

Взаимосвязь уровней мелатонина и серотонина с клинико-неврологическими данными у больных мозговым ишемическим полушарным инсультом в раннем восстановительном периоде заболевания

С. А. Медведкова

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Цель работы – усовершенствование диагностических мероприятий у больных мозговым ишемическим полушарным инсультом (МИПИ) на основании исследования взаимосвязи сывороточной концентрации мелатонина и уровня серотонина в плазме крови с выраженностью неврологического дефицита, инвалидизации, степенью функциональной независимости в динамике и исходе раннего восстановительного периода заболевания.

Материалы и методы. Проведено комплексное клинико-параclinical исследование 77 больных (средний возраст $57,9 \pm 0,9$ года) в раннем восстановительном периоде МИПИ с использованием клинических шкал (National Institute of Health Stroke Scale, Barthel Index, modified Rankin Scale) на 10, 30, 90 и 180 сутки заболевания, визуализацией церебральных структур методом компьютерной томографии, определением сывороточной концентрации мелатонина и уровня серотонина в плазме крови на 10, 30 сутки заболевания, а также расчётом соотношения мелатонина и серотонина (СМС) = сывороточная концентрация мелатонина/уровень серотонина в плазме крови.

Результаты. Выявлены достоверные взаимосвязи между следующими признаками: «уровень серотонина в плазме крови на 10 сутки – динамика mRS score на 30–90 сутки» ($R = +0,37, p < 0,05$), «сывороточный уровень мелатонина на 10 сутки – динамика mRS score на 30–90 сутки» ($R = -0,23, p < 0,05$), «СМС на 10 сутки – динамика mRS score на 30–90 сутки» ($R = -0,40, p < 0,05$), «уровень серотонина в плазме крови на 30 сутки – BI score на 90 сутки» ($R = +0,38, p < 0,05$), «уровень серотонина в плазме крови на 30 сутки – BI score на 180 сутки» ($R = +0,40, p < 0,05$), «СМС на 30 сутки – NIHSS score на 180 сутки» ($R = +0,29, p < 0,05$), «СМС на 30 сутки – mRS score на 90 сутки» ($R = +0,29, p < 0,05$), «СМС на 30 сутки – mRS score на 180 сутки» ($R = +0,32, p < 0,05$), «СМС на 30 сутки – BI score на 90 сутки» ($R = -0,42, p < 0,05$), «СМС на 30 сутки – BI score на 180 сутки» ($R = -0,32, p < 0,05$).

Выводы. Сывороточная концентрация мелатонина на 10 сутки МИПИ коррелирует с динамикой балла по модифицированной шкале Рэнкина на 90 сутки ($R = +0,37, p < 0,05$); СМС ассоциирован со степенью функциональной независимости на 90 ($R = -0,42, p < 0,05$) и 180 сутки заболевания ($R = -0,32, p < 0,05$); уровень серотонина в плазме крови на 30 сутки МИПИ ассоциирован со степенью функциональной независимости на 90 ($R = +0,38, p < 0,05$) и 180 сутки заболевания ($R = +0,40, p < 0,05$).

Ключевые слова:

инфаркт мозга, серотонин, мелатонин, прогноз.

Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 3(102). – С. 287–292

DOI: 10.14739/2310-1210.2017.3.100618

E-mail: s.medvedkova@mail.ru

Взаємозв'язок рівнів мелатоніну та серотоніну з клініко-неврологічними даними у хворих на мозковий ішемічний півкульовий інсульт у ранньому відновному періоді захворювання

С. О. Медведкова

Мета роботи – удосконалення діагностичних заходів у хворих на мозковий ішемічний півкульовий інсульт (МИПИ) на підставі дослідження взаємозв'язків сироваткової концентрації мелатоніну та рівня серотоніну у плазмі крові з вираженістю неврологічного дефіциту, інвалідизації, ступенем функціональної незалежності в динаміці та виході раннього відновного періоду захворювання.

Матеріали та методи. Здійснили комплексне клініко-параclinical дослідження 77 хворих (середній вік – $57,9 \pm 0,9$ року) в ранньому відновному періоді МИПИ з використанням клінічних шкал (National Institute of Health Stroke Scale, Barthel Index, modified Rankin Scale) на 10, 30, 90 і 180 добу захворювання, візуалізації церебральних структур методом комп'ютерної томографії, визначення сироваткової концентрації мелатоніну та рівня серотоніну у плазмі крові на 10, 30 добу захворювання, а також розрахунком коефіцієнта інтенсивності біосинтезу мелатоніну (СМС) = сироваткова концентрація мелатоніну/рівень серотоніну у плазмі крові.

Результати. Виявили вірогідні взаємозв'язки між такими ознаками: «рівень серотоніну у плазмі крові на 10 добу – динаміка mRS score на 30–90 добу» ($R = +0,37, p < 0,05$), «сироватковий рівень мелатоніну на 10 добу – динаміка mRS score на 30–90 добу» ($R = -0,23, p < 0,05$), «СМС на 10 добу – динаміка mRS score на 30–90 добу» ($R = -0,40, p < 0,05$), «рівень серотоніну у плазмі крові на 30 добу – BI score на 90 добу» ($R = +0,38, p < 0,05$), «рівень серотоніну у плазмі крові на 30 – BI score на 180 добу» ($R = +0,40, p < 0,05$), «СМС на 30 добу – NIHSS score на 180 добу» ($R = +0,29, p < 0,05$), «СМС на 30 добу – mRS score на 90 добу» ($R = +0,29, p < 0,05$), «СМС на 30 добу – mRS score на 180 добу» ($R = +0,32, p < 0,05$), «СМС на 30 добу – BI score на 90 добу» ($R = -0,42, p < 0,05$), «СМС на 30 добу – BI score на 180 добу» ($R = -0,32, p < 0,05$).

Висновки. Сироваткова концентрація мелатоніну на 10 добу МИПИ корелює з динамікою бала за модифікованою шкалою Ренкіна на 90 добу ($R = +0,37, p < 0,05$); співвідношення мелатоніну та серотоніну асоційовано зі ступенем функціональної незалежності на 90 ($R = -0,42, p < 0,05$) і 180 добу захворювання ($R = -0,32, p < 0,05$); рівень серотоніну у плазмі крові на 30 добу МИПИ асоційований зі ступенем функціональної незалежності на 90 ($R = +0,38, p < 0,05$) і 180 добу захворювання ($R = +0,40, p < 0,05$).

Ключові слова:

інфаркт мозку, серотонін, мелатонін, прогноз.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 3(102). – С. 287–292

Key words:
cerebral infarction,
serotonin,
melatonin,
prognosis.

Zaporozhye
medical journal
2017; 19 (3), 287–292

Relationship of melatonin and serotonin levels with clinical neurological data in patients with cerebral ischemic hemispheric stroke during the early recovery stage of disease

S. O. Medvedkova

The aim of the research is the improvement of diagnostic measures in patients with cerebral ischemic hemispheric stroke (CIHS) on the basis of melatonin and serotonin plasma levels study in relation with evidence of neurologic impairment, level of functional independence, level of disability and their dynamics during the early recovery period of the disease.

Materials and Methods. The complex clinical and paraclinical study of 77 patients (the average age 57.9 ± 0.9 years) was done in the early recovery period of the CIHS. The study of all patients was complex clinic and paraclinical: test according to National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), Barthel Index (BI), modified Rankin Scale (mRS) was done on the 10th, 30th, 90th and 180th day of the disease; computer tomography of cerebrum was made on the first day of the disease; melatonin serum concentration and serotonin plasma level were determined on the 10th and 30th day from the onset of the CIHS. The melatonin/serotonin ratio (MSR = melatonin serum concentration / serotonin plasma level) was also calculated.

Results and Discussion. Statistical reliable relations between the following indications have been identified: "serotonin plasma level on the 10th day – dynamics mRS score on the 30-90th day" ($R = +0.37$, $p < 0.05$), "melatonin serum concentration on the 10th day – dynamics mRS score on the 30-90th day" ($R = -0.23$, $p < 0.05$), "MSR on the 10th day – dynamics mRS score on the 30-90th day" ($R = -0.40$, $p < 0.05$), "serotonin plasma level on the 30th day – BI score on the 90th day" ($R = +0.38$, $p < 0.05$), "serotonin plasma level on the 30th – BI score on the 180th day" ($R = +0.40$, $p < 0.05$), "MSR on the 30th day – NIHSS score on the 180th day" ($R = +0.29$, $p < 0.05$), "MSR on the 30th day – mRS score on the 90th day" ($R = +0.29$, $p < 0.05$), "MSR on the 30th day – mRS score on the 180th day" ($R = +0.32$, $p < 0.05$), "MSR on the 30th day – BI score on the 90th day" ($R = -0.42$, $p < 0.05$), "MSR on the 30th day – BI score on the 180th day" ($R = -0.32$, $p < 0.05$).

Conclusions. The serum concentration of melatonin on the 10th day of CIHS correlates with the dynamics of points according to the modified Rankin Scale (mRS) on the 90th day ($R = +0.37$, $p < 0.05$); MSR is associated with BI on the 90th day ($R = -0.42$, $p < 0.05$) and 180th day of the disease ($R = -0.32$, $p < 0.05$); the serotonin plasma level on the 30th day of CIHS is associated with BI on the 90th day ($R = +0.38$, $p < 0.05$) and 180th day of the disease ($R = +0.40$, $p < 0.05$).

Мозговой ишемический полушарный инсульт (МИПИ) является одной из наиболее важных проблем современной неврологии, что обусловлено высоким уровнем заболеваемости, инвалидизации и смертности. Мозговой ишемический полушарный инсульт является ведущей причиной инвалидизации у 75 % выживших пациентов [8]. Одним из путей повышения эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий у больных МИПИ является разработка дифференцированного подхода к их назначению, что обосновывает актуальность исследований, направленных на поиск информативных биомаркеров для прогнозирования исхода заболевания.

В исследованиях последних лет доказана значимость таких нейромедиаторов, как мелатонин и серотонин в патогенезе МИПИ. Мелатонин – это синтезируемый в эпифизе нейрогормон, который играет важнейшую роль в антиоксидантной защите, обладает антиапоптотическим, нейропротективным и противовоспалительным эффектами, оказывает влияние на проницаемость Ca^{2+} каналов, PI3K/Akt путь гибели нейронов, MAP-киназный путь ишемического повреждения мозга [5]. Церебропротективный эффект мелатонина также реализуется путём активации фактора Bcl2 и митохондриальной гистоновой диацетилазы (silent information regulator 1), а также ингибирования проапоптотического фактора Bax, что приводит к уменьшению реперфузионного повреждения мозга, уменьшению выраженности его отёка и объёма поражения [7]. В экспериментальных исследованиях доказан позитивный эффект применения мелатонина при острой церебральной ишемии за счёт снижения экспрессии ферментов NOX2 и NOX4, синтеза продуктов оксидантного стресса и ингибирования нейронального апоптоза [6].

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) – биогенный амин, значимость которого в патогенезе МИПИ определяется главным образом его выраженными вазоконстрикторными свойствами. Также серотонин является

индуктором агрегации тромбоцитов, усиливает синтез в печени прокоагулянтов, увеличивает проницаемость сосудистой стенки, участвует в реализации воспалительных реакций [1]. В экспериментальном исследовании, проведённом L. Qin и соавт. (2013), показано, что серотонин даже в низких микромолярных концентрациях индуцирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток и, таким образом, приводит к формированию сосудов *in vitro* и ангиогенезу *in vivo*, причём указанный эффект не зависит от действия фактора роста эндотелия сосудов A и осуществляется путём активации специфических рецепторов серотонина [9].

Несмотря на доказанную роль мелатонина и серотонина в патогенезе мозгового ишемического инсульта, сведения об их прогностической значимости в научной литературе отсутствуют.

Цель работы

Усовершенствование диагностических мероприятий у больных МИПИ на основании исследования взаимосвязи сывороточной концентрации мелатонина и уровня серотонина в плазме крови с выраженностью неврологического дефицита, инвалидизации, степенью функциональной независимости в динамике и исходе раннего восстановительного периода заболевания.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное клинично-параклиническое исследование 77 больных (55 мужчин и 22 женщины, средний возраст $57,9 \pm 0,9$ года) в раннем восстановительном периоде МИПИ.

Критериями включения являлись:

1) мужчины и женщины в возрасте от 33 до 74 лет с подтверждённым по данным клинично-компьютерно-то-

мографического исследования мозговым ишемическим полугарным инсультом;

2) госпитализация в первые 24 часа от дебюта заболевания.

Из исследования исключались пациенты при наличии критериев:

1) острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе;

2) геморрагическая трансформация инфаркта мозга;

3) сочетанный инсульт;

4) ≥ 2 очага поражения;

5) соматическая патология в стадии декомпенсации;

6) онкологическая патология.

Всем больным проводилась оценка уровня неврологического дефицита по National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), степени функциональной независимости по Barthel Index (BI) и инвалидизации по modified Rankin Scale (mRS) на 10, 30, 90 и 180 сутки заболевания. Визуализация церебральных структур осуществлялась с использованием компьютерного томографа Siemens Somatom Spirit (ФРГ). На 10 и 30 сутки от дебюта МИПИ проводилось определение сывороточной концентрации мелатонина методом иммуноферментного анализа (IBL, Germany, Cat. No. RE54021) и серотонина в плазме крови методом флуоресцентной спектрофотометрии (Лех = 300 нм, Лем = 540 нм). Забор лабораторных образцов крови проводился из локтевой вены в 2 вакутайнера (с активатором свёртывания и с EDTA для получения сыворотки и плазмы соответственно) натощак утром в 07:00–07:30. Определение сывороточной концентрации мелатонина проводилось в лаборатории иммуноферментных исследований отдела молекулярной фармакологии и функциональной биохимии учебного медико-лабораторного центра (УМЛЦ) Запорожского государственного медицинского университета (начальник УМЛЦ – профессор А. В. Абрамов), уровня серотонина в плазме крови – в лаборатории кафедры лабораторной диагностики и общей патологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования» (заведующий кафедрой – профессор А. В. Траилин). Рассчитывалось соотношение мелатонина и серотонина (СМС) по следующей формуле: СМС = сывороточная концентрация серотонина/уровень серотонина в плазме крови [3].

Для оценки динамики клинико-биохимических показателей рассчитывались коэффициенты:

1) Δ NIHSS 10–30 = (NIHSS score на 30 сутки – NIHSS score на 10 сутки) / NIHSS score на 10 сутки;

2) Δ NIHSS 10–90 = (NIHSS score на 90 сутки – NIHSS score на 10 сутки) / NIHSS score на 10 сутки;

3) Δ NIHSS 10–180 = (NIHSS score на 180 сутки – NIHSS score на 10 сутки) / NIHSS score на 10 сутки;

4) Δ mRS 10–30 = (mRS score на 30 сутки – mRS score на 10 сутки) / mRS score на 10 сутки;

5) Δ mRS 10–90 = (mRS score на 90 сутки – mRS score на 10 сутки) / mRS score на 10 сутки;

6) Δ mRS 10–180 = (mRS score на 180 сутки – mRS score на 10 сутки) / mRS score на 10 сутки;

7) Δ BI 10–30 = (BI score на 30 сутки – BI score на 10 сутки) / BI score на 10 сутки;

8) Δ BI 10–90 = (BI score на 90 сутки – BI score на 10 сутки) / BI score на 10 сутки;

9) Δ BI 10–180 = (BI score на 180 сутки – BI score на 10 сутки) / BI score на 10 сутки;

10) Δ NIHSS 30–90 = (NIHSS score на 90 сутки – NIHSS score на 30 сутки) / NIHSS score на 30 сутки;

11) Δ NIHSS 30–180 = (NIHSS score на 180 сутки – NIHSS score на 30 сутки) / NIHSS score на 30 сутки;

12) Δ mRS 30–90 = (mRS score на 90 сутки – mRS score на 30 сутки) / mRS score на 30 сутки;

13) Δ mRS 30–180 = (mRS score на 180 сутки – mRS score на 30 сутки) / mRS score на 30 сутки;

14) Δ BI 30–90 = (BI score на 90 сутки – BI score на 30 сутки) / BI score на 30 сутки;

15) Δ BI 30–180 = (BI score на 180 сутки – BI score на 30 сутки) / BI score на 30 сутки;

16) Δ МЕ 10–30 = (сывороточный уровень мелатонина на 30 сутки – сывороточный уровень мелатонина на 10 сутки) / сывороточный уровень мелатонина на 10 сутки;

17) Δ СЕ 10–30 = (уровень серотонина в плазме крови на 30 сутки – уровень серотонина в плазме крови на 10 сутки) / уровень серотонина в плазме крови на 10 сутки;

18) Δ СМС 10–30 = (СМС на 30 сутки – СМС на 10 сутки) / СМС на 10 сутки.

Статистический анализ полученных результатов проводился в программе Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA, серийный номер AXXR712D833214FAN5) с расчётом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R). Описательная статистика представлена в виде медианы и межквартильного размаха – Ме [Q25; Q75]. Нулевая гипотеза об отсутствии взаимосвязи изучаемых параметров отклонялась при уровне достоверности коэффициента ранговой корреляции Спирмена $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Клинико-параclinical характеристика исследованных больных представлена в *таблице 1*.

Таблица 1. Клинико-параclinical характеристика исследованных больных

| Показатель, единица измерения | Ме [Q25; Q75] |
|---|-------------------------|
| NIHSS score на 10 сутки, баллы | 5,0 [4,0; 7,0] |
| NIHSS score на 30 сутки, баллы | 4,0 [3,0; 6,0] |
| NIHSS score на 90 сутки, баллы | 3,0 [1,0; 4,0] |
| NIHSS score на 180 сутки, баллы | 2,0 [1,0; 3,0] |
| mRS score на 10 сутки, баллы | 3,0 [2,0; 3,0] |
| mRS score на 30 сутки, баллы | 2,0 [2,0; 3,0] |
| mRS score на 90 сутки, баллы | 2,0 [1,0; 2,0] |
| mRS score на 180 сутки, баллы | 1,0 [0,0; 2,0] |
| BI score на 10 сутки, баллы | 70,0 [55,0; 85,0] |
| BI score на 30 сутки, баллы | 95,0 [70,0; 100,0] |
| BI score на 90 сутки, баллы | 100,0 [95,0; 100,0] |
| BI score на 180 сутки, баллы | 100,0 [100,0; 100,0] |
| Уровень серотонина в плазме крови на 10 сутки, мкмоль/л | 0,23 [0,20; 0,31] |
| Уровень серотонина в плазме крови на 30 сутки, мкмоль/л | 0,23 [0,18; 0,30] |
| Сывороточная концентрация мелатонина на 10 сутки, пг/мл | 31,61 [25,14; 40,17] |
| Сывороточная концентрация мелатонина на 30 сутки, пг/мл | 41,00 [29,08; 61,33] |
| Уровень СМС на 10 сутки | 135,04 [85,27; 209,09] |
| Уровень СМС на 30 сутки | 182,74 [109,32; 232,15] |
| Δ CE 10–30 | -0,11 [-0,26; 0,27] |
| Δ МЕ 10–30 | 0,30 [-0,05; 0,93] |
| Δ СМС 10–30 | 0,35 [-0,31; 1,02] |

СМС: соотношение мелатонина и серотонина.

Таблица 2. Взаимосвязь сывороточной концентрации мелатонина, уровня серотонина в плазме крови и их соотношения на 10–30 сутки МИПИ с выраженностью неврологического дефицита, степенью инвалидизации, уровнем функциональной независимости и их динамикой в раннем восстановительном периоде заболевания (результаты корреляционного анализа с расчётом коэффициента Спирмена)

| Показатели | Серотонин 10 сутки | Серотонин 30 сутки | Мелатонин 10 сутки | Мелатонин 30 сутки | СМС 10 сутки | СМС 30 сутки |
|------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|-----------------|
| NIHSS, 10 сутки | 0,06 | – | -0,09 | – | -0,13 | – |
| NIHSS, 30 сутки | 0,04 | -0,15 | -0,07 | 0,08 | -0,13 | 0,31* |
| NIHSS, 90 сутки | 0,10 | -0,19 | -0,10 | 0,00 | -0,20 | 0,27 |
| NIHSS, 180 сутки | 0,13 | -0,07 | -0,02 | 0,05 | -0,11 | 0,29* |
| mRS, 10 сутки | -0,09 | – | -0,09 | – | -0,01 | – |
| mRS, 30 сутки | -0,07 | -0,22 | 0,01 | 0,09 | 0,00 | 0,33* |
| mRS, 90 сутки | 0,15 | -0,21 | -0,10 | -0,04 | -0,20 | 0,29* |
| mRS, 180 сутки | 0,10 | -0,20 | 0,01 | 0,03 | -0,06 | 0,32* |
| BI, 10 сутки | -0,04 | – | 0,14 | – | 0,16 | – |
| BI, 30 сутки | -0,03 | 0,17 | 0,02 | -0,03 | 0,04 | -0,34* |
| BI, 90 сутки | -0,23 | 0,38* | 0,06 | 0,11 | 0,20 | -0,42* |
| BI, 180 сутки | -0,14 | 0,40* | 0,03 | 0,23 | 0,08 | -0,32* |
| ΔNIHSS, 10–30 | 0,00 | – | -0,04 | – | -0,11 | – |
| ΔNIHSS, 10–90 | 0,11 | – | -0,06 | – | -0,20 | – |
| ΔNIHSS, 10–180 | 0,17 | – | 0,02 | – | -0,07 | – |
| ΔmRS, 10–30 | -0,02 | – | 0,01 | – | -0,05 | – |
| ΔmRS, 10–90 | 0,24 | – | -0,12 | – | -0,25 | – |
| ΔmRS, 10–180 | 0,17 | – | 0,06 | – | -0,06 | – |
| ΔBI, 10–30 | -0,02 | – | -0,17 | – | -0,13 | – |
| ΔBI, 10–90 | 0,00 | – | -0,14 | – | -0,14 | – |
| ΔBI, 10–180 | -0,01 | – | -0,10 | – | -0,12 | – |
| ΔNIHSS, 30–90 | 0,12 | -0,09 | -0,04 | -0,19 | -0,07 | -0,02 |
| ΔNIHSS, 30–180 | 0,15 | 0,06 | 0,11 | -0,11 | 0,13 | -0,01 |
| ΔmRS, 30–90 | 0,37* | -0,11 | -0,23* | -0,20 | -0,40* | 0,09 |
| ΔmRS, 30–180 | 0,23 | -0,16 | 0,00 | -0,01 | -0,12 | 0,28* |
| ΔBI, 30–90 | -0,05 | 0,03 | -0,04 | 0,03 | -0,02 | 0,16 |
| ΔBI, 30–180 | -0,07 | -0,01 | 0,00 | 0,10 | 0,03 | 0,24 |

*: достоверность коэффициента ранговой корреляции Спирмена $p < 0,05$.

Для оценки взаимосвязи сывороточной концентрации мелатонина, уровня серотонина в плазме крови и их соотношения проведён корреляционный анализ с расчётом коэффициента ранговой корреляции Спирмена, результаты которого представлены в *таблице 2*.

Выявлены достоверные взаимосвязи между следующими признаками: «уровень серотонина в плазме крови на 10 сутки – ΔmRS 30–90» ($R = +0,37, p < 0,05$), «сывороточная концентрация мелатонина на 10 сутки – ΔmRS 30–90» ($R = -0,23, p < 0,05$), «СМС 10 сутки – ΔmRS 30–90» ($R = -0,40, p < 0,05$). Таким образом, уровень серотонина в плазме крови на 10 сутки МИПИ прямо коррелирует с динамикой балла по модифицированной шкале Рэнкина на 30–90 сутки, тогда как корреляционная взаимосвязь сывороточной концентрации мелатонина и СМС на 10 сутки МИПИ с указанной выше динамикой балла по модифицированной шкале Рэнкина носит обратный характер.

Также выявлены статистические корреляционные взаимосвязи между следующими признаками: «уровень серотонина в плазме крови на 30 сутки – BI score на 90 сутки» ($R = +0,38, p < 0,05$), «уровень серотонина в плазме крови на 30 сутки – BI score на 180 сутки» ($R = +0,40, p < 0,05$), «значение СМС на 30 сутки – NIHSS score на 180 сутки» ($R = +0,29, p < 0,05$), «значение СМС на 30 сутки – mRS score на 90 сутки» ($R = +0,29, p < 0,05$), «значение СМС на 30 сутки – mRS score на 180 сутки» ($R = +0,32, p < 0,05$), «значение СМС на 30 сутки – BI score на 90

сутки» ($R = -0,42, p < 0,05$), «значение СМС на 30 сутки – BI score на 180 сутки» ($R = -0,32, p < 0,05$).

На втором этапе исследования проведено изучение взаимосвязи динамики с 10 по 30 сутки МИПИ уровня серотонина в плазме крови (ΔСЕ 10–30), сывороточной концентрации мелатонина и серотонина (ΔСМС 10–30) со значениями баллов по NIHSS, BI, mRS и их изменениями в раннем восстановительном периоде заболевания.

Как усматривается из *таблицы 3*, выявлены достоверные корреляционные взаимосвязи между следующими признаками: «ΔСЕ 10–30 – NIHSS score 90 сутки» ($R = -0,37, p < 0,05$), «ΔСЕ 10–30 – mRS score 90 сутки» ($R = -0,34, p < 0,05$), «ΔСЕ 10–30 – mRS score 180 сутки» ($R = -0,32, p < 0,05$), «ΔСЕ 10–30 – BI score 90 сутки» ($R = +0,49, p < 0,05$), «ΔСЕ 10–30 – BI score 180 сутки» ($R = +0,37, p < 0,05$), «ΔСЕ 10–30 – ΔmRS 10–90» ($R = -0,35, p < 0,05$), «ΔСЕ 10–30 – ΔmRS 10–180» ($R = -0,32, p < 0,05$), «ΔСЕ 10–30 – ΔmRS 30–90» ($R = -0,39, p < 0,05$), «ΔСЕ 10–30 – ΔmRS 30–180» ($R = -0,38, p < 0,05$), «ΔМЕ 10–30 – BI score 180 сутки» ($R = +0,24, p < 0,05$), «ΔМЕ 10–30 – ΔNIHSS score 30–180» ($R = -0,29, p < 0,05$), «ΔСМС 10–30 – NIHSS score 180 сутки» ($R = +0,28, p < 0,05$), «ΔСМС 10–30 – mRS score 90 сутки» ($R = +0,34, p < 0,05$), «ΔСМС 10–30 – BI score 90 сутки» ($R = -0,41, p < 0,05$), «ΔСМС 10–30 – ΔmRS 10–90» ($R = +0,29, p < 0,05$), «ΔСМС 10–30 – ΔmRS 30–90» ($R = +0,34, p < 0,05$).

Таким образом, увеличение уровня серотонина в плазме крови с 10 на 30 сутки МИПИ ассоциировано с высокой степенью функциональной независимости на 90, 180 сутки, низкими уровнями неврологического дефицита и инвалидизации на 90 сутки, а также более выраженным снижением балла по mRS на 90, 180 сутки заболевания, тогда как увеличение соотношения мелатонина и серотонина с 10 на 30 сутки МИПИ взаимосвязано с более низкой степенью функциональной независимости на 90, 180 сутки, более высокими уровнями неврологического дефицита на 180 сутки и инвалидизации на 90 сутки заболевания, а также менее выраженным снижением балла по mRS на 90 сутки. Полученные данные согласуются с результатами исследований, проведённых И. В. Шилоносовой (2012), А. Kuznietsov, О. Kozyolkin (2012), в которых установлена прямая корреляционная связь между содержанием гуморального серотонина на 1–3, 6–8, 16–24 сутки МИПИ и уровнем неврологического дефицита по NIHSS score [2], а также продемонстрирована взаимосвязь динамики сывороточной концентрации мелатонина на 7 сутки МИПИ с исходом острого периода заболевания [4].

Выводы

1. Сывороточная концентрация мелатонина на 10 сутки МИПИ коррелирует с динамикой балла по модифицированной шкале Рэнкина на 90 сутки ($R=+0,37$, $p<0,05$); соотношение мелатонина и серотонина ассоциировано со степенью функциональной независимости на 90 ($R=-0,42$, $p<0,05$) и 180 сутки заболевания ($R=-0,32$, $p<0,05$).

2. Уровень серотонина в плазме крови на 30 сутки МИПИ ассоциирован со степенью функциональной независимости на 90 ($R=+0,38$, $p<0,05$) и 180 сутки заболевания ($R=+0,40$, $p<0,05$).

3. Увеличение соотношения сывороточной концентрации мелатонина с уровнем серотонина в плазме крови на 30 сутки МИПИ взаимосвязано с менее выраженным снижением балла по mRS ($R=+0,34$, $p<0,05$), более высоким уровнем инвалидизации ($R=+0,34$, $p<0,05$) и меньшей степенью функциональной независимости на 90 сутки заболевания ($R=-0,41$, $p<0,05$).

4. Увеличение уровня серотонина в плазме крови с 10 на 30 сутки МИПИ ассоциировано с более выраженным снижением балла по mRS на 90 ($R=-0,35$, $p<0,05$) и 180 сутки ($R=-0,32$, $p<0,05$), высокой степенью функциональной независимости на 90 ($R=-0,42$, $p<0,05$) и 180 сутки ($R=+0,37$, $p<0,05$), низкими уровнями инвалидизации на 90 ($R=-0,34$, $p<0,05$), 180 сутки ($R=-0,32$, $p<0,05$) и неврологического дефицита – на 90 сутки заболевания ($R=-0,37$, $p<0,05$).

Перспективы дальнейших исследований. Разработка критериев прогнозирования течения и исхода раннего восстановительного периода МИПИ на основании определения сывороточной концентрации мелатонина, уровня серотонина в плазме крови, их соотношения и динамики для оптимизации лечебно-реабилитационных мероприятий.

Таблица 3. Взаимосвязь динамики сывороточной концентрации мелатонина, уровня серотонина в плазме крови и их соотношения на 10–30 сутки МИПИ с выраженностью неврологического дефицита, степенью инвалидизации, функциональной независимости и их динамикой в раннем восстановительном периоде заболевания (результаты корреляционного анализа с расчётом коэффициента Спирмена)

| Параметры | ΔСЕ 10–30 | ΔМЕ 10–30 | ΔСМС 10–30 |
|------------------|-----------|-----------|------------|
| NIHSS, 30 сутки | -0,22 | 0,03 | 0,26 |
| NIHSS, 90 сутки | -0,34* | 0,01 | 0,28 |
| NIHSS, 180 сутки | -0,28 | -0,07 | 0,28* |
| mRS, 30 сутки | -0,15 | -0,02 | 0,19 |
| mRS, 90 сутки | -0,34* | -0,02 | 0,30* |
| mRS, 180 сутки | -0,32* | -0,11 | 0,24 |
| BI, 30 сутки | 0,19 | -0,02 | -0,27 |
| BI, 90 сутки | 0,49* | 0,08 | -0,41* |
| BI, 180 сутки | 0,37* | 0,24* | -0,24 |
| ΔNIHSS, 10–30 | 0,08 | 0,03 | 0,07 |
| ΔNIHSS, 10–90 | -0,21 | -0,02 | 0,18 |
| ΔNIHSS, 10–180 | -0,15 | -0,12 | 0,16 |
| ΔmRS, 10–30 | 0,00 | 0,02 | 0,12 |
| ΔmRS, 10–90 | -0,35* | -0,02 | 0,29* |
| ΔmRS, 10–180 | -0,32* | -0,14 | 0,22 |
| ΔBI, 10–30 | -0,12 | 0,12 | 0,10 |
| ΔBI, 10–90 | -0,12 | 0,16 | 0,20 |
| ΔBI, 10–180 | -0,15 | 0,15 | 0,21 |
| ΔNIHSS, 30–90 | -0,28 | -0,13 | -0,00 |
| ΔNIHSS, 30–180 | -0,16 | -0,29* | -0,05 |
| ΔmRS, 30–90 | -0,39* | 0,03 | 0,34* |
| ΔmRS, 30–180 | -0,38* | -0,12 | 0,27 |
| ΔBI, 30–90 | -0,00 | 0,09 | 0,19 |
| ΔBI, 30–180 | -0,03 | 0,09 | 0,18 |

*: достоверность коэффициента ранговой корреляции Спирмена $p<0,05$.

Список литературы

- [1] Влияние серотонина на патогенез цереброваскулярных заболеваний / Е.А. Стафинова, Р.Я. Омельченко, А.Б. Медведь и др. // Научный журнал МОЗ України. – 2014. – №2(6). – С. 129–134.
- [2] Шилоносова И.В. Запасы серотонина в плазме крови в динамике острого периода полушарного ишемического инсульта / И.В. Шилоносова // Пермский медицинский журнал. – 2012. – Т. 29. – №4. – С. 52–60.
- [3] Черкез А.М. Особливості церебральної гемодинаміки та гормонально-метаболических взаємовідносин у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії: автореф. дис. на здобуття наук. ступ. канд. мед. наук: спец. 14.01.15 – неврологія / А.М. Черкез. – К., 2011. – 20 с.
- [4] Kuznietsov A. Prediction of early clinical outcome in patients with acute ischemic hemispheric stroke using evaluation of melatonin serum level / A. Kuznietsov, O. Kozyolkin // European Journal of Neurology. – 2012. – Vol. 19. – P. 510.
- [5] Andrabi S.S. Melatonin and Ischemic Stroke: Mechanistic Roles and Action / S.S. Andrabi, S. Parvez, H. Tabassum // Adv Pharmacol Sci. – 2015. – Vol. 2015. – P. 384750.
- [6] Melatonin-Based Therapeutics for Neuroprotection in Stroke / K. Shinozuka, M. Staples, C.V. Borlongan // Int J Mol Sci. – 2013. – Vol. 14(5). – P. 8924–8947.
- [7] Melatonin prevents cell death and mitochondrial dysfunction via a SIRT1-dependent mechanism during ischemic-stroke in mice / Y. Yang, S. Jiang, Y. Dong et al. // J Pineal Res. – 2015. – Vol. 58(1). – P. 61–70.
- [8] Selective serotonin reuptake inhibitors to improve outcome in acute ischemic stroke: possible mechanisms and clinical evidence / T. Siepmann, A.I. Penzlin, J. Kepplinger et al. // Brain Behav. – 2015. – Vol. 5(10). – e00373.
- [9] The vascular permeabilizing factors histamine and serotonin induce angiogenesis through TR3/Nur77 and subsequently truncate it through thrombospondin-1 / L. Qin, D. Zhao, J. Xu et al. // Blood. – 2013. – Vol. 121(11). – P. 2154–2164.

References

- [1] Stafinova, E. A., Omelchenko, R. J., Medved, A. B., & Aursalidi, A. O. (2013). Vliyanie serotonina na patogenez cerebrovaskulyarnykh zabolevanij [The role of serotonin in the pathogenesis of cerebrovascular diseases]. *Naukovyi zhurnal MOZ Ukrainy*, 2, 129–134. [in Russian].

- [2] Shilonosova, I. V. (2012). Zapasy serotoninina v plazme krvi v dinamike ostrogo perioda polusharnogo ishemeskogo insul'ta [Stocks of serotonin in plasma in the dynamics in acute period of ischemic hemispheric stroke]. *Permskij medicinskij zhurnal*, 29(4), 52–60. [in Russian].
- [3] Cherkez, A. M. (2011). *Osoblyvosti tserebralnoi hemodynamiky ta hormonalno-metabolichnykh vzaiemovidnosyn u khvorykh na dystyrykuliatornu entsefalopatiyu II stadii* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Peculiarities of cerebral hemodynamic and hormone-metabolic relationships in patients with chronic brain ischemia]. (Extended abstract of candidate's thesis). Kyiv. [in Ukrainian].
- [4] Kuznietsov, A., & Kozyolkina, O. (2012). Prediction of early clinical outcome in patients with acute ischemic hemispheric stroke using evaluation of melatonin serum level. *European Journal of Neurology*, 19, 510.
- [5] Andrabi, S. S., Parvez, S., & Tabassum, H. (2015). Melatonin and Ischemic Stroke: Mechanistic Roles and Action. *Adv Pharmacol Sci*, 2015, 384750. doi: 10.1155/2015/384750.
- [6] Shinozuka, K., Staples, M., & Borlongan, C. V. (2013). Melatonin-Based Therapeutics for Neuroprotection in Stroke. *Int J Mol Sci*, 14, 8924–8947. doi: 10.3390/ijms14058924.
- [7] Yang, Y., Jiang, S., Dong, Y., Fan, C., Zhao, L., Yang, X., et al. (2015). Melatonin prevents cell death and mitochondrial dysfunction via a SIRT1-dependent mechanism during ischemic-stroke in mice. *J Pineal Res*, 58, 61–70. doi: 10.1111/jpi.12193.
- [8] Siepmann, T., Penzlin, A. I., Kepplinger, J., Illigens, B. M.-W., Weidner, K., Reichmann, H., & Barlind, K. (2015). Selective serotonin reuptake inhibitors to improve outcome in acute ischemic stroke: possible mechanisms and clinical evidence. *Brain Behav*, 5, e00373. doi: 10.1002/brb3.373.
- [9] Qin, L., Zhao, D., Xu, J., Ren, X., Terwilliger, E. F., Parangi, S., et al. (2013). The vascular permeabilizing factors histamine and serotonin induce angiogenesis through TR3/Nur77 and subsequently truncate it through thrombospondin-1. *Blood*, 121, 2154–2164. doi: 10.1182/blood-2012-07-443903.

Сведения об авторе:

Медведкова С. А., канд. мед. наук, доцент каф. нервных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Відомості про автора:

Медведкова С. О., канд. мед. наук, доцент каф. нервових хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about author:

Medvedkova S. O., MD, PhD, Associate Professor, Department of Nervous Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 16.01.2017

Після доопрацювання / Revised: 31.03.2017

Прийнято до друку / Accepted: 03.04.2017