

УДК: 612.018+616.839+[616.714+616.831]-001-06

## УЧАСТИЕ НЕЙРОГОРМОНОВ В РАЗВИТИИ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОТДАЛЁННЫМИ ПОСЛЕДСТВИЯМИ ЗАКРЫТОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Коршняк Е.В.<sup>1</sup>, Насибуллин Б.А.<sup>2</sup>, Гоженко Е.А.<sup>2</sup>, Коршняк В.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков

<sup>2</sup>УкрНИИ медицины транспорта МЗ Украины, г. Одесса

По результатам исследования 25 больных с синдромом вегетативной дисфункции посттравматического генеза авторами установлены изменения в дофамин — норадреналин — адреналиновой и серотонин — мелатониновой метаболических последовательностях. Изменения в первой последовательности проявлялись дисбалансом соотношения дофамин-адреналин, зависящим от возраста и пола больных. Имеет место снижение уровня дофамина, которое авторы связывают с повреждением нейросекреторной функции таламуса. В оси серотонин-мелатонин авторы выявили сохранение уровня мелатонина близкое к контролю независимо от пола и возраста больного и одновременное снижение уровня серотонина. Авторы полагают, что поддержание уровня мелатонина у больных СВД посттравматического генеза есть компенсаторная реакция, направленная на поддержание ритмичности процессов жизнедеятельности при рассматриваемых патологических состояниях.

**Ключевые слова:** адреналин, норадреналин, дофамин, серотонин, мелатонин, синдром вегетативной дисфункции.

62

Одна из наиболее распространенных неврологический патологий сегодня — закрытая черепно-мозговая травма (ЗЧМТ). Согласно эпидемиологическим исследованиям за год на Украине черепно-мозговую травму (ЧМТ) получают 4 человека на 1000 населения [6]. В разных регионах Украины частота данной патологии колеблется от 2,3 % до 6,0 % от общего числа неврологических больных [4]. При этом на протяжении года после «легкой черепно-мозговой травмы» у 1/3 больных формируется синдром вегетативной дисфункции с частотой декомпенсаций 1-2 раза в год [10]. Несмотря на значительный объем исследований, касающихся проблем патогенеза синдрома вегетативной дисфункции (СВД) у лиц, перенесших ЧМТ [3, 8, 9] многие механизмы возникновения, течения и исхода этой патологии остаются недостаточно изученными.

В своих предыдущих работах [5, 7] мы показали, что одним из ведущих патогенетических механизмов развития СВД у лиц, перенесших ЧМТ является дизрегуляторная патология надсегментарных структур вегетативной нервной системы (ВНС) обусловленная дисбалансом и дисфункцией стволовых структур, гипоталамических образований, ретикулярной формации, структур продолговатого мозга. Внешними проявлениями дизрегуляции являются нарушения функций терморегуляции, мозговой гемодинамики, нарушения вегетативного тонуса, вегетативной реактивности, вегетативного обеспечения деятельности. Также мы, как и другие исследователи, отмечали изменения в состоянии симпатoadреналовой системы. Одновременно имели место изменения обмена серотонина у этих больных [5]. Однако, более подобного исследования изменений в метаболических це-

пях адреналовой системы и системы серотонин-мелатонин в процессе развития СВД, мы не проводили, кроме того таких исследований не встретили в доступной литературе. Хотя значительная роль мелатонина и других нейрогормонов в регуляции активности гипофизарно-гонадной оси и регуляции ритмичности процессов жизнедеятельности в организме исследованы рядом авторов [2, 11, 12, 13].

Исходя из вышесказанного, целью нашей работы была оценка изменений в метаболических цепях дофамина-адреналин и серотонин-мелатонин и возможной связи этих изменений с особенностью клинического течения синдрома вегетативной дисфункции, после ЗЧМТ.

#### **Материалы и методы**

Материалами настоящей работы послужили данные полученные при обследовании 25 больных с СВД после ЧМТ, поступивших на лечение в неврологическую клинику ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной Академии медицинских наук Украины» и отделение неврозов ГЛПУ «Центральной клинической больницы «Укрзалізниці». Среди обследованных мужчин было 14, женщин – 11. Возраст больных колебался от 24 до 45 лет. Для формирования групп сопоставимых по гендерно-возрастным характеристикам мы ранжировали контингент больных на 3 группы: I группа – больные в возрасте до 29 лет; II группа – больные в возрасте 30-40 лет; III группа – больные старше 41 года. В силу особенностей гормонального зеркала внутри каждой группы выделяли подгруппу мужчин и подгруппу женщин.

Все больные, включенные в исследование, перенесли легкую закрытую черепно-мозговую травму более пяти лет назад. За время после травмы неоднократно проходили стационарное лечение в связи с периоди-

ческим ухудшением состояния (вегетативные кризы). Особенностью больных данной группы было то, что предъявляемые ими жалобы на цефалгию, быструю утомляемость, гипергидроз были умеренно выражены, но носили длительный, изматывающий характер. В повседневной жизни артериальное давление (АД) у них было несколько пониженным 110-100 мм рт. ст./ 60-70 мм рт. ст., при этом применение препаратов, снижающих давление, в случаях подъема АД в период вегетативного криза, приводило к катастрофическому его падению, в ряде случаев, до 30-50/20-30 мм рт. ст.

У всех больных при поступлении определяли в крови содержание дофамина, норадреналина, адреналина (адренергическая метаболическая последовательность) по методике HPLC и содержание серотонина и мелатонина (серотониновая метаболическая последовательность), серотонина по методике HPLC, а мелатонина методом RIA. Реактивы фирмы RTA. Полученные данные сводили в таблицу после стандартной статистической обработки с использованием критерия достоверности Стьюдента (t).

#### **Результаты и обсуждение**

Оценка изменений в содержании исследуемых гормонов обусловлена особенностями их образования. Дофамин синтезируется нейронами черного вещества и структурами полосатого тела. Норадреналин образуется из дофамина в нейросекреторных ядрах гипоталамуса и в мозговом веществе надпочечников. Адреналин образуется из норадреналина в нейросекреторных ядрах гипоталамуса. Другими словами, гормоны адренергической последовательности представляют собой этапы одного метаболического процесса, в силу близости химической формулы они обладают сходными чертами действия.

**Содержание основных нейrogормонов в крови больных СВД  
посттравматического генеза (мг/л)**

Показатель Группы		Дофамин	Норадрена- лин	Адреналин	Серотонин	Мелатонин	
Контроль		87 мг/л	260 ± 120 мг/л	50 мг/л	80-400 мг/л	8-20 мг/л	
В целом по группе	М	38,24 ± 6,7	308,0 ± 51,31	33,98 ± 4,3	94,33 ± 17,3	20,48 ± 2,5	
	Ж	38,26 ± 7,1	333,93 ± 49,0	106,0 ± 29,7	97,61 ± 15,41	18,0 ± 3,7	
По возрастным подгруп- пам	< 30	М	14,5 ± 2,3	224,0 ± 85,6	58,0 ± 1,7	65,5 ± 7,17	16,5 ± 2,81
		Ж	84,5 ± 9,3	412,0 ± 43,7	226,0 ± 45,3	67,7 ± 11,4	17,7 ± 2,9
	30-40	М	68,43 ± 15,68	325,33 ± 55,7	24,54 ± 6,7	68,07 ± 17,17	15,0 ± 2,1
		Ж	16,0 ± 4,1	161,0 ± 33,4	33,5 ± 7,4	69,7 ± 11,4	18,7 ± 2,3
	> 41	М	31,8 ± 9,9	374,8 ± 75,9	19,48 ± 2,04	131,42 ± 27,3	29,94 ± 3,63
		Ж	57,7 ± 8,4	373,4 ± 41,4	10,16 ± 2,8	141,89 ± 20,7	18,62 ± 2,71

Результаты наших исследований приведены в таблице 1.

Согласно данным таблицы 1, усредненное содержание дофамина и норадреналина в целом в обследованном контингенте не имеет особых различий у мужчин и женщин. Кроме того, уровень дофамина в крови достоверно ниже нормы, что позволяет говорить об угнетении его синтеза в нейросекреторных клетках мозга. Содержание норадреналина при этом находится в пределах физиологического коридора, что может быть объяснено тем, что данный гормон синтезируется не только в нейросекреторных клетках мозга, но и в мозговом веществе надпочечников, за счет чего компенсируется нарушение синтеза данного соединения в нейросекреторных элементах ствола мозга.

Что касается адреналина, то его содержание у мужчин исследуемого контингента достоверно ниже нормы, а у женщин – достоверно (вдвое) выше нормы. Этот феномен может быть связан с генетически обусловленными отличиями деятельности нейросекреторных отделов гипоталамуса у мужчин и женщин.

Оценка содержания гормонов адренергической последовательности у обследованных больных в зависимости от возраста и пола выявила существенные различия этих показателей в

разных возрастных группах, а в рамках каждой возрастной группы различия между мужчинами и женщинами.

В группе лиц моложе 30 лет, содержание дофамина в крови мужчин было ниже нормы почти в пять раз, а у женщин практи-

чески не отличалось от нормы. Содержание норадреналина у мужчин было близким к норме, а у женщин достоверно выше ее почти в 4 раза. В целом можно говорить об активации дофамин-адреналиновой метаболической последовательности у лиц моложе 30 лет, при этом у мужчин эта активация носит истощающий характер для структур полосатого тела.

В группе лиц 30-40 летнего возраста содержание дофамина существенно ниже нормы. При этом, в отличие от предыдущей возрастной группы, снижение содержания дофамина у женщин более значительное, чем у мужчин. Содержание норадреналина в обеих подгруппах близко к нижней границе физиологического коридора и склонность к снижению этого показателя также более выражена у женщин. Соответственно содержание адреналина у представителей обеих подгрупп ниже нормы, но близко у представителей подгрупп. Можно полагать, что истощение функциональных возможностей структур полосатого тела у людей в возрасте 30-40 лет, перенесших ЗЧМТ, становится более выраженным и стойким, чем у людей младших возрастов, за счет длительности процесса. Наконец у лиц старше 41 года мы наблюдаем существенные изменения в серотонин-норадреналин-адреналиновой метабо-

лической оси. Эти изменения, как и в предыдущих группах, сводятся к снижению содержания дофамина в крови, при этом, как и у лиц более молодого возраста, снижение более выражено среди мужчин, чем женщин, у мужчин снижение почти двукратное, по сравнению с нормой. Содержание норадреналина ближе к верхней границе физиологического коридора у представительниц обеих подгрупп, очевидно, это связано со стабилизацией деятельности надпочечников у лиц данной возрастной группы. Содержание адреналина при этом резко снижается и у мужчин, и у женщин. Можно полагать, что через длительный период после ЧМТ, нейросекреторная функция гипоталамуса истощаются у лиц обоего пола, но у женщин больше.

Проведенное нами исследование состояния серотонин — мелатониновой метаболической оси выявило в ней существенные изменения. В норме содержание серотонина в 10 — 20 раз превышает содержание мелатонина, образующегося из него. У лиц, перенесших ЗЧМТ (таблица 1) содержание серотонина независимо от пола, находится вблизи нижней границы физиологического коридора, хотя у ряда больных достигает его средних значений. Содержание мелатонина соответствует, в большей или меньшей степени, верхней границе соответствующего физиологического коридора. При этом содержание серотонина превосходит содержание мелатонина не более чем в 5 раз. Можно полагать, что большая часть серотонина уходит на синтез мелатонина, а значит функции, регулируемые серотонином, должны существенно страдать. При этом в разных возрастных группах выраженность изменений неодинакова. Как следует из данных таблицы 1, среди лиц, перенесших ЗЧМТ, находящихся в возрасте до 30 лет, содержание мелатонина близко к верхней границе физиологического коридора

независимо от пола пациента. В то же время содержание серотонина у мужчин в пределах физиологического коридора, а у женщин ниже его нижней границы. При этом соотношение количеств этих гормонов колеблется от 3,5 до 6,0, т. е. меньше, чем в норме. В следующей возрастной группе (31 — 40 лет) сниженное содержание серотонина и близкое к контролю мелатонина сохраняются, при этом соотношение серотонина/мелатонина сохраняется близким к данным предыдущей группы. Аналогичные по характеру изменения в содержании и соотношении гормонов серотонин-мелатониновой последовательности у лиц > 40 лет перенесших ЗЧМТ.

Таким образом, результаты наших исследований показали, что у больных синдромом вегетативной дисфункции после ЗЧМТ имеет место нарушение нейросекреторной функции структурных образований, относящихся к надсегментарным отделам вегетативной нервной системы. Эти нарушения проявляются изменениями деятельности дофамин — норадреналин-адреналиновой и серотонин — мелатониновой метаболических осей. Сущность изменений в дофамин-норадреналин-адреналиновой оси состоит не только в изменении содержания оцениваемых гормонов, но и в изменении соотношений их количеств. У здоровых людей содержание дофамина превышает содержание адреналина почти вдвое, биологический смысл такого соотношения в том, что дофамин не только предшественник адреналина, но и самостоятельно действующий регуляторный агент, при указанном соотношении выполнение обеих функций дофамином возможно. При вегетативной дисфункции травматического генеза количество и соотношение этих веществ нарушается. Особенности отклонений связаны с возрастом и полом больных. Суть этого нарушения в смещении соотноше-

ния в сторону адреналина у женщин до 41 года и у мужчин до 31 года. Что касается содержания норадреналина и его соотношения с адреналином, то здесь следует учитывать, что норадреналин поступает в кровь не только за счет образования его в гипоталамусе, но и в мозговом веществе надпочечников. Поэтому в норме содержание норадреналина в пять раз превышает содержание адреналина. По результатам наших исследований можно говорить об изменении соотношения адреналин/норадреналин, при этом больше это нарушение проявляется у мужчин (среди мужчин старше 41 года отношение содержания адреналина к норадреналину составляет 1 : 36,75), а также у лиц молодого возраста (среди лиц моложе 30 лет содержание норадреналина превышает содержание адреналина в 1,8 — 2,5 раза). Выявленные нами изменения в дофамин-норадреналин-адреналиновой метаболической оси позволяют полагать, что синдром вегетативной дисфункции посттравматического генеза связан патогенетически с нарушением биосинтетической и секреторной функций Substantia nigra, скорлупы, бледного шара полосатого тела и гипоталамуса, и что самое важное — сбалансированности деятельности этих структур.

Нами также выявлены нарушения в деятельности метаболической оси серотонин — мелатонин. Если в норме содержание серотонина (метаболического предшественника мелатонина) приблизительно в 20 раз превышает уровень последнего, то в условиях посттравматического синдрома вегетативной дисфункции это соотношение снижается до пятикратного, за счет повышенного содержания мелатонина. Наблюдаемые изменения могут быть связаны с увеличением доли серотонина, трансформирующегося в мелатонин (Уайт, 1984). Кроме того, усиление торможения гипоталамичес-

кой активности усугубляет дисбаланс в деятельности надсегментарных структур ВНС и усиливает патогенетически значимые для СВД дизрегуляторные процессы в надсегментарных структурах. Причиной снижения уровня серотонина может быть изменение уровня адреналина у обследованных больных, т.к. последний регулирует интенсивность перехода триптофана в серотонин.

### Заключение

В целом, можно утверждать, что изменения, наблюдаемые в дофамин — норадреналин — адреналин и серотонин — мелатонин метаболических осях являются взаимосвязанными, направленными на сохранение циркадной ритмичности процессов жизнедеятельности у больных с посттравматическим СВД. Однако в силу особенностей метаболических взаимосвязей они приобретают роль вторичных патогенетических механизмов развития самого СВД, обуславливая особенности клинической картины этих больных.

### Литература

1. Анисимов В. Н. Мелатонин: роль в организме. — СПб: Система. — 2007. — 39с.
2. Арушанян Э. Б. Терапевтические возможности эпифизарного гормона мелатонина при черепно-мозговой травме // Журнал неврологии и психиатрии. — 2012. — Т.11. — С. 73 — 77.
3. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение (под. ред. А. М. Вейна). — М., МИА. — 2000. — 752 с.
4. Григорова І. А., Куфтеріна А. С. Динаміка когнітивних змін у хворих із наслідками закритої черепно-мозкової травми // Міжнародний неврологічний журнал. — 2011. — № 2. — С. 88 — 92.
5. Коршняк В. О., Попова Л. Г., Насібуллін Б. А. Кореляти змін структури сну та обміну катехоламінів у хворих з синдромом вегетативної дистонії внаслідок ЧМТ // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. — 2013. — № 3. — с. 10 — 14.

6. Лихтерман Л. Б. Черепно-мозговая травма. — М., 2003. — 365 с.
7. Насібуллін Б. А., Коршняк В. О. Мелатонін і вегетативна регуляція процесів життєдіяльності людини в нормі і при деяких патологічних процесах // Загальна патологія та патологічна фізіологія. — 2012. — Т.7. — №4 (додаток А). — С.17 — 23.
8. Полторацкий В. Г. Структура сочетанной черепно-мозговой травмы в зависимости от ее причины // Международный медицинский журнал. — 2003. — № 3. — С. 107 — 110.
9. Пономаренко Е. Н. Вегетативные расстройства, пути их коррекции у лиц с ранней цереброваскулярной патологией, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения // Укр. Вісник психоневрології. — 2002. — вып. 1. С. 75 — 77.
10. Тайцлин В. И., Коршняк В. А., Пороскун А. А. и др. Клинико-патогенетические особенности и лечение вегетативных дисфункций в отдаленный период черепно-мозговых травм (ЧМТ) // Экспериментальная и клиническая медицина. — 2002. — №1. — С. 161 — 163.
11. Esposito E., Cuzzocrea S. Anti-inflammatory activity of melatonin in central nervous system. *Curr Neuropharmacol* 2010; 8: 228 – 242.
12. Kesementi C. C., Necmioglu S. The role of melatonin as a link between head injury and enhanced osteogenesis. *Med Hypotheses* 2005; 65: 605 – 606.
13. Larson E. B., Zollman F. S. The effect of sleep medications on cognitive recovery from traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 2010; 25: 61 – 67.
4. Grygorova I.A., Kufferina A. S. Dynamics of cognitive change in patients with consequences of closed head injury // *International Neurology journal*. — 2011. — № 2. — P. 88 — 92 (in Ukrainian).
5. Korshnyak V.O., Popova L.G., Nasibullin B.A. Correlate changes in sleep structure and metabolism of catecholamines in patients with the syndrome of vegetative dystonia due to TBI // *Medical rehabilitation, balneology, physiotherapy*. — 2013. — № 3. — p. 10 — 14 (in Ukrainian).
6. Lyhterman L.B. Traumatic brain injury. — М., 2003 — 365 p. (in Russian).
7. Nasibullin B.A., Korshnyak V.O. Melatonin and autonomic regulation of human activity in normal and some pathological processes // *General pathology and pathological physiology*. — 2012 — Vol.7. — №4 (Appendix A). — P.17 — 23. (in Ukrainian).
8. V.G. Poltoratsky The structure of combined brain injury depending on its cause // *International Medical Journal*. — 2003. — № 3. — P. 107 — 110. (in Russian).
9. Ponomarenko E.N. Autonomic dysfunction and ways of their correction in patients with early cerebrovascular disease exposed to ionizing radiation / / *Ukr. Journal of neuropsychiatrist*. — 2002 — Vol. 1, p. 75 — 77. (in Russian).
10. Taitclin V.I., Korshnyak V.A., Poroskun A.A. et al. Clinical-pathogenetic features and treatment of autonomic dysfunction in the remote period of traumatic brain injury (TBI) // *Experimental and Clinical Medicine*. — 2002. — №1. — P. 161 — 163. (in Russian).
11. Esposito E., Cuzzocrea S. Anti-inflammatory activity of melatonin in central nervous system. *Curr Neuropharmacol* 2010; 8: 228 – 242.
12. Kesementi C. C., Necmioglu S. The role of melatonin as a link between head injury and enhanced osteogenesis. *Med Hypotheses* 2005; 65: 605 – 606.
13. Larson E. B., Zollman F. S. The effect of sleep medications on cognitive recovery from traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 2010; 25: 61 – 67.

### References

1. Anisimov V.N. Melatonin: role in the body. — St. Petersburg: System. — 2007 — 39 p. (in Russian).
2. Arushanyan E.B. Therapeutic possibilities of a pineal hormone melatonin in the cranial-brain injury // *Journal of Neurology and Psychiatry*. — 2012 — Т.11. — P. 73 — 77 (in Russian).
3. Autonomic dysfunction. Clinical features, diagnosis, treatment (under. eds. A. M. Vein). — М., MIA. — 2000 — 752 p. (in Russian).

**Резюме**

**РОЛЬ НЕЙРОГОРМОНІВ В  
ПАТОГЕНЕЗІ СИНДРОМУ  
ВЕГЕТАТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У  
ХВОРИХ З ВІДДАЛЕНИМИ  
НАСЛІДКАМИ ЗАКРИТОЇ ЧЕРЕПНО-  
МОЗКОВОЇ ТРАВМИ**

*Коршняк О.В., Насібуллін Б.А.,  
Гоженко О.А., Коршняк В.О.*

За результатами дослідження 25 хворих з синдромом вегетативної дисфункції посттравматичного ґенезу авторами встановлені зміни в дофамін-норадреналін-адреналінової і серотонін-мелатонінової метаболічних вісях. Зміни в першій вісі проявлялися дисбаланом співвідношення дофамін-адреналін, залежних від віку та статі хворих. Має місце зниження рівня дофаміну, яке автори пов'язують з пошкодженням нейросекреторної функції таламуса. У вісі серотонін-мелатонін автори виявили збереження рівня мелатоніну близьке до контролю і незалежне від статі і віку хворого при одночасному зниженні рівня серотоніну. Автори вважають, що підтримка рівня мелатоніну у хворих СВД посттравматичного ґенезу є компенсаторна реакція, спрямована на підтримку ритмічності процесів життєдіяльності при різних патологічних станах.

**Ключові слова:** *адреналін, норадреналін, дофамін, серотонін, мелатонін, синдром вегетативної дисфункції.*

**Summary**

**NEUROHORMONES ROLE IN  
PATHOGENESIS VEGETATIVE  
DYSFUNCTION SYNDROME OF  
PATIENTS IN REMOTE CONSEQUENCES  
OF CLOSED CRANIOCEREBRAL INJURY**

*Korshnyak O.V., Nasibullin B.A.,  
Gozenko E.A., Korshnyak V.A.*

According to a study of 25 patients with post-traumatic syndrome of vegetative dysfunction authors established changes in dopamine-noradrenalin -adrenaline and serotonin-melatonin metabolic axes. Changes in the first axis manifest imbalance ratio dopamine adrenaline, depending on the age and sex of patients. Is a reduction in the level of dopamine, which the authors attributed to damage the neurosecretory function of the thalamus. In the axis of serotonin, melatonin authors identified conservation melatonin levels close to control and independent of sex and age of the patient while reducing the level of serotonin. The authors suggest that maintaining the level of melatonin in patients with post-traumatic genesis SVD have a compensatory response aimed at maintaining the rhythm of the vital processes in various pathological conditions.

**Keywords:** *adrenaline, noradrenaline, dopamine, serotonin, melatonin, syndrome of vegetative dysfunction.*

*Впервые поступила в редакцию 18.08.2014 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*