

©В. В. Погорелов<sup>1</sup>, І. Ю. Багмут<sup>2</sup>, В. І. Жуков<sup>3</sup>*Харківська клінічна лікарня на залізничному транспорті № 1<sup>1</sup>**Харківська медична академія післядипломної освіти<sup>2</sup>**Харківський національний медичний університет<sup>3</sup>***НЕЙРОВАСКУЛЯРНІ ПОРУШЕННЯ, МЕДІАТОРНО-СУДИННІ ВПЛИВИ НА НЕЙРОПРОВІДНІСТЬ  
КОРИНЦІВ СПИННОГО МОЗКУ, АСПЕКТИ ЇХ КОРЕКЦІЇ**

**Резюме.** Спондилогенна компресія коринців спинного мозку (КСМ) призводить до порушення кровотоку в епідурально-судинному сплетенні (ЕСС), стазу крові, набряку та локального судинного запалення із порушенням функції ендотелію. Велике значення у цьому процесі відіграють ЕТ-1, оксид азоту, інтерлейкіни, фактори коагуляції, медіатори порушення стінки ЕСС. Вони зв'язуються зі специфічними рецепторами на мембранах гладко-м'язових клітин, спричиняють дисфункцію ендотелію судин, спонукають до вазоконстрикції, що є одним з механізмів розвитку ішемії у КСМ.

**Мета дослідження** – визначити медіатори ушкодження при компресії епідурального судинного сплетення (ЕСС) та з'ясувати можливості впливу холіну альфосцерату на процес нейропровідності коринців спинного мозку.

**Матеріали і методи.** У 31 хворого з хронічною формою компресії ЕСС на тлі загальної терапії і у 27 пацієнтів із гострою формою компресії ЕСС на тлі загальної терапії із включенням холіну альфосцерату та у 29 практично здорових осіб, які увійшли до групи контролю, до і після лікування визначали динаміку змін показників ендотеліну-1 (ЕТ-1), матричної металопротеїнази (ММП-1), інформаційних молекул: інтерлейкіну-1β (ІЛ-1β), фактора некрозу пухлин (ФНП) та молекул судинної і міжклітинної адгезії (sVCAM-1 і sICAM-1).

**Результати досліджень та їх обговорення.** Було виявлено взаємозв'язок між зміною показників ЕТ-1, підвищенням рівня ММП-1, інформаційних молекул та молекул судинної і міжклітинної адгезії, що свідчить про імуносудинне запалення, яке є одним із механізмів патогенезу компресії ЕСС. Під впливом холіну альфосцерату відмічали поліпшення стану хворих, зменшення інтенсивності болю та відновлення нейропровідності.

**Висновки.** При гострій формі компресії ЕСС вказували на підвищення ЕТ-1, експресії молекул sVCAM-1 і sICAM-1 та ММП-1, ІЛ-1β і ФНП-α. Збільшення цих показників, особливо sICAM-1 і ММП-1, може свідчити про зростання ступеня активності судинного запалення ЕСС, що дає можливість підвищити контроль за ефективністю лікування. Клініко-лабораторні зміни підтверджують відновлення нейропровідності під впливом холіну альфосцерату в пацієнтів із компресією коринців спинного мозку.

**Ключові слова:** компресія ЕСС; медіатори запалення і молекули адгезії; холіну альфосцерат.

**ВСТУП** Спондилогенна компресія коринців спинного мозку (КСМ) призводить до порушення кровотоку в епідурально-судинному сплетенні (ЕСС), стазу крові, набряку та локального судинного запалення із порушенням функції ендотелію. Велике значення у цьому процесі відіграють ЕТ-1, оксид азоту, інтерлейкіни, фактори коагуляції, медіатори порушення стінки ЕСС. Вони зв'язуються зі специфічними рецепторами на мембранах гладко-м'язових клітин, спричиняють дисфункцію ендотелію судин, спонукають до вазоконстрикції, що є одним з механізмів розвитку ішемії у КСМ [1, 2]. Згідно із сучасними поглядами, у розвитку ішемії локальне запалення має дуже великий вплив на формування ланцюга патогенетичних змін, які призводять до руйнування позаклітинного матриксу і базальної мембрани за допомогою ММП-1, що є маркером фіброзу. Будь-які зміни в експресії ММП-1 пов'язані з перебудовою сполучної тканини, протеолітична дія їх може бути пригнічена лише тканинним інгібітором металопротеїнази-1 (ТІМП-1) [3]. Крім цього, ІЛ-1β і ФНП індуюють синтез ІЛ-6, який ремоделює матрикс шляхом підвищення активності ТІМП-1 та опосередковує катаболічні ефекти ІЛ-1β і ФНП. На тлі порушення та ушкодження ендотелію судин відбуваються структурні та метаболічні зміни у КСМ [4]. Поряд з цим, у генезі ушкодження ендотелію судин патогенетичне і діагностичне значення мають розчинні молекули адгезії судинного і міжклітинного ендотелію-1: sVCAM-1, sICAM-1 [5, 6]. Відомо, що у фізіологічних умовах клітини ендотелію судин не експресують молекули адгезії, але під впливом медіаторів запалення, підсилення експресії sVCAM-1 і sICAM-1 на поверхні ендотелію судин при компресії ЕСС, на наш погляд, має діагностичне значення. Так, sICAM-1 експресується на ендотеліальних і гемопоетичних кліти-

нах, фібробластах та індукується медіаторами запалення, такими, як ІЛ-1β, ФНП [7].

Крім того, одним із механізмів, яким визначають високу природну резистентність до гіпоксії, є переважання холінергічних регуляторних впливів. Холінергічні впливи на тканини і судини, що реалізуються через систему ацетилхолін-гуанілатциклази підвищують ефективність використання спожитого кисню, вірогідно шляхом зниження доставки кальцію в міоплазму і активації K<sup>+</sup>-Na<sup>+</sup>-насоса сарколеми. Відомо, що гіперактивність симпатичної нервової системи знижує опір до стресу, оскільки адреналін здійснює більш сильний вплив на аденілатциклазу систему, ніж норадреналін, викликає активацію метаболізму і його зсув у бік енергетично менш вигідних реакцій, що призводить до порушення компенсаторної реакції і може обернутись тяжким загостренням захворювання та порушення нейропровідності [8]. У цьому процесі важливе місце займає холінергічна нейромедіаторна система, так як вона з усіх нейромедіаторів найбільш чутлива до дефіциту кисню, тоді як холінергічний дефіцит із різних причин має свої прояви в усіх ланцюгах синаптичної передачі. Крім того, попередник ацетилхоліну в процесі його біосинтезу – холін, як хімічний компонент основного фосфоліпиду нейрональних мембран – фосфатидилхоліну, роль якого у розвитку ішемічного каскаду має дуже важливе значення. Тому лікарський засіб холіну альфосцерат покращує передачу нервових імпульсів у холінергічних нейронах, позитивно впливає на пластичність нейрональних мембран і функцію рецепторів, покращує кровотік, посилює метаболічні процеси, активує та відновлює структури ретикулярної формації [9, 10].

Таким чином, активація холінергічних процесів у нервових волокнах КСМ є необхідною частиною передачі

нервових імпульсів, але використання холіну альфосцерату при ЕСС у літературних джерелах ми не знайшли, що стало метою цього дослідження.

**Метою дослідження** було визначити медіатори ушкодження при компресії ЕСС та з'ясувати можливість впливу холіну альфосцерату на процес нейропровідності КСМ.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** У Харківській клінічній лікарні на залізничному транспорті № 1 філії "Центру охорони здоров'я" ПАТ "Українська залізниця" у 2016–2018 рр. в нейрохірургічному відділенні під спостереженням перебували 58 хворих, яких поділили на 2 групи. У першу групу увійшли 31 особа із хронічною, а в другу – 27 хворих з гострою формою КІРМП. У контрольну групу увійшли 29 практично здорових пацієнтів. Усіх порівняли за віком, статтю, лабораторними показниками. Середній вік хворих складав (43±9) року. Усім особам до лікування і після нього, за необхідності, проводили рентгенологічне, доплерографічне та електроміографічне дослідження, комп'ютерну та магнітно-резонансну томографію. Визначали маркери інтенсивності фіброзу і запалення: ММП-1 і ТІМП-1, ЕТ-1, sVCAM-1, sICAM-1 імуноферментним методом. Рівень інформаційних молекул: ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП, ІЛ-4 реєстрували за допомогою тест-системи для визначення цитокінів. Усім обстеженим хворим до загальної терапії включали мельдоній, який вводили внутрішньовенно краплинно 500 мг на 200,0 мл 0,9 % натрію хлориду, а хворим другої групи додатково включали холіну альфосцерат 1000 мг/добу, розчиненого водою для ін'єкцій, який вводили внутрішньовенно струминно, повільно. Обидва препарати вводили упродовж 10 днів. Після закінчення стаціонарного лікування аналізували отримані клінічні та лабораторні показники.

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

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні доплерівського дослідження у 58 хворих виявлено стаз крові, набряк і ознаки локального епідуриту та зменшення швидкості циркуляції крові у ЕСС порівняно з групою контролю. Зниження циркуляції крові у ЕСС відмічали: L4–5 і L5–S1 і підвищення у L3–L4, що є наслідком протрузій чи грижі міжхребцевих дисків. Було

встановлено позитивний кореляційний зв'язок зі швидкістю кровотоку в системі ЕСС на рівнях L4–L5 і L5–S1 ( $r=0,20$ ;  $p<0,05$ ). Проведене дослідження у хворих з хронічною і гострою формою КСМ показало зміни в експресії молекул судинної і міжклітинної адгезії 1-го типу sVCAM-1 і sICAM-1 при компресії ЕСС порівняно з контрольною групою, що представлено на рисунку 1.

У хворих із компресією КСМ біль, порушення чутливості й нейропровідності були основними проявами нейросудинних порушень, що пов'язано з індукцією окиснювального стресу, активацією згортання крові та нейротоксичністю [8]. Так, пригнічення антиоксидантного захисту й енергетичного обміну, вивільнення вільних радикалів з утворенням пероксинітриду і прозапальних інтерлейкінів ведуть до дегенерації нейронів. Відомо, що активність ендотеліальних клітин прямо пропорційна концентрації цитозольного кальцію і вивільнення медіаторів запалення, від яких залежить функціональний стан судин. Зміни ЕТ-1 і зв'язок з маркерами фіброзу представлено на рисунку 2.

Проведене дослідження у хворих із хронічною і гострою формою компресії КСМ показало достовірне підвищення рівня ЕТ-1 і ТІМП-1 та зниження ММП-1 під впливом холіну альфосцерату на тлі мельдонію, що супроводжувалось поліпшенням загального стану хворих, зниженням порогу чутливості й відновленням нейропровідності. Позитивні клінічні прояви захворювання супроводжувались змінами: ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-α, що представлено на рисунках 2, 3.

До лікування у хворих із хронічною і гострою формою компресії КСМ було виявлено підвищення вмісту ІЛ-1β, ФНП-α, порівняно з контролем –  $p<0,05$ , що спонукало до збільшення концентрації ІЛ-6, який, у свою чергу, впливав на підвищення активності ТІМП-1 та знижує протеолітичну активність ММП-1 [3, 4]. Підвищення активності ТІМП-1 та зниження ММП-1 в групах спостереження представлено на рисунку 2. Такі зміни показників до і після лікування свідчать про взаємозв'язок між медіаторами запалення і маркерами фіброзу та молекулами судинної і міжклітинної адгезії, спрямованих на ремоделювання матриксу під впливом холіну альфосцерату на тлі мельдонію у хворих із хронічною та гострою формою компресії КСМ, що представлено на рисунках 1–4.

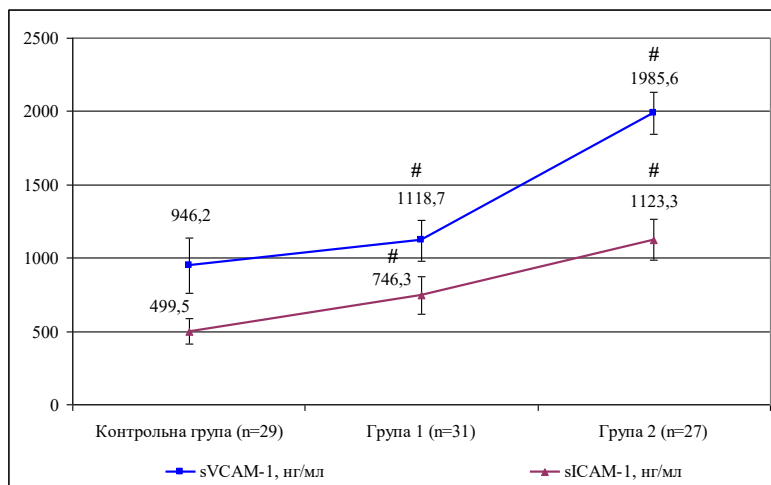


Рис. 1. Зміни показників молекул судинної адгезії – sVCAM-1 і молекул міжклітинної адгезії – sICAM-1 у хворих із хронічною і гострою формою компресії корінців спинного мозку.

Примітка. # –  $p<0,05$ , відмінності достовірні порівняно з контрольною групою.

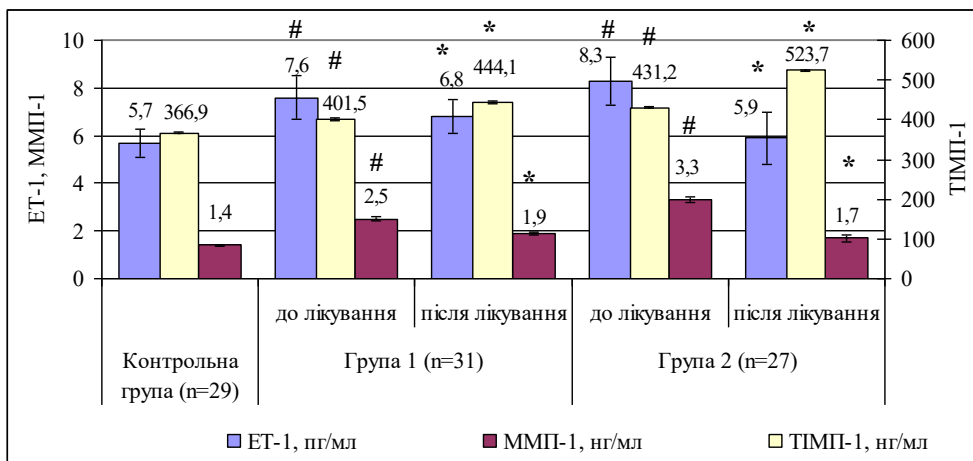


Рис. 2. Зміни ET-1, MMP-1, TIMP-1 у крові хворих із хронічною і гострою формою компресії корінців спинного мозку під впливом холіну альфосцерату.

Примітки: 1) # – p<0,05, відмінності достовірні порівняно з контрольною групою;  
2) \* – p<0,05, відмінності достовірні порівняно з даними до лікування.

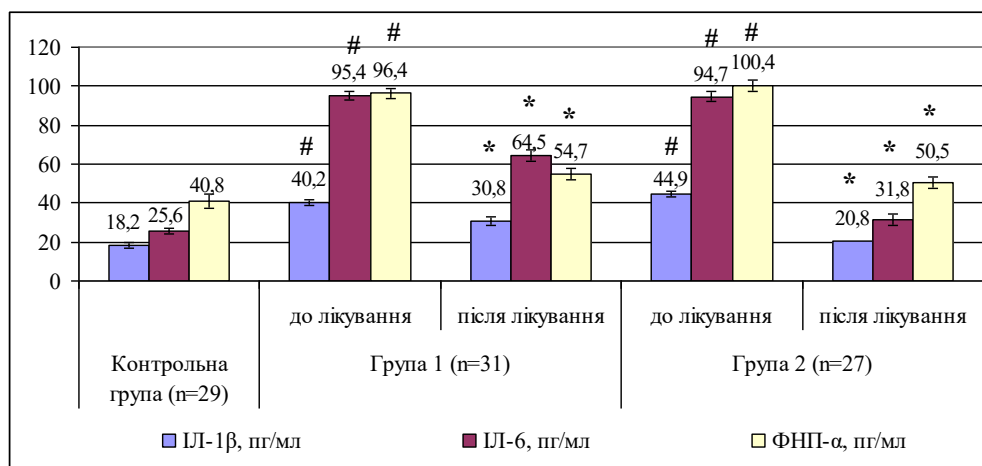


Рис. 3. Зміни показників інформаційних молекул у крові хворих із хронічною і гострою формою компресії корінців спинного мозку під впливом холіну альфосцерату.

Примітки: 1) # – p<0,05, відмінності достовірні порівняно з контрольною групою;  
2) \* – p<0,05, відмінності достовірні порівняно з даними до лікування.

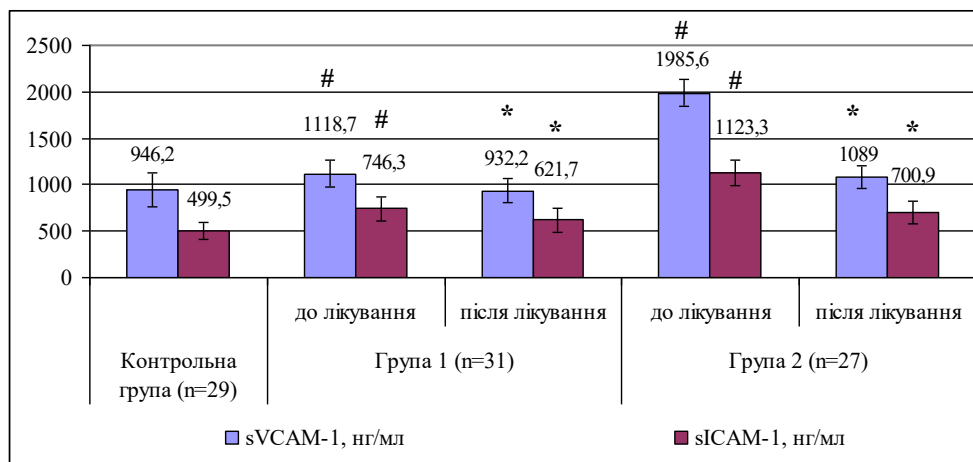


Рис. 4. Зміни показників sVCAM-1 і sICAM-1 у крові хворих із хронічною і гострою формою компресії корінців спинного мозку під впливом холіну альфосцерату.

Примітки: 1) # – p<0,05, відмінності достовірні порівняно з контрольною групою;  
2) \* – p<0,05, відмінності достовірні порівняно з даними до лікування.

Відомо, що порушення у периферичних судинах спонукає до розвитку реактивнозапальних, нейроімунних і дегенеративних процесів, у результаті чого клітини ендотелію виділяють розчинні молекули судинної і міжклітинної адгезії. Результати проведеного дослідження з хронічною і гострою формою компресією КСМ показали достовірно підвищення рівня ET-1 (рис. 1), який впливав на sVCAM-1 і sICAM-1, та спонукав до їх підвищення у групах до лікування, що є маркерами судинного запалення і дисфункції ендотелію судин [1, 7].

**ВИСНОВКИ** При гострій формі компресії ЕСС відмічали підвищення ET-1, експресії молекул розчинної і міжклітинної

адгезії: sVCAM-1 і sICAM-1 та ММП-1, ІЛ-1 $\beta$  і ФНП- $\alpha$ . Підвищення цих показників, особливо sICAM-1 і ММП-1, може свідчити про зростання ступеня активності судинного запалення ЕСС, дає можливість підвищити контроль за ефективністю лікування. Клініко-лабораторні зміни підтверджують відновлення нейропровідності під впливом холіну альфосцерату в пацієнтів із компресією КСМ.

**Перспективи подальших досліджень** Отримані клініко-лабораторні показники свідчать на користь позитивної дії холіну альфосцерату у хворих із гострою формою компресії. Потрібно простежити за його впливом на клінічні прояви хронічної форми компресії КСМ.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Goryacheva M. Biochemical characteristics of distal vessels endothelium in patients with syndroms of lumbosacral radiculopathies and others neurological syndroms lumbar osteochondrosis in recrudescence phase / M. Goryacheva, G. Shumacher, L. Kostyuchenko [et al.] // *Advances in Biochemistry*. – 2014. – No. 2 (6). – P. 95–102.
- Chatterjee A. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiological regulation / A. Chatterjee, J. D. Catravas // *Vascul. Pharmacol*. – 2008. – Vol. 49, No. 4–6. – P. 134–140.
- Woessner J. F. Matrix metalloproteinases and TIMPs / J. F. Woessner, H. Nagase. – London: Oxford University Press, 2000. – 223 p.
- Погорелов В. В. Структурно-функціональні та судинні зміни при формуванні компресійно-ішемічної радикуломієлопатії / В. В. Погорелов, І. Ю. Багмут, В. І. Жуков // *Експериментальна і клінічна медицина*. – 2017. – № 3 (76). – С. 47–52.
- Болевич С. Б. Молекулярные механизмы в патологии человека / С. Б. Болевич, В. А. Войнов. – М.: МИА, 2012. – 208 с.
- Мельникова Ю. С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю. С. Мельникова, Т. П. Макарова // *Казанский медицинский журнал*. – 2015. – Т. 96, № 4. – С. 659 – 665.
- Коррекция эндотелиальной дисфункции в комплексной терапии пояснично-крестцовых радикулопатий в стадии обострения / М. В. Горячева, Г. И. Шумахер, Н. А. Сенчева [и др.] // *Мануальная терапия*. – 2013. – № 1 (49). – С. 42–48.
- Andersen J. K. Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? / J. K. Andersen // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2004. – No. 5. – P. 18–25.
- Horterer Н. Эффективное лечение вертеброгенной периферической невропатии: быстрый регресс симптомов, обусловленный регенерацией нейронов / Н. Horterer, S. Seebach // *Міжнародний неврологічний журнал*. – 2010. – № 8 (38). – С. 45–47.
- Бурчинский С. Г. Возможности, цели и задачи комбинированной нейропротекции в неврологии / С. Г. Бурчинский. – К., 2017. – 18 с.

Отримано 05.04.19

Робота є фрагментом ХМАПО “Клітинно-молекулярні механізми запалення, пов’язані з хронічними захворюваннями”, державний реєстраційний номер 015U001186 “Патохімічні механізми дії радіотоксинів на організм і принципи їх ранньої діагностики та корекції”, державний реєстраційний номер 0117U000589.

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

*Kharkiv Clinical Hospital at Railway No. 1<sup>1</sup>  
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education<sup>2</sup>  
Kharkiv National Medical University<sup>3</sup>*

#### NEUROVASCULAR VIOLATIONS, MEDIATORIAL-VASCULAR INFLUENCES AT NEUROCONDUCTIVITY OF SPINAL RADIXES, ASPECTS OF THEIR CORRECTION

**Summary.** Spondylogenic compression of the spinal cord roots (SCR) leads to impaired blood flow in the epidural vascular plexus (EVP), blood stasis, edema, and local vascular inflammation with impaired endothelial function. In this process, ET-1, nitric oxide, interleukins, coagulation factors, and mediators of EVP violation are of great importance. They bind to specific receptors on the membranes of smooth muscle cells, cause dysfunction of the vascular endothelium, induce vasoconstriction, which is one of the mechanisms of the development of ischemia in the SCR.

**The aim of the study** – to determine mediators of damage at the compression of epidural-vascular plexus (EVP) and to study opportunities of influence of choline alfoscerate at the process of neuroconductivity of spinal radices.

**Materials and Methods.** In 31 patients with chronic form of compression EVP on the background of common therapy and in 27 patients with acute compression EVP on the background of common therapy with including choline alfoscerate and in 29 practically healthy people who were included to the group of control, before and after treatment determined the changes of indexes of endotheline-1, metalloproteinase-1, informative molecules and molecules of adhesion sVCAM-1 і sICAM-1.

**Results and Discussion.** Intercommunication was educed between the change of indexes of endotheline-1, increase of level of metalloproteinase-1, informative molecules and molecules of adhesion, that testified to immune-vascular inflammation that is one of

mechanisms of compression of EVP. Under influence of choline alfoscerate there was marked the improvement of the state of patients, reducing pain intensity and restoring neuroconductivity.

**Conclusions.** In the acute form of compression of EVP there was an increase in endotheline-1 and the expression of sVCAM-1 and sICAM-1, matrix metalloproteinase-1, interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$ . The high level of these indicators, especially sICAM-1 and matrix metalloproteinase-1, may indicate an activity of vascular inflammation EVP and give opportunity to increase effectiveness of treatment. Clinical-laboratory changes verify restoration of neuroconductivity under the effect of choline alfoscerate in patients with compression of spinal radices.

**Key words:** compression of epidural-vascular plexus; inflammatory mediators and adhesion molecules; choline alfoscerate.

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

*Харьковская клиническая больница на железнодорожном транспорте № 1<sup>1</sup>*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования<sup>2</sup>*

*Харьковский национальный медицинский университет<sup>3</sup>*

#### НЕЙРОВАСКУЛЯРНЫЕ НАРУШЕНИЯ, МЕДИАТОРНО-СОСУДИСТЫЕ ВЛИЯНИЯ НА НЕЙРОПРОВОДИМОСТЬ КОРЕШКОВ СПИННОГО МОЗГА, АСПЕКТЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

**Резюме.** Спондилогенная компрессия корешков спинного мозга (КСМ) приводит к нарушению кровотока в эпидурально-сосудистом сплетении (ЭСС), стаза крови, отека и локального сосудистого воспаления с нарушением функции эндотелия. Большое значение в этом процессе играют ЭТ-1, оксид азота, интерлейкины, факторы коагуляции, медиаторы нарушения стенки ЭСС. Они связываются со специфическими рецепторами на мембранах гладко-мышечных клеток, вызывают дисфункцию эндотелия сосудов, побуждают к вазоконстрикции, что является одним из механизмов развития ишемии в КСМ.

**Цель исследования** – определить медиаторы повреждения при компрессии эпидурально-сосудистого сплетения (ЭСС) и выяснить возможности воздействия холина альфосцерата на процесс нейропроводимости корешков спинного мозга.

**Материалы и методы.** У 31 больного с хронической формой компрессии ЭСС на фоне общепринятой терапии и у 27 пациентов с острой формой компрессии ЭСС на фоне общепринятой терапии с включением холина альфосцерата, а также у 29 практически здоровых людей, которые вошли в группу контроля, до и после лечения определяли изменения показателей эндотелина-1 (ЭТ-1), матричной металлопротеиназы-1 (ММП-1), информационных молекул: интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) и фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) и молекул адгезии (sVCAM-1 и sICAM-1).

**Результаты исследований и их обсуждение.** Была выявлена взаимосвязь между изменением показателей ЭТ-1, повышением уровня ММП-1, информационных молекул и молекул адгезии, что свидетельствовало об иммунно-сосудистом воспалении, которое является одним из механизмов патогенеза компрессии ЭСС. Под влиянием холина альфосцерата отмечалось улучшение состояния больных, уменьшение интенсивности боли и восстановление нейропроводимости.

**Выводы.** При острой форме компрессии ЭСС отмечалось повышение ЭТ-1 и экспрессии sVCAM-1 и sICAM-1, ММП-1, ИЛ-1 $\beta$  и ФНП- $\alpha$ . Повышение этих показателей, особенно sICAM-1 и ММП-1, может свидетельствовать о повышении активности сосудистого воспаления ЭСС, что даёт возможность повысить контроль эффективности лечения. Клинико-лабораторные изменения подтверждают восстановление нейропроводимости под действием холина альфосцерата у больных с компрессией корешков спинного мозга.

**Ключевые слова:** компрессия ЭСС; медиаторы воспаления и молекулы адгезии; холина альфосцерат.

**Адреса для листування:** В. В. Погорелов, Харківська клінічна лікарня на залізничному транспорті № 1, пров. Балакієва, 5, Харків, 61018, Україна, e-mail: pogorelovvadim@ukr.net