



Інтерлейкіновий і простагландиновий статус хворих на оперізувальний лишай залежно від ступеня важкості захворювання

О. М. Новицький *^{1,2,A,B,C}, І. С. Гайдаш ^{1,D,E,F}

¹ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна, ²КНП «Кремінська багатопрофільна лікарня», Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова: оперізувальний лишай, запалення, інтерлейкіни, простагландини, матриксні металопротеїнази.

Патологія. 2020. Т. 17, № 2(49). С. 184-190

*E-mail: doktornov@gmail.com

Мета роботи – вивчити інтерлейкіновий і простагландиновий статус хворих на оперізувальний лишай залежно від ступеня важкості захворювання.

Матеріали та методи. Досліджували кров 27 хворих на оперізувальний лишай (ОЛ) віком від 52 до 69 років; 11 (40,7 %) жінок, 16 (59,3 %) чоловіків. Легкий перебіг ОЛ визначили у 7 (25,9 %) пацієнтів, середньотяжкий – у 12 (44,4 %), тяжкий – у 8 (29,6 %) хворих. Контрольна група – 12 практично здорових осіб (7 чоловіків і 5 жінок віком 50–67 років), які раніше на ОЛ не хворіли, але в дитинстві хворіли на вітряну віспу.

Кількісний вміст інтерлейкінів (IL), фактора некрозу пухлин α (TNF α), простагландинів (PG), тромбоксану (TXB2) і матриксної металопротеїнази-8 (MMP-8) у сироватці крові визначили твердофазним імуноферментним методом. Статистичне опрацювання результатів дослідження виконали, використовуючи критерій Манна–Уїтні та програму Statistica v. 10.0.

Результати. Клінічна маніфестація ОЛ супроводжується збільшенням у сироватці крові хворих концентрацій цитокінів (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α), простаноїдів (PGE2, PGF2 α , 6KPGF1 α , TXB2) і матриксної протеїнази-8 (MMP-8). Ступінь зміни інтерлейкінового та простагландинового статусу залежить від ступеня тяжкості ОЛ, найменшим є в разі легкого перебігу ОЛ, найбільшим – при важкому перебігу. В інтерлейкіновому статусі хворих на ОЛ ступені збільшення концентрацій прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) переважають над ступенями збільшення цитокінів із протизапальними властивостями (IL-2, IL-4, IL-10). У гострому періоді ОЛ у простагландиновому статусі хворих спостерігали дисбаланс у системах PGE2/PGF2 α і 6KPGF1 α /TXB2 з переважанням сироваткових концентрацій PGE2 над PGF2 α , TXB2 над 6KPGF1 α .

Висновки. Ступінь порушення інтерлейкінового та простагландинового статусу хворих на оперізувальний лишай прогресивно збільшується зі зростанням ступеня важкості хвороби.

Key words: shingles, inflammation, interleukins, prostaglandins, matrix metalloproteinases.

Pathologia 2020; 17 (2), 184-190

Interleukin and prostaglandin status of patients with shingles depending on the severity of the disease

O. M. Novytskyi, I. S. Haidash

Aim. The aim of the work is to study the interleukin and prostaglandin status of patients with shingles depending on the severity of the disease.

Materials and methods. We examined the blood of 27 patients with shingles, aged from 52 to 69 years, with 11 women (40.7 %) and 16 men (59.3 %) among them. Mild shingles was observed in 7 patients (25.9 %), moderate shingles was observed in 12 patients (44.4 %) and severe shingles was observed in 8 patients (29.6 %). The control group consisted of 12 practically healthy people (7 men and 5 women aged from 50 to 67 years old), who had not been ill with shingles before, but had suffered from chickenpox in childhood.

Determination of the quantitative content of interleukins (IL), tumor necrosis factor α (TNF α), prostaglandins (PG), thromboxane (TXB2) and matrix metalloproteinase-8 (MMR-8) in blood serum was performed using a solid-phase enzyme immunoassay. Statistical processing of the study results was performed using the Mann–Whitney test and the program Statistica v. 10.0.

Results. Clinical manifestation of shingles is accompanied by the increase of concentrations of cytokines (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α), prostanoids (PGE2, PGF2 α , 6KPGF1 α , TXB2) and matrix proteinase-8 (MMR-8) in blood serum. The degree of change in interleukin and prostaglandin status depends on the severity of shingles, and it is the lowest in its mild course, and the highest in its severe course. In interleukin status of patients with shingles the degree of increased concentrations of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) prevails over the degrees of increasing of cytokines with anti-inflammatory properties (IL-2, IL-4, IL-10). In the acute period of shingles in prostaglandin status of patients, there is an imbalance in the PGE2/PGF2 α and 6KPGF1 α /TXB2 systems with a predominance of concentrations of PGE2 over PGF2 α , and TXB2 over 6KPGF1 α in the blood serum.

Conclusions. The degree of violation of the interleukin and prostaglandin status of patients with shingles progressively increases as the severity of the disease increases.

Интерлейкиновый и простагландиновый статус больных опоясывающим лишаем в зависимости от степени тяжести заболевания

А. Н. Новицкий, И. С. Гайдаш

Цель работы – изучить интерлейкиновый и простагландиновый статус больных опоясывающим лишаем в зависимости от степени тяжести заболевания.

Материалы и методы. Исследовали кровь 27 больных опоясывающим лишаем (ОЛ) в возрасте от 52 до 69 лет, 11 (40,7 %) женщин, 16 (59,3 %) мужчин. Лёгкое течение ОЛ отмечено у 7 (25,9 %) пациентов, среднетяжёлое – у 12 (44,4 %), тяжёлое течение – у 8 (29,6 %) больных. Контрольную группу составили 12 практически здоровых человек (7 мужчин и 5 женщин в возрасте 50–67 лет), не болевших ранее опоясывающим лишаем, но в детстве перенесших ветряную оспу. Количественное содержание интерлейкинов (IL), фактора некроза опухоли α (TNF α), простагландинов (PG), тромбоспандина (TXB2) и матриксной металлопротеиназы-8 (MMP-8) в сыворотке крови определено твердофазным иммуноферментным методом. Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием критерия Манна–Уитни и программы Statistica v. 10.0.

Результаты. Клиническая манифестация ОЛ сопровождается увеличением в сыворотке крови больных концентраций цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α), простагландинов (PGE2, PGF2 α , 6KPGF1 α , TXB2) и матриксной протеиназы-8 (MMP-8). Степень изменения интерлейкинового и простагландинового статуса зависит от степени тяжести ОЛ, наименьшая – при его лёгком течении, наибольшая – при тяжёлом. В интерлейкиновом статусе больных ОЛ степени увеличения концентраций провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) преобладают над степенями увеличения цитокинов с противовоспалительными свойствами (IL-2, IL-4, IL-10). В остром периоде ОЛ в простагландиновом статусе больных отмечен дисбаланс в системах PGE2/PGF2 α и 6KPGF1 α /TXB2 с преобладанием сывороточных концентраций PGE2 над PGF2 α , TXB2 над 6KPGF1 α .

Выводы. Степень нарушения интерлейкинового и простагландинового статуса больных опоясывающим лишаем прогрессивно увеличивается по мере возрастания степени тяжести заболевания.

Ключевые слова: опоясывающий лишай, воспаление, интерлейкины, простагландины, матриксные металлопротеиназы.

Патология. 2020. Т. 17, № 2(49). С. 184-190

Оперізувальний лишай (ОЛ) – рецидивна форма латентної нейротропної ДНК-альфагерпесвірусної інфекції, збудником якої є вірус *Varicella zoster* (VZV), що локалізується після первинної інфекції (вітряна віспа) в гангліях черепних нервів, гангліях спинного мозку і вегетативних гангліях [1,2]. Активація VZV відбувається у випадку ослаблення специфічного імунітету, що спостерігають у літніх людей на тлі інволюції імунної системи, або у зв'язку з розвитком вторинного імунодефіцитного стану в осіб молодого та зрілого віку [3,4].

Реактивація VZV і розвиток клінічно-маніфестного перебігу оперізувального герпесу супроводжуються запальною реакцією, що виявляється однобічними корінцевими болями та везикулярним висипом у пошкодженій ділянці [5]. Частим ускладненням ОЛ є пост-герпетична невралгія, що характеризується тривалим гострим болем після зникнення шкірної екзантеми [6]. Додатковим ускладненням ОЛ може бути інфікування артерій головного мозку, яке внаслідок патологічного судинного ремоделювання може спричинити інсульт [7]. Безсумнівно, розвиток цих ускладнень при ОЛ пов'язаний зі ступенем вираженості запальної реакції організму.

Важливою складовою запалення під час ОЛ є активація перекисного окислення ліпідів при недостатності системи антиоксидантного захисту [8]. Ключові медіатори запалення – прозапальні цитокіни-інтерлейкіни (IL), фактор некрозу пухлин (TNF α), простагландини (PG), що зумовлюють міграцію імунокомпетентних клітин в осередок ураження, впливають на тонус судин мікроциркуляторного русла та реологічні властивості крові [9,10]. Важливу роль у запаленні відіграють матриксні металопротейнази (MMP), що викликають деструкцію позаклітинного матриксу [11].

Знання про вираженість порушень інтерлейкинового та простагландинового статусів у хворих на ОЛ

із різними ступенями важкості важливе не тільки для розуміння особливостей патогенезу клінічних варіантів хвороби, але й має суттєве практичне значення для визначення тактики використання лікувальних засобів під час лікування ОЛ різних ступенів тяжкості.

Мета роботи

Вивчити інтерлейкиновий і простагландиновий статус хворих на оперізувальний лишай залежно від ступеня важкості захворювання.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 27 пацієнтів з ОЛ віком від 52 до 69 років (середній вік – 61,5 \pm 3,1 року), 11 (40,7 %) жінок, 16 (59,3 %) чоловіків. Хворі перебували на стаціонарному лікуванні в неврологічному відділенні Кременської багатопрофільної лікарні Луганської області (Україна). Діагноз ОЛ встановлювали на підставі анамнезу, клінічних даних (однобічні везикулярні висипання на шкірі в ділянках іннервації відповідними нервами, що супроводжуються вираженим больовим синдромом) і індикації ДНК *Varicella zoster* методом полімеразної ланцюгової реакції.

Легкий перебіг ОЛ визначили в 7 (25,9 %) пацієнтів, середньоважкий – у 12 (44,4 %), важкий – у 8 (29,6 %) осіб.

Легкий перебіг ОЛ характеризувався підвищенням температури тіла до 37,5–38,5 °С протягом 2–3 діб. Симптоми інтоксикації відсутні або виражені незначно. Висипання нечисленні, зникали безслідно [12]. При середньоважкому перебігу ОЛ температура тіла підвищувалася до 38,6–39,5 °С протягом 3–5 діб. Симптоми інтоксикації виражені помірно. Висипання ясні, наявні на слизових оболонках,

після їх зникнення могла залишатися короткочасна пігментація [12]. Важкий перебіг ОЛ характеризувався лихоманкою понад 39,6 °С протягом 7–10 днів, можливий розвиток менінгоенцефалітичних реакцій. Висипання рясні, великі, «застигли» в одній стадії розвитку, були і на шкірі, і на слизових оболонках (верхніх дихальних шляхів і сечостатевого тракту). Після зникнення висипу поряд із пігментацією можуть залишатися рубчики [12].

Вік пацієнтів із легким перебігом ОЛ коливався від 55 до 61 року, захворювання перебігало без ускладнень, маніфестацію супутньої патології не зареєстрували. Пацієнти із середньоважким перебігом ОЛ – віком 58–64 років, з-поміж супутніх патологій зареєстрували гіпертонічну хворобу (4 особи), холецистит (3 особи); у 3 пацієнтів ускладненням ОЛ було вторинне піококове інфікування шкіри в місцях везикулярних висипів. Пацієнти з тяжким перебігом ОЛ – віком 65–69 років; 5 осіб мали компенсований цукровий діабет 2 типу, у 2 хворих діагностована виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки; з-поміж ускладнень ОЛ у цій групі пацієнтів зареєстрували піококове інфікування шкіри в місцях везикулярних висипів (2 особи), постгерпетичну невралгію (1 особа), ураження вегетативної нервової системи – сухість шкіри в місці висипу (1 особа).

Із 27 хворих на ОЛ ніхто не отримувал імуносупресивну терапію. У всіх обстежених пацієнтів негативні результати дослідження на маркери ВІЛ-інфекції.

Герпетична екзантема в ділянках іннервації міжреберних нервів визначена у 13 пацієнтів (48,1 %), в ділянці плечового сплетення – у 5 (18,5 %), ураження в ділянці поперекового сплетення – у 6 (22,2 %) хворих, у проекції лицьового і трійчастого нервів – у 3 (11,1 %). Еритематозне ураження шкіри виявили в 4 (14,8 %) пацієнтів, ерозивне – в 10 (37,0 %), ерозивно-виразкове – у 13 (48,1 %).

Контрольна група – 12 практично здорових осіб (7 чоловіків і 5 жінок віком 50–67 років, середній вік – 58,5 ± 2,9 року), які раніше не хворіли на ОЛ, але в дитинстві хворіли на вітряну віспу.

Усі обстежені підписали інформаційну угоду про добровільну участь у дослідженні після детального роз'яснення його мети.

Матеріал для лабораторного дослідження – сироватка венозної крові, яку брали з вени осіб контрольної групи та хворих на ОЛ одноразово вранці натще. Сироватку крові до виконання лабораторного дослідження зберігали у криостаті за температури -20 °С.

Кількісний вміст інтерлейкінів, простагландинів і матриксної металопротеїнази-8 у сироватці крові визначали твердофазним імунферментним методом на автоматичному імунферментному комплексі «GBG Star Fax 2100» виробництва фірми «Awareness Technology Inc.» (USA). Концентрації IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 і TNFα, відповідно до інструкцій виробника, вимірювали за допомогою стандартних тест-систем виробництва ООО «Цитокін» (РФ), концентрації PGE2, PGF2α, 6KPGF1α, TXB2 – за допомогою тест-систем фірми LifeSpan BioSciences Inc. (USA), концентрації MMP-8 – за допомогою тест-системи Human MMP-8 (total) (R&D Diagnostics Inc., USA). Концентрації всіх

цитокінів розраховували за стандартними кривими для кожної зі сполук, які отримані з використанням різних концентрацій стандартів. Дослідження інтерлейкінів, простагландинів і матриксної металопротеїнази-8 виконували на 1–2 день перебування у стаціонарі, від моменту виникнення перших симптомів хвороби – 3–5 днів. Дослідження виконали в імунферментній лабораторії кафедри неврології, психіатрії та наркології ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна.

Статистичне опрацювання результатів дослідження виконали параметричними методами з використанням програми Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc., USA), ліцензійний № STA999K347156-W. Дані наведені як медіана (Me) та квартильний розмах (Q25–Q75). Вірогідність відмінностей визначали, використовуючи критерій U Манна-Уїтні для незалежних вибірок. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$. Кореляційно-регресивний аналіз виконали за коефіцієнтом Пірсона (r).

Результати

У гострому періоді ОЛ у групі обстежених визначили збільшення в сироватці крові концентрацій усіх досліджуваних цитокінів: інтерлейкінів, простагландинів, фактора некрозу пухлин, матриксної металопротеїнази-8, – але ступінь змін концентрацій цих цитокінів був різним залежно від класу (табл. 1).

У загальній групі хворих на ОЛ концентрація IL-1β у гострому періоді хвороби збільшена щодо контролю у 8,2 раза, IL-2 – у 2,25 раза, IL-4 – в 1,34 раза, IL-6 – у 4,5 раза, IL-8 – у 4,4 раза, IL-10 – у 2,0 раза, TNFα – в 6,1 раза, MMP-8 – в 1,66 раза. Ступені збільшення концентрацій прозапальних інтерлейкінів (IL-1β, IL-6, IL-8) і TNF-α істотно перевищували ступені збільшення концентрацій протизапальних інтерлейкінів (IL-4, IL-10).

Реакція простагландинової системи в гострому періоді ОЛ характеризувалася зростанням концентрації PGE2 в 4,8 раза щодо контролю, концентрація PGF2α збільшилася у 2,6 раза. Зважаючи на це, співвідношення PGE2/PGF2α збільшувалося в 1,81 раза щодо контрольного показника; це свідчило про переважання прозапального PGE2 над його фізіологічним антагоністом PGF2α. У групі контролю концентрація PGF2α в сироватці крові перевищувала таку для PGE2 в 1,3 раза.

У системі простагландинів/тромбоксану у хворих на ОЛ у гострому періоді хвороби концентрації стабільних метаболітів простагландину (6KPGF1α) і тромбоксану (TXB2) збільшилися щодо контрольних показників в 1,78 і у 2,58 раза відповідно. Співвідношення 6KPGF1α/TXB2 зменшилося в 1,37 раза проти аналогічного показника в контролі; це свідчило про переважання TXB2 в гострому періоді ОЛ над його фізіологічним антагоністом 6KPGF1α.

Ступені змін інтерлейкінового та простагландинового статусів у хворих на ОЛ залежали від ступеня важкості захворювання, найменші зміни визначили у випадку легкого перебігу ОЛ, помірні – середньоважкого, найбільші зміни – у випадку важкого перебігу ОЛ (табл. 2).

У випадку легкого перебігу ОЛ концентрація IL-1 β у сироватці крові збільшувалася в 3,3 раза, цей показник у контролі, при середньоважкому і важкому перебігу – 8,76 і 12,54 раза відповідно. Порівнюючи ступені зростання концентрацій щодо показників групи контролю і пацієнтів з більшими ступенями важкості ОЛ, визначили: для IL-2 – в 1,44, 2,19 і 3,13 раза; для IL-4 – 1,11, 1,34 і 1,57 раза; для IL-6 – 2,21, 4,12 і 7,11 раза; для IL-8 – 2,22, 4,40 і 6,65 раза; для IL-10 – 1,31, 1,96 і 2,72 раза; для TNF α – 3,62, 5,19 і 9,42 раза відповідно.

Подібну спрямованість фіксували й щодо концентрацій простагландинів. При легкому перебігу концентрації PGE2 і PGF2 α були збільшені щодо відповідних показників у контролі у 2,76 і 1,84 раза відповідно; співвідношення PGE2/PGF2 α збільшилося в 1,51 раза. При середньоважкому перебігу ОЛ збільшення концентрацій PGE2 і PGF2 α , а також співвідношення PGE2/PGF2 α становили 5,24, 2,84 і 1,84 раза відповідно; а при важкому перебігу ці зміни – на рівні 6,46, 3,14 і 2,05 раза відповідно.

Ступінь важкості ОЛ впливав на стан системи простагландинів/тромбоксан. Під час легкого перебігу ОЛ збільшення в сироватці крові рівня стабільного метаболіту простагландину 6KPGF1 α дорівнювало 1,28 раза, а стабільного метаболіту тромбоксану TXB2 – 1,48 раза; співвідношення 6KPGF1 α /TXB2 зменшилося в 1,15 раза. При середньоважкому перебігу ОЛ зміни показників 6KPGF1 α , TXB2 і 6KPGF1 α /TXB2 становили 1,77, 2,49 і 1,40 раза відповідно; при важкому перебігу – 2,29, 3,77 і 1,64 раза.

Концентрація MMP-8 у сироватці крові у хворих на ОЛ легкого перебігу збільшена щодо контрольного показника в 1,22 раза, у разі середньоважкого перебігу – в 1,62, важкого – у 2,14 раза.

Здійснили кореляційний аналіз параметрів інтерлейкінового та простагландинового статусу, а також кореляційний аналіз параметрів, які вивчали, та показників традиційного лабораторного обстеження пацієнтів.

Зв'язок між показниками більшості інтерлейкінів і простагландинів був прямим і високим. Так, коефіцієнт кореляції Пірсона під час порівняння концентрацій IL-1 β і PGE2 становив 0,966, між IL-1 β і PGF2 α – 0,929, між IL-1 β і 6KPGF1 α – 0,943, між IL-1 β і TXB2 – 0,961, між IL-1 β і MMP-8 – 0,971, між IL-6 і PGE2 – 0,952, між IL-6 і PGF2 α – 0,970, між IL-6 і 6KPGF1 α – 0,970, між IL-6 і TXB2 – 0,965, між IL-6 і MMP-8 – 0,943, між кількістю лейкоцитів у крові та концентраціями IL-1 β , IL-6 і PGE2 – 0,749, 0,693 і 0,721 відповідно.

Обговорення

Результати свідчать, що в гострому періоді ОЛ показники інтерлейкінового та простагландинового статусів збільшуються, а зміни інтерлейкінового та простагландинового статусів, а також вмісту в сироватці крові MMP-8 у хворих на ОЛ відповідають ступеням важкості хвороби. Зміни кількісного вмісту цитокінів прогресивно зростають зі збільшенням ступеня важкості захворювання. Найбільші зміни інтерлейкінового та простагландинового статусів відбуваються в пацієнтів із важким перебігом ОЛ.

Таблиця 1. Вміст цитокінів у сироватці крові в загальній групі хворих на оперізувальний лишай у гострому періоді хвороби, Ме (Q25–Q75)

Показники, одиниці вимірювання	Контроль (n = 12)	Хворі на ОЛ (n = 27)	p
IL-1 β , пг/мл	4,5 (4,025–5,025)	38,4 (20,6–55,5)	<0,05
IL-2, пг/мл	6,55 (5,2–6,8)	13,3 (10,4–17,2)	<0,05
IL-4, пг/мл	3,4 (3,02–3,80)	4,6 (3,95–5,45)	<0,05
IL-6, пг/мл	5,1 (4,15–5,80)	21,0 (14,6–27,9)	<0,05
IL-8, пг/мл	6,75 (5,9–8,9)	31,4 (19,5–43,1)	<0,05
IL-10, пг/мл	9,75 (8,7–10,9)	18,9 (15,6–22,2)	<0,05
TNF α , пг/мл	2,65 (2,1–3,0)	14,0 (10,10–20,25)	<0,05
PGE2, пг/мл	9,3 (8,2–10,5)	47,2 (32,9–57,4)	<0,05
PGF2 α , пг/мл	11,9 (11,35–12,80)	32,1 (26,80–40,15)	<0,05
PGE2/PGF2 α (у.од.)	0,76 (0,75–0,80)	1,4 (1,2–1,5)	<0,05
6KPGF1 α , пг/мл	15,1 (14,0–16,0)	25,9 (23,2–29,0)	<0,05
TXB2, пг/мл	12,35 (11,1–13,8)	31,0 (21,8–40,4)	<0,05
6KPGF1 α /TXB2, (у.од.)	1,2 (1,1–1,2)	0,8 (0,7–0,9)	<0,05
MMP-8, нг/мл	16,4 (15,3–17,7)	26,4 (21,8–32,3)	<0,05

Значення p розраховували щодо контролю.

Таблиця 2. Вміст цитокінів у сироватці крові хворих на оперізувальний лишай у гострому періоді хвороби залежно від ступеня важкості хвороби, Ме (Q25–Q75)

Показники, одиниці вимірювання	Контроль (n = 12)	Легкий перебіг (n = 7)	Середньоважкий перебіг (n = 12)	Важкий перебіг (n = 8)
IL-1 β , пг/мл	4,5 (4,025–5,025)	15,4 (12,5–17,6) p < 0,05	39,45 (34,2–45,6) p < 0,05 p ₁ < 0,05	59,9 (52,8–66,9) p < 0,05 p ₂ < 0,05
IL-2, пг/мл	6,55 (5,2–6,8)	10,1 (8,6–12,6) p < 0,05	13,7 (11,7–15,6) p < 0,05 p ₁ < 0,05	18,6 (17,3–20,6) p < 0,05 p ₂ < 0,05
IL-4, пг/мл	3,4 (3,02–3,80)	3,9 (3,4–4,3) p < 0,05	4,55 (3,95–5,55) p < 0,05 p ₁ < 0,05	5,3 (4,8–6,1) p < 0,05 p ₂ > 0,05
IL-6, пг/мл	5,1 (4,15–5,80)	10,8 (9,8–12,7) p < 0,05	21,0 (18,6–24,4) p < 0,05 p ₁ < 0,05	34,2 (29,3–41,2) p < 0,05 p ₂ < 0,05
IL-8, пг/мл	6,75 (5,9–8,9)	16,1 (14,3–18,1) p < 0,05	33,8 (25,7–40,7) p < 0,05 p ₁ < 0,05	47,2 (40,0–55,6) p < 0,05 p ₂ < 0,05
IL-10, пг/мл	9,75 (8,7–10,9)	12,6 (10,7–14,5) p < 0,05	18,8 (16,9–20,5) p < 0,05 p ₁ < 0,05	26,3 (21,3–32,9) p < 0,05 p ₂ < 0,05
TNF α , пг/мл	2,65 (2,1–3,0)	9,2 (8,30–10,25) p < 0,05	13,9 (10,4–14,6) p < 0,05 p ₁ < 0,05	23,4 (20,6–25,8) p < 0,05 p ₂ < 0,05
PGE2, пг/мл	9,3 (8,2–10,5)	26,0 (22,90–29,05) p < 0,05	49,1 (45,5–53,7) p < 0,05 p ₁ < 0,05	60,7 (53,2–70,6) p < 0,05 p ₂ > 0,05
PGF2 α , пг/мл	11,9 (11,35–12,8)	22,4 (18,35–24,25) p < 0,05	34,05 (29,1–40,0) p < 0,05 p ₁ < 0,05	37,3 (32,7–42,9) p < 0,05 p ₂ > 0,05
PGE2/PGF2 α (у.од.)	0,76 (0,75–0,80)	1,18 (1,11–1,22) p < 0,05	1,4 (1,36–1,50) p < 0,05 p ₁ < 0,05	1,59 (1,49–1,70) p < 0,05 p ₂ < 0,05
6KPGF1 α , пг/мл	15,1 (14,0–16,0)	19,0 (16,4–22,3) p > 0,05	26,4 (24,3–28,4) p < 0,05 p ₁ < 0,05	33,5 (28,0–39,0) p < 0,05 p ₂ < 0,05
TXB2, пг/мл	12,35 (11,1–13,8)	18,2 (16,6–20,2) p < 0,05	31,7 (25,4–35,6) p < 0,05 p ₁ < 0,05	49,35 (38,8–55,8) p < 0,05 p ₂ < 0,05
6KPGF1 α /TXB2 (у.од.)	1,2 (1,1–1,2)	1,02 (0,99–1,06) p < 0,05	0,83 (0,81–0,94) p < 0,05 p ₁ < 0,05	0,7 (0,68–0,74) p < 0,05 p ₁ < 0,05
MMP-8, нг/мл	16,4 (15,3–17,7)	20,7 (17,7–23,3) p > 0,05	26,6 (21,9–30,6) p < 0,05 p ₁ < 0,05	35,9 (30,4–42,7) p < 0,05 p ₂ < 0,05

Значення p розраховували щодо контролю; p₁: щодо групи пацієнтів із легким перебігом ОЛ; p₂: щодо групи пацієнтів із середньоважким перебігом ОЛ.

В інтерлейкіновому статусі хворих на ОЛ концентрації інтерлейкінів із прозапальними властивостями переважають над концентраціями інтерлейкінів із протизапальними властивостями, а у простагландиновому статусі наявне переважання простагландинів із прозапальною, вазодилатаційною та проагрегантною діями над простагландинами з протизапальною, вазоконстрикторною та антиагрегаційною активностями.

Зміни інтерлейкінового і простагландинового статусів у хворих на ОЛ залежно від ступеня важкості, ймовірно, можуть бути зумовлені різною активністю реплікації VZV в уражених тканинах, що за легкого перебігу ОЛ є найменшою, а при важкому перебігу – найбільшою. Встановлена також здатність VZV впливати на експресію рецепторів і продукцію таких цитокінів, як інтерферон- α [1], інтерферон- γ (IFN- γ) і TNF [2].

Результати дослідження узгоджуються з відомостями інших авторів щодо впливу VZV на продукцію цитокінів у пацієнтів із VZV-інфекцією.

Дослідження рівнів прозапальних цитокінів і матриксних металопротеїназ у лікворі хворих із вірусологічно підтвердженою васкулопатією, що зумовлена VZV [7], показало вірогідне підвищення рівнів IL-1 β ($p = 0,006$), IL-2 ($p = 0,006$), IL-6 ($p = 0,0001$), IL-8 ($p = 0,0001$), TNF- α ($p = 0,0012$), IFN γ ($p = 0,0004$), MMP-1 ($p = 0,0002$), MMP-2 ($p = 0,0001$), MMP-3 ($p = 0,0002$), MMP-9 ($p = 0,0001$) і MMP-10 ($p = 0,0001$) порівняно з концентраціями цих цитокінів у лікворі здорових людей.

Відомо, що матриксні металопротеїнази беруть участь у деструкції міжклітинного матриксу. Така деструкція, безсумнівно, наявна і в осередках уражених тканин при ОЛ, де формується нашкірний висип. Підвищення в лікворі та крові пацієнтів із VZV-інфекцією матриксних металопротеїназ різних класів зареєстрували в дослідженнях [11,13]. Встановили, що в перебігу хвороби може відбуватися зміна експресії MMP: збільшення MMP-1, -3 і -9, зниження MMP-2 [13].

Оцінюючи рівні біомаркерів запального стресу в пацієнтів з ОЛ, високі рівні інтерлейкінів IL-6 і IL-8 зареєстрували в дослідженні [13], IL-4, IL-12, IL-17 і IL-23 – в роботі [14], IL-33 – автори [16]. За висновком дослідників [14], вірогідно вищі рівні IL-6 і IL-8 щодо контролю пов'язані з вираженістю висипу та болю. За даними [15], у хворих на ОЛ, крім рівнів сироваткових IL-4, IL-12, IL-17 і IL-23, статистично значуще підвищеними порівняно з контролем були титри IgG-антитіл до VZV. Це підтверджує широку активацію імунної системи за участю гуморального та клітинного імунітету.

Підвищений рівень IL-10, який визначили в дослідженні, особливо при важкому перебігу ОЛ може негативно впливати на формування імунної відповіді щодо VZV. Описані дослідження підтвердження цього є результатом дослідження [17], в якому перевіряли гіпотезу про те, що конститутивний рівень IL-10, який може бути високим у літніх людей, знижує ефективність вакцинації живої атенуйованої зостер-вакцини (Zostavax). Встановили, що високий конститутивний рівень IL-10 негативно впливає на ефективність вакцинації.

Відомо, що суттєвий вплив на формування імунної відповіді має IL-2, важливим є співвідношення цього цитокіну з IFN- γ . За даними [18], тільки в молодих людей відбувається збільшення двофункціональних

VZV-специфічних CD4+ і CD8+ Т-клітинних ефektorів, визначених коекспресією IFN- γ і IL-2. У літніх людей спостерігали збільшення CD8+, CD57+ Т-клітин, що старіють, з одночасним зниженням VZV-пам'яті і CD8+ ефektorних реакцій. Зробили висновок: висока частота VZV-специфічних Т-клітин, які старіють і виснажені, в літніх людей зумовлює їхню погану відповідь на виклик VZV. Це може бути основою їхньої нездатності запобігати реактивації VZV і розвитку ОЛ.

Важливу роль у запаленні та імунорегуляції відіграють ейкозаноїди – медіатори, що утворюються передусім під час гідролізу мембранних фосфоліпідів фосфоліпазою A2 до ω -3 і ω -6 жирних кислот C20, що потім перетворюються в лейкотрієни, простагландини, простацикліни і тромбоксани. Багато класичних ознак запалення, як-от гіперемія, набряк, біль, жар, викликані видами ейкозаноїдів з вазоактивними, піретичними і болезаспокійливими ефектами локально, деякі ейкозаноїди також регулюють функції Т-клітин [19].

PGE2 – найбільш поширений простаноїд в організмі, що має важливе значення для функціонування імунної та центральної нервової системи. PGE2 може сигналізувати через будь-який із 4 рецепторів: EP1, EP2, EP3, EP4 – часто з протилежними ефектами. PGE2 традиційно вважають імунодепресантом, але визначили посилення впливу цього ейкозаноїда на диференціювання Th17 і Th1. PGE2 знижує експресію IFN γ в Т-клітинах, а Th2-похідні цитокіни, включаючи IL-4, IL-5, IL-10 і IL-13, не піддаються впливу або регуляції у відповідь на сигналізацію PGE2. Через свої рецептори PGE2 контролює функцію Т-клітин різними способами, диференційовано регулює апоптоз у Т-клітинах залежно від субпопуляції та стану клітин, впливає на функцію CD8+ клітин та їхню цитотоксичність. PGE2 може інгібувати проліферацію Т-клітин у CD4+ і CD8+ субпопуляціях за допомогою синтезу IL-2 та експресії рецепторів IL-2 [19].

PGE2 як кінцевий продукт циклооксигенази-2 (COX-2) відіграє важливу роль у розвитку нейропатичного болю [20], впливаючи на інфільтруючі макрофаги та шванівські клітини пошкоджених нервів. Блокада сигналів COX-2/PGE2/EP4 на ранній стадії запалення має вирішальне значення для запобігання переходу від гострого болю до хронічного стану [21,22].

PGF2a має важливі функції у відтворенні, запаленні, серцево-судинній функції та інших (патофізіологічних) процесах. Припускають, що PGF2a разом із PGI2 спричиняє диференціювання прозапальних Th17 клітин [19].

У нашому дослідженні рівень PGE2 був підвищеним щодо контролю, а у хворих на ОЛ ступінь збільшення концентрації PGE2 зростає залежно від тяжкості хвороби, найбільший – у випадку важкого перебігу ОЛ. Подібні, але менш виражені зміни встановили для PGF2a, що супроводжувались збільшенням коефіцієнта PGE2/PGF2a. Це свідчило про переважання в цій системі прозапальної та імунодепресивної складової.

Відомо, що важливу роль у запаленні відіграють також сполучення ліпоксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти – тромбоксан і простациклін.

Тромбоксан А2 – прозапальний простаноїд, що виробляється переважно у тромбоцитах, а також в активованих моноцитах, макрофагах і дендритних клітинах. Стабільний і неактивний метаболіт ТХА2 – ТХВ2 – виробляється Т-лімфоцитами хелперами. ТХА2 викликає вазоконстрикцію та агрегацію тромбоцитів, регулює рівень білка позаклітинного матриксу. Сигналізація ТХА2 через рецептор TP викликає апоптоз у незрілих тимоцитах, зокрема у CD4+, CD8+ клітинах, що може відігравати важливу роль у початковій активації Т-клітин макрофагами [19].

Простагландин І2 (простациклін) – інгібітор агрегації тромбоцитів, потужний вазодилататор і важливий імунорегулятор. Сигналізація через ІР-рецептор на клітинах призводить до інгібування секреції цитокінів. Так, продукція ІFN γ в Th1-клітинах скасовується, а Th2-клітини експресують менше ІL-4, ІL-10 і ІL-13. PGI2 вважають протизапальним та імуносупресивним простагландином [19].

У дослідженні [23] встановлено, що мікрогліальний TNF- α індукуює експресію COX2 і PGI2-синтети в спінальних ендотеліальних клітинах під час невропатичного болю. PGI2 є посередником нейропатичного болю через ІL-1 β , який експресується макрофагами [24].

У дослідженні, що здійснили, рівень ТХВ2 (стабільний метаболіт тромбоксану) був підвищеним дещо більше порівняно з рівнем 6KPGF1 α (стабільний метаболіт простацикліну) незалежно від ступеня важкості ОЛ. Це супроводжувалося зниженням коефіцієнта 6KPGF1 α /ТХВ2, який був найменшим при важкому перебігу ОЛ. Дисбаланс у системі 6KPGF1 α /ТХВ2 свідчив про переважання прозапальної, проагрегантної та імунодепресивної складової над протизапальною.

Результати дослідження показують важливу роль цитокінів: інтерлейкінів, простагландинів і матриксних металопротеїназ у патогенезі оперізувального лишая.

Висновки

1. Клінічна маніфестація ОЛ супроводжується збільшенням у сироватці крові хворих концентрацій цитокінів (ІL-1 β , ІL-2, ІL-4, ІL-6, ІL-8, ІL-10, TNF α), простаноїдів (PGE2, PGF2 α , 6KPGF1 α , ТХВ2) та матриксної металопротеїнази-8 (ММР-8). Ступінь зміни інтерлейкінового та простагландинового статусу залежить від ступеня важкості ОЛ, найменший – при його легкому перебігу, найбільший – при тяжкому.

2. В інтерлейкіновому статусі хворих ОЛ ступеня збільшення концентрацій прозапальних цитокінів (ІL-1 β , ІL-6, ІL-8, TNF α) переважають над ступенями збільшення цитокінів із протизапальними властивостями (ІL-2, ІL-4, ІL-10).

3. У гострому періоді ОЛ у простагландиновому статусі хворих виявили дисбаланс у системах PGE2/PGF2 α і 6KPGF1 α /ТХВ2 із переважанням сироваткових концентрацій PGE2 над PGF2 α , і ТХВ2 над 6KPGF1 α .

Перспективи подальших досліджень. Планується вивчення інтерлейкінового та простагландинового статусів у хворих на оперізувальний лишай у динаміці хвороби, враховуючи вік і стать пацієнтів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflict of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 16.03.2020

Після доопрацювання / Revised: 22.05.2020

Прийнято до друку / Accepted: 26.05.2020

Відомості про авторів:

Новицький О. М., зав. неврологічного відділення для хворих з порушенням кровообігу, КНП «Кремінська багатопрофільна лікарня», головний позаштатний експерт Департаменту охорони здоров'я Луганської обласної державної адміністрації зі спеціалізації «Неврологія»; асистент каф. неврології, психіатрії та наркології, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8528-7829](https://orcid.org/0000-0001-8528-7829)

Гайдаш І. С., д-р мед. наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1502-4422](https://orcid.org/0000-0002-1502-4422)

Information about authors:

Novytskyi O. M., MD, Head of the Neurological Department for Patients with Circulatory Disorders of Municipal non-profit enterprise "Kreminna Multiprofile Hospital", Chief External Expert of the Health Department of Luhansk Regional State Administration in specialization "Neurology", Assistant Professor of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, State Establishment "Lugansk State Medical University", Rubizhne, Ukraine.

Haidash I. S., MD, PhD, DSc, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, State Establishment "Lugansk State Medical University", Rubizhne, Ukraine.

Сведения об авторах:

Новицкий А. Н., зав. неврологическим отделением для больных с нарушением кровообращения, КНП «Кременская многопрофильная больница», главный внештатный эксперт Департамента охраны здоровья Луганской областной государственной администрации по специализации «Неврология», ассистент каф. неврологии, психиатрии и наркологии, ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное, Украина.

Гайдаш И. С., д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины, зав. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное, Украина.

Список літератури

- [1] Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis / L. Zerboni, N. Sen, S. L. Oliver, A. M. Arvin. *Nature reviews. Microbiology*. 2014. Vol. 12, Iss. 3. P. 197-210. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3215>
- [2] Manipulation of the innate immune response by Varicella Zoster Virus / C. Gerada, T. M. Campbell, J. J. Kennedy et al. *Frontiers in immunology*. 2020. Vol. 11. P. 1. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00001>
- [3] Hospital-based herpes zoster diagnoses in Denmark: rate, patient characteristics, and all-cause mortality / S. A. Schmidt, J. Kahler, M. Vestergaard et al. *BMC infectious diseases*. 2016. Vol. 16. P. 99. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1369-6>
- [4] Cho S. I., Lee D. H., Park Y. M. Identification of herpes zoster high-risk group using Charlson comorbidity index: A nationwide retrospective cohort study. *The Journal of dermatology*. 2020. Vol. 47, Iss. 1. P. 47-53. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15115>
- [5] Dyachenko P. A. Varicella-zoster virus cns disease clinical features in ukrainian patients. prospective study. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*. 2019. Vol. 72, Iss. 9(2). P. 1765-1768.
- [6] Xing X., Sun K., Yan M. Delayed initiation of supplemental pain management is associated with postherpetic neuralgia: A retrospective study. *Pain physician*. 2020. Vol. 23, Iss. 1. P. 65-72.
- [7] Proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in CSF of patients with VZV vasculopathy / D. Jones, E. Alvarez, S. Selva et al. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2016. Vol. 3, Iss. 4. e246. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000246>

- [8] Impaired oxidative status as a potential predictor in clinical manifestations of herpes zoster / M. Khazan, M. Hedayati, R. M. Robati et al. *Journal of medical virology*. 2018. Vol. 90, Iss. 10. P. 1604-1610. <https://doi.org/10.1002/jmv.25204>
- [9] Esser-von Bieren J. Immune-regulation and -functions of eicosanoid lipid mediators. *Biological chemistry*. 2017. Vol. 398, Iss. 11. P. 1177-1191. <https://doi.org/10.1515/hsz-2017-0146>
- [10] Gomes F., Cunha F. Q., Cunha T. M. Peripheral nitric oxide signaling directly blocks inflammatory pain. *Biochemical pharmacology*. 2020. Vol. 176. P. 113862. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113862>
- [11] Lind L., Eriksson K., Grahn A. Chemokines and matrix metalloproteinases in cerebrospinal fluid of patients with central nervous system complications caused by varicella-zoster virus. *Journal of neuroinflammation*. 2019. Vol. 16, Iss. 1. P. 42. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1428-1>
- [12] Опоясывающий лишай [herpes zoster] у взрослых : клинические рекомендации РФ. 2014. 95 с.
- [13] Differential regulation of matrix metalloproteinases in varicella zoster virus-infected human brain vascular adventitial fibroblasts / M. A. Nagel, A. Choe, A. Rempel et al. *Journal of the neurological sciences*. 2015. Vol. 358, Iss. 1-2. P. 444-446. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.09.349>
- [14] Measurement of melatonin, indole-dioxygenase, IL-6, IL-18, ferritin, CRP, and total homocysteine levels during herpes zoster / M. Khazan, S. Nasiri, S. M. Riahi et al. *Journal of medical virology*. 2019. <https://doi.org/10.1002/jmv.25484>
- [15] Evaluation of chosen cytokine levels among patients with Herpes Zoster as ability to provide immune response / A. Zajkowska, A. Garkowski, R. Świerzbńska et al. *PLoS one*. 2016. Vol. 11, Iss. 3. P. e0150301. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150301>
- [16] Interleukin-33 is expressed in the lesional epidermis in herpes virus infection but not in verruca vulgaris / M. Jin, M. Komine, H. Tsuda et al. *The Journal of dermatology*. 2018. Vol. 45, Iss. 7. P. 855-857. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14334>
- [17] High constitutive interleukin 10 level interferes with the immune response to Varicella-Zoster Virus in elderly recipients of live attenuated Zoster Vaccine / A. A. Gershon, D. Brooks, D. D. Stevenson et al. *The Journal of infectious diseases*. 2019. Vol. 219, Iss. 8. P. 1338-1346. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy660>
- [18] Varicella-Zoster Virus-specific cellular immune responses to the live attenuated Zoster Vaccine in young and older adults / A. Weinberg, J. Canniff, N. Roupael et al. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*. 2017. Vol. 199, Iss. 2. P. 604-612. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700290>
- [19] Lone A. M., Taskén K. Proinflammatory and immunoregulatory roles of eicosanoids in T cells. *Frontiers in immunology*. 2013. Vol. 4. P. 130. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00130>
- [20] Ma W., St-Jacques B., Duarte P. C. Targeting pain mediators induced by injured nerve-derived COX2 and PGE2 to treat neuropathic pain. *Expert opinion on therapeutic targets*. 2012. Vol. 16, Iss. 6. P. 527-540. <https://doi.org/10.1517/14728222.2012.680955>
- [21] St-Jacques B., Ma W. Peripheral prostaglandin E2 prolongs the sensitization of nociceptive dorsal root ganglion neurons possibly by facilitating the synthesis and anterograde axonal trafficking of EP4 receptors. *Experimental neurology*. 2014. Vol. 261. P. 354-366. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.05.028>
- [22] Electroacupuncture alters pain-related behaviors and expression of spinal prostaglandin E2 in a rat model of neuropathic pain / H. Jiang, X. Yu, X. Ren, Y. Tu. *Journal of traditional Chinese medicine*. 2016. Vol. 36, Iss. 1. P. 85-91. [https://doi.org/10.1016/s0254-6272\(16\)30013-9](https://doi.org/10.1016/s0254-6272(16)30013-9)
- [23] Microglial TNF α induces COX2 and PGI2 synthase expression in spinal endothelial cells during neuropathic pain / H. Kanda, K. Kobayashi, H. Yamanaka et al. *eNeuro*. 2017. Vol. 4, Iss. 2. P. ENEURO.0064-17.2017. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0064-17.2017>
- [24] Prostacyclin mediates neuropathic pain through interleukin 1 β -expressing resident macrophages / C. D. Schuh, S. Pierre, A. Weigert et al. *Pain*. 2014. Vol. 155, Iss. 3. P. 545-555. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.12.006>
- [6] Xing, X., Sun, K., & Yan, M. (2020). Delayed Initiation of Supplemental Pain Management is Associated with Postherpetic Neuralgia: A Retrospective Study. *Pain physician*, 23(1), 65-72.
- [7] Jones, D., Alvarez, E., Selva, S., Gildea, D., & Nagel, M. A. (2016). Proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in CSF of patients with VZV vasculopathy. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 3(4), e246. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000246>
- [8] Khazan, M., Hedayati, M., Robati, R. M., Riahi, S. M., & Nasiri, S. (2018). Impaired oxidative status as a potential predictor in clinical manifestations of herpes zoster. *Journal of medical virology*, 90(10), 1604-1610. <https://doi.org/10.1002/jmv.25204>
- [9] Esser-von Bieren J. (2017). Immune-regulation and -functions of eicosanoid lipid mediators. *Biological chemistry*, 398(11), 1177-1191. <https://doi.org/10.1515/hsz-2017-0146>
- [10] Gomes, F., Cunha, F. Q., & Cunha, T. M. (2020). Peripheral nitric oxide signaling directly blocks inflammatory pain. *Biochemical pharmacology*, 176, 113862. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113862>
- [11] Lind, L., Eriksson, K., & Grahn, A. (2019). Chemokines and matrix metalloproteinases in cerebrospinal fluid of patients with central nervous system complications caused by varicella-zoster virus. *Journal of neuroinflammation*, 16(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1428-1>
- [12] National Scientific Society of Infectious Diseases Doctors. (2014, October 30). *Opoyasyvayushchii lishai [herpes zoster] u vzroslykh : klinicheskie rekomendatsii RF* [Herpes zoster in adults: clinical recommendations of the Russian Federation].
- [13] Nagel, M. A., Choe, A., Rempel, A., Wyborny, A., Stenmark, K., & Gildea, D. (2015). Differential regulation of matrix metalloproteinases in varicella zoster virus-infected human brain vascular adventitial fibroblasts. *Journal of the neurological sciences*, 358(1-2), 444-446. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.09.349>
- [14] Khazan, M., Nasiri, S., Riahi, S. M., Robati, R. M., & Hedayati, M. (2019). Measurement of melatonin, indole-dioxygenase, IL-6, IL-18, ferritin, CRP, and total homocysteine levels during herpes zoster. *Journal of medical virology*, 10.1002/jmv.25484. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/jmv.25484>
- [15] Zajkowska, A., Garkowski, A., Świerzbńska, R., Kulakowska, A., Król, M. E., Ptaszyńska-Sarosiek, I., Nowicka-Cieluszecka, A., Pancewicz, S., Czupryna, P., Moniuszko, A., & Zajkowska, J. (2016). Evaluation of Chosen Cytokine Levels among Patients with Herpes Zoster as Ability to Provide Immune Response. *PLoS one*, 11(3), e0150301. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150301>
- [16] Jin, M., Komine, M., Tsuda, H., Oshio, T., & Ohtsuki, M. (2018). Interleukin-33 is expressed in the lesional epidermis in herpes virus infection but not in verruca vulgaris. *The Journal of dermatology*, 45(7), 855-857. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14334>
- [17] Gershon, A. A., Brooks, D., Stevenson, D. D., Chin, W. K., Oldstone, M., & Gershon, M. D. (2019). High Constitutive Interleukin 10 Level Interferes With the Immune Response to Varicella-Zoster Virus in Elderly Recipients of Live Attenuated Zoster Vaccine. *The Journal of infectious diseases*, 219(8), 1338-1346. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy660>
- [18] Weinberg, A., Canniff, J., Roupael, N., Mehta, A., Mulligan, M., Whitaker, J. A., & Levin, M. J. (2017). Varicella-Zoster Virus-Specific Cellular Immune Responses to the Live Attenuated Zoster Vaccine in Young and Older Adults. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 199(2), 604-612. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700290>
- [19] Lone, A. M., & Taskén, K. (2013). Proinflammatory and immunoregulatory roles of eicosanoids in T cells. *Frontiers in immunology*, 4, 130. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00130>
- [20] Ma, W., St-Jacques, B., & Duarte, P. C. (2012). Targeting pain mediators induced by injured nerve-derived COX2 and PGE2 to treat neuropathic pain. *Expert opinion on therapeutic targets*, 16(6), 527-540. <https://doi.org/10.1517/14728222.2012.680955>
- [21] St-Jacques, B., & Ma, W. (2014). Peripheral prostaglandin E2 prolongs the sensitization of nociceptive dorsal root ganglion neurons possibly by facilitating the synthesis and anterograde axonal trafficking of EP4 receptors. *Experimental neurology*, 261, 354-366. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.05.028>
- [22] Jiang, H., Yu, X., Ren, X., & Tu, Y. (2016). Electroacupuncture alters pain-related behaviors and expression of spinal prostaglandin E2 in a rat model of neuropathic pain. *Journal of traditional Chinese medicine = Chung i tsa chih ying wen pan*, 36(1), 85-91. [https://doi.org/10.1016/s0254-6272\(16\)30013-9](https://doi.org/10.1016/s0254-6272(16)30013-9)
- [23] Kanda, H., Kobayashi, K., Yamanaka, H., Okubo, M., & Noguchi, K. (2017). Microglial TNF α Induces COX2 and PGI2 Synthase Expression in Spinal Endothelial Cells during Neuropathic Pain. *eNeuro*, 4(2), ENEURO.0064-17.2017. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0064-17.2017>
- [24] Schuh, C. D., Pierre, S., Weigert, A., Weichand, B., Altenrath, K., Schreiber, Y., Ferreiros, N., Zhang, D. D., Suo, J., Treutlein, E. M., Henke, M., Kunkel, H., Grez, M., Nüsing, R., Brüne, B., Geisslinger, G., & Scholich, K. (2014). Prostacyclin mediates neuropathic pain through interleukin 1 β -expressing resident macrophages. *Pain*, 155(3), 545-555. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.12.006>

References