

УДК 616.831-022:578.833.26]-074-078.33

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРОТОНИНА И ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ

. . \$ /
*Пермский государственный медицинский университет
им. академика Е. А. Вагнера, Россия*

CORRELATION BETWEEN SEROTONIN AND CYTOKINE CHANGES IN PATIENTS WITH TICK-BORNE ENCEPHALITIS

O. N. Sumlivaya

Perm State Medical University named after E. A. Wagner, Russian Federation

Цель. Изучить характер изменений концентрации сывороточного серотонина (СС) и цитокинов альфа-ФНО, ИЛ-6, ИЛ-10 у больных в остром периоде клещевого энцефалита (КЭ).

Материалы и методы. Обследовано 64 больных с паралитической и непаралитической формами КЭ. Контрольную группу составили 25 здоровых лиц. Концентрацию СС, ИЛ-6, альфа-ФНО и ИЛ-10 в крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. 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 ($p = 0,003$). Исследование концентраций цитокинов при всех формах КЭ в разгар инфекции показало достоверное отличие от группы контроля – наблюдалось повышение показателей: ИЛ-6 – $4,4 \pm 2,1$ против $1,3 \pm 0,2$ пг/мл ($p = 0,005$), ИЛ-10 – $0,9 \pm 0,6$ против $0,06 \pm 0,02$ пг/мл ($p = 0,0001$) и альфа-ФНО – $0,5 \pm 0,3$ против $0,08 \pm 0,03$ пг/мл ($p = 0,049$).

Выводы. Взаимосвязанные изменения цитокинов и нейротрансмиттера серотонина при КЭ свидетельствуют об активном участии центральных механизмов в регуляции иммунного ответа.

Ключевые слова. Клещевой энцефалит, сывороточный серотонин, интерлейкины.

Aim. To study the character of changes in serum serotonin (SS) and alpha-TNF, IL-6, IL-10 cytokine concentrations among patients with acute tick-borne encephalitis (TBE).

Materials and methods. Sixty four patients with paralytic and nonparalytic TBE forms were examined. The control group included 25 healthy persons. Blood SS, IL-6, alpha-TNF and IL-10 concentrations were determined with the method of immune-enzyme analysis.

Results. A mean SS level, irrespective of clinical form of disease, was $97,2 \pm 57,1$ ng/ml that is significantly lower than in healthy persons – $258,0 \pm 136,5$ ng/ml ($p = 0,003$). The study of cytokine concentrations in all TBE forms at infection peak showed reliable difference from the control group with growth in the following indices: IL-6 $4,4 \pm 2,1$ pg/ml versus $1,3 \pm 0,2$ pg/ml ($p = 0,005$), IL-10 $0,9 \pm 0,6$ pg/ml versus $0,06 \pm 0,02$ pg/ml ($p = 0,0001$) and alpha-TNF $0,5 \pm 0,3$ pg/ml versus $0,08 \pm 0,03$ pg/ml ($p = 0,049$).

Conclusions. Interconnected changes in cytokines and serotonin neurotransmitter in tick-borne encephalitis indicate active participation of central mechanisms in regulation of immune response.

Key words. Tick-borne encephalitis, serum serotonin, interleukins.

© Сумливая О.Н., 2015
e-mail: son-2005@yandex.ru
тел. 8 (342) 236 45 66

[Сумливая О.Н. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней].

ВВЕДЕНИЕ

Механизмы поражения центральной нервной системы (ЦНС) при клещевом энцефалите (КЭ), в основе которых лежит нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), обусловлены как свойствами возбудителя, так и ответными патофизиологическими процессами со стороны организма [5, 9]. Существенным звеном в развитии реакции головного мозга на повреждение является изменение метаболизма нейромедиаторов, в том числе серотонина [1]. Из данных литературы следует, что серотонинергическая нейромедиаторная система, являющаяся одной из активно функционирующих нейротрансмиттерных систем, обеспечивает множественные физиологические эффекты и принимает участие в патогенезе различных инфекционных заболеваний [4, 7, 11]. При ряде бактериальных и вирусных менингитов и менингоэнцефалитов, когда происходят глубокие функциональные и морфологические изменения в стволовых структурах мозга, обусловленные воздействием возбудителя и его токсинов, наблюдается активизация метаболизма серотонина и изменение функциональной активности серотонинергических нейронов [4].

По мнению некоторых исследователей, 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 [7, 11, 13]. Ряд авторов полагает, что содержание серотонина в крови может представлять достоверную информацию о величине нейротрансмиттера в синаптической щели центральных синапсов [15]. M. Sarrias et al. (1990) доказали наличие кор-

реляций между уровнями серотонина в плазме крови и ликворе [14].

Серотонин – наиболее изученный нейромедиатор ЦНС, присутствующий во многих периферических органах, в том числе и в иммунной системе. Взаимоотношения между серотонинергической системой и иммунитетом начинают формироваться еще у рыб. Функции серотонина в иммунной системе начали изучаться еще в 60-х годах прошлого столетия представителями отечественной школы Л. В. Девойно [2].

Развитие воспаления способствует вовлечению серотонина в процессы активации Т-клеток и естественных киллеров, регуляции продукции хемотаксических факторов, цитокинов макрофагами и дендритными клетками. Также доказана его причастность к клеточной миграции, фагоцитозу, генерации супероксидных анионов, цитокинной продукции [6, 10].

Установлено, что серотонин является нейромедиатором, обладающим выраженным иммуномодулирующим действием. В ряде работ показано, что он снижает содержание в крови провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 (ИЛ-6) и альфа-фактора некроза опухоли (альфа-ФНО) и повышает концентрацию противовоспалительного интерлейкина-10 (ИЛ-10) [3, 8].

Известно, что цитокины представляют собой гормоноподобные молекулы, продуцируемые различными тканями, в том числе клетками иммунной системы, которые осуществляют короткодистантную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий через высокоспецифичные и высокоаффинные мембранные рецепторы [5, 10, 12, 16]. Одной из основных их функций является обеспечение согласованной работы иммунной, эндокринной и нервной систем в ответ на действие стрессовых факторов. В этой связи определение концентрации цитокинов в биологических жидкостях организма позволяет оценить функциональную активность

различных иммунокомпетентных клеток и их роль в развитии воспалительного процесса, его тяжести и прогнозе.

Исследования взаимосвязи изменений серотонина и интерлейкинов в сыворотке крови у больных при КЭ не проводилось.

Цель работы – изучить характер изменений концентрации сывороточного серотонина и цитокинов альфа-ФНО, ИЛ-6, ИЛ-10 у больных в остром периоде КЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе краевой клинической инфекционной больницы г. Перми обследовано 64 больных с КЭ: 34 мужчины и 30 женщин в возрасте от 18 до 71 года ($44,7 \pm 15,5$ г.). Больные были разделены на две группы в зависимости от клинической формы инфекции. Первая группа включала 49 пациентов с непаралитической формой КЭ, из них у 25 человек наблюдалась лихорадочная форма, у 24 – менингеальная. Во вторую группу вошли 15 пациентов с паралитической (очаговой) формой КЭ. Контрольную группу составили 25 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 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора Serotonin ELISA Fast Track (LDN, Германия). Содержание ИЛ-6, альфа-ФНО и ИЛ-10 в крови выявляли твердофазным методом иммуноанализа, основанным на принципе «сэндвича» с использованием наборов реагентов «ИНТЕРЛЕЙ-

КИН-6-ИФА-БЕСТ», «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» и «ИНТЕРЛЕЙКИН-10-ИФА-БЕСТ».

Исследование проводилось в динамике инфекционного процесса: в разгар заболевания (на 2–4-й дни болезни) и в период ранней реконвалесценции.

Статистический анализ выполняли с применением программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc, USA) непараметрическими методами. 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 И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование количественного содержания СС 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 ($p = 0,003$).

Детальный анализ концентрации СС в исследуемых группах позволил установить ее более значительное уменьшение в разгар болезни при паралитической (очаговой) форме – $45,7 \pm 23,6$ нг/мл (рисунок) в отличие от непаралитической – $115,6 \pm 54,4$ нг/мл ($p = 0,015$). Показатели СС при лихорадочной и менингеальной формах были схожими и составили соответственно $133,4 \pm 44,1$ и $102,2 \pm 60,2$ нг/мл ($p = 0,196$). Однако их уровень оказался в 2,0–2,5 раза ниже, чем у здоровых лиц.

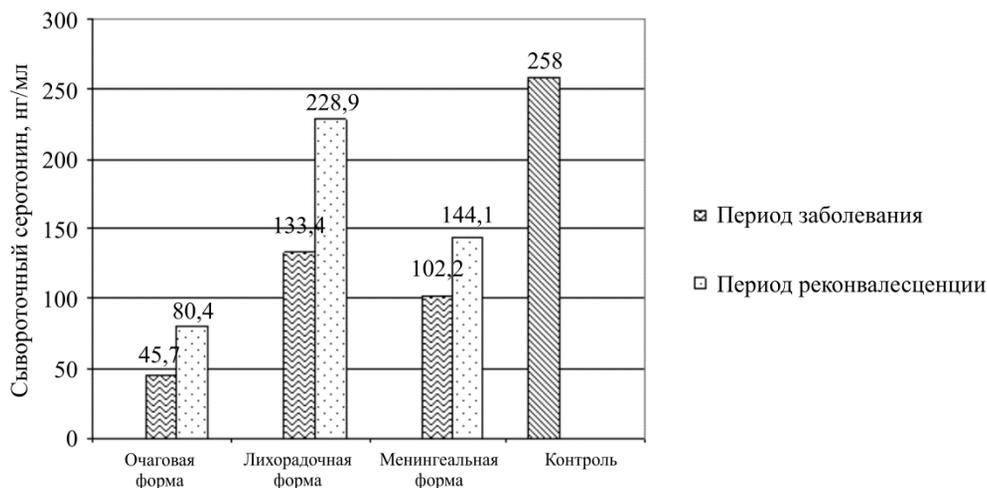


Рис. Концентрация серотонина в сыворотке крови при различных формах КЭ в динамике

В период ранней реконвалесценции уровень СС у всех больных КЭ повысился до $150,6 \pm 89,2$ нг/мл, но был более низким, чем в группе контроля ($p = 0,006$). При этом у пациентов с паралитической формой он не изменился, составляя $80,4 \pm 52,2$ нг/мл ($p = 1,000$), а при непаралитической форме его концентрация увеличилась до $181,8 \pm 85,8$ нг/мл ($p = 0,047$), оставаясь в 1,4 раза ниже контрольных значений.

Исследование концентраций цитокинов при всех формах КЭ в разгар инфекции показало достоверное отличие от показателей группы контроля – повысились следующие

показатели: ИЛ-6 – $4,4 \pm 2,1$ против $1,3 \pm 0,2$ пг/мл ($p = 0,005$), ИЛ-10 – $0,9 \pm 0,6$ против $0,06 \pm 0,02$ пг/мл ($p = 0,0001$) и альфа-ФНО – $0,5 \pm 0,3$ против $0,08 \pm 0,03$ пг/мл ($p = 0,049$).

Уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и альфа-ФНО достоверно отличались у пациентов с паралитической и непаралитической формами в разгар заболевания (таблица): $8,6 \pm 3,2$ и $3,1 \pm 1,9$ ($p = 0,012$); $0,1 \pm 0,01$ и $0,8 \pm 0,4$ пг/мл ($p = 0,0007$) соответственно. Вместе с тем показатель противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в этот же период был одинаковым при обеих формах КЭ: $1,1 \pm 0,6$ и $0,8 \pm 0,5$ г/мл ($p = 0,967$).

Показатели цитокинов сыворотки крови при различных формах КЭ в динамике в сравнении с группой контроля

Показатель	Паралитическая форма		Непаралитическая форма		Контрольная группа
	период разгара	период реконвалесценции	период разгара	период реконвалесценции	
Альфа-ФНО	$0,1 \pm 0,01^*$	$0,1 \pm 0,01^*$	$0,8 \pm 0,4^*$	$0,4 \pm 0,4^*$	$0,08 \pm 0,04$
ИЛ-6	$8,6 \pm 3,2^*$	$32,1 \pm 10,9^*$	$3,1 \pm 1,9^*$	$2,8 \pm 2,8^*$	$1,3 \pm 0,2$
ИЛ-10	$1,1 \pm 0,6^*$	$0,4 \pm 0,2^*$	$0,8 \pm 0,5^*$	$0,6 \pm 0,2^*$	$0,06 \pm 0,02$

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

Концентрации цитокинов у пациентов с КЭ в период ранней реконвалесценции имели лишь тенденцию к изменению и составили: ИЛ-6 – $8,1 \pm 6,6$ пг/мл ($p = 0,345$), ИЛ-10 – $0,6 \pm 0,3$ пг/мл ($p = 0,224$), альфа-ФНО –

$0,3 \pm 0,4$ пг/мл ($p = 0,059$). При анализе показателей при различных формах болезни достоверное отличие установлено лишь у ИЛ-6: значительное увеличение при паралитических формах ($32,1 \pm 10,9$ пг/мл) и меньшее

при непаралитических ($2,8 \pm 1,8$ пг/мл; $p = 0,034$). Уровни ИЛ-10 и альфа-ФНО у этих пациентов не восстановились до контрольных значений.

Корреляционный анализ содержания серотонина и уровня цитокинов в сыворотке крови позволил установить в период разгара положительную связь между серотонином и альфа-ФНО ($r = 0,502$, $p < 0,01$), а в период реконвалесценции между серотонином и ИЛ-10 ($r = 0,693$, $p < 0,01$) и отрицательную связь с ИЛ-6 ($r = -0,448$, $p < 0,01$).

Несмотря на то что для КЭ характерно развитие дефицитарности серотониновой системы в процессе инфекционного процесса [9], наши данные показывают более высокие уровни СС при благоприятной непаралитической форме в отличие от паралитической. Чем выше концентрация СС, тем больше показатель провоспалительного альфа-ФНО в разгар инфекции, способствующий активации защитного воспалительного процесса, и выше уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в период реконвалесценции, приводящий к более быстрому завершению инфекционного процесса. Напротив, чем ниже концентрация СС в период реконвалесценции при паралитических формах инфекции, тем выше уровень провоспалительного ИЛ-6, указывающий на сохранение активности процесса.

Исследования, проведенные при ряде инфекций, показывают, что стимулированные вирусом астроциты активируют альфа-ФНО, обеспечивая тем самым высокую концентрацию противовоспалительных медиаторов и хемокинов [3]. Один из основных противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, синтезируемый клетками нейроглии, в период реконвалесценции КЭ ограничивает поражение ЦНС и повышает выживаемость нейронов и клеток глии.

Результаты проведенного нами исследования выявили выраженные разнонаправленные изменения содержания СС

и цитокинов у больных КЭ. Анализ уровня серотонина показал достоверное снижение его относительно контрольных значений, причем при очаговой форме КЭ 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 [9]. Установленные положительные корреляционные связи между СС и провоспалительным цитокином альфа-ФНО в разгар инфекции и с противовоспалительным ИЛ-10 в период реконвалесценции позволяют рассматривать СС у больных в остром периоде КЭ и в качестве показателя противовоспалительного потенциала головного мозга. Высокий уровень ИЛ-6 в период ранней реконвалесценции при паралитической форме подтверждает наличие активного инфекционного процесса и, возможно, оказывает нейропротективную роль.

Выводы

Взаимосвязанные изменения цитокинов и нейротрансмиттера серотонина при КЭ свидетельствуют об активном участии центральных механизмов в регуляции иммунного ответа. Исследование нейротрансмиттера серотонина и цитокинов у больных КЭ позволяет оценить степень возможного повреждения нервной системы при патологическом процессе, прогнозировать развитие более тяжелых форм, а также рекомендовать назначение индивидуальной адекватной терапии для коррекции данных изменений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

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: 77–80.
2. Девойно Л. В., Идова Г. В., Альперина Е. Л., Чейдо М. А., Геворгян М. М., Давыдова С. М. Системные мозговые механизмы нейроиммунотендуляции: психоэмоциональный вклад. Сибирский научный медицинский журнал 2004; 2: 90–97.
3. Железникова Г. Ф., Скрипченко Н. В. Иммунопатогенез инфекционно-воспалительных заболеваний центральной нервной системы. Журнал инфектологии 2011; 2: 28–32.
4. Иззати-Заде К. Ф., Башиа А. В., Демчук Н. Д. Нарушения обмена серотонина в патогенезе заболеваний нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2004; 9: 62–70.
5. Козлов Л. Б., Гладышев С. П., Тимохина Т. Х. Особенности патогенеза различных форм клещевого энцефалита. Материалы научной конференции «Неврология–иммунология». СПб. 2001; 145–147.
6. Селянина Н. В., Каракулова Ю. В. Взаимодействие серотонина и цитокинов в патогенезе ушиба головного мозга. Фундаментальные исследования 2013; 7: 638–641.
7. Скворцова В. И., Концевой В. А., Савина М. А., Петрова Е. И., Серпуховитина И. А., Шанина Т. В. Постинсультное генерализованное тревожное расстройство: соотношение с депрессией, факторы риска, влияние на восстановление утраченных функций, патогенез, лечение. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2010; 10: 4–7.
8. Ставинская О. А. Серотониновая депривация как фактор регуляции иммунологической реактивности. Экология человека 2008; 1: 22–25.
9. Сумливая О. Н., Воробьева Н. Н. Изменение уровня тромбоцитарного серотонина у больных клещевым энцефалитом. Журнал инфектологии 2013; 2: 63–66.
10. Banks W. A. Blood-brain barrier transport of cytokines: a mechanism for neuropathology. Curr. Pharm. Des 2005; 8: 973–984.
11. Jacobs B. L., Azmitia E. C. Structure and function of the brain Serotonin system. Physiological reviews 1992; 72: 175–216.
12. Kaiser R., Holzmann H. Laboratory findings in tick-borne encephalitis correlation with clinical outcome infection with the tick-borne encephalitis virus. Infection 2000; 2: 78–84.
13. Maes M., Meller H. Y. The serotonin hypothesis of major depression. Psychopharmacol: The fourth generation of progress. New York: Raven Press 1995; 933–944.
14. Sarrias M., Cabre P., Martinez E. Relationship between serotonergic measures in blood and cerebrospinal fluid simultaneously obtained in humans. J. Neurochem. 1990; 54: 783–786.
15. Stabl S. M. Platelets as pharmacological models for the receptors and biochemistry of monoaminergic neurons the platelets. Physiology and Pharmacology. Academic Press, INC 1985: 308–334.
16. Wrona D. Neural-immune interactions: an integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems. J. Neuroimmunol. 2006; 1: 38–58.

Материал поступил в редакцию 25.05.2015