

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ TNF α И S100B У ПАЦИЕНТОВ С ОПОЯСЫВАЮЩИМ ГЕРПЕСОМ И ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКОЙ НЕВРАЛГИЕЙ

Кныш С.В., Небезкина Т.А., Костюшко А.В., Ильина П.С.

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Владивосток, Россия

Резюме. Одним из наиболее важных элементов в патогенезе опоясывающего герпеса и постгерпетической невралгии является нарушение нейроиммунного взаимодействия, характеризующееся развитием хронического воспаления структур нервной системы. Существующее в норме взаимодействие факторов иммунной и нервной систем подвергается дисбалансу с развитием патологической системы. Изменения уровней TNF α и S100B белка могут характеризовать особенности нейроиммунного воспаления при данной патологии. Цель – оценить взаимосвязь TNF α и S100B у пациентов с опоясывающим герпесом и постгерпетической невралгией.

В рамках проведенного исследования нами было обследовано 106 пациентов, находящихся на лечении с диагнозом «опоясывающий герпес». На основании данных об интенсивности болевого синдрома, а также результатов мониторинга болевого синдрома пациентов через 3 месяца после первичного обращения, было выделено 3 основных группы пациентов: группа I со слабым или умеренным болевым синдромом; группа II с сильным болевым синдромом; группа III с постгерпетической невралгией. Группу контроля составили 30 сопоставимых по возрасту практически здоровых добровольцев. Забор венозной крови осуществлялся двукратно, на 1-е и 10-е сутки заболевания. В группе контроля забор биологического материала осуществлялся однократно. Определение содержания TNF α , S100B в сыворотке крови осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием анализатора «Multiscan».

При определении TNF α во всех трех группах был выявлен его дефицит ($p < 0,05$) на 1-е сутки, без различий между группами пациентов. На 10-е сутки болезни уровень TNF α не отличался от контрольных значений в группах I и II, в то время как в группе III показатель оставался сниженным, без достоверных различий с результатом, полученным на 1-е сутки. Было установлено равнозначное увеличение ($p < 0,05$) уровня S100B в сыворотке крови пациентов в сравнении с контрольными значениями, без различий между группами. На 10-е сутки уровень S100B в сыворотке крови пациентов в группах I и II характеризовался положительной динамикой в сторону стабилизации, снижаясь до референсных интервалов в группе I и почти 2-кратно, без достижения контрольных значений, в группе II. У пациентов в группе III уровень S100B в сыворотке крови оставался повышенным относительно контроля без динамических изменений между 1-ми и 10-ми сутками. При проведении корреляционного анализа взаимосвязи TNF α и белка S100B была выявлена обратная связь между показателями, статистически значимая ($p < 0,05$) в группе III.

Ключевые слова: опоясывающий герпес, TNF α , S100B, постгерпетическая невралгия

Адрес для переписки:

Кныш Сергей Васильевич
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 57к, кв. 107.
Тел.: 8 (995) 773-65-23.
E-mail: immunolog.vl@gmail.com

Address for correspondence:

Knysh Sergey V.
Pacific State Medical University
690105, Russian Federation, Vladivostok, Russkaya str.,
57k, apt 107.
Phone: 7 (995) 773-65-23.
E-mail: immunolog.vl@gmail.com

Образец цитирования:

С.В. Кныш, Т.А. Небезкина, А.В. Костюшко, П.С. Ильина «Особенности взаимосвязи TNF α и S100B у пациентов с опоясывающим герпесом и постгерпетической невралгией» // Российский иммунологический журнал, 2020. Т. 23, № 4. С. 437-442.
doi: 10.46235/1028-7221-453-ARB

© Кныш С.В. и соавт., 2020

For citation:

S.V. Knysh, T.A. Nevezhkina, A.V. Kostyushko, P.S. Ilyina
“Relation between TNF α and S100B in patients with herpes zoster and postherpetic neuralgia”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2020, Vol. 23, no. 4, pp. 437-442.
doi: 10.46235/1028-7221-453-ARB

DOI: 10.46235/1028-7221-453-ARB

RELATION BETWEEN TNF α AND S100B IN PATIENTS WITH HERPES ZOSTER AND POSTHERPETIC NEURALGIA

Knysh S.V., Nevezhkina T.A., Kostyushko A.V., Ilyina P.S.

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Abstract. One of the most important components in the pathogenesis of herpes zoster and postherpetic neuralgia is presented by disturbed neuroimmune interaction, characterized by development of chronic inflammation in the nervous system structures. Normally existing interaction between immune and nervous systems is altered and results in development of pathological system. Altered level of TNF α and S100B proteins may characterize the features of neuroimmune inflammation during herpes zoster infection. Objective: to assess a relationship between TNF α and S100B level in patients with herpes zoster and postherpetic neuralgia. We examined 106 patients with herpes zoster within the framework of our study. Based on assessing intensity of pain syndrome and its three-month follow-up data after primary treatment patients were subdivided into 3 main groups: group I – weak or moderate pain syndrome; group II – severe pain syndrome; group III – postherpetic neuralgia. The control group contained 30 age-matched apparently healthy volunteers. Venous blood sampling was performed twice: on day 1 and day 10 after disease onset. Biological material in control group was collected once. Level of blood serum TNF α and S100B was measured by using solid-phase enzyme immunoassay (ELISA) on analyzer “Multiscan”. While assessing TNF α level in all three main groups, its lowered level was detected ($p < 0.05$) on day 1, without finding inter-group differences. On day 10 after disease onset, level of TNF α did not differ from the control values found in groups I and II, while in group III it remained lowered, not being significantly differed from those found on day 1. Level of S100B in the blood serum in patients vs. control group was equivalently increased ($p < 0.05$), showing no inter-group differences. On day 10, the level of S100B in the blood serum from patients of groups I and II tended to stabilize, by decreasing almost by 2-fold to reference intervals in group I, without reaching control values, in group II. Patients from group III were found to have serum level of S100B remained elevated compared to control group without dynamic changes between 1 and 10 days. A correlation analysis for TNF α and s100b protein revealed significant feedback relation between them ($p < 0.05$) in group III.

Keywords: shingles, herpes zoster, TNF α , S100B, postherpetic neuralgia

Вирус ветряной оспы (Human alphaherpesvirus 3) из семейства Herpesviridae способен вызывать развитие опоясывающего герпеса, типично характеризующегося развитием острого ганглионита, в ряде случаев осложняющегося манифестацией хронической постгерпетической невралгии (ПГН). Существующие сведения о влиянии и особенностях состояния иммунной и нервной системы у пациентов не позволяют однозначно сказать о факторах, предрасполагающих к развитию ПГН, однако, учитывая хроническое нейроиммунное воспаление, лежащее в основе патогенеза заболевания, недооценивать их роль нельзя.

Учитывая то, что существующая в настоящее время терапия не имеет достаточной доказательной базы по вопросу возможности модификации риска развития ПГН, актуальным становится исследование направленной регуляции различных реакций иммунной системы через воздействие на белковые медиаторы [1]. Одними из наиболее актуальных можно назвать фактор некроза опухоли альфа (TNF α) и, учитывая особенности его

взаимодействия с нейропептидами, – регуляторами состояния и функционирования нервной системы, белок S100B.

Цель исследования – оценить взаимосвязь TNF α и S100B у пациентов с опоясывающим герпесом и постгерпетической невралгией

Материалы и методы

В рамках проведенного исследования нами было обследовано 106 пациентов, находящихся на лечении с диагнозом опоясывающий герпес. Средний возраст пациентов составил $46,1 \pm 2,6$ года. Подтверждение диагноза проводилось на основании клинической картины заболевания, определения специфических антител IgG к вирусу ветряной оспы и IgG к гликопротеину E (anti-VZV IgG-gE). У пациентов проводилось ежедневное мониторинговое наблюдение симптомов, оценка выраженности болевого синдрома с использованием визуальной аналоговой и цифровой ранговой шкал. Все пациенты, включенные в исследование, получали терапию согласно клини-

ческим рекомендациям по опоясывающему лишая (herpes zoster) (2014). На основании данных об интенсивности болевого синдрома, а также результатов мониторингования болевого синдрома пациентов через 3 месяца после первичного обращения, было выделено 3 основных группы пациентов: группа I со слабым или умеренным болевым синдромом; группа II с сильным болевым синдромом; группа III с постгерпетической невралгией. Группу контроля составили 30 сопоставимых по возрасту, практически здоровых добровольца. Забор венозной крови осуществлялся двукратно, на 1-е и 10-е сутки заболевания. В группе контроля забор биологического материала осуществлялся однократно.

Определение содержания TNF α , S100B в биологическом материале (сыворотка крови) осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), с использованием

анализатора “Multiscan”. Для проведения ИФА использовались реактивы, произведенные R&D systems, из серии DuoSet[®]. Достоверность различий между сравниваемыми группами оценивалась по методу Манна–Уитни–Вилкоксона. При значении $p < 0,05$ нулевая гипотеза об отсутствии различий частот отклонялась. Определение связей между признаками, их направленности, степени выраженности проводилось методами оценки ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

При определении TNF α во всех трех группах был выявлен его дефицит ($p < 0,05$) на 1-е сутки, без различий между группами пациентов. На 10-е сутки болезни уровень TNF α не отличался от контрольных значений в группах I и II, в то время как в группе с ПГН показатель оставался

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ СОДЕРЖАНИЯ И КОРРЕЛЯЦИИ TNF α , S100B В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

TABLE 1. TNF α AND S100B SERUM LEVELS AND CORRELATION VALUES IN PATIENTS

Показатель Parameter	Группа контроля Control group (n = 30)	Группа I Group I (n = 42)	Группа II Group II (n = 40)	Группа III Group III (n = 24)
TNFα (пг/мл) 1-е сутки TNF α (pg/ml) 1 st day	4,4 2,2-6,4	1,4** 1,10-1,98	1,45** 0,98-2,04	2,4* 1,56-3,01
TNFα (пг/мл) 10-е сутки TNF α (pg/ml) 10 th day		4,96** 1,83-5,80	5,01†* 2,59-6,10	2,15**† 1,51-2,98
S100B (пг/мл) 1-е сутки S100B (pg/ml) 1 st day	4,23 2,88-7,42	26,4* 16,30-32,81	30,4* 13,4-39,1	28,64* 15,1-38,2
S100B (пг/мл) 10-е сутки S100B (pg/ml) 10 th day		5,16* 3,01-9,01	19,1** 15,32-24,15	28,9* 16,10-37,22
S100B: TNFα 1-е сутки, (p) S100B: TNF α 1 st day, (p)	0,256	-0,428	-0,237	-0,581*
S100B: TNFα 10-е сутки (p) S100B: TNF α 10 th day (p)		-0,601	-0,345	-0,634*

Примечание. Выделение полужирным – сила связи «средняя», корреляция значима на уровне 0,05; статистическая достоверность различий между группами: с группой контроля: * – $p < 0,05$; между группой I и группой III: * – $p < 0,05$; между группой I и группой II: # – $p < 0,05$; между группой II и группой III: † – $p < 0,05$; между значениями внутри группы на 1-е и 10-е сутки: * – $p < 0,05$.

Note. **Bold** indicates the “average” link strength, the correlation is significant at the level of 0,05; statistical significance of differences between groups: with the control group: *, $p < 0.05$; between group I and group III: *, $p < 0.05$; between group I and group II: #, $p < 0.05$; between group II and group III: †, $p < 0.05$; between values within the group on the 1st and 10th day: †, $p < 0.05$.

сниженным, без достоверных различий с результатом, полученным на 1-е сутки.

Было установлено равнозначное увеличение ($p < 0,05$) уровня S100B в сыворотке крови пациентов в сравнении с контрольными значениями, без различий между группами. На 10-е сутки уровень S100B в сыворотке крови пациентов в группах без ПГН (группа I и группа II) характеризовался положительной динамикой в сторону стабилизации, снижаясь до референсных интервалов в группе I и почти 2-кратно, без достижения контрольных значений, в группе II. У пациентов с ПГН уровень S100B в сыворотке крови оставался повышенным относительно контроля без динамических изменений между 1-ми и 10-ми сутками. При проведении корреляционного анализа взаимосвязи TNF α и белка S100B была выявлена обратная связь между показателями, статистически значимая ($p < 0,05$) в группе III. Представленные результаты отражены в таблице 1.

Обсуждение

TNF α при опоясывающем герпесе в литературе описан в основном с позиции роли данного медиатора в реактивации вируса ветряной оспы, особенно на фоне антицитотоксической терапии. Однако основная масса информации противоречива и не дает однозначного ответа о влиянии низкого или высокого уровня TNF α как на риск реактивации заболевания, так и на вероятность развития ПГН [3, 7]. Нельзя исключать того, что вирусное влияние на выраженность TNF α индуцированного апоптоза и некроптоза реализуется не только через ингибирование синтеза или связывание TNF α , но и через супрессию функциональной активности TNF α -зависимых сигнальных путей [6].

Белок S100B — один из наиболее широко представленных в исследованиях маркер повреждения нервной системы. Особенностью его функциональной активности является дозозависимость и двунаправленность действия. В физиологической концентрации S100B осуществляет преимущественно нейропротекцию и пролонгацию жизни клеточных структур. Патологическое повышение содержания белка наоборот ассоциируется с процессами нейрональной клеточной гибели, нарушением целостности гематоэнцефалического барьера, заместительным глиозом в нервной ткани [5, 8]. Не исключено и участие данного нейропептида в процессах центральной и периферической сенситизации — одном из центральных механизмов в развитии постгерпетической невралгии. Выявленное повышение содержания белка S100B, вероятно, является следствием и маркером степени повреждения нервных структур, вовлеченных в герпес-инду-

цированный ганглионит, что подтверждается установленными нами особенностями динамики показателя в группах обследованных пациентов.

При оценке взаимосвязи нейропептида S100B и TNF α в большинстве опубликованных источников указывается на стимулирующее двухстороннее или одностороннее действие [2, 4]. Однако полученные нами результаты демонстрируют иную картину. Учитывая то, что значимая отрицательная корреляция выявлена лишь в случае развития ПГН, мы можем предполагать особенность влияния хронического воспаления на взаимодействие вышеназванных медиаторов. Установленное нами повышение содержания S100B, вероятно, способствует выживанию глиальных клеток, однако является прямым следствием вирус-индуцированного повреждения периферической нервной системы, что в целом совпадает с вирусной стратегией, направленной на повышение выживаемости пораженных вирусом клеток, служащих резервуаром для формирования новых вирионов. В свою очередь, вирус ветряной оспы, с целью пролонгации жизненного цикла поврежденных клеток, подавляет выработку TNF α . Рассматривая эту ситуацию, мы можем полагать, что вирус реализует, с одной стороны, иммунное ускользание, а с другой — пролонгацию воспаления и хронизацию заболевания, что характеризуется формированием отрицательной корреляции между данными показателями.

Таким образом, оценивая взаимодействие иммунной и нервной системы на примере опоясывающего герпеса и постгерпетической невралгии, мы можем полагать, что модифицируемое вирусом взаимодействие медиаторов, а именно TNF α и S100B, обладает парадоксальными характеристиками, направленными на пролонгацию воспалительного процесса с повышением выживаемости вирусного резервуара, что согласуется с функцией отдельных факторов, однако противоречит общей стратегии противовирусной защиты организма и является ярким примером реализации «иммунного ускользания» вируса ветряной оспы.

Благодарности

Авторы выражают признательность руководителю кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ МЗ РФ Маркеловой Е.В. за поддержку и наставничество, коллективу ЦНИЛ ФГБОУ ВО ТГМУ МЗ РФ за аналитическую поддержку при проведении лабораторных исследований.

Список литературы / References

1. Караулов А.В., Сокуренок С.И., Калюжин О.В., Евсегнеева И.В. Направленная регуляция иммунных реакций в профилактике и лечении заболеваний человека // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2000. № 1. С. 7-13. [Karaulov A.V., Sokurenko S.I., Kalyzhin O.V., Yevsegneeva I.V. Directed regulation of immune reactions in preventing and treating human diseases. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2000, no. 1, pp. 7-13. (In Russ.)]
2. Foltran R.B., Diaz S.L. BDNF isoforms: a round trip ticket between neurogenesis and serotonin? *J. Neurochem.*, 2016, Vol. 138, no. 2., pp. 204-221.
3. Marra F., Parhar K., Huang B., Vadlamudi N. Risk factors for herpes zoster infection: a meta-analysis. *Open Forum Inf. Dis.*, 2020, Vol. 7, no. 1, ofaa005. doi: 10.1093/ofid/ofaa005.
4. Sante D.G., Amadio S., Sampaiolese B., Clementi M.E., Valentini M., Volonte C., Casalbore P., Michetti F. The S100B inhibitor pentamidine ameliorates clinical score and neuropathology of relapsing-remitting multiple sclerosis mouse model. *Cells*, 2020, Vol. 9, no. 3, 748. doi: 10.3390/cells9030748.
5. 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, Vol. 4, no. 1, pp. 1-12. doi: 10.4331/wjbc.v4.i1.1.
6. Steain M., Baker M.O.D.G., Pham C.L.L., Shanmugam N., Gambin Y., Sieracki E., McSharry B.P., Avdic S., Slobodman B., Sunde M., Abendroth A. Varicella zoster virus encodes a viral decoy RHIM to inhibit cell death. *PLoS Pathog.*, 2020, Vol. 16, no. 7, e1008473. doi: 10.1371/journal.ppat.1008473.
7. Winthrop K.L., Baddley J.W., Chen L., Liu L., Grijalva C.G., Delzell E., Beukelman T., Patkar N.M., Xie F., Saag K.G., Herrinton L.J., Solomon D.H., Lewis J.D., Curtis J.R. Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster. *JAMA*, 2013, Vol. 309, no. 9, pp. 887-895.
8. Zhang P., Tan C.-W., Chen G.-H., Ge Y.-J., Xu J., Xia L. Fang W., 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 Med.*, 2018, Vol. 48, pp. 163-171.

Авторы:

Кныш С.В. — ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Невезжкина Т.А. — ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Authors:

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

Nevezhkina T.A., Assistant Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Костюшко А.В. — к.м.н., доцент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Ильина П.С. — студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Kostyushko A.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Ilyina P.S., Student, General Medicine Faculty, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Поступила 01.08.2020
Отправлена на доработку 01.09.2020
Принята к печати 07.09.2020

Received 01.08.2020
Revision received 01.09.2020
Accepted 07.09.2020