

УДК 616.833.2–005.4–092–085.21

В.В. Погорєлов, І.Ю. Багмут*, В.І. Жуков***

**Харківська медична академія післядипломної освіти*

***Харківський національний медичний університет*

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА СУДИННІ ЗМІНИ ПРИ ФОРМУВАННІ КОМПРЕСІЙНО-ІШЕМІЧНОЇ РАДИКУЛОМІЄЛОПАТІЇ

Спондилогенні корінцеві порушення в поперековому відділі хребта пов'язані переважно з порушенням кровообігу в системі епідуральних венозних сплетінь, з розвитком стазу крові і запалення. У сироватці крові 46 хворих і 20 практично здорових пацієнтів вивчали зміни стану металопротеїнази, оксиду азоту, цитокінів, ферментів глутатіону. Виявлений зв'язок між зміною циркуляції крові і підвищенням рівня прометалопротеїнази-1, оксидом азоту, цитокінами та зниженням активності ферментів системи глутатіону.

Ключові слова: спондилогенні корінцеві порушення, металопротеїнази, ферменти глутатіону, маркери запалення.

Вступ

Серед захворювань периферичної нервової системи особливу увагу привертають спондилогенні корінцеві прояви, які виникають на тлі остеохондрозу, переважно поперекового відділу хребта, що пов'язано з кістково-фіброзно-судинними пошкодженнями у хребцево-рухомому сегменті. Причинами розвитку компресійно-ішемічної радикуломієлопатії є порушення кровообігу в системі епідуральних венозних сплетінь, розвиток стазу крові та запалення у дрібних судинах. Цитокіни і ендотелін-1 (ЕТ-1) порушують структуру клітин ендотелію, уповільнюють кровообіг і підвищують проникність судин для рідин і плазмових білків [1, 2]. Крім того, запалення і тромбоз у дрібних судинах, тривала напруга глибоких м'язів поперекового відділу хребта сповільнюють рух крові у напрямку загальної венозної судинної мережі хребта [3]. Основним патологічним субстратом у цьому процесі є подразнення рецепторів фіброзного кільця і поздовжніх зв'язок фрагментами пульпозного ядра диска, нестабільність хребцево-рухомого сегмента, стеноз хребетного каналу чи міжхребцевих отворів. Останніми роками доведено, що між хрящовою замикаючою пластиною і внутрішніми волокнами фіброзного кільця є судини [4]. Дегенерація замикаючої пластини в зоні її сполучення з ядром диска призводить до

зниження живлення і, як наслідок, до утворення тріщин, щілин та некрозу судин хребцево-рухомого сегмента [5], що пов'язано зі зменшенням кровопостачання і концентрації кисню. Зниження кровообігу в системі епідуральних венозних сплетінь призводить до ішемії тканин, пригнічення електронного транспорту в мітохондріях і утворення вільних радикалів: супероксиду і пероксинітриту. Гіперсекреція оксиду азоту (NO), у свою чергу, сприяє порушенню кровообігу в спинно-мозкових корінцях і м'язово-невральних тканинах [6, 7]. Мішенями пероксинітриту є тіоли, нуклеїнові кислоти і металопротеїди. Порушення позаклітинного матриксу внаслідок дії вільних радикалів супроводжується ендодцитозом і травленням їх лізосомальними протеазами, такими як катепсин, який розщеплює колаген і протеоглікани. Замічено, що матриксні металопротеїнази активні в нейтральній рН, а катепсин – у кислому середовищі та має патологічні прояви на пізніх стадіях дегенерації. Матриксні металопротеїнази здатні руйнувати матрикс на ранніх стадіях цього процесу. Протеолітична активність матриксних металопротеїназ може бути інгібована тканинними інгібіторами металопротеїназ – групою білків, які регулюються фактором росту нервів і особливо трансформуючим фактором росту β , який є цитокіном з плейотропним ефектом, під дією якого від-

© В.В. Погорєлов, І.Ю. Багмут, В.І. Жуков, 2017

буваються структурні і метаболічні зміни в судинній стінці спинно-мозкових корінців [8]. Нейротрофіли фактора росту нервів, фактори виживання й активації анаболічних процесів у нервових клітинах екскретують не тільки нервові клітини, але й клітини фіброзного кільця та ядра диска. Очевидно, дегенерація диска й активація синтезу нейротрофілів пов'язані з запаленням. Інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β) і фактор некрозу пухлин (ФНП- α) є індукторами у цьому процесі. Взаємозв'язки між різними цитокінами і факторами росту призводять до блокування або синтезу активаторів плазміногену. Цитокіни багатосторонньо впливають на клітини, крім того, що підсилюють синтез матриксних металопротеїназ і тканинних інгібіторів металопротеїназ. Так, ІЛ-1 β і ФНП- α індують синтез ІЛ-6, який ремоделює матрикс шляхом підвищення активності тканинних інгібіторів металопротеїназ і опосередковує катаболічні ефекти ІЛ-1 β і ФНП- α . Крім того, ІЛ-1 β посилює синтез і виділення простагландину-E2 синовіальними фібробластами. Підвищення продукції простагландину-E2 веде до підвищення проколагеназ, які побічно опосередковують ефекти ІЛ-1 β і ФНП- α . Таким чином, цитокіни і трансформуючий фактор росту β 1 регулюють продукцію позаклітинного матриксу, процеси проліферації та синтез різних за дією медіаторів. У цих умовах порушення функції ендотелію зумовлено зниженою продукцією NO або низькою експресією ендотеліальної NO-синтази. Все це негативно впливає на кровообіг, тому що утворений пероксинітрит руйнує ендотеліальні і нейрональні клітини [9, 10], що призводить до демієлінізації спинно-мозкових корінців поперекового відділу хребта і зниження швидкості проведення імпульсів. На ранньому етапі демієлінізації шванівські клітини здатні до ремієлінізації за рахунок підвищення біосинтезу нуклеотидів і фосфоліпідів, які є структурними компонентами мембран нейронів. Відомо, що дегенерація аксонів є результатом токсичної дії нітрозілюючого стресу на нейрони. Наслідком цього є зменшення товщини аксону й нейрофіламентів. Усі ці нейродегенерації та процес відновлення аксонів потребують інтенсифікації синтезу протеїнів і відповідно РНК [11, 12].

Таким чином, перелічені механізми пошкодження тканин і судин ведуть до структурно-функціональних змін у хребцево-рухомому сегменті хребта, індують ендотеліальні фактори росту в гексозаминах, що сприяє

утворенню садж-синдрому в капілярах епідуральних венозних сплетінь та вторинному погіршенню мікроциркуляції. Тому перспективним є визначення провідної ролі експресії матриксних металопротеїназ у руйнуванні позаклітинного матриксу. Вплив на процеси зниження активності матриксних металопротеїназ та підвищення антиоксидантного захисту, на наш погляд, буде сприяти відновленню мієлінової оболонки за рахунок підвищення синтезу протеїнів або екзогенного введення нуклеотидів при компресійно-ішемічній радикуломієлопатії.

Метою роботи була оцінка експресії матриксних металопротеїназ і їх зв'язків з сигнальними молекулами NO та маркерами запалення при формуванні компресійно-ішемічної радикуломієлопатії.

Матеріал і методи

У нашому дослідженні контролем служили 20 практично здорових пацієнтів, що увійшли в 1-шу групу спостереження, 2-гу групу склали 46 хворих з загостренням компресійно-ішемічної радикуломієлопатії. Середній вік хворих складав (43 \pm 7) років. Усім пацієнтам проводилась оглядова рентгенографія, комп'ютерна чи магнітно-резонансна томографія та ультразвукове дослідження поперекового відділу хребта нахилом вперед з використанням ультразвукового сканера з енергетичним доплером. Активність NO і ET-1 визначали модифікованим методом, запропонованим О. М. Ковальновою зі співавторами [13]. У плазмі крові визначали біохімічні маркери інтенсивності фіброзу: латентної форми матриксної металопротеїнази-1 (проММП-1) та тканинні інгібітори металопротеїназ методом імуноферментного аналізу. Визначали активність специфічних ферментів: глутатіонпероксидази і глутатіонредуктази (ГП, ГР) у гомогенаті еритроцитів. Рівень ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α ресстрували за допомогою тест-систем для визначення цитокінів. Одержані результати статистично обробили.

Результати та їх обговорення

Дослідження в групі контролю і групі хворих із загостренням процесу в поперековому відділі хребта показали зміни швидкості кровообігу в сегментах L3–L4, L4–L5, L5–S1 (рис. 1).

У хворих з остеохондрозом поперекового відділу хребта у різних сегментах відмічалось зменшення швидкості циркуляції в епідуральних венозних сплетіннях порівняно з групою контролю. Особливо різке зниження цирку-

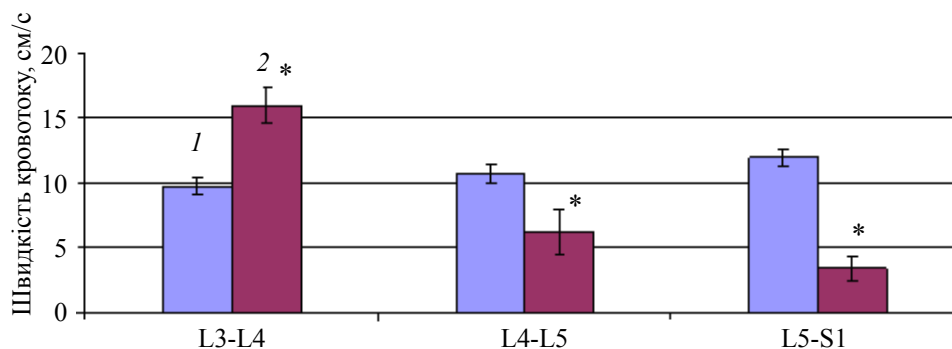


Рис. 1. Динаміка кровообігу епідуральних венозних сплетінь у хворих з остеохондрозом поперекового відділу хребта:
1 – контроль; 2 – хворі. * $p < 0,05$

ляції в епідуральних венозних сплетіннях відмічалось у хребцево-рухомих сегментах L4–L5 і L5–S1 та його підвищення в тих сегментах, що лежать вище, тобто L3–L4. Такі зміни кровообігу в епідуральному венозному сплетінні є наслідком компресійної дії протрузії чи грижі і впливу їх продуктів деградації: ендопептидаз, тобто матриксних металопротеїназ, які руйнують позаклітинний матрикс сигнальних молекул NO і його ендотеліальної синтази, ET-1 та субстратів локального запалення на корінці спинного мозку. Взаємозв'язки між проММП-1, NO, ET-1, цГМФ представлені на рис. 2.

вих корінців з утворенням сполучної тканини та формуванням локального запалення. Підтвердженням цього є зв'язки між цитокінами і ферментами глутатіонредуктази і глутатіонпероксидази (рис. 3).

Представлені на рис. 3 показники свідчать про зростання активності локального запалення у хворих на компресійно-ішемічну радикуломієлопатію. Це підтверджує вірогідне підвищення порівняно з контролем рівня цитокінів: ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α . Зниження ферментів глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази пов'язане зі збільшенням їх витрат у процесі формування сполучної тканини. Підви-

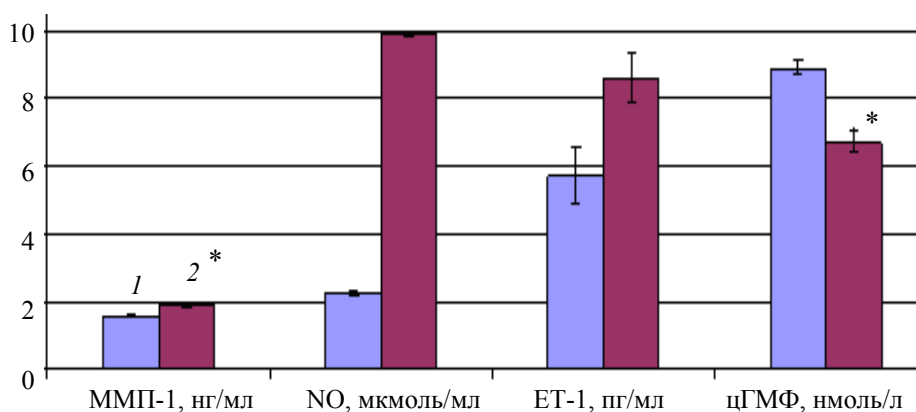


Рис. 2. Динаміка змін проММП-1, NO, ET-1, цГМФ у хворих з остеохондрозом ПВХ:
1 – контроль; 2 – хворі. * $p < 0,05$

У всіх обстежених хворих з компресійно-ішемічною радикуломієлопатією відносно контролю мало місце вірогідне підвищення рівня проММП-1, NO, ET-1. Такий вірогідний зв'язок між показниками сигнальних молекул – NO, ET-1 та системи матриксних металопротеїназ, може свідчити про метаболічні порушення, які призводять до зміни структурно-функціонального стану спинно-мозко-

вий синтез ІЛ-6, на наш погляд, є маркером процесу ремоделювання позаклітинного матриксу та опосередкованої катаболічної дії ІЛ-1 β і ФНП- α . Підтвердженням цього є зростання рівня тканинних інгібіторів металопротеїназ-1 з 378,2 до 386,9 нг/мл.

Таким чином, порушення циркуляції крові в епідуральних венозних сплетіннях залежать від структурно-морфологічних змін у між-

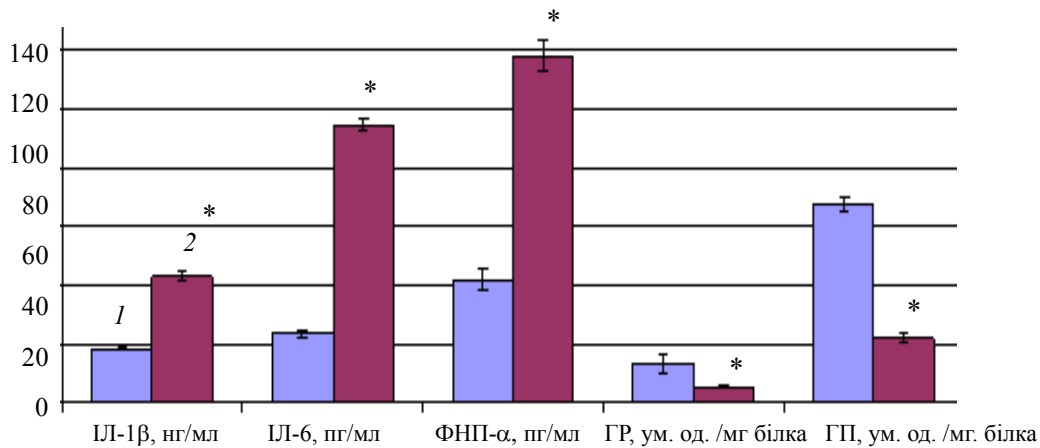


Рис. 3. Динаміка змін рівня цитокінів і ферментів глутатіонредуктази і глутатіонпероксидази у хворих при формуванні КІРМП:
1 – контроль; 2 – хворі

хребцевих дисках і отворах хребцево-рухомого сегмента та від впливу на ці процеси патологічних субстратів деструкції і дегенерації пульпозного ядра диска судинного походження. Такі поліморбідні механізми впливу на спинно-мозкові корінці неуклінно ведуть до порушення їх провідної функції на ранньому етапі або викликають незворотні патоморфологічні зміни на пізніх етапах захворювання.

Висновки

1. У хворих з остеохондрозом поперекового відділу хребта відмічалось зниження швидкості циркуляції крові в епідуральних венозних сплетіннях, яке залежало від клінічних проявів загострення захворювання та від впливу патологічних субстратів деструкції

і дегенерації хребцево-рухомого сегмента, пульпозного ядра диска і судин на корінці спинного мозку.

2. Активність структурно-метаболических патологічних змін у нервовій тканині хворих на компресійно-ішемічну радикуломиєлопатію залежать від циркуляторних порушень у системі епідуральних венозних сплетінь, підвищення синтезу і секреції матриксних металопротеїназ та рівня цитокінів, під дією яких відбувається процес ремоделювання спинно-мозкових корінців.

Перспективи подальших досліджень.

Передбачається вести подальші дослідження в напрямку застосування нуклеотидів у процесі відновлення мієлінової оболонки спинно-мозкових корінців.

Список літератури

1. Шумахер Г.И., Маликов А.С., Осинцева Л.В. и др. Состояние эпидурального венозного кровотока у больных с поясничными радикулопатиями // Мануальная терапия. 2006. № 1 (21). С. 35–39.
2. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимоотношения. М.: Медицина, 1995. 224 с.
3. Мачерет Є.Л., Довгий І.Л., Коркушко О.О. Остеохондроз поперекового відділу хребта, ускладнений грижами дисків: В 2 т. К., 2006. Т. 1. 256 с.; Т. 2. 480 с.
4. Moore R.J. The vertebral endplate: disk regeneration // Eur. Spine J. 2006. V. 15, Suppl. 3. P. 333–337.
5. Дедух Н. В. Межпозвонковые диски: структурная организация в норме и при патологии // Проблемы остеологии. 2008. Т. 11, № 3–4. С. 1117.
6. Chatterjee A., Catravas J. D. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation // Vascul. Pharmacol. 2008. V. 49, № 4–6. P. 134–140.
7. Goryacheva M., Shumacher G., Kostyuchenko L. 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). P. 95–102.
8. Woessner J.F., Nagase H. Matrix metalloproteinases and TIMPs. London: Oxford University Press, 2000. 223 p.

9. Andersen J.K., Maiorana A., O'Driscoll G. et al. Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? // Nature Reviews Neuroscience. 2004. № 5. P. 18–25.
10. Green D.J. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans // J. Physiol. 2004. V. 561, Iss. 1. P. 1–25.
11. Горячева М.В., Шумахер Г.И., Сенчева Н.А. и др. Коррекция эндотелиальной дисфункции в комплексной терапии пояснично-крестцовых радикулопатий в стадии обострения // Мануальная терапия. 2013. № 1 (49). С. 42–48.
12. Horterer H., Seebach S. Эффективное лечение вертеброгенной периферической невропатии: быстрый регресс симптомов, обусловленный регенерацией нейронов // Міжнародний неврологічний журнал. 2010. № 8 (38). С. 45–47.
13. Ковальова О.М., Демиденко Г.В., Горбач Т.В. Діагностика ендотеліальні функції – оцінка вазоактивного пулу оксиду азоту: Методичні рекомендації. Харків, ХНМУ. 2007. 16 с.

References

1. Shumakher G.I., Malikov M.S., Osintseva L.V. (2006). Sostoyanie epidural'nogo venoznogo krovotoka u bol'nykh s poyasnichnymi radikulopatiyami [The state of epidural venous blood flow in patients with lumbar radiculopathy]. Manual'naya terapiya. 1(21);35–39 [in Russian].
2. Pal'tsev M.A., Ivanov A.A. Mezkhkletochnye vzaimootnosheniya [Intercellular relationships]. Moskva: Meditsina, 1995. 224 s. [in Russian].
3. Macheret Ye.L., Dovhii I.L., Korkushko O.O. Osteokhondroz poperekovoho viddilu khrebtva, uskladnenyi hryzhamy diskiv [Osteochondrosis of the lumbar spine, complicated by disk hernias]: pidruchnyk. U 2-kh t. Kyiv, 2006. T. 1. 256 s. T. 2. 480 s. [in Ukrainian].
4. Moore R.J. The vertebral endplate: disk regeneration. Eur. Spine J. 2006;15(3):333-7. doi: 10.1007/s00586-006-0170-4
5. Dedukh N.V. Mezhpозvонkovye diski: strukturnaya organizatsiya v norme i pri patologii [Intervertebral discs: Structural organization in norm and in pathology]. Problemi osteologii. 2008;11(3–4):1117 [in Russian].
6. Chatterjee A., Catravas J.D. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. Vascul Pharmacol. 2008;49(4-6):134–40. doi: 10.1016/j.vph.2008.06.008
7. Goryacheva M., Shumakher G., Kostyuchenko L. 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. doi: 10.11648/j.ab.20140206.13
8. Woessner J.F., Nagase H. Matrix metalloproteinases and TIMPs. London: Oxford University Press, 2000. 223 p.
9. Andersen J.K. Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? Nature Reviews Neuroscience. 2004;5:18–25. doi: 10.1038/nrn1434
10. Green D.J., Maiorana A., O'Driscoll G., Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. J Physiol. 2004;561(Pt. 1):1-25. doi: 10.1113/jphysiol.2004.068197
11. Goryacheva M.V., Shumakher G.I., Sencheva N.A., Travnikova T.Yu., Kostyuchenko L.A. Korrektsiya endotelial'noy disfunktsii v kompleksnoy terapii poyasnichno-kreststsovykh radikulopatiy v stadii obostreniya [Correction of endothelial dysfunction in the complex therapy of lumbosacral radiculopathy in the acute stage]. Manual'naya terapiya. 2013;1(49):42–48 [in Russian].
12. Horterer H., Seebach S. Effektivnoe lechenie vertebrogennoy perifericheskoy nevropatii: bystryy regress simptomov, obuslovlennyy regeneratsiey neyronov [Effective treatment of vertebrogenic peripheral neuropathy: rapid regression of symptoms due to neuronal regeneration]. Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal. 2010. 8(38). 45–47 [in Russian].
13. Kovalyova O.M., Demidenko G.V., Gorbach T.V. (2007). Diagnostika endotelialnoyi funktsii – otsinka vazoaktivnogo pulu oksydu azotu. Metod. rekomendatsii. Kharkov, HNMU. 16 s. [in Ukrainian].

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

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И СОСУДИСТЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ КОМПРЕССИОННО-ИШЕМИЧЕСКОЙ РАДИКУЛОМИЕЛОПАТИИ

Спондилогенные корешковые нарушения в пояснично-крестцовом отделе позвоночника возникают преимущественно из-за нарушения кровотока в системе эпидурального венозного сплетения с развитием стаза крови и воспаления. В сыворотке крови 46 больных и 20 практически здоровых пациентов изучали изменения состояния металлопротеиназ, оксида азота, цитокинов, ферментов глутатиона. Была выявлена связь между изменением циркуляции крови и повышением уровня прометаллопротеиназы-1, оксидом азота, цитокинами и снижением активности ферментов глутатиона.

Ключевые слова: спондилогенные корешковые нарушения, металлопротеиназы, ферменты глутатиона, маркеры воспаления.

V.V Pogorelov, I.Yu. Bagmut, V.I. Zhukov

STRUCTURAL-FUNCTIONAL AND VASCULAR CHANGES IN THE FORMATION OF COMPRESSION-ISCHEMIC RADICULOMYELOPATHY

Spondylogenesis of the vertebral in the lumbosacral spine, mainly depend on the disturbance of blood flow in the epidural venous plexus system with the development of stasis of the blood and inflammation. In the serum of 46 patients and 20 practically healthy patients, changes in the state of metalloproteinases, nitric oxide, cytokines, glutathione enzymes were studied. A correlation was found between an increase in the level of prometalloproteinase-1, nitric oxide, cytokines and a decrease in the activity of glutathione enzymes.

Keywords: spondylogenous roots, metalloproteinases, fermentation glutathione, frying markers.

Надійшла до редакції 26.06.17