

УДК: 616.721.1:577.73

© Погорєлов В.В., Жуков В.І., Телегіна Н.Д., 2013

ВПЛИВ ПРОЗАПАЛЬНИХ МЕДІАТОРІВ НА ПЕРЕБІГ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ХРЕБТА У ХВОРИХ З ДИСКОГЕННОЮ РАДИКУЛОШЕМІЄЮ

Погорєлов В.В., Жуков В.І., Телегіна Н.Д.

Харківський національний медичний університет (Харків)

Вступ. Дегенеративно-дистрофічні процеси (ДДП) хребців, міжхребцевих дисків та м'язово-зв'язкового апарату призводять до розвитку остеохондрозу, який є одним з найпоширеніших захворювань. На розвиток та прогресування ДДП хребта впливають різні фактори, одним з яких є ендокринний.

Нині жирову тканину розглядають як потужний ендокринний орган [1]. Доведено, що адипоцитокіни включені до патогенезу різних захворювань, завдяки їх прозапальній та метаболічній дії. Серед адипоцитокінів, які впливають на різні метаболічні процеси, є лептин, фактор некрозу пухлин α (ФНПа), адипонектин, резистин, інтерлейкін-6 (ІЛ6), інтерлейкін-1 (ІЛ1), інгібітор активатора плазміногену-1, трансформуючий фактор росту β , ангіотензин. Лептин і резистин є модулятором прозапальних реакцій [2-6].

Гормон лептин - це білок, що складається з 165 амінокислотних залишків молекулярною масою 16 кДа. Він відноситься до сімейства цитокінів та утворюється у жировій тканині. Крім жирової тканини у низьких концентраціях лептин міститься у м'язах, клітинах судин, синовіальній рідині і, можливо, в ЦНС [6] та бере участь в регуляції енергетичного гомеостазу, підвищує активність симпатико-адреналової системи. Відкрита велика кількість плейотропних ефектів лептину [7]. Лептин має властивості фактору росту, а саме стимулює ангіогенез, проліферацію гемопоетичних клітин і β -клітин підшлункової залози. Крім того, він пригнічує синтез нейропептиду Y в гіпоталамусі та стимулює секрецію гормону росту гіпофізу.

Лептин є прозапальний адипокін, що діє в цитокіновій мережі та через нейроендокринні механізми зв'язує імунні й запальні реакції [4]. Його прозапальна роль опосередковується через рецептор Ob-Rb [8] та відбувається шляхом індукції прозапальних факторів, таких як ФНПа, інтерферон- γ , ІЛ2, циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), оксид азоту (NO) [9]. В залежності від стану імунної системи лептин може проявляти прозапальний вплив і посилювати оксидативний стрес та призводити до подальшого розвитку ДДП хребта.

Можна припустити, що лептин при ДДП хребта з дискогенною радикулошемією (ДРІ) має деяке дизрегулююче значення при формуванні метаболічних та локальних запальних процесів [9], так як впливає на стан хондроцитів і розвиток метаболічних процесів в них. Встановлена залежність між експресією лептину, функціонуванням його рецепторів та ступенем по-

шкодження суглобових хрящів [10]. Дія лептину на хондроцити мала прозапальний та катаболічний ефекти, спостерігалась стимуляція секреції ІЛ1, матричних металопротеїназ (ММП) [11]. Підвищення експресії лептину супроводжується значним пошкодженням хрящової тканини, підвищеною проникливістю судин внаслідок локального запального процесу. Лептин є тригером ДДП. Він синергічно діє з ІЛ1, обумовлюючи підвищення продукції NO, який впливає на функцію хондроцитів, викликаючи пошкодження суглобового матриксу, гальмування синтезу колагену II типу, активацію металопротеаз. Взаємозв'язок між лептином і ММП підвищує катаболічну роль лептину у хрящовому метаболізмі [10].

Таким чином, ДДП хребта з ДРІ є метаболічним процесом, до якого залучаються міжхребцеві суглоби та м'язово-зв'язковий апарат. Важливу роль у цьому процесі відіграють цитокіни, особливо лептин та ММП, що виконують дизрегулюючий, гіперактивуючий та імуномодулюючий вплив та підсилюють запальний процес. Імуномодулюючою дією володіє загальновідомий лікарський засіб – пентоксифілін, який використовують для лікування периферичних судин. Відомо, що пентоксифілін інгібує прозапальні цитокіни, такі, як ФНПа, ІЛ1 β , інтерферон γ [1]

Метою дослідження було вивчення впливу лептину на формування ДДП хребта і локальної запальної відповіді в хребцево-руховому сегменті та корекція цих змін пентоксифіліном.

Матеріали та методи дослідження. У дослідженні приймали участь 66 пацієнтів з ДДП хребта, ускладненого ДРІ та 15 практично здорових людей в період 2012-2013 рр. Для визначення рівня лептину в залежності від віку ці хворі були поділені на три групи: перша - 26, друга - 21, третя - 19 хворих. Хворі, яким проводилось лікування, були умовно поділені на дві групи: 1, n = 31 та 2, n = 35. Обидві групи були однаковими за показниками по віку, статі, лабораторними та клініко-інструментальними показниками. Середній вік хворих 45,3 \pm 5,9 років, чоловіків – 30, жінок - 36. Оцінку неврологічної симптоматики та інтенсивності больового синдрому за шкалами Oswestry та JOAs. Показники інтенсивності больового синдрому та виразності неврологічної симптоматики до початку курсу лікування в обох групах були порівняно однаковими. Розлади чутливості спостерігалися у всіх пацієнтів в обох групах, порушення рухової функції – у 56 хворих (31 та 25 відповідно в 1 та 2

групах), рефлекторні больові синдроми спостерігалися у 58 (34 та 24 відповідно в 1 та 2 групах), стагодинамічні порушення - у 46 (25 та 21 у 1 та 2 групах). ДРІ була спричинена компресією корінців грижами міжхребцевих дисків на різних рівнях. Хворі в обох групах отримували загальноприйнятну терапію [9]. В другій групі до загальної терапії додатково включали 2% пентоксифілін, який вводили в/в крапельно у дозі 5 мл на добу впродовж 10 днів.

Рівень лептину визначали імуноферментним методом за допомогою стандартного набору реагентів Leptin (Sandwich) Elisa (DRG Instruments GmbH, Німеччина). Контроль якості визначення лептину здійснювали відповідно до інструкції фірми-виробника. Вміст інтерлейкіну (ІЛ)-1 β у крові визначали імуноферментним методом (Diasclone, Франція). Окисну модифікацію білків (ОМБ) визначали за показником нітротирозин (НТ) імуноферментним методом (HyCULT biotech, Нідерланди). Методом імуноферментного

аналізу визначали в плазмі крові маркери інтенсивності фіброзоутворення – матриксної (ММП-1) та тканинного інгібітора металопротеїназ-1 (ТІМП-1). Рівень NO в нейтрофілах і тромбоцитах вивчали за методом електронної парамагнітної резонансної спектроскопії.

Статистична обробка матеріалу здійснювалась на основі формалізованих протоколів обстеження на персональному комп'ютері за допомогою програм Stat. Graphics і Excel з використанням традиційних методів параметричної та непараметричної статистики.

Отримані результати та їх обговорення. В структурах поперекового відділу хребта досить рано розвивається ДДП. Під впливом різних причин, що травмують хребет, а також деяких імунних, судинних і гормональних факторів, що посилюються з віком, розвиваються порушення цілісності диску, виникає протрузія, або пролапс та остеофіти. Зміни лептину в залежності від віку представлені в табл. 1.

Таблиця 1. Показники стану лептину у хворих ДДП хребта з ДРІ в залежності від віку (M \pm m)

Показники	Контроль (n=15)	Групи		
		1-а (n=26)	2-а (n=21)	3-я (n=19)
Середній вік, років	26,2 \pm 5,7	36,7 \pm 6,1	45,3 \pm 4,9	54,0 \pm 6,6
Лептин, нг/мл	17,9 \pm 2,5	21,4 \pm 1,9 *	27,8 \pm 2,0 *	25,7 \pm 1,7 *

Примітка: * - вірогідність різниці показників у порівнянні з показниками в контролі p < 0,05.

Отримані результати свідчать, що існує певний зв'язок між віком хворих ДДП хребта з ДРІ, тобто з віком (1-а та 2-а групи) рівень лептину вірогідно був підвищений і лише в 3 групі хворих після 50 років рівень лептину знизився. Тобто з віком ДДП диску, який підтримував запальний процес мав пряму інволю-

тивну дію до утворення з студенистого ядра так званої міжхребцевої драгливої прокладки. Зміни лептину супроводжувались підвищенням рівня НТ і ІЛ-1 β , що свідчить про перебіг запального процесу у цих хворих. Ці зміни представлені в табл. 2 та рис. 1.

Таблиця 2. Показники метаболічного гомеостазу при ДДП хребта з ДРІ (M \pm m)

Показники	Контроль (n=15)	Групи		
		1-а (n=26)	2-а (n=21)	3-я (n=19)
НТ, пг/мл	8,79 \pm 0,78	9,83 \pm 0,79*	12,06 \pm 0,54*	13,75 \pm 0,95*
ІЛ-1 β , пг/мл	4,44 \pm 0,46	12,54 \pm 0,83*	13,79 \pm 0,47*	15,43 \pm 0,71*

Примітка: * - вірогідність різниці показників у порівнянні з показниками в контролі p < 0,05.

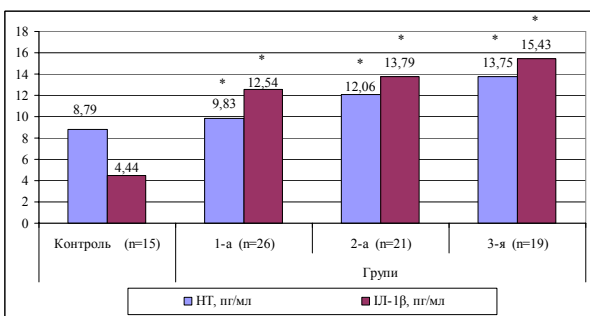


Рис. 1. Зміни стану НТ та ІЛ-1 β у хворих з ДДП хребта та ДРІ

Підвищення рівня лептину, як тригера ДДП диску супроводжувалось підвищенням рівня НТ і ІЛ-1 β в цих групах. Сінергічна зміна цих показників обумовлена підвищеною продукцією NO, який впливає на хондроцити та викликає пошко-

дження матриксу диску та в хребцевому руховому сегменті, що спонукало до підвищення активності ММП. Взаємодія лептину і ММП підвищує катаболічну дію лептину у метаболізмі диску, що представлено в табл. 3.

У результаті проведеного дослідження з приводу оцінки дії NO, як головного медіатора, ІЛ-1 β та лептину необхідно сказати, що зміни продукції NO пов'язані з індукцією оксидативного стресу, головними регуляторами якого можуть бути лептин, ІЛ-1 β та інші прозапальні цитокіни, які приймають участь у формуванні та пролонгуванні запалення та цитотоксичних процесів. Зниження рівня NO та підвищення лептину і ІЛ-1 β у хворих на ДРІ в порівнянні з контролем відмічались в період загострення захворювання.

На тлі проведеного комплексного лікування із включенням пентоксифіліну у хворих 2-

ої групи спостереження відзначалось значне поліпшення стану хворих: зникла контрактура м'язів, зменшилась інтенсивність та тривалість болю, відновились чутливість та рухома функ-

ція хворих ДДП хребта з ДРІ. Ці клінічні зміни супроводжувались змінами показників прозапальних медіаторів у зворотньому напрямку, що представлено в табл. 4 та рис. 2.

Таблиця 3. Показники металопротеїназ при ДДП хребта з ДРІ (M±m).

Показники	Контроль (n=15)	Групи		
		1-а (n=26)	2-а (n=21)	3-я (n=19)
ММП-1, нг/мл	1,6±0,02	2,5±0,1 *	2,9±0,11 *	3,7±0,13 *
ТІМП-1, нг/мл	381,2±1,4	401,1±2,5 *	419,1±1,9 *	447,3±1,7 *

Примітка: * - вірогідність різниці показників у порівнянні з показниками в контролі p < 0,05.

Таблиця 4. Показники функції прозапальних медіаторів у хворих на ДДП хребта з ДРІ до та після лікування (M±m)

Показники	Контроль (n=15)	1-а група (n=31)		2-а група (n=35)	
		До лікування	Після	До лікування	Після
NO, мкмоль/л	17,9±1,3	8,8±0,6	16,6±0,7 *	9,0±0,5	12,9±0,5 *
ІЛ-1β, пг/мл	4,44±0,46	13,9±0,67	6,7±0,48 *	14,5±0,53	5,9±0,73 *
Лептин, нг/мг	17,9±2,5	26,7±1,2	13,9±1,2 *	23,1±1,4	16,3±2,0 *

Примітка: * - вірогідність різниці показників в порівнянні із показниками до лікування p < 0,05.

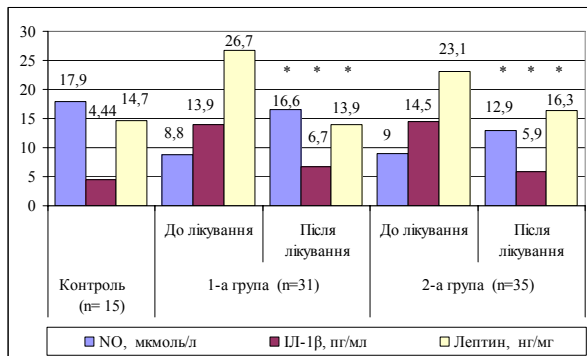


Рис. 2. Зміни стану NO, ІЛ-1β та лептину у хворих на ДДП хребта з ДРІ

Результати дослідження свідчать, що стан м'язів має тісний зв'язок з рівнем NO. В м'язах та судинах, NO зв'язується з гуанілатциклазою, відповідальною за синтез вторинного месенджера – циклічного гуанозин-3,5-монофосфата. Це забезпечує активацію мета-

болічних процесів, скорочення і розслаблення м'язів, та супроводжується покращенням загального стану хворих. Зміни стану циклічних нуклеотидів представлені в табл. 5.

Таким чином, зміни стану циклічних нуклеотидів та ET-1 підтверджує клінічні прояви, що пов'язані з м'язовою та судинною релаксацією.

Висновки:

1. Рівень лептину в групах хворих з ДДП хребта зростає в залежності від віку, що супроводжувалось підвищенням рівня NO, NT, ІЛ-1β, викликаючи пошкодження зв'язково-рухового сегменту хребта.

2. Підвищення рівня лептину, ІЛ-1β і ММП у хворих ДДП хребта з ДРІ свідчить, що в локальний запальний процес залучаються поряд із зв'язково-руховим сегментом хребта і коринці спинного мозку.

Таблиця 5. Зміни стану циклічних нуклеотидів і ендотеліну (ЕТ) у плазмі крові хворих ДДП хребта з ДРІ під впливом комплексної терапії з пентоксифіліном (M±m)

Показники	1-а група (n=31)		2-а група (n=35)	
	До лікування	Після	До лікування	Після
цАМФ, нмоль/л	24,8±0,2	28,7±0,1 *	24,6±0,1	30,9±0,3 *
цГМФ, нмоль/л	7,23±0,3	8,4±0,4 *	7,34±0,2	9,0±0,5 *
ЕТ-1, пг/мл	7,7±0,6	6,2±0,2 *	7,8±0,4	6,1±0,3 *

Примітка: * - вірогідність різниці показників в порівнянні із показниками до лікування p < 0,05.

3. Зниження рівня NO, ET-1, ІЛ-1β та лептину на тлі комплексної терапії з включенням пентоксифіліну свідчить, що поряд з мікроциркуляторною спрямованістю цей засіб має імуномодулюючу дію.

4. Лептин є тригером оксидативного стресу та ДДП хребта з ДРІ, про що свідчить значне підвищення рівня NO, NT, ІЛ-1β. Він може використовуватися як прогностичний критерій активності запалення та розвитку захворювання і маркером моніторингу лікування.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Gomez R. Adipokines in the skeleton: influence on cartilage function and joint degenerative diseases / R. Gomez, F. Lago, J. Gomez-Reino [et al.] // J. Mol. Endocrin. - 2009. – Vol. 43. – P. 11-18.

2. **Voulteena K.** Leptin enhances synthesis of proinflammatory mediators in human osteoarthritic cartilage-mediator role of NO in leptin-induced PGE₂, IL-6 and IL-8 production / K. Voulteena, A. Koskinen, M. Kukkonen [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2009. – P. 345 – 388.
3. **Lago F., Dieguez C., Gomez-Reino J.** The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses / F. Lago, C. Dieguez, J. Gomez-Reino // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2007. – Vol. 18. – P. 313 – 325.
4. **Tilg H., Moschen A.R.** Adipokines mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity / H. Tilg, A.R. Moschen // *Nat. Rev. Immunol.* – 2006. – Vol. 6. – P. 772-783.
5. **Otero M.** Leptin: a metabolic hormone that functions like a proinflammatory adipokine / M. Otero, R. Lago, Gomez R. [et al.] // *Drug News Perspect.* – 2006. – Vol. 19(1). – P. 21 – 26.
6. **Скибчик В.А.** Проблема лептинемії при серцево-судинних захворюваннях / В.А. Скибчик, Я.В. Скибчик // *Український медичний часопис.* – 2007. – 11/12. – С. 45-51.
7. **Considin R.V.** Pleiotropic cellular effects of leptin / R.V. Considin, J.F. Caro // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes.* – 1999. – Vol. 6(2). – P. 163-169.
8. **Simopoulou T.** Differential expression of leptin and leptin's receptor isoform (Ob-Rb) mRNA between advanced and minimally affected osteoarthritic cartilage: effect on cartilage metabolism / T. Simopoulou, K.N. Malizos, Pliopoulos D. [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2007. – Vol. 15. – P. 872 – 883.
9. **Погорелов В.В.** Ішемічна нейродеструкція корінців спинного мозку та стан глутатіон-залежної антиоксидантної системи у хворих з дискогенною радикулоішемією та її патогенетична корекція / В.В. Погорелов, В.І. Жуков, А.С. Домбровський // *Клінічна та експериментальна медицина.* – 2012. – Вип. 4, том 2(97). – С. 113-117.
10. **Gualillo O.** Further evidence for leptin involvement in cartilage homeostasis / O. Gualillo // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2007. – Vol. 15 (8). – P. 857 – 860.
11. **Woessner J.F.** Matrix metalloproteinases and TIMPs / J.F. Woessner, H. Nagase // London: Oxford University Press. – 2000. – 223 p.
12. **Rahmouni K., Haynes W. G.** Endothelial effects of leptin implications in health and diseases / K. Rahmouni, W.G. Haynes // *Curr. Diab. Rep.* – 2005. – Vol. 5. – P. 260 – 266.
13. **Ковалёва О.Н.** Коррекция цитокиновой агрессии при сердечной недостаточности: теоретические предпосылки и практические реалии / О.Н. Ковалёва // *Серцева недостатність.* – 2011. – № 2. – С. 92-100.

Погорелов В.В., Жуков В.І., Телегіна Н.Д. Вплив прозапальних медіаторів на перебіг дегенеративно-дистрофічних процесів хребта у хворих з дискогенною радикулоішемією // *Український медичний альманах.* – 2013. – Том 16, № 1. – С. 85-88.

Виявлені патогенетичні взаємозв'язки прозапальних медіаторів у розвитку та прогресуванні дискогенної радикулоішемії у хворих з дегенеративно-дистрофічним процесом хребта. У сироватці крові 66 хворих та 15 практично здорових людей вивчено зміни стану оксиду азоту, інтерлейкіну-1 β та лептину. Виявлені вірогідні зміни прозапальних медіаторів під дією комплексної терапії з пентоксифіліном.

Ключові слова: оксид азоту, інтерлейкіни, лептин, пентоксифілін.

Погорелов В.В., Жуков В.І., Телегіна Н.Д. Влияние провоспалительных медиаторов на течение дегенеративно-дистрофических процессов позвоночника у больных с дискогенной радикулоишемией // *Український медичний альманах.* – 2013. – Том 16, № 1. – С. 85-88.

Вывявлены патогенетические взаимосвязи провоспалительных медиаторов в развитии и прогрессировании дискогенной радикулоишемии у больных с дегенеративно-дистрофическим процессом позвоночника. В сыворотке крови 66 больных и 15 практически здоровых людей изучались изменения состояния оксида азота, интерлейкина-1 β и лептина. Вывявлены достоверные изменения провоспалительных медиаторов под действием комплексной терапии с пентоксифиллином.

Ключевые слова: оксид азота, интерлейкины, лептин, пентоксифиллин.

Pohorielov V.V., Zhukov V.I., Telegina N.D. The influence of proinflammatory mediators at course of degenerative-dystrophic process of spine at patients with discogenic radiculosischemia // *Український медичний альманах.* – 2013. – Том 16, № 1. – С. 85-88.

There were discovered pathogenetic relationship of proinflammatory mediators at development and progress of discogenic radiculosischemia at patients with degenerative-dystrophic process of spine. Indexes of nitric oxide, interleukin1 β and leptin were investigated in blood serum of 66 patients and 15 healthy men. Reliable changes of proinflammatory mediators were discovered under an action of complex therapy including pentoxifyllin.

Key words: nitric oxide, interleukin1 β , leptin, pentoxifyllin.

*Надійшла 11.12.2012 р.
Рецензент: проф. Л.В.Савченкова*