

# ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ НЕЙРОПЕПТИДОВ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ГЕРПЕСА

С.В. Кныш<sup>1</sup>, Е.В. Маркелова<sup>1</sup>, А.И. Симакова<sup>1</sup>, А.В. Караулов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Владивосток, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

**Резюме.** Система нейропептидов является важной частью взаимодействия нервной системы с эндокринной и иммунной. Пептидные регуляторы отвечают за непрерывность связи элементов систем, поддерживающих гомеостаз в организме, однако несмотря на обилие исследований в области нейропептидов, расшифрованы не все конкретные механизмы и особенности взаимодействия белковых молекул с клетками и элементами иммунной системы, в том числе и при заболеваниях. Цель исследования: провести комплексную оценку состояния системы нейропептидов у пациентов с опоясывающим герпесом. *Материалы и методы.* Было обследовано 106 пациентов, находящихся на стационарном лечении с диагнозом опоясывающий герпес в период с 2016 по 2019 гг. Группу контроля составили 30 практически здоровых добровольцев сопоставимых по возрасту и полу. У всех пациентов был установлен и верифицирован диагноз, произведен забор сыворотки крови в первые сутки госпитализации. Через 3 месяца после выписки проводилось мониторинг состояния пациентов и их болевого синдрома. Это позволило ретроспективно разделить пациентов на 3 группы. Группа 1 — пациенты с опоясывающим герпесом, сопровождающимся слабым или умеренным болевым синдромом; группа 2 — пациенты с опоясывающим герпесом, сопровождающимся сильной болью; группа 3 — пациенты с опоясывающим герпесом, осложнившимся постгерпетической невралгией. Определение белка s100B, основного белка миелина, фактора роста нервов, мозгового нейротрофического фактора, нейронспецифической энолазы в сыворотке венозной крови проводили с помощью специфических реактивов фирмы «R&D Diagnostics Inc.» (США). *Результаты.* Было установлено достоверное повышение сывороточного содержания белка S100B во всех группах в сравнении с группой контроля, без различий между группами пациентов. Основной белок миелина был достоверно выше во всех исследуемых группах относительно контроля. Показатели в группе 2 были достоверно выше, чем в группах 1 и 3. Содержание фактора роста нервов было достоверно повышено в группе 1 в сравнении с контролем, с группами 2 и 3. В группе 3 показатель был существенно ниже, чем в группе контроля и в группе 2. Мозговой нейротрофический фактор был достоверно снижен во всех обследуемых группах в сравнении с контрольными значениями, без значимых различий между группами. Уровень нейронспецифической энолазы в сыворотке крови был достоверно повышен относительно группы контроля и остальных двух групп пациентов лишь в группе 3. Полученные данные позволили выделить два классификатора для оценки риска развития постгерпетической невралгии в острый период опоясывающего герпеса, а также дали углубленное понимание патогенеза нейроиммунных нарушений, сопровождающих опоясывающий герпес.

**Ключевые слова:** нейропептиды, герпес, опоясывающий лишай, S100, MPB, NGF, BDNF, NSE.

## Адрес для переписки:

Кныш Сергей Васильевич  
690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, 2,  
Тихоокеанский государственный медицинский университет.  
Тел.: 8 995 773-65-23.  
E-mail: immunolog.vl@gmail.com

## Contacts:

Sergei V. Knysh  
690002, Russian Federation, Vladivostok, Ostryakova str., 2,  
Pacific State Medical University.  
Phone: +7 995 773-65-23.  
E-mail: immunolog.vl@gmail.com

## Библиографическое описание:

Кныш С.В., Маркелова Е.В., Симакова А.И., Караулов А.В. Показатели системы нейропептидов в острый период опоясывающего герпеса // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 2. С. 329–337. doi: 10.15789/2220-7619-TFO-1256

## Citation:

Knysh S.V., Markelova E.V., Simakova A.I., Karaulov A.V. Neuropeptide system parameters in acute herpes zoster // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2020, vol. 10, no. 2, pp. 329–337. doi: 10.15789/2220-7619-TFO-1256

## NEUROPEPTIDE SYSTEM PARAMETERS IN ACUTE HERPES ZOSTER

Knys S.V.<sup>a</sup>, Markelova E.V.<sup>a</sup>, Simakova A.I.<sup>a</sup>, Karaulov A.V.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

<sup>b</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** The neuropeptides comprise an important part in the nervous system interacting with endocrine and immune systems. Peptide regulators are responsible for the continuity of communicating elements, which support homeostasis, however, despite abundant research examining neuropeptides, not all specific mechanisms and features of interacting proteins with cells and immune components have been uncovered. Objective: to perform a comprehensive assessment of neuropeptide system in patients with herpes zoster. Materials and methods: 106 in-hospital patients were examined diagnosed with herpes zoster within 2016–2019 period. Control group consisted of 30 healthy age- and sex-matched volunteers. Blood serum was collected after verifying diagnosis on day 1. After discharge, patients were monitored for signs of pain syndrome and overall state within 3 months. It allowed to divide patients into 3 groups retrospectively. Group 1 — patients with herpes zoster, accompanied by mild or moderate pain syndrome; group 2 — patients with herpes zoster, accompanied by severe pain; group 3 — patients with herpes zoster, complicated by postherpetic neuralgia. Level of serum protein s100B, myelin basic protein, nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, neuron specific enolase was measured by using specific reagents purchased from “R&D Diagnostics Inc.” (США). Results. it was found that level of serum protein S100B in all groups was significantly increased compared to control group, showing no inter-group differences. Amount of myelin basic protein in all study groups vs. control was significantly higher. Moreover, level of these parameters in group 2 vs. group 1 and 3 was significantly elevated. In addition, level of nerve growth factor was significantly increased in group 1 vs. groups 2 and 3, whereas in group 3 it was significantly lower than in control and group 2. Brain-derived neurotrophic factor was significantly decreased in all the study groups compared to control, showing no significant inter-group differences. Level of neuron-specific enolase was significantly increased in group 3 vs. control as well as group 1 and 2. The data obtained allowed to identify two parameters for assessing a risk of postherpetic neuralgia in acute herpes zoster, as well as provided deeper insights into the pathogenesis of neuroimmune disorders accompanying herpes zoster.

**Key words:** neuropeptides, herpes zoster, shingles. S100, MPB, NGF, BDNF, NSE.

Системы поддержания гомеостаза в организме человека находятся в постоянном, динамичном взаимодействии как между собой, так и с симбиотической флорой — бактериями, простейшими, вирусами, грибами. Парадигма психонейроэндокринной иммунологии (P.N.E.I) рассматривает процессы, имеющие место в организме человека, с позиции комплексной оценки роли и вклада отдельных элементов нервной, иммунной и эндокринной системы с учетом психологического состояния человека [11]. Известно о серьезном влиянии психологического стресса на риски развития различных системных заболеваний, также вероятно воздействие расстройств в одной из интегративных систем на другие, что подчеркивает интерес современной науки к поиску новых, неоднозначных на первый взгляд, механизмов влияния нарушений в иммунной системе на патогенез заболеваний нервной и эндокринной систем [20].

В настоящее время сформировалось представление о существовании системы пептидных регуляторов и их рецепторов, которые определяют функциональную непрерывную связь нервной и иммунной систем и отвечают за адекватную стимуляцию или ингибирование различных функций организма с целью поддержки гомеостаза [4]. Однако, несмотря на обилие исследований в этом направлении,

расшифрованы далеко не все конкретные механизмы и особенности взаимодействия пептидных молекул с клетками и элементами иммунной системы, в том числе при различных патологических состояниях.

Опоясывающий герпес — это серьезное заболевание, вызванное реактивацией вируса Human herpes virus-3 (HHV-3), также известного как вирус ветряной оспы. Первичный контакт с вирусом в большинстве случаев вызывает развитие ветряной оспы, а повторная активация вируса, прибывающего в организме человека в течение всей жизни в состоянии латенции, манифестирует в виде опоясывающего герпеса — заболевания тесно связанного с нейроиммунным взаимодействием и обладающего способностью к частой хронизации болевого синдрома и развитию постгерпетической невралгии.

По сегодняшний день остается несформированным единое мнение о клинико-лабораторных маркерах развития постгерпетической невралгии в острый период опоясывающего герпеса. Известно, что в основе патогенеза лежат механизмы периферической и центральной сенситизации нервной системы, что провоцирует стойкость нейроиммунного воспаления в корешках спинномозговых ганглиев и нарушение проведения нервных импульсов по нервным стволам [2]. Явления демиелини-

зации объединяют опоясывающий герпес и ряд аутоиммунных заболеваний, обуславливая повышенный риск коморбидных состояний у пациентов с этими патологиями [25].

Влияние вируса на организм при хронических инфекциях, в том числе при опоясывающем герпесе, зависит не только от прямого повреждающего эффекта вирионов на клетки организма хозяина, но и обусловлено иммуотропными свойствами вируса, способного изменять функциональное состояние иммунокомпетентных клеток. Нельзя забывать и о взаимодействии факторов врожденного иммунитета, как с вирусом, так и между собой. Активация системы матриксных металлопротеиназ способствует литическому повреждению миелиновой оболочки, что провоцирует повышение уровня основного белка миелина (МВР) — одного из наиболее изученных нейропептидов, обладающего различными функциями, как в норме, так и при патологии [25]. Сегодня все еще открыт вопрос о целесообразности использования подобных ему маркеров повреждения нервной системы в рутинной клинической практике, однако данные мировой литературы [28] и собственные исследования являются обнадеживающими. Представлены доказательства роли матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в формировании нейропатической боли и ее хронизации в эксперименте на мышах [19].

В предшествующих исследованиях нами были получены данные об активации матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9) и относительной недостаточности ее тканевого ингибитора-1 у пациентов с опоясывающим герпесом и постгерпетической невралгией [2]. Избыточная функциональная активность ММР-9 обуславливает интенсивность болевого синдрома в острый период [16], в то же время известно, что повышенное сывороточное содержание матриксной металлопротеиназы-2 в хронический период заболевания обуславливает длительный болевой синдром [18]. Нами были получены данные о том, что пониженное сывороточное содержание ММР-2 в острый период опоясывающего герпеса является фактором, повышающим риск хронизации болевого синдрома при опоясывающем герпесе [3], что еще раз подводит нас к исследованию системы нейропептидов как факторов, обуславливающих функционирование и ремоделирование нервных структур — основной цели вирусного воздействия при опоясывающем герпесе.

В мировой литературе отсутствуют комплексные исследования широкого спектра нейропептидов при опоясывающем герпесе и иных клинических вариантах HHV-3 инфекции, что обуславливает отсутствие единого мнения об иммунопатогенезе нейрональных наруше-

ний, ассоциированных с реактивацией вируса ветряной оспы. Влияние системы нейропептидов является крайне плеiotропным и ее исследование способно повлиять на фундаментальное понимание патогенеза заболеваний, затрагивающих иммунную и нервную системы.

Цель исследования: провести комплексную оценку системы нейропептидов у пациентов в острый период опоясывающего герпеса.

## Материалы и методы

В рамках исследовательской работы нами было обследовано 106 пациентов, находящихся на лечении в ГБУЗ ККБ № 2 г. Владивостока в 2016–2019 гг. с диагнозом «Опоясывающий герпес». Группу контроля составили 30 практически здоровых добровольцев сопоставимых по возрасту и полу. Возраст больных составил от 25 до 74 лет ( $46,1 \pm 2,6$ ). У всех пациентов диагноз был установлен на основании характерной клинической картины и был лабораторно верифицирован путем определения ДНК вируса ветряной оспы в слюне или сыворотке крови пациентов методом количественной ПЦР. Факт реактивации, а не первичного инфицирования вирусом *varicella-zoster* (VZV), был подтвержден путем определения антител IgG к гликопротеину E (*anti-VZV IgG-gE*), что является лабораторным маркером реактивации вирусной инфекции. У всех пациентов проводился мониторинг жалоб, клинических проявлений и уровней нейропептидов в сыворотке крови на 1-е сутки госпитализации. Пациенты получали симптоматическую и противовирусную терапию. Через 3 месяца после выписки, проводилось мониторинг состояния пациентов с анкетированием и оценкой характера и длительности болевого синдрома. Это позволило выделить группу в 24 человека с постгерпетической невралгией (ПГН — 3 группа). Пациенты без постгерпетической невралгии на основании данных, полученных при использовании визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), были распределены на две группы по выраженности болевого синдрома в острый период болезни. Были выделены: группа 1, со слабым и умеренным болевым синдромом (ВАШ 1–4 см во время острого периода болезни), и группа 2, с сильным болевым синдромом (ВАШ 5 и более см во время острого периода болезни). Данные о группах пациентов представлены в таблице 1.

В рамках данного исследования проведено изучение ряда нейропептидов: белка s100B (S100B), основного белка миелина (*myelin basic protein*, MBP), фактора роста нервов (*neuronal growth factor*, NGF), мозгового нейротрофического фактора (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), нейронспецифической энolahзы

**Таблица 1. Характеристика обследуемых групп**

Table 1. Characteristics of examined groups

Показатель Parameters	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3
ВАШ, см (M±m) VAS, cm (M±m)	3,2±0,4	8,6±0,8	6,7±0,4
Количество, n Amount, n	42	40	24
Средний возраст, лет (M±m) Mean age, years (M±m)	44,2±3,2	48,4±2,6	57,5±3,6
ПГН PHN	Нет Negative	Нет Negative	Да Positive

(neuron-specific enolase, NSE) в сыворотке крови пациентов с опоясывающим герпесом и людей контрольной группы.

Определение S100B, MBP, NGF, BDNF, NSE в сыворотке венозной крови проводили с помощью специфических реактивов фирмы «R&D Diagnostics Inc.» (США) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа согласно прилагаемым инструкциям. Учет результатов производили с помощью иммуноферментного анализатора «Multiscan» (Финляндия). Расчет количества медиаторов проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Количество выражали в пг/мл или нг/мл. Данные представляли в виде медианы и двух квартилей (Me, Q<sub>25</sub>, Q<sub>75</sub>). Уровень доверительной вероятности был задан равным 95%, то есть нулевые гипотезы отвергались в том случае, когда достигнутый уровень значимости P используемого статистического критерия принимал значения менее 5%. Статистическая обработка проводилась с использованием программы SPSS Statistics v.16. Внутри и межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна–Уитни в рамках прикладной программы. Возможность использования показателей в качестве классификаторов для оценки риска развития ПГН оценивалась с использованием метода ROC-анализа [10], с построение ROC-кривых.

## Результаты

Содержание исследуемых нейропептидов в сыворотке крови пациентов с опоясывающим герпесом на первые сутки госпитализации, а также соотношение BDNF и NSE, представлены в таблице 2.

Было установлено достоверное повышение сывороточного уровня S100B во всех исследуемых группах в сравнении с группой контроля без значимых различий между группами пациентов.

Уровень MBP также статистически значимо повышался в сыворотке крови пациентов с опоясывающим герпесом, при этом группа 2 — пациенты с сильным болевым синдромом имели достоверно более высокое повышение уровня нейропептида в сыворотке крови в сравнении с 1-й и 3-й группами, между которыми существенных различий выявлено не было.

Содержание NGF имело разнонаправленные изменения в обследуемых группах. У пациентов со слабым болевым синдромом было установлено повышение сывороточного уровня NGF в сравнении с группой контроля и остальными группами пациентов. Во второй группе содержание белка не отличалось от значений контрольной группы, но было выше, чем в группе 3. Пациенты с ПГН, сформировавшие группу 3, имели статистически достоверное снижение сывороточного содержания белка в сравнении со всеми обследуемыми группами и контролем.

BDNF достоверно понижался во всех обследуемых группах в сравнении с группой контроля без значимых межгрупповых различий. NSE в группе пациентов с постгерпетической невралгией был достоверно выше, чем в остальных группах и контрольной группе, между которыми различий установлено не было.

Соотношение BDNF:NSE было достоверно снижено во всех группах в сравнении с контролем. Между группами также определены различия, со снижением показателя в ряду от результатов в группе 1 к группе 3, где было рассчитано наиболее низкое соотношение BDNF:NSE

## Обсуждение

Белок S100 существует в двух формах: гомодимерной и гетеродимерной. S100B вариант белка, который представлен не только в клетках нервной глии, но и в иных мезенхимальных клетках: хондроцитах, меланоцитах, адипоцитах. Функции S100B не ограничиваются лишь внеклеточной активностью. Известно об его участии в процессах внутриклеточного метаболизма, формировании цитоскелета и отдельных органелл. Ряд клеток секретируют S100B гомодимер в физиологических условиях, оказывая внеклеточное влияние, опосредованное, в первую очередь, через рецепторы к конечным продуктам гликозилирования (RAGE). Физиологические концентрации белка S100 участвуют в механизмах репарации глиальных клеток и пролонгируют жизнь астроцитов и нейронов. Однако в случае повреждения клеток и высвобождения в сыворотку крови избыточного протеина S100, может произойти формирование воспалительной реакции. Данный белок может выступать и в качестве «образов опасности» DAMP (danger-associated molecular

**Таблица 2. Сывороточное содержание исследуемых показателей у обследуемого контингента**

Table 2. The surveyed parameters amount in serum of examined contingent

Показатель Parameters Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	Группа контроля Control group	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3
<b>S100B, pg/ml</b>	4,23 (2,88; 7,42)	26,4* (16,3; 32,8)	30,4* (13,4; 39,1)	28,6* (15,1; 38,2)
<b>MBP, pg/ml</b>	37,4 (12,6; 57,2)	138,6* • (89,5; 242,3)	357,6* • ▲ (286,4; 513,4)	154,4* ▲ (80,4; 260,3)
<b>NGF, pg/ml</b>	10,3 (8,6; 12,1)	17,4* • # (12,3; 23,2)	10,6* ▲ (8,4; 11,7)	7,3* # ▲ (4,1; 9,1)
<b>BDNF, ng/ml</b>	29,4 (25,2; 32,1)	19,4* (14,6; 23,1)	19,6* (15,0; 23,2)	18,5* (14,2; 25,2)
<b>NSE, ng/ml</b>	1,74 (1,59; 4,25)	1,96# (1,53; 2,82)	2,12▲ (1,67; 2,36)	5,93* # ▲ (5,17; 7,99)
<b>BDNF: NSE ratio</b>	18,4 (16,3; 18,9)	10,32* • # (9,47; 11,97)	9,63* • ▲ (9,4; 9,83)	3,2* # ▲ (2,62; 3,4)

**Примечание.** Статистическая достоверность различий между группами: с группой контроля: \* —  $p < 0,05$ ; • — между группами 1 и 2  $p_1-p_2 < 0,05$ ; # — между группами 1 и 3  $p_1-p_3 < 0,05$ ; ▲ — между группами 2 и 3  $p_2-p_3 < 0,05$ .

Note. Statistical significance of differences between groups: with control group: \* —  $p < 0.05$ ; • — between groups 1 and 2  $p_1-p_2 < 0.05$ ; # — between groups 1 and 3  $p_1-p_3 < 0.05$ ; ▲ — between groups 2 and 3  $p_2-p_3 < 0.05$ .

patterns, DAMP), активируя врожденную иммунную систему и инициирую нейроиммунное воспаление. Также в литературе представлены данные об активации натуральных киллеров через S100B-зависимый механизм [26], что достаточно важно для изучения патогенеза нейронального воспаления в основе опоясывающего герпеса.

Повышенное сывороточное содержание S100B у пациентов с опоясывающим герпесом предположительно связано с процессами нейрональной смерти в результате активации глиальных клеток, с последующим развитием воспаления и глиоза [27]. Нельзя исключать и то, что данный нейропептид ответственен за развитие критических форм VZV-инфекции в виде энцефалита и менингоэнцефалита, так как за счет своей иммунной реактивности, S100 способен участвовать в процессах нарушения целостности гематоэнцефалического барьера [1], что повышает шанс миграции вируса. Вполне возможно, что данное повышение белка хоть и предполагает защитный характер для организма, но по причине патологического влияния вируса приносит вред. В ряде исследовательских работ обсуждается роль S100B в формировании центральной сенситизации, лежащей в основе нейропатической боли, а также возможность снижения интенсивности болевого синдрома за счет ингибирования S100B [22].

Серьезным препятствием для диагностического использования данного нейромаркера является его зависимость от сопутствующих психопатологических состояний. Опубликованы данные о влиянии бессонницы, депрессии и иных психологических расстройств на сывороточное содержание S100 [9, 30], что, с одной

стороны, способно снизить диагностическую значимость маркера, с другой, подчеркивает патогенетическую связь расстройств нервной системы с характером нейропатической боли. Свойство быстрой нормализации сывороточного содержания нейропептида в отсутствии повреждающего агента [13] позволяет предполагать возможность оценки S100B в долгосрочной динамике для мониторинга персистенции повреждающего фактора и предикции формирования стойкого хронического болевого синдрома.

Основной белок миелина также считается одним из наиболее значимых маркеров состояния нервной системы. Ведущей функцией МВР является участие в формировании миелинной оболочки центральной и периферической нервных систем, однако известно о иммунной реактивности белка, что обуславливает патогенез аутоиммунных заболеваний, в основе которых лежит формирование аутоантител к МВР. При рассеянном склерозе и системной красной волчанке в сыворотке пациентов обнаружены аутоантитела с протеолитической активностью — абзимы. Вероятно, они формируются в процессе деаминации и посттрансляционного изменения белка, что в итоге приводит к возможности контакта Т-лимфоцитов с поверхностью МВР и инициации аутоиммунного ответа. Интересным является то, что абзимы, представленные у пациентов с рассеянным склерозом и системной красной волчанкой, также обнаруживаются и у здоровых лиц, без манифестации данных заболеваний. Можно предположить, что повреждение клеток нервной системы и глии способствует высвобождению МВР с дальнейшим формированием

аутоантител [12]. Это позволяет предположить существование подобного механизма в основе коморбидности у пациентов с опоясывающим герпесом и рядом аутоиммунных заболеваний.

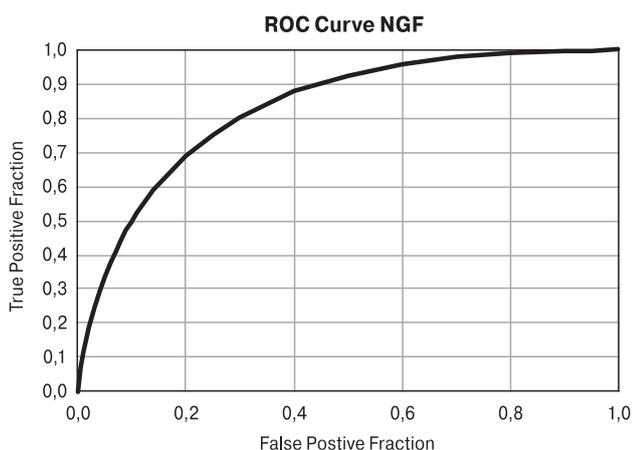
Отсутствие достоверной разницы между сывороточным уровнем МВР у группы 1 и группы 3 позволяет предполагать существование фенотипической предрасположенности у пациентов, с развившейся в дальнейшем постгерпетической невралгией. Исследование С.Ж. Hedegaard с соавт. (2009) демонстрирует существование аутоантител к МВР и у полностью здоровых лиц, что определяет измененную иммунную реактивность у данной категории людей в ответ на повышение сывороточного содержания протеина [15].

Фактор роста нервов NGF — один из ключевых модуляторов нейроэндокринного взаимодействия, о котором на настоящий момент известно достаточно много. NGF участвует в канцерогенезе, развитии глаукомы, макуло и ретинопатии, диабета [6]. По причине распространения рецепторов к NGF на разных типах клеток, попытки использования NGF в качестве терапевтического агента для системного применения встретили ряд трудностей, связанных с развитием нежелательных побочных эффектов, что затрудняет создание адекватной нейропротективной и нейрорегенераторной фармакологической субстанции, основанной на NGF. Однако опыт топического применения NGF обнадеживает своей эффективностью [5]. Экспериментальное исследование анти-NGF терапии продемонстрировало продуктивную репликацию VZV, опосредованную через активацию C-Jun n-терминальной киназы (JNK).

К сожалению, предполагается более сложный механизм участия JNK в патогенезе опоясывающего герпеса, так как в ряде клеточных культур были получены диаметрально противоположные результаты именно в случае VZV-инфекции [17].

Полученные нами результаты свидетельствуют о разнонаправленности механизмов действия NGF при опоясывающем герпесе. У пациентов из группы 1 со слабым болевым синдромом повышенное сывороточное содержание NGF может быть признаком активной нейропластичности и адекватной поддержки гомеостаза в ответ на вирусное повреждение. Отсутствие достоверного сывороточного повышения NGF в группе 2 и его дефицит в группе 3 может быть причиной вирусного взаимодействия с NGF. Известно, что альфагерпесвирусы, к которым относится как HHV-3, так и Human herpes virus-1 (HHV-1) и Human herpes virus-2 (HHV-2) обладают выраженным генетическим родством. J.R. Cabrera с соавт. (2016) представили данные о влиянии HHV-2 гликопротеина G (SgG2) на болевую чувствительность через модуляцию и взаимодействие с NGF в сыворотке крови [8]. Можно полагать, что подобное взаимодействие может быть ассоциировано как с выраженностью болевого синдрома у пациентов группы 2, так и с развитием постгерпетической невралгии в группе 3, обусловленных нарушением нейропластичности за счет развития дефицита NGF. Учитывая выраженность дефицита сывороточного NGF у пациентов группы 3, нами была проведена оценка возможности использования NGF в сыворотке крови как раннего маркера развития постгерпетической невралгии методом ROC-анализа. Данные представлены на рисунке 1. Полученная модель позволяет судить с высокой вероятностью ( $AUC = 0,831$ ,  $p < 0,05$ ) о том, что понижение сывороточного содержания NGF менее  $8,6 \text{ pg/ml}$  может служить предиктором хронизации боли и развития постгерпетической невралгии.

Мозговой нейротрофический фактор BDNF был изучен во время волны исследований нейротрофинов, последовавшей после открытия NGF. Физиологическая роль данного белка первоначально описывалась в рамках влияния на деятельность центральной нервной системы, память и процессы обучения [7]. В то же время BDNF ответственен за выживаемость стволовых клеток, клеток-предшественников нейронов и в целом за нейрогенез и дифференцировку клеток нервной системы. Белок обнаруживается в клетках в форме своего предшественника — proBDNF, обладающего отличными от зрелого протеина свойствами, однако именно зрелая форма белка выполняет множество нейропротективных функций. Это подтверж-



**Рисунок 1. Оценка возможности использования NGF в сыворотке крови как раннего маркера развития постгерпетической невралгии методом ROC-анализа**

Figure 1. Evaluation of the possibility of using NGF in blood serum as an early marker of postherpetic neuralgia by ROC analysis

дается в исследованиях, сфокусированных на исследовании как внутриклеточного, так и сывороточного содержания BDNF при нейродегенеративных, аутоиммунных и вирусных заболеваниях [23, 24, 29]. Интересным является то, что предшественник BDNF созревает путем его взаимодействия с различными ферментами, в том числе с металлопротеиназами.

Нами не было выявлено достоверных различий в уровне BDNF между группами пациентов с опоясывающим герпесом, что может свидетельствовать о более выраженных процессах, затрагивающих нейропротективную функцию BDNF на уровне его белка предшественника, указывая на целесообразность оценки содержания proBDNF с последующим расчетом соотношения зрелой и юной форм нейропептида [31].

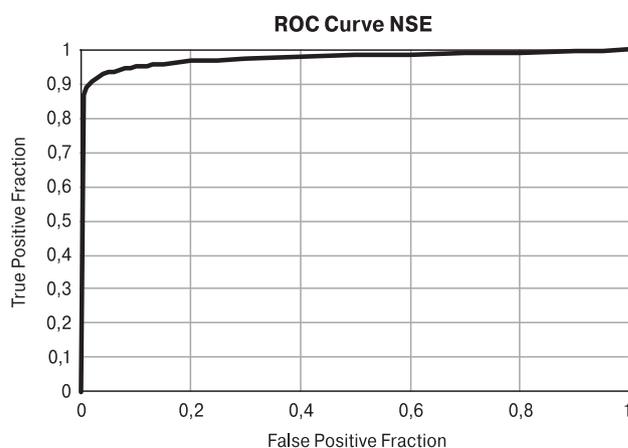
Нейронспецифическая энолаза NSE — полифункциональный фермент, принимающий участие в процессах гликолиза и глюконеогенеза. В случае экспрессии NSE на поверхности клеток, данный пептид способен индуцировать провоспалительный синтез цитокинов и хемокинов, что также играет роль в процессах нейропротекции и нейродегенерации. NSE — это специфическая изоформа энолазы, образованная из альфа-энолазы, обладающая тканеспецифичностью и представленная в клетках микроглии, нейронах и олигодендроцитах [21]. NSE выступает в качестве маркера повреждения нервных структур, чему способствует повышенная секреция протеина из клеток после травм, ишемии, влияния опухолевого роста, нейродегенерации. Иммунореактивные свойства NSE обуславливают отрицательное влияние пептида на скорость разрешения нейронального воспаления и нейропротекцию, что было подтверждено экспериментально при использовании ингибитора NSE [14].

Повышенное сывороточное содержание NSE в группе 3 свидетельствует об отрицательном эффекте данного белка при опоясывающем герпесе. Несмотря на существование данных как о нейропротективном, так и о нейродегенеративных свойствах NSE, зависящих от концентрации протеина, мы предполагаем, что NSE пролонгирует нейрональное воспаление за счет супрессии литических процессов в нервных структурах, что пролонгирует жизнь клеток, пораженных HHV-3, обеспечивая длительное воспаление и формирование очага сенситизации, ведущего к развитию постгерпетической невралгии. Подобные изменения в острый период опоясывающего герпеса могут затруднять ремоделирование тканей и вмешиваться в функционирование системы матриксных металлопротеиназ. При оценке возможности использования NSE как маркера постгерпетической невралгии была построена ROC-кривая,

представленная на рисунке 2. Данные ROC-анализа ( $AUC = 0,978$ ,  $p < 0,05$ ) позволяют нам считать, что использование сывороточного содержания NSE (при значении выше 5,17 пг/мл) в качестве маркера развития постгерпетической невралгии в острый период опоясывающего герпеса целесообразно.

При комплексном анализе соотношения факторов BDNF и NSE была выявлена яркая картина функционирования процессов нейропластичности при опоясывающем герпесе. Ухудшение состояния адекватного функционирования процессов жизнедеятельности и ремоделирования нервной ткани, оцениваемое нами с использованием соотношения BDNF:NSE, имеет тренд к ухудшению в зависимости от интенсивности боли (группа 1 и группа 2), и от факта ее хронизации. В группе пациентов без постгерпетической невралгии, данные изменения наблюдаются за счет дефицита BDNF, в то время как у пациентов группы 3, зарегистрировано двунаправленное изменение нейропластичности с понижением функциональной активности BDNF и с повышением нейродегенерации, ассоциированной с NSE. Полагаем, что оценка данного соотношения позволяет проводить динамическое наблюдение за состоянием нервных структур в ходе хронических невровоспалительных заболеваний, а также является менее чувствительным к генетически-детерминированным колебаниям экспрессии нейропептидов, так как позволяет оценивать комплексное действие двух значимых белков-регуляторов нервной системы.

Подводя итоги, следует подчеркнуть важность системы нейропептидов в патогенезе опоясывающего герпеса. Зарегистрированные в рамках исследования изменения свидетельствуют о сложности взаимодействия нервной



**Рисунок 2. Оценка возможности использования NSE как маркера постгерпетической невралгии**  
Figure 2. Evaluation of the possibility of using NSE as an early marker of postherpetic neuralgia

и иммунной систем в зависимости от клинического течения опоясывающего герпеса. Изменения сывороточного содержания МВР предполагают существование фенотипической предрасположенности к формированию аутоантител к основному белку миелина, что, вероятно, может быть фактором риска не только постгерпетической невралгии, но и ряда аутоиммунных заболеваний. Показатели S100B и BDNF, несмотря на наличие достоверных изменений в их сывороточном содержании в сравнении с контрольными цифрами, требуют дальнейшего углубленного исследования для возможности формирования объективного мнения об их роли в патогенезе и их применении для диагностики и оценки рисков развития постгерпетической невралгии у пациентов с опоясывающим герпесом. Напротив, изменения в содержании NGF и NSE позволяют использовать их в качестве классификаторов

риска развития постгерпетической невралгии уже в острый период опоясывающего герпеса. Расчетное соотношение BDNF:NSE, по нашему мнению, целесообразно использовать для оценки динамических изменений в состоянии нервной системы, однако этот подход требует более глубокого изучения.

## Благодарности

Авторы выражают благодарность ректору ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России Шуматову Валентину Борисовичу, проректору ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России Елисейевой Екатерине Валерьевне, а также научному отделу ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, в лице руководителя Зайцевой Елены Александровны, за поддержку исследования в рамках внутривузовского научного гранта (регистрационный номер НИОКТР АААА-А19-119031190006-5).

## Список литературы/References

1. Дюйзен И.В., Иванис В.А., Михайлов А.С., Менчинская Е.С., Манжуло И.В., Огурцова О.С. Исследование содержания нейрональных маркеров при некоторых инфекционных заболеваниях // Тихоокеанский медицинский журнал. 2015. № 60 (2). С. 27–30. [Dyuzhen I.V., Ivanis V.A., Mihailov A.S., Menchinskaya E.S., Manzhulo I.V., Ogurtsova O.S. The neuronal markers contents study in some infectious diseases. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2015, no. 60 (2), pp. 27–30. (In Russ.)]
2. Кныш С.В., Малков В.А., Чагина Е.А., Потапенко А.А. Изменение матричной металлопротеиназы-9 и ее тканевого ингибитора-1 при опоясывающем герпесе // Российский иммунологический журнал. 2018. № 4. С. 683–685. [Knysh S.V., Malkov V.A., Chagina E.A., Potapenko A.A. Alterations in matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 serum concentrations in patients with Herpes Zoster. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2018, no. 4, pp. 683–685. doi:10.31857/s102872210002637-5 (In Russ.)]
3. Кныш С.В., Мачтарева Е.С., Васильева М.М., Малков В.А., Минибаев В.Р. Матриксная металлопротеиназа-2 в патогенезе герпетической невралгии // Российский аллергологический журнал. 2019. № 1 (2). С. 73–75. [Knysh S.V., Mochtareva E.S., Vasilieva M.M., Malkov V.A., Minibaev V.R. Matrix metalloproteinase-2 in herpetic neuralgia pathogenesis. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergology*, 2019, no. 1 (2), pp. 73–75. (In Russ.)]
4. Ясенявская А.Л., Самотруева М.А., Башкина О.А., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф., Тюренков И.Н., Караулов А.В. Нейропептидная регуляция иммунитета // Иммунология. 2018. № 39 (5–6). С. 326–336. [Yasenyavskaya A.L., Samotrueva M.A., Bashkina O.A., Andreeva L.A., Myasoedov N.F., Tyurenkov I.N., Karaulov A.V. Neuropeptide regulation of immunity. *Immunologiya = Immunology*, 2018, no. 39 (5–6), pp. 326–336. doi: 10.18821/0206-4952-2018-39-5-6-326-336 (In Russ.)]
5. Aloe L., Rocco M.L., Balzamino B.O., Micera A. Nerve growth factor: a focus on neuroscience and therapy. *Curr. Neuropharmacol.*, 2015, no. 13 (3), pp. 294–303. doi: 10.2174/1570159X13666150403231920
6. Aloe L., Rocco M.L., Balzamino B.O., Micera A. Nerve growth factor: role in growth, differentiation and controlling cancer cell development. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 2016, no. 35 (1), pp. 116. doi: 10.1186/s13046-016-0395-y
7. Borodina A.A., Salozhin S.V. Differences in the biological functions of BDNF and proBDNF in the central nervous system. *Neurosci. Behav. Physiol.*, 2017, vol. 47, no. 3, pp. 251–265.
8. Cabrera J.R., Viejo-Borbolla A., Alcamí A., Wandosell F. Secreted herpes simplex virus-2 glycoprotein G alters thermal pain sensitivity by modifying NGF effects on TRPV1. *J. Neuroinflamm.*, 2016, no. 13 (1), p. 210. doi:10.1186/s12974-016-0677-5
9. Dai C.-X., Hu C.-C., Shang Y.-S., Xie J. Role of Ginkgo biloba extract as an adjunctive treatment of elderly patients with depression and on the expression of serum S100B. *Medicine*, 2018, no. 97 (39): e12421. doi: 10.1097/md.00000000000012421
10. Eng J. ROC analysis: web-based calculator for ROC curves. Baltimore: Johns Hopkins University [updated 2014 March 19; cited 2019 July 23]. URL: <http://www.jrocf.it.org>
11. França K., Lotti T.M. Psycho-neuro-endocrine-immunology: a psychobiological concept. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Adv. Exp. Med. Biol., 2017, no. 996, pp. 123–134. doi: 10.1007/978-3-319-56017-5\_11
12. Gonzales-Gronow M., Pizzo S.V. Relevance of catalytic autoantibodies to myelin basic protein (MBP) in autoimmune disorders. *J. Neurol. Neurosurg.*, 2018, no. 3 (4), pp. 75–78.
13. Goyal A., Failla M.D., Niyonkuru C., Amin K., Fabio A., Berger R.P., Wagner A.K. S100b as a prognostic biomarker in outcome prediction for patients with severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*, 2013, no. 30 (11), pp. 946–957. doi: 10.1089/neu.2012.2579
14. Haque A., Capone M., Matzelle D., Cox A., Banik N. Targeting enolase in reducing secondary damage in acute spinal cord injury in rats. *Neurochem. Res.*, 2017, no. 42 (10), pp. 2777–2787. doi: 10.1007/s11064-017-2291-z

15. Hedegaard C.J., Chen N., Sellebjerg F., Sørensen P.S., Leslie R.G.Q., Bendtzen K., Nielsen C.H. Autoantibodies to myelin basic protein (MBP) in healthy individuals and in patients with multiple sclerosis: a role in regulating cytokine responses to MBP. *Immunology*, 2009, no. 128 (pt. 2): e451–e461. doi: 10.1111/j.1365-2567.2008.02999.x
16. Ji R-R., Xu Z-Z., Wang X., Lo E.H. Matrix metalloproteinase regulation of neuropathic pain. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2009, no. 30 (7), pp. 336–340. doi: 10.1016/j.tips.2009.04.002
17. Kurapati S., Sadaoka T., Rajbhandari L., Jagdish B., Shukla P., Ali M.A., Kim Y.J., Lee G., Cohen J.I., Venkatesan A. Role of the JNK pathway in varicella-zoster virus lytic infection and reactivation. *J. Virol.*, 2017, no. 91: e00640-17.
18. Lakhan S.E., Avramut M. Matrix metalloproteinases in neuropathic pain and migraine: friends, enemies, and therapeutic targets. *Pain Res. Treat.*, 2012, no. 2012, pp. 1–10. doi: 10.1155/2012/952906
19. Miranpuri G.S., Meethal S.V., Sampene E., Chopra A., Buttar S., Nacht C., Moreno N., Patel K., Liu L., Singh A., Singh C.K., Hariharan N., Iskandar B., Resnick D.K. Folic acid modulates matrix metalloproteinase-2 expression, alleviates neuropathic pain, and improves functional recovery in spinal cord-injured rats. *Ann. Neurosciences.*, 2017, no. 24 (2), pp. 74–81. doi: 10.1159/000475896
20. Morey J.N., Boggero I.A., Scott A.B., Segerstrom S.C. Current directions in stress and human immune function. *Curr. Opin. Psychol.*, 2015, no. 5, pp. 13–17. doi:10.1016/j.copsyc.2015.03.007
21. Polcyn R., Capone M., Hossain A., Matzelle D., Banik N.L., Haque A. Neuron specific enolase is a potential target for regulating neuronal cell survival and death: implications in neurodegeneration and regeneration. *Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, 2017, no. 4, pp. 254–257. doi: 10.20517/2347-8659.2017.59
22. Qin G., Gui B., Xie J., Chen L., Chen L., Cui Z., Zhou J., Tan G. Tetrandrine alleviates nociception in a rat model of migraine via suppressing S100B and p-ERK activation in satellite glial cells of the trigeminal ganglia. *J. Mol. Neurosci.*, 2017, no. 64 (1), pp. 29–38. doi:10.1007/s12031-017-0999-5
23. Sadaoka T., Depledge D.P., Rajbhandari L., Venkatesan A., Breuer J., Cohen J.I. In vitro system using human neurons demonstrates that varicella-zoster vaccine virus is impaired for reactivation, but not latency. *PNAS*, 2016, no. 113 (17), pp. E2403–E2412.
24. Saxena A.K., Lakshman K., Sharma T., Gupta N., Banerjee B.D., Singal A. Modulation of serum BDNF levels in postherpetic neuralgia following pulsed radiofrequency of intercostal nerve and pregabalin. *Pain Management*, 2016, no. 6 (3), pp. 217–227.
25. Shubayev V., Strongin A., Yaksh T. Role of myelin auto-antigens in pain: a female connection. *Neural Regen. Res.*, 2016, no. 11 (6), pp. 890–891. doi: 10.4103/1673-5374.184452
26. Sorci G., Riuzzi F., Arcuri C., Tubaro C., Bianchi R., Giambanco I., Donato R. S100B protein in tissue development, repair and regeneration. *World J. Biol. Chem.*, 2013, no. 4 (1), pp. 1–12. doi: 10.4331/wjbc.v4.i1.1
27. Villarreal A., Seoane R., González Torres A., Rosciszewski G., Angelo M.F., Rossi A., Barker P.A., Ramos A.J. S100B protein activates a RAGE-dependent autocrine loop in astrocytes: implications for its role in the propagation of reactive gliosis. *J. Neurochemistry*, 2014, no. 131 (2), pp. 190–205. doi: 10.1111/jnc.12790
28. Weil M.T., Möbius W., Winkler A., Ruhwedel T., Wrzos C., Romanelli E., Bennett J.L., Enz L., Goebels N., Nave K.A., Kerschensteiner M., Schaeren-Wiemers N., Stadelmann C., Simons M. Loss of myelin basic protein function triggers myelin breakdown in models of demyelinating diseases. *Cell Rep.*, 2016, no. 16 (2), pp. 314–322. doi: 10.1016/j.celrep.2016.06.008
29. Wu C., Li C., Hou W., Chiang P., Tsai K. Gain of BDNF function in engrafted neural stem cells promotes the therapeutic potential for Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, 2016, no. 6, p. 27358.
30. Zhang P., Tan C-W., Chen G-H., Ge Y-J., Xu J., Xia L., Wang F., Li X-Y., Kong X-Y. Patients with chronic insomnia disorder have increased serum levels of neurofilaments, neuron-specific enolase and S100B: does organic brain damage exist? *Sleep Medicine*, 2018, no. 48, pp. 163–171. doi:10.1016/j.sleep.2017.12.012
31. Zhao G., Zhang C., Chen J., Su Y., Zhou R., Wang F., Xia W., Huang J., Wang Z., Hu Y., Cao L., Guo X., Yuan C., Wang Y., Yi Z., Lu W., Wu Y., Wu Z., Hong W., Peng D., Fang Y. Ratio of mBDNF to proBDNF for differential diagnosis of major depressive disorder and bipolar depression. *Molecular Neurobiology*, 2016, no. 54 (7), pp. 5573–5582. doi:10.1007/s12035-016-0098-6

**Авторы:**

**Кныш С.В.**, ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Владивосток, Россия;

**Маркелова Е.В.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Владивосток, Россия;

**Симакова А.И.**, д.м.н., доцент, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Владивосток, Россия;

**Караулов А.В.**, д.м.н. академик РАН, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия.

**Authors:**

**Knysh S.V.**, Assistant Professor, Normal and Pathological Physiology Department, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation;

**Markelova E.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of Normal and Pathological Physiology Department, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation;

**Simakova A.I.**, PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head of Infectious Diseases Department, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation;

**Karaulov A.V.**, PhD, MD (Medicine), RAS Full Member, Head of Clinical Immunology and Allergy Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 26.07.2019  
Отправлена на доработку 08.11.2019  
Принята к печати 11.03.2020

Received 26.07.2019  
Revision received 08.11.2019  
Accepted 11.03.2020