

УДК 616.833.2-005.4-008.9-092-07-085.21+615.27

DOI: 10.22141/2224-0713.16.3.2020.203447

Багмут І.Ю.¹, Погорелов В.В.², Жуков В.І.³¹Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна²Харківська клінічна лікарня на залізничному транспорті № 1, м. Харків, Україна³Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Роль ліпідно-фосфоліпідного стану в розвитку нейродеструкції внаслідок компресії корінців спинного мозку

Резюме. Актуальність. Дослідження присвячене вивченню патофізіологічних змін у нервовій тканині при ішемії корінців спинного мозку (КСМ) та пошуку маркерів нейродеструкції на ранніх етапах розвитку патологічного процесу з метою більш ефективного лікування. **Мета дослідження** — визначення структурних змін у ліпідному обміні при компресії корінців спинного мозку та їх взаємозв'язок із васкулярним фактором росту (VEGF-A) під впливом патогенетично скерованої терапії. **Матеріали та методи.** 76 хворих із хронічною компресією КСМ розподілені на 2 групи. Хворі 1-ї групи (31 пацієнт) одержували комплексну терапію з пентоксифіліном, тоді як 45 хворим 2-ї групи до цієї терапії включали мелатонін-СЗ. Вивчались показники серотоніну, активність VEGF-A, стан окислення ліпідів оцінювали за вмістом малонового діальдегіду (МДА). Також вивчались показники загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), сфінгомієліну та глутатіонпероксидази (ГП). **Результати.** У хворих до лікування відмічалось підвищення МДА, ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНП- α , що свідчить про перебіг імунного запалення в результаті вивільнення вільних радикалів, накопичення нейротоксичних речовин та підсилення оксидативного стресу. Також відмічались збільшення вмісту VEGF-A, зниження ЗХС, ХС ЛПВЩ, сфінгомієліну, ГП та серотоніну. Включення до комплексної терапії пентоксифіліну в комбінації з мелатоніном привело до зниження вмісту МДА, VEGF-A, прозапальних інтерлейкінів та підвищення ЗХС, ХС ЛПВЩ, сфінгомієліну, ГП і серотоніну. Таким чином, підвищення рівня ХС ЛПВЩ і сфінгомієліну після лікування сприяло упорядкуванню структури ліпідного бішару нейросудинних мембран, приводило до більш швидкого відновлення і репарації електропровідної функції КСМ та запобігало формуванню радікуломієлопатії. **Висновки.** При компресії КСМ відмічались зміни активності VEGF-A, нейрогормонів та загострення імунного запалення, що спричиняло пошкодження судинно-нейрональних клітин оболонки КСМ та спонукало накопиченню нейротоксичних продуктів, які зумовлюють інтраневральні пошкодження з формуванням радікуломієлопатії. Застосування пентоксифіліну з мелатоніном спонукало до нормалізації вищезазначених показників, приводило до більш швидкого відновлення структури та функції нервової тканини та запобігало формуванню радікуломієлопатії.

Ключові слова: компресійно-ішемічна радікуломієлопатія; VEGF-A; ліпідно-фосфоліпідний обмін; нейрогормони; інтерлейкіни; пентоксифілін + мелатонін

Вступ

Компресія корінців спинного мозку може призводити до розвитку радикуломієлопатії та інвалідизації людини. Незважаючи на велику кількість теоретичних і практичних досягнень у розкритті механізмів розвитку нейродеструкції, інтерес до цієї проблеми зберігається та привертає увагу дослідників і лікарів у всьому світі. Причиною пошкодження корінців спинного мозку (КСМ) є тривале їх здавлення і розвиток локальної ішемії та запалення. Відомо, що цитокіни (ЦК): інтерлейкін (ІЛ)-1 β і фактор некрозу пухлини (ФНП) — індукують синтез ІЛ-6, який ремоделює матрикс клітин шляхом підвищення активності тканинного інгібітора металопротеїнази та опосередковує катаболічні ефекти ІЛ-1 β і ФНП. Зі свого боку, ІЛ-6 посилює продукцію білків гострої фази. Тобто запалення спричиняє накопичення продуктів неповного окислення ліпідів, порушення ендотелію судин і оточуючих КСМ тканин. Оскільки мієлінова оболонка переважно складається з ліпідів, то в результаті компресії та ішемічного пошкодження КСМ розвивається порушення обміну ліпідів із ліполітичним розщепленням ліпопротеїнів (ЛП) та звільненням холестерину (ХС) і фосфоліпідів (ФЛ), зокрема сфінгомієліну. У плазматичних мембранах і в мієліновій оболонці молярне співвідношення ХС і ФЛ близьке до 1, тобто там, де є ФЛ, їх супроводжує ХС [1, с. 52-63; с. 338-345].

Такі зміни в ЛП і білково-вуглеводному обміні бішару нейромембран є наслідком дисфункції ендотелію (ДЕ) судин на тлі компресійної ішемії. Глікопротеїди і гліколіпіди за допомогою рецепторів мембран розпізнають вплив різних речовин та утворюють надмембранний шар глікокаліксу, що добре представлений в ендотеліальних клітинах судин. Ліпідний бішар під впливом деяких пептидів змінює свою електропровідність завдяки утворенню одиничних каналів. У цих умовах критерієм оцінки стану ендотелію судин є васкулярний фактор росту судин активний (VEGF-A). Він є вазодилататором, гальмує апоптоз ендотеліальних клітин та стимулює репаративні процеси судинної стінки. Доведено, що експресія VEGF-A пов'язана зі станом гіпоксії в судинному руслі і навколишніх тканинах та є маркером ДЕ [2–4]. Тоді як процес пошкодження мембран нейроклітин КСМ є впливом вільних радикалів (ВР), утворених внаслідок оксидативного стресу (ОС) [5]. Установлений взаємозв'язок між їх вмістом і показниками ліпідного обміну свідчить про метаболічні порушення на клітинно-молекулярному рівні. Зв'язує ВР нейрогормон мелатонін (МТ). Він є похідним біогенного аміну серотоніну (СТ), який має імуномодуючу дію, підсилює природний антиоксидантний захист (АОЗ) та зменшує глутаматну нейротоксичність, знижує активність VEGF-A та обмежує апоптоз нервових тканин. Його АОЗ пов'язують зі здатністю зв'язувати гідроксильні і пероксильні ВР та стимулюванням глутатіонпероксидази (ГП), активність якої залежить від щільності ФЛ нейромембран й активності сфінгомієлінази [6–10].

Тобто МТ запобігає пошкодженню нейроклітин від патологічної дії ВР через механізми гальмування або підвищення VEGF-A, імунного запалення та пригнічення глутаматної нейротоксичності. На сьогодні ще не до кінця в'яяснена роль сфінго-ФЛ у відновленні мембран нейрону, але не викликає сумніву, що нейрогормон МТ й інші гальмують перебіг радикуломієлопатії.

Мета роботи — визначення структурних змін у ліпідному обміні при компресії КСМ та їх взаємозв'язок із васкулярним фактором росту під впливом патогенетично скерованої терапії.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 76 хворих із хронічною компресією КСМ. Хворі 1-ї групи (31 пацієнт) одержували комплексну терапію з пентоксифіліном (у дозі 100 мг в/в краплинно + 200,0 мл фізіологічного розчину 1 раз на добу, 10 днів), тоді як 45 хворим 2-ї групи до цієї терапії включали мелатонін-С3 у дозі 3 мг 1 раз на добу, 10 днів. Кровообіг у КСМ оцінювали за допомогою доплерографії. СТ у сироватці крові визначали методом рідинної хроматографії, а концентрацію VEGF-A — методом твердофазного імунного аналізу. Стан окислення ліпідів оцінювали за вмістом МДА, який визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою. Загальний холестерин (ЗХС) і холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) визначали пероксидазним методом, а сфінгомієлін — методом тонкослойної хроматографії. ГП визначали в кольоровій реакції на сульфгідрильні групи з реактивом Ельмана [8]. Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Excel і Statistica.

Результати

Проведене дослідження показало, що пошкодження оболонок КСМ є результатом впливу ВР, утворених внаслідок ОС, регулятором якого є прозапальні ЦК, які призводять до перекисного окислення ліпідів. Підвищення рівня ІЛ, МДА та зниження рівня ЗХС, ХС ЛПВЩ у хворих до лікування порівняно з контролем наведені на рис. 1, 2.

Підвищення рівня прозапальних ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНП- α та зміни в ліпідному обміні до лікування свідчать про перебіг імунного запалення, що спричиняє підвищення вмісту МДА, гальмування процесу елімінації токсичних речовин з організму. Такі метаболічні зміни є порушенням структури і функції мембран нейросудинних утворень при компресії КСМ, що наведено на рис. 3.

Під впливом проведеної терапії відмічались зниження рівня інтерлейкінів, вмісту МДА, підвищення ЗХС, ХС ЛПВЩ, що сприяло блокуванню процесу ліпопероксидації. Тобто підвищення показників ліпідного обміну спонукало до упорядкування структури ліпідного бішару нейросудинних мембран за рахунок сфінгомієліну. Зниження рівня ГП, СТ та VEGF-A до лікування

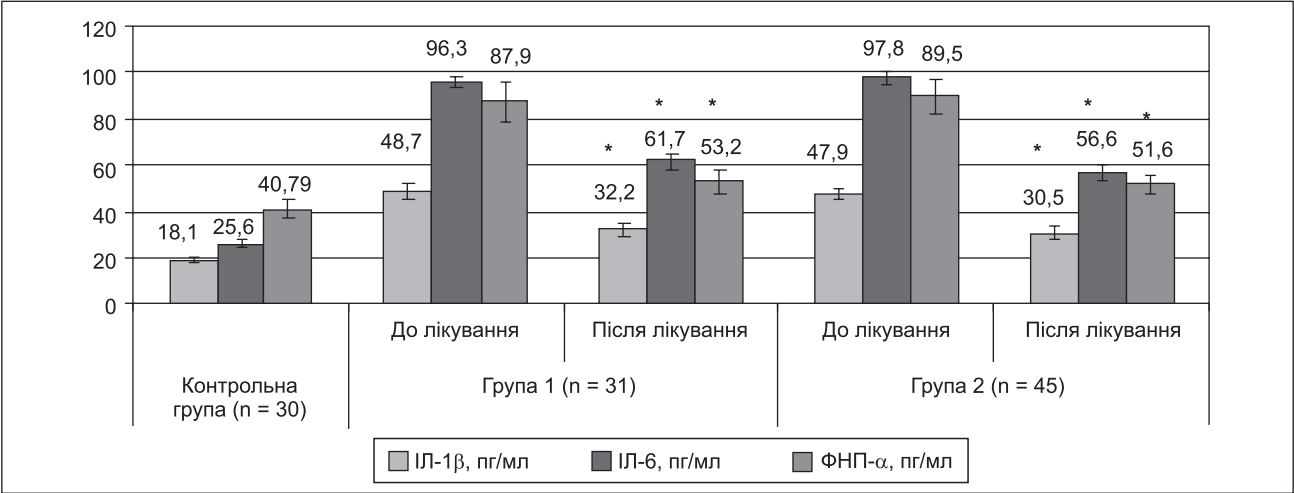


Рисунок 1. Зміни показників інтерлейкінів до та після комплексної терапії з пентоксифіліном і мелатоніном у хворих із компресією КСМ

Примітка: тут і на рис. 2–4: * — вірогідність різниці порівняно з періодом до лікування, $p < 0,05$.

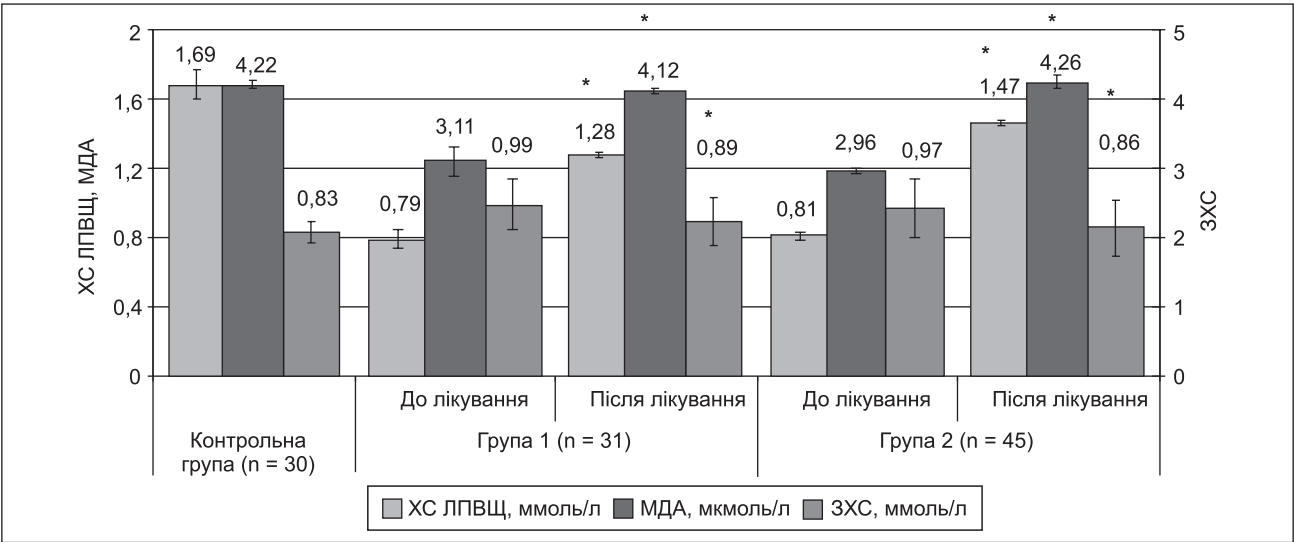


Рисунок 2. Зміни показників ліпідів до та після комплексної терапії з пентоксифіліном і мелатоніном у хворих із компресією КСМ

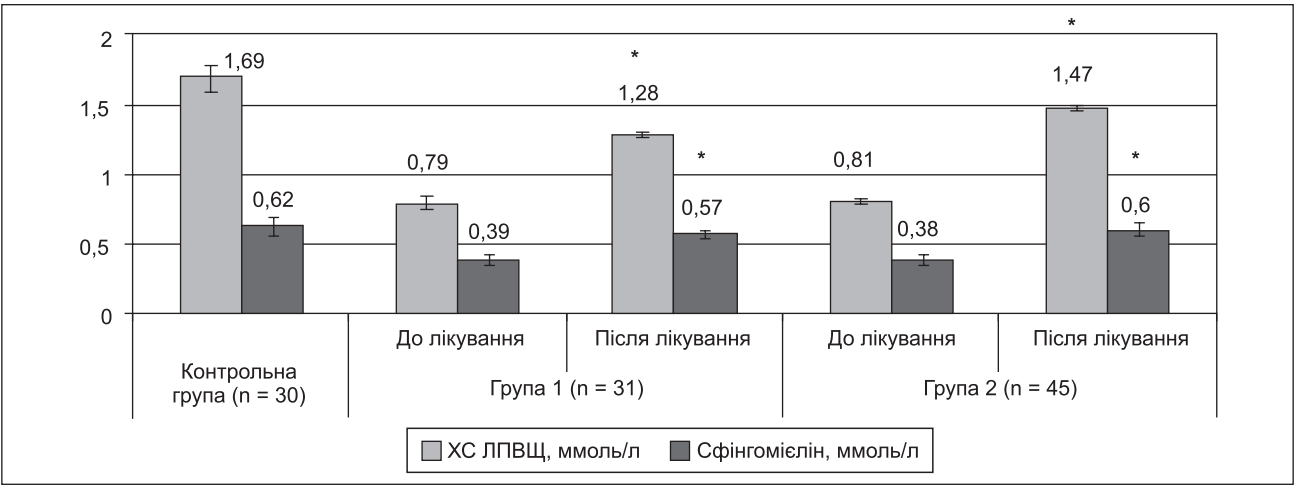


Рисунок 3. Зміни показників ХС ЛПВЩ і сфінгомеліліну до та після комплексної терапії з пентоксифіліном і мелатоніном у хворих із компресією КСМ

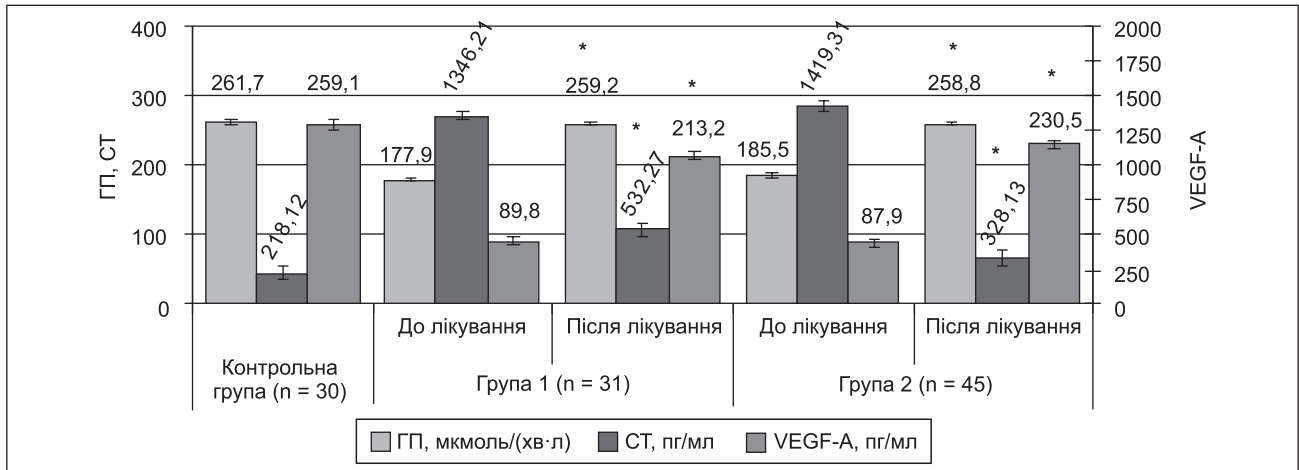


Рисунок 4. Зміни показників ГП і СТ та VEGF-A до та після комплексної терапії з пентоксифіліном і мелатоніном у хворих із компресією КСМ

у хворих із хронічною компресією КСМ наведено на рис. 4.

При перебігу гіпоксії між впливом ВР на судинно-нервові мембрани і СТ є прямий взаємозв'язок. СТ є попередником МТ, тобто ці нейрогормони знаходяться в залежності один від одного і контролюються ГП та VEGF-A. Крім того, доведено, що експресія VEGF-A також залежить від стану гіпоксії судинного русла. Після лікування відмічались підвищення ГП і СТ, зниження VEGF-A. Такі зміни VEGF-A свідчать про відновлення ендотелію судин. Підвищення рівня ХС ЛПВЩ і сфінгомеліну в групах після лікування свідчить про зниження проникності мембранних каналів, що приводило до упорядкування структури ліпідного бішару нейросудинних мембран за рахунок сфінгомеліну, запобігало перебігу запалення та деструктивним пошкодженням КСМ.

Обговорення

Таким чином, підвищення вмісту МДА, що є маркером ОС, зумовлює зниження ЗХС, ХС ЛПВЩ і сфінгомеліну в групах до лікування. Такі зміни на тлі імунного запалення, підвищення рівня VEGF-A та зниження СТ, що є попередником МТ, необхідно розглядати як прояв інтенсивних метаболічних порушень. Застосування пентоксифіліну з мелатоніном у комплексній терапії цих хворих супроводжувалось підвищенням ХС ЛПВЩ і сфінгомеліну. Тобто такі зміни після лікування свідчать про зниження проникності судинно-клітинних каналів, що приводило до упорядкування структури ліпідного бішару нейросудинних мембран за рахунок сфінгомеліну. Підвищення нейрогормона СТ та зниження VEGF-A приводили до підвищення АОЗ, що, зі свого боку, приводило до більш швидкого відновлення судинного ендотелію. Викладені вище дані розширюють спектр корекції порушень кровотоку і репарації нейросудинного сплетення при дегенеративно-деструктивних пошкодженнях КСМ та запобігають формуванню радикуломієлопатії.

Висновки

1. При компресії КСМ відмічались загострення імунного запалення, зміни активності васкулярного фактора росту судин, нейрогормонів, що спричиняло пошкодження судинно-нейрональних клітин оболонки КСМ та призводило до накопичення нейротоксичних продуктів, які зумовлюють інтраневральні пошкодження з формуванням радикуломієлопатії.

2. Застосування пентоксифіліну з мелатоніном привело до нормалізації вищезазначених показників та більш швидкого відновлення структури та функції нервової тканини та запобігало формуванню радикуломієлопатії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Інформація про внесок кожного автора: В.І. Жуков — концепція і дизайн дослідження; В.В. Погорелов — збирання й обробка матеріалів; І.Ю. Багмут, В.В. Погорелов — аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

1. Кольман Я., Рем К.-Г. Наглядная биохимия: монография. Под ред.: Решетова П.Д., Соркиной Т.И. Пер. с нем. Л.В. Козлова и др. 3-е изд. Москва: Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. 469 с.
2. Kikuchi R. et al. An antiangiogenic isoform of VEGF-A contributes to impaired vascularization in peripheral artery disease. *Nat. Med.* 2014. V. 20. № 12. P. 1464-1471. DOI: 10.1038/nm.3703.
3. Simons M., Gordon E., Claesson-Welsh L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2016. V. 17. № 10. P. 611-625. DOI: 10.1038/nrm.2016.87.
4. Das A. et al. Cysteine Oxidation of Cu Importer CTR1 Promotes VEGF Signaling and Angiogenesis. *Circulation.* 2016. V. 134. № 1. A15199. URL: https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circ.134.suppl_1.15199.

5. Andersen J.K. Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? *Nat. Med.* 2004. V. 10. P. 18-25. DOI: 10.1038/nrn1434.

6. Караулова Ю.В. Изучение гуморального звена серотонинергической системы при хронических болевых синдромах. *Российский журнал боли.* 2011. № 2. С. 10-11. URL: <https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/31%2011.pdf>.

7. Коршняк В.О. Роль мелатонину в нейроэндокринной регуляции нервной системы у больных с последствиями закрытых черепно-мозговых травм (обзор литературы). *Міжнародний неврологічний журнал.* 2016. № 4. С. 108-113. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2016_4_15.

8. Мальцев Г.Ю., Тышко Н.В. Методы определения содержания глутатиона и активности глутатионпероксидазы в эритро-

цитах. *Гигиена и санитария.* 2002. № 2. С. 69-72. URL: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=72460>.

9. Погорелов В.В., Жуков В.І. Динаміка продуктів перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в крові щурів в умовах експериментальної радикулоїшемії та її патогенетична корекція. *Вісник наукових досліджень.* 2014. № 1. С. 106-108. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/vndt_2014_1_36.

10. Wirtz K.W.A. Phospholipid transfer proteins. *Ann. Rev. Biochem.* 1991. V. 60. P. 73-99. URL: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.bi.60.070191.000445>.

Отримано/Received 11.01.2020

Рецензовано/Revised 26.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 05.02.2020 ■

Багмут І.Ю.¹, Погорелов В.В.², Жуков В.І.³

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

²Харьковская клиническая больница на железнодорожном транспорте № 1, г. Харьков, Украина

³Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Роль липидно-фосфолипидного статуса в развитии нейродегенерации вследствие компрессии корешков спинного мозга

Резюме. Актуальность. Исследование посвящено изучению патофизиологических изменений в нервной ткани при ишемии корешков спинного мозга (КСМ) и поиску маркеров нейродегенерации на ранних этапах развития патологического процесса с целью более эффективного лечения. **Цель исследования** — изучение структурных изменений в липидном обмене при компрессии КСМ и их взаимосвязь с васкулярным фактором роста (VEGF-A) под влиянием патогенетически направленной терапии. **Материалы и методы.** 76 больных с хронической компрессией корешков спинного мозга были разделены на 2 группы. Больные 1-й группы (31 пациент) получали комплексную терапию с пентоксифиллином, в то время как 45 пациентам 2-й группы в эту же терапию включали мелатонин-СЗ. Изучались показатели серотонина, активности VEGF-A, состояние окисления липидов оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА). Также изучались показатели общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), сфингомиелина и глутатионпероксидазы (ГП). **Результаты.** У больных до лечения отмечалось повышение МДА, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α, что свидетельствует о развитии иммунного воспаления в результате высвобождения свободных радикалов, накопления нейротоксических веществ и усиления оксидативного стресса. Также отмечались повышение содержания

VEGF-A, снижение ОХС, ХС ЛПВП, сфингомиелина, ГП и серотонина. Включение в комплексную терапию пентоксифиллина в комбинации с мелатонином привело к снижению содержания МДА, VEGF-A, провоспалительных интерлейкинов и повышению ОХС, ХС ЛПВП, сфингомиелина, ГП, серотонина. Таким образом, повышение уровня ХС ЛПВП и сфингомиелина после лечения способствовало упорядочиванию структуры липидного бислоя нейрососудистых мембран, приводило к более быстрому восстановлению электропроводящей функции КСМ и предотвращало формирование радикуломиелопатии. **Выводы.** При компрессии КСМ отмечались изменения активности VEGF-A, нейротрофических и обострение иммунного воспаления, что приводило к повреждению сосудистно-нейрональных мембран оболочек КСМ и способствовало накоплению нейротоксических продуктов, которые обуславливают интраневральные повреждения с формированием радикуломиелопатии. Применение пентоксифиллина в комбинации с мелатонином способствовало нормализации вышеуказанных показателей, приводило к более быстрому восстановлению структуры и функции и предотвращало формирование радикуломиелопатии.

Ключевые слова: компрессионно-ишемическая радикуломиелопатия; VEGF-A; липидно-фосфолипидный обмен; нейротрофические; интерлейкины; пентоксифиллин + мелатонин

I.Yu. Bagmut¹, V.V. Pogorelov², V.I. Zhukov³

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv Clinical Hospital at Railway 1, Kharkiv, Ukraine

³Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Role of lipid-phospholipid state in the development of neurodegeneration due to compression of spinal roots

Abstract. Background. The study deals with the pathophysiological changes in nervous tissue at spinal roots ischemia and the search for neurodegradation markers at the early stages of the pathological process for more effective treatment. The purpose of the study: to determine structural changes in lipid metabolism

in spinal roots compression and their relationship to the vascular growth factor (VEGF-A) under the influence of pathogenetically oriented therapy. **Materials and methods.** Seventy-six patients with chronic spinal roots compression are divided into 2 groups. Patients in the first group (31 patients) received a complex therapy

with pentoxifylline, whereas 45 patients in group 2 received melatonin C3 in addition to this therapy. Serotonin, VEGF-A indexes were studied, lipid oxidation status was evaluated by malonic dialdehyde content. Also, the rates of total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, sphingomyelin, and glutathione peroxidase were assessed. **Results.** Before treatment, the patients were detected with an increase in malonic dialdehyde, IL-1 β , IL-6 and TNF- α , which indicates the development of immune inflammation as a result of the release of free radicals and accumulation of neurotoxic substances and increased oxidative stress. There were also an increase of total cholesterol and VEGF-A, reduced high-density lipoprotein cholesterol, sphingomyelin, glutathione peroxidase and serotonin. The complex therapy added with pentoxifylline in combination with melatonin leads to the decrease in malonic dialdehyde, VEGF-A, proinflammatory interleukins and increase in total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, sphingomyelin, glutathione peroxidase and serotonin.

Thus, elevated levels of high-density lipoprotein cholesterol and sphingomyelin after treatment contributed to the ordering of the lipid bilayer of the neuron-vascular membranes and led to a more rapid recovery and reparation of the conductive function of spinal roots and prevented the development of radiculomyelopathy. **Conclusions.** Compression of spinal roots showed changes in the activity of VEGF-A, neurohormones, and exacerbation of immune inflammation, which caused damage to the vascular neuronal cells of the membranes of spinal roots and led to the accumulation of neurotoxic products that cause intraneural damage with development of radiculomyelopathy. The use of pentoxifylline in combination with melatonin led to normalization of the above indicators and resulted in faster restoration of the structure and function of the nervous tissue and prevented the formation of radiculomyelopathy.

Keywords: compression ischemic radiculomyelopathy; VEGF-A; lipid-phospholipid metabolism; neurohormones; interleukins; pentoxifylline + melatonin