

Т. К. Сагайдак, Н. О. Скороходова

МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ТА ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Мета роботи – проаналізувати маркери запалення для покращення діагностики та прогнозу лікування хворих на туберкульоз на фоні ВІЛ-інфекції.

Аналіз даних літератури показав, що частими біомаркерами, які асоціюються з тяжким ступенем туберкульозу, є протизапальний трансформуючий фактор росту (TGF)- β 1 та інтерлейкін (IL)-10. Хронічна імунна активація, спричинена прозапальними цитокинами, такими як IL-1 β , супроводжує прогресування ВІЛ, що призводить до пошкодження тканин. Підвищений рівень секреторного інтерлейкіну (sIL)-2R у хворих на туберкульоз свідчить про значний ступінь активації Т-лімфоцитів, що впливає на перебіг захворювання. Мелатонін є модулятором імунітету з подвійною дією. З одного боку, він підвищує захисні властивості організму проти чужорідних тіл, а з другого – модулює тканинні реакції, знижуючи прозапальні та підвищуючи протизапальні рівні цитокінів.

Висновки. Незважаючи на те, що, за результатами огляду літератури, є велика кількість маркерів, які відіграють важливу роль у патогенезі туберкульозу та ВІЛ-інфекції, відомостей про їх роль у поєднанні туберкульозу та ВІЛ-інфекції недостатньо. Це питання вимагає подальшого та поглибленого дослідження.

Ключові слова: туберкульоз, ВІЛ-інфекція, цитокини, мелатонін.

Туберкульоз залишається серйозною глобальною проблемою охорони здоров'я [1].

Починаючи з 2020 р., спостерігається тенденція до збільшення захворюваності на туберкульоз в Україні. За даними Центру громадського здоров'я, приблизно 20 % нових випадків і рецидивів туберкульозу у 2016-2021 рр. припадає на людей із ВІЛ-інфекцією. Результати лікування туберкульозу у ВІЛ-інфікованих нижча, а смертність навпаки вища. У 2022 р. ефективне лікування туберкульозу у ВІЛ-негативних осіб становило 74,7 %, у ВІЛ-позитивних – 65,2 %. Смертність у хворих без ВІЛ-інфекції – 12,0 %, у ВІЛ-позитивних – 19,6 % [2].

Прогноз для осіб із ко-інфекцією ВІЛ-туберкульоз залежить від різних факторів, у тому числі від стадії обох захворювань на момент встановлення діагнозу, доступу до медичної допомоги та дотримання режиму лікування [4].

Мета – за даними фахової літератури проаналізувати маркери запалення для покращення діагностики та визначення прогнозу лікування у хворих з туберкульозом на фоні ВІЛ-інфекції.

Проаналізовано літературу, в якій досліджували цитокини і мелатонін при поєднанні ВІЛ-інфекції та туберкульозу. Пошук наукової інформації здійснювали з використанням баз даних PubMed і Web of Science.

Інтерферон- γ (ІФН- γ) та фактор некрозу пухлин- α (TNF- α) відіграють ключову роль у каскаді антимікобактерійних цитокінів, оскільки вони пов'язані з утворенням і підтримкою гранульом. Клітини, що потрапляють в інфіковану легеню, контролюють інфекцію, виробляючи ІФН- γ у відповідь на мікобактерійну інфекцію. У пацієнтів з мутаціями в генах, що кодують синтез ІФН- γ , порушується утворення гранульом, знижується продукція ІФН- γ , а також значно пригнічується антимікобактерійний імунітет. ІФН- γ знижує вірусну реплікацію в інфікованих макрофагах, а порушення регуляції його експресії прямо корелює з прогресуванням імунодефіциту [5].

Існують дослідження, в яких у пацієнтів з окремо туберкульозом та ВІЛ, а також з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ відмічалось підвищення рівня ІФН- γ у порівнянні зі здоровою групою. Проте, порівняно з групою пацієнтів тільки з ВІЛ і тільки з туберкульозом, експресія ІФН- γ у пацієнтів з подвійною інфекцією була значно знижена [6].

Пригнічення хемокінових рецепторів, індуковане ІФН- γ , може пригнічувати надходження моноцитів до місць розвитку патологічного процесу при туберкульозі та ВІЛ-інфекції, тим самим сприяючи розвитку хронічного запалення [5].

Ядерний фактор κ B (NF- κ B) – підсилювач легких ланцюгів активованих В-клітин. Багато дослідників вважають цей фактор ключовим медіатором запального

процесу через його багатогранну роль у запальній відповіді. Ініціація шляху NF- κ B приводить до активації макрофагів, які продукують прозапальні цитокини IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α , IL-10 та IL-13. Є кілька механізмів, за допомогою яких NF- κ B впливає на внутрішньоклітинну сигналізацію та впливає на імунну відповідь проти туберкульозу. Певні механізми дозволяють посилити імунний захист, тоді як інші шляхи знижують імунну відповідь протягом перебігу інфекції. Різні взаємодії між клітинами хазяїна, такими як альвеолярні макрофаги, клітини, що беруть участь у шляху комплементу, CD4, CD8 та іншими антигенпрезентувальними клітинами, визначають, буде NF- κ B активованим чи пригніченим [7].

Прозапальний цитокін інтерлейкін-1 β (IL-1 β) відіграє центральну роль практично при всіх запальних станах, а також при ВІЛ-інфекції, що призводить до експресії TNF- α та IL-6 і залучення різних клітин вродженого імунітету. У підсумку це забезпечує стійкі прозапальні реакції. Хронічна імунна активація, спричинена прозапальними цитокинами, такими як IL-1 β , супроводжує прогресування ВІЛ-інфекції, що призводить до пошкодження тканин і швидкого клітинного оновлення. Раніше було описано, що ВІЛ модулює рівень про-IL-1 β в організмі хазяїна. ВІЛ інфекція спрямовує дозрівання про-IL-1 β , що призводить до надмірного рівня IL-1 β і, як наслідок, – до постійної імунної активації та запалення [8].

Доведено, що IL-1 β є ключовим цитокином у захисті проти туберкульозу. IL-1 β може посилювати антимікобактерійну здатність макрофагів через посилення сигналізації TNF- α . Крім того, було виявлено, що IL-1 β підвищує стійкість організму до туберкульозу через індукцію ейкозаноїду, простагландину E2 (ПГЕ2). Активна продукція IL-1 β та висока смертність були несподівано виявлені у мишей, інфікованих МБТ, з дефіцитом каспази-1 [9-11].

IL-1 β може впливати на ступінь тяжкості туберкульозу та сприйнятливості до нього. Спостерігається підвищена продукція IL-1 β у плазмі периферичної крові при туберкульозі, проте його значних змін не спостерігалось під час протитуберкульозної терапії. Це може означати, що клітини, які продукують IL-1 β , демонструють меншу потенцію у відповідь на протитуберкульозну терапію [12].

У деяких дослідженнях було виявлено високий рівень IL-1 β та хемокінів, що можуть спричиняти надмірне нейтрофільне запалення в інфікованій легеневій тканині. Більше того, незбалансовані прозапальні медіатори, включаючи IL-1 β та ІФН- β , можуть сильно посилювати ейкозаноїдний шлях, що, у свою чергу, модулює ситуації загибелі інфікованих клітин. IL-1 β -індукована експресія PGC1 α в астроглії узгоджується з результатами дослідження, яке показало, що ліпополісахарид та

інтерферон- γ індукують мітохондріальний біогенез. Sama та ін. повідомили, що нейротоксичність астроглії, яка підлягала дії IL-1 β , діє через кальциневрин/NFAT [6, 9, 13].

Рівень IL-1 β також підвищується в ЦНС під час ВІЛ-інфекції. Спостерігаються варіації експресії та вивільнення IL-1 β моноцитарними макрофагами протягом ВІЛ-інфекції. Особливо важливим було виявлення зростання концентрації IL-1 β зі збільшенням вірусної продукції. Це свідчить про те, що реплікація вірусу безпосередньо корелює з вивільненням цього прозапального цитокину [14].

Активация інфламасоми призводить до розщеплення та секреції прозапального цитокину IL-1 β . Незважаючи на те, що Magaïs та ін. досліджували ВІЛ-інфікованих пацієнтів з туберкульозним менінгітом на фоні СВІС, припускається, що прицільна дія на прозапальний шлях IL-1 β може бути також потенційно корисним у ВІЛ-неінфікованих пацієнтів з туберкульозним менінгітом. При енцефаліті, спричиненому вірусом простого герпесу, рівень IL-1 β показав зв'язок зі ступенем тяжкості та наслідками. Хоча концентрація IL-1 β у спинномозковій рідині і була підвищеною у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з туберкульозним менінгітом, його рівень не прогнозував смертність [15].

Підвищений рівень sIL-2R у хворих на туберкульоз свідчить про значний ступінь активації Т-лімфоцитів, що, ймовірно, впливає на перебіг захворювання. Попередні дослідження продемонстрували, що ступінь і поширення легеневої туберкульозної інфекції залежить від сироваткового рівня sIL-2R. Зокрема, пацієнти з обширним паренхіматозним запаленням і високим бактеріовиділенням мали значно вищі рівні sIL-2R, порівняно з особами з меншими ураженнями та низьким бактерійним навантаженням. Однак, хворі із серйозними ураженнями та високим рівнем бактеріовиділення не демонстрували значно вищих рівнів sIL-2R, порівняно з пацієнтами з незначними ураженнями та нижчими показниками бактеріовиділення. На противагу цьому, інші дослідження стверджують, що зміни рівня sIL-2R у сироватці крові загалом збігаються з клінічним перебігом і відповіддю на протитуберкульозні препарати, а після лікування спостерігається його зниження. Таким чином, необхідно здійснити більше клінічних досліджень, щоб чітко продемонструвати, чи може sIL-2R слугувати ефективним біомаркером для моніторингу інфекційного статусу туберкульозу та ефективності лікування [16].

TNF- α активує вироблення IL-10 і ця взаємодія (IL-10/TNF- α) бере участь у розвитку легеневого туберкульозу. IL-10 є потужним імуносупресивним цитокином, який впливає на бактерицидну здатність макрофагів. Блокування дії IL-10 під час хронічної мікобактерійної

інфекції у мишей стабілізує ріст бактерій та покращує виживання мишей. IL-10 є одним з таких регуляторних механізмів, який може бути використаний для формування хронічної туберкульозної інфекції. Продукція IL-10 в інфікованих МБТ макрофагах є передусім механізмом ухилення від антимікобактерійних реакцій. IL-10 впливає на багато аспектів патогенезу ВІЛ, включаючи регуляцію ВІЛ-специфічних функцій CD4⁺ і CD8⁺ Т-клітин [17-19].

IL-10 функціонує як протизапальний цитокін, поряд з трансформуючим фактором росту-β (TGF-β). Зазначені цитокіни є частими біомаркерами, що асоціюються з тяжким ступенем туберкульозу. TGF-β асоціюється з активним туберкульозом (АТБ) і причетний до >50 % смертей серед людей, які страждають на вперше діагностований ТБ. Підвищений рівень TGF-β асоціюється з реактивацією ТБ і відносним зниженням відповіді на медикаментозну терапію [7, 20].

Трансформуючий фактор росту-β1 регулює широкий спектр біологічних процесів, включаючи диференціацію, хемотаксис, проліферацію та активацію, у багатьох імунних клітинах. Численні дослідження показали, що поліморфізми гена TGF-β1 асоціюються зі схильністю до багатьох різних видів захворювань [21].

TGF-β є одним з найпотужніших ендогенних імуносупресивних факторів і вважається головним регулятором мукозального імунітету. Сигналізація TGF-β регулює різноманітні клітинні процеси, включаючи проліферацію, диференціацію та міграцію, і впливає як на процеси розвитку, так і на патологічні процеси, такі як епітеліально-мезенхімальний перехід при фіброзі. В імунній системі TGF-β має важливе значення для підтримки толерантності. Важливо, що TGF-β є найбільш помітним фактором, відповідальним за підтримання стану спокою в CD4⁺ Т-клітинах. Втрата чутливості до TGF-β у зрілих Т-клітинах знижує їхній поріг активації. Більше того, TGF-β також впливає на стан активації та функцію мієлоїдних клітин, зменшуючи здатність до презентації антигена та дозрівання, а також індукуючи толерогенні властивості [22].

Кількість регуляторних Т-клітин збільшується у хворих на туберкульоз, що може сприяти пригніченню імунної відповіді Th1-типу шляхом секреції TGF-β. Відзначається високий відсоток TGF-β-продукувальних Т-регуляторних клітин у пацієнтів з шкірним туберкульозом, що може бути пов'язано з негативною регуляцією Т-клітинної імунної відповіді [23].

TGF-β1 виробляється в надлишку при туберкульозі, зокрема у місцях активної мікобактерійної інфекції. Він пригнічує Т-клітинні відповіді та дезактивацію макрофагів у пацієнтів з туберкульозом. На моделі туберкульозної гранульоми було показано, що дезактивація TGF-β1 сприяє кліренсу бактерій цитотоксичними

Т-клітинами. Лікування рекомбінантним TGF-β1 значно збільшувало мікобактерійне навантаження в тканинах морських свинок. Ці спостереження дозволяють припустити, що TGF-β1 має імуносупресивну активність і прискорює прогресування туберкульозу легень. Однак на сьогодні є вкрай обмежена кількість досліджень, що вивчають зв'язок поліморфізмів гена TGF-β1 з чутливістю до туберкульозу у людини [21].

M. tuberculosis стимулює в макрофагах синтез TGF-β, який пригнічує знищення макрофага, пошкоджує тканину і пригнічує реакції Th1-лімфоцитів. Нейтралізація TGF-β може запобігти деяким з цих ефектів у хворих з активним туберкульозом [24].

З початку епідемії ВІЛ-інфекції у кількох повідомленнях було задокументовано підвищення концентрації TGF-β у крові, лімфоїдних тканинах і спинномозковій рідині людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ). Вищі рівні TGF-β у ЛЖВ пов'язані з прогресуванням захворювання. Мононуклеарні клітини периферичної крові ЛЖВ спонтанно вивільняють високі рівні TGF-β. Серед інших механізмів, вивільнення TGF-β, особливо в тканинах кишечника, є результатом біологічного протизапального процесу протидії мікробній транслокації, спричиненій ВІЛ, та хронічному запаленню. Парадоксально, але ця протизапальна TGF-β-орієнтована відповідь не тільки посилює імуносупресію, але й сприяє розвитку не пов'язаних зі СНІДом неінфекційних процесів. Нарешті фіброз лімфоїдних тканин причетний до втрати CD4⁺ Т-клітин перед початком антиретровірусної терапії (АРТ) і нездатності досягти повного відновлення імунітету за допомогою АРТ. TGF-β є загальним фактором, що вивільняється на високому рівні у ВІЛ-інфікованих людей. Він обмежує здатність ВІЛ-інфікованих клітин реагувати на активаційні стимули і підвищує поріг проліферації, але не повністю порушує гомеостатичну проліферацію. TGF-β пригнічує активацію клітин у кількох різних потенційних клітинних резервуарах ВІЛ, хоча і не повністю блокує здатність інфікованих клітин до проліферації [22].

TGF-β1, який продукується макрофагами, відіграє важливу роль в імунопатогенезі туберкульозу. Warsinske та співавтори припустили, що присутність TGF-β1 у гранульомах пригнічує знищення інфікованих макрофагів цитотоксичними Т-клітинами [25].

Нещодавні дані, отримані на клітинних і мишачих моделях, підтверджують роль цитокіну гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулювального фактора (GM-CSF) у Т-клітинному контролі МБТ. Люди з ВІЛ мають змінену цитокінову відповідь на МБТ з дефіцитом, що включає порушення Th1-відповідей, зниження продукції GM-CSF, переважну втрату Th17 і регуляторних відповідей, а також відносно підвищення імуносупресивних цитокінів [26].

Мітохондріальний біогенез вимагає активації транскрипційних факторів PGC-1 α та TFAM, які активуються, коли клітини потребують енергії АТФ. Однак жодні дослідження не вивчали PGC-1 α в мозку ВІЛ-інфікованих осіб, які отримують АРТ. Хоча більшість досліджень зосереджені на вивченні впливу ВІЛ-інфекції та АРТ на мітохондрії нейронів, мало хто вивчав роль мітохондріальної активності в глії під час ВІЛ-інфекції. Астроглії активуються імунітетом у мозку ВІЛ-інфікованих людей, а стимуляція астроглії ВІЛ або відповідними стимулами *in vitro* викликає експресію запальних цитокінів та астрогліоз. Астроглії беруть активну участь у забезпеченні нейронів енергетичними субстратами. Було показано, що активована астроглія є нейротоксичною в ряді різних модельних систем і особливо при неврологічних розладах, пов'язаних з ВІЛ [9].

Зміни в метаболізмі триптофану можуть впливати на гематоенцефалічний бар'єр і таким чином пов'язані з психічною симптоматикою у ЛЖВ. Дійсно, кілька досліджень у ЛЖВ показали, що розпад триптофану до кінуреніну пов'язаний із симптомами депресії. Проте комплексної оцінки взаємозв'язку між трьома основними шляхами метаболізму триптофану та психічною симптоматикою у ЛЖВ немає. Плазмові метаболіти індоляного та серотонінового шляхів були пов'язані з протизапальним ІЛ-10. Вищі рівні триптофану та індолакрилової кислоти були пов'язані зі зниженим рівнем депресії та тривоги відповідно. Вищий рівень триптофану в плазмі крові був пов'язаний з нижчим рівнем депресії, тривоги та стресу у ЛЖВ. Цей висновок узгоджується з попередніми дослідженнями серед ЛЖВ, які повідомляють про значний зв'язок між симптомами депресії та порушеним рівнем триптофану [27].

Сигнальні шляхи дофамінових і серотонінових рецепторів є спільними для центральної і периферичної імунної та нервової систем, і ці системи пов'язані зі здоров'ям і хворобою. Вони відіграють посередницьку роль в імунній системі у реагуванні на туберкульозну інфекцію, а також у контролі проліферації та міграції ракових клітин і лейкоцитів. Крім того, рецептори дофаміну та серотоніну є в лімфоцитах, макрофагах і нейтрофілах. Лімфоцити можуть навіть відігравати певну роль у патогенезі захворювання, оскільки В-лімфоцити секретують аутоантитіла, постачають антигени, активують Т-лімфоцити і впливають на клітинну активність [28].

Мелатонін та його похідні мають дуже потужний вплив як поглиначі вільних радикалів та антиоксидантів [29-33].

Особливістю мелатоніну є те, що разом зі своїми метаболітами, які самі є антиоксидантами, створює антиоксидантний каскад, який продукує продукти по-

глинання радикалів, обмежуючи окислювальне пошкодження за допомогою різних механізмів. Мелатонін діє як через рецепторно-незалежні, так і рецепторно-залежні антиоксидантні процеси. Через свої рецепторно-опосередковані дії мелатонін або пригнічує прооксидантні ферменти, такі як ксантинооксидаза, або посилює активність супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази та каталази. Є докази значної нейропротекторної дії мелатоніну, що на пряму пов'язана з його дією як антиоксиданта [29, 34, 35].

Доведено, що мелатонін має протизапальну активність за допомогою декількох механізмів. Він зменшує макромолекулярні пошкодження в усіх органах шляхом виведення вільних радикалів. На генетичному рівні мелатонін запобігає транслокації ядерного фактора κB (NF- κB) в ядро для зв'язування з ДНК, що запобігає підвищенню регуляції транскрипції та трансляції запальних цитокінів, включаючи ІЛ-1 β , ІЛ-6 та TNF. Мелатонін також здатний знижувати експресію 5-ліпоксигенази – ключового гравця в активації запалення. Він також пригнічує вироблення молекул адгезії, необхідних для адгезії лейкоцитів до ендотеліальних клітин, тим самим зменшуючи міграцію лейкоцитів і набряк, що є ключовим компонентом вродженої запальної відповіді. У пізній фазі запалення, яка належить до хронічного запалення, мелатонін чинить протизапальну дію, знижуючи рівень вищезгаданих медіаторів запалення і прозапальних цитокінів, а також зменшуючи оксидативний стрес [36].

Також є відомості про те, що мелатонін має вплив на зменшення пошкодження легеневої тканини при сепсисі. При його екзогенному введенні в експериментальній моделі на щурах зменшувався рівень ендотеліального фактора росту судин у сироватці крові та покращувалась проникність капілярів. Він сприяє кліренсу альвеолярної рідини, одночасно знижуючи рівні TNF- α , ІЛ-6 та ІЛ-1 β , а також ступінь потовщення альвеолярної стінки, запальної клітинної інфільтрації та крововиливів. Мелатонін у поєднанні з мезенхімальними стовбуровими клітинами знижували рівні ІЛ-1 β , TNF- α , NF- κB , матричного металопротеїну 9 та трансформуючого фактору росту- β (TGF- β), а також підвищували експресію гемоксигенази-1 (HO-1) та кісткового морфогенетичного білка 2 через протизапальні та антиоксидантні шляхи, тим самим зменшуючи пошкодження легеневої паренхіми легень [37].

Мелатонін є модулятором імунітету з подвійною дією. З одного боку, він підвищує захисні властивості організму проти чужорідних тіл, а з другого – модулює тканинні реакції, знижуючи прозапальні та підвищуючи протизапальні рівні цитокінів. Наприклад, в експериментах на щурах при церебральній ішемії в білій речовині мелатонін пригнічував такі цитокіни, як TLR4, NF κ -B та ІЛ-1 β [31].

Введення екзогенного мелатоніну в дослідженнях на тваринах, що передували гострим станам, показало зниження запальної відповіді, зниження прозапальних цитокінів, IL-1, TNF- α та підвищення рівня протизапального цитокіну IL-4 в сироватці крові. Крім того, мелатонін пригнічує експресію циклооксигенази (ЦОГ) та індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS), зменшуючи при цьому продукцію високих концентрацій простагндинів і лейкотрієнів, а також інших медіаторів запального процесу, таких як хемокіни та молекули адгезії [30].

Незважаючи на те, що, за результатами огляду літератури, є велика кількість маркерів, які відіграють важливу роль у патогенезі туберкульозу та ВІЛ-інфекції, відомостей про їх роль у поєднанні туберкульозу та ВІЛ-інфекції недостатньо. Це питання вимагає подальшого та поглибленого дослідження.

Висновки

1. Протизапальний трансформуючий фактор росту TGF- β 1 та IL-10 є частими біомаркерами, що асоціюються з тяжким ступенем туберкульозу.

Література

1. Rego de Figueiredo, I., Branco Ferrão, J., Dias, S., Vieira Alves, R., Drummond Borges, D., Torres, ... Panarra, A. (2021). Tuberculosis infection in HIV vs. non-HIV patients. *HIV Medicine*, 22(8), 775-779. DOI:10.1111/hiv.13119
2. Valetskiy, Yu. M., Nychporuk, V. O., & Valetska, R. O. (2024). Modern Features of the Epidemiological Situation of Tuberculosis in Ukraine (Review). *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection*, 1, 103-108. DOI:10.30978/TB2024-1-103 [in Ukrainian].
3. Navasardyan, I., Miwalian, R., Petrosyan, A., Yeganyan, S., & Venketaraman, V. (2024). HIV-TB Coinfection: Current Therapeutic Approaches and Drug Interactions. *Viruses*, 16(3), 1-13. DOI:10.3390/v16030321
4. Nosik, M., Ryzhov K., Rymanova I., Sobkin A., Kravtchenko A., Kuimova U., ... Svitich O. (2021). Dynamics of Plasmatic Levels of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in HIV-Infected Individuals with M. tuberculosis Co-Infection. *Microorganisms*, 9(11), 2291. DOI:10.3390/microorganisms9112291
5. Nosik, M., Belikova, M. G., Ryzhov, K., Avdoshina, D., Sobkin, A., Zverev, V. & Svitich O. (2023). Unique Profile of Proinflammatory Cytokines in Plasma of Drug-Naive Individuals with Advanced HIV/TB Co-Infection. *Viruses*, 15(6), 1330. DOI:10.3390/v15061330
6. Poladian, N., Orujyan, D., Narinyan, W., Oganyan, A. K., Navasardyan, I., Velpuri, P., ... Venketaraman, V. (2023). Role of NF- κ B during Mycobacterium tuberculosis Infection. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2), 1772. DOI:10.3390/ijms24021772
7. Stunnenberg, M. L., van Hamme, J., Trimp, M., Gringhuis, S. I., & Geijtenbeek, T. B. H. (2021). Abortive HIV-1 RNA induces pro-IL-1 β maturation via protein kinase PKR and inflammasome activation in humans. *European Journal of Immunology*, 51(10), 2464-2477. DOI:10.1002/eji.202149275
8. Swinton, M. K., Carson, A., Telese, F., Sanchez, A. B., Soontornniyomkij, B., Rad, L., ... Fields, J. A. (2019). Mitochondrial biogenesis is altered in HIV+ brains exposed to ART: implications

2. Хронічна імунна активація, спричинена прозапальними цитокінами, такими як IL-1 β , супроводжує прогресування ВІЛ, що призводить до пошкодження тканин.

3. Підвищений рівень sIL-2R у хворих на туберкульоз свідчить про значний ступінь активації Т-лімфоцитів, що впливає на перебіг захворювання. Ініціація шляху NF- κ B призведе до активації макрофагів, які продукують прозапальні цитокіни IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α , IL-10 та IL-13, що впливає на внутрішньоклітинну сигналізацію та на імунну відповідь проти туберкульозу.

4. Мелатонін є модулятором імунітету з подвійною дією. З одного боку, він підвищує захисні властивості організму проти чужорідних тіл, а з другого – модулює тканинні реакції, знижуючи прозапальні та підвищуючи протизапальні рівні цитокінів.

for therapeutic targeting of astroglia. *Neurobiology of Disease*, 130, 104502. DOI:10.1016/j.nbd.2019.104502

9. Chao, W.-C., Yen, C.-L., Wu, C.-H., Shieh, C.-C. How mycobacteria take advantage of the weakness in human immune system in the modern world. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 53(2), 209-215. DOI:10.1016/j.jmii.2019.10.008

10. Rastogi, S., Ellinwood S., Augenstein J., Mayer-Barber K. D., & Briken V. (2021). Mycobacterium tuberculosis inhibits the NLRP3 inflammasome activation via its phosphokinase PknF. *PLoS Pathogens*, 17(7), 1-30. DOI:10.1371/journal.ppat.1009712

11. Li, G., Yang, F., He, X., Liu, Z., Pi, J., Zhu, Y., ... Zhang G. (2020). Anti-tuberculosis (TB) chemotherapy dynamically rescues Th1 and CD8+ T effector levels in Han Chinese pulmonary TB patients. *Microbes and Infection*, 22(3), 119-126. DOI:10.1016/j.micinf.2019.10.001

12. Hilda, J. N., Das, S., Tripathy, S. P., & Hanna, L. E. (2020). Role of neutrophils in tuberculosis: A bird's eye view. *Innate Immunity*, 26(4), 240-247. DOI:10.1177/1753425919881176

13. dos Reis, R. S., Sant, S., Keeney, H., & Wagner, M. C. E., Ayyavoo, V. Modeling HIV-1 neuropathogenesis using three-dimensional human brain organoids (hBORGs) with HIV-1 infected microglia. *Scientific Reports*, 10, 1-17. DOI:10.1038/s41598-020-72214-0

14. Koeken, V. A. C. M., Ganiem, A. R., Dian, S., Ruslami, R., Chaidir, L., Netea, M. G., ... van Laarhoven, A. (2021). Cerebrospinal fluid IL-1 β is elevated in tuberculous meningitis patients but not associated with mortality. *Tuberculosis*, 126, 102019. DOI:10.1016/j.tube.2020.102019

15. Nie, W., Wang, J., Jing, W., Shi, W., Wang, Q., Huang, X., ... Chu, N. (2020). Value of serum cytokine biomarkers TNF- α , IL-4, sIL-2R and IFN- γ for use in monitoring bacterial load and anti-tuberculosis treatment progress. *Cytokine: X*, 2(2), 1-8. DOI:10.1016/j.cyttox.2020.100028

16. Titanji, B. K., Tejani, M., Farber, E. W., Mehta, C. C., Pace, T. W., Meagley, K., ... Marconi, V. C. (2022). Cognitively Based Compassion Training for HIV Immune Nonresponders-An Attention-Placebo Randomized Controlled Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 89(3), 340-348. DOI:10.1097/QAI.0000000000002874
17. Plowes-Hernández, O., Prado-Calleros, H., Arroyo-Escalante, S., Zavaleta-Villa, B., Flores-Osorio, J., Arce, A. I., ... Olivo-Díaz, A. (2021). Cervical lymph node tuberculosis and TNF, IL8, IL10, IL12B and IFNG polymorphisms. *New Microbiol.*, 44(1), 24-32. <https://newmicrobiologica.org>
18. Hye-Soo Park, Yong Woo Back, In-Taek Jang, Kang-In Lee, Yeo-Jin Son, Han-Gyu Choi, ... Hwa-Jung Kim. (2021) Mycobacterium tuberculosis Rv2145c Promotes Intracellular Survival by STAT3 and IL-10 Receptor Signaling. *Frontiers in Immunology*, 12, 1-16. DOI:10.3389/fimmu.2021.666293
19. Scott, N. R., Thirunavukkarasu, S., Rangel-Moreno, J., Griggs, D. W., & Khader, S. A. (2022). CWHM-12, an Antagonist of Integrin-Mediated Transforming Growth Factor-Beta Activation Confers Protection During Early Mycobacterium tuberculosis Infection in Mice. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 42(8), 421-429. DOI:10.1089/jir.2022.0027
20. Zhang, S., Li, G., Bi, J., Guo, Q., Fu, X., Wang, W., ... Zhang, G. (2022). Association Between Functional Nucleotide Polymorphisms Up-regulating Transforming Growth Factor β 1 Expression and Increased Tuberculosis Susceptibility. *The Journal of Infectious Diseases*, 225(5), 825-835. DOI:10.1093/infdis/jiaa585
21. Samer, S., Thomas, Y., Araínga, M., Carter, C., Shirreff, L. M., Arif, M. S., ... Martinelli, E. (2022). Blockade of TGF- β signaling reactivates HIV-1/SIV reservoirs and immune responses in vivo. *The Journal of Clinical Investigation*, 7(21), 1-18. DOI:10.1172/jci.insight.162290
22. Tan, Y., Guo, W., Zhu, Q., Song, S., Xiang, Y., Wu, S., ... Liang, K. (2023). Characterization of peripheral cytokine-secreting cells responses in HIV/TB co-infection. *Cellular and Infection Microbiology*, 13, 1-10. DOI:10.3389/fcimb.2023.1162420
23. Kolotylo, T. R. (2019). The modern view on immunopathogenesis of HIV-infection and tuberculosis. *Infectious Diseases*, 2(96), 58-65. DOI:10.11603/1681-2727.2019.2 [in Ukrainian].
24. Arbue's, A., Brees, D., Chibout, S. D., Fox, T., Kammüller, M., & Portevin, D. (2020). TNF- α antagonists differentially induce TGF- β 1-dependent resuscitation of dormant-like Mycobacterium tuberculosis. *PLOS Pathogens*, 16(2), 1-23. DOI:10.1371/journal.ppat.1008312
25. Day, C. L., Willis, F., Staitieh, B. S., Campbell, A., Martinson, N., Gandhi, N. R., & Auld, S. C. (2023). Mycobacterium tuberculosis-specific cytokine responses according to HIV status among household contacts of people with TB. *Tuberculosis (Edinb)*, 139, 1-11. DOI:10.1016/j.tube.2023.102328
26. Vadaq, N., Zhang, Y., Meeder, E., Van de Wijer, L., Gasem, M. H., Ab Joosten, L., ... Jam van der Ven, A. (2022). Microbiome-Related Indole and Serotonin Metabolites are Linked to Inflammation and Psychiatric Symptoms in People Living with HIV. *International Journal of Tryptophan Research*, 15, 1-13. DOI:10.1177/11786469221126888
27. Sheikhpour, M., Shokrgozar, M. A., Biglari, A., Pornour, M., Abdolrahimi, F., Dizaji, S. P., ... Hanieh Abolfathi. (2020). Gene Expression and In Vitro Pharmacogenetic Studies of Dopamine and Serotonin Gene Receptors in Tuberculosis. *Tanaffos*, 20(2), 126-133. <https://www.tanaffosjournal.ir>
28. Melhuish Beaupre, L. M., Brown, G. M., Gonçalves, V. F., Kennedy, J. L. (2021). Melatonin's neuroprotective role in mitochondria and its potential as a biomarker in aging, cognition and psychiatric disorders. *Translational Psychiatry*, 339, 1-10. DOI:10.1038/s41398-021-01464-x
29. Chitimus, D. M., Popescu, M. R., Voiculescu, S. E., Panaitescu, A. M., Pavel, B., Zagrean, L., & Zagrean, A.-M. (2020). Melatonin's Impact on Antioxidative and Anti-Inflammatory Reprogramming in Homeostasis and Disease. *Biomolecules*, 10(9), 1211. DOI:10.3390/biom10091211
30. Joseph Wai-Hin Leung, Kwok-Kuen Cheung, Shirley Pui-Ching Ngai, Hector Wing-Hong Tsang, & Benson Wui-Man Lau. (2020). Protective Effects of Melatonin on Neurogenesis Impairment in Neurological Disorders and Its Relevant Molecular Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), 5645. DOI:10.3390/ijms21165645
31. Zhang, D., Xu, S., Wang, Y., & Zhu G. (2021). The Potentials of Melatonin in the Prevention and Treatment of Bacterial Meningitis Disease. *Molecules*, 26, 1419. DOI:10.3390/molecules26051419
32. Castagnola, E., Woeppel, K., Golabchi, A., McGuiher, M., Chodapanee, N., Metro, J. ... Cui, X. T. (2020). Electrochemical detection of exogenously administered melatonin in the brain. *Analyst*, 145(7), 2612-2620. DOI:10.1039/d0an00051e
33. Onaolapo, O. J., Onaolapo, A. Y., Olowe, O. A., Udoh, M. O., Udoh, D. O., Nathaniel, I. T. (2019). Melatonin and Melatonergic Influence on Neuronal Transcription Factors: Implications for the Development of Novel Therapies for Neurodegenerative Disorders. *Current Neuropharmacology*, 18(7), 563-577. DOI: 10.2174/1570159X18666191230114339
34. Lu, J., Luo, Y., Mei, S., Fang, Y., Zhang, J., & Chen, S. (2020). The Effect of Melatonin Modulation of Non-coding RNAs on Central Nervous System Disorders: An Updated Review. *Current Neuropharmacology*, 19(1), 3-23. DOI:10.2174/1570159X18666200503024700
35. Cho, J. H., Bhutani, S., Kim, C. H., & Irwin, M. R. (2021). Anti-Inflammatory Effects of Melatonin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Brain Behav Immun.*, 93, 245-253. DOI:10.1016/j.bbi.2021.01.034
36. Liu, R., Luo, X., Li, J., Lei, Y., Zeng, F., Huang, X. & Yang, F. (2022). Melatonin: A window into the organ-protective effects of sepsis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 154, 113556. DOI:10.1016/j.biopha.2022.113556

MARKERS OF INFLAMMATION IN TUBERCULOSIS AND HIV INFECTION

T. K. Sahaidak, N. O. Skorokhodova

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

SUMMARY. Objective was to investigate inflammatory markers based on the literature to improve diagnosis

and determine the prognosis of treatment in patients with tuberculosis against the background of HIV infection.

Articles that investigated cytokines and melatonin in patients with co-infection tuberculosis/HIV were analysed. The search for scientific information was

conducted using the PubMed and Web of Science databases.

An analysis of the literature has shown that anti-inflammatory transforming growth factor (TGF)- β 1 and IL-10 are frequent biomarkers associated with severe tuberculosis. Chronic immune activation caused by pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β accompanies HIV progression, leading to tissue damage. Elevated levels of sIL-2R in patients with tuberculosis indicate a significant degree of T-cell activation, which affects the course of the disease. Melatonin is a dual-acting immune modulator. On the one hand, it increases the body's defenses against foreign bodies, and on the other hand, it modulates tissue reactions, reducing pro-inflammatory and increasing anti-inflammatory cytokine levels.

Conclusions. *Despite the fact that the literature review has provided information on a large number of markers that play an important role in the pathogenesis and course of TB and HIV, we still have insufficient data on their role in TB and HIV co-infection. This issue requires further and in-depth research.*

Key words: *tuberculosis; HIV infection; cytokines; melatonin.*

Відомості про авторів:

Сагайдак Тетяна Костянтинівна – асистентка кафедри фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету; e-mail: t.sahaydak.zp@gmail.com

ORCID 0000-0003-0412-0782

Скороходова Наталя Олегівна – д. мед. наук, професорка, професорка кафедри фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету; e-mail: k1761302@gmail.com

ORCID 0009-0006-5677-3653

Information about the authors:

Sahaidak T. K. – assistant of the Department of Phtihisiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; e-mail: t.sahaydak.zp@gmail.com

ORCID 0000-0003-0412-0782

Skorokhodova N. O. – MD, professor, professor of the Department of Phtihisiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; e-mail: k1761302@gmail.com

ORCID 0009-0006-5677-3653

Конфлікту інтересів немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 3.07.2024 р.