

УДК 616.831-002-022:578.833.26]-092:577.175.823

## РОЛЬ НЕЙРОМЕДИАТОРА СЕРОТОНИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Сумливая О.Н., Каракулова Ю.В.

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия  
им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России», Пермь, e-mail: son-2005@yandex.ru

Представлены результаты изучения характера изменения сывороточного серотонина у 44 больных в остром периоде клещевого энцефалита. Первая группа включала 35 пациентов с непаралитической, вторая – 9 пациентов с паралитической формами клещевого энцефалита. Контрольную группу составили 15 здоровых лиц. Выявлено достоверное снижение уровня серотонина в сыворотке крови у больных клещевым энцефалитом в разгар заболевания и в период ранней реконвалесценции относительно контрольных значений. При более тяжелой паралитической форме количественные показатели сывороточного серотонина были существенно ниже, чем при непаралитической. Исследование нейротрансмиттера серотонина у больных в остром периоде клещевого энцефалита позволяет оценить степень возможного повреждения нервной системы при патологическом процессе и прогнозировать развитие тяжелых форм заболевания.

**Ключевые слова:** клещевой энцефалит, сывороточный серотонин

## ROLE OF SEROTONINE NEUROMEDIATOR IN PATHOGENESIS OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS

Sumlivaya O.N., Karakulova Y.V.

Perm State Medical Academy named by academician E.A. Vagner, Perm, e-mail: son-2005@yandex.ru

The results of this study represented of serum serotonin nature of 44 patients with acute period of tick-borne encephalitis. First group was included 35 patients with nonparalytic form, second group – 9 patients with paralytic form of tick-borne encephalitis. Control group was comprised by 20 healthy volunteers. It was investigated, that serum serotonin level was reliable reduced at patient with tick-borne encephalitis in to peak of disease and to period of early recovery, unlike control meanings. Upon more heavy paralytic form the quantitative factors of serum serotonin were essentially lower, than at nonparalytic form. The investigation of serotonin neurotransmitter at patient with acute period of tick-borne encephalitis allows appreciating degree of possible nervous system damage at pathological process and estimating development of heavy disease forms.

**Keywords:** tick-borne encephalitis, serum serotonin

В начале XXI века актуальность проблемы борьбы с клещевым энцефалитом (КЭ) остается в центре внимания эпидемиологов, инфекционистов, неврологов в связи с тяжелым течением, летальными исходами, высоким риском инвалидизации и развития хронических форм [4, 5]. Это обуславливает медико-социальную и экономическую значимость КЭ и делает необходимым дальнейшее изучение его клинико-патогенетических закономерностей.

Механизмы поражения центральной нервной системы (ЦНС) при КЭ, в основе которых лежит нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), обусловлены как свойствами возбудителя, так и ответными патофизиологическими процессами со стороны организма. Существенным звеном в развитии реакции головного мозга на повреждение является изменение метаболизма нейромедиаторов, в том числе серотонина, вызывающего разнообразные физиологические и фармакологические эффекты во многих тканях организма [1, 2, 7, 8]. В настоящее время описано 15 видов серотониновых рецепторов, участвующих в регуляции сна и температуры тела, боли, биоповеденческих и моторных реакциях [6, 13].

По мнению ряда авторов, низкая концентрация серотонина и его метаболитов в крови и спинномозговой жидкости больных может быть следствием угнетения активности серотонинергической системы или отражать компенсаторное ингибирование синтеза серотонина в результате чрезмерного усиления серотонинергической передачи нервных импульсов в головном мозге [9].

A. Adell с соавт. предполагают, что содержание серотонина в периферической крови отражает и его концентрацию во внеклеточном пространстве головного мозга (включая синаптическое) [12]. Генетические исследования показали, что структура тромбоцитарного и мозгового серотонинового транспортера кодируется одним и тем же геном [14]. Идентичность рецепторов тромбоцитов и серотонинергических нейронов легла в основу теории о сходстве двух систем: «тромбоциты – плазма» и «пресинаптические окончания – экстрацеллюлярная жидкость» [11]. Эти факты свидетельствуют также о том, что гуморальное звено представляет собой доступную и адекватную модель изучения серотониновой системы ЦНС.

Для измерения концентрации серотонина используется ряд современных биохимических и иммунохимических методов, пришедших на смену недостаточно чувствительному колориметрическому определению. К ним относятся высокоэффективная жидкостная и газовая хроматография с различными видами детекции, радиоиммунологический и иммуноферментный методы. В большинстве исследований концентрация серотонина измеряется с помощью хроматографических методов, точных и высокочувствительных, однако дорогостоящих и предъявляющих высокие требования к персоналу, что ограничивает внедрение их в практику. Появление нового иммуноферментного метода, не уступающего по чувствительности и специфичности рутинным тестам [3], создало возможность проводить исследование концентрации серотонина, используя уже существующую инструментальную базу и опыт сотрудников, владеющих этой техникой.

**Цель исследования** – изучить динамику изменений количественного содержания серотонина сыворотки (СС) крови у пациентов в остром периоде КЭ.

#### Материалы и методы исследования

На базе Краевой клинической инфекционной больницы г. Перми обследовано 44 больных с КЭ. Их них 24 мужчины и 20 женщин в возрасте от 18 до 71 года ( $44,7 \pm 15,5$  лет). Больные были разделены на две группы в зависимости от клинической формы инфекции. Первая группа включала 35 пациентов с непаралитической формой КЭ, из них у 19 человек наблюдалась лихорадочная форма, у 16 – менингеальная. Во вторую группу вошли 9 пациентов с паралитической (очаговой) формой КЭ. Контрольную группу составили 15 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Диагноз КЭ установлен на основании эпидемиологических (присасывание клеща или посещение леса в сроки, соответствующие инкубационному периоду), клинических (наличие интоксикационного, менингеального, очагового синдромов) и серологических данных (обнаружение в сыворотке крови специфических IgM к антигену вируса клещевого энцефалита).

Концентрацию СС крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора Serotonin ELISA Fast Track (LDN, Германия). Исследование проводилось в строгом соответствии с инструкцией в динамике инфекционного процесса: в разгар заболевания (на 2–4 дни болезни) и в период ранней реконвалесценции.

Статистический анализ выполняли с применением программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, USA) методами непараметрической статистики. Результаты исследования, обработанные способами вариационной статистики, выражали в виде среднего значения и его стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ). Выявление статистически значимых различий выборок по количественным показателям в независимых группах проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни,

в зависимых – по критерию Вилкоксона, различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Для исследования взаимосвязи признаков использовали корреляционный анализ Спирмена.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Исследование количественного содержания серотонина сыворотки крови у больных в период разгара КЭ выявило достоверное снижение данного показателя относительно контрольных значений. Средний уровень СС у пациентов независимо от клинической формы болезни составил  $97,2 \pm 57,1$  нг/мл, что значительно ниже, чем у здоровых лиц –  $258,0 \pm 136,5$  нг/мл ( $p = 0,003$ ).

Более детальный анализ концентрации СС в исследуемых группах позволил установить ее уменьшение в первые дни заболевания при паралитической (очаговой) форме –  $45,7 \pm 23,6$  нг/мл (рисунок), против –  $115,6 \pm 54,4$  нг/мл при непаралитической ( $p = 0,015$ ). Показатели СС при лихорадочной и менингеальной формах не отличались друг от друга и составили соответственно –  $133,4 \pm 44,1$  и  $102,2 \pm 60,2$  нг/мл ( $p = 0,196$ ). Однако их уровень был в 2–2,5 раза ниже, чем у здоровых лиц.

Сравнение значений СС у больных с разными формами КЭ в разгар заболевания выявило достоверные различия между очаговой и лихорадочной ( $p = 0,006$ ), а также очаговой и менингеальной формами ( $p = 0,048$ ).

Изучение взаимосвязей в первые дни заболевания позволило установлены отрицательные корреляционные связи ( $p < 0,05$ ) содержания СС с тяжестью заболевания ( $r = -0,622$ ) и высотой температуры тела ( $r = -0,719$ ).

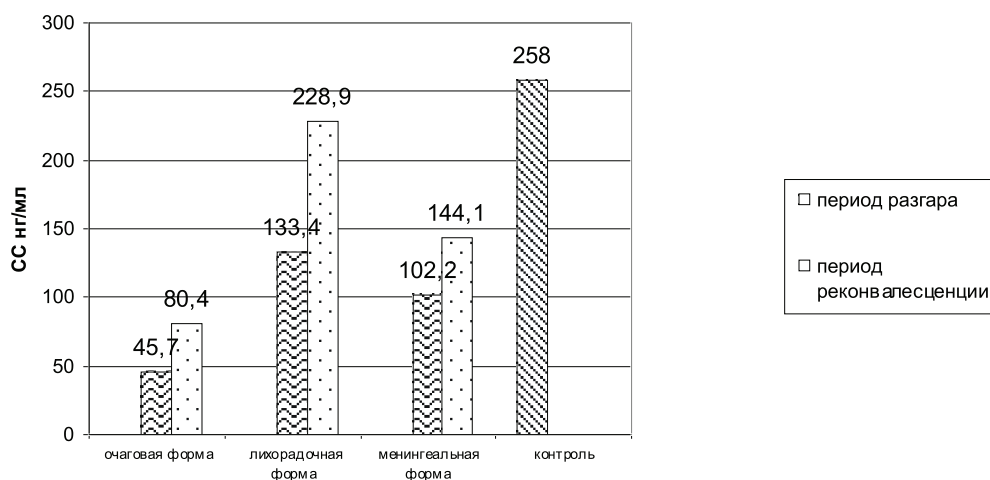
В период ранней реконвалесценции уровень СС у всех больных КЭ повышался до  $150,6 \pm 89,2$  нг/мл, но был ниже, чем в группе контроля ( $p = 0,006$ ). При паралитической форме он не изменялся и составил  $80,4 \pm 52,2$  нг/мл ( $p = 1,000$ ). Напротив, при непаралитической форме концентрация СС увеличивалась до  $181,8 \pm 85,8$  нг/мл ( $p = 0,047$ ), но была в 1,4 раза ниже контрольных значений.

Следует отметить, что у пациентов с летальным исходом КЭ концентрация СС была достоверно ниже –  $22,3 \pm 9,9$  нг/мл, чем в случаях заболеваний, закончившихся выздоровлением ( $p = 0,006$ ).

Из данных литературы следует, что серотонинергическая нейромедиаторная система является одной из активно функционирующих нейротрансмиссивных систем, обеспечивающих множественные физио-

логические эффекты, и принимает участие в патогенезе различных инфекционных заболеваний. При ряде бактериальных и вирусных менингитов и менингоэнцефалитах происходят глубокие функциональные и морфологические изменения в ство-

ловых структурах мозга, обусловленные воздействием возбудителя и его токсинов, что приводит к активизации метаболизма серотонина и изменению функциональной активности серотонинергических нейронов [6].



Концентрация серотонина сыворотки крови в динамике болезни при различных формах КЭ

Известно, что серотонин является нейромедиатором, обладающим выраженным иммуномодулирующим действием. В ряде работ показано, что он снижает содержание в крови количество провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF- $\alpha$  и повышает концентрацию противовоспалительного цитокина IL-10 [10]. Следовательно, характер изменения СС у больных в остром периоде КЭ можно рассматривать и в качестве показателя противовоспалительного потенциала головного мозга, позволяющего в той или иной степени прогнозировать тяжесть течения инфекции.

Результаты проведенного нами исследования выявили выраженные нарушения содержания СС у больных с КЭ. На основании анализа уровня СС крови у больных с КЭ отмечено достоверное снижение его относительно контрольных значений, причем при очаговой форме КЭ количественные показатели СС были существенно ниже, чем при лихорадочной и менингеальной формах. Такое статистически значимое различие между тяжелой паралитической и менее тяжелой непаралитической формами КЭ позволило нам установить возможность использования данного показателя в качестве прогностического для ранней оценки течения инфекции и степени иммунной защиты, так как известно, что первые дни заболевания КЭ еще не определяют его клинической формы и тяжести [5]. Ведущим в это время часто бывает общинфекционный синдром, а неврологические

проявления могут развиваться позднее, причем клиническая симптоматика не всегда отражает истинную тяжесть и степень поражения ЦНС. Этим можно объяснить тот факт, что исход заболевания, в том числе и неблагоприятный, становится очевидным в более поздний период. Проведенные исследования позволили выявить новый критерий, на основании которого можно прогнозировать течение и исходы КЭ, своевременно назначить адекватную терапию и снизить количество осложнений.

### Заключение

Исследование нейротрансмиттера серотонина у больных в остром периоде КЭ имеет фундаментальные основы и представляет теоретический интерес, поскольку позволяет оценить степень возможного повреждения нервной системы при патологическом процессе, прогнозировать развитие более тяжелых форм, неблагоприятных исходов заболевания.

### Список литературы

1. Бархатова В.П., Завалишин И.А. Нейротрансмиттерная организация двигательных систем головного мозга в норме и патологии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2004. – № 8. – С. 77–80.
2. Губанова Н.Б., Каракулова Ю.В. Роль серотонинергической нейротрансмиттерной системы в патогенезе и лечении идиопатической генерализованной эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – № 10. – С. 20–22.
3. Зайко С.Д. Определение биогенных аминов в лабораторной практике // Клинико-лабораторный консилиум. – 2009. – № 4(29). – С. 54–60.

4. Злобин В.И. Клешевой энцефалит в Российской Федерации: современное состояние проблемы и стратегия профилактики // Вопросы вирусологии. – 2005. – № 3. – С. 32–36.

5. Иерусалимский А.П. Клешевой энцефалит. Руководство для врачей. – Новосибирск, Государственная медицинская академия МЗ РФ, 2001. – 360 с.

6. Иззати-Заде К.Ф., Баша А.В., Демчук Н.Д. Нарушения обмена серотонина в патогенезе заболеваний нервной системы // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2004. – № 9. – С. 62–70.

7. Каракулова Ю.В., Шутов А.А. Характеристика болевого статуса и количественного содержания сывороточного и тромбоцитарного серотонина крови у больных с головной болью напряжения // Международный неврологический журнал. – 2008. – № 1(17). – С. 39–42.

8. Метелица Т.В. Серотонин и его физиологическая и патофизиологическая роль. Кетансерин // Кардиология. – 1989. – № 9. – С. 120–124.

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

10. Ставинская О.А. Влияние гистамина и серотонина на регуляцию иммунологической реактивности: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Архангельск, 2008. – 17 с.

11. Содержание серотонина в плазме крови и тромбоцитах и показатели захвата серотонина тромбоцитами при нарушении половой идентичности у лиц с аномальным сексуальным поведением / А.А. Ткаченко, А.З. Дроздов, Л.О. Переногин и др. // Российский психиатрический журнал. – 1997. – № 3. – С. 37–40

12. Adell A., Celada P., Abellana M.T. Origin and functional role of the extra cellular serotonin in the midbrain raphe nuclei // Brain. Res.Rev. – 2002. – № 39. –P. 154–180

13. Jacobs B.L., Azmitia E.C. Structure and function of the brain Serotonin system // Physiological reviews. – 1992. – Vol.72 (1). – P. 175–216.

14. Kroeze W.K., Roth B.L. The molecular biology of serotonin receptors' therapeutic implication for the interface of mood and psychosis // Biol Psychiatry. – 1998. –Vol. 44. – P. 1128–1142.

### References

1. Barhatova V.P., Zavalishin I.A. Neurotransmitternaya organizatsiya dvigatel'nyh sistem golovnoy mozga v norme i patologii. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova., 2004, no. 8, pp. 77–80.

2. Gubanova N.B., Karakulova Yu.V. Rol' serotoninergicheskoy neurotransmitternoy sistemy v patogeneze i lechenii idiopaticheskoy generalizovannoy epilepsii. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova, 2011, no. 10, pp. 20–22.

3. Zayko S.D. Opredelenie biogennyh aminov v laboratornoy praktike.Kliniko-laboratornyj konsilium, 2009, no. 4(29), pp. 54–60.

4. Zlobin V.I. Kleshevoy entsefalit v Rossiyskoy Federatsii: sovremennoe sostoyanie problemy i strategiya profilaktiki. Voprosy virusologii, 2005, no. 3, pp. 32–36.

5. Ierusalimskiy A.P. Kleshevoy entsefalit. Rukovodstvo dlya vrachey. Novosibirsk, Gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya MZ RF, 2001, 360 p.

6. Izzati-Zade K.F., Basha A.V., Demchuk N.D. Narusheniya obmena serotoninina v patogeneze zabolevaniy nervnoy sistemy. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova, 2004, no. 9, pp. 62–70.

7. Karakulova Yu.V., Shutov A.A. Harakteristika bolevoogo statusa i kolichestvennogo sodержaniya syvorotochnogo i trombocitarnogo serotoninina krovi u bol'nyh s golovnoy bol'yu napyazheniya. Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal, 2008, no. 1(17), pp. 39–42.

8. Metelitsa T.V. Serotonin i ego fiziologicheskaya i patofiziologicheskaya rol'. Ketanserin. Kardiologiya, 1989, no. 9, pp. 120–124.

9. Skvortsova V.I., Kontsevoy V.A., Savina M.A., Petrova E.A., Serpuhovitina I.A., Shanina T.V. Postinsul'tnoe generalizovannoe trevozhnoe rasstroystvo: sootnoshenie s depressiyey, faktory riska, vliyaniye na vosstanovlenie utrachennyh funktsiy, patogeneze, lechenie. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova, 2010, no. 10, pp. 4–7.

10. Stavinskaya O.A. Vliyaniye gistamina i serotoninina na regulyatsiyu immunologicheskoy reaktivnosti: avtoref. dis. kand. biol. nauk. Arhangel'sk, 2008, 17 p.

11. Tkachenko A.A., Drozdov A.Z.,Perezogin L.O., Kovaleva I.A., Kogan B.M. Soderzhanie serotoninina v plazme krovi i trombocitah i pokazateli zahvata serotoninina trombocitami pri narushenii polovoy identichnosti u lits s anomal'nym seksual'nym povedeniem. Rossiyskiy psikiatricheskij zhurnal, 1997, no. 3, pp. 37–40.

12. Adell A., Celada P., Abellana M.T. Origin and functional role of the extra cellular serotonin in the midbrain raphe nuclei // Brain. Res.Rev. 2002. no. 39. pp. 154–180

13. Jacobs B.L., Azmitia E.C. Structure and function of the brain Serotonin system // Physiological reviews. 1992. Vol. 72 (1). pp. 175–216.

14. Kroeze W.K., Roth B.L. The molecular biology of serotonin receptors' therapeutic implication for the interface of mood and psychosis // Biol Psychiatry. 1998. Vol. 44. pp. 1128–1142.

### Рецензенты:

Байдина Т.В., д.м.н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь;

Семериков В.В., д.м.н., доцент, зам. главного врача, ГБУЗ ПК «Пермская крайняя клиническая инфекционная больница», г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 07.05.2013.