СЕКРЕЦИЯ МЕЛАТОНИНА И ХОЛИНЭСТЕРАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

А.А. Кулеш*, В.В. Шестаков

Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера г. Пермь, Россия

У 25 мужчин в остром периоде инсульта оценивалось содержание в суточной моче 6-сульфатоксимелатонина и у 40 пациентов - бутирилхолинэстеразы в сыворотке крови. Проанализирована взаимосвязь данных показателей и состояния когнитивной сферы пациентов. Выявлено, что в остром периоде инсульта имеет место снижение экскреции 6-сульфатоксимелатонина и активности бутирилхолинэстеразы сыворотки крови. Уровень 6-сульфатоксимелатонина в суточной моче у данной категории пациентов менее 4,0 нг/мл можно расценивать как потенциальный биологический маркер дисмнестических когнитивных нарушений. Уровень бутирилхолинэстеразы сыворотки крови менее 7,0 нмоль/с-л может рассматриваться в качестве возможного биохимического маркера мультифункционального когнитивного снижения.

Ключевые слова: инсульт, когнитивные нарушения, мелатонин, бутирилхолинэстераза.

Введение. Поиск доступных неинвазивных методик объективизации диагностики когнитивных нарушений (КН) является актуальной проблемой современной неврологии. В рамках хронобиологического подхода активно изучается роль мелатонина в развитии инсульта и деменции [1,2,4,9]. Исследуется содержание нейромедиаторов, определяющих функционирование познавательных процессов, в частности, бутирилхолинэстеразы (БХЭ), уровень которой в сыворотке помимо прочего отражает ее холинэстеразную активность, при инсульте и дисциркуляторной энцефалопатии [3,6]

Цель исследования: изучить взаимосвязь секреции мелатонина и холинэстеразной активности сыворотки крови с когнитивным статусом пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Материалы и методы. Обследованы 116 пациентов (77 мужчин и 39 женщин) в остром периоде первого ишемического полушарного инсульта в возрасте от 30 до 84 лет. Средний возраст составил $58,20 \pm 10,45$ лет. Стандартизация оценки неврологического статуса выполнялась с помощью шкалы инсульта на-

ционального института здоровья (NIHSS) на 4-7-й день инсульта. По результатам данной шкалы легкому инсульту соответствовала оценка от 1 до 7 баллов, инсульту средней тяжести - от 8 до 16 баллов включительно, и тяжелому инсульту - свыше 16 баллов [5].

Всем пациентам проводилось нейропсихологическое обследование на 3-4-й неделях инсульта с применением следующих тестов: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), батарея лобных тестов (FAB), монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), тест рисования часов (TRЧ), тест «5 слов» (ТПС), таблицы Шульте (ТШ), тест на категориальную вербальную беглость (ВБ), тест «символы и цифры», гериатрическая шкала депрессии из 15 вопросов (ГШД). Для характеристики когнитивных доменов были разработаны пять интегральных показателей: «внимание» (средний результат ТШ), «регуляторные функции» (РФ) (FAB), «память» (субтест MMSE «воспроизведение» + отсроченное воспроизведение ТПС), «речь» (тест на речевую активность + субтест MMSE «речь»), «зрительно-пространственные функции» (ЗПФ) (TRЧ + суб-

*email: aleksey.kulesh@gmail.com

тест MMSE «конструктивный праксис»).

У 25 мужчин выполнено определение суточной секреции мелатонина на 2-4-й неделях инсульта. Оценивалось содержание в суточной моче его основного метаболита, 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT), методом ИФА. Имеет место прямая корреляционная зависимость между экскрецией 6-COMT почками и секрецией мелатонина эпифизом [8]. Исследование уровня 6-COMT проводилось только у мужчин исходя из полученных ранее данных об отсутствии изменения содержания данного метаболита при ишемическом инсульте у женщин [9]. В качестве контрольных значений использовались нормативные данные по содержанию 6-COMT в суточной моче у 49 сопоставимых по возрасту добровольцев [10]. У 40 пациентов изучено содержание БХЭ в сыворотке крови на 4-7-й день после инсульта при помощи кинетического фотометрического теста. В группу контроля вошли 15 пациентов без установленных цереброваскулярных заболеваний.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 7.0. Сравнительный анализ двух независимых групп по количе-

ственному признаку выполнялся с помощью U-критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ изученных показателей проводился с использованием непараметрического метода Спирмана.

Результаты и их обсуждение. 44 пациента (37,9%) имели среднее специальное, 29 (25,0%) - полное среднее, 25 (21,6%) - высшее, и 18 (15,5%) - неполное среднее образование. В целом по группе степень неврологического дефицита варьировала от 0 до 17 баллов и в среднем составила $Me(25\%;75\%) = 3(2;5)$ балла. 57 обследуемых (49%) имели правостороннюю локализацию очага ишемии, 59 - левостороннюю (51%). Пациенты, перенесшие инсульт, имели более низкие результаты выполнения всех нейропсихологических тестов по сравнению с контролем ($p < 0,002$).

Состояние секреции мелатонина. Уровень 6-COMT определялся в суточной моче у 25 мужчин в возрасте от 39 до 73 лет (средний возраст $56,96 \pm 9,03$ лет). Было выявлено, что как в целом в обследуемой группе, так и в каждой из возрастных подгрупп, пациенты, перенесшие инсульт, имели более низкий уровень 6-COMT в моче по сравнению с контролем (табл.1).

Таблица 1. Содержание 6-COMT в суточной моче в обследуемой группе и группе контроля (нг/мл).

Возраст	Группа инсульта			Здоровые добровольцы			p
	n	M $\pm$ SD	размах	n	M $\pm$ SD	размах	
36-50	6	9,86 $\pm$ 10,3	1,04-29,8	17	29,6 $\pm$ 13,2	9,9-52,9	0,0034
51-65	15	9,69 $\pm$ 8,28	0,60-32,00	16	20,4 $\pm$ 5,5	12,3-32,8	0,0002
>65	4	4,18 $\pm$ 4,10	0,54-9,9	16	15,8 $\pm$ 6,8	7,5-32,7	0,0046
все	25	8,85 $\pm$ 8,28	0,54-32,00	49	27,2 $\pm$ 13,3	7,5-58,1	0,0000

В целом в группе, а также в подгруппе пациентов от 36 до 50 лет отмечено снижение содержания 6-COMT в моче по сравнению с нормативными показателями примерно в 3 раза. В возрастной группе от 51 до 65 лет отмечено 2-х кратное, а у пациентов старше 65 лет - почти 4-х кратное снижение экскреции 6-COMT. Выявлена взаимосвязь между уровнем 6-COMT и возрастом пациентов ($r = -0,41$; $p = 0,042$), результа-

тами тестов MMSE ($p = 0,41$; $p = 0,041$), ФАБ ($p = 0,48$; $p = 0,016$), субтестом «называние» МоЪА ($p = 0,43$; $p = 0,049$), второй ТШ ($p = -0,43$; $p = 0,04$), а также интегральным показателем «память» ($p = 0,60$; $p = 0,002$). При снижении содержания 6-COMT в суточной моче менее 4,0 нг/мл отмечался более низкий результат интегрального показателя «память» ($p = 0,005$) при отсутствии изменения других интегральных величин (рис. 1).

Таким образом, в обследуемой группе сохранена общая закономерность редукции секреции мелатонина с возрастом, хотя динамика снижения по возрастным группам отличается от таковой у здоровых лиц. Состояние экскреции 6-COMT связано с глобальным когнитивным статусом, а также с регуляторно-динамическими процессами и речью. Низкая экскреция 6-COMT ассоциирована с дисмнестическим нейропсихологическим профилем КН. Полученные в настоящем исследовании результаты согласуются с данными Т.В. Кветной (2003) [4] о высокой ценности мелатонина как биологического маркера нейродегенеративных заболеваний. Указанные феномены возможно объяснить в рамках нескольких гипотез. Во-первых, предшествующее инсульту нарушение циркадной ритмики могло внести вклад в развитие самого инсульта и, следовательно, регуляторно-динамических КН, а также привести к дефициту нейропротективного действия мелатонина при инсульте, что сопровождалось усугублением КН. Данная гипотеза согласуется с точкой зрения Э.Б. Арушаняна и С.С. Наумова (2009) [2] о хронобиологическом генезе инсульта. Во-вторых, у части пациентов предшествующее инсульту нарушение циркадной ритмики могло способствовать развитию нейродегенеративного процесса с нарушением мнемоторной и хронотропной функций гиппокампа, протекавшего субклинически и манифестировавшего в виде «атипичных» КН после инсульта. Гипотеза согласуется с дан-

ными Э.Б. Арушаняна (2010) [1] о вызванной ограничением эпифизарного контроля дисфункции гиппокампа как одной из причин развития болезни Альцгеймера. В-третьих, в процессе инсульта могло произойти повреждение центрального аппарата управления ритмикой, супрахиазмального ядра гипоталамуса или его связей с эпифизом, как на структурном, так и на нейрохимическом уровне, что согласуется с данными Т. Ризентшалер ет ал. (2009) [9] и Р. Машдлер ет ал. (2006) [10]. В-четвертых, повышения утилизации мелатонина в процессе свободно-радикального окисления в зоне ишемии могла способствовать снижению уровня 6-COMT в моче, что согласуется с выводами Т. Ризентшалер ет ал. (2009) [9].

Активность БХЭ сыворотки. Уровень БХЭ в сыворотке крови изучен у 40 пациентов в возрасте от 30 до 73 лет (средний возраст $58,20 \pm 9,72$ лет). Средний уровень БХЭ сыворотки крови в обследуемой группе составил $Me (25\%; 75\%) = 7432 (5514; 8538)$ нмоль/с-л, в группе контроля - $7329 (5651; 8049)$ нмоль/с-л ($p=0,71$). Отсутствие различий в уровне БХЭ между группами инсульта и контроля может быть объяснено тем, что пациенты указанных групп не имели установленных заболеваний печени, которые могли бы вызвать значительное изменение уровня БХЭ. Однако в рамках нормальных значений БХЭ в группе инсульта выявлена взаимосвязь между уровнем фермента и результатами тестов MMSE ($r=0,51; p=0,0007$), FAB ($r=0,35; p=0,008$), MoCA ($r=0,45; p=0,004$) и

ТРЧ ($r=0,37; p=0,017$). Более низкий уровень БХЭ сыворотки определялся уже при значении ММСЕ менее 28 баллов ($p=0,002$). Уровень БХЭ сыворотки менее 7,0 нмоль/с-л был сопряжен с более низкими результатами тестов ММСЕ ($p=0,002$), МоСА ($p=0,013$), FAB ($p=0,031$), ТРЧ ($p=0,011$), ТШ ($p=0,02$), а также интегральных показателей «РФ» ($p=0,031$), «ЗПФ» ($p=0,007$), «речь» ($p=0,04$) и «внимание» ($p=0,02$), кроме показателя «память» ($p=0,33$).

Таким образом, снижение содержания БХЭ ниже указанного значения ассоциировано с мультифункциональным когнитивным дефицитом, затрагивающим все познавательные сферы, кроме памяти. В данном аспекте актуально рассмотрение предложенной Еинор Бен Ассайаэ *et al.* (2010) [6] гипотезы о роли холинэстеразной активности сыворотки в поддержании равновесия между воспалительным и противовоспалительным ответом на инсульт. Повышение уровня БХЭ крови в острейшем периоде инсульта рассматривается авторами как биологический маркер инсульта. Изменение взаимоотношений между сывороточной активностью ацетилхолинэстеразы и БХЭ может быть ассоциировано с большим ишемическим поражением головного мозга в процессе инсульта и недостаточными репарационными механизмами. Это, с одной стороны, приводит к низкой выживаемости в течение первого года после инсульта по данным Еинор Бен Ассайаэ (2010) [6], а также сопровождается худшим состоянием когнитивной сферы, что было установлено в нашем исследовании. Подтверждением данной гипотезы служит выявленная в недавнем исследовании взаимосвязь между показателями воспаления и

когнитивным статусом при инсульте [11].

Альтернативной гипотезой, объясняющей взаимосвязь уровня БХЭ в сыворотке крови и когнитивного статуса при инсульте, является предположение о том, что снижение уровня БХЭ сыворотки крови может отражать центральную холинэргическую дисфункцию, возникшую вследствие инсульта. Эта гипотеза подтверждается данными о наличии прямой взаимосвязи уровней БХЭ в крови и головном мозге (Эуилщермино Л., 1998) [7], а также сведениями С.Г. Бугровой и А.Е. Новикова (2007) [2] о снижении активности фермента в крови при нарастании КН у больных дисциркуляторной энцефалопатией. Таким образом, возможно, КН в остром периоде ишемического инсульта отчасти обусловлены дисфункцией центральной холинэргической системы, что подтверждается наличием у большинства обследуемых регуляторно-динамических расстройств.

Выводы. В остром периоде первого ишемического полушарного инсульта имеет место снижение экскреции 6-СОМТ, выраженность которого связана с когнитивным статусом больных. Уровень 6-СОМТ в суточной моче менее 4,0 нг/мл ассоциирован с дисмнестическим вариантом КН. Отмечается связь между холинэстеразной активностью сыворотки крови и состоянием познавательной сферы пациентов. Уровень БХЭ сыворотки крови менее 7,0 нмоль/с-л ассоциирован с мультифункциональными КН. Изученные лабораторные показатели можно рассматривать в качестве потенциальных биологических маркеров соответствующих видов КН. Для подтверждения данного предположения требуется проведение дальнейших исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арушанян Э.Б. Мелатонин и болезнь Альцгеймера // Журн. неврол. и психиат.-2010.-Т.110.-№1.-С.100-106.
2. Арушанян Э.Б., Наумов С.С. Хронобиологические особенности инсульта и защитная роль эпифизарного мелатонина // Буковинский медицинский вісник.-2009.- Т.13.- №4.-С10-16.
3. Бугрова С.Г., Новиков А.Е. Когнитивные нарушения и функция нейромедиаторных систем при дисциркуляторной энцефалопатии с учетом результатов лечения пронораном // Журн. неврол. и психиат.- 2007.-№8.-С.63-65.
4. Кветная Т.В. Мелатонин как биологический мар-

кер опухолевых и нейродегенеративных заболеваний в пожилом и старческом возрасте: автореф. дис. ... док. биол. наук.-С.-Петербург, 2003.-201с.

5. Сергеев Д.В. Острый ишемический инсульт: клинико-КТ-перфузионное исследование: автореф. дис. ... канд.мед.наук.-Москва, 2010.-25 с.
6. Ben Assayag E., Shenhar-Tsarfaty S., Ofek K. Serum Cholinesterase Activities Distinguish between Stroke Patients and Controls and Predict 12-Month Mortality // Mol Med.2010.-Vol.16.-P.278-286.
7. Guilhermino Lucia. Correlation between whole blood cholinesterase activity and cerebral cortex cholinesterase activity in rats treated with parathion // Che-

mosphere.-1998.- P.1385-1393.

8. Immunoassay of 6-hydroxymelatonin sulfate in human plasma and urine: abolition of the urinary 24-h rhythm with Atenolol / Arendt J., Bojkowski C., Franey C., et al. // J Clin Endocrinol Metab.-1985.-Vol.60.-P.1166-73.

9. Nocturnal urine melatonin and 6-sulphatoxymelatonin excretion at the acute stage of ischaemic stroke / Ritzenthaler T., Nighoghossian N., Berthiller J et al. // J. Pineal Res.-2009.-Vol.46.-P.349-352.

10. Normative data on the daily profile of urinary 6-sulphatoxymelatonin in healthy subjects between the ages of 20 and 84/ Mahlberg R., Tilmann A., Salewski L. et al. // Psychoheuroendocrinology.-2006.-Vol.31.-P.634-641.

11. The relationship between inflammatory markers and post stroke cognitive impairment / Rothenburg L.S., Herrmann N., Swardfager W. et al. // J Geriatr Psychiatry Neurol. -2010.-Vol 23(3).-P.199-205.

XÜLASƏ

MELATONİN SEKRESİYASI VƏ QAN ZƏRDABININ XOLİNESTERAZ AKTİVLİYİ İŞEMİK İNSULTUN KƏSKİN DÖVRÜNDƏ KOQNİTİV POZULMALARIN POTENSİAL BİOMARKERLƏRİ KİMİ

A.A.Kuleş, V.V. Şestakov

E.A. Vagner ad. Perm Dövlət Tibb Akademiyası, Perm, RF

25 kişidə insultun kəskin dövründə sutkalıq sidikdə 6-sulfatoksimelatoninin və 40 xəstədə qan zərdabında butirilxolinesterazanın səviyyəsi qiymətləndirilmişdir. Bu göstərijilər və xəstələrin koqnitiv sferası arasında qarşılıqlı əlaqə tədqiq edilmişdir. İnsultun kəskin dövründə 6-sulfatoksimelatoninin ekskresiyasının və qan zərdabında butirilxolinesterazanın aktivliyinin azalması əhəmiyyət kəsb edir. 6-sulfatoksimelatoninin sutkalıq sidikdə səviyyəsinin bu kateqoriyadan olan xəstələrdə 4,0 nq/ml-dən aşağı olmasını dismnestik koqnitiv pozulmaların potensial bioloci markeri kimi qiymətləndirmək olar. Butirilxolinesterazanın qan zərdabında səviyyəsinin 7,0 nmol/s-l-dən az olmasına multifunksional koqnitiv pozulmanın mümkün biokimyəvi markeri kimi baxıla bilər.

Açar sözlər: insult, koqnitiv pozulmalar, melatonin, butirilxolinesteraza.

SUMMARY

MELATONİN SECRETİON AND SERUM BUTYRYLCHOLİNESTERASE ACTİVİTY AS A POTENTIAL BİOMARKERS OF COGNİTİVE İMPAİRMENİ IN ACUTE İSCHEMİC STROKE

A.A. Kulesh, V.V. Schestakov

Perm State Medical Academy named after E.A.Vagner, Perm, RF

The assessment of melatonin secretion in 25 men and serum butyrylcholinesterase level in 40 patients was performed in acute period of stroke. The interaction between these parameters and cognitive state was analyzed. The low levels of 6-sulfatoxymelatonin in daily urine and butyrylcholinesterase in blood were revealed. The 6-sulfatoxymelatonin level in daily urine < 4,0 ng/ml can be regarded as a potential biological marker of poststroke memory dysfunction. The serum butyrylcholinesterase level < 7,0 nmol/sec-l can be regarded as a potential biochemical marker of the multifunctional type of poststroke cognitive impairment.

Key words: stroke, cognitive impairment, melatonin, butyrylcholinesterase.

Redaksiyaya daxil olub: 10.09.2012

Çapa tövsiyə olunub: 28.09.2012

Rəyçi: X.İ.Həsənov, t.ü.f.d.