

## **СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА В ПРОЦЕССАХ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ИКСОДОВОМ КЛЕЩЕВОМ БОРРЕЛИОЗЕ**

**Каракулова Ю.В., Селянина Н.В., Воробьева Н.Н., Сумливая О.Н., Николенко В.В., Тетерин В.Ю.**

*ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: infect-perm1@mail.ru*

Целью исследования явилось изучение состояния гуморального звена серотонинергической системы и ее взаимосвязей с показателями иммунного воспаления и психоэмоционального состояния у пациентов в раннем периоде клещевого боррелиоза. Проведено клиническое и лабораторное обследование у 60 пациентов с эритемной и безэритемной формами в острый период боррелиоза. У больных с различными формами боррелиоза установлено дефицитное состояние серотонинергической системы. У пациентов в разгар инфекции и в реконвалесценцию установлены астенические проявления по визуально-аналоговой шкале астении и по шкале Multidimensional Fatigue Inventory-20, нарушение субъективных характеристик сна, эмоциональные нарушения по опроснику Спилберга, госпитальной шкале тревоги и депрессии, шкале депрессии Бека. Выявленные отрицательные корреляции сывороточного и тромбоцитарного серотонина с интерлейкином-6, показателями тревоги и депрессии, реактивной тревожности в острый период боррелиоза, удостоверяют вовлеченность нейромедиатора серотонина в формирование воспалительного процесса и психоэмоциональных проявлений в ранний период боррелиоза. Это показывает необходимость разработки новых патогенетических методов диагностики, персонализированного патогенетического лечения и предупреждения развития осложнений боррелиоза в течение всего инфекционного процесса, а также и формирования в последующем резидуального боррелиоза.

Ключевые слова: клещевой боррелиоз, сывороточный серотонин, тромбоцитарный серотонин, интерлейкины, воспаление, астения.

## **SEROTONERGIC SYSTEM IN THE PROCESSES OF INFLAMMATION IN IXODIC TICK-BORNE BORRELIOSIS**

**Karakulova Yu.V., Selyanina N.V., Vorobyova N.N., Sumlivaya O.N., Nikolenko V.V., Teterin V.Yu.**

*Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner Ministry of Health of Russia, Perm, e-mail: infect-perm1@mail.ru*

The aim of the study was to study the state of the humoral link of the serotonergic system and its interrelationships with indicators of immune inflammation and psychoemotional state in patients in the early period of tick-borne borreliosis. Clinical and laboratory examination was carried out in 60 patients with erythemic and non-erythemic forms in the acute period of borreliosis. Patients with various forms of borreliosis have a deficient state of the serotonergic system. In patients at the height of infection and during convalescence, asthenic manifestations were established on the visual-analog scale of asthenia and on the scale of Multidimensional Fatigue Inventory-20, violation of subjective sleep characteristics, emotional disorders according to the Spielberger questionnaire, the hospital anxiety and depression scale, the Beck depression scale. The revealed negative correlations of serum and platelet serotonin with interleukin-6, indicators of anxiety and depression, reactive anxiety in the acute period of borreliosis, confirm the involvement of the neurotransmitter serotonin in the formation of the inflammatory process and psychoemotional manifestations in the early period of borreliosis. This shows the need to develop new pathogenetic diagnostic methods, personalized pathogenetic treatment and prevention of the development of complications of borreliosis during the entire infectious process, as well as the formation of residual borreliosis in the future.

Keywords: tick-borne borreliosis, serum serotonin, platelet serotonin, interleukins, inflammation, asthenia.

Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) – актуальная природно-очаговая инфекция для Российской Федерации, особенно для Урала, Дальнего Востока, Сибири [1, 2]. Неблагоприятное течение ИКБ, часто приводящее к инвалидизации, обуславливает

медицинскую и социальную значимость инфекции и приводит к важности продолжения изучения ее патогенеза и клиники [3, 4]. Серотонинергическая система головного мозга как активно функционирующая нейротрансмиттерная, а также стресс-лимитирующая система, отвечает за ряд физиологических эффектов [5, 6], принимающих участие в патогенезе неврологических, инфекционных и соматических и болезней [7, 8]. Это позволяет предполагать ее участие и в патогенезе клещевого боррелиоза. Несмотря на большое количество исследований для изучения этиопатогенеза и клиники инфекции, роль серотонинергической системы при боррелиозе мало исследована, нет данных о ее состоянии в динамике течения заболевания, взаимосвязи с показателями иммунного воспаления и психоэмоционального состояния у пациентов [9].

Целью исследования явилось изучение состояния гуморального звена серотонинергической системы и ее взаимосвязей с показателями иммунного воспаления и психоэмоционального состояния у пациентов в раннем периоде клещевого боррелиоза.

**Материалы и методы исследования.** Мы провели клиническое и лабораторное обследование у 60 пациентов с эритемной и безэритемной формами в острый период боррелиоза. Исследование проводилось на базе Пермской инфекционной больницы. Критериями включения явились: пациенты обоего пола с подтвержденным диагнозом боррелиоза методом иммуноферментного анализа (ИФА), в возрасте от 18 до 75 лет с информированным согласием. Всем пациентам проведена клиническая оценка соматического, неврологического статусов. Исследования астении и эмоционального статуса проводили по субъективной шкале астении - 20 (Multidimensional Fatigue Inventory-20 или MFI-20), по визуально-аналоговой шкале астении (ВАШ-А), шкале тревоги Спилбергера-Ханина, госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), опроснику депрессии Бека, анкете субъективной оценки нарушений сна [9].

Концентрацию серотонина в тромбоцитах (ТС) и сыворотке крови (СС) в нг/мл, определяли с помощью ультрачувствительного ИФА с применением комплекта Serotonin Research ELISA (Германия). Для оценки воспалительной реакции исследовали количественные показатели цитокинов (интерлейкин-6 - ИЛ-6 и интерлейкин-10 - ИЛ-10), нейронспецифической енолазы (НСЕ) и высокочувствительного hsC-реактивного белка (hsCRP) в сыворотке крови методом ИФА с особыми комплектами реагентов ВЕКТОР-БЕСТ (Россия). Клинико-лабораторное обследование пациентов проводилось при поступлении в стационар (первые 6 суток) и после лечения (через 10-14 дней). Все пациенты получали комплексную терапию согласно клиническим рекомендациям. В качестве группы контроля выступили 30 здоровых человек.

Статистический анализ материала проведен при помощи стандартного пакета Statistica 10. Для сопоставления независимых групп применялся критерий Манна-Уитни, зависимых - тест Уилкоксона. Для выявления зависимостей - критерий Спирмена. При  $p < 0,05$  значения считались достоверными.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В период разгара инфекции у больных с боррелиозом (все формы) отмечается выраженный астенический синдром. Это подтверждается высоким уровнем астении по ВАШ-А (таблица), который значительно превышает показатели у здоровых.

Показатели психоэмоционального статуса и нейрогуморальной регуляции у больных боррелиозом (все формы)

Показатель	Группа здоровых	Больные		p1	p2	p3
		Разгар	реконвалесценция			
Уровень ВАШ-А, баллы	1 (1; 1)	4 (3; 5)	2 (1; 3)	0,00*	0,00*	0,00*
Субъективный показатель нарушений сна, баллы	27 (21; 29)	19 (18;22)	20 (18; 24)	0,01*	0,00*	0,00*
Показатель вегетативных расстройств, баллы	7 (0; 14,5)	23 (13; 35)	17 (6; 34)	0,00*	0,00*	0,00*
Реактивная тревожность по Спилбергеру, баллы	45 (44; 47)	46 (44; 47)	45 (43,75; 47)	0,00*	0,80	0,00*
Когнитивно-аффективная шкала Бека, баллы	1 (0; 2)	4 (1; 9,25)	3 (0; 6)	0,01*	0,00*	0,33
Шкала соматизации Бека, баллы	0 (0; 1,25)	5 (1; 7)	3 (0; 5)	0,00*	0,00*	0,11
Общий показатель шкалы Бека, баллы	1 (0; 3)	8 (3; 16)	7 (1; 11)	0,00*	0,00*	0,02*
НСЕ, нг/мл	6,1 (5,7; 6,9)	6,8 (5,3; 7,4)	4,6 (4,1; 6,1)	0,81	0,17	0,02*
hsCRP, мг/л	0,2 (0,1; 0,4)	24,1 (10,9; 25,8)	6,4 (4,9; 10,7)	0,00*	0,00*	0,02*

\* -  $p \leq 0,05$

p1 – достоверность различий между больными в период разгара и группой здоровых

p2 - достоверность различий между больными в раннюю реконвалесценцию и группой здоровых

p3 - достоверность различий между больными в разгар и больными в раннюю реконвалесценцию

А также подтверждается изменениями показателей всех шкал опросника MFI-20 ( $p=0,00$ ) (рис. 1) относительно показателей здоровых. Суммарный балл опросника MFI-20 составил 60 (42; 69), что значительно выше уровня у здоровых - 21.5 (20; 28.8) балла ( $p=0.00$ ).

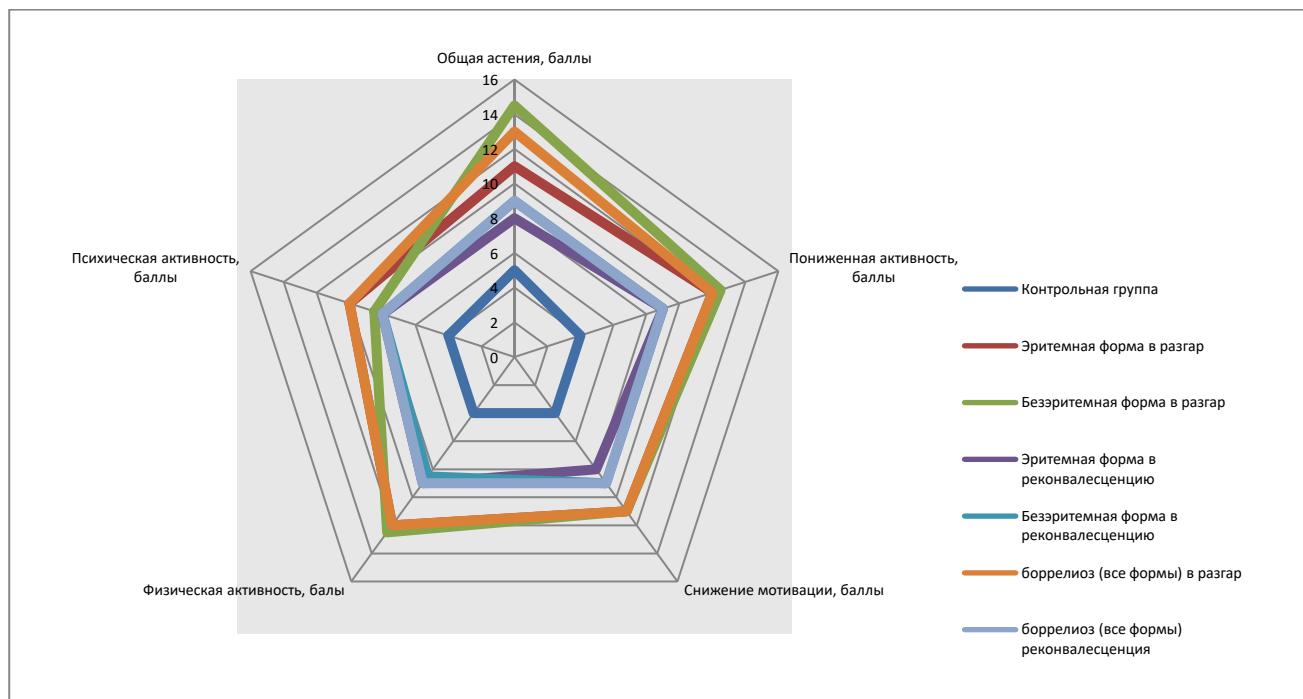


Рис. 1. Значения шкал опросника MFI-20 у больных боррелиозом в динамике

Показатели госпитальной шкалы тревоги и депрессии у больных боррелиозом в разгар инфекционного процесса были значительно выше уровня здоровых лиц ( $p=0.00$ ) (рис. 2)

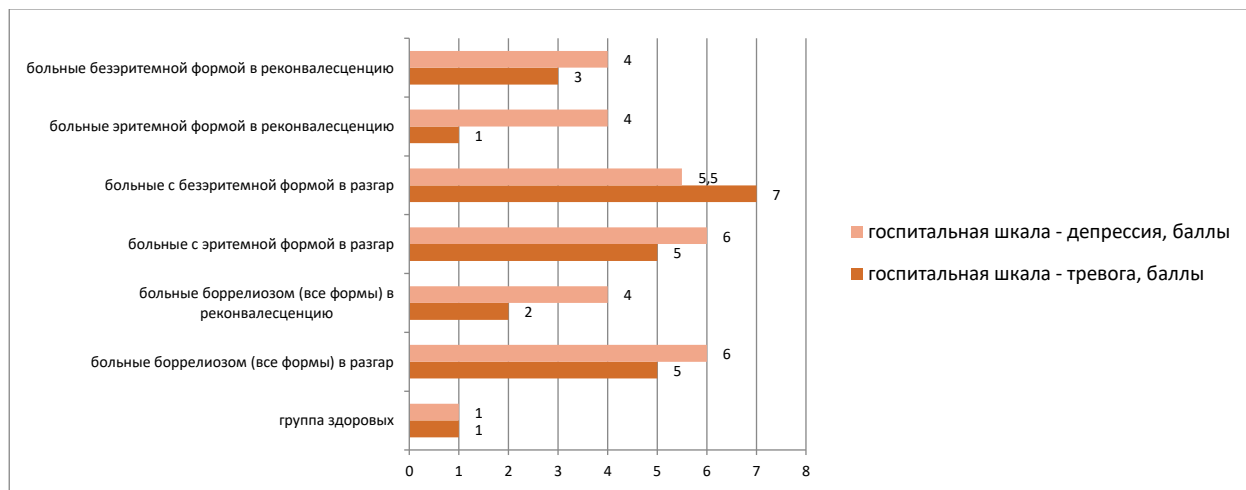


Рис. 2. Значения показателей госпитальной шкалы тревоги и депрессии у больных боррелиозом в динамике

Анализ результатов шкалы депрессии Бека (табл. 1) показал, что общий показатель, а также показатели шкал когнитивно-аффективной и соматизации были выше показателей контрольной группы. Величина реактивной тревожности опросника Спилбергера превысила величину у здоровых (табл. 1). Анализ анкет балльной субъективной оценки нарушений сна показала, что суммарный балл был значительно ниже значений здоровых (таблица).

У больных с обеими формами боррелиоза в острый период отсутствовали различия по эмоциональным нарушениям по тревоге ( $p=0.33$ ) и депрессии ( $p=0.63$ ) шкалы HADS (рис. 2), показателю депрессии шкалы Бека ( $p=0.47$ ), реактивной тревожности по Спилбергеру ( $p=0.73$ ), проявлениях астении по ВАШ-А ( $p=0.20$ ) и MFI-20 ( $p=0.77$ ), характеристикам сна ( $p=0.362$ ).

Изучение концентраций разнонаправленных интерлейкинов - ИЛ-6 и ИЛ-10 - показало, что их значения у пациентов с боррелиозом в разгар инфекции были выше значений контрольной группы (рис. 3). Причем показатели интерлейкинов при эритемной и безэритемной формах не отличались друг от друга.

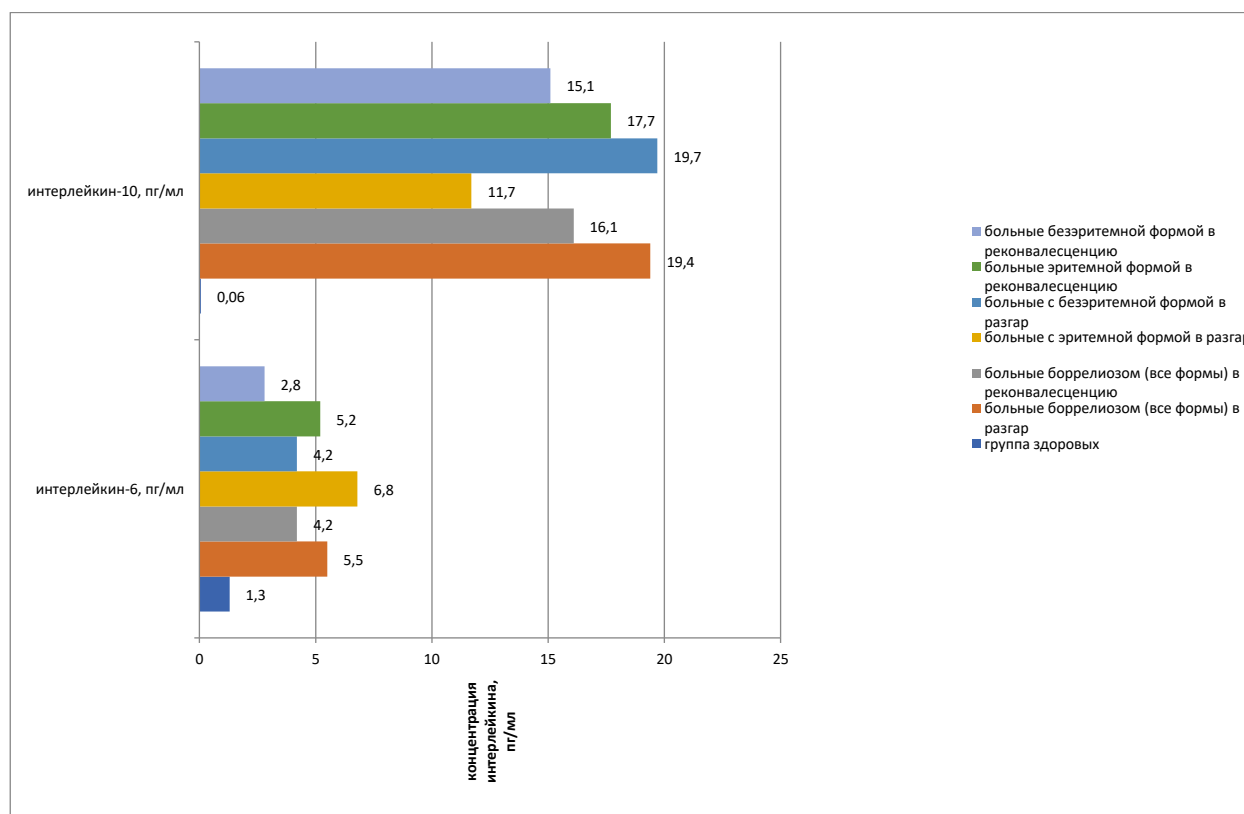


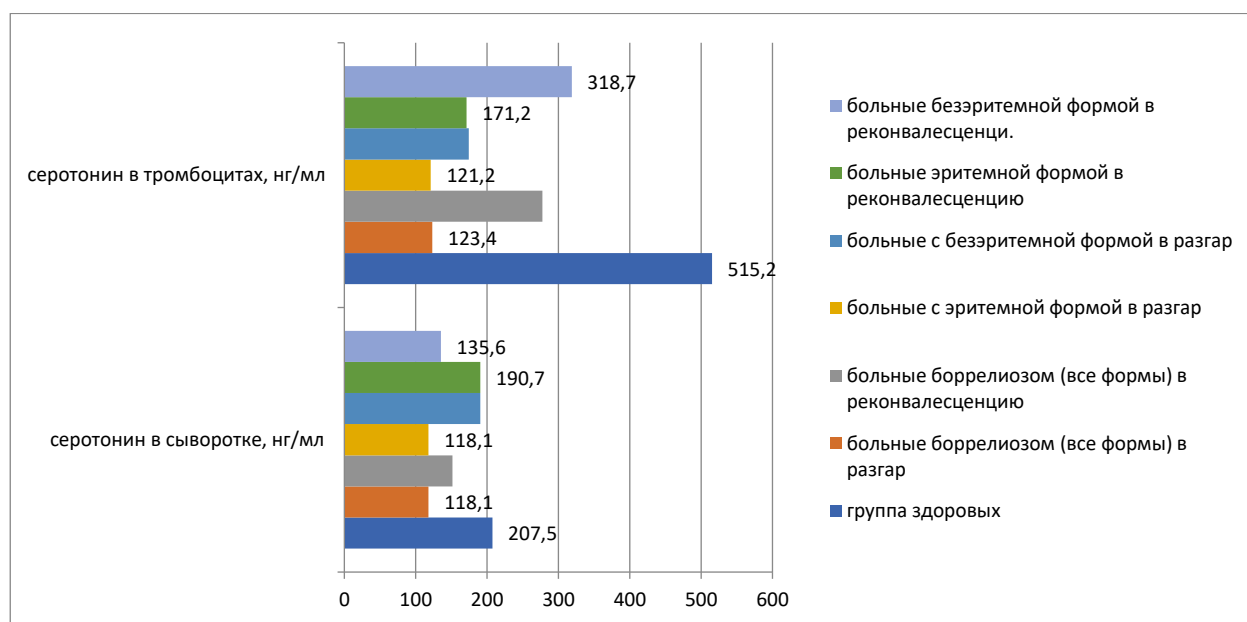
Рис. 3. Концентрация ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови у больных боррелиозом в динамике

Значение НСЕ в крови у всех пациентов в острый период инфекции не отличалось от значений контрольной группы здоровых (таблица). Причем в этот период не отличались и

показатели НСЕ между эритемной 6.8 (4.8; 8.2) нг/мл и безэритемной 6.7 (6.0; 7.2) нг/мл формами б (p=0.89).

Концентрация hsCRP у больных острым боррелиозом была значительно выше концентрации здоровых лиц (таблица). При этом не было отличий показателей при разных формах - 23.7 (10.8; 25.5) нг/мл при эритемной и 24.1 (22.7; 25.6) нг/мл при безэритемной (p=0.66).

Исследование концентрации серотонина в тромбоцитах у пациентов со всеми формами боррелиоза в разгар инфекции установило его выраженное снижение относительно концентрации у здоровых (p=0,01) (рис. 4). При этом разницы показателей ТС при разных формах не обнаружено (p=0,29).



*Рис. 4. Концентрация серотонина в тромбоцитах и сыворотке крови у больных боррелиозом в динамике*

Количество серотонина в сыворотке у больных со всеми формами в разгар инфекции не показало отличий от количества у здоровых (p=0,10) (рис. 4). Концентрация СС у пациентов не отличалась между эритемной и безэритемной формами (p=0,81). Также не выявлено отличий СС при эритемной и безэритемной формах со значениями у здоровых (соответственно p=0,24 и p=0,06).

При динамическом наблюдении, после курса этиотропной терапии согласно клиническим рекомендациям, у всех больных с боррелиозом установлено изменение показателей астении, эмоционального статуса, субъективных характеристик сна в сторону их улучшения (таблица). В динамике выявлено изменение астенических проявлений: уменьшение астении по ВАШ-А (p=0.00) и по шкале MFI-20 (p=0.00). Исследование эмоциональной сферы показало, что показатель депрессии шкалы HADS в период

реконвалесценции не изменился ( $p=0.84$ ), а параметр тревоги уменьшился ( $p=0.03$ ). Медиана субъективной оценки нарушений сна увеличилась ( $p=0.00$ ), но не достигла нормальных значений ( $p=0.00$ ). Общий показатель шкалы Бека уменьшился до ( $p=0.02$ ), но отличался от значений здоровых ( $p=0.00$ ). Величина реактивной тревожности по опроснику Спилбергера снизилась ( $p=0.00$ ) и не отличалась от показателя здоровых ( $p=0.80$ ).

Обращает внимание, что в этот период у пациентов с эритемной и безэритемной формами не было установлено отличий по показателям астении по ВАШ-А ( $p=0.68$ ) и шкалам опросника MFI-20 ( $p=0.97$ ), уровням тревоги ( $p=0.31$ ) и депрессии ( $p=0.68$ ) по госпитальной шкале, депрессии по шкале Бека ( $p=0.73$ ), реактивной тревожности по Спилбергеру ( $p=0.32$ ) и субъективным показателям сна ( $p=0.54$ ).

В период реконвалесценции концентрация ИЛ-6 у больных боррелиозом (все формы) не изменялась ( $p=0.26$ ), но была выше концентрации у здоровых ( $p=0.00$ ) (рис. 3). Уровень ИЛ-10 в группе больных со всеми формами также был выше группы контроля ( $p=0.01$ ). Различий в медианах ИЛ-6 и ИЛ-10 при эритемной и безэритемной формах не установлено -  $p=0.13$  и  $p=0.42$ .

Концентрация НСЕ в этот период инфекции уменьшалась до 4.6 (4.1; 6.1) нг/мл ( $p=0.02$ ) и не различалась с величиной здоровых лиц ( $p=0.17$ ). Медианы НСЕ при различных формах инфекции тоже не различались ( $p=0.14$ ).

Показатель hsCRP в сыворотке крови в период реконвалесценции снижался до 6.4 (4.9; 10.7) нг/мл ( $p=0.02$ ), но все-равно был выше значений здоровых лиц (таблица). Уровни hsCRP в крови при эритемной и безэритемной формах имели тенденцию к понижению – 6.4 (5.3; 9.5) нг/мл ( $p=0.14$ ) и 8.2 (5.1; 10.9) нг/мл ( $p=0.07$ ). Причем концентрация hsCRP не отличалась у больных с разными формами ( $p=0.89$ ) и была выше значений у здоровых ( $p=0.00$ ).

Показатель серотонина в тромбоцитах крови у пациентов боррелиозом (все формы) не изменялся в динамике ( $p=1.00$ ) (рис. 4). Но концентрация серотонина в тромбоцитах по-прежнему была меньше концентрации у здоровых ( $p=0.03$ ) и не отличалась у больных с эритемной и безэритемной формами ( $p=0.08$ ).

К периоду реконвалесценции уровень серотонина в сыворотке крови не менялся ( $p=0.10$ ) (рис. 4). Причем при эритемной форме медиана СС не отличалась от медианы СС у здоровых ( $p=0.61$ ), а при безэритемной – находилась ниже медианы СС группы здоровых лиц ( $p=0.04$ ). Низкий уровень СС у больных с безэритемной формой показывает незавершенность к данному периоду инфекционного процесса при более тяжелой по течению безэритемной форме.

Далее нами был сделан корреляционный анализ всех изучаемых клинико-лабораторных показателей с концентрациями тромбоцитарного и сывороточного серотонина



для установления возможных зависимостей ( $p < 0,05$ ) и лучшего понимания патогенетических нарушений при боррелиозе [9].

В период разгара боррелиоза величина серотонина в тромбоцитах у больных имела отрицательные корреляционные связи с шкалой снижение мотивации опросника MFI-20 ( $R = -0.68$ ), показателем тревоги шкалы HADS ( $R = -0.49$ ), общим ( $R = -0.42$ ) и когнитивно-аффективными показателями ( $R = -0.39$ ) шкалы Бека. Что можно трактовать так - чем ниже концентрация ТС, тем более выражены астенические и эмоциональные проявления.

Величина серотонина в сыворотке крови у больных ИКБ в остром периоде показала отрицательные корреляционные зависимости с показателем реактивной тревожности по Спилбергеру ( $R = -0.76$ ) и концентрацией интерлейкина-6 ( $R = -0.44$ ), а также положительную - с субъективными показателями сна ( $R = 0.70$ ). То есть, чем ниже концентрация серотонина сыворотки крови, тем активнее воспалительный процесс, реактивная тревожность и хуже субъективные величины сна.

У больных с безэритемной формой была установлена отрицательная корреляционная зависимость серотонина в тромбоцитах с эмоциональными показателями - с показателем тревоги по HADS ( $R = -0.70$ ) и уровнем реактивной тревожности ( $R = -0.54$ ), кроме этого положительная - с субъективными показателями сна ( $R = 0.77$ ). То есть, чем ниже уровень тромбоцитарного серотонина, отражающего его количество в головном мозге, тем выше эмоциональные проявления и хуже субъективные показатели сна.

В период разгара инфекции у больных установлены проявления астении от умеренных до выраженных, увеличение показателей тревоги и депрессии, нарушение сна от незначительного до выраженного. При динамическом наблюдении пациентов в период ранней реконвалесценции мы наблюдали у них положительную динамику, но астенические проявления у больных сохранялись от очень слабых до умеренных, зафиксированы нарушения сна, были повышенными показатели тревоги и депрессии. Изучение эмоционального состояния, уровня астенических проявлений с применением специфических методик необходимо для их выявления, объективной оценки для формирования полной клинической картины во все периоды инфекции и своевременного купирования обнаруженных нарушений.

При динамическом обследовании у больных в остром периоде выявлены увеличенные концентрации интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-10), которые были одинаковыми при обеих формах и сохраняли повышенные значения в реконвалесценцию. В динамике установлены значительные уровни hsCRP независимо от формы инфекции и уменьшение их в период реконвалесценции, что отражает динамику воспалительного процесса.

У реконвалесцентов ИКБ остается дефицитарное положение серотонинергической системы, которое было установлено еще в разгар инфекции, что подтверждается низкими

показателями ТС. Снижение уровня СС наблюдается лишь при безэритемной форме, что вероятно обусловлено более значительным вовлечением у них нервной системы в патологический процесс.

Выявленные отрицательные корреляции сывороточного и тромбоцитарного серотонина с ИЛ-6, показателями тревоги и депрессии, реактивной тревожности в острый период боррелиоза, удостоверяют вовлеченность нейромедиатора серотонина в формирование воспалительного процесса и психоэмоциональных проявлений в ранний период боррелиоза [9].

**Заключение.** Таким образом, наше исследование было выполнено по двум медицинским специальностям – нервные болезни и инфектология. В результате исследования была установлена причастность серотонинергической системы к процессам воспаления и развития астенического синдрома у пациентов с клещевым боррелиозом. Это показывает необходимость, с учетом полученных данных о причастности серотонинергической системы, разработки новейших патогенетических методов диагностики, персонализированного патогенетического лечения и предупреждения развития осложнений боррелиоза в течение всего инфекционного процесса, а также формирования резидуального боррелиоза в последующем.

### Список литературы

1. Ковалевский Ю.В., Коренберг Э.И., Горелова Н.Б. Результаты многолетнего мониторинга эпизоотической активности природных очагов иксодовых клещевых боррелиозов Среднего Урала // Национальные приоритеты России. 2021. № 3 (42). С. 174-179.
2. Рудакова С.А., Теслова О.Е., Муталинова Н.Е., Пенъевская Н.А., Рудаков Н.В., Савельев Д.А., Кузьменко Ю.Ф. Эпидемиологическая ситуация по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2021 г. и прогноз на 2022 г. // Проблемы особо опасных инфекций. 2022. № 2. С. 46-53.
3. Конькова-Рейдман А.Б., Тер-Багдасарян Л.В. Современные аспекты эпидемиологии инфекций, передающихся иксодовыми клещами // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014. № 5. С. 26-31.
4. Воробьева Н.Н., Сумливая О.Н., Окишев М.А., Неболсина А.П. Клинико-патогенетические особенности и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов // Пермский медицинский журнал. 2016. № 4. С. 6-11.

5. Свешников Д.С., Кучук А.В., Смирнов В.М., Черепанова Г.В. Серотонинергические механизмы регуляции просвета сосудов большого круга кровообращения // Казанский медицинский журнал. 2016. № 1. С. 89-94.
6. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П., Стаурина Л.Н. Серотонин и его иммунофизиологические эффекты // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2013. № 1. С. 17-32.
7. Скворцова В.И., Петрова Е.А., Брусов О.С., Савина М.А., Шаклунова Н.В., Ключник Т.П., Георгиевская Н.А. Патогенетические особенности развития постинсультных аффективных расстройств // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. № 7. С. 35-40.
8. Селянина Н.В., Сумливая О.Н., Воробьева Н.Н., Каракулова Ю.В., Окишев М.А. Серотонин периферической крови как маркер церебральных повреждений // Пермский медицинский журнал. 2014. № 1. С. 38-43.
9. Сумливая О.Н. Патогенетическое участие серотониновой системы в процессах воспаления при клещевых нейроинфекциях (клещевой энцефалит и иксодовый клещевой боррелиоз): дис. ... докт. мед. наук. Пермь, 2018. 290 с.