

© И.В. Шилоносова

*ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А.Вагнера»  
Минздравсоцразвития России, МУЗ ГКБ №3*

*г. Пермь, Россия*

## **ГУМОРАЛЬНЫЙ СЕРОТОНИН В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКИХ ПОЛУШАРНЫХ ИНСУЛЬТОВ, В БАЗИСНУЮ ТЕРАПИЮ КОТОРЫХ ВКЛЮЧЕН ПРЕПАРАТ КОРТЕКСИН®**

**Аннотация.** Под наблюдением находилось 74 пациентов в возрасте 55-75 лет в остром периоде полушарного атеротромботического ишемического инсульта. В базисную терапию 32 из них включен препарат Кортексин®. Концентрация тромбоцитарного серотонина периферической крови исследована методом иммуноферментного твердофазного анализа с помощью тест-системы ELISA (Serotonin ELISA) Hamburg. На протяжении всего острого периода инсульта у пациентов обеих групп наблюдался дефицит концентрации гуморального серотонина, опосредованно свидетельствующего о снижении функциональной активности серотонинергической церебральной системы.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, тромбоцитарный серотонин, серотонин в плазме обогащенной тромбоцитами.

© I. Shilonosova

*Perm State Academy of Medicine named after ac. E. Vagner,  
Municipal Health Care Institution, City Clinical Hospital №3*

*Perm, Russia*

## **HUMORAL SEROTONIN IN ACUTE STAGE OF ISCHEMIC HEMISPHERIC STROKES WITH CORTEXIN AS THE BASIS THERAPY MEDICINE**

**Abstract.** We studied 74 patients at the age of 55-75 years in the acute stage of hemispheric atherothrombotic ischemic stroke. 32 patients underwent a course of basic therapy with Cortexin. Peripheral blood concentration of platelet serotonin was investigated with the method of immunoenzyme hardphase analysis of ELISA test system (Serotonin ELISA) Hamburg. During the entire acute stroke period the patients of both the groups revealed humoral serotonin concentration deficit that confirmed indirectly serotonergic cerebral system functional activity decrease.

**Key words:** ischemic stroke, platelet serotonin, serotonin in plasma enriched with thrombocytes.

**Введение.** Каротидный атеротромботический инсульт является наиболее частым патогенетическим вариантом острого ишемического

нарушения мозгового кровообращения. Многие патофизиологические механизмы очаговой деструкции мозговой паренхимы остаются при этом не исследованными. Экспериментальные данные и клинические исследования свидетельствуют об участии моноамина серотонина в патогенезе мозговых, в частности ишемических, инсультов. Серотонинергические нейроны ствола мозга иннервируют церебральные сосуды и их активность влияет на интенсивность мозгового кровотока. Ишемия мозга у кроликов снижает содержание серотонина в коре больших полушарий, мозжечке, таламусе, гиппокампе, среднем мозге [4].

В настоящее время известно, что серотонину придается существенное значение в деятельности антидепрессантной и антиноцицептивной системы, центральной регуляции болевой чувствительности. Снижение физиологической активности этой системы приводит к депрессии и ослаблению анальгетического эффекта, понижению болевых порогов [1,5].

Потребление серотонина тромбоцитами физиологически схоже с активным захватом его синапсомами центральных серотонинергических нейронов. Тромбоцитарный и нейрональный 5-ГТ-белок кодируются одним и тем же геном, и поэтому тромбоциты крови человека могут служить удобной периферической моделью серотонинергического синапса в ЦНС [9, 10].

Раннее использование нейропротекторов при ишемическом инсульте позволяет значительно уменьшить размеры инфаркта мозга, удлинить период «терапевтического окна», расширяя возможности для тромболитической терапии, осуществлять защиту от реперфузионного повреждения. Нейропротекция направлена на прерывание быстрых механизмов некротической смерти клеток – реакций глутамат-кальциевого каскада, на уменьшение выраженности «отдаленных последствий ишемии», то есть на блокаду провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, торможение прооксидантных ферментов, усиление трофического

обеспечения, временное торможение апоптоза. Она может быть начата с первых часов развития инсульта и должна продолжаться по меньшей мере 7 суток. [2, 6, 8].

Важным направлением нейропротективной терапии является применение препаратов с нейротрофическими и нейромодуляторными свойствами. Одним из наиболее известных препаратов нейротрофического ряда и является отечественный препарат Кортексин<sup>®</sup>, разработанный в 1986 г. в Военно-медицинской академии Санкт-Петербурга. Он представляет собой белковый гидролизат вытяжки из головного мозга телят, активное действие которого обусловлено фракцией низкомолекулярных пептидов. Защитные эффекты Кортексина<sup>®</sup> на ткань мозга включают его оптимизирующее действие на энергетический метаболизм мозга и гомеостаз кальция, стимуляцию внутриклеточного синтеза белка, замедление процессов глутамат-кальциевого каскада и перекисного окисления липидов. Вместе с тем препарат обладает выраженными нейротрофическими эффектами. Применение Кортексина<sup>®</sup> при острой церебральной ишемии способствует лучшему выживанию нейронов в зоне ишемической полутени и торможению отсроченной гибели нейронов [2, 3, 8].

**Цель исследования.** В течение острого периода ишемического атеротромботического каротидного инсульта исследовать концентрацию серотонина в плазме, обогащенной тромбоцитами (СПОТ) и тромбоцитах (ТС) периферической крови пациентов, по показателям которых возможно опосредованно судить о функциональной активности серотонинергической церебральной системы.

**Задачи исследования.** Исследовать высокоточным методом СПОТ и ТС в динамике острого периода атеротромботического ишемического инсульта, с первых суток которого в базисную: реперфузионную, гипотензивную, сосудодобивную, антиагрегантную терапию (первая группа

наблюдений) был включен препарат Кортексин<sup>®</sup> (вторая группа наблюдений). Предпринять сравнительный анализ показателей гуморального серотонина пациентов с инсультом, принимавших базисную терапию, с аналогичными данными пациентов, также находившихся на базисной терапии, но с включением в нее препарата Кортексин<sup>®</sup>.

Группу лабораторного контроля (по показателям гуморального серотонина) составили 20 пациентов с факторами высокого риска мозгового инсульта (артериальной гипертонией, ожирением, курением, гиперхолестеринемией, сахарным диабетом) в аналогичном с инсультными пациентами возрасте (средний –  $63 \pm 1,3$  лет).

**Материалы и методы исследования.** Группу наблюдения с базисной терапией, без применения ноотропа, составили 42 пациента в остром периоде каротидного ишемического инсульта, которые образовали группу для сопоставительного анализа. Средний возраст ее равнялся  $65,8 \pm 1,2$  годам. В группе было 15 (35,7%) женщин и 27 (64,3%) мужчин. У 26 (62%) пациентов ишемический инсульт возник впервые в жизни, у 16 (38%) – повторно. В 24 (57,1%) случаях очаг ишемии располагался в бассейне среднемозговой артерии слева, в 18 (42,9%) – справа. У 24 (57,1%) пациентов зона инфаркта, по данным МРТ, ограничивалась пределами одной доли мозга, у 18 (42,9%) – распространялась на две и более доли. При поступлении в стационар 21 (50%) человек был в удовлетворительном состоянии, 13 (30,9%) – в состоянии средней степени тяжести, 8 (19,1%) – в тяжелом. На момент первого осмотра и забора крови (1-3 сутки) 32 (76,2%) человека находились в ясном сознании, 4 (9,5%) – в оглушении, 3 (7,1%) – в сопоре и у трех (7,1%) пациентов отмечалось психомоторное возбуждение. У 13 (30,9%) человек был грубый гемипарез до пареза в ноге, у 4 (9,5%) – гемипарез умеренно выраженный (3 балла), у 21 (50,1%) – легкий (4 балла) и у 4 (9,5%) человек отмечались изолированные речевые нарушения.

Группу пациентов, в терапию которых с первого дня наблюдения был включен Кортексин<sup>®</sup> внутримышечно, в дозе 10 мг. в сутки №10, образовали 32 человека в возрасте 55-75 лет (средний –  $64 \pm 1,5$  лет), из которых было 14 (43,7%) женщин и 18 (56,3%) мужчин. У 27 (84,4%) пациентов ишемический инсульт возник впервые в жизни, у 5 (15,6%) – повторно. В 23 (71,9%) случаях очаг ишемии располагался в бассейне среднемозговой артерии слева, в 9 (28,1%) – справа. У 21 (65,6%) человека инфаркт мозга, по данным МРТ, ограничивался одной долей мозга, у 11 (34,4%) он распространялся на две и более доли. При поступлении 7 (21,9%) человек были в удовлетворительном состоянии, 18 (50,3%) – в состоянии средней степени тяжести и 6 (27,8%) – в тяжелом. Тяжесть состояния оценивалась в баллах по шкале Глазго и по Скандинавской шкале инсульта. На момент первого осмотра и забора крови (1-3 сутки от начала симптоматики) 29 (90,6%) человек находились в ясном сознании, у 3 (9,4%) отмечалось психомоторное возбуждение. У 2 (6,4%) больных был грубый гемипарез до пареза в ноге, у 3 (29%) – гемипарез умеренно выраженный (3 балла), у 14 (45,2%) – легкий (4 балла) и у 6 (19,4%) человек отмечались изолированные речевые нарушения.

Сравниваемые группы наблюдений были практически сопоставимы по числу, возрасту, полу пациентов, локализации очагов ишемии (по данным МРТ). Они существенно не различались по объективным данным, входящим в алгоритм обследования: уровню сознания по шкале Глазго, тяжести инсульта по Скандинавской шкале, повседневной активности пациентов и способности к самообслуживанию по шкале Бартела, интенсивности головной боли (в баллах) по шкале ВАШ, уровню депрессии (в баллах) по шкале Бека.

Концентрация СПОТ в крови пациентов обеих групп определялась высокоточным (нг/мл) методом иммуноферментного твердофазного анализа с помощью тест-системы ELISA (Serotonin ELISA, Hamburg). Содержание ТС

(также в нг/мл) рассчитывалось по формуле в зависимости от количества тромбоцитов в обогащенной плазме крови.

Забор крови, оценка общесоматического и неврологического статусов у пациентов обеих групп производился при первом осмотре в острейшем (1-3 сутки) периоде ишемического инсульта, на 6-8 сутки и перед выпиской из стационара на 18-24 сутки (табл.6). Алгоритм исследования в каждом временном периоде включал определение (в баллах) уровня сознания по шкале Глазго, тяжести инсульта по Скандинавской шкале, повседневной активности и способности к самообслуживанию по шкале Бартела, интенсивности головной боли по шкале ВАШ, уровня депрессии по шкале Бека. Нейровизуализация, МРТ головного мозга с верификацией очага и объема ишемии мозга проводилось всем пациентам в 1-3 сутки заболевания.

**Результаты исследования.** Поскольку нейротрансмиттерная серотонинергическая система является одновременно антиноцицептивной и антидепрессантной, то, прежде всего, вызывает интерес сопоставление в двух обследованных группах болевой реакции пациентов и уровня их депрессии. Как видно из табл. 1, у пациентов, получавших при лечении препарат Кортексин<sup>®</sup>, интенсивность головной боли уже в острейшем (1-3сутки) периоде инсульта оказалась ниже ( $p<0,05$ ). На 6-8 сутки выраженность цефалгии, особенно тягостного для пациентов симптома, еще более существенно уступала ( $p<0,005$ ) этому феномену в группе наблюдений с базисным лечением. Она оставалась менее интенсивной до конца острого периода инсульта.

Таблица 1

**Интенсивность головной боли у пациентов в остром периоде инсульта  
(шкала ВАШ, средний балл)**

Сутки обследования	Терапия		p
	базисная (n=27)	с включением препарата Кортексин® (n=24)	
1-3	1,96	0,52	0,01*
6-8	1,33	0,33	0,004**
18-24	0,85	0,33	0,05*

Примечание: достоверность различий показателей  $p < 0,05^*$ ;  $p < 0,005^{**}$ . В группе контроля (пациенты с факторами риска инсульта) средняя интенсивность головной боли составила 1,3 балла.

Тяжесть депрессии пациентов (табл. 2), принимавших препарат Кортексин®, была значительно ниже ( $p < 0,05$ ) на всем протяжении острого периода инсульта. Средняя концентрация гуморального серотонина при исследовании на всех этапах острого периода инсульта, у принимавших Кортексин®, оказалась высоко достоверно ниже ( $p < 0,005$ ), чем в группе сравнения, как, кстати, у пациентов из группы контроля (табл. 6).

Таблица 2

**Степень депрессии у пациентов с инсультом (шкала Бека, средний балл)**

Сутки обследования	Терапия		p
	базисная (n=23)	с включением препарата Кортексин® (n=19)	
1-3	15	11,6	0,05*
6-8	15	10,0	0,01*
18-24	14,9	9,1	0,002**

Примечание: достоверность различий показателей  $p < 0,05^*$ ;  $p < 0,005^{**}$ . В группе контроля тяжесть депрессии составила 13 баллов.

В то же время динамика тяжести заболевания по Скандинавской шкале инсульта, как представлено в табл. 3, у пациентов, получавших препарат Кортексин®, и в группе пациентов, находившихся на базисной терапии, существенно не различалась.

Таблица 3

**Тяжесть состояния пациентов с инсультом (Скандинавская шкала инсульта, средний балл)**

Сутки обследования	Терапия		р
	базисная (n=42)	с включением препарата Кортексин® (n=32)	
1-3	33,5	36,4	0,4
6-8	38,2	43,2	0,09
18-24	40,1	44,5	0,2

Динамика повседневной активности пациентов и способности их к самообслуживанию (по шкале Бартела), так же существенно не отличалась от группы пациентов, находившихся на базисной терапии (табл. 4).

Таблица 4

**Повседневная активность пациентов с инсультом (шкала Бартела, средний балл)**

Сутки обследования	Терапия		р
	базисная (n=42)	с включением препарата Кортексин® (n=32)	
1-3	35,6	50,0	0,09
6-8	58,9	69,7	0,2
18-24	66,1	76,3	0,2

У пациентов, в базисную терапию которых включен препарат Кортексин®, как показано в табл. 5, достоверно ниже был показатель гематокрита и, соответственно, ниже вязкость крови.

Таблица 5

**Лабораторные показатели пациентов с инсультом**

	Группа контроля (n=20)	Терапия	
		базисная (n=42)	с включением препарата Кортексин® (n=32)
Эритроциты (10 <sup>12</sup> /л)	4,6	4,7	4,6

Гематокрит (%)	40,2	42,9	39,8* (p=0,02)
Тромбоциты (10 <sup>9</sup> /л)	221,1	220,5	215,4
Сахар (ммоль/л)	5,4	5,9	6,0
Холестерин (ммоль/л)	5,2	5,3	5,4
АЧТВ (с)	33,7	32,8	33,7
ПТИ (%)	91,8	91,2	93,3
Фибриноген (ммоль/л)	3,7	5,56	4,38

Примечание: p<0,05\* – достоверность отличий показателей при лечении препаратом Кортексин® при сравнении с пациентами основной группы, находившихся на базисной терапии.

Наконец, у пациентов с инсультом, получавших при лечении Кортексин®, концентрация СПОТ и ТС на всем протяжении острого периода заболевания была высоко достоверно ниже этого показателя в наблюдениях с базисной терапией. Содержание гуморального серотонина постепенно нарастало в обеих группах, но так и не достигало его концентрации группы контроля (табл. 6).

Таблица 6

**Средняя концентрация СПОТ и ТС (нг/мл.) у пациентов с острым ишемическим каротидным атеротромботическим инсультом**

Сутки обследования	Терапия		p
	базисная (n=42)	с включением препарата Кортексин® (n=32)	
СПОТ			
1-3	74,2±5,6	48,9±5,3	0,02*...*
6-8	87,8±8,2	46,9±6,2	0.0004***...*
18-24	97,9±6,6	53,94±7,1	0.0003***...*
Группа контроля	139,5±8,6		
ТС			

1-3	162,2±14,7	106,0±12,4	0,006* <b>...</b>
6-8	188,1±17,7	106,4±14,6	0.001** <b>...</b>
18-24	194,7±13,9	120,8±16,4	0.0009** <b>...</b>
Группа контроля	304,1±26,9		

Примечание: p – достоверность различий показателей концентрации СПОТ и ТС у пациентов, получавших Кортексин® при сравнении с пациентами из основной группы, находящихся на базисной терапии, при p<0,05\*; p<0,005\*\*; p<0,0005\*\*\*

P1– достоверность различий показателей концентрации СПОТ и ТС пациентов, получавших Кортексин®, при сравнении с группой контроля с факторами высокого риска инсульта p1<0,005\*\*\*

**Обсуждение.** При остром нарушении мозгового кровообращения в мозге развивается интенсивный ишемически-метаболический каскад, в который включаются нарушения практически всех видов обмена веществ и патология нейротрансмиттерных систем. Моноамин серотонин является медиатором одной из наиболее активных систем нейромедиации – серотонинергической, многовекторная физиологическая активность которой обеспечивает, прежде всего, антиноцицептивный и антидепрессантный эффекты. Нарушение обмена серотонина также включается в каскад метаболических расстройств мозгового инсульта, о тяжести которого судят, как уже указывалось, по характеру изменения содержания этого моноамина в крови больных. В условиях метаболического котла инсульта, раннего развития апоптоза в мозге уменьшается синтез и повышается инактивация серотонина, его запасы в мозге истощаются, регуляторная функция серотонинергической системы снижается, о чем свидетельствует количественный дефицит этого медиатора в крови пациентов [7].

Приведенные в настоящей работе данные подтверждают: при ишемическом инсульте развивается существенный (относительно группы контроля) и стойкий дефицит гуморального серотонина. Он регистрируется уже в первые-третьи сутки дебюта заболевания, сопровождает весь острый период и практически не исчезает к его окончанию. Решение задачи,

поставленной нами в исследовании, показало: выраженное снижение концентрации серотонина в крови заболевших происходит как при базисной терапии инсульта, так и при включении в этот лечебный комплекс Кортексина<sup>®</sup> – препарата с выраженным нейротрофическим эффектом. Но более существенное падение концентрации гуморального серотонина на всех временных отрезках острого периода инсульта наблюдается у пациентов с применением Кортексина<sup>®</sup>. Создается мнение, что этот препарат своим влиянием обеспечивает более интенсивное перераспределение моноамина в серотониновой системе организма за счет серотонинтранспортного, гуморального звена в пользу церебрального ее отдела. Включается, очевидно, существующая сложно организованная биохимическая программа срочного экстрагирования гуморального серотонина в центральную нервную систему для ее насыщения нейротрансмиттером, повышения функциональной активности серотонинергической системы и интенсивного включения в головном мозге серотонинергического механизма саногенеза. Влияние Кортексина<sup>®</sup> на содержание серотонина и его метаболита 5-оксииндолуксусной кислоты в коре головного мозга показано на модели эмоционально-болевого стресса животных. Обнаружена одновременная стимуляция как синтеза, так и распада серотонина и наблюдается быстрое истощение этих процессов [6], что, очевидно, также требует «в виде жертвы» притока в головной мозг гуморального серотонина. Для клинициста эта гипотеза патогенеза дефицита серотонина периферической крови при инсульте является, конечно, умоглядной. Но представленные в работе данные свидетельствуют: Кортексин<sup>®</sup>, включенный в лечебный комплекс инсульта, вызывает энергичную стимуляцию серотонинергической церебральной системы, что клинически способствует более благоприятному течению заболевания в виде меньшей интенсивности цефалгии и степени

депрессии. Последнее особенно важно для предупреждения постинсультной депрессии, часто развивающейся в восстановительном периоде инсульта.

**Выводы.** Кортексин® при инсульте усиливает метаболизм церебрального С, активирует серотонинергическую систему. У пациентов, получавших препарат Кортексин® в дозе 10 мг внутримышечно №10, отмечаются более низкие показатели депрессии и интенсивности боли, имеется тенденция к более активному восстановлению утраченных функций.

### Список литературы:

1. *Быстрова О.В.* Гуморальный серотонин у мужчин с пароксизмальной формой психовегетативного синдрома при лечении антидепрессантом из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина: дисс. ...канд.мед.наук. – Пермь, 2008. – 160 с.

2. *Ганкстрем О.К.* Кортексин: нейропротекция на молекулярном уровне // *Нейроиммунология.* – 2010. – Т. 8, № 1,2. – С. 34–40.

3. *Дьяконов М.М.* К вопросу о нейропротективном действии пептидных препаратов / М.М. Дьяконов, П.Д. Шабанов // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* – 2011. – №1(33). – С. 255–258.

4. *Иззати-заде К.Ф.,* Баша А.В., Демчук Н.Д. Нарушения обмена серотонина в патогенезе заболеваний нервной системы // *Журнал невропат и психиатрии.* – 2004. – №9. – С. 62–70.

5. *Каракулова Ю.В.,* Шутов А.А. Головная боль напряжения. – Пермь, 2008. – 126 с.

6. *Пиннелис В.Г.* Влияние кортексина на выживаемость культивируемых нейронов мозга, подвергнутых токсическому действию глутамата или лишенных ростковых факторов // *Пептидная нейропротекция.* – СПб.: Наука, 2009. – С. 107–125.

7. *Скворцова В.И.,* Копцева В.А., Савиных И.А. и др. Постинсультное генерализованное тревожное расстройство: соотношение с депрессией, факторы риска, влияние на восстановление утраченных функций, патогенез, лечение // *Журнал неврологии и психиатрии.* – 2010. – №10. – С. 4–7.

8. *Скоромец А.А.* Кортексин: новые возможности в лечении ишемического инсульта // *Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения.* – СПб.: Наука, 2007. – С. 7–16.

9. *Dahlstrom A.,* Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system // *Acta Physiol Scand.* – 1965. – Vol. 64. – P. 1–85.

10. *Gorman J.D.,* Ascanazi J. Response to hyperventilation in a group of patients with panic disorder // *Am.J. Psychiatry.* – 1984. – Vol. 141. – P. 857–861.

**Шилоносова Ирина Витальевна** – заочный аспирант кафедры неврологии лечебного факультета ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера Минздравсоцразвития России, врач-невролог ПИТ МУЗ ГKB №3, тел. 89127868427, e-mail: [irinasila@mail.ru](mailto:irinasila@mail.ru)

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 614990 г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26