

УДК 616.89:613.9

Л.В.Степаненко
ПОРУШЕННЯ ІОННОГО ТРАНСПОРТУ ПРИ СУДИННІЙ ДЕМЕНЦІЇ ТА ХВОРОБИ
АЛЬЦГЕЙМЕРА

КЗ «Львівська обласна клінічна психіатрична лікарня»

Ключові слова: судинна деменція, хвороба Альцгеймера, іонний транспорт

Вступ

Одним з найбільш актуальних напрямків геронтопсихіатрії останнього десятиліття є пошук ефективних фармакологічних засобів для лікування порушень когнітивних функцій та поведінки при деменції. Судина деменція займає 2-3 місце в структурі дементуючих захворювань після атеросклеротичної деменції та деменції альцгеймерського типу [2;10]. В розвитку цих захворювань ключову роль відіграють порушення іонного транспорту в нервових клітинах, що призводить до дегенеративних та патопсихічних розладів [1;13;14]. В основі невротичних розладів особистості лежать виникнення і розвиток метаболічних порушень в клітинах (в т.ч. і структурних) внаслідок деструкції ліпідних та білкових молекул плазматичних цитомембран [5;6]. Це суттєво порушує нормальну мембранну іонну проникність клітин крові, та інших клітин організму в першу чергу за рахунок порушення функцій іон-транспортуючих клітинних механізмів. Вивчення цих порушень стало метою даного наукового дослідження.

Матеріали та методи. Обстежено 48 хворих у віці 55-83 років, з них виокремлено чотири групи. Першу групу склали здорові особи молодого віку (n=12), другу та третю групи хворі судинною деменцією легкої (n=12) та помірної форми (n=12), четверту групу – хворі хворобою Альцгеймера. З метою дослідження порушення іонного транспорту у хворих провели забір крові для біохімічного дослідження. Гепаринізовану кров центрифували протягом 5 хвилин за 600 g, плазму і шар лейкоцитів видаляли. Ізольовані еритроцити 5 разів промивали 110 ммоль/л MgCl₂ (рН 7,4; осмоляльність 295±5 мОсмоль/л). Співвідношення клітини: промивний розчин становило 1:4. Промиті клітини суспендували в розчині наступного складу (ммоль/л): MgCl₂ – 75; сахароза - 85; трис- HCl (рН 7,4) - 10; глюкоза – 10 [7]. Вимірювання концентрації іонів Na⁺ проводили методом полуменевої фотометрії. Для оцінки рівня вірогідності одержаних даних застосовували критерій Стьюдента [8]. Статистичний аналіз одержаних результатів здійснювали з використанням програ-

ми Excel та STATISTICA 6.0. Зміни показників вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати і обговорення. При обстеженні хворих, що страждають судинною деменцією та хворобою Альцгеймера, проведено аналіз клінічних проявів захворювання. Нейродегенеративні порушення у хворих одночасно із порушенням Na,K-АТФази супроводжувались перерозподілом іонів натрію та калію в клітинах. У осіб із судинною деменцією легкої та помірної форми встановлені зміни трансмембранного транспортування іонів K^+ та Na^+ , при цьому порушення активності клітинної Na,K-АТФази у хворих були більш вираженими. Наприклад, при легкій формі судинної деменції активність ензиму знижується на 13,2%, а при помірній зниження активності досягає 31,8%. При хворобі Альцгеймера встановлено збільшену концентрацію Na^+_i та K^+_e , натомість одержані величини Na^+_e істотно не відрізнялися від таких, характерних для здорових осіб. Концентрація еритроцитного K^+_i була достатньо стабільною (табл. 1). Іншою особливістю йонограми крові обстежених було різке зниження активності Na,K-АТФази у хворих із хворобою Альцгеймера. Зазначені порушення корелюють із клінічними проявами захворювання і, особливо, зниженням когнітивно-мнестичних функцій хворих.

Порушення іонного гомеостазу еритроцитів (як модельної клітинної системи) при судинній деменції та хворобі Альцгеймера обумовлені перерозподілом та надмірним інфлюксом іонів натрію, розвитком тривалої деполяризації плазматичної мембрани. В той же час швидкість овабаїн-чутливої екструзії Na^+ та овабаїн-резистентного Na,K,Cl-котранспорту в мембранах еритроцитів у осіб контрольної групи і хворих із вказаними формами судинної деменції практично не відрізнялись. Результати досліджень засвідчують також важливу роль порушень іонного обміну у механізмах розвитку судинної деменції, що опосередковані змінами кінетичних властивостей цитомембранного Na^+/Li^+ -протитранспорту.

Дослідження показали, що діапазон величин внутрішньоклітинного Na^+ і K^+ визначається характером перебігу нейродегенеративного захворювання. Спостерігається достовірне збільшення внутрішньоклітинної концентрації іонів Na^+ в порівнянні із даними, отриманими у осіб контрольної групи хворих на 29,2%. У хворих легкою формою деменції концентрація позаклітинного K^+ збільшується ще більше - на 34,9% відносно контрольних показників, що супроводжується зниженням індексу K^+_i/K^+_e при легкій і, особливо, помірній клінічній формах перебігу судинної деменції. Інша відмінність, що стосується Na^+ -транспортуючих механізмів мембран еритроцитів у хворих на судинну деменцію полягає в тому, що при легкій формі перебігу захворювання спостерігається достовірне гальмування активності Na/K-АТФази на 13,7%, а при помірній формі дементуючих порушень у пацієнтів - відповідно на 32,8%.

При хворобі Альцгеймера порушення транспорту Na^+ і K^+ за посередництва Na/K-АТФази були більш вираженими, ніж у хворих судинною деменцією. Зростання концентрації Na^+ в еритроцитах на 37,6% перевищувало контрольні показники, в той час як при легкій формі судинної деменції на 29,2%.

Аналіз досліджень та їх обговорення. При розвитку нейродегенеративних захворювань у осіб похилого і старечого віку відбувається порушення основних функцій організму і розвиток клітинних порушень, в тому числі іонного трансмембранного транспорту. Це спричинює та додатково підсилює інтенсивність розвитку нейродегенеративних процесів в клітинних утвореннях різних відділів головного мозку пацієнтів. Сучасні результати біохімічних та іонномембранних досліджень вважаються об'єктивними і кількісними маркерами розвитку відповідного патологічного стану [9;11;12], основою подальшого їх вивчення. У зв'язку із цим нами досліджені не тільки механізми, але і фактори регуляції процесу іонного транспорту в клітинах (еритроцитах) людини та щурів.

Таблиця 1

Натрій-калієвий протитранспорт у хворих судинною деменцією та хворобою Альцгеймера

№	Показник	Здорові особи молодого віку (n=12)	Судинна деменція, легка форма (n=12)	Судинна деменція, помірна форма (n=12)	Хвороба Альцгеймера (n=12)
1	K^+_i	90,83±2,35	90,16±2,62	90,41±2,01	90,1±0,58
2	Na^+_i	13,08±0,69	16,91±0,50*	14,08±0,89	18,0±0,46*
3	K^+_e	3,58±0,36	4,83±0,43*	4,25±0,40	4,66±0,36*
4	Na^+_e	148,67±3,91	108,25±3,88*	110,0±2,94*	140,4±3,04*
5	K^+_i/Na^+_i	6,58±0,57	5,25±0,44*	5,16±0,26*	5,00±0,39*
6	K^+_i/K^+_e	25,5±1,05	19,83±1,93	17,91±0,64*	18,91±0,54*
7	Na^+_e/Na^+_i	10,16±0,51	5,50±0,31*	6,25±0,40*	7,41±0,36*
8	Na/K-АТФаза	9,16±0,33	7,91±0,46*	6,16±0,55*	6,08±0,50*

* достовірно по відношенню до показників здорових осіб молодого віку ($p \leq 0,05$.)

Література:

Ця модель вивчення патологічного процесу є надзвичайно зручною у зв'язку із тим, що плазматична мембрана еритроцитів людини та деяких тварин (ссавців) вважається нечутливою до овабаїну - інгібітора Na^+/K^+ -АТФаз іон транспортної системи, що каталізує процеси трансмембранного обміну іонів Na^+ та Li^+ . Вважається, що клітинний Na^+/Li^+ -транспорт може здійснюватись лише при безпосередній участі Na^+/H^+ -антипортерів мембранних систем [8]. Основним механізмом, що за умов пригнічення інтенсивності і зниження ефективності процесів клітинної екструзії іонів Na^+ виконує компенсаторну роль для активної підтримки сталого градієнту іонів на плазматичній мембрані, вважається робота транспортера, за посередництвом якого здійснюється різновекторна транслокація іонів Na^+ та Li^+ . В клітинних мембранах ссавців виявлено декілька ізоформ та гомологів цього системного транспортера, що забезпечують трансмембранний обмін іонів [3;4].

В проведених нами дослідженнях показано порівняльний аналіз порушень іонного транспорту еритроцитів хворих судинною деменцією та хворобою Альцгеймера, в першу чергу, активного транспорту Na^+ , швидкість якого пригнічувалась стосовно вихідного рівня за одночасного зниження активності Na^+/K^+ -АТФаз. У хворих різко зростає концентрація внутрішньоеритроцитного Na^+ та зменшується K^+ , що вказує на розвиток деполяризації еритроцитарної мембрани у хворих. Це додатково проявляється зменшенням індексу $\text{Na}^+_{\text{e}}/\text{Na}^+_{\text{i}}$; і зниженням індексу $\text{K}^+_{\text{i}}/\text{K}^+_{\text{e}}$. Вірогідних відмінностей параметрів йонного обміну у хворих помірною формою судинної деменції та хвороби Альцгеймера за більшості показників не встановлено.

1. Байса І.Ю. Катіонні транспортні системи еритроцитів у хворих на деменції // Український вісник психоневрології. – 2002. – Т. 10, № 1(30). – С. 159.
2. Влох І.Й., Степаненко Л.В., Кухар І.С. Застосування депакіну при лікуванні деменції // Український вісник психоневрології. – 1998. – Т.6, № 1(16). – С. 23-23-24.
3. Влох І.Й., Степаненко Л.В., Байса І.Ю. та ін. Терапія судинної деменції із застосуванням стугенону-форте // Інформаційний лист №89. – 2002. – Вип.1. «Психіатрія». – 2с.
4. Влох І.Й., Шкаволяк А.В., Павлюст Л.П. та ін. Залежність від еритроцит нх овабаїн-нечутливих Na -транспортувальних механізмів адаптація до етанолу у хронічно алкоголізованих цурув та їх потомства // Вісник проблем біології і медицини. – 2006. – Вип. 3. – С. 46-50.
5. Голубев В.А., Корабельников Е.А., Кудрявцева Е.А. Биоэлектрическая активность мозга у больных с невротическими расстройствами // Журн. неврологи и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2006. – Т. 106, №4. – С. 38-42.
6. Глуценко Т.С., Ширяева Н.В., Вайдо А.И., Активность Na , K -АТФазы в структурах головного мозга невротизированных крыс, различающихся по порогу возбудимости нервной системы // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 1992. – Т. 2, №1. – С. 1-7.
7. Canessa M. Kinetic properties of Na/H exchange and Li/Na , Na/Na , and Na/Li exchange of human red cells // Methods Enzymol. - 1989. - V.173. - P. 176-191.
8. Cumberbatch M., Morgan B. A simple technique for the measurement of ouabain-sensitive sodium transport in red cells // C1in Chim. Acta. – 1978. – Vol.;89. – P. 221-230.
9. Fruch B.C., Henderson S., Myrich H. Telehealth service delirium for persons with alcoholism // J. Telemed. Telecare. – 2005. – Vol. 11, № 7. – P. 372-375.
10. Hebert R, Brayne C. Epidemiology of vascular dementia // Neuro-epidemiol. – 1995. – Vol. 14. – P. 240-257.
11. Milisen K., Lemiengre J., Braes T. et al. Multicomponent intervention strategies for managing delirium in hospitalized older people: systematic review // J. Adv. Nurs. – 2005. – Vol. 52, № 1. – P. 79-90.
12. Pepersack T. The prevention of delirium // Rev. Med. Brux. – 2005. – Vol. 26, № 4. – P. S301-S305.
13. Vlokh I., Moroz O., Kozarovskiy Y., Bajsa I. Red blod cells ione membranopathy in schizophrenic patients // Proceed. from 18th danuble symposium of psychiatry // Psychiatria danubina. – 1998. – Vol. 10, № 12. – P. 178.
14. Zhou J, Zhou S. Antihypertensive and neuroprotective activities of rhynchophylline: the role of rhynchophylline in neurotransmission and - ion channel activity // – 2010. – Vol. 132(1). – P. 15-27.

НАРУШЕНИЯ ИОННОГО ТРАНСПОРТА ПРИ СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ И БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Л.В. Степаненко

В работе приведены результаты изучения у больных сосудистой деменцией и болезнью Альцгеймера ионограммы крови и скорости обмена ионов Na^+ и K^+ , который осуществляется посредством активности Na/K -АТФазы. Исследование скорости транслокации ионов Na^+ , зависимых и/или независимых от функционирования Na/K -АТФазы, показало различия между больными сосудистой деменцией и болезнью Альцгеймера.

Ключевые слова: сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера, ионный транспорт

UPSET OF IONIC TRANSPORT DURING VASCULAR DEMENTIA AND ALZHEIMER DISEASE

L.V. Stepanenko

We show study results of blood ionogram and speed of Na^+ and K^+ exchange of patients with vascular dementia and Alzheimer disease, which depend of activity of Na/K -ATPase. Research of speed of sodium translocation, dependent or independent of functioning of Na/K -ATPase, are rotined distinctions between patients with vascular dementia and Alzheimer disease.

Keywords: vascular dementia, Alzheimer disease, ionic transport