, які збираються в колагенові волокна та в комплекси з іншими елементами ЕМ. Послідовність амінокислот α -ланцюгів колагену містить всю необхідну інформацію для забезпечення процесів формування колагенового волокна за принципом самозбирання. Зміни в первинній послідовності амінокислот призводять до порушення етапів утворення тропоколагену, його позаклітинного процесингу та конденсування [5]. Конфігурація колагенового волокна однаковою мірою



залежить від структурних колагенів COL1 і COL2 та регуляторних колагенів COL9 і COL11, що визначають латеральне збільшення волокна, його інтегративні та функціональні властивості.

Вважають, що дегенеративні зміни – це повільний процес накопичення мікрозмін при фізіологічних навантаженнях. Генетичні чинники є тригером прискорення дегенеративних змін МХД. Це можуть бути точкові мутації (місценс, нонсенс, делеції, вставки, вставки-делеції, мутації, що призводять до зсуву рамки зчитування) і мутації зі складними перебудовами. Мутації в молекулі колагену мають різне значення для модифікації тканинного фенотипу та властивостей тканини. Деякі неправильно зібрані молекули колагену накопичуються у клітині, що спричиняє її апоптоз. Інші мутації не перешкоджають формуванню потрійної спіралі та секреції тропоколагену, але суттєво змінюють фізичні та хімічні властивості волокон колагенів EM [6–9]. Особливу увагу приділяють генетичним модифікаціям колагенів, що інтегрують МХД в єдину структуру.

Залежно від локалізації заміни в α -ланцюзі клінічні вияви класифікують як легкі, середньої тяжкості, тяжкі. Виділяють також «мовчазні» та летальні, не сумісні з розвитком ембріона, тому їх клінічні вияви не відомі. Мутації, що зачіпають позиції ближче до С-кінця молекули α -ланцюга, впливають на ініціацію утворення трьохланцюгової молекули. Таким мутаціям відповідають виразніші клінічні фенотипи [7]. Мутації, що зачіпають позиції ближче до N-кінця молекули, відповідають м'якішим клінічним виявам. Зміни в інших локалізаціях ланцюгів можуть безпосередньо впливати на здатність молекули утворювати адекватні надмолекулярні структури, взаємодіяти з компонентами EM і біоактивними молекулами, що також призводить до патології [10, 11].

Огляд літератури присвячений розгляду нових даних про поліморфізми генів колагенів МХД COL1, COL2, COL9 та COL11, вплив цих поліморфізмів на інтегративні зв'язки в структурах МХД, а також про перспективи корекції генетичних аномалій.

Колаген тип I

COL1 – фібрилярний гетеротример, складається з двох COL1A1 ланцюгів та одного COL1A2 ланцюга. Гени протеїнів COL1A1 та COL1A2 локалізовані в позиціях 17q21.31–q22 та 7q22.1. Первинна послідовність амінокислот α -ланцюгів COL1 має важливе значення для забезпечення міцності ФК МХД. Доведено, що поліморфізм COL1A1rs1800012 у Sp1-зв'язувальному сайті першого інтрону (G>T заміщення в позиції +1245) призводить до підвищення рівня експресії мРНК і, відповідно, протеїну COL1A1. Підвищення вмісту ланцюгів COL1A1 порушує баланс співвідношення COL1A1 та COL1A2 2:1, в результаті формуються гомотримери з трьох ланцюгів COL1A1 [12, 13]. Гомотримери мають жорсткішу структуру, що визначається первинною послідовністю амінокислот α -спіралей COL1A1. Морфологічно це виявляється їх списоподібною формою. Гомотримери та гетеротримери можуть збиратися в гетерофібрили, що впливає на біомеханічні властивості тканини [14, 15].

Встановлено підвищену стійкість гомотримера COL1A1 до дії протеаз [16]. Припускають, що гетероволоконна, яка утворюється в результаті конденсації гомофібрил і гетерофібрил, менш міцні

та менш стабільні, що є причиною прискореної дегенерації МХД (ДМХД) [12, 17].

Припущення щодо значення поліморфізму гена COL1A1rs1800012 при ДМХД підтверджено у популяційних дослідженнях. Генетичний аналіз, проведений з метою виявлення кореляції між ДМХД та наявністю генотипів COL1A1 TT і GT серед військових Греції з діагностованою ранньою дегенерацією люмбального диска, показав, що 33,3% цього контингенту – носії TT-генотипу, і, навпаки, у групі контролю генотип TT COL1A1 Sp1 не виявлено [18].

Голландські дослідники показали, що у групі з 966 пацієнтів віком понад 65 років носії генотипу TT мали в 3,6 рази вищу частоту ДМХД порівняно з носіями генотипів GT чи GG [19].

Показано також, що пацієнти з генотипом TT мають вищу стадію дегенерації за Пфірманом, ніж пацієнти з генотипом COL1A1 GT. Вищу стадію ДМХД порівняно з контрольною групою пацієнтів виявлено також серед носіїв генотипу GT. Ці дослідження показують, що поліморфізм гена COL1A1 у Sp1 сайті асоційований не лише з підвищеним ризиком ДМХД, а і з тяжчою формою дегенерації [8].

У дослідженнях за участю близнюків у Фінляндії специфічний фенотип ДМХД (інтенсивний сигнал магнітно-резонансної томографії (МРТ)) корелював з генотипом GT COL1A1rs2075555. Дослідження також показали, що 66,7% осіб з ДМХД мали генотип GT, тоді як у контрольній групі – 41,7% [20].

Колаген тип II

Протеїн COL2 – фібрилярний гомотример є структурною основою ДЯ. Ген COL2A1 локалізований у регіоні 12q13.11–q13.2. У тканині ДЯ на частку COL2 припадає понад 85%. Цей колаген характеризується широким спектром міжмолекулярних взаємодій, що забезпечують сітчасту структуру ДЯ та її гідратування. У ДЯ COL2 ковалентно зв'язаний з COL9. Дослідження міжпротеїнових взаємодій показало, що COL2 є ключовим у процесі дегенерації ДЯ МХД. Мутації гена COL2A1 спричиняють спектр фенотипових виявів, зокрема хрящової та кісткової тканини. В експериментах з використанням COL2A1-0 трансгенних мишей ДЯ відсутнє [21].

Зв'язок ДМХД з поліморфізмом гена COL2A1 продемонстровано у декількох популяційних дослідженнях. Так, дослідження випадок/контроль асоціації однонуклеотидного поліморфізму COL2A1 rs1793937C>G/інтрон, rs1793953G>A,C,T/інтрон, rs2276454 (2295 C>T, р.Gly76) серед осіб китайської популяції ханьців показало, що частота алелей COL2A1rs1793953 і rs2276454 у групі випадок після інцидентів травмування спини суттєво відрізняється за ступенем дегенерації МХД за Пфірманом (III, IV та V стадія) від контрольної групи (I та II стадія). Поліморфізм COL2A1rs2276454 є також незалежним чинником ризику ДМХД [22]. Дослідження наявності поліморфізму COL2A1rs2276454 серед пацієнтів з ДМХД госпіталю в Китаї виявило кореляцію між його частотою та кількістю випадків дегенеративних змін. Поліморфізм COL2A1rs2276454 корелює зі ступенем дегенерації диска за Шейдерманом, кількістю сегментів, що дегенерували, типом грижі та кількістю сегментів з грижею, тоді як наявність поліморфізму rs2070739 – зі ступенем дегенерації за Шейдерманом у чоловіків [23].

Поліморфізм гена *COL2A1* досліджено серед корейських пацієнтів з дегенеративним люмбальним сколіозом, що прогресував після 50–60 років. Генотипування виявило кореляцію присутності алелі *COL2A1rs2276454* з підвищеним ризиком дегенеративного люмбального сколіозу.

Колаген тип IX

COL9 – нефібрилярний гетеротример, його ланцюги *COL9A1*, *COL9A2*, *COL9A3* кодуються генами *COL9A1* (хромосома 6q), *COL9A2* (хромосома 1p), *COL9A3* (хромосома 20q) відповідно. *COL9* складається з трьох колагенових спіралізованих, фібрилярних доменів та чотирьох неколагенових (глобулярних). Глобулярний домен *COL9* на N-кінці занурений у міжфібрилярний простір колагенових волокон *COL2*, а фібрилярні домени взаємодіють з іншими компонентами ЕМ і протеїнами клітинної мембрани. Таким чином, *COL9* модулює властивості поверхні фібрил, регулює їхній лінійний та латеральний ріст. *COL9* і *COL2* утворюють сітчасту структуру, що забезпечує збереження кулястої форми [24]. Мутації чи поліморфізми призводять до дисфункції *COL9*, що може бути причиною прискореної ДМХД. У трансгенних мишей з мутацією в гені *COL9A1* реєструють множинні дегенеративні зміни МХД [25].

Із клінічних варіантів розглядають кореляцію між прискореною ДМХД та поліморфізмами генів *COL9A2* і *COL9A3*. Клінічно значущий поліморфізм гена *COL9A2* (*rs137853213*, алель Trp2) призводить до заміщення нейтральної амінокислоти глутаміну на ароматичну гідроксифіліну триптофану у 326-й позиції. Експерименти довели вплив заміни на механічні властивості тканини: тиск набухання тканини диска з наявністю алелі Trp2 значно нижчий, ніж такий у тканини без поліморфізму [26].

Експериментальні дані підтверджено клінічними дослідженнями. У осіб фінської популяції з ДМХД алель Trp2 траплялася втричі частіше, ніж у групі контролю. В іншому дослідженні показано, що частота поліморфізму Trp2 вища у пацієнтів з радіальними розривами люмбальних МХД [27]. Результати досліджень у групі пацієнтів японської популяції молодше 40 років свідчать, що наявність алелі Trp2 супроводжується виразнішими ушкодженнями тканини МХД, ніж у пацієнтів контрольної групи [28]. Однак, в іншому дослідженні встановлено, що алель Trp2 серед осіб японської популяції є звичайною і не пов'язана з ДМХД [29]. Метааналіз у підгрупах також показав, що алель Trp2 звичайна для азійської популяції. Хоча Z. Zhang та співавт. при дослідженні великої групи китайських пацієнтів виявили збільшення ризику ДМХД у 2,4 рази серед осіб з Trp2 віком 30–39 років. Відмінність у результатах свідчить про важливість формування однорідних груп за віком, етнічною приналежністю і статтю [30]. Метааналіз показав асоціацію дегенеративних процесів у МХД із поліморфізмом *COL9A2rs137853213* (алель Trp2) для кавказької популяції [31]. А метааналіз зв'язку поліморфізмів *COL9A2rs12077871*, *rs12722877* та *rs7533552* з ДМХД не виявив такої асоціації.

Результатом варіації послідовності *COL9A3rs61734651* (алель Trp3) є заміщення аргініну – позитивно зарядженої амінокислоти на триптофан у позиції 103, що знижує розчинність *COL9*, модифікує міжклітинні взаємодії ЕМ, впливає на механічні властивості, порушує конформацію потрійної спіралі

колагену, впливає на формування гетероволокон *COL2* і *COL9* та взаємодію з лізілоксидазою, що каталізує утворення гідроксиліну, який після глікозилування бере участь у формуванні міжланцюгових зв'язків [32]. Результати клінічних досліджень свідчать про кореляцію алелі Trp3 зі стенозом хребта і спондилолистезом – типами ДМХД [33]. У деяких дослідженнях кореляція між поліморфізмом та дегенеративними змінами МХД встановлено лише у чоловіків. В інших дослідженнях виявлено асоціацію алелі Trp3 і ДМХД залежно від етнічної приналежності [34]. Метааналіз також показав дивергентну частоту наявності алелі Trp3 у кавказькій та азійській популяціях. На відміну від алелі Trp2 алель Trp3 частіше трапляється в азійській популяції і асоційована з ДМХД [35].

Колаген тип XI

COL11 – фібрилярний гетеротример, що складається з трьох ланцюгів *COL11A1*, *COL11A2* та *COL11A3*. Два α-ланцюги кодуються генами *COL11A1* та *COL11A2* (локуси 1p21, 6p21.3 відповідно). *COL11A3* є гіперглікозилюваним *COL2A1* і, відповідно, експресується за участю гена *COL2A1* (12q13.11–q13.2). *COL11* – регулятор латерального збільшення фібрил *COL2*. Він утворює комплекси з *COL2* та *COL9* і таким чином регулює діаметр фібрил [36]. *COL11* також зв'язується з протеогліканами клітинної поверхні, що забезпечує когезію та інтегративність тканини [2, 37].

Показано, що аберації гена *COL11A1* мають кореляцію з дегенеративними змінами МХД. Поліморфізм *COL11A1rs1676486*, 4603 T>C призводить до заміни незарядженої амінокислоти серин у позиції 1535 на неполярну аліфатичну амінокислоту пролін. Пролін – амінокислота, що бере участь у стабілізації α-спіралі та міжланцюгових зв'язків. Заміна впливає на спіралізацію і, відповідно, на конформацію тропоколагену та фібрил, а трансскрипти мають знижену стабільність. Асоціація між поліморфізмом *COL11A1rs1676486* та грижами МХД люмбального відділу виявлена у пацієнтів японської популяції. Частота поліморфізму в групі випадок у 1,5 рази вище, ніж у контрольній групі [38]. Асоціація генетичних варіантів *COL11A1* з ризиком гриж люмбального МХД досліджена за участю 647 китайських пацієнтів та 532 здорових донорів. У пацієнтів алель ризику *COL11A1rs1676486* виявляли частіше, ніж у контрольній групі. Пацієнти також мали значно вищий рівень ДМХД [39]. Показано асоціацію 4603 C/T з ДМХД шийного відділу в японських борців. У групі з ДМХД шийного відділу переважали варіанти СТ+ТТ [40]. Метааналіз підтвердив зв'язок поліморфізма *rs1676486* гена *COL11A1* з ризиком дегенеративних змін у МХД при гомозиготній, домінантній та рецесивній моделях спадковості [41]. Показано, що алель *COL11A1rs1337185* також є чинником ризику люмбальних дегенеративних змін, таких як грижі, стеноз, спондилолистез [42].

У дослідженні за участю 588 фінських чоловіків виявлено, що варіації в інtronі 9 гена *COL11A2* асоційовані з діагностованими за допомогою МРТ опуклостями диска і зміною МРТ-сигналу [43]. Вважають, що поліморфізм може мати значення для формування нестабільних трансскриптів, що пов'язано з абераціями в кількісному співвідношенні протеїнів, і, відповідно, будові ЕМ [20].

Виявлено сильну кореляцію дегенеративних змін люмбальних дисків з поліморфізмом *COL11A2*rs2071025. Чоловіки та жінки носії алелі *COL11A2*rs2071025 (китайська популяція) мають підвищений ризик дегенерації. Поліморфізм гена *COL11A2*rs986522 також пов'язаний зі значним підвищенням ризику дегенерації люмбального диска у жінок [44].

Сучасні напрями терапії дегенеративних процесів у МХД при генетичних аномаліях колагенів

Метою терапії майбутнього є повне відновлення біомеханічних властивостей хребта. Нині розробляють різні напрями відновлення тканини МХД. У центрі уваги ін'єкційної біомолекулярної терапії – суперродина трансформувального фактора росту та кісткового морфогенного протеїна. Розглядають також використання посттрансляційних регуляторів експресії протеїнів: збагаченої тромбоцитами плазми, некодуючих РНК, мікроРНК, довголанцюгових некодуючих РНК, кільцевих РНК. Дослідження проводять переважно *in vitro*. Клінічні випробування ефективності інтрадискового 2-разового введення людського рекомбінантного фактора росту/диференціювання rhGDF-5 показали хорошу переносимість і безпечність [45]. Тривають мультицентрові клінічні випробування ефективності синтетичного фактора кβ AMG0103 (AMG0103 in Subjects with Chronic Discogenic Lumbar Back Pain ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03263611) за участю пацієнтів з дискогенними болями в люмбальному відділі.

Вивчається терапія з використанням екзосом, отриманих зі стовбурових клітин. Екзосоми походять з клітинних мультивезикулярних ендосом. Екзосоми секретуються різними типами клітин та містять біоактивні молекули, що можуть транспортуватися від клітини до клітини і, таким чином, доставляти понад 4 тис. видів біоактивних молекул (протеїнів, мРНК, мікроРНК). Завдяки широкому спектру біоактивних молекул екзосоми мають потужний регенераторний потенціал. Інтерес до цих утворень зумовлений також тим, що вони зберігають властивості в екстремальних умовах, а також демонструють стійкість до оксидативного стресу [46].

При генетичних аномаліях, що лежать в основі дегенеративних змін МХД, використання біоактивних препаратів може бути неефективним. Ін'єкції факторів безпосередньо в диск, покращують стан диска в експериментальних моделях, проте їх ефективність можлива лише за наявності інтактного, без генетичних аномалій клітинного складу. Клітини диску з генетичними аномаліями, при стимуляції факторами будуть синтезувати генетично змінені компоненти, не здатні забезпечити повноцінне функціонування МХД.

Істотні обмеження існують і для використання стратегії генної терапії, коли цільовий ген має трансфікуватися в клітини МХД, експресуватись і відновити структуру тканини диска. При нинішньому розвитку методу трансфекція цільових генів в клітини МХД недостатньо ефективна, а трансфектовані генні конструкції на основі аденовірусу, аденоасоційованого вірусу, бакуловірусу та лентівірусу можуть пошкодити геном, або спричинити онкотрансформацію.

Багатообіцяючий метод редагування геному CRISPR/Cas9 передбачає введення потрібного гена в

певний локус геному і запуск експресії корисного гена. Але використання цього методу може призводити до помилок. РНК-гіди слід точно «націлити» на потрібні ділянки геному, а потім, з використанням нуклеази Cas9, провести делецію або вставку необхідних ділянок геному. Цей метод має технічні складнощі, які необхідно подолати. Наприклад, РНК-гід може комплексуватися не з цільовими ділянками. Є проблема з кількістю цільових клітин та їхньою якістю. Вважають, що цей метод є перспективним, але технологія ще недосконала і, напевно, можна очікувати, що найближчим часом з'явиться можливість за допомогою CRISPR/Cas9 виправляти генетичний код при ДМХД.

Для пацієнтів із ДМХД, пов'язаною з генетичними порушеннями, оптимальною стратегією є клітинна терапія. Теоретично відновлення біомеханічних властивостей тканини МХД за наявності генетичних аномалій можна досягти, якщо заселити тканину МХД клітинами, які синтезують «правильні» компоненти ЕМ. При цьому ефективнішими будуть алогенні гістосумісні клітини з «правильним» генотипом.

Найбільша кількість досліджень присвячена мезенхімальним стовбуровим клітинам (МСК), гемопоетичним стовбуровим клітинам, стовбуровим клітинам жирової тканини, дискогенним клітинам, фібробластам. МСК – стовбурові клітини дорослого організму наявні у багатьох тканинах: кістковому мозку, жировій тканині, печінці, кишечнику, м'язовій тканині, шкірі, пуповині. МСК можуть диференціюватися в різні типи клітин, зокрема у хондроцити та фібробласти. Корисною особливістю МСК є їхня здатність мігрувати до місць пошкодження та низька імуногенність, завдяки цьому при алогенній трансплантації не потрібно використовувати імуносупресивні агенти. МСК секретують цитокіни, антизапальні молекули, що позитивно впливає на мікрооточення при трансплантації [47].

Незважаючи на велику кількість клінічних випробувань стандартизованого методу терапії ДМХД на основі клітинної терапії досі не створено.

Останнім часом проведено декілька клінічних випробувань інтрадискового введення аутологічних МСК, які довели переносимість та безпечність процедури. Аутологічні МСК, отримані аспірацією з кісткового мозку або клубової кістки, при ін'єктуванні в інтрадисковий простір, сприяли значному поліпшенню стану пацієнтів та зменшенню більового синдрому [48, 49]. Ці дослідження також показали важливість кількісного аспекту: пацієнти, які отримували >2000 колонієутворювальних одиниць на мілілітр аспірату кістковомозкового демонстрували кращі результати щодо зниження болю. Хороші результати елімінації болю продемонстровано також при трансплантації аутологічних клітин, отриманих після дискетомії [50].

Окрім МСК, для терапії ДМХД вивчається потенціал інших стовбурових клітин. Гемопоетичні стовбурові клітини мають хороший потенціал проліферації та диференціювання, але для них неприйнятне гіпоксичне середовище ДМХД [51]. Адипозні стовбурові клітини при використанні в експериментальних моделях продемонстрували здатність збільшувати експресію протеогліканів, агрекану та в цілому стимулювати матриксний анаболізм та мінімальну осифікацію, але їхні клінічні випробування до цього часу не проводили [52]. Отримано позитивні результати при використанні

стовбурових клітин жирової тканини разом зі збагаченою тромбоцитами плазмою [53].

Найперспективніші для вирішення проблем генетичних аномалій МХД - алогенні МСК. У 2017 р. закінчено клінічні випробування за участю 24 пацієнтів, які показали безпечність, переносимість та ефективність інтрадискового введення алогенних МСК кісткового мозку [54]. Тривають клінічні випробування інтрадискового введення алогенних мезенхімальних клітин-попередників за участю пацієнтів з больовими синдромами у лямбальному відділі. Перспективним також є введення кондиційного середовища, яке отримують при культивуванні МСК [55].

Отже, повне відновлення біомеханічних властивостей МХД у разі генетичних відхилень – завдання майбутнього. Нині наука накопичує дані про значення генетичних поліморфізмів у порушенні функціонування МХД. На сучасному етапі інформація про генетичні особливості структури ЕМ використовують для рекомендацій щодо організації способу життя, здатного запобігти, пом'якшити або віддалити дегенеративні процеси.

Розкриття інформації

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Етичні норми

Ця стаття являє собою огляд літератури, тому схвалення етичного комітету не було потрібно.

Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

Список літератури

- Kirnaz S, Capadona C, Lintz M, Kim B, Yerden R, Goldberg JL, Medary B, Sommer F, McGrath LB Jr, Bonassar LJ, Härtl R. Pathomechanism and Biomechanics of Degenerative Disc Disease: Features of Healthy and Degenerated Discs. *Int J Spine Surg.* 2021 Apr;15(s1):10-25. doi: 10.14444/8052
- Fontes RBV, Baptista JS, Rabbani SR, Traynelis VC, Liberti EA. Normal aging in human lumbar discs: An ultrastructural comparison. *PLoS One.* 2019 Jun 20;14(6):e0218121. doi: 10.1371/journal.pone.0218121
- Fearing BV, Hernandez PA, Setton LA, Chahine NO. Mechanotransduction and cell biomechanics of the intervertebral disc. *JOR Spine.* 2018 Sep;1(3):e1026. doi: 10.1002/jsp2.1026
- Tam V, Chen P, Yee A, Solis N, Klein T, Kudelko M, Sharma R, Chan WC, Overall CM, Haglund L, Sham PC, Cheah KSE, Chan D. DIPPER, a spatiotemporal proteomics atlas of human intervertebral discs for exploring ageing and degeneration dynamics. *Elife.* 2020 Dec 31;9:e64940. doi: 10.7554/eLife.64940
- Lamandé SR, Bateman JF. Genetic Disorders of the Extracellular Matrix. *Anat Rec (Hoboken).* 2020 Jun;303(6):1527-1542. doi: 10.1002/ar.24086
- Kadler KE. Fell Muir Lecture: Collagen fibril formation in vitro and in vivo. *Int J Exp Pathol.* 2017 Feb;98(1):4-16. doi: 10.1111/iep.12224
- Barnes AM, Ashok A, Makareeva EN, Brusel M, Cabral WA, Weis M, Moali C, Bettler E, Eyre DR, Cassella JP, Leikin S, Hulmes DJS, Kessler E, Marini JC. COL1A1 C-propeptide mutations cause ER mislocalization of procollagen and impair C-terminal procollagen processing. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019 Sep 1;1865(9):2210-2223. doi: 10.1016/j.bbdis.2019.04.018
- Oichi T, Taniguchi Y, Oshima Y, Tanaka S, Saito T. Pathomechanism of intervertebral disc degeneration. *JOR Spine.* 2020 Feb 13;3(1):e1076. doi: 10.1002/jsp2.1076
- Chakkalakal SA, Heilig J, Baumann U, Paulsson M, Zaucke F. Impact of Arginine to Cysteine Mutations in Collagen II on Protein Secretion and Cell Survival. *Int J Mol Sci.* 2018 Feb 11;19(2):541. doi: 10.3390/ijms19020541
- Wu M, Cronin K, Crane JS. Biochemistry, Collagen Synthesis. 2021 Sep 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
- San Antonio JD, Jacenko O, Fertala A, Orgel JPRO. Collagen Structure-Function Mapping Informs Applications for Regenerative Medicine. *Bioengineering (Basel).* 2020 Dec 29;8(1):3. doi: 10.3390/bioengineering8010003
- Sharma U, Carrique L, Vadon-Le Goff S, Mariano N, Georges RN, Delolme F, Koivunen P, Myllyharju J, Moali C, Aghajari N, Hulmes DJ. Structural basis of homo- and heterotrimerization of collagen I. *Nat Commun.* 2017 Mar 10;8:14671. doi: 10.1038/ncomms14671
- DiChiara AS, Li RC, Suen PH, Hosseini AS, Taylor RJ, Weickhardt AF, Malhotra D, McCaslin DR, Shoulders MD. A cysteine-based molecular code informs collagen C-propeptide assembly. *Nat Commun.* 2018 Oct 11;9(1):4206. doi: 10.1038/s41467-018-06185-2
- Zheng H, Lu C, Lan J, Fan S, Nanda V, Xu F. How electrostatic networks modulate specificity and stability of collagen. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Jun 12;115(24):6207-6212. doi: 10.1073/pnas.1802171115. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Jun 26;115(26):E6098
- Han S, McBride DJ, Losert W, Leikin S. Segregation of type I collagen homo- and heterotrimers in fibrils. *J Mol Biol.* 2008 Oct 31;383(1):122-32. doi: 10.1016/j.jmb.2008.08.008
- Tian C, Huang Y, Clauser KR, Rickelt S, Lau AN, Carr SA, Vander Heiden MG, Hynes RO. Suppression of pancreatic ductal adenocarcinoma growth and metastasis by fibrillar collagens produced selectively by tumor cells. *Nat Commun.* 2021 Apr 20;12(1):2328. doi: 10.1038/s41467-021-22490-9
- Zhong B, Huang D, Ma K, Deng X, Shi D, Wu F, Shao Z. Association of COL1A1 rs1800012 polymorphism with musculoskeletal degenerative diseases: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017 Sep 8;8(43):75488-75499. doi: 10.18632/oncotarget.20797
- Tilkeridis C, Bei T, Garantziotis S, Stratakis CA. Association of a COL1A1 polymorphism with lumbar disc disease in young military recruits. *J Med Genet.* 2005 Jul;42(7):e44. doi: 10.1136/jmg.2005.033225
- Pluijm SM, van Essen HW, Bravenboer N, Uitterlinden AG, Smit JH, Pols HA, Lips P. Collagen type I alpha1 Sp1 polymorphism, osteoporosis, and intervertebral disc degeneration in older men and women. *Ann Rheum Dis.* 2004 Jan;63(1):71-7. doi: 10.1136/ard.2002.002287
- Videman T, Saarela J, Kaprio J, Näkki A, Levälähti E, Gill K, Peltonen L, Battié MC. Associations of 25 structural, degradative, and inflammatory candidate genes with lumbar disc desiccation, bulging, and height narrowing. *Arthritis Rheum.* 2009 Feb;60(2):470-81. doi: 10.1002/art.24268
- Torre OM, Mroz V, Bartelstein MK, Huang AH, Iatridis JC. Annulus fibrosus cell phenotypes in homeostasis and injury: implications for regenerative strategies. *Ann N Y Acad Sci.* 2019 Apr;1442(1):61-78. doi: 10.1111/nyas.13964
- Deng Y, Tan XT, Wu Q, Wang X. Correlations Between COL2A and Aggrecan Genetic Polymorphisms and the Risk and Clinicopathological Features of Intervertebral Disc Degeneration in a Chinese Han Population: A Case-Control Study. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2017 Feb;21(2):108-115. doi: 10.1089/gtmb.2016.0256
- Li YZ, Li J, Zhang J, Lin Q. Association of COL2A and Aggrecan polymorphisms with the susceptibility of intervertebral disc degeneration. *Int J Clin Exp Med.* 2016 Jan 1;9(2):3885-92. Available at: <https://e-century.us/files/ijcem/9/2/ijcem0015675.pdf>
- Teles Filho RV, Abe GM, Daher MT. Genetic Influence in Disc Degeneration - Systematic Review of Literature. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo).* 2020 Apr;55(2):131-138. doi: 10.1055/s-0039-1692626
- Mayer JE, Iatridis JC, Chan D, Qureshi SA, Gottesman O, Hecht AC. Genetic polymorphisms associated with intervertebral disc degeneration. *Spine J.* 2013 Mar;13(3):299-317. doi: 10.1016/j.spinee.2013.01.041
- Aladin DM, Cheung KM, Chan D, Yee AF, Jim JJ, Luk KD, Lu WW. Expression of the Trp2 allele of COL9A2 is associated with alterations in the mechanical properties of human intervertebral discs. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007 Dec

- 1;32(25):2820-6. doi: 10.1097/BRS.0b013e31815b75c5
27. Kawaguchi Y. Genetic background of degenerative disc disease in the lumbar spine. *Spine Surg Relat Res.* 2018 Feb 28;2(2):98-112. doi: 10.22603/ssrr.2017-0007
 28. Higashino K, Matsui Y, Yagi S, Takata Y, Goto T, Sakai T, Katoh S, Yasui N. The alpha2 type IX collagen tryptophan polymorphism is associated with the severity of disc degeneration in younger patients with herniated nucleus pulposus of the lumbar spine. *Int Orthop.* 2007 Feb;31(1):107-11. doi: 10.1007/s00264-006-0117-8
 29. Seki S, Kawaguchi Y, Mori M, Mio F, Chiba K, Mikami Y, Tsunoda T, Kubo T, Toyama Y, Kimura T, Ikegawa S. Association study of COL9A2 with lumbar disc disease in the Japanese population. *J Hum Genet.* 2006;51(12):1063-1067. doi: 10.1007/s10038-006-0062-9
 30. Zhang Z, Zhang J, Ding L, Teng X. Meta-analysis of the association between COL9A2 genetic polymorphisms and lumbar disc disease susceptibility. *Spine (Phila Pa 1976).* 2014 Sep 15;39(20):1699-706. doi: 10.1097/BRS.0000000000000497
 31. Fiani B, Covarrubias C, Jarrah R. Genetic Predictors of Early-Onset Spinal Intervertebral Disc Degeneration: Part One of Two. *Cureus.* 2021 May 22;13(5):e15182. doi: 10.7759/cureus.15182
 32. Bagheri MH, Honarpisheh AP, Yavarian M, Alavi Z, Siegelman J, Valtchinov VI. MRI Phenotyping of COL9A2/Trp2 and COL9A3/Trp3 Alleles in Lumbar Disc Disease: A Case-control Study in South-Western Iranian Population Reveals a Significant Trp3-Disease Association in Males. *Spine (Phila Pa 1976).* 2016 Nov 1;41(21):1661-1667. doi: 10.1097/BRS.0000000000001617
 33. Toktaş ZO, Ekşi MŞ, Yılmaz B, Demir MK, Özgen S, Kılıç T, Konya D. Association of collagen I, IX and vitamin D receptor gene polymorphisms with radiological severity of intervertebral disc degeneration in Southern European Ancestor. *Eur Spine J.* 2015 Nov;24(11):2432-41. doi: 10.1007/s00586-015-4206-5
 34. Rathod TN, Chandanwale AS, Gujrathi S, Patil V, Chavan SA, Shah MN. Association between single nucleotide polymorphism in collagen IX and intervertebral disc disease in the Indian population. *Indian J Orthop.* 2012 Jul;46(4):420-6. doi: 10.4103/0019-5413.97261
 35. Wu H, Wang S, Chen W, Zhan X, Xiao Z, Jiang H, Wei Q. Collagen IX gene polymorphisms and lumbar disc degeneration: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2018 Mar 5;13(1):47. doi: 10.1186/s13018-018-0750-0
 36. Martirosyan NL, Patel AA, Carotenuto A, Kalani MY, Belykh E, Walker CT, Preul MC, Theodore N. Genetic Alterations in Intervertebral Disc Disease. *Front Surg.* 2016 Nov 21;3:59. doi: 10.3389/fsurg.2016.00059
 37. Tang X, Jing L, Richardson WJ, Isaacs RE, Fitch RD, Brown CR, Erickson MM, Setton LA, Chen J. Identifying molecular phenotype of nucleus pulposus cells in human intervertebral disc with aging and degeneration. *J Orthop Res.* 2016 Aug;34(8):1316-26. doi: 10.1002/jor.23244
 38. Mio F, Chiba K, Hirose Y, Kawaguchi Y, Mikami Y, Oya T, Mori M, Kamata M, Matsumoto M, Ozaki K, Tanaka T, Takahashi A, Kubo T, Kimura T, Toyama Y, Ikegawa S. A functional polymorphism in COL11A1, which encodes the alpha 1 chain of type XI collagen, is associated with susceptibility to lumbar disc herniation. *Am J Hum Genet.* 2007 Dec;81(6):1271-7. doi: 10.1086/522377
 39. Liu W, Sun G, Guo L, Wang L, Fan W, Lang M, Chen D, Yi X. A genetic variant in COL11A1 is functionally associated with lumbar disc herniation in Chinese population. *J Genet.* 2017 Dec;96(6):867-872. doi: 10.1007/s12041-017-0874-8
 40. Koyama K, Nakazato K, Maeda S, Kikuchi N, Matsumoto S, Hiranuma K. Association of COL11A1 4603C/T polymorphism with cervical disc degeneration in collegiate wrestlers. *J Sports Med Phys Fitness.* 2018 Nov;58(11):1695-1700. doi: 10.23736/S0022-4707.17.07724-6
 41. 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):E616-E623. doi: 10.1097/BRS.0000000000003371
 42. Jiang H, Yang Q, Jiang J, Zhan X, Xiao Z. Association between COL11A1 (rs1337185) and ADAMTS5 (rs162509) gene polymorphisms and lumbar spine pathologies in Chinese Han population: an observational study. *BMJ Open.* 2017 Jun 4;7(5):e015644. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015644
 43. Solovieva S, Lohiniva J, Leino-Arjas P, Raininko R, Luoma K, Ala-Kokko L, Riihimäki H. Intervertebral disc degeneration in relation to the COL9A3 and the IL-1ss gene polymorphisms. *Eur Spine J.* 2006 May;15(5):613-9. doi: 10.1007/s00586-005-0988-1
 44. Yang X, Jia H, Xing W, Li F, Li M, Sun K, Zhu Y. Genetic variants in COL11A2 of lumbar disk degeneration among Chinese Han population. *Mol Genet Genomic Med.* 2019 Feb;7(2):e00524. doi: 10.1002/mgg3.524
 45. Li X, Wang F, Lan Y, Bian R, Wang Y, Zhang X, Guo Y, Xiao L, Ni W, Zhao X, Luo G, Zhan R. GDF-5 induces epidermal stem cell migration via RhoA-MMP9 signalling. *J Cell Mol Med.* 2021 Feb;25(4):1939-1948. doi: 10.1111/jcmm.15925
 46. Krut Z, Pelled G, Gazit D, Gazit Z. Stem Cells and Exosomes: New Therapies for Intervertebral Disc Degeneration. *Cells.* 2021 Aug 29;10(9):2241. doi: 10.3390/cells10092241
 47. Zhou T, Yuan Z, Weng J, Pei D, Du X, He C, Lai P. Challenges and advances in clinical applications of mesenchymal stromal cells. *J Hematol Oncol.* 2021 Feb 12;14(1):24. doi: 10.1186/s13045-021-01037-x
 48. Kumar H, Ha DH, Lee EJ, Park JH, Shim JH, Ahn TK, Kim KT, Ropper AE, Sohn S, Kim CH, Thakor DK, Lee SH, Han IB. Safety and tolerability of intradiscal implantation of combined autologous adipose-derived mesenchymal stem cells and hyaluronic acid in patients with chronic discogenic low back pain: 1-year follow-up of a phase I study. *Stem Cell Res Ther.* 2017 Nov 15;8(1):262. doi: 10.1186/s13287-017-0710-3
 49. Atluri S, Murphy MB, Dragella R, Herrera J, Boachie-Adjei K, Bhati S, Manocha V, Boddu N, Yerramsetty P, Syed Z, Ganjam M, Jain D, Syed Z, Grandhi N, Manchikanti L. Evaluation of the Effectiveness of Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Chronic Low Back Pain Due to Severe Lumbar Spinal Degeneration: A 12-Month, Open-Label, Prospective Controlled Trial. *Pain Physician.* 2022 Mar;25(2):193-207
 50. Xuan A, Ruan D, Wang C, He Q, Wang D, Hou L, Zhang C, Li C, Ji W, Wen T, Xu C, Zhu Z. Intradiscal Injection of Autologous Discogenic Cells in Patients with Discectomy: A Prospective Clinical Study of Its Safety and Feasibility. *Stem Cells Transl Med.* 2022 May 27;11(5):490-503. doi: 10.1093/stcltm/szac013
 51. Wei A, Tao H, Chung SA, Brisby H, Ma DD, Diwan AD. The fate of transplanted xenogeneic bone marrow-derived stem cells in rat intervertebral discs. *J Orthop Res.* 2009 Mar;27(3):374-9. doi: 10.1002/jor.20567
 52. Zhou X, Zhang F, Wang D, Wang J, Wang C, Xia K, Ying L, Huang X, Tao Y, Chen S, Xue D, Hua J, Liang C, Chen Q, Li F. Micro Fragmented Adipose Tissue Promotes the Matrix Synthesis Function of Nucleus Pulposus Cells and Regenerates Degenerated Intervertebral Disc in a Pig Model. *Cell Transplant.* 2020 Jan-Dec;29:963689720905798. doi: 10.1177/0963689720905798
 53. Ma C, Wang R, Zhao D, Wang N, Han Y, Wang S, Gao T, Wang B, Lu L. Efficacy of Platelet-Rich Plasma Containing Xenogenic Adipose Tissue-Derived Stromal Cells on Restoring Intervertebral Disc Degeneration: A Preclinical Study in a Rabbit Model. *Pain Res Manag.* 2019 Apr 16;2019:6372356. doi: 10.1155/2019/6372356
 54. Noriega DC, Ardura F, Hernández-Ramajo R, Martín-Ferrero MÁ, Sánchez-Lite I, Toribio B, Alberca M, García V, Moraleda JM, Sánchez A, García-Sancho J. Intervertebral Disc Repair by Allogeneic Mesenchymal Bone Marrow Cells: A Randomized Controlled Trial. *Transplantation.* 2017 Aug;101(8):1945-1951. doi: 10.1097/TP.0000000000001484
 55. Pürmessur D, Schek RM, Abbott RD, Ballif BA, Godburn KE, Iatridis JC. Notochordal conditioned media from tissue increases proteoglycan accumulation and promotes a healthy nucleus pulposus phenotype in human mesenchymal stem cells. *Arthritis Res Ther.* 2011 May 31;13(3):R81. doi: 10.1186/ar3344