

ID: 2012-09-23-A-1646

Оригинальная статья

Селянина Н.В., Ерошина О.А.

**Значение гуморального серотонина в патогенезе травматического повреждения головного мозга***ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А.Вагнера» Минздравсоцразвития России, кафедра неврологии лечебного факультета имени профессора В.П.Первушина***Резюме**

**Цель:** определение содержания серотонина сыворотки крови и сопоставление полученных результатов с воспалительными маркерами у больных в остром периоде черепно-мозговой травмы. **Материал:** Проведено обследование 45 пациентов с ушибами головного мозга (УГМ) легкой и средней степени тяжести в остром периоде черепно-мозговой травмы (ЧМТ). У всех больных изучены показатели неврологического, психоvegetативного статусов, количественное содержание цитокинов и серотонина в крови. **Результаты:** У больных УГМ определяются неврологические, эмоциональные нарушения, повышенный уровень сывороточного серотонина и провоспалительных цитокинов. Корреляционный анализ выявил прямую зависимость уровня серотонина в крови от степени тяжести ЧМТ и количества провоспалительных цитокинов. **Заключение:** Серотонин можно рассматривать как медиатор, участвующий в провоспалительных механизмах защиты головного мозга. Количественное содержание серотонина сыворотки крови может применяться для дифференциальной диагностики сотрясения и ушиба головного мозга.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, цитокины, серотонин.

**Abstract**

**Purpose:** determination of serotonin in blood serum and comparing the results with inflammatory markers in patients with acute traumatic brain injury of mild to moderate severity. **Material:** The examination of 45 patients with acute traumatic brain injury (TBI) mild and middle severity was carried out. All patients were studied indicators of neurological, emotional, avtonomic status and assay of cytokines and serotonin in the blood. **Results:** In patients with middle brain injuries (MBI) are determined by neurological, emotional disturbances, increased levels of humoral serotonin and anti-inflammatory cytokines in the cerebrospinal fluid. Correlation analysis revealed a direct correlation of serotonin levels in the blood on the severity of head injury and the number of pro-inflammatory cytokines. **Conclusion:** Serotonin can be regarded as a mediator involved in anti-inflammatory mechanisms for the protection of the brain. Quantification of serotonin content in blood serum can be used for differential diagnosis of concussion and contusion of the brain.

**Key words:** brain injury, cytokines, serotonin.

**Введение**

Травматическое повреждение головного мозга включает первичное и вторичное повреждение, в том числе процессы воспаления, гипоксии, некроза и апоптоза, нарушение синаптической пластичности и функциональной активности нейронов [1, 2]. Воспалительный ответ, возникающий на первичное структурное изменение мозга, сопровождается высвобождением большого числа цитокинов провоспалительного и противовоспалительного характера. Цитокины синтезируются активированной макро- и микроглией, поврежденным эндотелием сосудов, а также клетками иммунной системы, мобилизованными из общей циркуляции к очагу повреждения и в соседние с ним области вследствие изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера [3, 4, 5, 6]. Существенным звеном в каскаде вторичных реакций на повреждение является изменение метаболизма нейромедиаторов, в том числе серотонина. Серотонин является одним из основных медиаторов стресс-лимитирующей системы, и оценка изменений его содержания может иметь важное значение в клинической практике [7]. Ряд авторов рассматривают содержание серотонина в плазме периферической крови в качестве показателя, отражающего концентрацию серотонина во внеклеточном пространстве головного мозга [8, 9]. Однако патогенетическая роль серотонина при травматическом повреждении мозга остается до конца не выясненной.

**Целью исследования** явилось изучение количественного содержания серотонина сыворотки крови и сопоставление полученных результатов с воспалительными маркерами у пациентов в остром периоде черепно-мозговой травмы (ЧМТ) легкой и средней степени тяжести.

**Материал и методы**

Обследовано 45 больных (32 мужчины и 13 женщин) в остром периоде ЗЧМТ в возрасте от 18 до 62 лет (средний возраст составил  $31,5 \pm 13,3$  лет). Все больные были разделены на 2 группы в зависимости от степени тяжести полученной ЗЧМТ. В первую группу вошли 17 человек с ушибом головного мозга (УГМ) легкой степени тяжести, во вторую — 28 пациентов с УГМ средней степени тяжести. Группу контроля, сопоставимую по полу и возрасту с больными, составили 15 здоровых лиц, не имевших ЧМТ в анамнезе.

В первые сутки от момента ЧМТ всем больным проводилось общеклиническое, неврологическое, инструментальное исследование: рентгенография черепа, ЭХО-ЭС, офтальмоскопия, компьютерная томография (КТ) головного мозга. Для оценки неврологического дефицита были использованы шкала комы Глазго (ШКГ), NIHSS, где каждый неврологический синдром соответствует определенному количеству баллов. Для оценки способности к самообслуживанию больных использовался индекс независимостей в сфере повседневной жизни Barthell. Всем обследуемым применялось психометрическое тестирование с использованием шкалы депрессии Монтоммери-Айсберг, госпитальной шкалы тревоги и депрессии, теста Спилбергер-Ханина для определения уровня реактивной и личностной тревожности. Для объективизации выраженности патологических воспалительных процессов применялось иммунологическое исследование количественного содержания фактора некроза опухоли (ФНО) — одного из основных провоспалительных цитокинов и интерлейкина-10 — провоспалительного цитокина в сыворотке крови и ликворе. Для определения цитокинов использовали твердофазный иммуноферментный метод с помощью тест-систем (ООО "Цитокин", Санкт-Петербург) в соответствии с рекомендациями производителя. Концентрацию цитокинов выражали числом пикограммов на 1 мл (пг/мл). Исследование гуморального серотонина в сыворотке периферической крови проводилось методом

иммуноферментного твердофазного анализа с использованием набора «IBL Serotonin ELISA». Количественное содержание серотонина выражалось в нг/мл. Забор крови и ликвора проводили на 1–2 сутки с момента травмы.

### Результаты

При клиничко-неврологическом обследовании в большинстве случаев УГМ выявлялись очаговые неврологические и менингеальные синдромы. При исследовании степени сознания по ШКГ выявлено, что уровень сознания у пациентов с УГМ составил  $14,3 \pm 1,8$  баллов, средний балл по шкале NIHSS –  $2,55 \pm 1,88$ . Уровень статистической значимости различий при оценке неврологического статуса между УГМ легкой и средней степени тяжести составил  $p=0,009$ . Степень инвалидизации по шкале Barthell оказалась достоверно ( $p=0,04$ ) выше у пациентов с УГМ средней степени ( $88,46 \pm 15,02$  баллов), чем у больных с легкой ЧМТ ( $97,5 \pm 6,2$  балла). Выраженность неврологических расстройств в нашем исследовании закономерно оказала влияние на показатели шкалы Barthell ( $r=-0,51$ ,  $p=0,0002$ ).

Исследование эмоционально-личностной сферы у больных в остром периоде ЗЧМТ выявило статистически значимый уровень депрессии по объективной шкале Монтгомери-Асберг в группах больных УГМ легкой и средней степени тяжести ( $10,75 \pm 9,72$  и  $11,95 \pm 8,96$  баллов соответственно) по отношению к группе контроля ( $3,1 \pm 1,9$ ,  $p<0,05$ ). Средние значения тревоги и депрессии по госпитальной шкале не выявили статистической значимости различий в группах и по отношению к контролю. По опроснику Спилбергер-Ханина в большинстве случаев регистрировалась умеренная реактивная и легкая личностная тревожность больных. Среднее значение реактивной тревожности составило в группе легкого УГМ  $45,18 \pm 14,12$  баллов, при УГМ средней степени тяжести –  $47,95 \pm 9,64$  баллов, что значимо ( $p<0,05$ ) больше, чем в группе контроля ( $32,5 \pm 3,2$  баллов). Показатели личностной тревожности статистически не отличались ( $p>0,05$ ) от контрольных ( $32,7 \pm 3,8$  баллов), а также между группами ЧМТ и составили в группе УГМ легкой и средней степени тяжести  $40,09 \pm 9,17$  и  $40,95 \pm 10,41$  баллов соответственно.

Определение цитокинов сыворотки крови обнаружило уровень значимости различий содержания интерлейкина 10 ( $0,4 \pm 1,7$  пг/мл,  $p=0,03$ ) и ФНО сыворотки крови ( $34,14 \pm 24,5$  пг/мл,  $p=0,039$ ) у больных с УГМС. Среднее количество ФНО ликвора составило  $50,8 \pm 17,4$  пг/мл. Статистически значимых различий цитокинового профиля ликвора в зависимости от степени тяжести УГМ не обнаружено. Выявлена линейная корреляционная зависимость балльной оценки неврологического статуса и количественного содержания интерлейкина 10 ( $r=-0,36$ ,  $p=0,04$ ) и ФНО ( $r=-0,41$ ,  $p=0,02$ ) в сыворотке крови. Указанные данные объективизируют выраженность клинических проявлений в зависимости от степени тяжести ЗЧМТ.

Количественное содержание сывороточного серотонина в группе больных УГМ легкой степени тяжести составило  $288,63 \pm 57,88$  нг/мл, что достоверно ( $p=0,049$ ) превышает показатель здоровых лиц ( $187,2 \pm 28,9$  нг/мл). В группе больных с ушибом мозга средней степени тяжести показатель исследуемого нейромедиатора увеличился до  $331,81 \pm 77,14$  нг/мл, что достоверно ( $p=0,029$ ) выше, чем в группе сравнения. Среднее значение количественно содержания серотонина ликвора оказалось равным  $21,4 \pm 10,7$  нг/мл без значимого уровня различий между группами.

При проведении корреляционного анализа выявилась зависимость количественного содержания серотонина сыворотки крови от вида ЗЧМТ ( $r=0,35$ ,  $p=0,02$ ). При усилении степени тяжести ЧМТ количественное содержание серотонина сыворотки крови увеличивается. Уровень гуморального серотонина у больных в остром периоде ЧМТ, несмотря на стресс, не зависел от степени психоэмоциональных нарушений. Количественное содержание серотонина имело обратную корреляционную зависимость ( $r=-0,66$ ,  $p=0,05$ ) с уровнем ФНО ликвора, а концентрация серотонина сыворотки крови прямопропорционально ( $r=0,76$ ,  $p=0,05$ ) зависела от содержания интерлейкина 10 в цереброспинальной жидкости.

### Обсуждение

Количественное содержание цитокинов сыворотки крови и ликвора отражает неспецифические (универсальные, реактивные) воспалительные процессы, характерные для острого периода ЧМТ, которые зависят от степени тяжести повреждения головного мозга. Про- и противовоспалительные цитокины сбалансировано взаимодействуют между собой и закономерно коррелируют с выраженностью неврологических проявлений, объективизируя степень тяжести ЧМТ. Серотонин сыворотки крови является молекулярно-биохимическим маркером степени повреждения головного мозга в остром периоде ЧМТ (патент РФ № 2440581 «Способ дифференциальной диагностики сотрясения и ушиба головного мозга»). Количественное содержание серотонина находится в прямой зависимости от уровня противовоспалительного интерлейкина-10 и в отрицательной корреляционной зависимости от уровня ФНО спинномозговой жидкости.

### Заключение

Подводя итог, можно сказать, что серотонин в остром периоде ЗЧМТ можно рассматривать как медиатор, участвующий в противовоспалительных механизмах защиты головного мозга. Кроме того, полученные в нашей работе данные свидетельствуют, что показатели количественного содержания серотонина сыворотки крови могут служить диагностическим маркером степени тяжести и применяться в первые сутки ЧМТ для дифференциальной диагностики.

### Литература

1. Коновалов, А.Н. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме / А.Н. Коновалов, Л.Б. Лихтерман, А.А. Потапов.- М: Антидор, 2002. – с.631.
2. Лихтерман Л.Б. Неврология черепно-мозговой травмы / Л.Б. Лихтерман.- М., 2009. - 385 с.
3. Маслова Н.Н., Семакова Е.В., Мешкова Р.Я. Состояние цитокинового статуса больных в разные периоды травматической болезни головного мозга. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2001; 3:26-30.
4. Байдина, Т.В. Цитокиновый профиль больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий / Т.В.Байдина, В.Ю.Мишланов, М.А.Данилова // Медицинский альманах, 2011. - № 1. - с. 56-58.
5. Goss, JR. The antioxidant enzymes glutathione peroxidase and catalase increase following traumatic brain injury in the rat/ Goss JR., Taffe KM., Kochanek PM., DeKosky ST.// Exp Neurol. 1997.- 146(1).- p. 291-4.
6. Shohami, E. Inhibition of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) activity in rat brain is associated with cerebroprotection after closed head injury /Shohami E., Bass R., Wallach D., Yamin A., Gallily R.// J Cereb Blood Metab., 1996. - 16(3). – p.378-84.

7. Каракулова Ю.В. Количественное определение серотонина сыворотки крови в диагностике головных болей напряжения/ Ю.В. Каракулова, А.А. Шутов // Клиническая лабораторная диагностика, 2006. - № 1. - С. 9-10.
8. Artigas, F. Increased plasma free serotonin but unchanged platelet serotonin in bipolar patients treated chronically with lithium/F.Artigas, M.J. Sarrias, E.Martinez et al.// Psychopharmacology (Berl). – 1989. - 99(3). – P.328-332.
9. Каракулова Ю.В. Изучение гуморального звена серотонинергической системы при хронических болевых синдромах/ Ю.В.Каракулова// Российский журнал боли, 2011. - №2. – с.10-11