

УДК: 616.833.2-005.4-008.9-092

Original research

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЧИННИКИ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ КОМПРЕСІЙНО-ІШЕМІЧНІЙ РАДИКУЛОМІЄЛОПАТІЇ**В.В. Погорелов¹, І.Ю. Багмут¹, В.І. Жуков²**¹ Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна² Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Ключові слова: оксид-ергічна регуляція, цитокіни, глутатіон, мелатонін, радикуломієлопатія.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 51-58

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXI.3.83.2017.95

E-mail:
pogorelovvadim@
ukr.net

Мета дослідження – визначити роль оксиду азоту та взаємозв'язки глутатіону, мелатоніну й інтерлейкінів у механізмах розвитку компресійно-ішемічної радикуломієлопатії.

Матеріал і методи. У дослідженні вивчені патогенетичні взаємозв'язки між оксидом азоту, системою глутатіону, мелатоніном і інтерлейкінами у розвитку та прогресуванні компресійно-ішемічної радикуломієлопатії. У сироватці крові 46 хворих та 20 практично здорових пацієнтів вивчали зміни стану оксиду азоту за рівнем його метаболітів (нітратів, нітритів) і його синтази, рівня цитокінів, ферментативної системи глутатіону та показники мелатоніну хворих віком 31-50 років.

Результати. Розвиток компресійно-ішемічної радикуломієлопатії супроводжується підвищенням рівня NO та розвитком нітрозілюючого стресу, пригніченням антиоксидантного захисту. Виявлене вірогідне підвищення рівня окисненого глутатіону та зниження відновленого глутатіону, підвищення вмісту прозапальних ІЛ-1β, ІЛ-6 та ФНП-α, на тлі відносної недостатності протизапального ІЛ-4.

Висновки. Компресійно-ішемічна радикуломієлопатія переважно пов'язана з контрактурою м'язів поперекового відділу хребта, яка викликає компресію і дислокацію спинномозкових корінців, дисциркуляторні судинні порушення з накопиченням токсичних метаболітів та формування аутоімунного запалення. Структурно-метаболическі зміни в нервовій тканині в умовах компресійно-ішемічної радикуломієлопатії тісно поєднані і станом кооперативної взаємодії оксидативних процесів і системи антирадикального, антиперекисного захисту. Динамічні зміни системно-антисистемних процесів дозволяють науково обґрунтувати та довести необхідність застосування лікарських засобів, які впливають на антиоксидантну і NO-ергічну систему регуляції та мають нейропротекторні властивості.

Ключевые слова: оксид-эргическая регуляция, цитокины, глутатион, мелатонин, радикуломиелопатия.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 51-58

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ КОМПРЕССИОННО-ИШЕМИЧЕСКОЙ РАДИКУЛОМИЕЛОПАТИИ**В.В. Погорелов¹, И.Ю. Багмут¹, В.И. Жуков²**

Цель исследования – определить роль оксида азота и взаимосвязи глутатиона, мелатонина и интерлейкинов в механизмах развития компрессионно-ишемической радикуломиелопатии.

Материал и методы. В исследовании изучены патогенетические взаимосвязи между оксидом азота, системой глутатиона, мелатонином и интерлейкинами в развитии и прогрессировании этого заболевания. В сыворотке крови 46 больных и 20 практически здоровых пациентов изучались изменения состояния оксида азота по уровню его метаболитов (нитратов, нитритов) и его синтазы, уровня цитокинов, ферментативной системы глутатиона и показатели мелатонина в возрасте 31-50 лет.

Оригінальні дослідження

Результаты. Развитие компрессионно-ишемической радикуломиелопатии сопровождается повышением уровня NO и развитием нитрозилирующего стресса, угнетением антиоксидантной защиты. Выявлено достоверное повышение уровня окисленного глутатиона и снижение восстановленного глутатиона, повышение содержания провоспалительных интерлейкинов -1 β , -6 и фактора некроза опухоли- α , на фоне относительной недостаточности противовоспалительного интерлейкина-4.

Выводы. Компрессионно-ишемическая радикуломиелопатия преимущественно связана с контрактурой мышц поясничного отдела позвоночника, которая вызывает компрессию и дислокацию спинномозговых корешков, дисциркуляторные сосудистые нарушения с накоплением токсических метаболитов и формирование аутоиммунного воспаления. Структурно-метаболические изменения в нервной ткани в условиях компрессионно-ишемической радикуломиелопатии тесно связаны с состоянием кооперативного взаимодействия оксидативных процессов и системы антирадикальной, антиперекисной защиты. Динамические изменения системно-антисистемных процессов позволяют научно обосновать и доказать необходимость применения лекарственных средств, которые влияют на антиоксидантную и NO-эргическую систему регуляции и имеют нейропротекторные свойства.

Key words: *oxide-ergic regulation, cytokines, glutathione, melatonin, radiculomyelopathy.*

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 51-58.

PATHOGENETIC FACTORS OF NEUROMETABOLIC DISTURBANCES IN PATIENTS WITH COMPRESSION-ISCHEMIC RADICULOMYELOPATHY

V.V. Pogorelov¹, I.Y. Bagmut¹, V.I. Zhukov²

Objective – Determination of the role of nitric oxide and the relationship between glutathione, melatonin and interleukins in the mechanisms of development of compression-ischemic radiculomyelopathy.

Material and methods. The study examined the pathogenetic relationships between nitric oxide, the glutathione system, melatonin and interleukins in the development and progression of this disease. In the blood serum of 46 patients and 20 practically healthy patients, the changes in the state of nitric oxide by the level of its metabolites (nitrates, nitrites) and its synthase, the level of cytokines, the enzyme system of glutathione and melatonin indices at the age of 31-50 years were studied.

Results. The development of compression-ischemic radiculomyelopathy is accompanied by an increase in the level of NO and develops nitrosylating stress, oppression of antioxidant protection. A significant increase in the level of oxidized glutathione and a decrease in reduced glutathione, an increase in the content of pro-inflammatory interleukins -1 β , -6, and tumor necrosis factor- α , against a background of relative insufficiency of anti-inflammatory interleukin-4 have been revealed.

Conclusions. Compression-ischemic radiculomyelopathy is primarily associated with contracture of the muscles of the lumbar spine, which causes compression and dislocation of the spinal roots, discirculatory vascular disorders with the accumulation of toxic metabolites and the formation of autoimmune inflammation. Structural and metabolic changes in the nervous tissue under conditions of compression-ischemic radiculomyelopathy are closely related to the state of cooperative interaction of oxidative processes and the system of anti-

radical, anti- peroxide protection. Dynamic changes in system-antisystem processes allow scientifically to substantiate and prove the necessity of using drugs that affect the antioxidant and NO-regulatory regulatory system and have neuroprotective properties.

Вступ. Більшість життєво важливих метаболічних процесів в організмі людини тісно пов'язані з процесами вільнорадикального окиснення. Надлишок вільних радикалів (ВР) спонукає до структурних і метаболічних ушкоджень клітинних мембран. Доведено, що вивільнення активних форм кисню та гіперсекреція оксиду азоту (NO) сприяють артеріовенозному порушенню кровообігу в спинномозкових корінцях та іригаторно-рефлекторному, м'язово-фасціальному і м'язово-невральному прогресуванню, наслідком чого є компресійно-ішемічна радикуломиєлопатія (КРМІ) [1-4]. Відомо, що NO переважно синтезується в ендотеліальних клітинах, нейронах, глії, макрофагах під дією трьох різних ізоформ ферменту NO-синтаз (NOS), які знаходяться у кавеолах клітинних мембран. Білок кавеолін-1 зв'язується з кальмодуліном, інгібує ендотеліальну NOS (eNOS), у той час як кальцій зв'язується з кальмодуліном і виштовхує кавеолін-1, що призводить до активації eNOS і підвищенню синтезу NO. Крім того, ацетилхолін, брадикінін, тромбін, серотонін та деякі фізичні явища, які стимулюють підвищення кальцію у клітинах, спонукають eNOS до секреції NO. Кофакторами виступають відновлений нікотинамідаденіндинуклеотид-фосфат (NADPH) і тетрагідробіоптерин. Але окиснення тетрагідробіоптерину призводить до зниження утворення NO. Відомо, що активність нейрональної NOS (nNOS) і eNOS цілком залежить від вмісту кальцію, тоді як індукційна NOS (iNOS) не залежить від кальцію і не знаходиться у клітинах постійно, а синтезується при патологічних станах, тобто під впливом імунігенних і прозапальних стимулів та продукує NO у тисячі разів більше від норми. У гладеньком'язових клітинах ендотелію судин NO активує гуанілциклазу (ГЦ) з утворенням циклічного 3,5 гуанозинмонофосфату (цГМФ), який спонукає судини до релаксації та пригнічує агрегацію та адгезію тромбоцитів і адгезію еритроцитів. Набряк та загострення запалення пов'язані з надмірною експресією nNOS та iNOS і надлишком продукції NO, що свідчить про зниження резистентності тканин до пошкодження та утворення ангіотромбозу. Підвищення адгезії тромбоцитів і активації факторів коагуляції сприяють оклюзії судин та прогресуванню ішемії, яка викликає сповільнення як антероградного, так і ретроградного аксонального транспорту, необхідного для ресинтезу та зворотнього захоплення нейротрансмітерів. В умовах оксидативного і нітрозілюючого стресу порушення функції ендотелію судин зумовлене зниженою продукцією NO. У свою

чергу, зниження продукції NO пов'язано з пониженою експресією eNOS або його руйнуванням, що негативно впливає на кровообіг у судинах, тому що взаємодія NO із супероксидрадикалом йде у 3 рази швидше, ніж реакція дисмутації його супероксиддисмутазою. Утворений пероксинітрир є фактором руйнування ендотеліальних клітин [3, 5, 6].

Відомо, що розвиток та ступінь активності запалення у спинномозкових корінцях пов'язаний із нітрозілюючим стресом, який підвищує експресію iNOS. Гіперпродукція iNOS супроводжується зниженням активності eNOS, що пов'язано з впливом прозапальних інтерлейкінів (ІЛ) і ендотоксинів. Високі концентрації NO викликають токсичну дію на нервові тканини та спонукають до розвитку фіброзу. Альтернативним шляхом у цьому процесі є відновлення нітрат-нітрир-аніонів до NO гемовмісними та молібден-вмісними білками за умов гіпоксії, біотрансформації нітратів до ·NO за умов тканинного ацидозу. Залежно від умов утворення NO та ВР, виявляють його регуляторні або цитотоксичні ефекти. Цитотоксична дія цих речовин полягає у пригніченні активності ферментів внаслідок нітрозілювання функціональних груп білків, пошкодження дихального ланцюга мітохондрій, розщеплення ДНК і РНК. NO відіграє важливу роль в імунному захисті організму. У відповідь на дію прозапальних ІЛ, таких, як ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α , клітини судин продукують фактор росту ендотелію судин, який є ключовим медіатором активації ангіогенезу. Відомо, що активація iNOS і надлишок NO проявляють як захисні, так і цитотоксичні властивості, а вірогідне підвищення активності iNOS і нітрир-аніонів сприяє експресії трансформуючого фактору росту β -1, який стимулює синтез колагену.

Порушення кровообігу в системі епідуральних венозних сплетень (ЕВС) [7] призводить до подальшої хвилі утворення ВР, які пригнічують електронний транспорт у мітохондріях та призводить до генерації супероксиду та пероксинітриру. Синтез пероксинітриру відзначається внаслідок підвищеної активності eNOS і ферментів ксантинокінази, NADN-оксидоредуктази та інших. Мішенями окиснювальної та нітрозілюючої атаки пероксинітриру є тіоли, металопротеїди, нуклеїнові кислоти, метаболітогрозні трасмітери і ліпіди. Співвідношення NO і тіол-дисульфідної рівноваги є фактором, від якого залежить стабільність стану нейрона. Тому, перепективним напрямком гальмування порушень ендотелію і підвищення вазо- і нейропротекції є фармакологічна

Оригінальні дослідження

регуляція співвідношень NO-NOS, тіол-дисульфідної рівноваги і підвищення антиоксидантного захисту, направлено на процеси гальмування гемокоагуляції, окиснювального метаболізму та підвищення кровообігу в системі ЕВС.

Останнім часом з'явилися публікації, які свідчать про наявність спондилогенного фактору у формуванні патологічного кола судинної патології внаслідок дисбалансу різних ендогенних систем [4]. Ключову роль у продукції вазоактивних речовин та їх кооперативної взаємодії відіграє пептид ендотелін-1 (Davenport A., 2016). Проте залишаються відкриті та невивчені питання які віддзеркалюють кооперативну взаємодію інтегративних систем, що контролюють судинний гомеостаз та стан обміну речовин і енергії з урахуванням їх динамічних змін.

Велика кількість NO утворюється в ендотелії судин нервової тканини. Зв'язує та інактивує NO нейрогормон мелатонін. Мелатонін представляє собою 5-метокси-N-ацетильований дериват серотоніну, а ключовим ферментом його синтезу є N-ацетилтрансфераза і гідроксиіндол-0-метилтрансфераза та входить у природну систему захисту нейронів від агресії NO, накопичення якого підсилює нейротоксичність [8]. Підвищення продукції NO пов'язана з активністю iNOS, продукцією прозапальних ІЛ, ендотоксинами. Головними регуляторами iNOS є мелатонін, ІЛ та індуктори нітрозилуючого стресу. Зниження активності NO під впливом мелатоніну, за рахунок пригнічення iNOS, запобігає апоптозу нейронів. Негативні явища виникають тоді, коли його сумарна кількість різко знижується або підвищується, що є наслідком структурних змін клітин [1, 3, 5, 6, 9]. Мелатонін зв'язує найбільш токсичні гідроксильні радикали, пероксинітрид, NO, синглетний кисень та пероксидний радикал. Поряд із прямим антиоксидантним ефектом він стимулює активність глутатіонпероксидази (ГП), що перетворює перекис водню на воду та зв'язує іони металів з перемінною валентністю, які мають прооксидантні властивості [1, 5, 10–12]. Він стимулює активність ГП, глутатіонредуктази (ГР) і глутатіонтрансферази та пригнічує активність iNOS і продукцію NO. Синтез і секреція його підсилюється в нічні часи, тому можливо припустити, що зниження рівня мелатоніну в ранковий час призводить до збільшення NO, який здатен інгібувати ГЦ, що, у свою чергу, призводить до зменшення 3, 5 цГМФ у м'язових волокнах та підвищує рівень внутрішньоклітинного кальцію, що є механізмом розвитку нервово-м'язової контрактури [3, 12].

Відомо, що провідна роль у формуванні антиоксидантного захисту в нейронах належить відновленому глутатіону (GSH) та його ферментам, які забезпечують регенерацію GSH з його окисненої форми (ГО) та здійснюють детоксикацію перекисів, гідроперекисів [1, 10, 12, 13]. У

літературі недостатньо висвітлений антиоксидантний захист при КРМП. Виходячи з цього, ми вважаємо за доцільне проаналізувати деякі його ланки та знайти взаємозв'язки між глутатіоном, NO, iNOS і мелатоніном, ІЛ у розвитку та прогресуванні радикуломієлопатії [9, 11-14].

Мета дослідження. Визначити роль оксиду азоту та взаємозв'язки глутатіону, мелатоніну й інтерлейкінів у механізмах розвитку компресійно-ішемічної радикуломієлопатії.

Метеріал і методи. У Харківській клінічній лікарні на залізничному транспорті №1 філії «Центру охорони здоров'я» ПАТ «Українська залізниця» у 2016-2017 рр. під спостереженням перебували 46 хворих на КРМП у період загострення захворювання та 20 практично здорових пацієнтів (група контролю). Всі пацієнти основної і контрольної групи були розподілені порівно за віком (31-49 і 41-50 років). Середній вік хворих становив 43 ± 7 років. Досліджувалася сироватка крові. Безпосередньо NO за участю кисню швидко перетворюється на нітрати (NO_3) і нітриди (NO_2). Тому стан NO оцінювався за рівнем його метаболітів NO_3 і NO_2 [14]. Вміст GSH і ГО та активність специфічних ферментів ГП, ГР визначали у цільній крові загальноприйнятими методами. Мелатонін у сироватці крові та рівень ІЛ визначали імуноферментним методом за допомогою тест-систем виробництва ВАР "Протеїновий контур" – Росія та виробництва "Diacalone" – Франція.

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

Результати дослідження та їх обговорення. У результаті проведеного дослідження доведено, що активація iNOS та вивільнення стабільних метаболітів NO (NO_3 і NO_2) супроводжувалося різними клінічними ознаками порушення кровотоку в системі ЕВС, як спондилогенного, так і екстраспондилогенного походження. Біль у нижній частині поперекового відділу хребта був одним з основних проявів нейронального, нейросудинного і м'язовофасціального синдрому, оскільки позачергове скорочення м'язів спини спонукає до руху венозної крові в системі ЕВС і артеріовенозних анастомозах. Аналіз показників проведеного дослідження показав, що вивільнення надлишку продукції NO можуть бути пов'язані з індукцією нітрозилуючого стресу, який викликав нейротоксичність, про що свідчать дані джерел літератури [15]. Тобто, має місце пряме пригнічення ферментів антиоксидантного захисту, енергетичного обміну і вивільнення ВР та утворення пероксинітрид аніонів. Мелатонін і прозапальні ІЛ беруть активну участь у механізмах автоімунного запалення та підсилюють цитотоксичність цих процесів. Крім того, після проникнення у м'язи NO, він зв'язується з ГЦ відповідальною за

синтез 3,5-цГМФ. Активність м'язових клітин прямо пропорційна концентрації цитозольного кальцію, а збільшення його рівня сприяє з'єднанню актину з міозином, що забезпечує скорочення волокон м'язів. Розслаблення або скорочення м'язів цілком залежить від рівня вивільнення NO з нейронів. Проведене дослідження показало підвищення рівня метаболітів NO у хворих на КІРМП порівняно з контролем, що представлено на рис. 1.

Крім того, у хворих на КІРМП порівняно з контролем мав місце дисбаланс у системі глутатіону, тобто концентрація ГО була істотно підвищеною, а GSH – зниженою. Співвідношення ГО / GSH мало тенденцію до підвищення. Дослідження виявили, що на фоні підвищення окисненого глутатіону мало місце вірогідне зниження ферме-

нтів ГР і ГП порівняно з контролем, що представлено на рис. 2, 3.

Представлені на рис. 2, 3 дані свідчать про вірогідне зменшення активності ферментів обмінної системи глутатіону. Виходячи з цього, можна вважати, що таке зниження GSH пов'язане зі збільшенням його споживання, необхідного до нейтралізації ВР, які утворюються внаслідок активації процесів пероксидації при виникненні окислятивного стресу у хворих на КІРМП. Зниження активності ферментів системи глутатіону супроводжувалося підвищенням рівня прозапальних ІЛ, про що свідчать показники змін ІЛ, представлені на рис. 4.

У сироватці крові хворих на КІРМП було виявлено дисбаланс в системі ІЛ, тобто вірогідне підвищення вмісту прозапальних ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНП- α , на тлі відносної недостатності протиза-

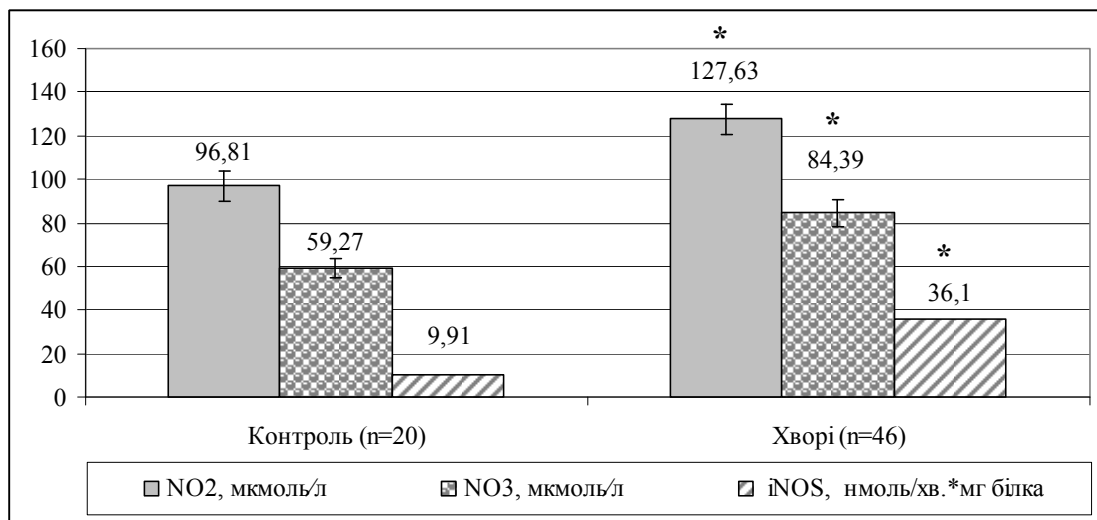


Рис. 1. Динаміка змін стану метаболітів оксиду азоту і індукцибельної NO-синтази у хворих на компресійно-ішемічну радикуломієлопатію

Примітка. * – вірогідність різниці показників порівняно з контролем, $p < 0,05$

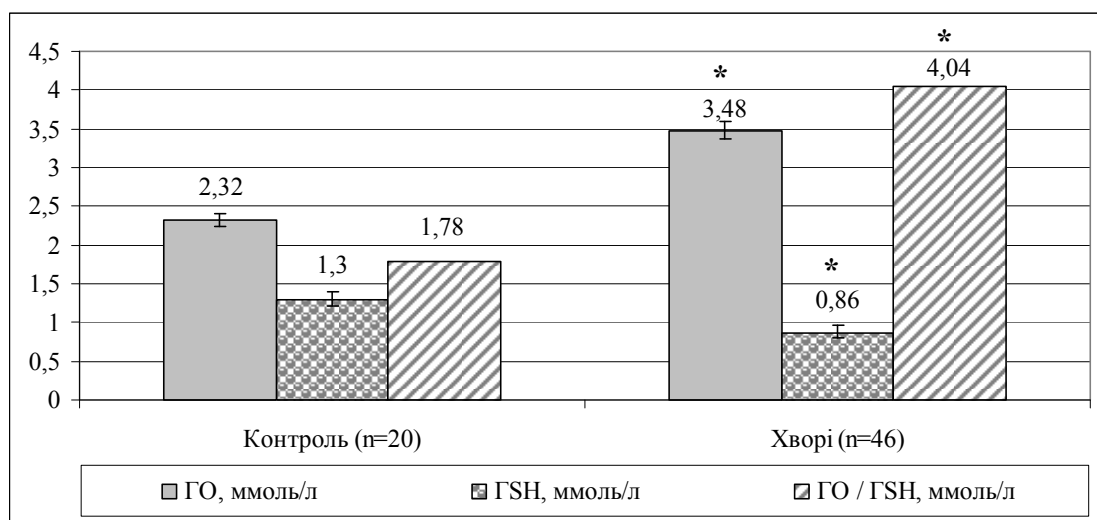


Рис. 2. Динаміка змін стану системи глутатіону у хворих на компресійно-ішемічну радикуломієлопатію

Оригінальні дослідження

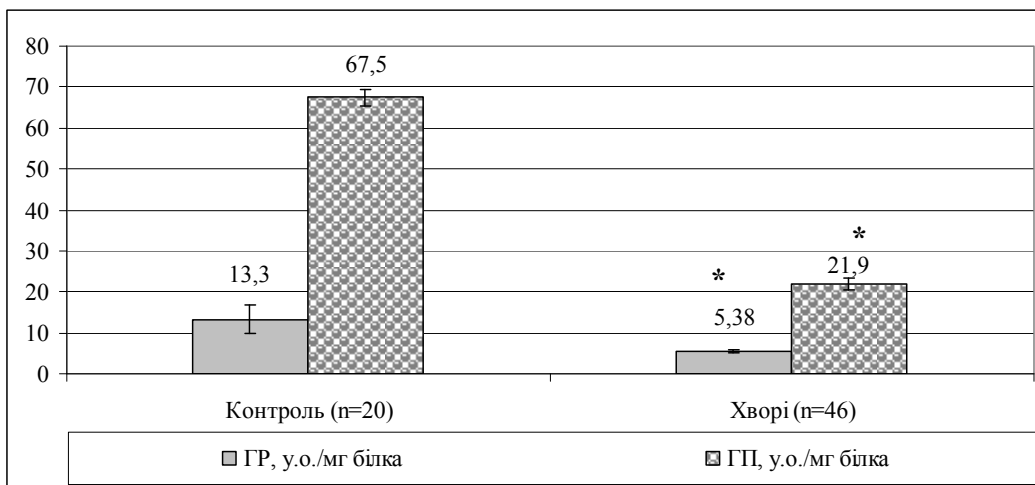


Рис. 3. Динаміка змін стану ферментів глутатіону у хворих на компресійно-ішемічну радикуломієлопатію

Примітка. * – вірогідність різниці показників порівняно з контролем, $p < 0,05$

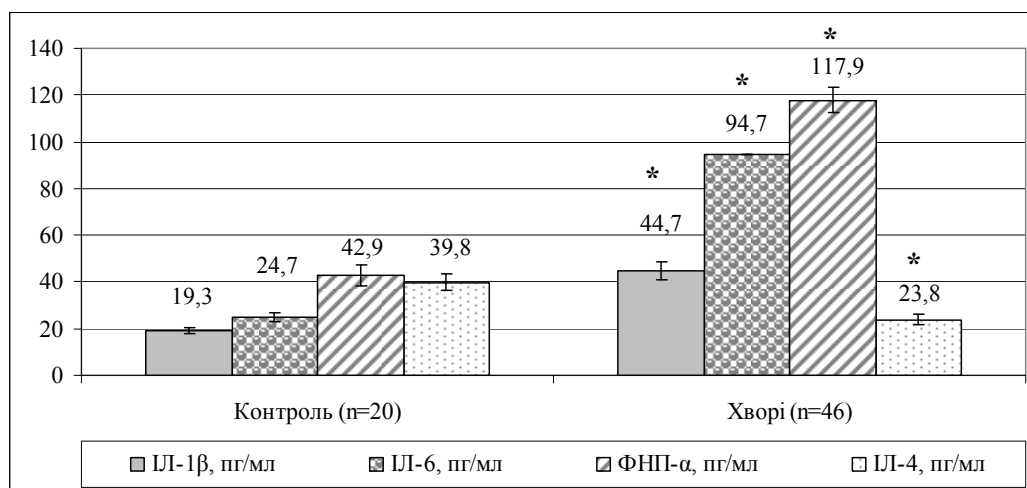


Рис. 4. Динаміка змін стану інтерлейкінів і фактору некрозу пухлин-α у хворих на компресійно-ішемічну радикуломієлопатію

Примітка. * – вірогідність різниці показників порівняно з контролем, $p < 0,05$

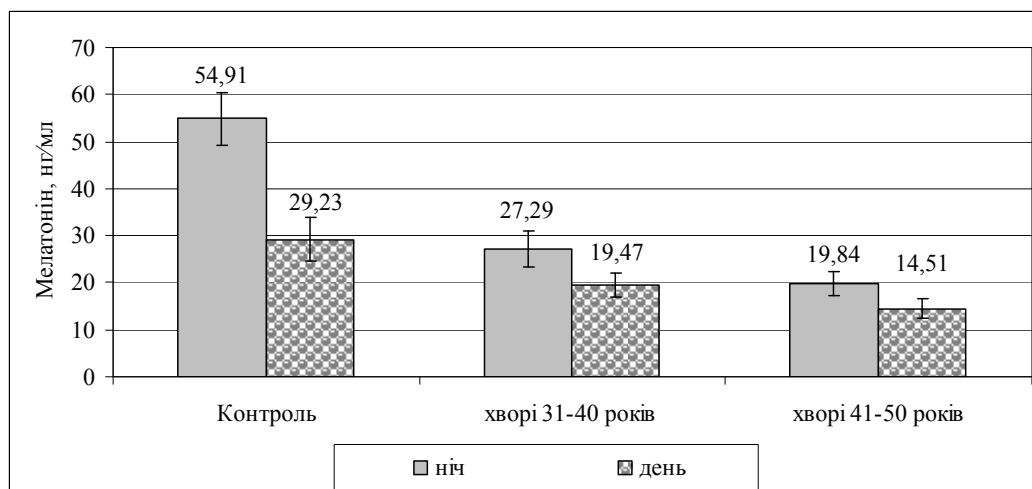


Рис. 5. Динаміка зміни мелатоніну в сироватці крові хворих на компресійно-ішемічну радикуломієлопатію залежно від віку і добових коливань

пального ІЛ-4, що свідчить про взаємозв'язок активного запального процесу з активацією iNOS та вивільнення NO, що є одними з основних механізмів розвитку оксидативного і нітрозилуючого стресу, від активності якого залежить розвиток та прогресування КІРМП.

Відомо, що з віком у людини рівень мелатоніну значно змінюється. Отримані показники дослідження вмісту мелатоніну в підгрупах за роками показали достовірне зниження рівня мелатоніну у хворих середнього віку, що представлено на рис. 5.

Результати проведених досліджень свідчать про динамічні зміни мелатоніну і метаболітів NO, які знаходяться у прямій залежності один від одного. Зниження рівня мелатоніну у хворих на КІРМП супроводжувалося зниженням рівня метаболітів NO та iNOS незалежно від віку, що представлено на рис. 1 та 5.

Висновки

1. Компресійно-ішемічна радикуломієлопатія переважно пов'язана з контрактурою м'язів поперекового відділу хребта, яка викликає компресію і дислокацію спинномозкових корінців, дисциркуляторні судинні порушення з накопиченням токсичних метаболітів та формування автоімунного запалення.

2. Структурно-метаболічні зміни в нервовій тканині в умовах компресійно-ішемічної радикуломієлопатії тісно поєднані зі станом кооперативної взаємодії оксидативних процесів і системи антирадикального, антиперекисного захисту. Динамічні зміни системно-антисистемних процесів дозволяють науково обґрунтувати та довести необхідність застосування лікарських засобів, які впливають на антиоксидантну і NO-ергічну систему регуляції та мають нейропротекторні властивості.

Перспективи подальших досліджень. Виявлені структурно-метаболічні взаємозв'язки оксидантно-антиоксидантних змін дозволять визначити їх прогностичне значення в патогенетичній терапії радикуломієлопатії та науково обґрунтувати застосування препаратів з антиоксидантною та нейропротекторною дією.

Список літератури

1. Біленічев ІФ, Левицький ЄЛ, Коваленко СІ. Продукти вільнорадикального перекисного окислення та методи їх ідентифікації. *Совр. пробл. токсикології*. 2002; 4: 9–18.
2. Горчева МВ, Шумахер ГІ, Сенчева НА, Травникова ТЮ, Костюченко ЛА. Коррекция эндотелиальной дисфункции в комплексной терапии пояснично-крестцовых радикулопатий в стадии обострения. *Мануальная терапия*. 2013; 1 (49): 42–8.
3. Chatterjee A, Catravas JD. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. *Vascul Pharmacol*. 2008; 49(4-6): 134–40. doi: 10.1016/j.vph.2008.06.008.
4. Goryacheva M, Shumakher G, Kostyuchenko L, Tsybironova 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. doi: 10.11648/j.ab.20140206.13.
5. Green DJ, 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.
 6. Andersen JK. Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? *Nature Reviews Neuroscience*. 2004; 5: 18–25. doi: 10.1038/nrn1434.
 7. Шумахер ГІ, Маликов МС, Осинцева ЛВ. Состояние эпидурального венозного кровотока у больных с поясничными радикулопатиями. *Мануальная терапия*. 2006; 1 (21): 35–9.
 8. Savaskan E. Melatonin in aging and neurodegeneration. *Drug Develop Res*. 2002; 56: 482–90.
 9. Бахтияров Р З. Современные методы исследования функции эндотелия. *Российский кардиологический журнал*. 2004; 2: 76–9.
 10. Процаев КИ, Ильницький АН, Кветная ТВ, Князькин ИВ, Голубицкая ЕС, Антропов АВ и др. Значение мелатонина в диагностике некоторых заболеваний внутренних органов и перспективы его применения в практической медицине. *Мед. акад. ж.* 2007; 7(2): 95–105.
 11. Каладзе НН, Соболева ЕМ, Скоромная НН. Итоги и перспективы изучения физиологических, патогенетических и фармакологических эффектов мелатонина. *Здоровье ребенка*. 2010; 2 (23): 156–66.
 12. Мешишен І.Ф. Глутатионова система організму за умов норм та патології: Актова промова. Чернівці: Медична академія; 1999. 26 с.
 13. Метельская ВА, Гуманова НГ. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови. *Клин. лаб. диагност.* 2005; 6: 15–17.
 14. Ковальова ОМ, Деміденко ГВ, Горбач ТВ. Діагностика ендотеліальної функції-оцінка вазоактивного пулу оксиду азоту. *Методичні рекомендації*. Київ; 2007. 16 с.
 15. Terpolilli NA, Moskowitz MA, Plesnila N. Nitric oxide: consider rations for the treatment of ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012; 32(7): 1332–46. doi: 10.1038/jcbfm.2012.12.

References

1. Bilenichev I.F., Levyts'kyi Ye.L., Kovalenko S.I. Produkt-y vil'noradykal'noho perekysnoho okyslennia ta metody yikh identyfikatsii [Free radical peroxide oxidation products and methods for their identification]. *Sovr. probl. toksykologiyi*. 2002; 4: 9–18. (in Ukrainian).
2. Gorcheva MV, Shumakher GI, Sencheva NA, Travnikova TYu, Kostyuchenko LA. Korreksiya endotelial'noy disfunktsii v kompleksnoy terapii poynasнично-kresttsovykh 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): 42–8. (in Russian).
3. Chatterjee A, Catravas JD. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. *Vascul Pharmacol*. 2008; 49(4-6): 134–40. doi: 10.1016/j.vph.2008.06.008.
4. Goryacheva M, Shumakher G, Kostyuchenko L, Tsybironova 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. doi: 10.11648/j.ab.20140206.13.
5. Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide

Оригінальні дослідження

- function in humans. *J Physiol.* 2004; 561(Pt 1):1-25. doi: 10.1113/jphysiol.2004.068197.
6. Andersen JK. Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? *Nature Reviews Neuroscience.* 2004; 5: 18–25. doi: 10.1038/nrn1434.
 7. Shumakher GI, Malikov MS, Osintseva LV. 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.* 2006; 1 (21): 35–9. (in Russian).
 8. Savaskan E. Melatonin in aging and neurodegeneration. *Drug Develop Res.* 2002; 56: 482-90.
 9. Bakhtiyarov R Z. Sovremennyye metody issledovaniya funktsii endoteliya [Modern methods of endothelial function research]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2004; 2: 76–9. (in Russian).
 10. Proshchaev KI, Il'nitskiy AN, Kvetnaya TV, Knyaz'kin IV, Golubitskaya ES, Antropov AV i dr. Znachenie melatonina v diagnostike nekotorykh zabolevaniy vnutrennikh organov i perspektivy ego primeneniya v prakticheskoy meditsine [The importance of melatonin in the diagnosis of certain diseases of internal organs and the prospects for its use in practical medicine]. *Med. akad. zh.* 2007; 7(2): 95–105. (in Russian).
 11. Kaladze NN, Soboleva EM, Skoromnaya NN. Itogi i perspektivy izucheniya fiziologicheskikh, patogeneticheskikh i farmakologicheskikh effektov melatonina [Results and prospects of studying the physiological, pathogenetic and pharmacological effects of melatonin]. *Zdorov'e rebenka.* 2010; 2 (23): 156–66. (in Russian).
 12. Meschyshen IF. Hlutationova sistema orhanizmu za umov norm ta patolohii [Glutathione system of the organism in conditions of norm and pathology]: Aktova promova. Chernivtsi: Medychna akademiia; 1999. 26 s. (in Ukrainian).
 13. Metel'skaya VA, Gumanova NG. Skrining-metod opredeleniya urovnya metabolitov oksida azota v syvorotke krovi [Screening method for determining the level of metabolites of nitric oxide in blood serum]. *Klin. lab. diagn.* 2005; 6: 15–17. (in Russian).
 14. Koval'ova OM, Demidenko HV, Horbach TV. Diahnostyka endotelial'noi funktsii-otsinka vazo aktyvnoho pulu oksydu azota [Diagnosis of endothelial function-evaluation of a vasoactive pool of nitric oxide]. *Metodychni rekomendatsii.* Kyiv; 2007. 16 s. (in Ukrainian).
 15. Terpolilli NA, Moskowitz MA, Plesnila N. Nitric oxide: considere rations for the treatment of ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012; 32(7): 1332–136. doi: 10.1038/jcbfm.2012.12.

Відомості про авторів:

Погорелов В. В., к.мед.н., асистент кафедри клінічної патофізіології, топографічної анатомії та оперативної хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти, м. Харків, Україна.

Багмут І. Ю., д.мед.н., доцент, завідувач кафедри клінічної патофізіології, топографічної анатомії та оперативної хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти, м. Харків, Україна.

Жуков В. І., д.мед.н., д.біол.н., професор кафедри біохімії Харківського національного медичного університету, м. Харків, Україна.

Сведения об авторах:

Погорелов В. В., к.мед.н., асистент кафедры клинической патофизиологии, топографической анатомии и оперативной хирургии Харьковской медицинской академии последипломного образования, г. Харьков, Украина.

Багмут И. Ю., д.мед.н., доцент, заведующая кафедры клинической патофизиологии, топографической анатомии и оперативной хирургии Харьковской медицинской академии последипломного образования, г. Харьков, Украина.

Жуков В. И., д.мед.н., д.биол.н., профессор кафедры биохимии Харьковского национального медицинского университета, г. Харьков, Украина.

Information about the authors:

Pogorelov V. V., PhD, assistant, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine.

Bagmut I. Y., MD, associate professor, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine.

Zhukov V. I., MD, professor, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine.

Надійшла до редакції 12.07.2017

Рецензент – проф. Пашиковський В.М.

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