

## ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА ПСИХИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Казаков В.Е., Лысенко Е.А.

ГЗ «Луганский государственный медицинский университет»

В последние десятилетия в клинической медицине, в т.ч. и психиатрии проявился интерес к мелатонину. Согласно литературным данным, данный гормон эпифиза улучшает когнитивные функции головного мозга, способствует нормализации настроения, нивелированию депрессии и тревоги и даже контролирует поведение [1,2]. Широко известна роль мелатонина в коррекции сна [3,5]. Мелатонин (МТ) принимает активное участие в системе нейрогуморальной регуляции человека [4,6]. Однако большинство зарубежных и отечественных работ, посвящены роли мелатонина в генезе депрессий, преимущественно сезонных. Они не касаются роли мелатонина в возникновении психических расстройств, обусловленных ЧМТ.

**Цель исследования** – изучить влияние мелатонина на возникновение психических расстройств в отдаленном периоде ЧМТ.

В связи с вышеизложенным, нами была предпринята попытка уточнить значение мелатонина в возникновении психических расстройств отдаленного периода ЧМТ.

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находились 97 стационарных пациентов, перенесших легкую закрытую ЧМТ. Диагноз выставлялся соответственно критериям МКБ-10. В группу наблюдения больные вошли спустя 6-12 мес. после перенесенной ЧМТ. На момент обследования у всех пациентов отмечалась церебрастеническая симптоматика.

Больные исследовались клинически. Проводили психодиагностическое (MADRS, HAM-A, BPRS, тесты CogState), инструментальное и лабораторное, в том числе определение уровня МТ в плазме, обследования.

Для определения уровня мелатонина исследовали венозную кровь в количестве 5 мл, взятую из локтевой вены с помощью вакутейнера. Кровь центрифугировали в течение 10 минут при 1500 об/мин. Полученную плазму хранили в морозильной камере при температуре не выше -20°С не более 1 мес. Повторное размораживание образцов плазмы не допускалось. Анализ содержания мелатонина в образцах плазмы был выполнен в лаборатории «Системы лабораторной диагностики», г. Луганск (Свидетельство об аттестации № Рб 150/2013). Количественное определение мелатонина осуществлялось иммуноферментным методом. Для определения уровня мелатонина в плазме использовался стандартный набор реактивов (мелатонин ELISA), производитель – IBL (Germany) по изложенной в приложении к набору методике. Забор крови прово-

дился в одни и те же часы, т.к. синтез мелатонина находится в четкой зависимости от времени суток. Как известно, уровень мелатонина начинает возрастать с наступлением темноты (в основном около 20 часов), достигает пика к 2-3 часам ночи, затем постепенно снижается и с 7 до 20 часов остается очень низким. [5] По некоторым данным пик концентрации МТ приходится на 2 часа ночи [3]. По этому ночной забор крови осуществлялся в 2 часа ночи. В литературе имеется указание на опережение и запаздывание пика секреции, для уточнения этого момента производился дополнительный забор крови в 24 часа и 5 часов утра. Ночной забор крови проводился в условиях слабого освещения с помощью красного фонаря. Дневной забор крови осуществлялся в 14 часов.

Согласно инструкции фирмы-производителя, норма содержания мелатонина в плазме в дневное время достигала минимума – 4,6 пг/мл, максимума в ночное время – 77,5 пг/мл.

Четыре раза в сутки (в 10.00, 17.00, 22:00 и 5:00) в течение 7 суток подряд у пациентов электротермометром измеряли оральную температуру и вычисляли амплитуду ее суточного ритма. Согласно литературным данным, ритм колебаний температуры тела также зависит от функционального состояния эпифиза [13]. Недостаточность функции железы выявлялся с помощью непрямого метода, а именно обращалось внимание на диапазон между максимальной (дневной) и минимальной (ночной) температурой. Колебание менее 0,5° свидетельствует о гипофункции эпифиза. В период исследования исключали прием в-блокаторов, антидепрессантов, анксиолитиков, которые влияют на уровень мелатонина в плазме.

**Результаты и их обсуждение.** У всех пациентов отмечались жалобы на метеозависимость, головные боли, нарушения сна, раздражительность.

Как указывалось, на протяжении первого года после перенесенной травмы проводилось исследование МТ у всех наблюдаемых 97 больных. У 52 чел. (группа 1.1) уровень мелатонина был в пределах нормы (14 ч. - 4,6±0,3 пг/мл; 24ч. - 41,7±0,8 пг/мл; 2ч - 77,5±3,1 пг/мл; 5ч. - 50,1±2,4 пг/мл). У 3-х человек (группа 1.2) уровень мелатонина был несколько выше нормы (14 ч. - 5,1±0,1 пг/мл; 24ч. - 43,6±0,4 пг/мл; 2ч - 89,3±1,2 пг/мл; 5ч. - 62,1±1,3 пг/мл). У 4-х человек (группа 1.3) уровень мелатонина был значительно выше нормы (14 ч. - 10,1±0,9 пг/мл; 24ч. - 89,3±3,4 пг/мл; 2ч - 149,9±5,3 пг/мл; 5ч. - 90,4±4,1 пг/мл). В группе 1.4 (31 человек) уро-

вень мелатонина был несколько ниже нормы (14 ч. -  $3,1 \pm 0,6$  пг/мл; 24ч. -  $33,3 \pm 1,1$  пг/мл; 2ч -  $63,7 \pm 2,5$  пг/мл; 5ч. -  $47,1 \pm 2,1$  пг/мл). В группе 1.5 (7 человек) уровень мелатонина был значительно ниже нормы (14 ч. -  $1,8 \pm 0,5$  пг/мл; 24ч. -  $18,9 \pm 0,7$  пг/мл; 2ч -  $36,3 \pm 1,1$  пг/мл; 5ч. -  $21,5 \pm 0,9$  пг/мл).

Исследование суточного ритма температуры тела показало, что у 47 человек амплитуда суточного ритма была ниже  $0,5^\circ\text{C}$ .

Дальнейшие исследования проводились каждые 6 мес. на протяжении 3-х лет, однако 35 человек, ссылаясь на отсутствие жалоб со стороны здоровья, отказались от продолжения обследования. Исследование психического и неврологического статуса отклонения от нормы у них не выявило. Именно у этих больных уже первое исследование концентрации мелатонина выявило, что она находилась в пределах нормы или с незначительными отклонениями, ритм секреции также был в пределах нормы. 17 человек, несмотря на психическое и неврологическое здоровье, согласились продолжать обследование. Эти лица вошли в группу сравнения.

У 45 человек (основная группа) появились расстройства астенического круга: поверхностный сон с частыми пробуждениями, затруднение засыпания, раннее пробуждение, ночные кошмары, ночные страхи. У этих же больных наблюдались головные боли, истощаемость вниманием, нарушение запоминания, метеозависимость, раздражительность, обидчивость, вспыльчивость, утрированная борьба за социальную справедливость, вегетативные расстройства в виде нарушения частоты пульса, лабильности АД. С течением времени (через 1.5-2 года после травмы) указанные нарушения нарастали. Клинические наблюдения показали, что у пациентов в течение указанного времени особенно нарастала астения. У данных пациентов из-за выраженной истощаемости психических процессов работоспособность стала носить непродолжительный характер. Пациенты с трудом преодолевали препятствия, теряли гибкость мышления, застревали на несправедливостях, гиперболизировали социальные нарушения. Из-за тяжелой астении и эмоциональной лабильности для них представляла затруднение даже возможность получения положенных им льгот.

Регулярное, каждые 6 мес., исследование уровня МТ демонстрировало нарушение его синтеза.

У 7 человек (группа 2.1) уровень мелатонина был в пределах нормы (14 ч. -  $4,6 \pm 0,3$  пг/мл; 24ч. -  $41,7 \pm 0,8$  пг/мл; 2ч -  $77,5 \pm 3,1$  пг/мл; 5ч. -  $50,1 \pm 2,4$  пг/мл). У 2-х человек (группа 2.2) уровень мелатонина был несколько выше нормы (14 ч. -  $5,1 \pm 0,1$  пг/мл; 24ч. -  $42,7 \pm 2,3$  пг/мл; 2ч -  $84,3 \pm 3,9$  пг/мл; 5ч. -  $60,5 \pm 2,1$  пг/мл). У 3-х человек (группа 2.3) уровень мелатонина был значительно выше нормы (14 ч. -  $12,1 \pm 0,9$  пг/мл; 24ч. -  $92,3 \pm 2,3$  пг/мл; 2ч -  $154,1 \pm 4,5$  пг/мл; 5ч. -

$94,2 \pm 4,1$  пг/мл). У 4-х человек (группа 2.4) уровень мелатонина был несколько ниже нормы (14 ч. -  $3,1 \pm 0,7$  пг/мл; 24ч. -  $33,3 \pm 0,6$  пг/мл; 2ч -  $65,7 \pm 1,9$  пг/мл; 5ч. -  $47,1 \pm 1,1$  пг/мл). У 29 человек (группа 2.5) уровень мелатонина был значительно ниже нормы (14 ч. -  $1,6 \pm 0,5$  пг/мл; 24ч. -  $13,8 \pm 1,8$  пг/мл; 2ч -  $31,3 \pm 1,1$  пг/мл; 5ч. -  $18,4 \pm 0,9$  пг/мл).

У всех пациентов группы сравнения мелатонин был в пределах нормы.

Спустя 3 года после перенесенной ЧМТ у больных основной группы астеническая симптоматика в 27% случаев сменилась тревожной. Уровень тревоги согласно шкалы НАМ-А составил 14-19 баллов.

У 31% больных астения трансформировалась в депрессивные расстройства. Уровень депрессии согласно MADRS представлял 19-35 баллов.

У 16% обследуемых появились идеи отношения, подозрительность (3-4 балла по пункту suspiciousness шкалы BPRS), агрессия, враждебность (3-4 балла по пункту hostility шкалы BPRS), больные начали слышать оклики, возникли просночные галлюцинации (2-3 балла по пункту hallucinations шкалы BPRS).

В 41% случаев у обследуемых основной группы начали отмечаться когнитивные расстройства, что подтверждалось при исследовании с помощью теста CogState. Когнитивные нарушения проявлялись как изолированно, так и сочетались с тревожными, депрессивными и галлюцинаторно-бредовыми нарушениями. У пациентов основной группы ухудшение психического состояния протекало параллельно нарушению циркадных ритмов. У всех больных резко нарушился сон, в 46% случаев возникла инверсия формулы сна, пациенты страдали ночной бессонницей и дневной сонливостью. Уровень МТ не только значительно снижался или повышался, но и появлялся его аномальный синтез.

У 4-х человек (группа 3.1) уровень мелатонина был выше нормы (14 ч. -  $10,4 \pm 0,2$  пг/мл; 24ч. -  $91,3 \pm 1,8$  пг/мл; 2ч -  $150,5 \pm 5,4$  пг/мл; 5ч. -  $90,5 \pm 3,2$  пг/мл). У 6 человек (группа 3.2) также отмечался повышенный уровень мелатонина, однако обращал на себя внимание и ускоренный его синтез (14 ч. -  $11,7 \pm 1,1$  пг/мл; 24ч. -  $151,3 \pm 6,1$  пг/мл; 2ч -  $151,6 \pm 5,9$  пг/мл; 5ч. -  $102,5 \pm 4,3$  пг/мл). У 5 человек (группа 3.3) также отмечался повышенный уровень мелатонина, который сочетался с запаздыванием его синтеза (14 ч. -  $9,7 \pm 0,9$  пг/мл; 24ч. -  $88,9 \pm 2,6$  пг/мл; 2ч -  $89,1 \pm 3,4$  пг/мл; 5ч. -  $149,3 \pm 4,9$  пг/мл). У 30 человек (группы 3.4-3.6) уровень мелатонина был значительно ниже нормы. При этом у 16 человек (группа 3.4) его секреция происходила с опозданием (14 ч. -  $3,2 \pm 0,5$  пг/мл; 24ч. -  $7,3 \pm 0,9$  пг/мл; 2ч -  $7,5 \pm 0,8$  пг/мл; 5ч. -  $18,1 \pm 0,9$  пг/мл). У 12 человек (группа 3.5) секреция мелатонина происходила с опережением (14 ч. -  $3,5 \pm 0,7$  пг/мл; 24ч. -  $15,3 \pm 1,1$  пг/мл; 2ч -  $14,9 \pm 0,9$  пг/мл; 5ч. -

15,7±0,8 пг/мл). У 2-х человек (группа 3.6) отмечался извращенный ритм секреции мелатонина (14 ч. - 15,6±1,1 пг/мл; 24ч. - 6,3±0,9 пг/мл; 2ч - 7,3±0,7 пг/мл; 5ч. - 8,2±0,9 пг/мл).

В группе здоровых добровольцев не наблюдалось ни психических, ни температурных, ни гормональных (МТ в норме) расстройств.

**Выводы:**

1. У лиц, перенесших ЧМТ может быть выявлено нарушение обмена мелатонина

(снижение уровня и расстройство ритма синтеза).

2. Нарушения МТ нарастают даже при психопатологических «зарницах» и наиболее отчетливо проявляются при выраженных психопатологических проявлениях.

Перспективной дальнейших исследований является расширение группы исследований, более подробное изучение биологических ритмов с изучением нарушений сна и температурных кривых.

**ЛИТЕРАТУРА:**

1. **Кочетков Я.А.** Мелатонин и депрессия. / Я.А.Кочетков // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2007. - №6. - С. 79 – 83  
 2. **Арушанян Э.Б.** Защитное влияние мелатонина на поведенческие и морфологические расстройства, вызываемые черепно-мозговой травмой у крыс в разное время суток / Э.Б. Арушанян, С.С. Наумов, В.А. Пономарева // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. - №5, С.18-21.  
 3. **Лесной И.И.** Влияние препаратов для аналгезии на качество сна и когнитивную функцию у хирургических больных в отделении интенсивной терапии / И.И. Лесной, В.И. Черний // Український

журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаява. – 2012. - №1. – С.60-65.  
 4. **Бакшеев В.И.** Мелатонин в системе нейрогуморальной регуляции у человека. Часть 1 / В.И. Бакшеев, Н.М. Коломоец // Клиническая медицина. - 2011г. - №1. – С. 4-10.  
 5. **Srinivasan A.** Melatonin in mood disorders. / Srinivasan A., Smits M., Spence W. et al. // World O Biol Psychiat. – 2006. – Vol. 7. - P. 138-152  
 6. **Frisk U.** Low melatonin excretion during mechanical ventilation in the intensive care unit / Frisk U., Olsson J., Nylen P., Hahn R.G. // Clin. Sci. (Lond.). – 2004. – Vol. 107. – P. 47-53

**Казаков В.С., Лисенко О.А.** Вплив мелатоніну на психічні функції у віддаленому періоді черепно-мозкової травми // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 2. – С. 123-125.

У статті визначено взаємний вплив між розладами циркадних ритмів (зниженням рівня мелатоніну, порушенням його синтезу, інсомніями, сплющенням добової температурної лінії) і психічними розладами. Виявлена певна закономірність у формуванні психічних порушень на етапі віддалених наслідків ЧМТ.

**Ключові слова:** мелатонін, добові біоритми, психічні порушення

**Казаков В.Е., Лысенко Е.А.** Влияние мелатонина на психические функции в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 2. – С. 123-125.

В статье отмечено взаимовлияние между расстройством циркадных ритмов (снижением уровня мелатонина, нарушением его синтеза, инсомниями, уплощением суточной температурной кривой) и психическими расстройствами. Выявлена определенная закономерность в формировании психических нарушений на этапе отдаленных последствий ЧМТ.

**Ключевые слова:** мелатонин, суточные биоритмы, психические нарушения

**Kazakov V., Lisenko E.A.** Influence of melatonin the mental functions in the late period of traumatic brain injury on daily biorhythms // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 2. – С. 123-125.

This article shows the interference between the daily rhythm's disorders (melatonin level decreasing, disturbances of its synthesis, insomnias, flattening of the temperature curve) and mental disorders. Was discovered a definite regularity in the formation of mental disorders at the late period of the traumatic brain injury.

The study involved 97 patients with disease duration of 1 year to 3 years. By the type of mental disorders studied were divided in such way: paranoid disorder, chronic hallucinosis, hysterical disorder, depression, manic, pseudopsychopatical disorder, amnesic syndrome, post commotion syndrome. 41% of patients have cognitive impairment. The control group was represented by patients with TBI not led to long-term effects. All of the examined patients of the main group was conducted detailed clinical and psychopathological, neurological examination, neuropsychological research, tool (MRT and CT). The examination included also neuropsychological study. In the neuropsychological study was used a set of tests CogState, which were used to study the long-term, short-term memory, visual, spatial, emotional, as well as tests on cognitive, motor, and senso-motor learning. The study was conducted in long period of time. Whenever possible, patients began the study if underwent a traumatic brain injury in a period of not more than one year and continued for at least 3 years.

In the late period effects of TBI observed relationship between insomnia and psychopathological symptoms. Insomnia was predictor of psychopathology. The problem for many patient with trauma brain injury are insomnia. Insomnia is not only lack of sleep but rather faulty perceptions of their sleeping patterns. Sleep disorders have some features, mainly quantitative, dependent on the variant of a psychopathological syndrome.

Patient with traumatic disorder have color dream, patient have panic dream, horrible dream, they were suffered from nightmarish dream, wake up hallucination. Patient with cognitive disorder suffer from snore, sleep apnea, sleepwalking, wake up hallucination.

Conducted longitudinal study suggests that melatonin level decreasing is very important in the formation of mental disorders at the late period of the traumatic brain injury.

**Key words:** melatonin, daily biorhythms, mental disorders

Надійшла 04.02.2013 р.  
 Рецензент: проф. Т.В.Міроненко