

DOI 10.29254/2077-4214-2019-3-152-66-69

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

¹Багмут І. Ю., ²Погорелов В. В., ³Жуков В. І.**КОМПРЕСИЙНІ ДЕСТРУКТИВНІ ПОШКОДЖЕННЯ КОРІНЦІВ СПИННОГО МОЗКУ
ТА АСПЕКТИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ НЕЙРОСУДИННИХ СТРУКТУР
ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА**¹Харківська медична академія післядипломної освіти (м. Харків)²Харківська клінічна лікарня на залізничному транспорті № 1 (м. Харків)³Харківський національний медичний університет (м. Харків)

pogorelovvadim@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дана робота є фрагментом НДР ХМАПО «Клітинно-молекулярні механізми, пов'язані з хронічними захворюваннями», № державної реєстрації 015U001186, «Патохімічні механізми дії радіотоксинів на організм і принципи їх ранньої діагностики і корекції», № державної реєстрації 0117U000589.

Вступ. Результати експериментальних досліджень та уявлення про життєво важливі метаболічні процеси в організмі людини тісно пов'язані з впливом біологічних реакцій, які визначають функціональний стан систем регуляції клітинного гомеостазу і, особливо, порушення в нейросудинних структурах та супроводжуються різноспрямованими змінами у спектрі жирних кислот, які є субстратом перекисного окислення ліпідів. Тобто, вивільнення активних форм кисню та гіперпродукція вільних радикалів (ВР) і, особливо, надлишок оксиду азоту, який утворюється судинним ендотелієм та сприяє прогресуванню дегенерації нервових тканин при компресії судинних структур (КСМ) [1,2,3,4]. Відомо, що зв'язує та знищує оксид азоту мелатонін (МТ), який переходить на ВР. Нейрогормон МТ синтезується епіфізом, а також фагоцитами, тромбоцитами, ендотеліоцитами і негайно надходить у кров і ліквор та зв'язується з рецепторами нервових тканин. Він легко проникає через мембрани клітин і гематоенцефалічний бар'єр, зв'язується з білками-рецепторами на поверхні ядра та безпосередньо впливає на генетичний апарат клітини. За хімічною структурою МТ (N-ацетат-5-метокситриптамін) є похідним біогенного аміну серотоніну, який має властивості нейротрансмітера і в той же час активний по відношенню до ендотелія периферичних судин, Wilke H. J. (2013). МТ має гіпотермічну, імуномодулюючу, антиоксидантну дію. Через активацію супероксиддисмузи і каталази він підсилює природний антиоксидантний захист (АОЗ). Необхідно додати, що він зменшує в мозковій тканині глутаматну нейротоксичність оксида азоту, знижує активність фактора росту нейронів та обмежує апоптоз нервових тканин. Тому МТ входить в АОЗ нейронів від агресивної дії ВР та нейротоксичності. Його регулює індукцибельна NO-синтаза, протизапальні інтерлейкіни (ІЛ) та індуктори оксидативного стресу. Кров здорових людей містить до 10 мкмоль, а сеча – 50 мкмоль МТ. Функціональні та структурні патологічні зміни виникають тоді, коли сумарна кількість МТ різко знижується або різко підвищується. Його АОЗ значно вищий від відомих антиоксидантів

і пов'язаний з його здатністю зв'язувати гідроксильні та пероксильні радикали. Він також виступає як вторинний антиоксидант, який стимулює активність глутатіонпероксидази (ГП), які перетворює перекис водню в воду, активує супероксиддисмутазу, глюкозо-6-фосфатдегідрогеназу та зв'язує іони металів з перемінною валентністю Fe²⁺, Cu²⁺, Mg²⁺, які мають прооксидантні властивості. Тобто він гальмує дію ВР та забезпечує АОЗ ліпідів мембран клітин від деструктивних пошкоджень нейрону [5,6,7,8,9].

Таким чином, АОЗ МТ пов'язаний з здатністю зв'язувати гідроксильні та пероксильні радикали та створення умов попередження пошкоджень нейронів від агресивного впливу речовин, які утворюються в результаті деструкції міжхребцевих дисків через механізми гальмування імунного запалення, стимулювання активності ферментів глутатіону та пригнічення глутаматної нейротоксичності [2,3,9,10]. Але на цей час в літературі недостатньо висвітлені дані АОЗ при компресії КСМ, тому ми вважаємо за доцільне дослідити та проаналізувати отримані показники впливу пентоксифіліну у комбінації з МТ на імунне запалення, систему глутатіону, ліпідний обмін та виявити між ними взаємозв'язки при цій патології.

Мета дослідження. Визначення впливу медіаторів запалення на процес оксидативних порушень та впливу пентоксифіліну у комбінації з мелатоніном на активність АОЗ глутатіону при компресії КСМ.

Об'єкт і методи дослідження. У Харківській клінічній лікарні на залізничному транспорті № 1 під спостереженням знаходилось 76 хворих з хронічною компресією КСМ в період її загострення. Групу контролю склали 30 практично здорових осіб. Середній вік хворих складав 47±9 років. Хворі 1-ї групи (31 чоловік) одержували комплексну терапію з включенням пентоксифіліну. Хворим 2-ї групи (45 чоловіків) до цієї терапії включали мелатонін – СЗ в дозі 3 мг 1 раз на добу. Для верифікації діагнозу проводили рентгенографію, комп'ютерну або магнітно-резонансну томографію. Кровообіг в КСМ оцінювали за допомогою доплерографії. Кількість серотоніну (СТ) у сироватці периферичної крові визначали методом великоефективної рідинної хроматографії [4]. Показники ліпідного обміну в сироватці крові визначали спектрофотометричним методом за допомогою набору реактивів «Ольвекс». Визначали загальний холестерин (ЗХС), ліпопротеїди низької щільності (ХС ЛПНЩ), ліпопротеїди високої щільності (ХС ЛПВЩ). Стан перекисного окислення ліпідів оцінювали за по-

казниками вмісту малонowego діальдегіду (МДА) [10], а стан АОЗ організму визначали за активністю каталази, церулоплазміну (ЦП) [11]. Вміст глутатіону окисленого (ГО) і відновленого (GSH) та активність ферменту ГП визначали у гомогенаті еритроцитів [12].

Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Excel і Statistica.

Результати досліджень та їх обговорення. Проведене експериментальне [2,3] та клінічне дослідження оцінки дії оксиду азоту, тобто головного нейромедіатора, супроводжувалося активацією індуцибельної синтази та вивільненням надлишку оксиду азоту, який стимулював нейрони, що пов'язано з індукцією оксидативного стресу [2], регулятором якого є прозапальні цитокіни та мелатонін [3,7,8], які приймають участь у формуванні механізмів імунного запалення та нейротоксичних процесів у нейроаксонах поперекового відділу хребта. Проведене дослідження показало підвищення рівня інтерлейкінів у хворих з компресією КСМ до лікування в порівнянні з контролем та зниження цих показників після лікування, що представлено на **рис. 1**.

На **рис. 1** показано підвищення рівня ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНП- α в сироватці крові хворих з компресією КСМ, що підтверджує перебіг імунного запалення яке викликає закономірне підвищення вмісту МДА, який є продуктом оксидативного стресу і свідчить про інтенсивність метаболізму і утворення ВР, зниження процесу елімінації токсичних речовин та ферментів АОЗ: каталази і ЦП до лікування в обох групах спостереження порівняно з контролем, що представлено на **рис. 2**.

Тоді як під впливом проведеної терапії був зареєстрований зворотній лінійний зв'язок між рівнями МДА і ферментами АОЗ глутатіону, про що свідчить вірогідне підвищення каталази і ЦП.

При компресії КСМ відмічались зміни в системі глутатіону який є донором та акцептором водню. Зниження рівня GSH до лікування викликає зменшення активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, яка в свою чергу потенційно впливає на зниження активності ферментів АОЗ глутатіону та потенційно веде до порушення процесу відновлення глутатіону з його окисленої форми, що представлено на **рис. 3**.

Представлені на **рис. 3** показники свідчать про вірогідне зменшення активності ферментів АОЗ глутатіону. Виходячи з цього можна вважати, що таке зниження GSH пов'язано зі збільшенням його споживання необхідного до нейтралізації ВР внаслідок оксидативного стресу при компресії КСМ. Зниження активності ферментів АОЗ глутатіону пов'язано з підвищенням рівня прозапальних інтерлейкінів, що представлено на **рис. 1** в групах до лікування.

Таке підсилення процесу утворення ВР спричиняє окислення ліпідів на рівні первинних продуктів ПОЛ та приводить до накопичення вторинних продуктів ПОЛ – МДА,

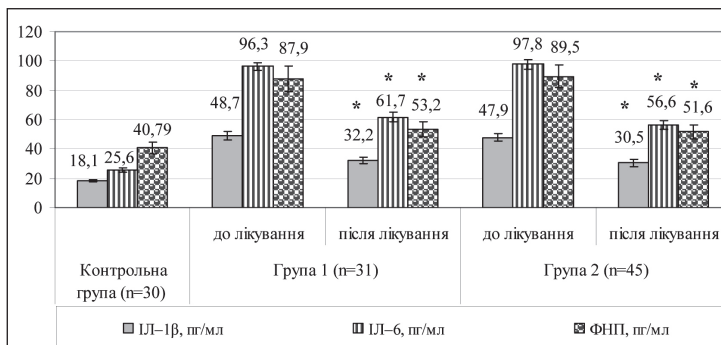


Рисунок 1 – Зміни показників інтерлейкінів до та після комплексної терапії з пентоксифіліном і пентоксифіліном + мелатонін у хворих з компресією КСМ.

Примітка: * – $p < 0,05$, відмінності достовірні у порівнянні з даними до лікування (тут та на **рис. 2–5**).

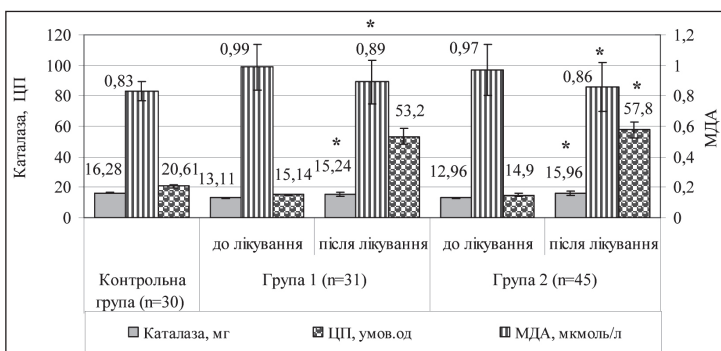


Рисунок 2 – Зміни показників каталази і ЦП, МДА до та після комплексної терапії з пентоксифіліном і пентоксифіліном + мелатонін у хворих з компресією КСМ.

який є маркером оксидативного стресу и свідчить про інтенсивність метаболізму первинних продуктів ПОЛ та гальмування процесу елімінації токсичних речовин з організму. Установлений взаємозв'язок між його вмістом і показниками ліпідного обміну свідчить про тяжкі метаболічні порушення на клітинно-молекулярному рівні. Найбільше утворення МДА відмічалось в еритроцитах хворих з компресією КСМ. Виявлений взаємозв'язок між показниками АОЗ глутатіону і інтерлейкінів до лікування спонукав до окислення ліпідів, порушення функції і структури мембран еритроцитів та інших клітин при хронічному прояві компресії КСМ, що представлено на **рис. 4**.

Тоді як включення до комплексної терапії пентоксифіліну у 1-й і особливо пентоксифіліну + мелатонін у 2-й групі спостереження мали місце позитивні зміни з напрямком на відновлення структури і функції еритроцитів, гальмування інтенсивності ліпопероксидації та відновлення АОЗ у хворих з компресією

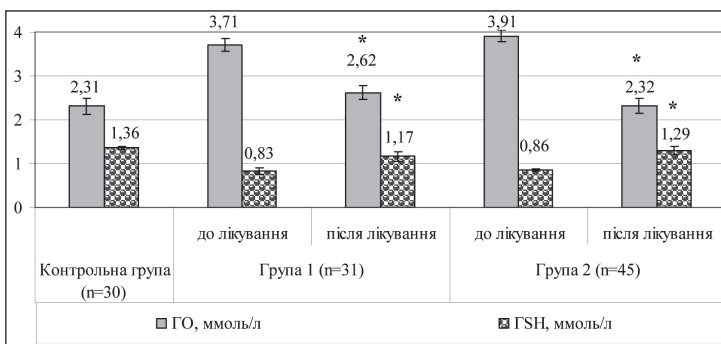


Рисунок 3 – Зміни показників ГО і GSH до та після комплексної терапії з пентоксифіліном і пентоксифіліном + мелатонін у хворих з компресією КСМ.

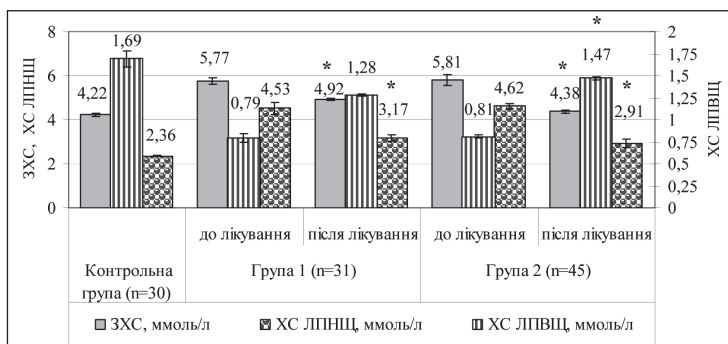


Рисунок 4 – Зміни показників ліпідів до та після комплексної терапії з пентоксифіліном і пентоксифіліном + мелатонін у хворих з компресією КСМ.

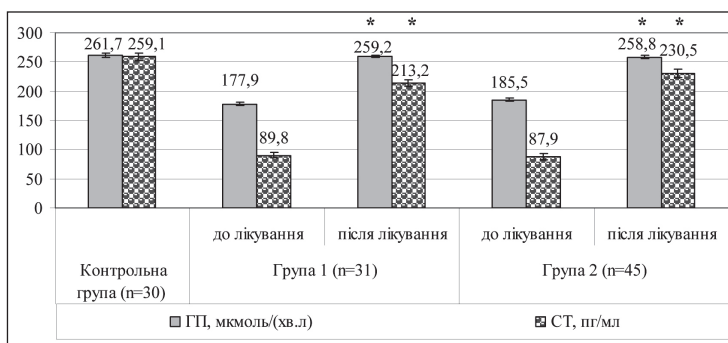


Рисунок 5 – Зміни показників ГП і СТ до та після комплексної терапії з пентоксифіліном і пентоксифіліном + мелатонін у хворих з компресією КСМ.

КСМ. Тобто така терапія з пентоксифіліном гальмує дію ВР та забезпечує АОЗ ліпідів мембран клітин від деструктивних пошкоджень судинно-нейрональних структур.

Між концентрацією метаболітів оксиду азоту і СТ є прямий взаємозв'язок. Відомо, що СТ є попередником мелатоніну, тому ці нейрогормони знаходяться у прямій залежності один від одного та контролю-

ються ферментом АОЗ ГП. Зниження рівня показників ГП і СТ до лікування у хворих з компресією КСМ представлено на **рис. 5**.

Включення до комплексної терапії пентоксифіліну і особливо пентоксифіліну + мелатоніну супроводжувалось підвищенням показників ГП і СТ в обох групах спостереження та мало місце позитивні клінічні зміни з напрямком на відновлення структури і функції серотонієргічних нейрон при компресії КСМ.

Висновки

1. У хворих з компресією КСМ дисциркуляторні порушення кровообігу викликають патологічні зміни у системі окислювального гомеостазу, імунного запалення, що спричиняє накопичення вторинних продуктів окислення ліпідів, які підсилюють нейротоксичні впливи та спонукають до формування інтраневральних реакцій в нейроаксонах поперекового відділу хребта.

2. Застосування у комплексній терапії мелатоніну приводить до більш ефективної корекції порушень ферментативного АОЗ глутатіону і гальмування оксидативного стресу, про що свідчить вірогідне зниження МДА та підвищення каталази і ЦП. Все це дозволяє науково обґрунтувати застосування пентоксифіліну в комбінації з мелатоніном у комплексній терапії при компресії КСМ.

Перспективи подальших досліджень. Виявлені зміни у системі АОЗ глутатіону при компресії КСМ та корекція цих змін пентоксифіліном + мелатонін дає можливість розширити терапію хронічного болю, що буде нашим подальшим дослідженням.

Література

- Belenichev IF, Pavlov SV, Bukhtiyarova NV. Mekhanizmy formirovaniya ishemicheskoy neurodestruktsii: sootnoshenie oksida azota i tiol-disulfidnoy sistemy, kak faktor, opredelyayushchiy sud'bu neyrona. Mezhdunarodnyy neurologicheskiy zhurnal. 2009;8(30):100-6. Dostupno: <http://www.mif-ua.com/archive/article/11527> [in Russian].
- Andersen JK. Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? Nature Reviews Neuroscience. 2004;10:18-25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15298006> DOI: 10.1038/nrn1434
- Pogorelov VV, Zhukov VI. Patofiziologicheskie izmeneniya v usloviyakh eksperimental'noy radikuloishemii i ikh neyroprotektornaya korrektsiya. Al'manakh sovremennoy nauki i obrazovaniya. 2014;4(83):128-33. Dostupno: <http://www.gramota.net/materials/1/2014/4/36.html> [in Russian].
- Goryacheva M, Shumakher G, Kostyuchenko L, Tsybirova L, Veselovsky P, Fedyanin S, et al. Biochemical characteristics of distal vessels endothelium in patients with syndroms of lumbosacral radiculopathies and others neurological syndroms lumbar osteochondrosis in recrudescence phase. Advances in Biochemistry. 2014;2(6):95-102. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/85c5/38f2b5c4973160b55514a4e4ffd825c7a9b1.pdf> DOI:10.11648/j.ab.20140206.13
- Metel'skaya VA, Gumanova NG. Skrinning-metod opredeleniya urovnya metabolitov oksida azota v syvorotke krovi. Klin. lab. diagn. 2005;6:15-8. Dostupno: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17049510> [in Russian].
- Komarov FI, Rapoport SI, Malinovskaya NK, Anisimov VN, redaktory. Melatonin v norme i patologii. Moskva: ID Medpraktika-M; 2004. 307 s. Dostupno: <https://search.rsl.ru/ru/record/01002410928> [in Russian].
- Dorohoi AP. Melatonin i yoho biolohichne ta klinichne znachennia u likarskii praktysi. Likuvannia ta diahnozytika. 2005;2-3:84-8. [in Ukrainian].
- Korshniak VO. Rol melatoninu v neuroendokrynnii rehuljatsii nervovoi systemy u khvorykh iz naslidkamy zakrytykh cherepno-mozkovykh travm (ohliad literatury). Mizhnarodnyi nevrolohichniy zhurnal. 2016;4(82):108-13. Dostupno: <http://www.mif-ua.com/archive/article/43036> [in Ukrainian].
- Kaladze NN, Soboleva EM, Skoromnaya NN. Itogi i perspektivy izucheniya fiziologicheskikh, patogeneticheskikh i farmakologicheskikh effektov melatonina. Zdorov'e rebenka. 2010;2(23):156-67. Dostupno: <http://www.mif-ua.com/archive/article/12766> [in Russian].
- Andreeva LI, Kozhemyakin LA, Kishkun AA. Modifikatsiya metoda opredeleniya perekisey lipidov v teste s tiobarbiturovoy kislotoy. Laboratornoe delo. 1988;11:41-3. [in Russian].
- Babenko HO. Vyznachennia aktyvnosti tseruloplazminu u syrovatki krovi. Biosfera, antropohenez i zdorov'ia. 1999;160-2. [in Ukrainian].
- Mal'tsev GYu, Tyshko NV. Metody opredeleniya sodержaniya glutatona i aktivnosti glutationperoksidazy v eritrotsitakh. Gigiena i sanitariya. 2002;2:69-72. [in Russian].

КОМПРЕСИЙНІ ДЕСТРУКТИВНІ ПОШКОДЖЕННЯ КОРИНЦІВ СПИННОГО МОЗКУ ТА АСПЕКТИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ НЕЙРОСУДИННИХ СТРУКТУР ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА

Багмут І. Ю., Погорелов В. В., Жуков В. І.

Резюме. Компресійні пошкодження корінців спинного мозку поперекового відділу хребта є захворювання, яке в своїй основі має нейродеструктивні порушення, що виникають внаслідок метаболічних змін гомеостазу як відповідь на оксидативний стрес. В зв'язку з цим ми дослідили вплив імунного запалення на окиснення ліпідів і антиоксидантний захист глутатіону та виявили їх взаємозв'язки. У дослідженні приймали участь 76 хворих з хронічною компресією корінців спинного мозку в період загострення, поділених на дві групи. Група контролю складалась з 30 практично здорових людей. Хворі 1-ї групи (31 пацієнт) отримували комплексну терапію, яка включала пентоксифілін. Хворі другої групи (45 пацієнтів) додатково до цієї терапії отримували мелатонін С-3. Були вивчені показники імунного запалення – ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , перекисного окиснення ліпідів – МДА, стану АОЗ – каталази і ЦП, ГО, GSH, ГП. Також проводилось вивчення показників ліпідного спектру крові – загального холестерину, ЛПНЩ, ЛПВЩ, а також рівня серотоніну. В результаті проведеного лікування було виявлене достовірне підвищення ферментів антиоксидантного захисту, зниження показників імунного запалення, перекисного окиснення ліпідів. Найбільш вираженими ці зміни були у другій групі, в якій була застосована комбінація пентоксифіліну з мелатоніном. Таким чином, застосування мелатоніну в комбінації з пентоксифіліном в комплексній терапії компресійної радикулопатії сприяє пригніченню нейродеструкції та скорішому відновленню нервових корінців та є патогенетично обґрунтованим.

Ключові слова: антиоксидантний захист глутатіону, компресійна нейродеструкція, пентоксифілін + мелатонін.

КОМПРЕССИОННЫЕ ДЕСТРУКТИВНЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ КОРЕШКОВ СПИННОГО МОЗГА И АСПЕКТЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ НЕЙРОСУДИСТЫХ СТРУКТУР ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Багмут И. Ю., Погорелов В. В., Жуков В. И.

Резюме. Компрессионное повреждение корешков спинного мозга поясничного отдела позвоночника это заболевание, которое в своей основе имеет нейродеструктивные изменения, которые возникают вследствие метаболических изменений гомеостаза, как ответ на оксидантный стресс. В связи с этим мы исследовали влияние иммунного воспаления на окисление липидов и антиоксидантную защиту глутатиона и выявили их взаимосвязи. В исследовании принимали участие 76 больных с хронической компрессией корешков спинного мозга в период обострения, разделенных на две группы. Группа контроля состояла из 30 практически здоровых людей. Больные 1-й группы (31 пациент) получали комплексную терапию, включающую пентоксифиллин. Больным 2-й группы (45 пациентов) к этой терапии включали мелатонин С-3. Были изучены показатели иммунного воспаления – ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНП- α , перекисного окисления липидов – МДА, состояния АОЗ – каталазы и ЦП, ГО, GSH, ГП. Также проводилось изучение показателей липидного спектра крови – общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и липопротеинов высокой плотности, а также уровня серотонина. В результате проведенного лечения выявлено достоверное повышение ферментов антиоксидантной защиты, снижение показателей иммунного воспаления, перекисного окисления липидов. Наиболее выраженными эти изменения были во второй группе, в которой применялась комбинация пентоксифиллина с мелатонином. Таким образом, применение мелатонина в сочетании с пентоксифиллином в комплексной терапии компрессионной радикулопатии способствует угнетению нейродеструкции и приводит к более быстрому восстановлению нервных корешков и является патогенетически обоснованным.

Ключевые слова: антиоксидантная защита глутатиона, компрессионная нейродеструкция, пентоксифиллин + мелатонин.

COMPRESSION DESTRUCTIVE DAMAGES OF THE SPINAL ROOTS AND ASPECTS OF ANTIOXIDANT PROTECTION OF NEUROVASCULAR STRUCTURES OF LUMBAR SPINE

Bahmut I. Yu., Pohoryelov V. V., Zhukov V. I.

Abstract. Compression injury of lumbar spinal roots is a disease that basically has neurodestructive changes that occur as a result of metabolic changes in homeostasis, as a response to oxidative stress. In this regard, we investigated the effect of immune inflammation on lipid oxidation and antioxidant protection of glutathione and revealed their interrelationships. 76 patients with chronic compression of spinal roots took part in the investigation, divided into two groups. The group of control consisted of 30 healthy people. Patients of the first group took complex therapy including pentoxifylline. Patients of the second group (45 patients) additionally to this therapy were treated by melatonin C-3. There were investigated rates of immune inflammation – interleukins: -1 β , -6 and tumor necrosis factor- α , lipid peroxidation – malonic dialdehyde, state of antioxidant protection – catalase, ceruloplasmine, oxidized and reduced glutathione, glutathione peroxidase. Also studied indicators of blood lipid spectrum – total cholesterol, low-density lipoproteins and high-density lipoproteins, rates of serotonin. As a result of the treatment were reliable increase of enzymes of antioxidant protection, decrease of rates of immune inflammation, lipid peroxidation. The most pronounced these changes were in the second group in which used combination of pentoxifylline + melatonin. Thus, the use of melatonin with the pentoxifylline in the complex therapy of compression radiculopathy contributes to the inhibition of neurodegeneration and leads to a more rapid recovery of nerve roots and is pathogenetically substantiated.

Key words: glutathione antioxidant protection, compression neurodestruction, pentoxifylline + melatonin.

Рецензент – проф. Литвиненко Н. В.

Стаття надійшла 03.08.2019 року