

УДК 616.721.1:577.73

В.В. Погорєлов, В.І. Жуков, О.Є. Марченко*
Харківський національний медичний університет
**Центральна клінічна лікарня Укрзалізниці, м. Харків*

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МЕТАБОЛІЧНИХ РОЗЛАДІВ, ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ ТА ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У РОЗВИТКУ ДИСКОВЕНОЇ РАДИКУЛОШЕМІЇ

Дисковена радикулошемія є захворюванням, яке у своїй основі має зміни окислювального метаболізму з утворенням вільних радикалів, які супроводжуються пригніченням антиоксидантної системи та змінами профілю прозапальних цитокінів. Виявлені зміни цитокінового профілю супроводжувались підвищенням вмісту прозапальних цитокінів та відносною недостатністю — протизапальних, що є одним з механізмів розвитку запального процесу у хворих з дисковеною радикулошемією. Включення до комплексної терапії альфа-ліпоєвої кислоти сприяло покращанню показників антиоксидантної системи та зменшенню рівня прозапальних цитокінів.

Ключові слова: *дисковена радикулошемія, окислювальний метаболізм, цитокіни, альфа-ліпоєва кислота.*

З сучасних позицій дисковена радикулошемія (ДРІ) пов'язана переважно з механічним здавленням, натягінням або деформацією корінців спинного мозку. В експерименті встановлено, що компресія непошкодженого корінця спинного мозку супроводжується в першу чергу парестезією, порушеннями чутливості та моторної функції, в той час як компресія запального корінця є імунним запаленням з аутоімунною агресією на мієлінову оболонку, з нейротрофічним ушкодженням аксонів, що супроводжується інтенсивним больовим синдромом [1]. Це пов'язано з іритацією нервових корінців біологічно активними речовинами дегенеративно змінених міжхребцевих дисків. У своїй основі біологічно активні речовини мають значні гістаміноподібні властивості і здатні викликати не тільки больові подразнення нервів та їхніх закінчень, а також через подразнювання вегетативних нервових волокон судин ініціювати їхній спазм чи парез, інтраневральний набряк і навіть аутоімунне пери-, інтраневральне запалення. Провідну роль у механізмах формування ноцицептивного болю відіграє цикл арахідонової кислоти і його потужні ме-

діатори болю — простагландини, тромбосан і простаглілін. Ключову позицію в цьому циклі займає фермент циклооксигеназа, що ініціює метаболізм арахідонової кислоти до зазначених медіаторів [2]. Кровозабезпечення корінців спинного мозку здійснюється радикулярними гілочками спинальної артерії, які йдуть від центра до периферії в каудальному напрямку, і радикулярними гілочками, які йдуть у краніальному напрямку і не мають між собою анастомозів, а тому підвищення тиску, або локальний спазм одної з артерій, призводить до порушення кровотоку та трофіки корінців. Крім того, порушення перфузії як у капілярах, так і у венулах викликає ішемію і інтраневральний набряк, порушуючи гістоматичний бар'єр. Компресія спинномозкових корінців протягом доби призводить до порушень току аксоплазми з накопиченням нейротрансмітерів, а компресія протягом тижня зменшує кількість волокон. Порушення метаболізму нейротрансмітерів є первинною причиною порушення функції корінців спинного мозку [3].

Головну роль у патогенезі ДРІ відіграють продукти вільнорадикального окиснення

© В.В. Погорєлов, В.І. Жуков, О.Є. Марченко, 2012

(ВРО), які ушкоджують судинну стінку та погіршують мікроциркуляцію. Наслідком цього є окислювальний стрес, який призводить до накопичення вільних радикалів у нервовій тканині на тлі ослаблення природних систем антиоксидантного захисту (АОЗ), енергетичного голоду клітин та токсичного впливу на нервові волокна продуктів, що виникають внаслідок декомпенсації метаболічного обміну. Нейродеструкція корінців спинного мозку ішемічного генезу супроводжується каскадом патохімічних порушень у нейронах: енергетичного обміну з формуванням стійкої мітохондріальної дисфункції та гіперпродукцією активних форм кисню (АФК) і оксиду азоту (NO) з експресією проапоптичних білків [4–6].

Альфа-ліпоева кислота (АЛК) має хімічну формулу $C_8H_{14}O_2S_2$ та утворюється ендogenousним шляхом. Вона впливає на окислювальне декарбоксілювання піривату в ацетил-КоА, тобто є містком, який зв'язує процес гліколізу з циклом Кребса. АЛК розчинна у воді та жирах, що дає їй можливість легко розповсюджуватись у мембранах клітин і цитозолі. Високу ефективність та безпечність має етилендіамінова сіль АЛК — еспа-ліпон («Еспама ГмБХ», Німеччина). АЛК та її відновлена форма — дигідроліпоева кислота — зв'язують АФК, відновлюють ендogenousну й екзогенну антиоксидантну активність, утворюють комплекси з іонами металів, посилюють репарацію протеїнів, пошкоджених за умов оксидативного стресу [5–7]. Одним з механізмів дії АЛК при ДРІ є зменшення активності перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у корінцях спинного мозку, поліпшенні ендоневрального кровотоку, що спричиняє збільшення швидкості нервового проведення, вмісту макроергічних сполук у м'язах хворих з нейроішемією.

Дія АЛК полягає також у безпосередній інактивації вільних радикалів поряд з відновленням ендogenousних систем захисту клітин від токсичних продуктів ВРО, у запобіганні мутагенезу і у здатності запобігати ушкодженню ДНК синглетним киснем [5–8]. Крім того, застосування АЛК дає змогу усунути порушення білкового обміну, знизити активність ПОЛ та підвищити потужність АОЗ, стабілізувати ліпідний обмін, відновити спазмолітичну та імуностимулюючу дію [9].

АЛК знижує рівень окислених тіолів і відновлює активність глутатіонтрансферази

і глутатіонпероксидази, а також зменшує рівень стабільних метаболітів NO і активність NO-синтетази (NOS). Механізм дії АЛК пов'язаний з її здатністю позитивно впливати на нервові клітини за умов ішемії та посилювати синтез ключових ферментів АОЗ — каталази та NOS. Вона модулює активність мітохондріальної NOS, обмежуючи нітрозилуючий стрес, регулює відкриття мітохондріальних пор і таким чином зменшує прояви мітохондріальної дисфункції. Крім того, механізм дії АЛК пов'язаний з наявністю в її структурі тіольних груп, конкуруючи з SH-групами цистеїнзалежними ланками білків внутрішньої мембрани мітохондрій за АФК і пероксинітрити, який утворює з останніми стійкі комплекси, що стримує відкриття мітохондріальних пор за умов оксидативного і нітрозилуючого стресу, забезпечуючи тим самим нейропротективний ефект [4, 9, 10].

Мета дослідження — визначити діагностичну цінність і прогностичне значення порушень окислювального гомеостазу та цитокінового профілю в механізмах прогресування структурно-функціональних змін у нервових волокнах корінців спинного мозку у хворих з ДРІ.

Матеріал і методи. У дослідженні брали участь 75 пацієнтів (44 чоловіки і 31 жінка) з ДРІ внаслідок остеохондрозу поперекового відділу хребта з формуванням гриж міжхребцевих дисків, прооперованих у нейрохірургічному відділенні ЦКЛ Укрзалізниці в період 2009–2011 рр. Усі хворі були умовно розподілені на дві групи: 1-ша — 38 пацієнтів та 2-га — 37. Пацієнти обох груп були зіставленими за віком, статтю, лабораторними та клініко-інструментальними показниками. Вік хворих — від 22 до 69 років. Розлади чутливості (гіпестезії, парестезії у відповідних дерматомах) спостерігалися у всіх пацієнтів в обох групах, порушення рухової функції — у 45 хворих (у 21 та 24 відповідно в 1-й та 2-й групах), рефлекторні больові синдроми — у 73 (у 36 та 37 відповідно в 1-й та 2-й групах), статодинамічні порушення — у 68 (у 33 та 35 у 1-й та 2-й групах). ДРІ була спричинена компресією корінців грижами міжхребцевих дисків на різних рівнях: L5–S1 — 21, L4–L5 — 13, L3–L4 — 3, L2–L3 — 1, L1–L2 — 1. Всі пацієнти були прооперовані за методикою інтерламінарного видалення грижі диска [4]. Хворі в обох

групах в післяопераційному періоді отримували загальноприйнятну терапію: нестероїдні протизапальні препарати, дегідратаційні засоби, вітаміни та препарати, стимулюючі нервово-м'язову провідність. Хворі 2-ї групи додатково отримували АЛК [4]. Стан пацієнтів оці-

Результати та їх обговорення. Після лікування пацієнтів 2-ї групи з включенням АЛК відмічалось значне зменшення розладів чутливості та порушень рухової функції, зниження больового синдрому в порівнянні з показниками в 1-й групі, що подано в табл. 1.

Таблиця 1. Динаміка неврологічних порушень і больового синдрому у хворих з ДРІ та її регрес під впливом комплексної терапії та терапії з включенням АЛК ($M \pm m$)

Показник	1-ша група (n=38)		2-га група (n=37)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Oswestry, бали	14,90±0,28	8,70±0,21*	14,50±0,37	5,40±0,17*
JOAs, бали	4,10±0,06	11,00±0,08*	4,60±0,05	14,50±0,03*
Ступінь інвалідизації, %	30,20±0,04	19,10±0,05	29,80±0,03	10,80±0,06

* $p < 0,05$; вірогідність різниці показників до та після лікування.

нювали до оперативного втручання, в післяопераційному періоді та протягом 3 місяців. Неврологічний статус та симптоматику інтенсивності больового синдрому встановлювали за допомогою шкал Oswestry та JOAs. Ці показники до початку курсу лікування у хворих обох груп були порівнянно однаковими. Для визначення референтної норми обстежено 30 практично здорових осіб, які за середнім віком та співвідношенням статей були зіставлені з хворими обох груп.

Інтенсивність процесів ПОЛ у крові оцінювали за вмістом малонового діальдегіду (МДА). Накопичення МДА в сироватці крові вивчали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою. Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали за ступенем інгібування відновлення нітросинього тетразолію. Ферментативну активність NOS і кількість метаболітів NO визначали за модифікованим методом, запропонованим О.М. Ковальновою зі співавт. [4].

Рівень цитокинів у крові: інтерлейкінів (ІЛ) — ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-4, фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) — визначали з використанням сертифікованих в Україні тест-систем виробництва ТОВ «Протеїновий контур» (ProCon, РФ). Дослідження проводили на імуноферментному аналізаторі PR-1200 виробництва фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція) з використанням інструкції виробника.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel та Statistica.

Важливу роль у захисті від вільних радикалів, які утворилися внаслідок оксидативного стресу, відіграє ферментативна та антиоксидантна системи (АОС), тобто СОД, каталаза, глутатіон, NOS та ін. При формуванні ДРІ відбувається значне пригнічення показників АОС, отриманих в обох групах до лікування, в порівнянні з контролем. Під впливом комплексної терапії у всіх хворих мала місце тенденція до поліпшення клінічного стану хворих, при цьому у 2-й групі, де до цієї терапії додатково була включена АЛК, стан хворих значно поліпшився, що підтверджується підвищенням даних АОС, наведених у табл. 2.

Особливу роль в уповільненні дії АФК відіграє СОД, яка зменшує супероксидні радикали шляхом дисмутації. При проведенні комплексної терапії мало місце підвищення рівня СОД, особливо у хворих 2-ї групи. Це пов'язано з тим, що завдяки своїм антиоксидантним властивостям АЛК зменшує інтенсивність ПОЛ та продукцію гідропероксидів, які інгібують СОД.

Крім того, до лінії АОС також відносяться глутатіон, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, NOS. Отримані результати підтверджують той факт, що АЛК є ферментативним кофактором окислювального метаболізму, вона інактивує вільні радикали та пригнічує синтез NO, тим самим утворює більш сприятливі умови для відновлення запасів внутрішньоклітинного глутатіону і тиол-дисульфідної рівноваги. Таким чином, підвищення показників каталази, СОД, глутатіону, NOS

Таблиця 2. Показники оксидантної та антиоксидантної систем у хворих на ДРІ та їхні зміни під впливом загальноприйнятої терапії і в комбінації з АЛК ($M \pm m$)

Показник	Контроль (n=30)	1-ша група (n=38)		2-га група (n=37)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
МДА, мкмоль/л	3,57±0,42	7,19±0,67	5,67±0,33	7,15±0,78	4,22±0,43*
НО, мкМ/л	2,24±0,25	2,87±0,55	2,18±0,78	2,91±0,62	1,83±0,18*
Каталаза, мкмоль/л	237,2±16,5	149,2±8,3	215,6±17,1	152,4±13,4	258,1±13,2*
СОД, у. о.	224,6±13,7	263,4±14,9	288,2±16,3	259,1±13,8	283,7±19,6*
NOS, нмоль/хв·мг білка	9,91±2,6	35,1±3,3	19,8±2,5	34,3±2,9	26,4±2,5*

* $p < 0,05$; вірогідність різниці показників до та після лікування.

під впливом АЛК свідчить про підсилення АОЗ та інгібування деяких ланок оксидативного стресу. Зміни показників ферментативної та антиоксидантної систем наведені в табл. 3.

У всіх хворих з ДРІ до лікування було виявлено дисбаланс цитокінів, тобто підвищення вмісту прозапальних цитокінів: ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6 та ФНП- α — на тлі відносної недостатності протизапального цитокіну ІЛ-4, що свідчить про активацію запального процесу у хворих обох груп. Динаміка показників цитокінового профілю подана в табл. 4. Після терапії як у 1-й, так і у 2-й групі відмічалось зниження показників прозапальних цитокінів і підвищення рівня протизапального ІЛ-4.

Висновки

1. У хворих з дискогенною радикулоішемією мають місце зміни окислювального метаболізму, які посилюють утворення вільних радикалів та пригнічують антиоксидантну систему. Ці зміни супроводжувались дисбалансом цитокінів з суттєвим підвищенням вмісту прозапальних цитокінів на тлі відносної недостатності — протизапальних, що можна вважати одним з патогенетичних механізмів розвитку та чергового загострення запального процесу.

2. Застосування альфа-ліпоєвої кислоти у хворих на дискогенну радикулоішемію направлене на доцільне лікування, тому що його ефективність підтверджена зменшенням суб'єктив-

Таблиця 3. Показники ферментативної та антиоксидантної систем у хворих на ДРІ та їхні зміни під впливом загальноприйнятої терапії і в комбінації з АЛК ($M \pm m$)

Показник	Контроль (n=30)	1-ша група (n=38)		2-га група (n=37)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Глутатіон, ммоль/л окислений	2,32±0,22	1,71±0,16	2,46±0,24	1,67±0,18	2,64±0,31*
Глутатіон, ммоль/л відновлений	1,30±0,08	2,32±0,18	1,15±0,16	2,36±0,22	1,05±0,09*
Глутатіонредуктаза, у. о./мг білка	13,3±3,4	5,35±0,49	11,75±0,28	5,38±0,32	8,20±0,53*
Глутатіонпероксидаза, у. о./мг білка	67,5±2,0	22,2±1,4	56,9±1,5	21,9±1,6	40,4±1,9*

* $p < 0,05$; вірогідність різниці показників до та після лікування.

Таблиця 4. Показники профілю цитокінів у хворих з ДРІ та їхні зміни під впливом загальноприйнятої терапії і в комбінації з АЛК, ($M \pm m$) кг/мл

Показник	Контроль (n=30)	1-ша група (n=38)		2-га група (n=37)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ІЛ-1 β	18,1±0,5	42,6±1,3	29,8±1,4	43,2±1,9	22,3±1,1*
ІЛ-2	19,3±0,8	61,6±2,9	32,7±2,3	59,9±1,7	20,9±1,4*
ІЛ-6	23,4±1,2	95,9±3,8	47,3±2,2	93,4±4,6	31,1±1,9*
ФНП- α	41,8±3,3	116,2±4,6	56,3±1,9	121,1±5,4	44,5±2,7*
ІЛ-4	39,6±1,0	48,4±1,1	55,7±2,5	41,2±1,6	56,5±1,3*

* $p < 0,05$; вірогідність різниці показників до та після лікування.

них та об'єктивних ознак захворювання, зокрема: поліпшенням неврологічного статусу, зниженням вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів та підвищенням антиоксидантного захисту, а також зменшенням рівня прозапальних цитокінів та підвищенням рівня протизапального цитокіну інтерлейкіну-4.

3. Завдяки плейотропним механізмам дії альфа-ліпоеву кислоти доцільно широко застосовувати хворим з дискогенною радикулоїшемією як у доопераційному, так і у післяопераційному та реабілітаційному періодах.

Список літератури

1. Патофизиология вертеброгенной радикулопатии. Концептуальная модель / А. И. Продан, О. А. Перепечай, В. В. Подлипенцев [и др.] // Літопис травматології та ортопедії. — 2008. — № 1–2. — С. 209–216.
2. Яворська Н. П. Біль: від молекулярних механізмів до клінічних аспектів / Н. П. Яворська // Міжнародний неврологічний журнал. — 2011. — № 3 (41). — С. 1–16.
3. Попелянский Я. Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология) / Я. Ю. Попелянский. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 670 с.
4. Жуков В. І. Застосування альфа-ліпоевої кислоти у комплексній терапії вертеброгенної нейрокомпресійної радикулоїшемії / В. І. Жуков, В. В. Погорелов, О. Є. Марченко // Вісник наукових досліджень. — 2011. — № 2. — С. 53–55.
5. Влияние липоевой кислоты на пролиферацию и апоптоз клеток печени крыс при метаболическом стрессе / Е. А. Мартынова, А. В. Васильев, Н. Э. Шаранова, М. М. Гаппаров // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2010. — Т. 150, № 9. — С. 279–282.
6. Беленичев И. Ф. Механизмы формирования ишемической нейродеструкции: соотношение оксида азота и тиол-дисульфидной системы, как фактор, определяющий судьбу нейрона / И. Ф. Беленичев, С. В. Павлов, Н. В. Бухтиярова // Международный неврологический журнал. — 2009. — № 8 (30). — С. 100–106.
7. Буеверов А. О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени / А. О. Буеверов // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии. — 2002. — № 4. — С. 21–25.
8. Зуєва Н. О. Обґрунтування застосування берлітіону для зменшення вираженості проявів метаболічного синдрому — варіанта мультифакторіальної патології у потерпілих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС / Н. О. Зуєва, А. С. Єфімов // Укр. мед. часопис. — 2002. — № 1. — С. 135–138.
9. Cabrera C. The role of nitric oxide in the central control of blood pressure / C. Cabrera, D. Bohr // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2001. — V. 206. — P. 77–81.
10. Покровский В. И. Оксид азота и его физиологические и патофизиологические свойства / В. И. Покровский, Н. А. Виноградов // Тер. архив. — 2005. — № 1. — С. 82–87.

В.В. Погорелов, В.И. Жуков, А.Е. Марченко

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ, СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ В РАЗВИТИИ ДИСКОГЕННОЙ РАДИКУЛОИШЕМИИ

Дискогенная радикулоишемия является заболеванием, которое в своей основе имеет изменения окислительного метаболизма с образованием свободных радикалов, сопровождается угнетением антиоксидантной системы и изменениями профиля прозапальных цитокинов. Выявленные изменения цитокинового профиля сопровождались повышением содержания провоспалительных цитокинов и относительной недостаточностью — противовоспалительных, что является одним из механизмов развития воспалительного процесса у больных с дискогенной радикулоишемией. Включе-

Отримані результати переконливо свідчать про необхідність дотримання тривалості трьохмісячної терапії та режиму дозування, враховуючи пролонговане зростання протішемічного, метаболічного та нейропротекторного ефектів.

Перспективи дослідження

Виявлені зміни у цитокиновому профілі дозволяють розширити уявлення про механізми розвитку дискогенної радикулоїшемії та доповнити комплексну терапію лікарськими засобами з імуномодулюючими властивостями.

ние в комплексную терапию альфа-липоевой кислоты способствовало улучшению показателей антиоксидантной системы и уменьшению уровня провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: *дискогенная радикулопатия, окислительный метаболизм, цитокины, альфа-липоевая кислота.*

V.V. Pogorelov, V.I. Zhukov, A.E. Marchenko

PATHOGENETIC CORRELATIONS OF METABOLIC DISORDERS, FREE RADICAL OXIDATION AND PROFILE OF CYTOKINES IN THE PROGRESS OF DISCOGENIC RADICULOISCHEMIA

Discogenic radiculopathy is a disease, that has in its base changes of oxidative metabolism and accompanied by creating free radicals, depression of antioxidative system and changes of profile of proinflammatory cytokines. Revealed changes of cytokine's profile accompanied by increase of proinflammatory and decrease of antiinflammatory cytokines. This is one of the ways of inflammatory process at patients with discogenic radiculopathy. Inclusion of alpha-lipoic acid in essential therapy increased showing of antioxidative system and decrease of proinflammatory cytokines.

Key words: *discogenic radiculopathy, oxidative metabolism, cytokines, alpha-lipoic acid.*

Поступила 18.11.11