

УДК 616.8-009

<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-15-29>

Научный обзор

РОЛЬ МИКРОРНК В ПОДДЕРЖАНИИ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСКАГЕННОЙ БОЛЬЮ В СПИНЕ И КОМОРБИДНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ СНА

*А.В. Ашхотов^{1,2}, Н.А. Шнайдер^{1,4}, В.В. Трефилова^{1,3}, Р.Ф. Насырова¹*¹Институт персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева,
г. Санкт-Петербург, Россия²Отделение неврологии ООО «Единые Медицинские Системы»,
г. Санкт-Петербург, Россия³Отделение неврологии ООО «МЕДИЦЕНТР ЮЗ»,
г. Санкт-Петербург, Россия⁴Центр коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии»
КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
г. Красноярск, Россия

Аннотация

Хроническая дискогенная боль в спине и коморбидные расстройства сна (инсомния) представляют собой труднокурабельную патологию в практике невролога. В развитии коморбидности предполагается наличие общих патогенетических путей, но однозначных связующих «мостиков» до конца не определено. В современных исследованиях раскрывается феномен низкоинтенсивного воспаления НИВ, который имеет место в основе прогрессирования дегенерации межпозвонковых дисков и инсомнии. В клинической практике невролога нет валидизированных специфических и чувствительных методов определения течения НИВ, потому необходима разработка перспективных диагностических панелей, одним из которых выступают сигнатуры малых некодирующих рибонуклеиновых кислот (микроРНК), так как в доклинических исследованиях показано их участие в эпигенетическом контроле НИВ. Установлено влияние микроРНК в поддержании LGI, нейропластичности и дисфункции циркадных. Цель данного обзора – обновление знаний неврологов о роли микроРНК (через связующий «мостик» – НИВ) в патогенезе хронического болевого синдрома, ассоциированного с инсомнией у пациентов с дегенерацией межпозвонковых дисков (ДМПД), и оценить их в диагностическом потенциале. Проведен поиск публикаций в базах данных PubMed, Springer, Research Gate, Google Scholar, Cochrane и e-Library за 2016–2026 гг. В анализ включены оригинальные доклинические и клинические исследования, систематические обзоры. Обобщены данные о более чем 40 микроРНК, вовлеченных в регуляцию ключевых воспалительных путей (NF-κB, NLRP3-инфламмосомы и др.), циркадных генов (*PER*, *BMAL1*, *CLOCK* и др.) в клетках межпозвонковых дисков (МПД) и центральной нервной системе. Выделена сигнатура из наиболее перспективных кандидатов (miR-29a, miR-132, miR-155, miR-34a-5p, семейство let-7), одновременно участвующих в регуляции НИВ, болевой сигнализации и циркадных ритмов. Показано, что уровень экспрессии некоторых микроРНК (miR-340-5p, miR-494) коррелирует с тяжестью ДМПД по данным МРТ и может быть использован в качестве чувствительного эпигенетического биомаркера. МикроРНК являются перспективными эпигенетическими биомаркерами и терапевтическими мишенями для персонализированной терапии дискогенной боли в спине и инсомнии при ДМПД. Необходимы дальнейшие «мостовые» и валидационные клинические исследования для внедрения сигнатуры микроРНК в практику невролога.

Ключевые слова: воспаление, низкоинтенсивное воспаление, дегенерация межпозвонковых дисков, дискогенный болевой синдром, нейропатический болевой синдром, коморбидность, инсомния, диагностика, эпигенетика, микроРНК.

Для цитирования: А.В. Ашхотов, Н.А. Шнайдер, В.В. Трефилова, Р.Ф. Насырова Роль микроРНК в поддержании низко – интенсивного воспаления у пациентов с дискогенной болью в спине и коморбидными расстройствами сна. *Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К.Аммосова. Vestnik of the North-Eastern Federal University. Серия «Медицинские науки. Medical Sciences».* 2026;(2):<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-15-29>

THE ROLE OF MIKRORNAS IN MAINTAINING LOW GRADE INFLAMMATION IN PATIENTS WITH DISCOGENIC BACK PAIN AND COMORBID SLEEP DISORDERS

Azamat V. Ashkhotov^{1,2}, Natalia A. Shnayder^{1,4}, Vera V. Trefilova^{1,3}, Regina F. Nasyrova¹

¹Institute of Personalized Psychiatry and Neurology,

V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology,
St. Petersburg, Russian Federation

²Department of Neurology, Unified Medical Systems,
Saint Petersburg, Russian Federation

³Department of Neurology, MEDICAL CENTER YUZ,
St. Petersburg, Russian Federation

⁴Center for Collective Use Molecular and Cellular Technologies,
after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky State Medical University,
Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract

Chronic discogenic back pain and comorbid sleep disorders (insomnia) are a pressing and difficult-to-treat condition in the practice of neurologist. The development of this comorbidity is thought to involve common pathogenetic pathways, but the definitive connecting “bridges” have not been fully established. A growing number of recent studies focus on the phenomenon of low-grade inflammation (LGI), which underlies both the progression of intervertebral disc degeneration and insomnia. Since there are no validated, specific, and sensitive methods for assessing LGI in clinical neurology, the development of promising diagnostic panels is necessary. Signatures of small non-coding ribonucleic acids (microRNAs) represent one such promising panel, as preclinical studies have demonstrated their involvement in the epigenetic control of LGI. The influence of microRNAs on sustaining LGI, neuroplasticity, and circadian dysfunction has been established. The aim of this review is to update neurologists’ knowledge on the role of microRNAs (via the connecting “bridge” of LGI) in the pathogenesis of chronic pain syndrome associated with insomnia in patients with intervertebral disc degeneration (IVDD), and to assess their diagnostic potential. A search for publications was conducted in the PubMed, Springer, Research Gate, Google Scholar, Cochrane, and e-Library databases for the period 2016–2026 using the keywords: inflammation, low-grade inflammation, intervertebral disc degeneration, discogenic pain syndrome, neuropathic pain syndrome, comorbidity, insomnia, diagnosis, epigenetics, microRNAs. The analysis includes original preclinical and clinical studies, as well as systematic reviews. The review summarizes data on more than 40 microRNAs involved in the regulation of key inflammatory pathways (NF- κ B, NLRP3 inflammasome, etc.) and circadian genes (PER, BMAL1, CLOCK, etc.) in intervertebral disc (IVD) cells and the central nervous system. A signature of the most promising candidates (miR-29a, miR-132, miR-155, miR-34a-5p, and the let-7 family), which are simultaneously involved in the regulation of LGI, pain signaling, and circadian rhythms, has been identified. The expression levels of certain microRNAs (miR-340-5p, miR-494) have been shown to correlate with the severity of IVDD on MRI and may serve as sensitive epigenetic biomarkers. MicroRNAs are promising epigenetic biomarkers and therapeutic targets for personalized therapy of discogenic back pain and insomnia in IVDD. Further translational and validation clinical studies are required to introduce the microRNA signature into neurological practice.

Keywords: inflammation, low-grade inflammation, intervertebral discs degeneration, discogenic pain syndrome, neuropathic pain syndrome, comorbidity, insomnia, diagnosis, epigenetics, microRNAs

For citation: A.V. Ashkhotov, N.A. Shnayder, V.V. Trefilova, R.F. Nasyrova The role of microRNAs in maintaining low-grade inflammation in patients with discogenic back pain and comorbid sleep disorders. Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences. 2026;(2):<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-15-29>

Введение

Пациенты, страдающие длительным дискогенным болевым синдромом, поддерживающим ноцицептивную гиперчувствительность, склонны к постепенным изменениям функционирования центральных нейронов и микроглии [38]. Это ассоциировано с изменениями в экспрессии генов, кодирующих ключевые молекулы воспалительного каскада, как и сверхэкспрессией малых некодирующих рибонуклеиновых кислот (микроРНК) в поддержании низкоинтенсивного воспаления (НВИ) у пациентов, страдающих хроническим болевым синдромом (ХБС) [38]. Существует прямая зависимость между степенью нарушений сна и интенсивностью боли в спине. Инсомния тесно связана с хронической послеоперационной болью [85], высоким уровнем тревожности, связанной с болью. Такие пациенты часто принимают лекарственные средства (ЛС) и сообщают о наличии у себя заболеваний по сравнению с теми, кто страдает от боли, но хорошо спит [87]. Инсомния повышает риск снижения болевой толерантности, а увеличение продолжительности сна повышает болевой порог у здоровых людей [86].

Инсомния, тревожное и депрессивное расстройство являются распространенными коморбидными заболеваниями при дискогенном ХБС в спине [92]. Среди пациентов с дегенерацией межпозвонковых дисков (ДМПД) и нейропатическим характером боли и инсомнией более сильная боль, более выраженные депрессивные расстройства и худшее качество жизни по сравнению с пациентами, у которых сон не нарушен. Выявлена положительная корреляция между качеством сна и эмоциональным состоянием [29]. Основные механизмы, объясняющие взаимосвязь между инсомнией и ХБС четко не установлены [83]. Нейрохимия поддержания процессов сна и боли имеют схожие пути, расположенные в идентичных морфологических единицах, таких как мезолимбические, дофаминергические и серотонинергические пути, так как дискогенная боль в спине может быть связана с усилением реакции на стресс и усилением возбуждения [39]. Инсомния оказывает деактивирующее действие на несколько анальгетических систем, активируя при этом гипералгетические, преимущественно имеющие отношение в сигнальным путям воспаления и апоптоза [39]. Нейропатическая боль может усиливать активность серотонинергических нейронов дорсального ядра шва, а активированные серотонинергические нейроны вызывают значительное увеличение времени бодрствования и значительное укорочение медленноволнового сна (NREM – non-rapid eye movement), сон без быстрых движений) на мышинной модели с перевязкой седалищного нерва [6]. Мезолимбическая дофаминергическая система играет важную роль в развитии инсомнии и депрессии, которые формируют «порочный круг» взаимного отягощения [27].

Норадренергический путь к спинному мозгу – один из важнейших путей подавления боли [3]. Повышение уровня норадреналина в головном мозге вызывает многие симптомы, связанные с нарушением сна [44].

Аденозин оказывает обезболивающее действие за счет активации A1 аденозиновых рецепторов, расположенных в периферических, спинальных и супраспинальных тканях [89]. С другой стороны, аденозин интегрирует сигналы, связанные со светом и сном за счет активации A1/A2-аденозиновых рецепторов, регулируя циркадные ритмы [4]. Инсомния усиливает активацию микроглии и усугубляет нейропатическую боль, подавляя секрецию мелатонина у крыс с хронической ишемией конечностей [84].

НИБ (LGI – low grade inflammation) может быть ассоциирован в связующем процессе инсомнии и дискогенного ХБС [79], связанном с феноменом «центральной сенситизации» [81]. НИБ инициируется иммунными клетками в ответ на внешние стимулы, такие как молекулярные паттерны, связанные с патогенами, или молекулярные паттерны, связанные с повреждением МПД и окружающих тканей. Эти клетки инициируют сигнальные каскады НИБ, которые активируют ключевые факторы транскрипции и регуляторы, такие как ядерный фактор каппа В (NF-κB), апопротеин 1 (AP1) и митоген активируемая протеинкиназа (МАРК), все из которых регулируют специфичные для воспаления сигнальные пути. Дисрегулированные врожденные

воспалительные реакции также могут постепенно перерасти в хроническое НИВ за счет постоянной продукции провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода (АФК) на низких уровнях [1, 7, 18]. Хроническое НИВ – это продолжающееся присутствие провоспалительных цитокинов, передающих сигналы без возбудителя, что приводит к стойкой реакции на стресс в микроглии центральной нервной системы (ЦНС), вызывая нарушения нормальной нейрональной связи, повреждение нейрональных цепей и нейродегенерацию [56]. Клетки M2 имеют тенденцию секретировать противовоспалительные цитокины и нейротрофические факторы, а также поддерживать олигодендрогенез и ремиелинизацию [28]. Клетки M1 реагируют на бактериальные побочные продукты, такие как липополисахарид (ЛПС) и интерферон гамма (IFN- γ), вызывая высвобождение фактора некроза опухолей альфа (TNF- α) и IL-6, вызывая окислительный стресс и дисфункцию нейронов [78].

В последние десятилетия отмечается рост исследовательского интереса к изучению биомаркеров структурных повреждений ЦНС (нейронов, астроцитов и синапсов), участвующих в поддержании гомеостаза циркадного ритма, у пациентов с хронической инсомнией и дискогенной болью в шейном и поясничных отделах позвоночника. К ним относят повышенные сывороточные уровни NEF (нейрофиламент полипептид), NSE (нейронспецифическая енолаза) и белок S100B [12]. Но эти биомаркеры и их связь с дискогенным ХБС были установлены лишь в одном исследовании.

Дискогенный ХБС ассоциирован с коморбидной психиатрической патологией (депрессией и тревогой), что дополнительно ухудшает качество сна у пациентов с ДМПД [33, 80]. Сложный характер формирования и хронификации дискогенной боли в спине, сопровождающейся хронической инсомнией, затрудняет диагностику в связи с отсутствием соответствующих инструментов, которые оценивают все типы ХБС у пациентов с ДМПД. Это является основным ограничением при проведении крупномасштабных и популяционных исследований [80]. Процесс сна подвержен влиянию биопсихосоциальных факторов, включая активацию оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» под «негативным аффектом» (стрессовой регуляторной системы) [8], и для пациентов с ХБС характерна «соматизация» психологических жалоб [91] и «дисконтирование задержки» [41]. Остается открытым вопрос о диагностической значимости жалоб у таких пациентов, что подчеркивает необходимость поиска объективных биомаркеров дискогенного ХБС.

Система циркадных часов основана на петле обратной связи транскрипции-трансляции, которая обеспечивает ритмичную экспрессию генов в процессе, включающем множество регуляторных стадий [72]. Циркадные часы регулируются так называемыми часовыми генами, а экспрессия большинства из них колеблется циркадным образом. Дефицит или сверхэкспрессия часовых генов описана при различных заболеваниях, включая дискогенный ХБС у пациентов с ДМПД [100]. К таким генам относят: *PER1/PER2/PER3*, кодирующие регулятор циркадных ритмов 1/2/3; *BMAL1*, кодирующий ядерный транслокатор-подобный белок арилкарбоновых рецепторов (ARNTL) 1-го типа; *Clock*, кодирующий центральный локомотор цикла сна и бодрствования; *Cry1/Cry2*, кодирующие криптохромные циркадные регуляторы 1/2 типа, и другие.

Роль НИВ в поддержании инсомнии связана с изменением фенотипа покоящихся клеток микроглии на противовоспалительные (M2) или провоспалительные (M1), что значительно изменяет цикл и амплитуду их молекулярных часов. Индуцированное нарушение циркадного паттерна экспрессии часовых генов способствовало увеличению экспрессии NF- κ B, фосфорилированию NF- κ B и IL-6, но при этом уменьшался ядерный фактор эритроид 2-связанный фактор 2 и пероксисомный пролифератор-активируемый рецептор гамма (PPAR- γ). IL-1 β индуцировал изменения экспрессии генов *PER2* и *BMAL1* через сигнал рецептора NMDA/CREB и NF- κ B в первичных хондроцитах МПД человека [66]. Это подтверждает взаимосвязь между НИВ, инсомнией и дискогенной ХБС в спине у пациентов с ДМПД.

BMAL1 (мозговой и мышечный Argnt-подобный белок 1), кодируемый геном *BMAL1*, является основным фактором транскрипции циркадных часов у млекопитающих. Полиморфизм или делеция гена *BMAL1* приводит к полной потере циркадных ритмов и ряду физиологических нарушений. Генетически детерминированное нарушение циркадного гена *BMAL1* повышало восприимчивость мышей к ДМПД [30]. Другое исследование подтвердило, что BMAL1 и родственному рецептору ретиноевой кислоты орфанный рецептор (ROR)- α регулируют активность индуцируемого гипоксией фактора (HIF) -1 в клетках пульпозного ядра (ПЯ), а дисбаланс этих белков влияет на гомеостаз и функцию нормальных тканей МПД [30].

Немаловажное значение имеет мелатонин, регулирующий циркадные ритмы, взаимодействующий с MT1 и MT2 рецепторами, связанными с G-белком [96]. Эти рецепторы также идентифицированы в клетках ПЯ человека [25]. Установлено влияние мелатонина на характер течения воспалительной реакции в ЦНС и улучшение течения ДМПД на фоне его применения у пациентов с дискогенным ХБС и коморбидной инсомнией. Chen F. et al. [45] обнаружили, что мелатонин активирует аутофагию в клетках ПЯ и предотвращает дегенерацию внеклеточного матрикса (ВКМ), ингибируя NF- κ B. Zhang Z. et al. [53] выявили, что мелатонин может изменить соотношение Bax/Bcl-2 и уровень каспазы-3 в клетках верхне-концевых пластин хряща МПД, стимулированных окислительным стрессом, и может ингибировать экспрессию Runx-2 и OCN (белков, связанных с кальцификацией) путем стимуляции аутофагии, опосредованной сиртуином 1 (Sirt1), защищая клетки от апоптоза и кальцификации.

Мелатонин способствует транскрипции и трансляции связанного с аутофагией белка 7 (ATG7), который индуцирует аутофагию и способствует выживанию клеток фиброзного кольца (ФК) [50]. Окислительный стресс блокирует митофагию, опосредуя инактивацию белка паркина, который является важным индикатором индукции митофагии [42]. Chen Y. et al. [47] показали, что предварительная обработка мелатонином активировала паркин и индуцировала митофагию в клетках ПЯ, в результате чего удалялись поврежденные митохондрии, а высвобождение АФК и апоптотических факторов подавлялось. Мелатонин и его метаболиты обладают мощным антиоксидантным действием, обезвреживая свободные радикалы. Он накапливается в митохондриях в высоких концентрациях, стабилизирует митохондриальный мембранный потенциал и предотвращает образование пор, улучшая функцию митохондрий [13]. В клетках ПЯ мелатонин снижает уровень АФК и малонового диальдегида, повышая активность супероксиддисмутазы и глутатиона, защищая клетки от митохондриальной дисфункции и апоптоза, вызванного окислительным стрессом [54]. Мелатонин подавляет активацию провоспалительной оси NLRP3-IL-1 β [48,49], ослабляет активацию инфламмосомы NLRP3, подавляет NF- κ B сигналинг и продукцию митохондриальных АФК, блокирует петлю положительной обратной связи IL-1 β -NLRP3 [46], ингибирует NAMPT (активатор NLRP3), снижает катаболизм ВКМ в МПД, вызванный НИВ [76]. Введение мелатонина напрямую ингибирует экспрессию провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в МПД, защищая его структурную целостность [52]. Регулируя уровни MT1/2 и пути PI3K-Akt и ERK, мелатонин снижает экспрессию матричных металлопротеиназ (MMP-3, MMP-9) и ADAM-протеаз, содержащих мотив тромбоспондина 4/5 (ADAMTS-4/5), и повышает уровень коллагена II и агрекана в клетках ПЯ [45,51]. Мелатонин стимулирует пролиферацию клеток ФК в МПД, увеличивает накопление структурных компонентов ВКМ (коллаген I, агрекан) и снижает уровень протеаз (MMP-3, ADAMTS-5) [50]. Мелатонин подавляет экспрессию miR-106a-5p, способствуя аутофагии через ATG7 и выживанию клеток ФК [50], подавляет кальцификацию клеток замыкательных пластин, снижая экспрессию и ядерную локализацию факторов кальцификации (Runx-2, OCN) [53]. В исследованиях *in vivo* мелатонин уменьшал васкуляризацию МПД и защищал их структурную целостность [52].

Эпигенетические биомаркеры коморбидности дискогенной боли в спине и инсомнии. Кроме генетических изменений в ключевых циркадных генах особое место занимает и эпигенетический контроль. На течение НИВ у пациентов с дискогенным ХБС влияют микроРНК (класс

коротких некодирующих РНК длиной около 20 нуклеотидов) [58], функция которых состоит в подавлении экспрессии мишени путем связывания с транскриптами генов-мишеней, расположенными преимущественно в 3'-нетранслируемых областях (3'-UTR) дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Модуляция экспрессии различных микроРНК (преимущественно в сторону гиперэкспрессии) установлена в циркадных генах (табл. 1), которые могут быть вовлечены в формирование и поддержание «порочного круга» ХБС-инсомнии-НИВ у пациентов с ДМПД.

Таблица 1
Гены-мишени для микроРНК у пациентов с дискогенной болью в спине и коморбидной инсомнией

Table 1
MicroRNA target genes in patients with discogenic back pain and comorbid insomnia

Ген-мишень (OMIM ID)	МикроРНК
<i>PER1</i> (602260), <i>PER2</i> (603426), <i>PER3</i> (603427)	miR-24, miR-29, miR-30a, miR-34a-5p, miR-192, miR-194
<i>BMAL1</i> (602550)	miR-10a, miR-27b-3p, miR-135b, miR-142-3p, miR-155, miR-211, miR-494
<i>Clock</i> (601851)	miR-17-5p, miR-19b, miR-107, miR-124, miR-141, miR-182, miR-206, miR-211
<i>Cry1</i> (614163)	miR-181a, miR-185
<i>Cry2</i> (603732)	miR-7-5p, miR-106b-5p, miR-340
<i>ADCY6</i> (600294)	miR-96, miR-182, miR-183
<i>RORα</i> (600825)	miR-27a-3p, miR-183-5p, miR-181a-5p, miR-450b-5p, miR-503-5p
<i>DBP</i> (124097)	miR-126a-5p

Примечание: *PER1* – регулятор циркадных ритмов; *BMAL1* – ядерный транслокатор-подобный белок арилкарбоновых рецепторов (ARNTL) 1-го типа; *Clock* – синоним циркадных циклов двигательной активности *капут*; *Cry* – криптохромный циркадный регулятор; *ADCY* – аденилатциклаза; *RORα* – орфанный рецептор альфа ретиноевой кислоты; *DBP* – витамин-D-связывающий белок

Комментарий к таблице: в круглых скобках указан OMIM ID [75]

Прямая ассоциация с инсомнией была установлена для некоторых микроРНК: miR-124, miR-125a, miR-126, miR-132, miR-146a, miR-182, семейства miR let-7 [24, 34]. Изменение уровня экспрессии других микроРНК установлено при синдроме обструктивного апноэ сна: miR-27, miR-107, miR-181a, miR-199b-5p, семейства miR let-7 [14, 16, 57, 62]. Нарушение ночного сна у пациентов с дискогенного ХБС может привести к дневной гиперсомнии, которая регулируется с участием miR-26a, miR-30c, miR-130a, miR-182-3p, miR-let-7f [70, 74].

МикроРНК регулируют сон и боль в спине у пациентов с ДМПД, локально концентрируясь в зонах иннервации нейронов и глии ответственных за циркадные ритмы, локально в дегенерирующих МПД и окружающих тканях. МикроРНК циркулируют в системном кровотоке (циркулирующие микроРНК). Однако роль микроРНК в процессе НИВ, поддерживающем дискогенный ХБС у пациентов с ДМПД, не установлена.

Мелатонин (в исследовании на животных моделях и в клинических исследованиях) повышал экспрессию длинной некодирующей РНК (lncRNA) MEG3, которая, в свою очередь, действовала как “губка” для miR-15a-5p, подавляя ее активность. Известно, что miR-15a-5p нацелена на белок-регулятор биогенеза митохондрий, углеводно-жирового обмена и ангиогенеза (PGC-1α) и подавляет сигнальный путь PGC-1α/SIRT1, а PGC-1α является ключевым регулятором митохондриального биогенеза и антиоксидантной защиты клеток МПД [99]. В другом исследовании установлено, что miR-325 подавляет экспрессию гена *Aanat* в эпифизе, кодирующего фермент арилалкиламин-N-ацетилтрансферазы, который является ключевым и скорость-

лимитирующим в синтезе мелатонина, что коррелировало с тяжестью нарушений сна и циркадных ритмов [94]. Эти результаты могут иметь важное значение в определении эпигенетических биомаркеров на основе микроРНК, ответственных за нарушение сна и ДМПД.

МикроРНК функционируют как в положительной, так и в отрицательной регуляции НИВ, участвуя в различных мотивах регуляторной сети [7]. Исследования на животных моделях *in vivo* и исследованиях *in vitro* показали, что некоторые микроРНК (miR-125b, miR-155 и miR-223) являются провоспалительными [59, 69, 71]. С другой стороны, супрессоры цитокиновых сигнальных белков являются противовоспалительными [69]. НИВ также уменьшается многими микроРНК, включая miR-34c-5p, miR-93, miR-124, miR-126, miR-146a, miR-139-5p, miR-375 [2, 21, 32, 76, 95, 97]. Имеется большой пул микроРНК, принимающих участие в развитии ДМПД, непосредственно связанных с формированием и поддержанием ХБС [5]. Однако известна роль тех или иных микроРНК в формировании и поддержании НИВ, дискогенного ХБС и инсомнии одновременно. Нами предпринята попытка выделить такие эпигенетические биомаркеры и определить направление дальнейших исследований в долгосрочной перспективе.

Результаты

Поиск проводился в базах данных PubMed, Springer, Google Scholar, Oxford Press, Cochrane и e-Library с использованием следующих ключевых слов и фраз: микроРНК, дегенерация межпозвоночных дисков, хронический болевой синдром, инсомния, нарушения сна, эпигенетика, низкоинтенсивное воспаление. Проанализированы публикации с 2016 по 2026 годы, включая оригинальные клинические исследования с участием пациентов с хронической болью в спине, инсомнией и НВИ, также были включены публикации, представляющие клинический и исторический интерес.

В связи с развивающимся направлением эпигенетики нами не будет рассмотрен весь пул исследований, посвященных микроРНК. Нами отобраны наиболее перспективные микроРНК в отношении клинически значимых эффектов на инсомнию, НИВ у пациентов с ДМПД одновременно, чтобы показать преимущественно локальные и циркулирующие микроРНК. Это важно в контексте упрощения способов поиска и формирования перспективной с диагностической точки зрения сигнатуры микроРНК.

На основе проведенных поисков и тщательного анализа доступных публикаций сформирована сигнатура их потенциально клинически значимых биомаркеров для оценки коморбидности инсомнии, НИВ и ХБС у пациентов с ДМПД. Наиболее перспективными и важными были miR-29a, miR-34a-5p, miR-132, miR-200b/miR-429 и miR-155, которые принимают участие одновременно во всех описанных процессах (по данным различных исследований). Например, miR-29a связывает NLRP3-инфламмасому и циркадную регуляцию через *PER2*, а miR-34a-5p одновременно регулирует ген *Clock* и воспалительные пути (через NF-κB). Ось miR-200b/miR-429 через DNMT3a связывает дискогенный ХБС с инсомнией и тревогой.

Результаты доклинических исследований имеют ограничения для адаптации этих данных в реальную клиническую практику: большинство исследований выполнено на грызунах с использованием моделей острого повреждения, что не полностью отражает хронификацию дискогенного болевого синдрома. Другая проблема – тканеспецифичность экспрессированных микроРНК, которая требует валидации корреляции между локальными уровнями микроРНК в тканях МПД и циркулирующими уровнями микроРНК в крови. НИВ рассматривается как один из ведущих факторов развития инсомнии и дискогенного ХБС, что требует дальнейшего подтверждения микроРНК в его развитии и прогрессировании в клинических исследованиях.

Наиболее перспективными для комплексной оценки коморбидности (инсомнии) у пациентов с НИВ и ДМПД представляются miR-132 (связывает нейропластичность, боль и циркадные ритмы), miR-34a-5p (регуляция *Clock* и воспаления). Однако эти клинические исследования имеют ограничения в виде гетерогенности дизайна, неравномерного возрастного состава участников исследований, малых выборок, отсутствия четкой тканеспецифичности изучаемых микроРНК.

Обсуждение

Обзор демонстрирует, что микроРНК являются потенциально диагностически значимыми эпигенетическими биомаркерами коморбидности дискогенного ХБС и инсомнии. Например, miR-29a может служить новой терапевтической мишенью и биомаркером между всеми тремя состояниями (хроническое НИВ, дискогенный ХБС и инсомнии посредством регуляции гена *PER2*). Однако прямых клинических исследований этой коморбидности при ДМПД нет. Было только установлено, что у пациентов со стенозом позвоночного канала и грыжей МПД уровень miR-29a в плазме значимо повышен, что коррелировало с тяжестью дискогенной боли в спине.

Семейство микроРНК let-7 (включая miR-let-7a, miR-let-7b) участвует в регуляции циркадных генов и нейровоспалении. Гипоэкспрессия miR-let-7a индуцирует ХБС через активацию натриевых каналов и может поддерживать инсомнию через гиперпродукцию провоспалительных цитокинов. Их роль подтверждена клинически (hsa-let-7f-1-3p напрямую нацелена на 3'UTR гена *BMAL1*, нарушая аутофагию в клетках ПЯ и способствуя ДМПД). У пациентов с фибромиалгией гиперэкспрессия miR-let-7a-5p была ассоциирована с инсомнией, а гипоэкспрессия miR-let-7b с СОАС. Уровень экспрессии этих человеческих микроРНК был определен в циркулирующей крови.

Показано, что miR-15a-5p подавляет воспаление и апоптоз клеток ПЯ через NF-κB и стимулирует их пролиферацию. Экспрессия miR-15a-5p повышена в тканях ДМПД и коррелирует с экспрессией гена *SOX9*. Подтверждена клинически роль как целевая мишень для оси мелатонина MEG3/miR-15a-5p, что объясняет перспективы этого эпигенетического биомаркера при рассматриваемой коморбидности. Однако требует уточнения уровень экспрессии циркулирующих микроРНК.

О miR-132 мнения ученых противоречивы. Эта микроРНК способствует деградации ВКМ в МПД через подавление GDF5 и активацию MAPK/ERK. Гиперэкспрессия miR-132 в тканях ДМПД коррелирует с тяжестью заболевания и хронификацией боли в спине, вовлечена в нейропатическую боль, регуляцию BDNF и ассоциирована с нейропластичностью. Эта микроРНК имеет косвенное отношение и к возникновению инсомнии. Однако в клинических испытаниях гиперэкспрессия miR-132 обнаружена только на локальном уровне.

Роль miR-146a нуждается в уточнении. Гиперэкспрессия подавляет провоспалительные цитокины через сигнальный путь TRAF6/NF-κB и может индуцировать IL-6/STAT3. Она подавляет нейровоспаление в ЦНС через IRAK1/TRAF6, что имеет косвенное отношение к инсомнии. Ген *MIR146A* имеет отношение к фатальной семейной инсомнии. Гиперэкспрессия miR-146a найдена в тканях МПД и плазме крови у пациентов с ДМПД.

Роль miR-155 неоднозначна. Эта микроРНК является антагонистом miR-146a. Ее гиперэкспрессия ингибирует деградацию ВКМ в МПД через сигнальный путь p65/NF-κB, но может усиливать воспаление через активацию MAPK. Гиперэкспрессия miR-155 найдена в клетках ПЯ только локально. Она подавляет MMP-3, но индуцирует нейропатическую боль, усиливая продукцию провоспалительных цитокинов. В отношении инсомнии доказательств мало. Требуется уточнения уровень экспрессии miR-155, циркулирующей в крови.

Гиперэкспрессия miR-200b / miR-429 ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1β, TNF-α) через нацеливание на Zinc finger E-box-binding homeobox (ZEB1). Гипоэкспрессия miR-200b/429 ассоциирована с коморбидными тревогой и инсомнией при нейропатической боли через продукцию DNMT3a. Требуется уточнения экспрессия этих микроРНК, циркулирующей в крови.

Роль других микроРНК (miR-24 / miR-30a / miR-34a-5p / miR-449a / miR-449b) ассоциирована с регуляцией генов *PER*, miR-34a-5p дополнительно участвует в циркадной регуляции (через ген *Clock*) и формировании пула сенесцентных клеток (через TNF-α) в ПЯ, что имеет отношение к формированию НИВ и ХБС. В клиническом исследовании miR-24-3p была повышена в тканях ПЯ пациентов с ДМПД, что коррелировало с апоптозом клеток ПЯ. Эти микроРНК

являются потенциальными кандидатами для дальнейших «мостовых» исследований и установления связи «сон-НИВ-ХБС», но требуют уточнения своей диагностической роли при ДМПД. Многие ранее изученные микроРНК не показали прямой ассоциации с инсомнией. Они являются потенциальными как диагностические биомаркеры тяжести ДМПД (miR-340-5p, miR-494). Уровень циркулирующих miR-494 коррелировал со значениями ADC при ДВИ МРТ позвоночника. Экспрессия локальной в оперированном МПД miR-340-5p показала высокий диагностический потенциал для оценки тяжести ДМПД (чувствительность 81,8 %, специфичность 86,0 %).

Заключение

Исследование эпигенетических биомаркеров коморбидности дискогенного ХБС в спине и инсомнии у пациентов с ДМПД является важным в долгосрочной перспективе с позиции персонализированной медицины. Однако для трансляции результатов доклинических и клинических эпигенетических исследований в реальную клиническую практику невролога необходимы крупные многоцентровые «мостовые» исследования и валидизация ранее изученных локальных и циркулирующих микроРНК как диагностических биомаркеров. Наибольшую клиническую значимость может иметь сигнатура из следующих микроРНК: miR-let-7a-5p, miR-let-7b, miR-15a-5p, miR-24-3p, miR-29a, miR-34a-5p, miR-132, miR-146a, miR-155, оси miR-200b / miR-429. Другие микроРНК (miR-340-5p, miR-494) могут помочь в оценке тяжести инсомнии как биомаркеры коморбидности с ДМПД.

Литература / References

1. Современные взгляды на патогенез дегенерации межпозвонковых дисков / Н.А. Шнайдер, В.В. Трефилова, А.В. Ашхотов, О. А. Овдиенко // Клиницист. 2024(1) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-vzglyady-na-patogenez-degeneratsii-mezhpozvonochnykh-diskov> (дата обращения: 25.02.2026).
2. Aberrant expression of miRNAs in epilepsy / S. Ghafouri-Fard, B.M. Hussen, A. Abak [et al.] // Molecular Biology Reports. 2022;49(6):5057–5074. DOI:10.1007/s11033-022-07188-5.
3. Activation of locus coeruleus-spinal cord noradrenergic neurons alleviates neuropathic pain in mice via reducing neuroinflammation from astrocytes and microglia in spinal dorsal horn / J. Li, Y. Wei, J. Zhou [et al.] // Journal of Neuroinflammation. 2022;19:123. DOI:10.1186/s12974-022-02489-9.
4. Adenosine integrates light and sleep signalling for the regulation of circadian timing in mice / A. Jagannath, N. Varga, R. Dallmann [et al.] // Nature Communications. 2021;12:2113. DOI:10.1038/s41467-021-22179-z.
5. Alteration of microRNA Expression Associated with Chronic Back Pain in Patients with Intervertebral Disc Degeneration: A Scoping Review / A. V. Ashkhotov, N. A. Shnayder, V. V. Trefilova [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. 2026;27(3):1167. DOI:10.3390/ijms27031167.
6. Analysis of sleep disorders under pain using an optogenetic tool: possible involvement of the activation of dorsal raphe nucleus-serotonergic neurons / H. Ito, M. Yanase, A. Yamashita [et al.] // Molecular Brain. 2013;6:59. DOI:10.1186/1756-6606-6-59.
7. An NF-κB-microRNA regulatory network tunes macrophage inflammatory responses / M. Mann, A. Mehta, J. L. Zhao [et al.] // Nature Communications. 2017;8(1):851. DOI:10.1038/s41467-017-00972-z.
8. Ben Simon, E. Sleep loss and the socio-emotional brain / E. Ben Simon, R. Vallat, C. M. Barnes, M. P. Walker // Trends in Cognitive Sciences. 2020;24(6):435–450. DOI:10.1016/j.tics.2020.02.003.
9. Bidirectional integrative regulation of Cav1.2 calcium channel by microRNA miR-103: role in pain / A. Favereaux, O. Thoumine, R. Bouali-Benazzouz [et al.] // The EMBO Journal. 2011;30(18):3830–3841. DOI:10.1038/emboj.2011.249.
10. Bin, S. Targeting miR-10a-5p/IL-6R axis for reducing IL-6-induced cartilage cell ferroptosis / S. Bin, L. Xin, Z. Lin [et al.] // Experimental and Molecular Pathology. 2021;118:104570. DOI:10.1016/j.yexmp.2020.104570.
11. Bjersing, J. L. Profile of circulating microRNAs in fibromyalgia and their relation to symptom severity: an exploratory study / J. L. Bjersing, M. I. Bokarewa, K. Mannerkorpi // Rheumatology International. 2015;35:635–642. DOI:10.1007/s00296-014-3139-3.
12. Changes in telomere length and serum neurofilament light chain levels in female patients with chronic insomnia disorder / C. Y. Ren, P. P. Liu, J. Li [et al.] // Journal of Clinical Sleep Medicine. 2022;18:383–392. DOI:10.5664/jcsm.9574.

13. Cheng, Z. The potential role of melatonin in retarding intervertebral disc ageing and degeneration: A systematic review / Z. Cheng, Q. Xiang, J. Wang, Y. Zhang // *Ageing Research Reviews*. 2021;70:101394. DOI:10.1016/j.arr.2021.101394.
14. Circadian clock gene NPAS2 promotes reprogramming of glucose metabolism in hepatocellular carcinoma cells / P. Yuan, T. Yang, J. Mu [et al.] // *Cancer Letters*. 2020;469:498–509. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.11.024.
15. CircERCC2 ameliorated intervertebral disc degeneration by regulating mitophagy and apoptosis through miR-182-5p/SIRT1 axis / L. Xie, W. Huang, Z. Fang [et al.] // *Cell Death & Disease*. 2019;10:751. DOI:10.1038/s41419-019-1978-2.
16. Circulating microRNA profile as a potential biomarker for obstructive sleep apnea diagnosis / F. Santamaria-Martos, I. Benítez, F. Ortega [et al.] // *Scientific Reports*. 2019;9:13456. DOI: 10.1038/s41598-019-49940-1.
17. Codelivery of TGF- β 1 and anti-miR-141 by PLGA microspheres inhibits progression of intervertebral disc degeneration / L. Xiao, D. Gao, Y. Zhang [et al.] // *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2023;18(1):17. – DOI:10.1186/s13018-023-03501-5.
18. Cytokine Imbalance as a Biomarker of Intervertebral Disk Degeneration / N. A. Shnayder, A. V. Ashhotov, V. V. Trefilova [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(3):2360. DOI: 10.3390/ijms24032360.
19. Detection of miR-29a in plasma of patients with lumbar spinal stenosis and the clinical significance / G. Zhang, W. Zhang, Y. Hou [et al.] // *Molecular Medicine Reports*. 2018;18(1):223–229. DOI:10.3892/mmr.2018.8956.
20. Downregulation of microRNA-125a is involved in intervertebral disc degeneration by targeting pro-apoptotic Bcl-2 antagonist killer 1 / P. Liu, F. Chang, T. Zhang [et al.] // *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2017;20(11):1260–1267. DOI:10.22038/IJBMS.2017.9542.
21. Downregulation of MicroRNA-34c-5p facilitated neuroinflammation in drug-resistant epilepsy / M. Fu, J. Tao, D. Wang [et al.] // *Brain Research*. 2020;1749:147130. DOI:10.1016/j.brainres.2020.147130.
22. Duhuo Jisheng decoction alleviates intervertebral disc degeneration by inhibiting nucleus pulposus cell ferroptosis via the exosome-mediated miR-19b-3p/ACSL4 axis / J. Feng, H. Miao, Z. Xiao [et al.] // *Phytomedicine*. 2025;146:157113. DOI:10.1016/j.phymed.2025.157113.
23. Effects of Hyperbaric Oxygen Intervention on the Degenerated Intervertebral Disc: From Molecular Mechanisms to Animal Models / S. S. Lin, S. W. N. Ueng, K. Y. Chong [et al.] // *Cells*. 2023;12(16):2111. DOI:10.3390/cells12162111.
24. Effects of post-learning REM sleep deprivation on hippocampal plasticity-related genes and microRNA in mice / S. Karabulut, K. Korkmaz Bayramov, R. Bayramov [et al.] // *Behavioural Brain Research*. 2019;361:7–13. DOI:10.1016/j.bbr.2018.12.045.
25. Energy cost minimization with job security guarantee in Internet data center / Z. Li, J. Ge, C. Li [et al.] // *Future Generation Computer Systems*. 2017;73:63–78. DOI:10.1016/j.future.2016.12.017.
26. Exploration of microRNA-106b-5p as a therapeutic target in intervertebral disc degeneration: a preclinical study / D. Meng, W. Chen, C. Pan [et al.] // *Apoptosis*. 2023;28(1–2):199–209. DOI:10.1007/s10495-022-01773-6.
27. Finan, P. H. The comorbidity of insomnia, chronic pain, and depression: dopamine as a putative mechanism / P. H. Finan, M. T. Smith // *Sleep Medicine Reviews*. 2013;17:173–183. DOI:10.1016/j.smrv.2012.03.003.
28. Ginsenoside Rg1 alleviates A β deposition by inhibiting NADPH oxidase 2 activation in APP/PS1 mice / H. Zhang, Y. Su, Z. Sun [et al.] // *Journal of Ginseng Research*. 2021;45:665–675. DOI:10.1016/j.jgr.2021.03.003.
29. Guntel, M. Patients with neuropathic pain have poor sleep quality / M. Guntel, E. D. Huzmeli, I. Melek // *Journal of Nervous and Mental Disease*. 2021;209:505–509. DOI: 0.1097/NMD.0000000000001325.
30. Hsa-let-7f-1-3p targeting the circadian gene Bmal1 mediates intervertebral disc degeneration by regulating autophagy / L. Mei, Y. Zheng, X. Gao [et al.] // *Pharmacological Research*. 2022;186:106537. DOI:10.1016/j.phrs.2022.106537.
31. Hypoxic preconditional engineering small extracellular vesicles promoted intervertebral disc regeneration by activating Mir-7-5p/NF-Kb/Cxcl2 axis / H. Hu, Z. Wang, H. Yang [et al.] // *Advanced Science*. 2023;10(35):e2304722. DOI:10.1002/advs.202304722.
32. Iadecola, C. The pathobiology of vascular dementia / C. Iadecola // *Neuron*. 2013;80(4):844–866. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.10.008.

33. Incidence of anxiety and depression in adult patients with chronic discogenic back pain / R. Nasyrova, M. Novitsky, N. Shnyder [et al.] // *Psychiatria Danubina*. 2024;36(2):155–159.
34. Insufficient sleep is associated with a pro-atherogenic circulating microRNA signature / J. G. Hijmans, M. A. Levy, V. Garcia [et al.] // *Experimental Physiology*. 2019;104:975–982. DOI:10.1113/EP087469.
35. Korać, P. MiR-7 in Cancer Development / P. Korać, M. Antica, M. Matulić // *Biomedicines*. 2021;9(3):325. DOI:10.3390/biomedicines9030325.
36. Li, Z. Low-level miR-199 contribute to neuropathic low back pain via TRPV1 by regulating the production of pro-inflammatory cytokines on macrophage / Z. Li, Y. Li, Z. Li // *Turkish Neurosurgery*. 2024;34(2):299–307. DOI:10.5137/1019-5149.JTN.42453-22.2.
37. Liu, W. Duhuo Jisheng Decoction suppresses apoptosis and mitochondrial dysfunction in human nucleus pulposus cells by miR-494/SIRT3/mitophagy signal axis / W. Liu, X. Zhao, X. Wu // *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2023;18(1):177. DOI:10.1186/s13018-023-03669-w.
38. López-González, M. J. MicroRNA and chronic pain: From mechanisms to therapeutic potential / M. J. López-González, M. Landry, A. Favereaux // *Pharmacology & Therapeutics*. 2017;180:1-15. DOI:10.1016/j.pharmthera.2017.06.001.
39. Majid, B. Frequency and severity of insomnia in chronic low back pain / B. Majid, M. A. Arif, R. Saeed [et al.] // *Rawal Medical Journal*. 2017;42:528-530. URL: <https://www.rmj.org.pk/?mno=261531> (дата обращения: 15.02.2026).
40. Mannino, D. Molecular insights into NLRP3 inflammasome and miRNA modulation in oral cancer / D. Mannino, M. D'Ariano, I. Bello [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. 2026;16:1713259. DOI:10.3389/fphar.2025.1713259.
41. Massar, S. A. A. Sleep and delay discounting: is insufficient sleep a cause or a manifestation of short-sighted choice? / S. A. A. Massar, M. W. L. Chee // *Sleep*. 2019;42(4):zsz005. DOI:10.1093/sleep/zsz005.
42. Mdm2 enhances ligase activity of parkin and facilitates mitophagy / S. Kook [et al.] // *Scientific Reports*. 2020;10(1):5028. DOI:10.1038/s41598-020-61796-4
43. Mechanism of microRNA-124-3p targeting calpain-1 to affect the function of intervertebral disc nucleus pulposus cells / X. Xu, Y. Liu, C. Jiang [et al.] // *Cytotechnology*. 2025;77:53. DOI: 0.1007/s10616-024-00693-4.
44. Mehta, R. Sleep and neuroimmunomodulation for maintenance of optimum brain function: role of noradrenaline / R. Mehta, R. Bhattacharya, B. N. Mallick // *Brain Sciences*. 2022;12: 1725. DOI:10.3390/brainsci12121725.
45. Melatonin activates autophagy via the NF- κ B signaling pathway to prevent extracellular matrix degeneration in intervertebral disc / F. Chen, H. Liu, X. Wang [et al.] // *Osteoarthritis and Cartilage*. 2020;28(8):1121–1132. DOI:10.1016/j.joca.2020.05.011
46. Melatonin alleviates intervertebral disc degeneration by disrupting the IL-1 β /NF- κ B-NLRP3 inflammasome positive feedback loop / F. Chen, G. Jiang, H. Liu [et al.] // *Bone research*. 2020;8(1):10. DOI:10.1038/s41413-020-0087-2.
47. Melatonin ameliorates intervertebral disc degeneration via the potential mechanisms of mitophagy induction and apoptosis inhibition / Y. Chen, Y. Wu, H. Shi [et al.] // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2019;23(3):2136–2148. DOI:10.1111/jcmm.14125
48. Melatonin ameliorates the progression of atherosclerosis via mitophagy activation and NLRP3 inflammasome inhibition / S. Ma, J. Chen, J. Feng [et al.] // *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2018;2018(1):9286458. DOI:10.1155/2018/9286458.
49. Melatonin as an anti-inflammatory agent modulating inflammasome activation / G. Favero, L. Franceschetti, F. Bonomini [et al.] // *International journal of endocrinology*. 2017;2017(1):1835195. DOI:10.1155/2017/1835195.
50. Melatonin benefits to the growth of human annulus fibrosus cells through inhibiting miR-106a-5p/ATG7 signaling pathway / B. Hai, Y. Ma, X. Pan [et al.] // *Clinical Interventions in Aging*. 2019;14:621–630. DOI:10.2147/CIA.S193765.
51. Melatonin inhibits nucleus pulposus (NP) cell proliferation and extracellular matrix (ECM) remodeling via the melatonin membrane receptors mediated PI3K-Akt pathway / Z. Li, X. Li, C. Chen [et al.] // *Journal of Pineal Research*. 2017;63(3):e12435. DOI:10.1111/jpi.12435.
52. Melatonin modulates IL-1 β -induced extracellular matrix remodeling in human nucleus pulposus cells and attenuates rat intervertebral disc degeneration and inflammation / Y. Zhang, F. He, Z. Chen [et al.] // *Aging*. 2019;11(22):10499-10512. DOI:10.18632/aging.102472.

53. Melatonin protects vertebral endplate chondrocytes against apoptosis and calcification via the Sirt1-autophagy pathway / Z. Zhang, J. Lin, N. Tian [et al.] // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2019;23(1):177–193. DOI:10.1111/jcmm.13903.
54. Melatonin resists oxidative stress-induced apoptosis in nucleus pulposus cells / R. He, M. Cui, H. Lin [et al.] // *Life sciences*. 2018;199:122–130. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.03.020
55. Mesenchymal stem cells-derived exosomes ameliorate nucleus pulposus cells apoptosis via delivering miR-142-3p: therapeutic potential for intervertebral disc degenerative diseases / L. Zhu, Y. Shi, L. Liu [et al.] // *Cell Cycle*. 2020;19(14): 1727–1739. DOI:10.1080/15384101.2020.1769301.
56. Microglia and neuroinflammation: crucial pathological mechanisms in traumatic brain injury-induced neurodegeneration / F. Shao, X. Wang, H. Wu [et al.] // *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022;14:825086. DOI:10.3389/fnagi.2022.825086.
57. MicroRNA expression profiling and bioinformatics analysis of dysregulated microRNAs in obstructive sleep apnea patients / K. Li, P. Wei, Y. Qin [et al.] // *Medicine*. 2017;96:e7917. DOI: 10.1097/MD.00000000000007917.
58. MicroRNA: A Key player for the interplay of circadian rhythm abnormalities, sleep disorders and neurodegenerative diseases / C. Kinoshita, Y. Okamoto, K. Aoyama [et al.] // *Clocks Sleep*. 2020;2(3):282–307. DOI:10.3390/clockssleep2030022.
59. MicroRNA-125b induces tau hyperphosphorylation and cognitive deficits in Alzheimer's disease / J. Banzhaf-Strathmann, E. Benito, S. May [et al.] // *The EMBO Journal*. 2014;33(15):1667–1680. DOI:10.15252/embj.201387576.
60. MicroRNA-181a exerts anti-inflammatory effects via inhibition of the ERK pathway in mice with intervertebral disc degeneration / Y. Sun, X. Shi, X. Peng [et al.] // *Journal of Cellular Physiology*. 2020;235(3):2676–2686. – DOI:10.1002/jcp.29171.
61. MicroRNA-547-5p-mediated interleukin-33/suppressor of tumorigenicity 2 signaling underlies the genesis and maintenance of neuropathic pain and is targeted by the therapy with bone marrow stromal cells / J. Zhou, T. Zhuang, P. Ma [et al.] // *Molecular Pain*. 2020;16:1744806920931737. DOI:10.1177/1744806920931737.
62. miR-181a modulates circadian rhythm in immortalized bone marrow and adipose derived stromal cells and promotes differentiation through the regulation of PER3 / M. Knarr, A. B. Nagaraj, L. J. Kwiatkowski [et al.] // *Scientific Reports*. 2019;9:307. DOI:10.1038/s41598-018-36425-w.
63. miR-200a-3p Attenuates neuropathic pain by suppressing the bromodomain-containing protein 3-nuclear factor-κB pathway / C. Deng, X. Yuan, X. Lin [et al.] // *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2024;38(12):e70041. DOI:10.1002/jbt.70041.
64. miR-24-3p induces human intervertebral disc degeneration by targeting insulin-like growth factor binding protein 5 and the ERK signaling pathway / Z. Chen, M. Liu, W. Zhang [et al.] // *Life Sciences*. 2020;243:117288. DOI:10.1016/j.lfs.2020.117288.
65. miR-27b-3p modulates CD4+CD39+ Tregs to drive immune-mediated intervertebral disc degeneration / Q. Li, C. Zhao, P. Jin [et al.] // *International Journal of Molecular Medicine*. 2025;56(5):193. DOI:10.3892/ijmm.2025.5634.
66. miR-29a nanoparticles improve chronic insomnia by regulating microglia activation and hippocampal neuronal cell pyroptosis through PER2/NF-κB axis / D. Hou, Y. Hu, H. Li [et al.] // *International Immunopharmacology*. 2025;159:114882. DOI:10.1016/j.intimp.2025.114882.
67. miR-340-5p alleviates the damage effect of LPS on nucleus pulposus cells by negatively regulating the expression of SOX4 / Y. Liu, L. Huang, Z. Gao [et al.] // *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2025;20:690. DOI:10.1186/s13018-025-06069-4.
68. miR-369-3p regulates microglia polarization and neuroinflammation in traumatic spinal cord injury by targeting PELI1 / Y. Li, G. Sun, R. Lin [et al.] // *Global Spine Journal*. 2026;21925682251406197. DOI:10.1177/21925682251406197.
69. MiR-155: an important regulator of neuroinflammation / V. D. Zingale, A. Gugliandolo, E. Mazzon // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;23(1):90. DOI:10.3390/ijms23010090.
70. miRNA profiles in plasma from patients with sleep disorders reveal dysregulation of miRNAs in narcolepsy and other central hypersomnias / A. Holm, C. H. Bang-Berthelsen, S. Knudsen [et al.] // *Sleep*. 2014;37:1525–1533. DOI:10.5665/sleep.4004.
71. Mir223 restrains autophagy and promotes CNS inflammation by targeting ATG16L1 / Y. Li, D. Zhou, Y. Ren [et al.] // *Autophagy*. 2019;15:478–492. DOI: 10.1080/15548627.2018.1522467.

72. Mohawk, J. A. Central and Peripheral Circadian Clocks in Mammals / J. A. Mohawk, C. B. Green, J. S. Takahashi // *Annual Review of Neuroscience*. 2012;35:445–462. DOI:10.1146/annurev-neuro-060909-153128.
73. N6-methyladenosine induced miR-34a-5p promotes TNF- α -induced nucleus pulposus cell senescence by targeting SIRT1 / H. Zhu, B. Sun, L. Zhu [et al.] // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021;9:642437. DOI:10.3389/fcell.2021.642437.
74. Narcolepsy patients' blood-based miRNA expression profiling: miRNA expression differences with Pandemrix vaccination / N. Mosakhani, V. Sarhadi, P. Panula [et al.] // *Acta Neurologica Scandinavica*. 2017;136:462–469. DOI:10.1111/ane.12749.
75. NCBI Gene / National Center for Biotechnology Information. 1996. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene> (дата обращения: 10.02.2026)
76. Nicotinamide phosphoribosyl transferase controls NLRP3 inflammasome activity through MAPK and NF- κ B signaling in nucleus pulposus cells, as suppressed by melatonin / Y. Huang, Y. Peng, J. Sun [et al.] // *Inflammation*. 2020;43(3):796–809. DOI:10.1007/s10753-019-01166-z.
77. Non-coding RNAs and neuroinflammation: implications for neurological disorders / Y. Chen, J. Mateski, L. Gerace [et al.] // *Experimental Biology and Medicine*. 2024;249:10120. DOI:10.3389/ebm.2024.10120.
78. NOX2 drives M1-like microglial/macrophage activation and neurodegeneration following experimental traumatic brain injury / A. Kumar, J. P. Barrett, D. M. Alvarez-Croda [et al.] // *Brain, Behavior, and Immunity*. 2016;58:291–309. DOI:10.1016/j.bbi.2016.07.158.
79. Overexpression of miR-133a-3p reduces microglia activation by binding to GCH1, alleviating neuroinflammation and neuropathic pain / C. Gao, T. Yang, J. Shu [et al.] // *Experimental Brain Research*. 2024;243(1):23. DOI:10.1007/s00221-024-06956-y.
80. Prevalence and clinical profile of chronic pain and its association with mental disorders / F. G. Pereira, M. H. França, M. C. A. de Paiva [et al.] // *Revista de Saude Publica*. 2017;51:96. DOI:10.11606/S1518-8787.2017051007025.
81. Risk factors associated with clinical insomnia in chronic low back pain: A retrospective analysis in a university hospital in Korea / S. H. Kim, J. M. Sun, K. B. Yoon [et al.] // *Korean Journal of Pain*. 2015;28(2):137–143. DOI:10.3344/kjp.2015.28.2.137.
82. Senescent cartilage endplate stem cells-derived exosomes induce oxidative stress injury in nucleus pulposus cells and aggravate intervertebral disc degeneration by regulating FOXO3 / Z. Bian, Y. Zhai, Y. Zhang [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine*. 2025;233:39–54. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2025.03.027.
83. Sleep and Pain / D. Whibley, N. AlKandari, K. Kristensen [et al.] // *Clinical Journal of Pain*. 2019;35:544–558. – DOI: 10.1097/AJP.0000000000000697.
84. Sleep disorders in chronic pain and its neurochemical mechanisms: a narrative review / L. Duo, X. Yu, R. Hu [et al.] // *Frontiers in Psychiatry*. 2023;14: 1157790. DOI:10.3389/fpsy.2023.1157790.
85. Sleep disturbances and sleep disorders as risk factors for chronic postsurgical pain: a systematic review and meta-analysis / G. Varallo, E. M. Giusti, C. Manna [et al.] // *Sleep Medicine Reviews*. 2022;63:101630. DOI:10.1016/j.smrv.2022.101630.
86. Sleep extension reduces pain sensitivity / G. Simonelli, J. Mantua, M. Gad [et al.] // *Sleep Medicine*. 2019;54:172–176. DOI: 10.1016/j.sleep.2018.10.023.
87. Sleep problems in pain patients entering tertiary pain care: the role of pain-related anxiety, medication use, self-reported diseases, and sleep disorders / T. Miettinen, J. Sverloff, O. P. Lappalainen [et al.] // *Pain*. 2022;163:e812–e820. DOI:10.1097/j.pain.0000000000002497.
88. Small extracellular vesicles from hypoxic mesenchymal stem cells alleviate intervertebral disc degeneration by delivering miR-17-5p / Z. M. Zhou, J. P. Bao, X. Peng [et al.] // *Acta Biomaterialia*. 2022;140:641–658. DOI:10.1016/j.actbio.2021.11.044.
89. Targeting adenosine receptors: a potential pharmacological avenue for acute and chronic pain / F. Vincenzi, S. Pasquini, P. A. Borea [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21:8710. DOI:10.3390/ijms21228710.
90. Tetrahedral framework nucleic acids-based delivery of microRNA-155 alleviates intervertebral disc degeneration through targeting Bcl-2/Bax apoptosis pathway / Z. Li, Y. Tang, L. Wang [et al.] // *Cell Proliferation*. 2024;57(11):e13689. DOI:10.1111/cpr.13689.
91. The complexities of the sleep-pain relationship in adolescents: a critical review / B. Albinni, M. de Zambotti, S. Iacovides [et al.] // *Sleep Medicine Reviews*. 2023;67:101715. DOI:10.1016/j.smrv.2022.101715.

92. The effect of insomnia on the outcomes of physical therapy in patients with cervical and lumbar pain in clinical practice / M. Djordjic, A. Jurisic Skevin, V. Grbovic [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(11):1873. DOI:10.3390/medicina60111873.
93. The role of miR-155-5p in inflammation and mechanical loading during intervertebral disc degeneration / P. Cazzanelli, M. Lamoca, J. Hasler [et al.] // *Cell Communication and Signaling*. 2024;22(1):419. DOI:10.1186/s12964-024-01803-7.
94. The role of pineal microRNA-325 in regulating circadian rhythms after neonatal hypoxic-ischemic brain damage / N. Sha, H. W. Wang, B. Sun [et al.] // *Neural Regeneration Research*. 2021;16(10):2071–2077. DOI:10.4103/1673-5374.308101.
95. Up-regulation of microRNA-375 ameliorates the damage of dopaminergic neurons, reduces oxidative stress and inflammation in Parkinson's disease by inhibiting SP1 / L. J. Cai, L. Tu, T. Li [et al.] // *Aging*. 2020;12(1):672–689. DOI:10.18632/aging.102649.
96. Virtual discovery of melatonin receptor ligands to modulate circadian rhythms / R. M. Stein, H. J. Kang, J. D. McCorvy [et al.] // *Nature*. 2020;579:609–614. DOI:10.1038/s41586-020-2027-0.
97. Wang, X. MicroRNA-93 blocks signal transducers and activator of transcription 3 to reduce neuronal damage in Parkinson's disease / X. Wang, Z. Liu, F. Wang // *Neurochemical Research*. 2021;46(8):1859–1868. DOI:10.1007/s11064-021-03333-x.
98. Xu, L. MicroRNA-106a-5p alleviates chronic constriction injury-induced neuropathic pain by targeting ten-eleven translocation 2 in a rat model / L. Xu, J. Zhang, L. Wang // *Neurological Research*. 2025:1–10. DOI:10.1080/01616412.2025.2538896.
99. Zhang, C. The long non-coding RNA maternally expressed 3-micorRNA-15a-5p axis is modulated by melatonin and prevents nucleus pulposus cell inflammation and apoptosis / C. Zhang, Y. Qiu, F. Yuan // *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2023;133(5):603–619. DOI:10.1111/bcpt.13939.
100. Zhang S. L., Sehgal A. Circadian rhythms and disease // Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics. Academic Press, 2019:299-314.

Об авторах

АШХОТОВ Азамат Вячеславович, аспирант Института персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (Санкт-Петербург), Отделения неврологии ООО «Единые Медицинские Системы» (Санкт-Петербург), ashkhotov.v@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3565-8657.

ШНАЙДЕР Наталья Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Института персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (Санкт-Петербург), Центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск), naschnaider@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2840-837X.

ТРЕФИЛОВА Вера Васильевна, аспирант Института персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (Санкт-Петербург), Отделения неврологии ООО «МЕДИЦЕНТР ЮЗ» (Санкт-Петербург), vera.v.trefilova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4378-1308.

НАСЫРОВА Регина Фаритовна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник Института персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (Санкт-Петербург), regina_nmrpn@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1874-9434.

About the authors

ASHKHOTOV, Azamat Vyacheslavovich, postgraduate student, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russian Federation; Department of Neurology, Unified Medical Systems, St. Petersburg, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-3565-8657, e-mail: ashkhotov.v@mail.ru.

SHNAYDER, Natalia Alekseevna, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Researcher, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russian Federation; Center for Collective Use “Molecular and Cellular Technologies”, Professor V. F. Voyno-Yasenevsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-2840-837X, e-mail: naschnaider@yandex.ru.

TREFILOVA, Vera Vasilyevna, postgraduate student, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russian Federation; Department of Neurology, “MEDICAL CENTER YUZ”, St. Petersburg, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-4378-1308, e-mail: vera.v.trefilova@yandex.ru.

NASYROVA, Regina Faritovna, Dr. Sci. (Medicine), Chief Researcher, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-1874-9434, e-mail: regina_nmrcpn@mail.ru.

Вклад авторов

Ашхотов А.В. – сбор данных, подготовка статьи, анализ и интерпретация данных.

Шнайдер Н.А. – концепция исследования, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.

Трефилова В.В. – сбор данных, подготовка статьи, анализ и интерпретация данных.

Насырова Р.Ф. – анализ и интерпретация данных.

Authors' contribution

Ashkhotov A.V. – data collection, article preparation, data analysis and interpretation.

Shnayder N.A. – conceptualization, final approval of the version of the manuscript for publication.

Trefilova V.V. – data collection, article preparation, data analysis and interpretation.

Nasyrova R.F. – data analysis and interpretation.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare no relevant conflict of interests.

Поступила в редакцию / Submitted 19.05.2026

Поступила после рецензирования / Revised 19.06.2026

Принята к публикации / Accepted 20.06.2026