

УДК 616.831 – 001.31-092:[612.018:577.175.823]:612.112.94.017.1](470.53-25)

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СЕРТОНИНА И ЦИТОКИНОВ
В ПАТОГЕНЕЗЕ УШИБА ГОЛОВНОГО МОЗГА****Селянина Н.В., Каракулова Ю.В.***ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера»
Минздрава России, Пермь, e-mail: rector@psma.ru*

С целью исследования количественного содержания серотонина и цитокинов сыворотки крови и ликвора предпринято комплексное обследование 60 пациентов (40 мужчин и 20 женщин) в остром периоде ушиба головного мозга (УГМ) средней степени тяжести в возрасте от 25 до 62 лет (средний возраст составил 36,2 (27,5; 54 лет). Всем пациентам проведено изучение неврологического, психоэмоционального статусов, выполнена компьютерная томография головного мозга. Исследование гуморального серотонина и цитокинов (фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкина-10) в сыворотке периферической крови и ликворе проводилось методом иммуноферментного твердофазного анализа. Выявлено повышение серотонина в зависимости от степени тяжести черепно-мозговой травмы, коррелирующее с цитокиновыми маркерами. Установлено, что количественное содержание серотонина сыворотки крови может служить дифференциальным методом диагностики сотрясения и ушиба головного мозга. Количественное содержание серотонина сыворотки крови прямолинейно зависит от уровня противовоспалительного интерлейкина ликвора, а серотонин ликвора находится в отрицательной корреляционной зависимости с уровнем ФНО. Показано, что изменение уровня серотонина сопряжено с противовоспалительными механизмами защиты нервной ткани в остром периоде черепно-мозговой травмы.

Ключевые слова: ушиб головного мозга, серотонин, цитокины**INTERACTION OF SEROTONIN AND CYTOKINES
IN THE PATHOGENESIS OF BRAIN INJURY****Selyanina N.V., Karakulova Y.V.***State Educational Establishment of Higher Professional Education «Perm State Academy
of Medicine named after Academician E.A. Vagner» of Ministry of Public Health
of Russia, Petropavlovskaya, Perm, e-mail: rector@psma.ru*

There was made a comprehensive survey of 60 patients (40 men and 20 women) with acute brain injury of moderate severity in age from 25 to 62 years (mean age 36.2 (27.5; 54) in order to study the quantitative content of serotonin and cytokines serum and cerebrospinal fluid. All patients underwent examination of neurological and psychoautonomic statuses, there was also made a computed brain tomography. The study of humoral serotonin and cytokines (tumor necrosis factor (TNF), interleukin-10) in the peripheral blood serum and cerebrospinal fluid was carried out with the ELISA Assay. There was revealed the correlation between the increase of serotonin (which depended on the severity of brain injury) and changes of the cytokine markers. There was found that quantitative amount of serum serotonin levels may serve as a method of differential diagnosis of concussion and brain contusion. Quantification of serum serotonin directly depends on the level of anti-inflammatory interleukin-CSF, cerebrospinal fluid; and liquor serotonin has a negative correlation with the level of TNF. It is revealed that changes in the level of serotonin is associated with anti-inflammatory mechanisms of the protection of nerve tissue in acute traumatic brain injury.

Keywords: brain injury, serotonin, cytokine

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) продолжает оставаться актуальной проблемой современного здравоохранения в силу своей распространенности и высокого уровня инвалидизации среди трудоспособного населения [7]. При ЧМТ в головном мозге неизбежно развиваются сложные процессы вторичных реакций с разнообразно сочетающимся комплексом деструктивно-дистрофических и регенеративных слагаемых на фоне воспалительных и иммунных реакций различной степени выраженности [6]. Воспалительный ответ, возникающий на первичное структурное изменение мозга, сопровождается высвобождением большого числа цитокинов (провоспалительного и противовоспалительного характера), нейротрансмиттеров и др. [8]. Несмотря на прогрессивное внедрение высокотехно-

логических нейровизуализационных методов диагностики, дискуссионными остаются вопросы о роли нейромедиаторных систем, в частности, серотонинергической в патогенезе вторичных изменений. Серотонин является важным нейротрансмиттером, который участвует во множестве физиологических и поведенческих функций [9, 12]. Дисбаланс серотониновой системы может привести к различным неврологическим расстройствам [1, 3, 4, 5]. В зарубежных исследованиях, преимущественно *in vitro* [10, 11] показано влияние серотонина на высвобождение цитокинов в иммунокомпетентных органах, в том числе в микроглии. Рецепторы цитокинов имеются в ЦНС, в свою очередь, рецепторы для нейромедиаторов были идентифицированы в лимфоидной ткани. Это обеспечивает вза-

имодействие между нейроэндокринной и иммунной системами. Вовлечение в травматический процесс иммунокомпетентной системы организма следует считать доказанным [8]. Цитокины синтезируются активированной макро- и микроглией, поврежденным эндотелием сосудов, а также клетками иммунной системы, мобилизованными из общей циркуляции к очагу травматического повреждения и в соседние с ним области вследствие изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера [2]. Взаимосвязь и взаимовлияние нейротрансмиттера серотонина и цитокинов при ЧМТ в доступной литературе нами не найдена.

Целью исследования явилось изучение количественного содержания серотонина и цитокинов сыворотки крови и ликвора у больных в остром периоде ушиба головного мозга средней степени тяжести.

Материалы и методы исследования

Нами обследовано 60 пациентов (40 мужчин и 20 женщин) с ушибом головного мозга (УГМ) средней степени тяжести в возрасте от 25 до 62 лет (средний возраст составил 36,2 (27,5; 54 лет)). В группу сравнения вошли 30 человек с сотрясением головного мозга (СГМ). Группу контроля составили 19 здоровых лиц, не имевших ЧМТ в анамнезе. Группы сравнения и здоровые обследованные были сопоставимы по полу и возрасту с основной группой.

Все пациенты, в соответствии с требованиями биоэтической этики, утвержденными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации 2000 г., давали письменное информированное согласие на исследование, которое было одобрено Этическим комитетом Пермской государственной медицинской академии.

В первые сутки от момента ЧМТ при поступлении в нейрохирургический стационар проводилось общеклиническое, неврологическое, инструментальное исследование, включающее рентгенографию черепа, офтальмоскопию, компьютерную томографию (КТ) головного мозга. Для оценки неврологического дефицита были использованы шкала комы Глазго (ШКГ), NIHSS, где каждый неврологический синдром соответствует определенному количеству баллов, индекс независимостей в сфере повседневной жизни Barthell для оценки способности к самообслуживанию. Всем обследуемым применялось психометрическое тестирование с использованием шкалы депрессии Монтгомери–Асберг, госпитальной шкалы тревоги и депрессии, теста Спилбергера–Ханина для определения уровня реактивной и личностной тревожности. Исследование гуморального серотонина в сыворотке периферической крови и ликворе проводилось методом иммуноферментного твердофазного анализа с использованием набора «IBL Serotonin ELISA». Количественное содержание серотонина выражалось в нг/мл. Для объективизации выраженности патологических воспалительных процессов применялось иммунологическое исследование количественного содержания фактора некроза опухоли (ФНО) – одного из основных провоспалительных цитокинов и интерлейкина-10 – противовоспалительного

цитокина в сыворотке крови и ликворе. Для определения цитокинов использовали твердофазный иммуноферментный метод с помощью тест-систем (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург). Концентрацию цитокинов выражали числом пикограммов на 1 мл. Забор крови и ликвора проводили в течение 15–24 часов с момента травмы.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0 с использованием описательной статистики (определение медианы (Me) и квартилей (Q_1 ; Q_2), непараметрических методов (сопоставление независимых групп с использованием критерия Манна–Уитни). Анализ зависимостей осуществлялся с помощью рангового коэффициента корреляции (r) Спирмена. При $p < 0,05$ различия считались достоверными.

Результаты исследования и их обсуждение

Пациенты с УГМ предъявляли жалобы, типичные для острого периода ЧМТ. При клинико-неврологическом обследовании в большинстве случаев выявлялись очаговые неврологические и менингеальные синдромы, характерные для УГМ средней степени тяжести. При исследовании степени сознания по ШКГ выявлено, что уровень сознания у пациентов с УГМ статистически не отличался от больных с СГМ и составил 15,0 (14,4; 15,0). Уровень статистической значимости различий при оценке неврологического статуса по шкале NIHSS между группой СГМ (1,0 (0; 2,0) и УГМ средней степени (4,5 (0,5; 5,0) составил $p = 0,0001$. Степень инвалидизации по шкале Barthell оказалась достоверно ($p = 0,001$) выше у пациентов с УГМ (94,0 (81,5; 100), чем у больных с СГМ (100 (100; 100)). Исследование эмоционально-личностной сферы у больных в остром периоде закрытой ЧМТ выявило статистически значимый уровень депрессии по объективной шкале Монтгомери–Асберг во всех группах пациентов: 9,0 (3,0; 13 баллов) при СГМ, 10,5 (6,0; 14,5 баллов) при УГМ по отношению к группе контроля – 4,0 (2,5; 4,5 баллов) ($p < 0,05$ для всех групп). Средние значения тревоги и депрессии по госпитальной шкале у больных УГМ не выявили статистической значимости различий в группах и по отношению к контролю и группе сравнения с СГМ. По опроснику Спилбергера–Ханина в большинстве случаев регистрировалась высокая реактивная и умеренно выраженная личностная тревожность. Среднее значение реактивной тревожности составило 46,0 (36,0; 54,0) баллов в группе СГМ, 46,0 (41,5; 54,5) баллов при УГМ средней степени тяжести, что значимо ($p < 0,05$) больше, чем в группе контроля (31,0 (31,0; 34,0) баллов). Показатели личностной тревожности статистиче-

ски не отличались ($p > 0,05$) от контрольных (36,0 (32,0; 38,0)), а также между группами ЧМТ и составили в группе СГМ 37,0 (31,0; 45,0) баллов, УГМ средней степени тяжести – 39,5 (32,5; 50,0) баллов.

При исследовании цитокинов сыворотки крови обнаружен уровень значимых различий содержания интерлейкина – 10 у пострадавших с СГМ – 6,0 (0,0; 10,2) пг/мл и УГМ средней степени тяжести 0,4 (0,0; 0,61) пг/мл, ($p = 0,03$), хотя и не выходил за пределы показателей условно здоровых доноров (0–31 пг/мл). Также достоверно ($p = 0,001$) различным оказалось количественное содержание ФНО сыворотки крови между группами СГМ – 5,7 (0,0; 11,72) пг/мл и УГМ средней степени тяжести – 54,5 (9,3; 59,1) пг/мл. У здоровых доноров диапазон значений сыворотки крови ФНО составляет от 0 до 6 пг/мл. Количественное содержание интерлейкина 10 в ликворе колебалось от 0,0 до 6,3 пг/мл, составив в среднем 1,16 (0,1; 1,9) пг/мл. Среднее количество ФНО ликвора составило 47,9 (31,0; 66,5) пг/мл. Выявлена линейная корреляционная зависимость балльной оценки неврологического статуса по шкале NIHSS и количественного содержания интерлейкина – 10 ($r = -0,36, p = 0,04$) и ФНО ($r = 0,41, p = 0,02$) в сыворотке крови. Таким образом, в остром периоде количественное содержание гуморальных цитокинов отражает тяжесть патологического процесса при черепно-мозговой травме. При более тяжелом повреждении (УГМ) выявляется повышенное содержание провоспалительного цитокина – ФНО и более низкие значения противовоспалительного интерлейкина-10 (при допустимых значениях).

Изучение количественного содержания сывороточного серотонина в группах больных с различной степенью тяжести ЧМТ выявило следующие закономерности. Уровень серотонина сыворотки крови у больных СГМ составил 149 (128; 181,9) нг/мл, что не отличается ($p > 0,05$) от показателя контрольной группы 127 (93; 201) нг/мл. В группе больных с УГМ средней степени тяжести показатель исследуемого нейромедиатора увеличился до 498 (284; 479) нг/мл, что достоверно ($p = 0,022$) выше, чем в группе больных с СГМ. Среднее значение количественно содержания серотонина ликвора у пациентов с УГМ оказалось равным 21,4 (0,9; 28,3) нг/мл.

При проведении корреляционного анализа выявилась зависимость количественного содержания серотонина сыворотки крови от вида ЗЧМТ ($r = 0,35, p = 0,02$). При более тяжелом виде ЧМТТ количественное содержание серотонина сыворотки кро-

ви увеличивается. Уровень гуморального серотонина у больных в остром периоде ЧМТ не зависел от степени психоэмоциональных и вегетативных нарушений. Количественное содержание ликворного серотонина имело обратную корреляционную зависимость ($r = -0,7, p < 0,05$) с уровнем ФНО ликвора, а концентрация серотонина сыворотки крови прямо пропорционально ($r = 0,7, p < 0,05$) зависела от содержания интерлейкина – 10 в цереброспинальной жидкости. Выраженность неврологических расстройств в нашем исследовании оказала влияние на показатели шкалы Barthell ($r = -0,51, p = 0,0002$).

Обобщая изложенное, можно сказать, что в остром периоде у больных УГМ средней степени тяжести количественное содержание цитокинов сыворотки крови и ликвора отражает неспецифические (универсальные, реактивные) воспалительные процессы, характерные для травматического повреждения. Количественное содержание провоспалительного ФНО сыворотки крови напрямую зависело от тяжести полученного повреждения. У больных легкой ЧМТ наблюдались статистически достоверно более высокие показатели противовоспалительного интерлейкина – 10. Про- и противовоспалительные цитокины у больных ЗЧМТ сбалансировано взаимодействуют между собой и объективизируют степень тяжести ЧМТ. Количественное содержание серотонина сыворотки крови прямолинейно зависит от уровня противовоспалительного интерлейкина ликвора, а серотонин ликвора находится в отрицательной корреляционной зависимости с уровнем ФНО спинномозговой жидкости. Результаты исследования служат доказательством того, что в каскаде нейроиммунных нарушений в остром периоде ЧМТ серотонин играет защитную, протективную роль, являясь противовоспалительным медиатором.

Выводы

Исследование серотонина и цитокинового профиля в остром периоде ушиба головного мозга позволяет оценить степень повреждения нервной ткани. Показатели количественного содержания серотонина сыворотки крови у больных ЗЧМТ в остром периоде могут служить диагностическим маркером степени тяжести ЧМТ в первые сутки в плане дифференциальной диагностики СГМ и УГМ (патент на изобретение № 2440581 «Способ дифференциальной диагностики сотрясения и ушиба головного мозга»). В остром периоде ушиба головного мозга средней степени тяжести изменение уровня серотонина сопряжено с противо-

воспалительными механизмами защиты нервной ткани. Взаимосвязанные изменения цитокинов и нейротрансмиттера серотонина свидетельствуют об активном участии центральных механизмов в регуляции иммунного ответа и важной роли нейроиммунных взаимоотношений в патогенезе каскада вторичных реакций в остром периоде черепно-мозговой травмы.

Список литературы

1. Акинцева Ю.В. Синдром усталости и тромбоцитарный серотонин у больных рассеянным склерозом // *Нейроиммунология*. – 2011. – Т. IX, № 3–4. – С. 17–18.
2. Александровский Ю.А., Казанцева К.В., Ахапкин Р.В. Психоиммунологические исследования в современной психиатрии (обзор материалов XLVIII международного невролого-психиатрического конгресса) // *Фарматека*. – 2009. – № 7. – С. 8–12.
3. Обмен серотонина при торсионной дистонии. // *Неврологический вестник / В.В. Бельский и др.*. – 2009. – Т. XLI, Вып. 1 – С. 95–98.
4. Иззати-заде К.Ф., Баша А.В., Демчук Н.Д. Нарушение обмена серотонина в патогенезе заболеваний нервной системы // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2004. – № 9. – С. 62–70.
5. Каракулова Ю.В. Изучение гуморального звена серотонинергической системы при хронических болевых синдромах // *Российский журнал боли*. – 2011. – № 2. – С. 10–11.
6. Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. – М.: Антидор, 2002. – Т. 3. – С. 386–394.
7. Лихтерман Л.Б. Неврология черепно-мозговой травмы: клиническое пособие для нейрохирургов, неврологов, травматологов. – М.: ИП «Т.М. Андреева», 2009. – С. 16–20.
8. Маслова Н.Н., Семакова Е.В., Мешкова Р.Я. Состояние цитокинового статуса больных в разные периоды травматической болезни головного мозга. // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. – 2001. – № 3. – С. 26–30.
9. Green A.R. Neuropharmacology of 5-hydroxytryptamine // *Br. J. Pharmacol.* – 2006. – 147, (Suppl 1). – P. 145–152.
10. Katoh N. Effect of serotonin on the differentiation of human monocytes into dendritic cells / N. Katoh, F. Soga, T. Nara, R. Tamagawa-Mineoka, M. Nin, H. Kotani, K. Masuda, S. Kishimoto // *Clin. Exp. Immunol.* – 2006. – № 146. – P. 354–361.
11. Krabbe G. Activation of serotonin receptors promotes microglial injury-induced motility but attenuates phagocytic activity / G. Krabbe, V. Matyash, U. Pannasch, L. Mamer // *Brain Behav. Immun.* – 2012. – № 10. – P. 1016.
12. Temel Y. Inhibition of 5-HT neuron activity and induction of depressive-like behavior by high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus / Y. Temel, L.J. Boothman, A. Blokland, P.J. Magil, H.W. Steinbusch, V. Visser-Vandewalle, T. Sharp // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – № 104. – P. 17087–17092.

References

1. Akintseva Y.V. Sindrom ustalosti i trombocitarnyj serotonin u bol'nyhrassejannym sklerozom [Fatigue syndrome and

platelet serotonin in patients with multiple sclerosis] *Neuroimmunology*, 2011, T. IX, no. 3–4, pp. 17–18.

2. Aleksandrovskij Ju.A., Kazanceva K.V., Ahapkin R.V. Psihoimmunologicheskie issledovanija v sovremennoj psihiatrii (obzormaterialov XLVIII mezhdunarodnogo nevrologo-psihiatricheskogo kongressa) [Psychoimmunologic research in modern psychiatry (review materials XLVIII International Congress of neuro-psychiatric)] *Farmateka*, 2009, no. 7, pp. 8–12.

3. Belen'kij V.V. et al Obmen serotonina pri torsionnoj distonii [Serotonin metabolism in torsion dystonia] *Nevrologicheskij vestnik*, 2009, T.XLI, no.1, pp. 95–98.

4. Izzati-zade K.F., Basha A.V., Demchuk N.D. Narushenie obmena serotonina v patogeneze zabozevanij nervnoj sistemy [The metabolism of serotonin in the pathogenesis of diseases of the nervous system] *Journal of Neurology and Psychiatry*, 2004, no. 9, pp. 62–70.

5. Karakulova Y. V. Izuchenie gumoral'nogo звена serotoninergicheskoy sistemy pri hronicheskikh bolevykh sindromah [The study of humoral serotonergic system in chronic pain syndromes] *Russian Journal of Pain*, 2011, no.2, pp.10–11.

6. Konovalov A.N., Likhтерman L.B., Potapov A.A. Klinicheskoe rukovodstvo po cherepno-mozgovoj travme [Clinical guidelines for traumatic brain injury]- Moscow: Antidor, 2002, T. 3, pp. 386–394.

7. Likhтерman L.B. Nevrologijacherepno-mozgovoj travmy: klinicheskoe posobie ljanejrohirurgov, nevrologov, travmatologov [Neurology traumatic brain injury: a clinical benefit la neurosurgeons, neurologists, trauma surgeons] – Moscow: IP «T.M. Andreeva», 2009. pp.16–20.

8. Maslova N.N., Semakova E.V., Meshkova R.Ja. Sostojanie citokinovogo statusa bol'nyh v raznye periody travmaticheskoy bolezni golovnogo mozga [State of cytokine status of patients in different periods of traumatic brain disease] *Immunopathology, allergy, infektologiya*, 2001, no. 3, pp. 26–30.

9. Green A.R. Neuropharmacology of 5-hydroxytryptamine // *Br. J. Pharmacol.* 2006. 147, (Suppl 1), pp. 145–152.

10. Katoh N. Effect of serotonin on the differentiation of human monocytes into dendritic cells / N.Katoh, F.Soga, T. Nara, R. Tamagawa-Mineoka, M. Nin, H. Kotani, K.asuda, S.ishimoto // *Clin. Exp. Immunol.* 2006. 146. pp. 354–361.

11. Krabbe G. Activation of serotonin receptors promotes microglial injury-induced motility but attenuates phagocytic activity / G. Krabbe, V. Matyash, U. Pannasch, L. Mamer // *Brain Behav. Immun.* 2012. № 10. P. 1016

12. Temel Y. Inhibition of 5-HT neuron activity and induction of depressive-like behavior by high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus / Y. Temel, L.J. Boothman, A. Blokland, P.J. Magil, H.W. Steinbusch, V. Visser-Vandewalle, T. Sharp // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. 104. pp. 17087–17092.

Рецензенты:

Кравцов Ю.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии педиатрического факультета, ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь;

Байдина Т.В., д.м.н., профессор, профессор кафедры неврологии лечебного факультета им. проф. В.П. Перушина, ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера Минздрава России, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 01.07.2013.