

ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ИШЕМИЯ И ПЕРЕГРУЗКА КАЛЬЦИЕМ**М.О.Баклаваджян, С.Э.Акопов, В.Ж.Дарбинян**

*/Национальный институт здравоохранения МЗ РА,
Ереванский государственный медицинский университет :.... М. Герац/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: цереброваскулярные нарушения, кальциевый баланс, тромбоциты, вызванные потенциалы

Исследования патогенеза цереброваскулярных расстройств в настоящее время направлены в сторону поиска ключевых звеньев поражения нервной ткани, приводящего к развитию соответствующей клинической симптоматики. Siesjo и Bengtsson [2] сформулировали унитарную гипотезу о природе церебральной ишемии как патологии кальциевого транспорта в нервной ткани, связанной с недостаточным снабжением мозга кислородом. Это же звено они считают ответственным за развитие неврологических расстройств при гипогликемии и депрессии. Согласно данной гипотезе, все эти состояния нарушают равновесие процессов поступления и откачки кальция в мембранах с усилением накопления ионов кальция внутри клеток мозга и синапсом. Данное явление, обычно обозначаемое как перегрузка кальцием, приводит к дисфункции клеточных структур мозга с дальнейшим формированием очагов ишемического поражения.

Унитарная гипотеза вызывает несомненный интерес, однако до сих пор она базируется только на доказательствах, основанных на эксперименте. Получение аналогичных доказательств в клинической практике наталкивается на множество очевидных сложностей, препятствующих разработке и внедрению новых эффективных методов лечения ишемического поражения мозга. Целью настоящей работы явилась попытка получить такие доказательства при клиническом обследовании больных с хроническим ишемическим поражением мозга.

Материал и методы

О степени нарушений процессов транспорта кальция у обследованных больных судили по состоянию кальциевого баланса в тромбоцитах. Выбор именно этого объекта определяется тем обстоятельством, что тромбоциты являются структурой, отражающей состояние нейронов и синапсом и имеющей аналогичную организацию систем поддержания

ионного гомеостаза [3]. Тромбоциты отмывали и помещали в стандартный фосфатный буфер. Уровень базального свободного кальция в цитозоле клеток ($[Ca^{2+}]_i$) определяли с помощью флуоресцентного кальциевого хелатора quin 2 [4]. Для определения степени поражения нервной ткани проводилось исследование слуховых и зрительных вызванных потенциалов нервной ткани по стандартной методике [5]. Вызванные потенциалы исследовались по системе Neuromatic (Dantec, Дания).

Параллельное исследование степени накопления кальция в цитозоле и вызванных потенциалов нервной ткани проводилось у 26 больных (15 мужчин и 11 женщин) с атеросклерозом, артериальной гипертензией и их сочетанием. На этом фоне у обследованных больных наблюдались проявления фокальной ишемии мозга различной степени. Средний возраст больных $56,7 \pm 2,8$. Результаты обработаны с применением пакета статистических программ spss pc+.

Результаты и обсуждение

Полученные данные показали, что базальный уровень $[Ca^{2+}]_i$ варьирует в широких пределах, однако усредненные величины этого параметра статистически достоверно не отличаются от контрольных цифр (табл. 1). Не обнаружено также отчетливых изменений в латентных периодах и амплитудах характеристических пиков зрительных и слуховых вызванных потенциалов. Однако и здесь доверительные интервалы латентных периодов основных пиков значительно превосходят те, которые характерны для здоровых лиц (табл. 1). Можно предположить, что вариабельность исследованных параметров является отражением неодинаковой степени поражения нервной ткани у обследованных больных. Это представляется вполне вероятным, учитывая весьма относительную ценность клинических проявлений нарушений мозгового кровообращения как критерия отбора популяции обследованных.

Таблица 1

Уровень $[Ca^{2+}]_i$ в тромбоцитах и латентные периоды характеристических пиков зрительных и слуховых вызванных потенциалов (ЗВП и СВВП) у больных цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ)

Параметры	Больные ЦВЗ	Здоровые лица
Уровень $[Ca^{2+}]_i$, нмоль	$78,9 \pm 11,7$	$72,4 \pm 2,9$
Латентный период пика P_{100} ЗВП, мсек	$102,5 \pm 4,95$	$99,3 \pm 1,9$
Латентный период пика I СВВП, мсек	$1,57 \pm 0,31$	$1,50 \pm 0,20$
Латентный период пика III СВВП, мсек	$3,66 \pm 0,31$	$3,09 \pm 0,24$
Латентный период пика V СВВП, мсек	$5,82 \pm 0,58$	$5,64 \pm 0,26$

Регрессионный анализ в пространстве 12 параметров показал, что наблюдается достоверная корреляция между базальным уровнем $[Ca^{2+}]_i$

с одной стороны, и латентными периодами V пика слуховых вызванных потенциалов у обследованных больных, с другой (табл. 2). При этом корреляция уровня $[Ca^{2+}]_i$ с межпиковыми интервалами I–V и особенно III–V была еще более тесной, но латентный период I пика коррелировал с уровнем $[Ca^{2+}]_i$ гораздо слабее и статистически недостоверно (табл. 2). Известно, что I пик преимущественно отражает проведение нервного импульса по кохлеарному нерву, тогда как последующие пики и особенно межпиковый интервал III–V характеризуют электрогенез структур ствола мозга [1]. Статистически достоверная корреляция с уровнем $[Ca^{2+}]_i$ обнаружена и с пиком P_{100} зрительных вызванных потенциалов, обусловленных ответом коры на афферентную импульсацию по зрительным нервам [1].

Таблица 2

Коэффициенты корреляции между уровнем $[Ca^{2+}]_i$ в тромбоцитах и латентными периодами характеристических пиков ЗВП и СВП у больных ЦВЗ

Параметры	Коэффициент корреляции	P
Латентный период пика P_{100} ЗВП, мсек.	0,607	<0,05
Латентный период пика I СВП, мсек	0,342	>0,05
Латентный период пика V СВП, мсек	0,649	<0,05
Межпиковый интервал I–V, мсек	0,667	<0,05
Межпиковый интервал III–V, мсек	0,712	<0,01

Таким образом, на основании полученных данных можно допустить, что чрезмерное накопление кальция в структурах нервной ткани, отражаемое уровнем $[Ca^{2+}]_i$ в тромбоцитах, приводит к дисфункции нервной ткани, проявляющейся в нарушениях ее электрогенеза. Следовательно, исследование уровня $[Ca^{2+}]_i$ в тромбоцитах может помочь выделить больных, у которых имеет место перегрузка кальцием клеточных структур и синапсом нервной ткани. Разрабатывая такой подход, мы использовали кластер-анализ в пространстве 5 параметров, включая базальный уровень $[Ca^{2+}]_i$ в тромбоцитах, латентные периоды пиков III, V, P_{100} и межпиковый интервал III–V. Правильность проведенного разделения была подтверждена дискриминантным анализом, показавшим 98% верной реклассификации и 97% верного прогноза в среднем по всем выделенным классам. Анализ величин исследуемых параметров в выделенных группах показал, что в группу А классифицированы пациенты с нормальным уровнем внутритромбоцитарного $[Ca^{2+}]_i$, у которых латентные периоды пиков слуховых и зрительных вызванных потенциалов полностью соответствуют аналогичным параметрам у здоровых лиц. В группе С, напротив, пациенты имели повышенный (на $37,4 \pm 2,7\%$) уровень $[Ca^{2+}]_i$ и удлиненные на 20–40% латентные периоды основных пи-

ков. Эти сдвиги были статистически достоверны как по отношению к контрольным цифрам ($p < 0,05$), так и по отношению к аналогичным параметрам у пациентов группы А ($p < 0,01$). В этой же группе часто наблюдалось изменение формы слуховых вызванных потенциалов с уменьшением амплитуды пиков. Можно предположить, что в эту группу классифицированы больные с максимально выраженным поражением кальцийтранспортирующих процессов, приводящим к перегрузке кальцием структур мозговой ткани. В группу В, по-видимому, классифицированы больные с промежуточной степенью исследуемых нарушений.

Итак, полученные данные впервые в клинической практике позволили получить косвенные доказательства в пользу накопления кальция в нервной ткани как причины дисфункции структур головного мозга при цереброваскулярных заболеваниях. Разумеется, необходимы новые исследования для раскрытия механизмов и клинического значения этого феномена. Можно предположить, что, используя предложенный подход, будет возможно выделять больных с цереброваскулярными нарушениями, у которых дефицит кровоснабжения мозга приводит к более или менее системному поражению нервной ткани в виде ее перегрузки кальцием.

Поступила 15.09.97

ՈՒՂԵՂԻ ԻՇԵՄԻԱՆ ԵՎ ԿԱԼՑԻՈՒՄԻ ԳԵՐԾԱՆՐԱԲԵՌՆՎԱԾՈՒԹՅՈՒՆԸ

Մ.Հ.Բակլավայան, Ս.Է.Ակոպով, Վ.Ժ.Դարբինյան

Մեր հետազոտությունները ցույց են տվել, որ նյարդային հյուսվածքների կալցիումի գերծանրաբեռնվածությունը առաջացնում է էլեկտրագենեզի խանգարում եւ նյարդային հյուսվածքների դիսֆունկցիա:

Թրոմբոցիտներում Ca^{2+} մակարդակի որոշման համար կիրառվել է հատուկ «Quin-2» հեկսամոդ:

Նյարդային հյուսվածքների դիսֆունկցիայի աստիճանի օբյեկտիվացման համար օգտագործվել է ուղեղաբնի դրթված պոտենցիալների մեթոդը:

Ստացվել են դրական արդյունքներ:

CEREBRAL ISHEMIA AND CALCIUM OVERLOAD

M.H.Baklavajian, S.E.Akopov, V.Zh.Darbinian

In the investigation we have tried to show that the calcium overload in the nerve tiessue leads to disturbance to electrogenesis and dysfunction of the nerve tissues. For definition of the Ca^{2+} level in thrombocytes we have used a special fluorescent helator Quin-2. For objectivization of the degree of dysfunction of nerve tissues we have used brainstem evoked potentials. The results obtained were positive.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Зенков Л.Р., Ронкин М.А.* Функциональная диагностика нервных болезней. М., 1991.
2. *Siesjo B., Bengtsson F. J.* Cerebr. Blood Flow, 1989, 9, p. 127.
3. *Stahl S.* The plateletes. 1985, p. 308.
4. *Rink T., Smith S., Tsien R.* FEBS Lett., 1982, 188, p. 135.
5. *Spehlmann R.* Evoked potential primer. But. Publ., 1985.