

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ДОРОШ ДІАНА МИКОЛАЇВНА

**УДК 616.98:578.825+616.98:578.828ВІЛІ:577.27:616.5-
085.357:577.175.3(043.5)**

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ІЛ-31 ТА
ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕЛАТОНІНУ ПРИ
ГЕРПЕСВІРУСНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ШКІРИ НА ТЛІ ВІЛ-
ІНФЕКЦІЇ ТА МЕТОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ**

Спеціальність 222 – «Медицина»

(Галузі знань 22 – Охорона здоров'я)

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання
ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на
відповідне джерело

Дорош Діана Миколаївна

Науковий керівник: Лядова Тетяна Іванівна, доктор медичних наук,
професор

Харків – 2023

АНОТАЦІЯ

Дорош Д.М. – Клініко-імунологічне значення ІЛ-31 та терапевтична ефективність мелатоніну при герпесвірусних захворюваннях шкіри на тлі ВІЛ-інфекції та методи їх корекції. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (Галузь знань – 22 Охорона здоров'я). – Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2023.

Мета дослідження – підвищення ефективності лікування та профілактики рецидивів герпесвірусних інфекцій шкіри у хворих на ВІЛ-інфекцію шляхом корекції імунних порушень та оптимізації тактики ведення з урахуванням виявлених імунологічних відхилень.

Дисертація присвячена вивченню характеру, ступеню та особливостям імунних порушень у хворих на герпесвірусні інфекції шкіри, асоційовані з ВІЛ-інфекцією, підвищенню ефективності лікування та попередженню ускладнень та тяжких наслідків.

Наукова новизна отриманих результатів полягає у комплексному визначенні структури клінічних форм інфекційного процесу при герпесвірусних інфекціях шкіри у ВІЛ-інфікованих осіб серед яких питому вагу займає мікст-інфекція.

Встановлено, що клінічні прояви і перебіг герпесвірусних інфекцій на тлі ВІЛ-інфекції тісно пов'язані зі станом імунної системи. Ступінь вираженості імунодефіциту і системне застосування антиретровірусних препаратів впливають на спектр і частоту дерматологічних проявів герпесвірусних захворювань шкіри і слизових оболонок у ВІЛ-інфікованих. Перебіг та тяжкість клінічних проявів корелює з рівнем CD4+ клітин: при зниженні їх рівня нижче 349 кл/мкл, спостерігається атиповий перебіг

герпесвірусної інфекції, а при вмісті менше 200 кл/мкл – генералізація інфекційного процесу ($p < 0,05$).

Підсумком комплексних клінічних, лабораторних, імунологічних та серологічних досліджень стали нові уявлення про участь та роль імунної системи у патогенезі та наслідках герпетичної інфекції, асоційованої з ВІЛ-інфекцією. Вперше при герпесвірусній інфекції шкіри, викликаній вірусом простого герпесу першого типу (ВПГ-1), вірусом простого герпесу другого типу (ВПГ-2), вірусом герпесу третього типу (ВПГ-3), вірусом Епштейн-Барр (ВЕБ), та вірусом герпесу людини восьмого типу (ВГЛ-8) в поєднанні з ВІЛ-інфекцією проведено комплексні імунологічні дослідження, які виявили порушення з боку клітинної та гуморальної ланок імунітету, продукції цитокінів, зокрема інтерлейкіну-31 (ІЛ-31), зниження рівня клітин CD4+.

Вперше розроблена класифікаційна функція рівнів клітин CD4+, яка дозволяє прогнозувати перебіг герпесвірусних інфекцій у хворих на ВІЛ та дає можливість чіткої градації між клінічними стадіями ВІЛ-інфекції ($p < 0,05$). На підставі розробленої класифікаційної функції рівнів CD4+, на відміну від класифікації CDC (стадії ВІЛ-інфекції, згідно з класифікацією, прийнятою Центром по контролю захворювань), де існує розрив за значеннями CD4+ між стадією 3 і 4 (і, отже, невизначеність у класифікації) вдалося усунути невизначеність та розробити алгоритм прогнозування перебігу герпесвірусних інфекцій у хворих з ВІЛ.

Вперше встановлено, що ІЛ-31 приймає участь у патогенезі інфекційних захворювань шкіри, а саме герпесвірусної інфекції шкіри, викликаній ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ, та вірусом ВГЛ-8: рівні ІЛ-31 в сироватці крові у хворих з герпесвірусною інфекцією шкіри відрізнялися статистично значущою достовірністю порівняно з аналогічними показниками здорових осіб ($p < 0,05$).

Науково обґрунтовано та доведено ефективність мелатоніну у якості препарату для імунокоригуючої терапії у хворих на ВІЛ-інфекцію, що сприяло

більш позитивній динаміці змін імунологічних показників, підвищенням функціональної активності клітин імунної системи, зокрема рівнів клітин CD4+, зменшенням рівнів прозапальних ЦК ($p < 0,05$). Порівняння результатів досліджень імунного статусу та клінічної ефективності терапії у хворих на герпесвірусні захворювання шкіри на тлі ВІЛ-інфекції дозволило визначити характер імунної відповіді та оцінити значення динаміки імунних показників щодо розвитку ремісії опортуністичних захворювань.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі отриманих результатів встановлено, що для підвищення ефективності протівірусної терапії герпесвірусних захворювань у поєднанні з АРТ у ВІЛ-інфікованих осіб є доцільним використання засобів антиоксидантної та імуномодулюючої дії у складі етіотропної та патогенетичної терапії.

Для корекції імунних порушень у хворих на герпетичну інфекцію, викликану ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ та ВГЛ-8 у поєднанні з ВІЛ-інфекцією науково обґрунтована та доведена ефективність препарату мелатоніну (3 мг) у таблетованій формі, перорально, на ніч, протягом 3 місяців у якості терапії супроводу. Ефекти узгоджені з дозуванням, тривалістю лікування та базовим імунним статусом.

Рекомендовано класифікаційну функцію рівнів клітин CD4+, що дозволяє прогнозувати перебіг герпесвірусних інфекцій шкіри у хворих на ВІЛ та дає можливість чіткої градації між клінічними стадіями ВІЛ-інфекції:

II клінічна стадія = $0,039 \text{ CD4} - 11,54$;

III клінічна стадія = $0,028 \text{ CD4} - 7,70$;

IV клінічна стадія = $0,003 \text{ CD4} - 1,20$

(λ Вілкінсона=0,02; $F=110$; $p < 0,05$). Таким чином, новий випадок легко класифікувати за означеними формулами.

З метою прогнозування клінічних проявів та зменшення ризиків ускладнень реактивованих форм герпесвірусних інфекцій при диспансерному нагляді за пацієнтами з ВІЛ-інфекцією рекомендовано включення до показників імунологічного моніторингу вмісту інтерлейкіну-31.

Ключові слова: ВІЛ, опортуністичні інфекції, герпесвірусна інфекція, герпесвірусні захворювання шкіри, ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ, ВГЛ-8, коінфекція, клінічний перебіг, мелатонін, імунологічні показники, цитокіни, ІЛ-31, імунокорекція.

ABSTRACT

Dorosh D.M. – Clinical and immunological significance of IL-31 and therapeutic efficacy of melatonin in herpesvirus skin diseases against the background of HIV infection and methods of their correction. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 - Medicine (Field of knowledge - 22 Health care). - V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2023.

The purpose of the study is to improve the effectiveness of treatment and prevention of recurrences of herpesvirus skin infections in patients with HIV infection by correcting immune disorders and optimizing management tactics taking into account the identified immunological abnormalities.

The dissertation is devoted to the study of the nature, degree and features of immune disorders in patients with herpesvirus skin infections associated with HIV infection, increasing the effectiveness of treatment and preventing complications and serious consequences.

The scientific novelty of the obtained results lies in the comprehensive determination of the structure of the clinical forms of the infectious process in herpesvirus skin infections in HIV-infected persons, among whom the mixed infection occupies a specific weight.

It has been established that the clinical manifestations and course of herpesvirus infections against the background of HIV infection are closely related to the state of the immune system. The severity of immunodeficiency and the systemic use of antiretroviral drugs affect the spectrum and frequency of

dermatological manifestations of herpesvirus diseases of the skin and mucous membranes in HIV-infected people. The course and severity of clinical manifestations correlates with the level of CD4+ cells: when their level drops below 349 kl/ μ l, an atypical course of herpes virus infection is observed, and when the content is less than 200 kl/ μ l – generalization of the infectious process ($p < 0.05$).

The result of complex clinical, laboratory, immunological and serological studies was new ideas about the participation and role of the immune system in the pathogenesis and consequences of herpes infection associated with HIV infection. For the first time, complex immunological studies were conducted, in herpesvirus infection of the skin caused by herpes simplex virus type 1 (HSV-1), herpes simplex virus type 2 (HSV-2), Varicella zoster virus (VZV), Epstein-Barr virus (EBV), and herpes human virus type 8 (HHV-8) in combination with HIV infection, which revealed disturbances in the cellular and humoral production of cytokines, in particular interleukin-31 (IL-31), a decrease in the level of CD4+ cells.

For the first time, a classification function of CD4+ cell levels was developed, which allows predicting the course of herpes virus infections in HIV patients and enables a clear gradation between clinical stages of HIV infection ($p < 0.05$). On the basis on a developed classification function for CD4+ levels, unlike the CDC classification (stages of HIV infection, according to the classification adopted by the Centers for Disease Control), where there is a gap in CD4+ values between stage 3 and 4 (and therefore uncertainty in the classification) managed to eliminate uncertainty and develop an algorithm for predicting the course of herpesvirus infections in patients with HIV.

It was established for the first time that IL-31 participates in the pathogenesis of infectious skin diseases, namely herpesvirus skin infection caused by HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, and HHV-8 virus: levels of the IL-31 in blood serum in patients with herpesvirus infection of the skin differed with statistically significant reliability compared to similar indicators of healthy individuals ($p < 0.05$).

The effectiveness of melatonin as a drug for immunocorrective therapy in patients with HIV infection has been scientifically substantiated and proven, which

contributed to a more positive dynamic of changes in immunological indicators, an increase in the functional activity of cells of the immune system, in particular the levels of CD4+ cells, a decrease in the levels of pro-inflammatory CK ($p < 0.05$). Comparison of the results of studies of immune status and clinical effectiveness of therapy in patients with herpesvirus skin diseases against the background of HIV infection made it possible to determine the nature of the immune response and evaluate the significance of the dynamics of immune indicators in relation to the development of remission of opportunistic diseases.

Practical significance of the obtained results. Based on the obtained results, it was established that to increase the effectiveness of antiviral therapy of herpesvirus diseases in combination with ART in HIV-infected persons, it is appropriate to use means of antioxidant and immunomodulatory action as part of etiologic and pathogenetic therapy.

For the correction of immune disorders in patients with herpes infection caused by HSV-1, HSV-2, VZV, EBV and HHV-8 in combination with HIV infection, the scientifically proven and proven effectiveness of melatonin (3 mg) in tablet form, orally, at night, for 3 months as an accompanying therapy. Effects are consistent with dosage, duration of treatment, and baseline immune status.

The classification function of CD4+ cell levels is recommended, which allows predicting the course of herpesvirus skin infections in HIV patients and enables a clear gradation between the clinical stages of HIV infection:

$$\text{II clinical stage} = 0.039 \text{ CD4} - 11.54;$$

$$\text{III clinical stage} = 0.028 \text{ CD4} - 7.70;$$

$$\text{IV clinical stage} = 0.003 \text{ CD4} - 1.20$$

(Wilkinson's $\lambda = 0.02$; $F = 110$; $p < 0.05$). Thus, the new case is easy to classify according to the specified formulas.

In order to predict clinical manifestations and reduce the risks of complications of reactivated forms of herpesvirus infections during dispensary supervision of patients with HIV infection, it is recommended to include interleukin-31 content in the indicators of immunological monitoring.

Key words: HIV, opportunistic infections, herpesvirus infection, herpesvirus skin diseases, HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, HHV-8, co-infection, clinical course, melatonin, immunological indicators, cytokines, IL-31, immunocorrection .

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Публікації у фахових виданнях України

1. Оптимізація терапії інфекційних захворювань з урахуванням змін у імунному стані пацієнтів. Сорокіна О.Г., Лядова Т.І., Попов М.М., Дорош Д.М. та ін. Імунологія та алергологія: наука і практика. № 3–4. 2020. С. 65–70. doi:10.37321/immunology.2020.3-4-07
2. Features of disease course of some forms of herpesvirus infection. Sorokina O., Popov M., Liadova T, Malantschuk S., Dorosh D. Annals of mechnikov institute №3. 2020. P. 76–78. DOI: 10.5281/zenodo.4038961
3. Вікові особливості перебігу деяких форм герпесвірусної інфекції. Сорокіна О.Г., Лядова Т.І., Попов М.М., Дорош Д.М. та ін. Міжнародний медичний журнал. №3 (103). 2020. С. 79–82. <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2020-3-15>
4. Інтерлейкін-31 новий біомаркер інфекційних захворювань шкіри. Дорош Д.М. Вісник харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина». №42. 2021. С. 35–41. DOI: 10.26565/2313-6693-2021-42-04
5. Мелатонін, як імуномодулятор у складі комбінованої терапії герпесвірусних захворювань шкіри, асоційованих з ВІЛ. Дорош Д.М., Лядова Т.І., Попов М.М., Кадигроб І.В., Шустваль М.Ф., Маланчук Р.О. Вісник харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина». №43. 2021. С. 30–39. DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-04
6. Клінічний перебіг герпесвірусних захворювань шкіри на тлі ВІЛ. Лядова Т.І., Дорош Д.М., Волобуєва О.В., Попов М.М., Мартиненко О.В, Кадигроб І.В, Сорокіна О.Г. Медичні перспективи. Т. 27, № 2 (2022). С. 131-138. **SCOPUS** <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.2.260287>

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації у зарубіжних спеціалізованих виданнях

7. Assessment of immunological effects of melatonin in immunodeficient population: a Systematic Review of 180190 Randomized Controlled Trials. Tetiana I. Liadova, Mykola M. Popov, Diana M. Dorosh, Alexander V. Martynenko, Olga V. Volobueva, Iryna V. Kadyhrob, Olga G. Sorokina, Alla P. Gamilovskaya, Olesya V. Gololobova, Natalia V. Shepylieva. *Lekársky obzor*. №1. 2021. P. 25–32, **SCOPUS**. ISSN: 04574214
8. Free Radical Damage: Role in Varicella Zoster Virus Infection. Olga Volobueva, Tetiana Liadova, Mykola Popov, Olga Sorokina, Olena Ognivenko, Diana Dorosh. *EUREKA: Health Sciences*. 2021. P. 41–47. doi: <http://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001984>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

9. Assessment of clinical and immunological effects of melatonin and IL-31 in herpes virus skin diseases with HIV-associated infection and methods of their correction. Liadova T., Dorosh D. *Academic Challenges of Diverse Fields Knowledge in the 21st Century: materials of the All-Ukrainian Scientific and Practical Conference*. Kharkiv. 2020. P. 278 – 285.
10. Вікові особливості перебігу деяких інфекційних хвороб. Сорокіна О.Г., Лядова Т.І., Попов М.М., Дорош Д.М. та ін. *Пріоритетні шляхи розвитку науки та освіти: матеріали II міжнародної науково-практичної конференції*. Харків. 2020. 2-й том. С.18.
11. Особливості перебігу деяких форм герпесвірусної інфекції. Шепилєва Н.В., Сорокіна О.Г., Попов М.М., Лядова Т.І., Дорош Д.М., Огнівенко О.В., Гололобова О.В., Сорокіна А.В. *Мечниковські читання: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю*. Харків. 2020. С. 162.
12. Поліморфізм клінічних проявів деяких вірусних захворювань. Сорокіна О. Г., Дорош Д. М., Маланчук С. Г. та ін. *Нове у медицині сучасного світу: матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, 27–28 листопада 2020*. Львів. С. 36-38.

13. Особливості змін імунологічних показників у периферичній крові при деяких вірусних захворюваннях. Сорокіна О.Г., Лядова Т.І., Попов М.М., Дорош Д.М. та ін. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки». Львів. 2021. С. 37–38.
14. Особливості клінічних проявів деяких вірусних інфекцій. Сорокіна О.Г., Лядова Т.І., Попов М.М., Дорош Д.М. та ін. Біологія людини та медицина XXI: сучасний стан, проблеми та перспективи: матеріали I Міжнародної наукової спеціалізованої конференції. Тернопіль. 2021. С.33–34.
15. Особливості лабораторної діагностики деяких вірусних інфекцій. Сорокіна О.Г., Лядова Т.І., Попов М.М., Дорош Д.М. та ін. Проблеми та перспективи сучасної науки та освіти: матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції. Львів. 2021.С. 19–20.
16. Роль поліморфізму генів у ефективності лікування пацієнтів з хронічною вірусною інфекцією. Сорокіна О.Г., Лядова Т.І., Попов М.М., Дорош Д.М. та ін. Перший крок в науку – 2021: матеріали XVIII Наукової конференції студентів та молодих вчених. Вінниця. 2021. С. 536.
17. Інтерлейкін-31 предиктор запальних хвороб шкіри. Т.І. Лядова, Д.М. Дорош, О.В. Волобуєва, М.М. Попов, О.Г. Сорокіна, А.П. Гаміловська. IV Національний конгрес з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації: матеріали IV Національного конгресу з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації. Київ. 2021. С. 23–24.
18. Population and subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes in patients with some forms of chronic viral infection. Sorokina O.G., Veklich K.A., Dorosh D.M., Sorokina A.V., Kolesnik Ya.V. Актуальні питання сучасної медицини: матеріали XVIII Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців. Харків. 2021. С. 257-258.
19. Ефективність мелатоніна, як імуномодулятора у складі комбінованої терапії у пацієнтів з гепресвірусними захворюваннями, асоційованими з ВІЛ-інфекцією. Дорош Д.М., Лядова Т.І., Сорокіна О.Г., Яременко І.В., Кадигроб

- I.V., Науменко С.Ю. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної спрямованості дії: матеріали VI Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції. Харків. 2021. С. 299-300.
20. Acute myocarditis in adult with Varicella zoster virus infection: 25 years observational study in Kharkiv, Ukraine. Volobuieva O.V., Liadova T.I., Dorosh D.M., Pavlikova K.V., Shander T.A., Kasian N.V. Третій національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицині, присвячений 135-річчю ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова» НАМНУ (за участю міжнародних спеціалістів): матеріали Міжнародної науково-практичної конференції. Харків. 2021. С.19.
21. Досвід застосування мелатоніну в складі комбінованої терапії імунотропних вірусних захворювань шкіри в період коронавірусної пандемії. Лядова Т.І., Попов М.М., Дорош Д.М., Волобуєва О.В., Козлов О.П. Різдвяні читання з імунології та алергології у Львові «COVID-19, long-COVID-19, постковідний синдром: їх багатолікість та імунні порушення: матеріали X міжнародної конференції. Львів. 2021.
22. Вплив мелатоніну на рівень ІЛ-31 у сироватці крові при герпесвірусних захворюваннях шкіри на тлі ВІЛ. Дорош Д.М. Імунодефіцитні стани та алергічні захворювання у клінічній практиці: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. Харків. 2022.
23. Значення нейроімунного цитокіну інтерлейкіну-31 при герпесвірусних захворюваннях шкіри. Дорош Д.М., Волобуєв Д.О. Актуальні питання сучасної медицини: матеріали XIX Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців. Харків. 2022. С. 72.
24. Клініко-імунологічні особливості герпесвірусних захворювань шкіри на тлі ВІЛ. Дорош Д.М., Лядова Т.І., Волобуєва О.В. Актуальні питання сучасної медицини: матеріали XX Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців. Харків. 2023. С. 48.

Наукові праці, які додатково відображують наукові результати дисертації

25. Клінічні особливості перебігу деяких інфекційних захворювань. Сорокіна О.Г., Дорош Д.М., Веклич К.А., Сорокіна А.В. Медичний форум. № 21. 2020. С. 71–73.
26. Науковий твір «Класифікаційна функція прогнозування герпесвірусних інфекцій на тлі ВІЛ та стадійності хвороби». Д.М. Дорош, Т.І. Лядова, М.М. Попов, О.В. Волобуєва, О.В. Мартиненко, О.Г. Сорокіна. 2021. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 1033052021.
27. Дослідження рівнів МСР-1 у хворих на інфекційний моноклеоз викликаний вірусом Епштейн-Барр. Павлікова К.В., Лядова Т.І., Попов М.М., Волобуєва О.В., Дорош Д.М., Саніна К.С. Вісник проблем біології і медицини. №4. 2021. С. 159–165. DOI 10.29254/2077-4214-2021-4-162-159-164
28. Сучасні уявлення про етіопатогенез деяких інфекційних захворювань. Сорокіна О.Г., Лядова Т.І., Волобуєва О.В., Дорош Д.М., Веклич К.А., Колеснік Я.В., Слєпченко М.Ю., Сорокіна А.В. Медичний форум. № 22. 2021. С. 55–58.
29. Дослідження динаміки цитокінового профілю у дорослих хворих на вітряну віспу. Волобуєва О.В., Лядова Т.І., Попов М.М., Дорош Д.М., Волобуєв Д.О. Міжнародний медичний журнал. №3. 2021. С. 72–75. DOI (<https://doi.org/10.37436/2308-5274-2021-3-15>)
30. Математичне прогнозування перебігу інфекційного моноклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр. Лядова Т.І., Павлікова К.В., Нартов П.В., Мартиненко О.В., Дорош Д.М., Маланчук С.Г. Вісник проблем біології і медицини. 2021.3(161):220-224. DOI 10.29254/2077-4214-2021-3-161-220-224

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ЗМІСТ.....	14
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	17
ВСТУП.....	21
Розділ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	32
1.1. Сучасні клініко-патогенетичні аспекти ВІЛ-інфекції.....	32
1.1.1. Молекулярно-епідеміологічна характеристика ВІЛ-інфекції.....	33
1.1.2. Клініко-імунологічні прояви ВІЛ-інфекції.....	35
1.1.3. Кількісні та функціональні зміни основних популяцій лімфоцитів при ВІЛ-інфекції.....	38
1.1.4. Т-клітинна відповідь на ВІЛ-інфекцію за участю цитокінів.....	41
1.1.5. Гуморальна імунна відповідь на ВІЛ-інфекцію і порушення функцій В-лімфоцитів.....	45
1.1.6. Роль системи інтерферону у захисті від ВІЛ-інфекції.....	54
1.1.7. Роль антитіл у захисті від ВІЛ-інфекції.....	56
1.2. Клініко-патогенетичні аспекти герпетичної інфекції у хворих з ВІЛ.....	58
1.2.1. Простий герпес у ВІЛ-інфікованих.....	58
1.2.2. Оперізуєчий герпес у ВІЛ-інфікованих осіб.....	61
1.2.3. ВЕБ у ВІЛ-інфікованих.....	62
1.2.4. ВГЛ-8 у ВІЛ-інфікованих.....	64
Розділ 2. ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	67
2.1. Загальна характеристика хворих на герпесвірусні захворювання шкіри асоційовані з ВІЛ-інфекцією.....	67
2.2. Методи дослідження.....	68

2.2.1. Лабораторні методи дослідження.....	69
2.2.2. Молекулярно-генетичні методи дослідження.....	69
2.2.3. Вірусологічні, імунологічні, та біохімічні методи дослідження.....	70
2.2.4. Статистичні методи.....	70
Розділ 3. ОЦІНКА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІМУННИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ГЕРПЕТИЧНУ ІНФЕКЦІЮ АСОЦІЙОВАНУ З ВІЛ.....	72
3.1. Клінічний перебіг герпесвірусних захворювань шкіри на тлі ВІЛ.....	72
3.2. Динаміка імунологічних показників у хворих на ГІ на тлі ВІЛ.....	79
Розділ 4. ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ ЦИТОКІНІВ, ІЛ-31 У ХВОРИХ НА ГІ НА ТЛІ ВІЛ.....	82
4.1. Характеристика цитокінового профілю у хворих на ВІЛ.....	82
4.2. Динаміка рівнів ІЛ-31 у групах дослідження.....	90
Розділ 5. АНАЛІЗ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ РІВНЯМИ ІЛ-31 ТА КЛІТИН CD4+ У ХВОРИХ ГІ ШКІРИ НА ТЛІ ВІЛ.....	94
5.1 Характеристика та динаміка рівнів ІЛ-31 залежно від вмісту клітин CD4+ у хворих на ГІ на тлі ВІЛ.....	94
5.2 Кореляційні зв'язки між показниками цитокінової та клітинної ланок імунітету у групах досліджених хворих.....	96
Розділ 6. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ МТ У ХВОРИХ НА ГІ НА ТЛІ ВІЛ.....	99
6.1. Ефективність застосування МТ у хворих з імунодефіцитними станами.....	99

6.2. Динаміка клініко-імунологічних показників у хворих на ГІ та ВІЛ, залежно від проведеної терапії.....	112
6.3. Вплив МТ на рівень ІЛ-31 при ГІ шкіри на тлі ВІЛ-інфекції.....	118
Розділ 7. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	123
ВИСНОВКИ.....	130
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	132
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	133
Розділ 8. ДОДАТКИ.....	159

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлАт	–	аланінамінотрансфераза
АО	–	антиоксиданти
АРТ	–	антиретровірусна терапія
АсАт	–	аспартатамінотрансфераза
БГФ	–	білки гострої фази
ВА	–	валацикловір
ВГЛ - 3	–	вірус герпесу людини 3-го типу
ВГЛ - 8	–	вірус герпесу людини 8-го типу
ВЕБ	–	вірус Епштейна-Барр
ВІЛ	–	вірус імунодефіциту людини
ВЛ	–	волосата лейкоплакія
ВН	–	вірусне навантаження
ВПГ-1	–	вірус простого герпесу 1-го типу
ВПГ- 2	–	вірус простого герпесу 2-го типу
ГВ	–	герпесвіруси
ГВМ	–	гострий вірусний менінгіт
ГІ	–	герпесвірусні інфекції
ДК	–	дендритні клітини
ДНК	–	дезоксирибонуклеїнова кислота
ЗЛ	–	злоякісна лімфома
ЗНО	–	злоякісні новоутворення
ІСГ	–	інтерферонстимулюючий ген
ІІ	–	інтерлейкін
ІМ	–	інфекційний мононуклеоз
ІФА	–	імуноферментний аналіз
ІФН	–	інтерферон
ЛЗ	–	лікарський засіб
МТ	–	мелатонін

НК	–	натуральні кілери
НС	–	нервова система
ПЛР	–	полімеразна ланцюгова реакція
ПРР	–	патерн-розпізнаючих рецепторів
РКД	–	рандомізоване контрольоване дослідження
РНК	–	рибонуклеїнова кислота
СК	–	Саркома Капоші
СНІД	–	синдром набутого імунодефіциту
СОПР	–	слизова оболонка порожнини рота
СРП	–	С-реактивний протеїн
ТФР- β 1	–	трансформуючий ростовий фактор бета-1
ФНП	–	фактор некрозу пухлин
ФНП- α	–	фактор некрозу пухлин альфа
ЦК	–	цитокін
ЦМВ	–	цитомегаловірус
ЦНС	–	центральна нервова система
ЦСР	–	цереброспінальна рідина
ШОЕ	–	швидкість осідання еритроцитів
AIDS	–	Acquired Immunodeficiency Syndrome
АРОВЕС	–	apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide
CD	–	клітина, що містить на молекулу CD (Cluster Disignation)
CCR5	–	C-C motif chemokine receptor 5
cGAS	–	Cyclic GMP-AMP Synthase
CX3C	–	chemokine of CX3C subfamilie
CXCR-4	–	chemokine receptor type 4
EA-IgG	–	early antigens – immunoglobulin G
EBV	–	Epstein-Barr Virus

Env	–	вірусний ген, який кодує протеїни, що формують вірусну оболонку
FcRL4	–	Fc Receptor Like 4
Foxp3	–	транскрипційний фактор forkhead box P3
GLMM	–	generalized linear mixed model
gp120	–	envelope glycoprotein GP120
HBsAg	–	поверхневий антиген вірусу гепатиту В
HHV-8	–	Human herpesvirus type 8
HSV-1	–	Herpes simplex virus type 1
HSV-2	–	Herpes simplex virus type 2
IFN	–	interferon
Ig M, G	–	імуноглобуліни класу M, G
IL	–	interleukin
LMP	–	latent membrane protein
Mx2	–	MX Dynamin Like GTPase 2
NF-kB	–	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NK cells	–	Natural killer cells
PD-1	–	Programmed cell death 1
PD-L1	–	Programmed cell death 1 ligand 1
SAMHD1	–	SAM And HD Domain Containing Deoxynucleoside Triphosphate Triphosphohydrolase 1
Schlafen-11	–	Schlafen family member 11 is a protein that in humans is encoded by the SLFN11 gene
SIV model	–	simian immunodeficiency virus model
SNP	–	Single nucleotide polymorphism
VZV	–	Varicella zoster virus
T-bet	–	T-box transcription factor TBX21
T _{FH}	–	фолікулярний Т-хелпер
Th	–	T-helper

TNF	–	tumor necrosis factor
TNF- α	–	tumor necrosis factor α
Treg	–	регуляторні CD4 ⁺ Т-лімфоцити
TLR	–	Toll-like receptor
TRIM-5 α	–	Tripartite motif containing 5
YKL-40	–	Glycerol, N-Acetyl-D-Glucosamine, sulfate ion

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дисертації

ВІЛ-інфекція представляє об'єктивну загрозу для населення всього світу і є серйозною проблемою для охорони здоров'я у зв'язку з його широким розповсюдженням, неухильним зростанням захворюваності, ураженням молодого, найбільш працездатного населення і високою летальністю [24]. В Україні показники захворюваності та ураженості населення на ВІЛ-інфекцію також мають чітку тенденцію до збільшення (www.phc.ua). Частими клінічними проявами ВІЛ-інфекції є опортуністичні захворювання [83]. Одні із лідируючих місць займають герпесвірусні захворювання (ГЗ), які є наслідком реактивації прихованої інфекції, що виникають на тлі імунодефіциту людини і можуть бути першим проявом захворювання у хворих на ВІЛ.

Найбільш поширеними дерматологічними проявами ВІЛ-інфекції є ВПГ-1, ВПГ-2 [72], клінічний перебіг яких, як правило, характеризується обтяженими проявами: стійким висипом з везикулярними елементами, ерозіями та глибокими виразками [164]. Герпес зостер (ГЗ; оперізуючий лишай, ОЛ) виникає внаслідок реактивації прихованого вірусу Варіцелла-Зостер (*Varicella Zoster*), і, як правило, характеризується одностороннім везикулярним висипом, який виникає вздовж уражених нервових гілок [17]. ОЛ, як і раніше, є провідною супутньою інфекцією у хворих з ВІЛ-інфекцією та СНІДом, викликаючи виникнення важких станів, включаючи дисемінацію та генералізацію інфекційного процесу [155] та системну участь у патогенезі захворювання [164]. Обтяження таких дерматологічних проявів виникає на тлі окислювального стресу внаслідок надлишкової продукції окислювачів, а також зниження рівнів антиоксидантів та підвищення продукції запальних медіаторів [135], внаслідок чого висипання набувають більш стійкого характеру та нетипової морфології: веррукозних та гіперкератотичних [155].

Внесок вірусу Епштейна-Барр та ВГЛ-8 у розвиток деяких типів злоякісних лімфом (ЗЛ), що виникають на тлі ВІЛ-інфекції, був широко вивчений від початку епідемії ВІЛ 35 років тому. Впровадження антиретровірусної терапії (АРТ) у 1996 році різко змінило частоту злоякісних захворювань, пов'язаних з ВІЛ, проте, ЗЛ продовжують залишатися основною групою злоякісних захворювань і найчастішою причиною смертності від раку, що спостерігаються у ВІЛ-інфікованих осіб. Тому, підвищення ефективності лікування та попередження тяжких наслідків герпесвірусних інфекцій у хворих на ВІЛ залишається вкрай актуальним.

Відомо, що окислювальний стрес відіграє негативний внесок у патогенез різних захворювань. Справді, нові дослідження показали, що окислювальний стрес і запалення тісно пов'язані між собою. Синергічний ефект від підвищення рівня окислювачів і збільшення продукції прозапальних цитокінів, врешті-решт, призводить до надмірного окислювального стресу, дисбалансу імунних і запальних реакцій, і, як результат, загибелі клітин внаслідок різних запальних захворювань, таких, як інфекції, аутоімунні та нейродегенеративні захворювання, злоякісні новоутворення [90]. Тому, аналіз, пошук, та вивчення речовин, що мають імунорегуляторні та антиоксидантні властивості утримує фокус уваги науковців всього світу.

Вивчення мелатоніну, як перспективної речовини, активно проводиться протягом багатьох років у різних галузях медицини. Цей інтерес пояснюється його унікальними особливостями, пов'язаними з антиоксидантними та імуномодулюючими властивостями. Спочатку, мелатонін (МТ, N-ацетил-5-метокси-триптамін) вважався виключно шишковидного походження, але останні дослідження показали, що синтез МТ відбувається у багатьох органах і системах, тому він, очевидно, має багато різних функцій [12, 39, 75, 85, 140].

Рецептори МТ були знайдені в багатьох центральних та у периферичних тканинах, включаючи серце та артерії, наднирники, тонкий

кишківник, адіпоцити, яєчники, матку, молочні залози, простату та шкіру. Крім того, вони також були виявлені у Т- і В-лімфоцитах [140, 144, 154].

Спектр імунологічних ефектів МТ різноманітний, він включає регуляцію продукції цитокінів, а саме інтерлейкінів (ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12, TNF- α) [18, 169], посилення імунної відповіді Т-хелперів [159, 169]: МТ впливає на біологічні процеси в Т-клітинах, включаючи розвиток, активацію, диференціацію та навіть пам'ять [159].

Багато досліджень доводять терапевтичну ефективність МТ у вигляді комбінованої, моно- та ад'ювантною терапії при станах, що супроводжуються імуносупресією [80-86].

Останні відкриття підтверджують необхідність подальшого поглибленого вивчення функцій МТ та його ролі у регуляції розвитку запалення та імунної відповіді. Як відомо, у цих процесах беруть участь цитокіни, які є найважливішими мішенями імунодіагностики кола захворювань людини. І, безумовно, взаємодія МТ та інтерлейкінів (ІЛ) викликає винятковий інтерес.

Актуальність проведення зазначених досліджень також визначається необхідністю пошуку ефективних схем терапії, спрямованих на корекцію імунних порушень, сприянню регресії герпесвірусної інфекції, асоційованої з ВІЛ, тому вивчення продукції ЦК та ролі МТ в імунній відповіді, що зумовлена ГІ на тлі ВІЛ має безумовний інтерес для науки та клінічної практики та обґрунтовує актуальність теми дисертації.

Мета і завдання дослідження

Мета – підвищення ефективності лікування та профілактики рецидивів герпесвірусних інфекцій шкіри у хворих на ВІЛ-інфекцію шляхом корекції імунних порушень та оптимізації тактики ведення з урахуванням виявлених імунологічних відхилень.

Завдання дослідження:

1. Вивчити клінічні (з урахуванням ступеню ураження та тяжкості перебігу), вірусологічні (верифікація ДНК ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ, ВГЛ-8) та імунологічні (імунограма, рівень клітин CD4+ та ІЛ-31) показники при реактивованих формах ГП шкіри у ВІЛ-інфікованих осіб.

2. Проаналізувати та дослідити особливості цитокінового реагування у хворих на ГП шкіри, асоційованих з ВІЛ.

3. Дослідити особливості продукції ІЛ-31 у хворих з реактивованими формами ГП шкіри, асоційованих з ВІЛ залежно від рівня імуносупресії.

4. Оцінити клінічну та імунологічну значимість рівнів клітин CD4+ та ІЛ-31 у ВІЛ-інфікованих осіб, з реактивованими формами ГП шкіри та на підставі аналізу розробити класифікаційну функцію, дослідити кореляційні залежності між перебігом хвороби та змінами показників імунограми, з'ясувати можливість їхнього використання для контролю за перебігом захворювання.

6. Вивчити клініко-імунологічну ефективність застосування мелатоніну при корекції імунних порушень у хворих з різними формами ГП шкіри у поєднанні з АРТ.

Об'єкт дослідження: ВІЛ-інфекція, ГП-інфекція, клінічні, імунологічні та метаболічні показники.

Предмет дослідження: комплекс імунологічних, серологічних, вірусологічних та клініко-біохімічних параметрів у динаміці захворювання хворих на герпесвірусну інфекцію на тлі ВІЛ.

Методи дослідження: загальні методи емпіричного дослідження (спостереження, опис, вимір, порівняння), загально-клінічні (обстеження пацієнтів на ГП та ВІЛ), імунологічні (вивчення показників імунограми, вмісту цитокінів), біохімічні (визначення активності АЛат, мелатоніну),

імуноферментні (визначення вмісту антитіл до ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ, ВГЛ-8 та ВІЛ) та молекулярно-генетичні (визначення ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ, ВГЛ-8 та ВІЛ) дослідження, статистичні методи дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше проведено комплексне визначенні структури клінічних форм інфекційного процесу, асоційованого з герпесвірусними інфекціями шкіри у ВІЛ-інфікованих осіб серед яких питому вагу займає мікст-інфекція.

Встановлено, що клінічні прояви і перебіг герпесвірусних інфекцій на тлі ВІЛ-інфекції тісно пов'язані зі станом імунної системи. Ступінь вираженості імунодефіциту і системне застосування антиретровірусних препаратів впливають на спектр і частоту дерматологічних проявів герпесвірусних захворювань шкіри і слизових оболонок у ВІЛ-інфікованих. Перебіг та тяжкість клінічних проявів корелює з рівнем CD4+ клітин: при зниженні їх рівня нижче 349 кл/мкл, спостерігається атиповий перебіг герпесвірусної інфекції, а при вмісті менше 200 кл/мкл – генералізація інфекційного процесу ($p < 0,05$).

Підсумком комплексних клінічних, лабораторних, імунологічних та серологічних досліджень стали нові уявлення про участь та роль імунної системи у патогенезі та наслідках герпетичної інфекції, асоційованої з ВІЛ-інфекцією. Вперше при герпесвірусній інфекції шкіри, викликаній вірусом простого герпесу першого типу (ВПГ-1), вірусом простого герпесу другого типу (ВПГ-2), вірусом герпесу третього типу (ВПГ-3), вірусом Епштейн-Барр (ВЕБ), та вірусом герпесу людини восьмого типу (ВГЛ-8) в поєднанні з ВІЛ-інфекцією проведено комплексні імунологічні дослідження, які виявили порушення з боку клітинної та гуморальної ланок імунітету, продукції цитокінів, зокрема інтерлейкіну-31 (ІЛ-31), зниження рівня клітин CD4+.

Вперше розроблена класифікаційна функція рівнів клітин CD4+, яка дозволяє прогнозувати перебіг герпесвірусних інфекцій у хворих на ВІЛ та дає можливість чіткої градації між клінічними стадіями ВІЛ-інфекції ($p < 0,05$). На підставі розробленої класифікаційної функції рівнів CD4+, на відміну від класифікації CDC (стадії ВІЛ-інфекції, згідно з класифікацією, прийнятою Центром по контролю захворювань), де існує розрив за значеннями CD4+ між стадією 3 і 4 (і, отже, невизначеність у класифікації) вдалося усунути невизначеність та розробити алгоритм прогнозування перебігу герпесвірусних інфекцій у хворих з ВІЛ.

Вперше встановлено, що ІЛ-31 приймає участь у патогенезі інфекційних захворювань шкіри, а саме ГІ шкіри, викликані ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ, та вірусом ВГЛ-8: рівні ІЛ-31 в сироватці крові у хворих з герпесвірусною інфекцією шкіри відрізнялися статистично значущою достовірністю порівняно з аналогічними показниками здорових осіб ($p < 0,05$).

Науково обґрунтовано та доведено ефективність мелатоніну у якості препарату для імунокоригуючої терапії у хворих на ВІЛ-інфекцію, що сприяло більш позитивній динаміці змін імунологічних показників, підвищенням функціональної активності клітин імунної системи, зокрема рівнів клітин CD4+, зменшенням рівнів прозапальних ЦК ($p < 0,05$). Порівняння результатів досліджень імунного статусу та клінічної ефективності терапії у хворих на герпесвірусні захворювання шкіри на тлі ВІЛ-інфекції дозволило визначити характер імунної відповіді та оцінити значення динаміки імунних показників щодо розвитку ремісії опортуністичних захворювань.

Особистий внесок здобувача

Матеріали, представлені у роботі, є особистим внеском у вирішенні проблеми визначення особливостей клінічних проявів та усунення імунологічних порушень у хворих на ГІ шкіри, асоційованих з ВІЛ, що дозволило оптимізувати діагностику та розробити класифікаційну функцію рівнів клітин CD4+, яка дозволяє прогнозувати перебіг ГІ у хворих на ВІЛ і

підвищити ефективність лікування. Завдання дослідження запропоновані дисертантом та скореговані науковим консультантом доктором медичних наук, професором Т.І. Лядовою. Дисертантом самостійно проведено аналіз сучасних наукових літературних даних, інформаційно-патентний пошук за темою дисертації, самостійно проводилися консультації та лікування хворих на базах кафедри, особисто проведено імунологічні дослідження, статистичну обробку, узагальнення та інтерпретацію отриманих даних. Спільно з науковим керівником систематизовано та проаналізовано результати дослідження, сформульовано основні положення, висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації

1. Assessment of clinical and immunological effects of melatonin and IL-31 in herpes virus skin diseases with HIV-associated infection and methods of their correction. Liadova T., Dorosh D. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції Academic Challenges of Diverse Fields Knowledge in the 21st Century. Kharkiv, 2020. P. 278 – 285.
2. Вікові особливості перебігу деяких інфекційних хвороб. Сорокіна О.Г., Лядова Т.І., Попов М.М., Дорош Д.М. та ін. Матеріали II міжнародної науково-практичної конференції «Пріоритетні шляхи розвитку науки та освіти», 2 том. Харків, 2020. С.18.
3. Особливості перебігу деяких форм герпесвірусної інфекції. Шепилєва Н.В., Сорокіна О.Г., Попов М.М., Лядова Т.І., Дорош Д.М., Огнівенко О.В., Гололобова О.В., Сорокіна А.В. Мечниковські читання. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Харків, 2020. С. 162.
4. Поліморфізм клінічних проявів деяких вірусних захворювань. Сорокіна О. Г., Дорош Д. М., Маланчук С. Г. та ін. Міжнародна науково-практична конференція «Нове у медицині сучасного світу» 27–28 листопада 2020 р. Львів. С. 36-38.

5. Особливості змін імунологічних показників у периферичній крові при деяких вірусних захворюваннях. Сорокіна О.Г., Лядова Т.І., Попов М.М., Дорош Д.М. та ін. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки». Львів, 2021. С. 37–38.
6. Особливості клінічних проявів деяких вірусних інфекцій. Сорокіна О.Г., Лядова Т.І., Попов М.М., Дорош Д.М. та ін. Матеріали I міжнародної наукової спеціалізованої конференції «Біологія людини та медицина XXI: сучасний стан, проблеми та перспективи». Тернопіль, 2021. С.33–34.
7. Особливості лабораторної діагностики деяких вірусних інфекцій. Сорокіна О.Г., Лядова Т.І., Попов М.М., Дорош Д.М. та ін. Матеріали III міжнародної науково-практичної конференції «Проблеми та перспективи сучасної науки та освіти». Львів, 2021. С. 19–20.
8. Роль поліморфізму генів у ефективності лікування пацієнтів з хронічною вірусною інфекцією. Сорокіна О.Г., Лядова Т.І., Попов М.М., Дорош Д.М. та ін. Матеріали XVIII наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку -2021». Вінниця, 2021. С. 536.
9. Інтерлейкін-31 предиктор запальних хвороб шкіри. Т.І. Лядова, Д.М. Дорош, О.В. Волобуєва, М.М. Попов, О.Г. Сорокіна, А.П. Гаміловська. Матеріали IV національного конгресу з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації. Київ, 2021. С. 23–24.
10. Population and subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes in patients with some forms of chronic viral infection. Sorokina O. G., Veklich K. A., Dorosh D. M., Sorokina A. V., Kolesnik Ya. V. XVIII Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини». Харків, 2021. С. 257-258.
11. Ефективність мелатоніна, як імуномодулятора у складі комбінованої терапії у пацієнтів з гепресвірусними захворюваннями, асоційованими з ВІЛ-інфекцією. Дорош Д.М., Лядова Т.І., Сорокіна О.Г., Яременко І.В., Кадигроб І.В., Науменко С.Ю. Матеріали VI міжнародної науково-практичної інтернет-

- конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної спрямованості дії». 2021. С. 299-300.
12. Acute myocarditis in adult with Varicella zoster virus infection: 25 years observational study in Kharkiv, Ukraine. Volobuieva OV, Liadova TI, Dorosh DM, Pavlikova KV, Shander TA, Kasian NV. Третій національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицині, присвячений 135-річчю ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова» НАМНУ (за участю міжнародних спеціалістів). Харків, 2021. С.19.
 13. Досвід застосування мелатоніну в складі комбінованої терапії імуотропних вірусних захворювань шкіри в період коронавірусної пандемії. Лядова Т.І., Попов М.М., Дорош Д.М., Волобуєва О.В., Козлов О.П. X міжнародна конференція Різдвяні читання з імунології та алергології у Львові «COVID-19, long-COVID-19, постковідний синдром: їх багатолікість та імунні порушення». Львів. 09-10 грудня 2021.
 14. Вплив мелатоніну на рівень ІЛ-31 у сироватці крові при герпесвірусних захворюваннях шкіри на тлі ВІЛ. Дорош Д.М. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Імунодефіцитні стани та алергічні захворювання у клінічній практиці». Харків. 10-11 листопада 2022.
 15. Значення нейроімуного цитокіну інтерлейкіну-31 при герпесвірусних захворюваннях шкіри. Дорош Д.М., Волобуєв Д.О. XIX Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини», Харків, 2022. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції: с. 72.
 16. Клініко-імунологічні особливості герпесвірусних захворювань шкіри на тлі ВІЛ. Дорош Д.М., Лядова Т.І., Волобуєва О.В. Матеріали XX міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини». Харків, 2023. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції: с. 48.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 171 сторінках комп'ютерного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 8 розділів результатів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та додатків. Список літератури складається з 197 джерел (26 друкованих аркушів). Робота ілюстрована 14 рисунками і 13 таблицями.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи (НДР) кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна «Роль імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та оптимізація засобів лікування» (№ держреєстрації 0117U004874). Дисертантом проведено дослідження та вивчення низки показників імунної системи, вмісту цитокінів у хворих з різними формами герпесвірусної інфекції, проведено оцінку імунних препаратів.

Робота над дисертацією завершена у рамках програми академічної мобільності Visiting Study Program for PhD Students, University of Zurich (Switzerland), Department of Dermatology, University Hospital, 01.10.2022 – 30.09.2023.

Практичне значення отриманих результатів

На підставі отриманих результатів встановлено, що для підвищення ефективності противірусної терапії герпесвірусних захворювань у поєднанні з АРТ у ВІЛ-інфікованих осіб є доцільним використання засобів антиоксидантної та імуномодулюючої дії у складі етіотропної та патогенетичної терапії.

Для корекції імунних порушень у хворих на герпетичну інфекцію, викликану ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ та ВГЛ-8 у поєднанні з ВІЛ-інфекцією

науково обґрунтована та доведена ефективність препарату мелатоніну (3 мг) у таблетованій формі, перорально, на ніч, протягом 3 місяців у якості терапії супроводу. Ефекти узгоджені з дозуванням, тривалістю лікування та базовим імунним статусом.

Рекомендовано класифікаційну функцію рівнів клітин CD4+, що дозволяє прогнозувати перебіг герпесвірусних інфекцій шкіри у хворих на ВІЛ та дає можливість чіткої градації між клінічними стадіями ВІЛ-інфекції:

II клінічна стадія = $0,039 \text{ CD4} - 11,54$;

III клінічна стадія = $0,028 \text{ CD4} - 7,70$;

IV клінічна стадія = $0,003 \text{ CD4} - 1,20$

(λ Вілкінсона = 0,02; $F = 110$; $p < 0,05$). Таким чином, новий випадок легко класифікувати за означеними формулами.

З метою прогнозування клінічних проявів та зменшення ризиків ускладнень реактивованих форм герпесвірусних інфекцій при диспансерному нагляді за пацієнтами з ВІЛ-інфекцією рекомендовано включення до показників імунологічного моніторингу вмісту інтерлейкіну-31.

Основні матеріали й положення дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес і наукову роботу кафедри мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології Дніпровського державного медичного університету (акт впровадження від 27.04.2021), кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету (акт впровадження від 13.02.2021), кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 17.04.2021). Результати наукового пошуку використовуються в науково-практичній діяльності ОКНП «Лікарня швидкої медичної допомоги» м. Чернівці (акт впровадження від 03.05.2021).

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасні клініко-патогенетичні аспекти ВІЛ-інфекції

В останні роки роль імунної активації та запалення при інфекції вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) стає все більш значущою областю спостережень не тільки для науковців, а й для щоденної клінічної практики лікарів. У дедалі більшій кількості пацієнтів спостерігаються негативні наслідки антиретровірусної терапії (АРТ) через виникнення імунологічних порушень [4]. Розвиток лікарської резистентності нерідко спостерігається серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів і зазвичай призводить до підтримки реплікації ВІЛ, часом на значних рівнях [34, 74]. З іншого боку, навіть у тих пацієнтів, у кого спостерігається зниження вірусного навантаження (ВН) на фоні АРТ, зберігається імунна активація та запалення, які можуть супроводжуватися розвитком прогресування хвороби та смертю від причин, не пов'язаних з ВІЛ [4]. Дослідження патофізіології ВІЛ дозволяють припускати, що оцінка біомаркерів імунного запалення, крім кількості CD4+ Т-лімфоцитів та рівня віремії, сприяє можливості прогнозу перебігу ВІЛ-інфекції та ризику несприятливих наслідків і, відповідно, вони мають бути використані у рутинному моніторингу імунологічних параметрів [71]. Зміна імунологічних показників на тлі АРТ, як при розвитку лікарської резистентності, так і за відсутності реплікації ВІЛ визначає актуальність проблеми дослідження цитокінового статусу у даних пацієнтів.

Специфічними рецепторами ВІЛ на клітинах людини є поверхневі молекули CD4, експресовані головним чином на лімфоцитах-хелперах і меншою мірою на макрофагах, ДК, клітинах мікроглії, а також трансмембранних рецепторах хемокінів. Отже, основною мішенню патогенної дії ВІЛ в організмі людини є імунна система, яка внаслідок цього виявляється пригніченою і не може ефективно захистити організм від вірусу. Проникаючи

в організм людини, ВІЛ інфікує три основні типи клітин імунної системи, що беруть участь у реалізації механізмів вродженого та набутого імунітету:

1. Т-лімфоцити-хелпери;
2. моноцити, макрофаги та їх похідні у лімфовузлах, селезінці, печінці, мозку, легенях, кістковому мозку;
3. дендритні клітини в підслизовому шарі епітелію (піхва, пряма кишка, мигдалики) та в зародкових центрах лімфоїдних органів.

Проникнення вірусу ВІЛ у клітину є багатоетапним процесом, який починається із зв'язування вірусу з клітинним рецептором на Т- хелперах або моноцитах/макрофагах та інших типах моноклеарних фагоцитів. Злиття ВІЛ з мембраною клітини-мішені призводить до дезінтеграції вірусного ядра і вивільнення РНК ВІЛ в цитоплазму, де вона піддається транскрипції за допомогою зворотної транскриптази до двониткової ДНК. Далі новостворена ДНК транспортується в ядро і за допомогою інтегрази вбудовується в геном клітини [158].

1.1.1. Молекулярно-епідеміологічна характеристика ВІЛ-інфекції

Синдром набутого імунодефіциту людини вперше описаний у 1981 році групою американських лікарів, що опублікували спостереження про незвичайне захворювання, яке характеризувалося зниженням кількості Т-хелперних лімфоцитів та розвитком вторинного імунодефіцитного стану. Клінічно це виявлялося розвитком важких форм пневмонії, викликані умовно патогенними мікроорганізмами, та саркоми Капоші з надзвичайно злоякісним перебігом. У 1983 році Люк Монтаньє (L. Montagnier) у Франції та Роберт Галло (R. Gallo) у США виділили від хворих та описали збудника СНІДу – вірус імунодефіциту людини. Надалі з'ясувалося, що ВІЛ представлений двома основними видами: ВІЛ-1 та ВІЛ-2. Поширення ВІЛ набуло характеру епідемії, і лише останніми роками в розвинених країнах вдалося зупинити

зростання кількості інфікованих завдяки впровадженню АРТ та проведенню профілактичних заходів. Проте, зараз у світі налічується близько 39 млн осіб, інфікованих ВІЛ (див. www.UNAIDS.org), в Україні – близько 257 000 (www.phc.org.ua) і проблема боротьби зі СНІДом зберігає актуальність у зв'язку з відсутністю ефективних вакцин проти ВІЛ.

У світі найпоширеніший ВІЛ-1, тоді як ВІЛ-2 викликає більш доброякісний варіант СНІДу, що зустрічається найчастіше в Африці. ВІЛ-1 та 2 походять від вірусів імунодефіциту мавп і відносяться до сімейства ретровірусів, роду лентивірусів. Нині генетична структура ВІЛ повністю розшифрована. Дві молекули рибонуклеїнової кислоти (РНК) містять 9 генів, що кодують 15 білків вірусу. Інфікування ВІЛ відбувається такими шляхами:

- 1) від матері до дитини під час вагітності, при пологах та з грудним молоком;
- 2) при гетеросексуальних та гомосексуальних контактах через слизові оболонки;
- 3) ін'єкційний шлях: при вживанні наркотиків або при випадкових травмах та контакті із зараженим матеріалом, у тому числі медперсоналу;
- 4) при переливанні зараженої крові, її продуктів та пересадці органів.

При ін'єкціях або штучному введенні в організм зараженого матеріалу ВІЛ проникає в кровоносне русло і розноситься по всьому організму, інфікуючи одразу багато органів та тканин. ВІЛ може проникати в організм у вигляді вільного вірусу або разом з інфікованими клітинними іншою людини. У разі попадання на слизові оболонки при сексуальних контактах ВІЛ може проникати через епітеліальний шар різними шляхами:

- 1) шляхом трансцитозу через клітини епітелію, або взаємодіючи з відростками дендритних клітин, що знаходяться між епітеліальними клітинами;
- 2) через міжклітинний простір, де ВІЛ здатний порушувати цілісність базальної мембрани та функції білків щільних контактів, у тому числі і за рахунок індукції синтезу прозапальних цитокінів [5].

ВІЛ має розмір близько 100 нм, головні поверхневі білки gp41 та gp120 забезпечують взаємодію вірусу з клітинними рецепторами при інфікуванні Т-лімфоцитів, ДК та макрофагів. Білок gp120 є тримером, що взаємодіє одночасно з молекулою CD4, експресованою на Т-лімфоцитах-хелперах і моноцитах/макрофагах, а також з молекулами рецепторів хемокінів CXCR4 і CCR5, які зазвичай називають ко-рецепторами ВІЛ тільки тому, що молекула CD4, як клітинний рецептор була відкрита першою. Однак, для успішного інфікування клітин, ВІЛ обов'язково повинен зв'язатися і з CD4 і з рецептором хемокінів, оскільки відсутність рецепторів даних хемокінів на клітинах, їх мутантні форми, або блокування специфічними інгібіторами суттєво знижують інфікування клітин ВІЛ [5, 37]. На молекулі gp120 ділянки взаємодії ВІЛ з CD4, відповідальні за проникнення вірусу в клітину, розташовані в області амінокислотних залишків 420–469 та 254–274.

1.1.2. Клініко-імунологічні прояви ВІЛ-інфекції

В імунопатогенезі ВІЛ-інфекції та СНІДу вирішальне значення мають дві основні складові:

1. Прогресивне значне зниження кількості CD4⁺ Т-лімфоцитів з порушенням формування клітинного імунітету, що призводить до розвитку опортуністичних інфекцій та пухлин, які в нормі контролюються здоровою імунною системою. Всі ці захворювання були відомі раніше, але у імунокомпроментованих хворих на СНІД вони відрізняються часто атипичним перебігом, вищими титрами вмісту патогенів та важче піддаються лікуванню і набагато частіше рецидивують.

2. Парадоксальна активація імунної системи, незважаючи на мінімальний рівень реплікації ВІЛ на тлі АРТ, викликана активацією макрофагів та ДК з індукцією синтезу прозапальних цитокінів, також порушенням функцій ендотеліальних клітин, розвитком хронічного запалення та пошкодженням тканин.

Поява детектованої кількості ВІЛ у плазмі крові спостерігається на 21-28-й день після інфікування, і рівень вірусного навантаження продовжує експоненційно зростати приблизно до сотого дня, після чого настає стадія плато, що відповідає тривалій хронічній фазі ВІЛ-інфекції [37]. У перші тижні після інфікування розвивається так звана гостра стадія ВІЛ-інфекції, яка характеризується дуже високим рівнем навантаження, поширенням ВІЛ у лімфоретикулярній системі та масивною загибеллю CD4+ Т-лімфоцитів, або шляхом апоптозу з активацією каспази 3, або піроптозу з активацією каспази 1 [57]. При цьому обидва процеси супроводжуються формуванням специфічного противірусного імунітету, інтенсивним синтезом багатьох цитокінів та розвитком тканинного запалення. Гостра стадія ВІЛ-інфекції часто маніфестує, як деякі інші гострі вірусні інфекції. Клінічно це проявляється лихоманкою, болем у горлі, лімфаденопатією, діареєю та формуванням системного мононуклеозоподібного синдрому. Ці симптоми системного запалення обумовлені інтенсивним синтезом прозапальних цитокінів та цитокіновим штормом, характерним для гострої відповіді на багато вірусних та бактеріальних патогенів. Лабораторним підтвердженням цього факту є значно підвищені рівні в плазмі периферичної крові основних прозапальних цитокінів: інтерлейкін (ІЛ)-1-бета, ІЛ-6, ІЛ-8, фактор некрозу пухлини (ФНП) та деяких інших [51]. Після короткої гострої фази ВІЛ-інфекції починається стадія сероконверсії, коли у плазмі крові з'являються антитіла проти вірусу як наслідок розвитку імунної відповіді ВІЛ. На жаль, ці антитіла не в змозі нейтралізувати вірус і є лише свідками розвитку ВІЛ-інфекції, проте, будучи важливим об'єктом лабораторної імунодіагностики.

Що стосується макрофагів, то після інфікування ВІЛ, відбувається зсув вихідного фенотипу (CD14++CD16-) у напрямку клітин з прозапальними фенотипами (CD14+CD16+) і (CD14++CD16+), що експресують також маркер апоптозу PD1 [31, 51] та синтезуючих прозапальні цитокіни ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП, деякі хемокіни, розчинні варіанти поверхневих молекул CD14 та CD163, неоптерин. Ці зміни корелюють з високою віремією та падінням числа CD4+

T-лімфоцитів [57, 92]. Моноцити/макрофаги з даними фенотипами мають підвищену міграційну активність, пов'язану з експресією хемокінових рецепторів CCR5 та CX3C. Можливо, з даними клітинами пов'язана активна дисемінація вірусу по органах та тканинах організму та формування резервуарів ВІЛ [31, 92].

ВІЛ у 10–100 разів більш успішно інфікує T-лімфоцити-хелпери порівняно з ДК, і це, ймовірно, пов'язане з меншою щільністю експресії молекул CD4 на макрофагах та ДК, серед яких інфікованими стають 1–3% від загальної популяції [92]. ВІЛ може інфікувати ДК також за участю мембранного рецептора CD209, що відноситься до сімейства молекул адгезії [57, 92]. Макрофаги та ДК відіграють важливу роль в імунопатогенезі СНІДу, оскільки істотним моментом взаємодії ВІЛ з макрофагами є той факт, що вірус знаходиться в цих клітинах, головним чином, у латентній формі, інтегрованим у геном. На відміну від CD4⁺ T-лімфоцитів, вони відносно нечутливі до цитопатичної дії ВІЛ, тому вірус може не тільки довго існувати в цих клітинах, але й транспортуватися в різні ділянки тіла, наприклад, у легені та мозок. Тканинні макрофаги та їх похідні, зокрема клітини мікроглії мозку, можуть бути головним резервуаром ВІЛ в організмі.

Первинне інфікування ВІЛ призводить до синтезу плазмоцитоїдними ДК інтерферону, але не стимулює одну з інших їх головних функцій – презентація антигену і дозрівання в антиген-презентуючі клітини. Це є унікальною особливістю ВІЛ, оскільки інші РНК-віруси, наприклад вірус грипу, адекватно активують і ту і іншу функцію. Інфікування ВІЛ призводить до посилення продукції ДК інтерферону, прозапальних цитокінів та хемокінів, що є одним з факторів поширення вірусу та прогресії ВІЛ-інфекції [101]. Водночас ВІЛ пригнічує продукцію ДК ІЛ-12, що ініціює експресію транскрипційного фактора T-bet та диференціювання T-лімфоцитів у Th1, блокуючи за рахунок цього противірусну клітинну імунну відповідь [150].

1.1.3. Кількісні та функціональні зміни основних популяцій лімфоцитів при ВІЛ-інфекції

Для ВІЛ-інфекції характерне прогресивне зниження кількості CD4⁺ Т-лімфоцитів та паралельне наростання рівня CD8⁺ Т-клітин із різким падінням їх співвідношення. Імунологічна недостатність при СНІД пов'язана не тільки зі зниженням абсолютного числа, але і з функціональними порушеннями CD4⁺ Т-лімфоцитів-хелперів, а саме Т-хелперів I типу (Th1). ВІЛ вражає обидва типи Т-хелперів, але в Th1 вірус вбудовується в геном поруч із регуляторними послідовностями гена ІЛ-2, пригнічуючи продукцію ІЛ-2, що є головним Т-клітинним ростовим фактором. У ВІЛ-інфікованих Th1 синтезують істотно менші кількості ІЛ-2 та інтерферон гама (ІФН- γ) у порівнянні з клітинами здорових осіб, і ці порушення наростають у міру прогресування ВІЛ-інфекції [57, 92]. У разі інфікування Th2 синтез ІЛ-4, ІЛ-13 та ІЛ-10 і, відповідно, функціональна активність Th2 не порушується [150]. Зниження продукції ІЛ-2 та ІФН- γ є одним з найважливіших механізмів порушення проліферації Т- та В-лімфоцитів, активації натуральних кілерів (НК) (natural killer cells, NK cells) та макрофагів при ВІЛ-інфекції. Таке диференційоване придушення функцій Th1 за рахунок блокади синтезу їх унікальних цитокінів призводить до розвитку імунологічної недостатності з порушенням клітинного імунітету.

Вже перші дослідження стану імунної системи на різних стадіях СНІДу показали, що у хворих, поряд з прогресивним зниженням загальної кількості CD4⁺ Т-лімфоцитів, спостерігається зростання субпопуляції CD4⁺ та CD8⁺ клітин, що експресують активаційний маркер CD38, та їх число (особливо CD8⁺CD38⁺ клітин) служить більш інформативною ознакою швидкої прогресії захворювання, ніж навіть рівні вірусної реплікації або підвищені рівні таких активаційних маркерів системи вродженого імунітету, як неоптерин та 2-мікроглобулін [72, 92, 148]. Таким чином, при ВІЛ-інфекції на тлі зниження числа Т-хелперів відбувається активація низки показників і

вродженого та набутого імунітету, при цьому дисбаланс у системі набутого імунітету грає вирішальну роль у імунопатогенезі СНІДу.

Найважливішим фактором контролю надмірної проліферації Т-лімфоцитів та гіперактивацією імунної системи служать регуляторні CD4⁺ Т-лімфоцити (Treg), що експресують альфа-ланцюг рецептора ІЛ-2 (CD25) і транскрипційний фактор forkhead box P3 (Foxp3). У нормі при потраплянні в організм патогенів та розвитку інфекційного процесу відбувається активація Treg та пригнічення ними надмірної активації імунної системи для нормального завершення протиінфекційної імунної відповіді та запобігання пошкодженню тканин. В імунопатогенезі ВІЛ-інфекції роль Treg можна розглядати по-різному. З функціями Treg може бути пов'язана неефективна противірусна відповідь, але з іншого боку, Treg можуть мати позитивну дію у плані пригнічення гіперактивації імунної системи у ВІЛ-інфікованих. Однозначної відповіді на це питання поки не знайдено, тому що є дані, що у ВІЛ-інфікованих підвищена кількість цієї популяції Т-лімфоцитів [72], але є й нові результати, що вказують на зниження числа ВІЛ-інфекції [174]. Також важливо, що Treg є субпопуляцією CD4⁺ Т-лімфоцитів, що експресують хемокінові рецептори CXCR4 та CCR5, і, отже, самі можуть бути інфіковані ВІЛ із порушенням фенотипу та функціональних характеристик [57]. Очевидно, порушена функціональна активність Treg спричиняє відсутність належного контролю над гіперактивацією імунної системи при ВІЛ-інфекції [31].

Одним із резервуарів ВІЛ в організмі також є інфіковані вірусом Т4-лімфоцити пам'яті. ВІЛ у цих клітинах дуже повільно реплікується, тому він не чутливий до АРТ та невидимий для противірусної імунної відповіді [43, 92]. Подібні резервуари ВІЛ формуються вже в перші дні після інфікування, поки немає вираженої віремії, і зберігаються тривалий час у мозку, селезінці, легенях, жировій тканині та інших органах [31, 43]. Переходячи з клітинного на організмовий рівень, слід зазначити, що реплікація ВІЛ найбільш активно проходить у CD4⁺ Т-лімфоцитах у вторинних лімфоїдних органах. ВІЛ

потрапляє в них відразу після інфікування, призводить до ремоделювання структури лімфоїдної тканини і довго зберігається в клітинах зародкових центрів гіперплазованих лімфоїдних фолікулів, формуючи резервуари вірусу в організмі [51, 87]. Гістологічна картина порушень структури лімфоїдних органів при лімфоаденопатії, пов'язаної з ВІЛ-інфекцією, характеризується гіперплазією фолікулів з порушенням цитоархітекτονіки та їх подальшою інволюцією, що супроводжується відкладенням колагену та неамілоїдних субстанцій [92]. У гіперплазованих зародкових центрах лімфатичних вузлів спостерігається незвичайне накопичення особливого типу CD4+ Т-лімфоцитів-хелперів - фолікулярних Т-хелперів (T_{FH}), які відрізняються від відомих типів Th1, Th2, Th17, і чий функції пов'язані зі здійсненням допомоги безпосередньо у лімфатичних вузлах. При ВІЛ-інфекції наївні CD4+ Т-лімфоцити у лімфовузлах активуються під впливом антигенів вірусу за участю ДК. Це призводить до гіперплазії зародкових центрів з масивною експансією В-лімфоцитів та накопиченням T_{FH}. Проте активація ДК компонентами ВІЛ викликає інтенсивний синтез прозапальних цитокінів, які негативно впливають на функції фолікулярних В-лімфоцитів [62]. T_{FH} експресують підвищені кількості рецепторів PD-1, а ДК у гіперплазованих фолікулах - PD-1-ліганд. Взаємодія PD-1-PD-1-ліганд призводить до обмеження проліферації, придушення синтезу цитокінів та індукції апоптозу T_{FH} [14]. Тому активовані при ВІЛ-інфекції T_{FH}, незважаючи на збільшення кількості, можливо, не є повністю функціонально активними і не виконують завдання оптимальної допомоги В-клітин у синтезі антитіл проти ВІЛ та організації протівірусної відповіді в цілому.

Взаємодія ВІЛ з макрофагами та дендритними клітинами. Що стосується макрофагів, то після інфікування ВІЛ відбувається зсув вихідного фенотипу (CD14⁺⁺CD16⁻) у напрямку клітин з прозапальними фенотипами (CD14⁺CD16⁺) і (CD14⁺⁺CD16⁺), що експресують також маркер апоптозу PD1 [24] і синтезують ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП, деякі хемокіни, розчинні варіанти поверхневих молекул CD14 та CD163, неоптерин. Ці зміни корелюють з

високою віремією та падінням числа CD4⁺ Т-лімфоцитів [72, 148]. Моноцити/макрофаги з даними фенотипами мають підвищену міграційну активність, пов'язану з експресією хемокінових рецепторів CCR5 та CX3C. Можливо, з даними клітинами пов'язана активна дисемінація вірусу по органах та тканинах організму та формування резервуарів ВІЛ [57].

Первинне інфікування ВІЛ призводить до синтезу плазмоцитоїдними ДК інтерферону, але не стимулює одну з інших їх головних функцій — представлення антигену та дозрівання в антигенпрезентуючі клітини. Це є унікальною особливістю ВІЛ, оскільки інші РНК-віруси, наприклад вірус грипу, адекватно активують і ту і іншу функцію. Інфікування ВІЛ призводить до посилення продукції ДК інтерферону, прозапальних цитокінів та хемокінів, що служить одним із факторів поширення вірусу та прогресії ВІЛ-інфекції [31]. Водночас ВІЛ пригнічує продукцію ДК ІЛ-12, який ініціює експресію транскрипційного фактора T-bet та диференціювання Т-лімфоцитів у Th1, блокуючи за рахунок цього протівірусну клітинну імунну відповідь [148].

1.1.4. Т-клітинна відповідь на ВІЛ-інфекцію за участю цитокінів

Т-лімфоцити при ВІЛ-інфекції знижують проліферацію, утворення клонів, реактивність у змішаній культурі лімфоцитів. Ці дефекти пояснюються тим, що Т-лімфоцити втрачають здатність продукувати Т-клітинний ростовий фактор – ІЛ-2. ІЛ-2 впливає також на диференціювання Т-клітин у різні функціональні субпопуляції – CD4 та CD8, та на активність природних кілерів. Дефіцит ІЛ-2 наростає із прогресією захворювання. Зниження продукції ІЛ-2 асоціюється зі зниженням числа CD4-лімфоцитів, їх хелперної активності, здатності реагувати на повторне введення антигену, реакції у змішаній культурі лімфоцитів та проліферації у відповідь на фітогемагтлютинін [51]. Причини зникнення CD4 клітин з периферичної крові різні, серед них можна виділити апоптоз, який може бути ініційований у CD4 і CD8 лімфоцитів при активації антигеном [87]. Інфікування ВІЛ

супроводжується значним підвищенням поверхневої експресії рецептора загибелі Fas на поверхні CD4 клітин. Однак нещодавно стало відомо, що при ВІЛ-інфікуванні апоптоз відіграє незначну роль у загибелі CD4-клітин. Автори, що вивчали це питання [148, 136], дійшли висновку, що CD4+ лімфоцити піддаються прямої загибелі від вірусу шляхом некрозу, тригером якого є інтеграція вірусу. Так, інгібітор інтегрази ралтегравір припиняв ВІЛ-1-індуковану загибель CD4+ клітин.

Крім того, важливим є і аутоімунний процес. Структура gp120 несе алоепітопи, які ідентичні епітопам молекул МНС II класу, рецептора ІЛ-2, тимозину та інших. Саме алоепітопи вірусної оболонки дозволяють ВІЛ уникнути імунологічного нагляду і безперешкодно проникати в клітини-мішені. Порушення у транспортуванні CD4-лімфоцитів при ВІЛ-інфекції також є причиною зниження Т-хелперів у крові пацієнтів [14, 28]. CD4+ клітини, що експресують рецептори для ВІЛ - CD4+ і CXCR4, направляються в кістковий мозок, призводячи до множинної втрати клітин з периферичної крові та тканин, де вони зазвичай знаходяться. Особливо важливо, що Т-хелпери 1 типу, що контролюють розвиток вірусу, несуть на своїй поверхні переважно CXCR3, і у зв'язку з цим їх трафік може бути змінений, і вони можуть залишити призначені для них місця в лімфоїдних органах [72]. ВІЛ впливає на функціональну активність В-лімфоцитів, збільшуючи синтез імуноглобулінів та особливо продукцію IgG. Більшість антитіл, незважаючи на присутність вірусу, є неспецифічними (лише 5% від усіх імуноглобулінів-специфічні) і їх виробляється значно більше, ніж нормальними В-клітинами. Гіперпродукція імуноглобулінів наростає в процесі розвитку інфекції [14, 38, 92]. За даними Jelčić K. et al., 2013, протеїн оболонки ВІЛ gp120 зв'язується та включається у сигнальний шлях через $\alpha 4\beta 7$ на нативних В-клітинах, що призводить до абортивної проліферативної відповіді. У первинних В-клітинах сигнали gp120 через $\alpha 4\beta 7$ призводять до підвищення експресії імуносупресивного цитокіну ТФР- $\beta 1$ та FcRL4, інгібіторного рецептора, що експресується на В-клітинах. Таким чином, на додаток до хронічної активації

імунної системи, вірусні білки вносять прямий внесок у ВІЛ-асоційовану В-клітинну дисфункцію. При ВІЛ-інфекції спостерігається порушення В-клітинного гомеостазу, зниження числа В-клітин пам'яті та порушення функції IgM та IgG антитіл [87]. ІЛ-6 відіграє головну роль у термінальному В-клітинному диференціюванні в імуноглобулін секреторні клітини. Оболонковий білок вірусу gp120 діє безпосередньо на CD4 клони Т-клітин, індуючи синтез ІЛ-6 і збільшуючи його продукцію [31]. Збільшена кількість цитокінів, що продукуються, може бути пов'язана з активацією клітин-продуцентів суперантигенами, які є в структурі вірусу. Можливо, що суперантигени сприяють потужному вивільненню цитокінів, серед яких ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП та ІЛ-10 можуть стимулювати продукцію антитіл, з одного боку, а з іншого сприяти загибелі ВІЛ-інфікованих В-лімфоцитів [38, 148].

Багато вірусів, включаючи ВІЛ-1 та ВІЛ-2, використовують активацію синтезу та ефекти дії цитокінів господаря для регуляції своєї експресії та підтримки вірусу в латентному стані у клітині до виникнення відповідних умов мікрооточення. Спільна концепція цитокін-індукованих змін вірусної пермісивності полягає в тому, що цитокіни можуть впливати на цей процес залежно від цитокіну, вірусу, що залучається, і типу клітини-господаря [38, 92]. Клітини, що інтегрують ВІЛ та містять «дрімаючі» провіруси, схожі на існуючий *in vivo* резерв клітин, які не експресують ВІЛ аж до того моменту, поки не виникнуть потрібні комбінації зовнішніх стимулів [148]. Група цитокінів, відповідальна за стимуляцію експресії геному та синтезу білків ВІЛ, не така мала. Цитокіни, залучені в гомеостатичну регуляцію імунної відповіді, такі як ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ФНП, посилюють експресію ВІЛ. ІЛ-2 активує неактивовані Т-хелпери і також сприяє підвищенню пермісивності [57].

Комплекс імунорегуляторних мереж цитокінів, що підтримують імунний гомеостаз, навіть протягом стадій псевдо імунологічної стабільності при ВІЛ-інфекції сприяє підтримці постійного рівня вірусної експресії протягом безсимптомного періоду інфекції.

Рівні багатьох циркулюючих цитокінів (ІФН γ , ФНП, ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-10) підвищені у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. ВІЛ та його структурні компоненти індують експресію цитокінів у різних типах клітин [14]. Крім вірусних структурних білків геном ВІЛ кодує ряд регуляторних білків, які впливають на вірусну реплікацію та нормальну фізіологію клітини. Регуляторний білок Tat впливає на клітинну відповідь, включаючи індукцію експресії генів ФНП та ІЛ-6. ФНП, у свою чергу, посилює синтез та продукцію прозапальних цитокінів ІЛ-1 та ІЛ-6, які посилюють експресію геному ВІЛ [14].

Відомо, що на активованих Т-лімфоцитах змінюється експресія одного з рецепторів ІЛ-2 - p55 (CD25-антиген або α -ланцюг рецептора ІЛ-2) [72].

У пацієнтів з ВІЛ-інфекцією змінені синтез та продукція багатьох цитокінів. Ці порушення опосередковують білки вірусу, потрапляючи у циркуляцію. Рекombінантний gp120 ВІЛ при взаємодії з моонуклеарами периферичної крові індукує широкий спектр цитокінів, таких як ІФН- α , - γ , ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-1 α , - β , ФНП, але не впливає на продукцію ІЛ-2 та ІЛ-4 [64].

Як відомо, для ініціації імунної відповіді Т-клітини повинні перейти зі стану спокою в активований стан, що відбувається під впливом антигенів [87]. Перехід Т-клітин у активований стан супроводжується синтезом *de novo* ІЛ-2. Т-клітини, що покояться, не експресують високоафінних рецепторів до ІЛ-2, але після активації їх експресія відбувається досить швидко. Взаємодія ІЛ-2 з його індукованими клітинними рецепторами викликає клітинну проліферацію, кульмінацією якої є поява ефекторних клітин, які необхідні для повної реалізації імунної відповіді [14]. При ВІЛ-інфекції Т-клітини, що покояться, експресують ІЛ-2R α , але кількість лімфоцитів, експресуючих рецептори, достовірно знижена, причому вірус індукує збільшення швидкості скидання ІЛ-2R α з поверхні клітини [136]. Цим пояснюється підвищення у пацієнтів із ВІЛ-інфекцією розчинних форм ІЛ-2R α у сироватці крові.

Підвищення рівнів ФНП та ІЛ-1 β у сироватці крові хворих на ВІЛ-інфекцію відзначено авторами ще багато років тому [14, 28, 92]. Збільшення продукції ІЛ-1 призводить до активації Т-і В-лімфоцитів, що сприяє

збільшенню кількості інфікованих ВІЛ клітин. ІЛ-1 β індукує продукцію ІЛ-6, що діє на проліферацію та диференціювання В-лімфоцитів. ІЛ-1 β сприяє запуску апоптозу Т-хелперів 1 типу, індукує експресію рецепторів для ФНП, зумовлюючи ще більші порушення імунної системи. ФНП посилює проліферацію Т-клітин, сприяючи тим самим активації реплікації вірусу, що знаходиться в латентному стані, індукує продукцію ІЛ-1 β і ІЛ-6. Крім того, ФНП має також пряму цитотоксичну дію на інфіковані ВІЛ Т-лімфоцити.

Прогресуюча Т-клітинна дисфункція супроводжує ВІЛ-інфекцію і характеризується спочатку зникненням проліферативної відповіді на «забуті» антигени, потім на алогенну стимуляцію і, зрештою, відсутністю відповіді на мітогени. При цьому спостерігаються зміни цитокінового профілю: зниження та зникнення продукції ІЛ-2 та ІФН γ супроводжується підйомом продукції ІЛ-4 та ІЛ-10 мононуклеарами периферичної крові ВІЛ-інфікованих пацієнтів після стимуляції антигеном або мітогенами [87]. Ці зміни знаменують перехід із Th1 до Th2, тобто клітинного імунітету в гуморальний, переважання останнього асоціюється з прогресуванням ВІЛ-інфекції. Механізм, що контролює дане перемикання, є багатофакторним, але ВІЛ відіграє безпосередню і активну роль цьому процесі, змінюючи продукцію імунорегуляторних цитокінів. Дисбаланс продукції прозапальних та Т-регуляторних та цитокінів при ВІЛ-інфекції відіграє роль пускового механізму для програмованої клітинної загибелі - апоптозу [51]. ВІЛ, викликаючи гіперпродукцію ІЛ-1, ФНП, ІЛ-6 та гіпопродукцію головного ростового фактора Т-лімфоцитів - ІЛ-2, здатний викликати високий ступінь апоптотичних процесів у лімфоїдних клітинах та грати вирішальну роль у механізмі загибелі CD4 $^{+}$ Т-лімфоцитів.

1.1.5. Гуморальна імунна відповідь на ВІЛ-інфекцію і порушення функцій В-лімфоцитів

ВІЛ-інфекція при тривалому хронічному її перебігу викликає порушення не тільки у клітинному імунітеті, а й у гуморальному. Відомо, що ВІЛ впливає на функціональну активність В-лімфоцитів, збільшуючи синтез імуноглобулінів та особливо продукцію IgG. Переважна кількість антитіл, незважаючи на присутність вірусу, є неспецифічною і продукується у більшій кількості. Ця гіперпродукція імуноглобулінів наростає в ході інфекції, специфічні антитіла до вірусних білків становлять близько 5% всіх імуноглобулінів.

Характерно, що найбільше антитіл утворюється на вірусні білки Env і Gag, серед яких найбільш антигенними є gp120 і gp41 вірусної оболонки, а також нуклеокапсидні білки p24 і p17. Однак динаміка Env і Gag-антитіл різна. Рівень Env-антитіл максимальний у період прогресії захворювання і залишається високим до смерті пацієнта, тоді як Gag-антитіла зникають у цей період. Природно, що прогностично важливими є Env-антитіла. Причина відсутності протективної антивірусної функції Gag-антитіл та падіння їх рівня у розпал захворювання залишається неясною [148].

Таким чином, у період гострої та хронічної ВІЛ-інфекції є порушення у функціональній активності В-лімфоцитів, що характеризуються такими параметрами:

- 1) гіпергаммаглобулінемія, що викликається переважно гіперпродукцією IgG [31];
- 2) наростання гіпергаммаглобулінемії не призводить до збільшення титру ВІЛ-специфічних антитіл [31];
- 3) антитіла, вироблені на Env gp120 та gp41, відображають перебіг ВІЛ-інфекції, досягаючи максимуму в період прогресії захворювання;
- 4) анти-Gag-антитіла не відображають стадії прогресії захворювання та асоціюються, швидше за все, з реплікацією вірусу, падінням числа CD4 клітин та продукцією TNF α ;

5) у розвитку ВІЛ-інфекції спостерігається неспецифічна поліклональна активація В-лімфоцитів, що викликається прямими (ВІЛ) та опосередкованими (інші мікроорганізми, цитокіни, втрата Т-хелперного контролю) шляхами [84];

6) хіміотерапія сприяє нормалізації взаємовідносин між антитілопродукуючими клітинами та титром антитіл [89].

ВІЛ-інфекція супроводжується постійною реплікацією вірусу, активацією імунної системи, втратою CD4+Т-клітин та прогресуванням захворювання у більшості інфікованих індивідумів. Вважалося, що CD4+лімфоцити є первинною мішенню для інфікування та реплікації ВІЛ. Лімфопенія, що відзначається у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, характеризується насамперед втратою Т-лімфоцитів, тоді як функціональні порушення були виявлені насамперед у популяції В-клітин [89].

Множинні спостереження дозволили продемонструвати, що пацієнти з ВІЛ-інфекцією мають виражену гіпергаммаглобулінемію, асоційовану з незвичайною гіперреактивністю В-клітин, аутоімунними маніфестаціями, але супроводжується низькою гуморальною відповіддю на специфічний антиген *in vivo* та *in vitro*. В результаті цих досліджень було сформульовано концепцію, що ВІЛ-інфекція супроводжується дефектами функції В-клітин [28].

До початку ери АРТ було важко зрозуміти механізми участі В-клітин у патогенезі ВІЛ-інфекції. Розпочата в середині 1990-х років, АРТ не лише забезпечила розуміння уповільнення та реверсії прогресії захворювання, але також дала можливість досліджувати механізми участі В-клітин у патогенезі ВІЛ-інфекції у період вірусемії та після придушення реплікації вірусу за допомогою АРТ [148].

Виявлені порушення функції В-клітин при ВІЛ-інфекції припускають порушення гуморального імунітету. Вони включають підвищені рівні імуноглобулінів у сироватці крові та антитіл у лімфатичних вузлах, як результат збільшення площі В-клітинних фолікулів. Крім того, було відзначено підвищену активацію, проліферацію та експресію маркерів термінального диференціювання на циркулюючих В-клітинах [51].

Термінальне диференціювання В-клітин асоціюється з втратою експресії CD20 і CD21, відсутністю збільшення розмірів В-клітин, зниженням плазмацитоїдних характеристик, а також збільшенням експресії CD38 та CD27 [92].

На додаток, постійна активна активація В-клітин вважається фактором, який збільшує кількість злоякісних В-клітин, що спостерігалось у ВІЛ-інфікованих хворих до настання епохи ефективного лікування АРТ. Дані про В-клітинну гіперактивацію можна оцінювати як прямий доказ виникнення реплікації ВІЛ. Зниження В-клітинної гіперактивації відзначається після зменшення ВІЛ-вірусемії внаслідок застосування АРТ. Показано, що АРТ зменшує гіпергаммаглобулінемію та кількість В-клітин у крові, які спонтанно секретують імуноглобуліни. Збільшення числа В-клітин у крові з ознаками термінального диференціювання пов'язане з ВІЛ-вірусемією. Хромосомний мікроматричний аналіз ДНК-клітин, отриманих від ВІЛ-пацієнтів з активною реплікацією вірусу та вірусемією, від ВІЛ-пацієнтів без вірусемії та від ВІЛ-негативних осіб, виявив, що 24% генів, виявлених у пацієнтів з гіпервірусемією, не виявлялися у ВІЛ-пацієнтів без вірусемії та ВІЛ-негативних осіб, що було пов'язано з В-клітинним термінальним диференціюванням [148].

Відомо, що ВІЛ продуктивно інфікує В-клітини *in vivo*. Було показано, що В-клітини, ізольовані з крові та лімфатичних вузлів ВІЛ-інфікованих осіб, несуть на своїй поверхні вірус, здатний до реплікації. Ця взаємодія опосередковується прямим контактом з CD21, експресованим на поверхні В-клітин. Ці дані узгоджуються з іншими роботами, що демонструють виражену роль CD21 у захопленні ВІЛ-віріонів, покритих антитілами та комплементом. Ця форма взаємодії між В-клітинами та віріоном, опсонізованим комплементом, часто з'являється *in vivo* [28]. Потенційні наслідки прямого зв'язування ВІЛ із В-клітинами викликає посилення інфікованості, яке опосередковується взаємодією між віріоном, що зв'язує В-клітини з клітинами-мішенями – CD4+T клітинами. Однак відносно низька частота В-

клітин, що взаємодіють з ВІЛ в організмі інфікованого індивідуума, контрастує з високою частотою В-клітинної дисфункції [72]. Швидше за все, дисфункція В-клітин виникає внаслідок непрямой дії ВІЛ на клітини. Подібні результати відомі щодо прямої та непрямой дії ВІЛ на CD4+Т-клітини. Іншим передбачуваним шляхом зв'язування В-клітин із ВІЛ є вірусний суперантиген – глікопротеїн gp120 з варіабельним доменом важкого кола (V_{h3}) імуноглобуліну. Ряд дослідників показали зниження (виснаження) В-клітин, що експресують V_{h3} у осіб, інфікованих ВІЛ, хоча інші автори не підтверджують ці результати або виявляють зміни у V_{h3} репертуарі, в результаті якого не відбувається взаємозв'язку V_{h3} з gp120 [31].

При ідентифікації різних субпопуляцій В-клітин у ВІЛ-інфікованих осіб виявлено багато відхилень від нормального розподілу цих субпопуляцій. Співвідношення В-клітинних субпопуляцій порушено не лише в органах та тканинах ВІЛ-інфікованих осіб, а й у периферичній крові. Наївні В-клітини становлять більшість у периферичній крові [148]. Число В-клітин пам'яті, кількість яких значно варіює навіть серед здорових індивідуумів, зменшується у пацієнтів, інфікованих ВІЛ. В-клітини пам'яті людини характеризуються експресією CD27 на поверхні клітини. Однак CD27 є також маркером В-клітинної активації та термінального диференціювання. В-клітини в термінальній фазі диференціювання втрачають експресію CD20 і характеризуються зниженою експресією CD19. Для ВІЛ-інфікованих пацієнтів з вірусемією характерним є переважання CD27+В-клітин і, крім цього, зустрічаються CD27+ В-клітини, які одночасно експресують CD21^{lo} або CD21^{hi}. В-клітини з експресією тільки CD27 у ВІЛ-пацієнтів з вірусемією за чисельністю трохи відрізняються від ВІЛ-негативних осіб. Однак плазматичні клітини (CD20-/CD21^{lo}/CD27++/CD38+++), що циркулюють у крові у здорових людей, не перевищують 1%, тоді як у ВІЛ-пацієнтів з вірусемією відносний вміст цих клітин збільшується в кілька разів. Відносне число зрілих/активованих В-клітин ізольованих з мигдаликів, які мають однаковий фенотип з недавно виявленими В-клітинами пам'яті (CD20++/CD21^{lo}/CD27-

/+/CD38-/+), також збільшено у ВІЛ-пацієнтів з вірусемією. Відсоток цих клітин у здорових становить не більше 5%, тоді як у ВІЛ-пацієнтів з вірусемією сягає 25%. Нещодавно було виявлено, що у хронічно інфікованих ВІЛ осіб перед проведенням АРТ середній відсоток активованих та термінально-диференційованих В-клітин у периферичній крові становив 29%. Після 1 року ефективної АРТ відносне число цих клітин падало до 12%. Нещодавно у здорових осіб були охарактеризовані в периферичній крові незрілі/перехідні клітини. Було виявлено, що їхня частота значно збільшена при різних імунодефіцитних станах, включаючи ВІЛ-інфекцію. Ця популяція В-клітин характеризувалася експресією CD10 і відсутністю CD27 і становила 30% від В-клітин периферичної крові у ВІЛ-інфікованих хворих порівняно з 10% у здорових людей. В-клітини, що несуть CD10 і CD27, представлені в зрілому гермінальному центрі В-клітин. Їхня кількість у периферичній крові здорових осіб становить 2% і залишається незмінною в ході ВІЛ-інфекції. І навпаки, незрілі/перехідні В-клітини можуть бути розділені в подальшому на більш зрілі (CD21^{hi}/CD10+) і менш зрілі (CD21^{lo}/CD10++). Останні рідко зустрічаються в крові здорових осіб та характерні для інфікованих ВІЛ-пацієнтів із прогресуючим перебігом захворювання. Ці пацієнти мають низький рівень CD4+Т-клітин. Взаємозв'язок між незрілими/перехідними В-клітинами та CD4+Т-клітинною лімфопенією корелює зі збільшенням рівня цитокіну ІЛ-7, що залучається до підтримки гомеостазу субпопуляції лімфоцитів при ВІЛ-інфекції [28, 31, 57, 87, 89].

Загибель клітини шляхом апоптозу є важливим компонентом активації та елімінації лімфоцитів під час ВІЛ-інфекції. Існує два головні шляхи реалізації апоптозу: внутрішній, властивий кожній клітині, який виникає через недостатність факторів виживання, що призводить до апоптозу опосередкованого мітохондріями, і зовнішній, який виникає через активацію рецепторів програмованої клітинної загибелі. При ВІЛ-інфекції обидва ці шляхи роблять свій внесок у посилення загибелі В-клітин та елімінації В-лімфоцитів з первинних та вторинних лімфоїдних органів. З одного боку,

незрілі/перехідні В-клітини найчастіше гинуть внаслідок реалізації внутрішніх факторів апоптозу, як результат низької експресії генів, членів Bcl-2 сімейства, асоційованого з виживанням клітин, включаючи Bcl-2 та Bcl-xL. З іншого боку, зрілі/активовані В-клітини високо чутливі до зовнішніх факторів, що активують рецептори програмованої клітинної загибелі, внаслідок чого збільшується експресія CD95 і посилюється апоптоз у присутності CD95 ліганду.

Враховуючи, що чисельність обох типів В-клітин збільшена з початком вірусної реплікації у ВІЛ-інфікованих що результати ефективності АРТ при захворюванні призводять до зменшення апоптозу незрілих/перехідних та зрілих/активованих В-клітин та супроводжуються збільшенням загальної кількості В-клітин, можна говорити, що зниження числа В-лімфоцитів у ВІЛ-інфікованих осіб здійснюється шляхом реалізації апоптозу. У зв'язку зі сказаним вище, справедливо припустити, що В-клітинна лімфома, що виникає при СНІДі, є результатом загибелі нормальних В-клітин в результаті апоптозу. Високий рівень активації імунітету та оновлення В-клітин, який спостерігається при настанні ВІЛ-реплікації, робить внесок у збільшення загибелі В-клітин, індукованого активацією рецепторів програмованої клітинної загибелі. При ВІЛ-інфекції збільшується оновлення клітин, багаторазово показане для CD4+ та CD8+Т-лімфоцитів і, меншою мірою, для В-клітин. В середині В-клітинних компартментів вторинних лімфоїдних органів зрілі активовані В-клітини характеризуються підвищеним рівнем експресії маркерів клітинного циклу Ki-67, що дозволяє припустити, що ця субпопуляція В-клітин є результатом ВІЛ-індукованого В-клітинного оновлення [72, 148].

На додаток, зрілі/активовані В-клітини характеризуються підвищеною експресією активаційних маркерів CD80, CD86 і CD38, що передбачає їх максимальну чутливість до апоптозу, індукованого проліферацією та активацією. CD95 – один із безлічі рецепторів програмованої клітинної загибелі, максимально експресований на В-клітинах ВІЛ-інфікованих

пацієнтів з вірусемією, що було підтверджено результатами ДНК хромосомного мікроматричного аналізу. CD95 є одним з багатьох антигенів, експресія якого індукується під впливом IFN 1 типу. Оскільки ген IFN 1 типу може включатися під впливом ВІЛ, з цього випливає, що гени, що індуються IFN, можуть також включатися під впливом ВІЛ. Фенотиповий аналіз виявив, що експресія CD95 найбільш виражена на зрілих/активних клітинах, які також експресують активаційні маркери Ki-67. Більш того, було продемонстровано, що наявність В-клітин з високим рівнем експресії CD95 корелювало з рівнем вірусемії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Наведені дані свідчать, що посилення реплікації ВІЛ асоціюється з появою чутливих до апоптозу популяцій В-клітин, внаслідок чого підвищується їх оновлення та активація. Баланс цих подій реалізується в результаті В-клітинної лімфопенії, що виявляється при дослідженні периферичної крові пацієнтів ВІЛ-інфекцією та вірусемією [39, 28, 148].

Ефекти ВІЛ-інфекції можна розділити на дві категорії. Перша категорія пов'язана зі змінами, які знаходять своє відображення у *in vivo* феноменах, таких як гіпергаммаглобулінемія, збільшення рівня аутоантитіл, слабка відповідь на специфічні антигени. Друга категорія феноменів може бути виявлена тільки у разі вивчення *ex vivo* В-клітин, отриманих від ВІЛ-інфікованих пацієнтів. У цій галузі за останні 30 років досягнуто суттєвих успіхів, оскільки нова техніка та покращення розуміння розвитку В-клітин допомагають виділити різні елементи дисфункції В-клітин, пов'язані з ВІЛ-інфекцією. Ранні спостереження *ex vivo* були засновані на проведенні досліджень з використанням нефракційованих В-клітин, і тому було важко оцінити їх результати, зробити адекватні висновки. Нещодавно отримані дані засновані на вивченні фракціонованих В-клітин та можливості контролювати вірусне навантаження після АРТ. Такі експерименти дозволяють пояснити, як ВІЛ-вірусемія індукує експансію термінально диференційованих В-клітин з секрецією високого рівня імуноглобулінів, як втрачається відповідальність на специфічні антигени і як формується виражена схильність до загибелі клітини.

На додаток, підвищення частки незрілих/перехідних В-клітин, особливо у пацієнтів з прогресивною CD4+Т-клітинною лімфопенією, також пояснює невідповідність В-клітин *ex vivo* на В-клітинні стимули. Незрілі/перехідні В-клітини, як було показано, погано відповідають на стимуляцію, швидко гинуть від мітохондрій-опосередкованого апоптозу. Більше того, більш ніж 50% В-клітин периферичної крові, ізольованих від ВІЛ-пацієнтів з хронічною вірусемією, є комбінацією незрілих/перехідних та зрілих/активованих В-клітинних популяцій. Переважання таких ухилятися від стимуляції В-клітин пояснює компіляцію, що існувала, про слабку відповідь всіх В-клітин *in vivo* та *ex vivo* на специфічний антиген [31, 72].

Втрата функції В-клітин була також досліджена шляхом відновлення подій подібних взаємодій, які зустрічаються між В-клітинами та CD4+Т-клітинами після антигенної стимуляції. Стимульовані В-клітини набувають здатності представлення антигену, яка потім дає можливість їм забезпечити допомогу CD4+Т-клітин. Це спостерігається в частині стимуляторних взаємодій між CD80/CD86 рецепторами, експресія яких підвищується після В-клітинної активації та CD28 на відповідних CD4+Т-клітинах. В-клітинна антиген-презентуюча функція не ефективна у ВІЛ-пацієнтів з вірусемією, так як є докази нездатності активованих В-клітин забезпечити проведення стимулюючого сигналу через CD80/CD86 до аутологічних CD4+ клітин. Більш того, CD4+Т-клітини у ВІЛ-пацієнтів з вірусемією також не сприяють передачі цього сигналу через порушену взаємодію між CD40 лігандом на Т-клітинах і CD40 на В-клітинах. Зменшення вірусемії після АРТ було асоційовано з нормалізацією двонаправленого взаємодії між В-клітинами та CD4+Тклітками. Порушена двонаправлена взаємодія між В-клітинами та CD4+Т-клітинами при вірусемії є одним із пояснень відсутності відповіді В-клітинних субпопуляцій на антигенний стимул.

Слід зазначити, що антиген-специфічна В-клітинна пам'ять на імунізацію не нормується навіть після проведення ВІЛ-пацієнтам АРТ.

До цього часу дуже мало уваги приділялося індукції ВІЛ-специфічних В-клітин. Відомо, що в циркуляції виявляються значні кількості антигенспецифічних В-клітин, які корелюють з рівнем анти-ВІЛ-антитіл у сироватці крові. Однак поліклональна активація В-клітин та гіпергаммаглобулінемія знижуються зі зменшенням вірусемії, так само як частота ВІЛ-специфічних В-клітин та анти-ВІЛ-антитіл при лікуванні АРТ. З експериментів на SIV моделях випливає, що анти-SIV-антитіла можуть контролювати з реплікацію вірусу [113]. Важливо виявити всі механізми, що беруть участь у підйомі та падінні ВІЛ-специфічної відповіді В-клітин у інфікованих осіб, і зрозуміти, чи може раннє втручання призвести до формування вірусоспецифічних антитіл, що нейтралізують, контролюють реплікацію вірусу [92].

1.1.6. Роль системи інтерферону у захисті від ВІЛ-інфекції

Механізми вродженого імунітету включаються для боротьби з ВІЛ на ранніх етапах його проникнення в організм людини, проте вони не в змозі протистояти активній реплікації та поширенню вірусу по органах та тканинах. Зв'язування тримера gp120 ВІЛ з клітинними мембранними рецепторами веде до інтерналізації та потрапляння вірусу до цитоплазми Т-лімфоцитів або макрофагів та ДК. Проникнувши в цитоплазму клітин, ВІЛ стикається з цілою системою внутрішньоклітинних патерн-розпізнаючих рецепторів (ПРР), що служать для впізнавання чужорідних вірусних структур, запуску синтезу інтерферону, прозапальних цитокінів та активації інших механізмів вродженого противірусного імунітету.

Система інтерферонів I і III типів, нарахованих близько 20 цитокінів, що мають подібність у будові рецепторів, вважається головною в захисті від вірусних інфекцій. ІФН синтезуються багатьма типами клітин, включаючи лейкоцити, фібробласти, дендритні та епітеліальні клітини, у відповідь на попадання вірусів в організм. Основна перевага цієї системи противірусного

захисту полягає в тому, що ІФН пригнічує реплікацію будь-яких типів вірусів шляхом індукції експресії більше 300 інтерферонстимульованих генів (ІСГ), продукти яких блокують різні стадії життєвого циклу вірусів, включаючи інфікування клітин, «роздягання» в цитоплазму складання віріонів та вихід із клітин. Крім того, ІФН має плейотропну імуностимулюючу дію, залучаючи в організацію протівірусного захисту Т-лімфоцити, ДК, НК-клітини, макрофаги та інші типи лейкоцитів, де відбувається активація представлення вірусних антигенів, посилення неспецифічного та специфічного клінінгу вірус інфікованих клітин. ВІЛ має здатність пригнічувати синтез ІФН, і у ВІЛ-інфікованих осіб відмічено порушення продукції ІФН як мононуклеарами периферичної крові, так і ДК – головними продуцентами інтерферону альфа (ІФН- α) в організмі. У культурі під дією ВІЛ ці клітини слабо синтезували ІФН, навіть ВІЛ істотно пригнічував синтез ІФН під дією відомого агоніста TLR-7 іміквімода (imiquimod) [118].

Незважаючи на існуючі механізми блокади, взаємодія компонентів ВІЛ з цитоплазматичними ПРР через активацію транскрипційних факторів IRF3 та IRF7 все ж таки індукує синтез інтерферону I типу та інтерферон-стимульованих білків. Серед них основними є РНКаз L, що розщеплює вірусну РНК, тетерин, APOBEC, TRIM-5 α , Mx2, Schlafen-11, SAMHD1, cGAS та деякі інші [57]. Однак ще в ранніх роботах щодо впливу інтерферонів на захист від ВІЛ було показано, що вони здатні частково пригнічувати реплікацію ВІЛ, але цього недостатньо для повної зупинки розмноження та розповсюдження вірусу [121]. Почасти це може бути пов'язане з пригніченням ВІЛ не тільки синтезу, а й біологічної активності ІФН, а саме з активною протидією ВІЛ цитоплазматичним продуктам ІСГ клітин людини. Наприклад, вірусний білок Vif блокує активність APOBEC [28], а білок Vpr пов'язує тетерин [31], тобто в геномі ВІЛ є фактори прямого блокування механізмів вродженого протівірусного імунітету. Отже, навіть призначення хворим на ВІЛ-інфекцію препаратів рекомбінантного ІФН не буде повністю виправдовувати очікуваний протівірусний ефект.

Крім прямої дії проти ВІЛ за рахунок індукції експресії ІСГ, інтерферони стимулюють антивірусну активність НК-клітин, що лізують інфіковані ВІЛ клітини-мішені, у тому числі інфіковані CD4+ Т-лімфоцити [72, 121], і це є ще одним механізмом вродженого протівірусного імунітету. Важлива роль НК-клітин у контролі ВІЛ-інфекції підтверджується спостереженнями у групах осіб високого ризику, які залишаються неінфікованими ВІЛ [51].

ІФН синтезується як у гострій, так і в хронічній стадіях ВІЛ-інфекції, причому в останньому випадку рівні ІФН корелюють з вірусним навантаженням, низькими рівнями CD4+ Т-лімфоцитів та іншими маркерами прогресії захворювання, вказуючи на те, що ІФН при хронізації ВІЛ-інфекції не виконує свої захисні протівірусні функції [118]. При експериментальному інфікуванні макак-резус вірусом імунодефіциту мавп штучна блокада рецепторів інтерферону I типу призводила до зниження експресії ІСГ, збільшення поширення вірусу, прискорювала падіння числа CD4+ Т-лімфоцитів та прогресування в стадію СНІДу. Призначення мавпам препаратів ІФН відразу після інфікування запобігало розвитку системної інфекції, проте тривале застосування ІФН призводило до втрати здатності стимулювати експресію протівірусних генів і закінчувалося прискоренням поширення вірусу через швидку втрату Т-лімфоцитів [28]. Мабуть, дія ІФН при ВІЛ-інфекції залежить від стадії хвороби: у гострій стадії ІФН здатний певною мірою надавати протівірусну дію, але його постійна тривала продукція в наступних фазах ВІЛ-інфекції надає несприятливий вплив на імунну систему, при цьому на тлі ВААРТ рівні ІФН у циркуляції знижуються [71]. Ці факти підтверджують згубні наслідки тривалого синтезу цитокінів та формування хронічного запалення у разі розвитку ВІЛ-інфекції.

1.1.7. Роль антитіл у захисті від ВІЛ-інфекції

Після інфікування ВІЛ першими з'являються антитіла проти gp120, які не взаємодіють із нативним тримером цього білка на поверхні вірусу. Вони

можуть брати участь лише у фагоцитозі ВІЛ. Антитіла, що зв'язують функціональний тример gp120, що взаємодіє з CD4-молекулою, з'являються через 3 місяці після інфікування, але вони нейтралізують тільки «початковий» вірус і не здатні пов'язувати мутантні форми ВІЛ, що виникають. Нейтралізуючі антитіла з широким спектром зв'язування різних мутантних форм ВІЛ виникають лише за кілька років. Вони можуть контролювати ВІЛ-інфекцію, але зазвичай це пізно, оскільки вже розвивається стадія СНІДу [51].

Для встановлення епітопів вірусної молекули gp120, з якими зв'язуються антитіла, що нейтралізують ВІЛ, використані різні підходи, але найбільш цінна інформація отримана при аналізі ділянок gp120, що розпізнаються нейтралізуючими антитілами із сироваток ВІЛ-інфікованих. В даний час охарактеризовані та отримані у вигляді рекомбінантних молекул багато десятків таких нейтралізуючих антитіл, серед яких особливо цікаві так звані антитіла, що широко нейтралізують, здатні пов'язувати багато мутантних форм ВІЛ [72, 121]. Їх отримують, виділяючи В-клітини пам'яті у ВІЛ-інфікованих хворих і потім клонуючи гени легких та важких ланцюгів імуноглобулінів із клітин, які продукують антитіла з потрібними властивостями.

Зв'язуючі антитіла ВІЛ із сироваток інфікованих пацієнтів дозволили визначити кілька епітопів на зовнішніх молекулах gp120 і gp41, взаємодія з якими призводить до нейтралізації вірусу. Це епітопи в зоні мембранної проксимальної ділянки gp41 поблизу вірусної оболонки, епітопи в зоні CD4-зв'язувальної ділянки gp120 та глікопротеїнові багаті на манозу епітопи на зовнішньому домені gp120 [89]. Широко нейтралізуючі антитіла забезпечують повний імунний захист (стерильний імунітет) при введенні мавпам, інфікованим химерними вірусами мавп і людини [113], і гуманізованим мишам, зараженим ВІЛ-1 [31], причому для прояву захисного ефекту рецепторами, тобто важливою є роль антитіло-опосередкованого фагоцитозу [72]. Такі антитіла мають дуже високий терапевтичний потенціал і можуть бути отримані та використані на ранніх стадіях хвороби у вигляді генно-

інженерних терапевтичних моноклональних антитіл. Ймовірно, їх можна використовувати для видалення ВІЛ з латентних резервуарів, а також для аналізу молекулярних структур, з якими зв'язуються дані антитіла, для створення імуногенів з метою ефективною вакцинації [51].

Безумовно, роль антитіл при ВІЛ-інфекції двояка, так як ВІЛ має інгібуючу дію на імунну систему також за рахунок гомології окремих ділянок амінокислотної послідовності вірусних білків з такими важливими молекулами імунної системи, як ІЛ-2, альфа-1-тимозин, HLA-DR антигени. У процесі імунної відповіді проти ВІЛ антитіла, що утворюються до вірусних білків, здатні реагувати з найважливішими для функціонування імунної системи медіаторами та антигенами гістосумісності та блокувати їх активність. Механізм антигенної мімікрії може призводити до розвитку аутоімунного компонента у процесі розвитку СНІДу. ВІЛ також активно впливає на систему комплементу, яка здатна лізувати вірусні частинки, але поверхневий білок ВІЛ gp41 зв'язується з окремими білками комплементу та блокує їх активність, а також знижує експресію рецептора компонента комплементу С3, пригнічуючи хемотаксис моноцитів та комплемент-залежний лізис інфікованих клітин [92, 118].

1.2. Клініко-патогенетичні аспекти герпетичної інфекції у хворих з ВІЛ

1.2.1. Простий герпес у ВІЛ-інфікованих

Оскільки при ерозивно-виразкових ураженнях в аногенітальній ділянці зростає ризик інфікування ВІЛ з більш тяжкою клінічною картиною та ускладненнями, від медичної спільноти вимагається максимально настороженого та поглибленого вивчення питань профілактики та якнайшвидшого розпізнавання венеричних захворювань. Наприклад, на тлі herpes simplex genitalis, ризик інфікування ВІЛ-інфекцією зростає втричі [10, 105, 146].

Жінки частіше інфікуються ВПГ-2 ніж чоловіки, на відміну від однакового інфікування ВПГ-1. Більше половини випадків інфікування ВПГ-2 обумовлює латентне виділення ВПГ-2, що легко виявляється у жінок, ніж у чоловіків. У всьому світі нині відзначається стійке зростання кількості випадків герпетичної інфекції. Відсутні відмінності у причинах неухильного зростання герпетичної патології [28].

Широке поширення герпесвірусних інфекцій підтверджується збільшенням кількості госпіталізацій серед населення. У більшості хворих на герпесвірусні інфекції відзначаються суттєві зміни, як у клітинній, так і в гуморальній ланці імунітету, а наявність супутньої бактеріальної флори у хворих на герпесвірусну інфекцію обтяжує перебіг захворювання [153]. У ВІЛ-інфікованих хворих із проявами герпесвірусних інфекцій частіше виявляються урогенітальні інфекції [48].

Низка авторів зазначають, що герпесвірусні опортуністичні інфекції є найчастішими вірусними захворюваннями у пацієнтів з ВІЛ. При цьому їх перебіг відзначається важким характером з атиповими клінічними проявами, більшою тривалістю рецидивів та резистентністю до терапії, що клінічно проявляється дисемінованим характером розповсюдження елементів висипу, великими розмірами уражень з різко вираженою болючістю і великою тривалістю відновлення, порівняно з особами із збереженим імунним статусом [100, 129]. Із посиленням імунних порушень відзначається наростання частоти загострень герпетичної інфекції та тяжкості проявів [153]. Крім того, у пацієнтів з імунодефіцитом відзначається нетипове розташування везикул з великою площею уражень, частими веррукозними гіперкератотичними формами, які потребують складного лікування, спостерігається висока частота ускладнень бактеріальною інфекцією [100, 153].

За даними досліджень простий герпес клінічно в $\approx 77\%$ протікає в генітальній локалізації, надаючи більш виражений ефект пригнічення імунної системи та неспецифічних факторів захисту, ніж при орофациальній локалізації ($\approx 14\%$ випадків), у 6% – гострої респіраторної інфекції, 3% –

генералізованої форми; у понад 60% хворих має місце рецидивуючий перебіг генітального герпесу, що характеризує імуносупресію за клітинним типом у момент загострення. Маніфестація герпетичної інфекції у хворих на ВІЛ-інфекцію відбувається через 3-6 років після зараження і є однією з найчастіших суперінфекцій у стадії вторинних проявів ВІЛ-інфекції [138].

Клінічні прояви герпесвірусної інфекції залежить від стадії ВІЛ-інфекції. При гострій ВІЛ-інфекції та 3-й субклінічній стадії реєструються локалізовані форми. Різноманітність клінічних проявів з генералізацією процесу реєструються у стадії вторинних проявів та термінальній стадії ВІЛ-інфекції, що не характерно для герпесвірусних інфекцій без асоціації з ВІЛ. Частою причиною летальних наслідків пацієнтів із синдромом набутого імунодефіциту є герпесвірусна інфекція з генералізацією процесу з ураженням більшості внутрішніх органів. Локалізовані форми герпесвірусних інфекцій з поширеними ерозивно-виразковими проявами, із збереженням елементів понад 1 місяць [93].

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів вірус простого герпесу обумовлює кон'юнктивіт, блефарит, кератит або їх поєднання [153]. За спостереженнями дослідників деревоподібний кератит, блефарокон'юнктивіт та блефарокератокон'юнктивіт герпетичної етіології відзначається у 25% хворих із первинними проявами ВІЛ-інфекції з ураженням очних яблук. Для етіотропного лікування герпетичної інфекції у людей з ВІЛ у стадії первинних проявів діагностика патології з боку органів зору має велике значення. Обстеження на ВІЛ-інфекцію рекомендується всім пацієнтам із тривалим важким ураженням очей, спричиненим герпесвірусами [48, 100]. При характерному ураженні очей, що виникають при імунодефіциті, частка опортуністичних інфекцій сягає 98%, а враження, що зумовлені ретровірусом – 2% [129].

Клініка герпетичної інфекції в порожнині рота у ВІЛ-інфікованих пацієнтів має свої особливості, а саме: рецидивуючий перебіг, із залученням

до патологічного процесу шкіри лицьової області та стійкості до стандартного протигерпетичного лікування [102].

1.2.2. Оперізуючий герпес у ВІЛ-інфікованих осіб

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів оперізуючий герпес частіше має геморагічну та генералізовану форму, що характеризуються тяжкою симптоматикою та більшою ймовірністю летального випадку [10]. Клінічно частіше представлений пустулами, лихоманкою, враженням кількох дерматом, вищою частотою розвитку ускладнень, ніж у імунокомпетентних осіб [133].

Інфекція, викликана Варіцелла-Зостер реєструється у людей, які живуть з ВІЛ у молодому віці, відзначається більшою частотою загострень. Як зазначають деякі автори, вираженість клінічних проявів залежить від ступеню враження імунної системи. У хворих з кількістю клітин CD4 нижче 450 клітин/мкл спостерігаються множинні везикули на тлі вираженого набряку зі схильністю до гнійно-запальної патології [32].

Серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів у порівнянні з ВІЛ-негативними пацієнтами частіше зустрічається поширене та множинне залучення дерматом у запальний процес. Найчастіше при цьому уражаються грудні, шийні та дерматоми гілок трійчастого нерва [32].

У ВІЛ-інфікованих як ускладнення оперізуючого герпесу зустрічаються гострий некроз сітківки та прогресуючий некроз сітківки, що призводить до сліпоти. Якщо гострий некроз сітківки спостерігається при різних станах з імунодефіцитами, то прогресуючий некроз сітківки характерний для хворих з ВІЛ-інфекцією з вираженим імунодефіцитом і характеризується множинними ураженнями в периферичних відділах сітківки з тенденцією до злиття та відшарування сітківки [102].

Вираженість клінічної картини інфекції, викликаной вірусом Варіцелла-Зостер з імуносупресією у хворих з ВІЛ пов'язується з високим рівнем

сироваткового ІЛ-6 та поступовим зниженням його рівня до нормальних показників на тлі лікувальних заходів. Значне підвищення рівня ІЛ-6 відзначалося при ускладненому перебізі інфекції, викликаній вірусом Варіцелла-Зостер з вираженим імунодефіцитом, порівняно з його рівнем при неускладненому перебігу оперізуючого герпесу [133, 170]. Таким чином, ступінь тяжкості Варіцелла-Зостер індукованої інфекції, асоційованої з ВІЛ залежить від рівнів прозапальних цитокінів.

Таким чином, незважаючи на освітленість проблеми ВІЛ-інфекції, особливостей клінічних проявів герпесвірусних інфекцій у людей з ВІЛ, їхній спільний вплив на стан імунної системи все ще залишається маловивченим. Враховуючи дедалі більшу зростаючу актуальність проблеми, потрібне більш детальне вивчення різноманітності клінічних проявів, своєрідності перебігу та особливостей імунних порушень при ко-інфекціях ВІЛ/ГІ.

1.2.3. ВЕБ у ВІЛ-інфікованих

Волосата лейкоплакія (ВЛ) вперше описана в 1984 р. Д. Гріншпаном та співавт. у гомосексуалістів, що страждали на СНІД [157]. Вона є доброякісною проліферацією епітеліальних клітин слизової оболонки порожнини рота (СОПР) без схильності до злякисного переродження та викликається активною реплікацією поширеного вірусу Епштейн-Барр (ВЕБ) [163]. ВЛ СОПР вважається одним із найспецифічніших проявів у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД, головним чином, але не винятково.

ВЕБ вибірково вражає В-лімфоцити та епітеліальні клітини. Уражені ним клітини не піддаються лізису, а активної проліферації. Після зараження ВЕБ інфекція, що викликається, у всіх вікових групах протікає або в клінічній формі у вигляді інфекційного мононуклеозу, або в латентній формі, тобто без клінічних проявів.

У ВІЛ-інфікованих і особливо у хворих на СНІД, ВЕБ, який перебував у неактивному стані, реактивується, і набуває активних властивостей. Таким

чином, він обумовлює розвиток ВЛ, що вражає СОПР, і в результаті свого активного впливу на проліферацію клітин бере участь у патогенезі великоклітинної В-лімфоми та лімфоми Беркітта. З іншого боку, ВЕБ може прискорювати прогресування ВІЛ-інфекції, посилюючи зростання ВІЛ у лімфоцитах [107].

Спочатку ВЛ виявляється дрібними папулами білого кольору, округлих обрисів і з чіткими межами, що виникають в результаті інфікування ВЕБ епітеліальних клітин СОПР. Зовні вони схожі на волосся. Папули розташовані найчастіше на латеральних (однієї або обох) сторони язика. Кількість їх варіабельна - від поодиноких до множинних. Ранніми проявами ВЛ, крім папул, вважають рифлення (тяжі), що вертикально розташовані на латеральних сторонах язика.

Пізніше тяжі збільшуються в розмірах і кількості, щільно прилягають один до одного, утворюючи гофровані бляшки. Колір бляшок білий, межі чіткі. Згодом їх білий колір темніє до сірого, межі стають нечіткими, розмитими. І при бляшках, і при тяжах перифокально виявляються папульозні висипи.

Латеральні сторони язика – типова локалізація ВЛ, але іноді це можуть бути спинка язика та його нижня поверхня, слизова оболонка щік, м'яке та тверде піднебіння, дно порожнини рота та глотка. ВЛ зазвичай не викликає суб'єктивних занепокоєнь, зрідка хворі пред'являють скарги на легку болючість, печіння та утруднення при ковтанні. Вона не піддається зішкрібанню: видаляються лише клітини поверхневих шарів.

На фоні ВІЛ-інфекції ВЛ зазвичай виникає у дорослих, рідко у підлітків та дітей; не описана у немовлят. Формується вона на будь-якому рівні кількості CD4-хелперів. Повне її формування відбувається при кількості CD4-хелперів нижче 200 в 1 мм³ крові, тобто. при СНІДі [45, 107, 165].

ВЛ свідчить про прогресування ВІЛ-інфекції, є достовірним клінічним маркером її пізніх стадій та СНІДу, а також є раннім провісником трагічного результату основної інфекції.

До особливостей ВЛ при ВІЛ-інфекції слід віднести ураження ясен, нерідко з клінічними проявами, що протікають по типу виразково-некротичного гінгівіту.

Патогістологічні прояви при ВЛ зводяться до гіперкератозу, паракератозу і акантозу, а також до виступів кератину на поверхні епітелію, схожим на волосся. При необхідності підтвердження клінічного діагнозу ВЛ краще вдаватися не до гістологічного дослідження, а методу гібридизації *in situ*. Він перевершує за надійністю гістологічне дослідження, а головне цілком прийнятне під час обстеження хворої людини. Цим методом у зіскрібках з вогнищ ВЛ виявляють ДНК ВЕБ, що дозволяє вважати його високоспецифічним.

Що стосується «волосин» лейкоплакії, то у порядку припущення вони є ниткоподібні сосочки язика, інфіковані ВЕБ. Непрямим доказом такого припущення є такі факти. Ниткоподібні сосочки язика мають довжину до 1,5 мм та ширину до 0,6 мм. Вони густо (до 500 на 1 см²) заповнюють його латеральні поверхні [165]. "Волоски" описані при типовій локалізації лейкоплакії. Атипові (рідкісні) її локалізації, де відсутні ниткоподібні сосочки, лише перераховуються. Лише Emond, Welsby та Rowland у своєму Атласі, що мав з 1974 по 2003 р. 4 видання, відзначають, що поверхня вогнищ ВЛ при її атипових локалізаціях рівна та гладенька, тобто пряма - позбавлена "волосся" [45, 107, 157, 165].

На останок слід зазначити, що, за спостереженням Kreuter A. та Wieland U, ВЛ може бути першим і єдиним проявом ВІЛ-інфекції у осіб без будь-яких відхилень у загальному стані здоров'я та самопочутті. Отже, у таких випадках ВЛ служить показанням до проведення тестів на ВІЛ-інфекцію.

1.2.4. ВГЛ-8 у ВІЛ-інфікованих

В 1995 р. Moore P.S., Chang Y. виділили вірус герпеса людини 8 типу (ВГЛ-8) і ідентифікували його як причину розвитку саркоми Капоші. Це було

найважливішим подією як з погляду вивчення етіології конкретного захворювання, а й розуміння ролі ко-інфікування деякими вірусами, роль яких як онкогенів при ВІЛ-інфекції нині відома [62].

Злоякісні новоутворення (ЗНО) відносяться до групи найважливіших вторинних захворювань, що розвиваються у пацієнтів з інфекцією віруса імунодефіциту людини [13,124]. Насамперед це пов'язано з тим, що до 30% ВІЛ-інфікованих пацієнтів у результаті помирають від ЗНО, що підкреслює їхнє клінічне та епідеміологічне значення [25].

Цікавим є той факт, що синдром набутого імунодефіциту виявив свій зв'язок зі злоякісними новоутвореннями незадовго до того, як опортуністичні інфекції стали переважати у якості основних клінічних проявів, і того, як вчені почали розуміти, що обидва ці патологічні стани є результатом складного ураження імунної системи. Особливо важливо підкреслити, що з'ясування причин раннього зв'язку пухлин з ВІЛ-інфекцією мало далекосяжні наслідки для розвитку епідемії інфекції, а також для повномасштабного її вивчення у подальшому. З'явившись у той час, коли рак став розглядатися як загроза здоров'ю людини номер один, СНІД спочатку привернув до себе увагу дослідників, які сподівалися зрозуміти природу онкологічних захворювань.

На сьогоднішній день існують єдині уявлення про основні етіологічні фактори та патогенетичні механізми розвитку більшості пухлинних захворювань при ВІЛ-інфекції, в основі яких, безумовно, ключову роль відіграє ВІЛ-обумовлена імуносупресія.

Саркома Капоші до повсюдного швидкого поширення ВІЛ-інфекції була відносно рідкісним захворюванням, переважно зустрічалася у варіанті класичної форми. Виділяють кілька типів СК: класичний, ендемічний африканський, ятрогенний (імуносупресивний) та епідемічний СНІД-асоційований [28, 62]. Останній є найпоширенішим та найагресивнішим варіантом СК.

Локалізація на шкірі є типовою, але СК може вражати майже всі внутрішні органи, крім мозку. S. Mehta та ін. зазначають, що у 10–20%

випадків первинною локалізацією є слизова оболонка ротової порожнини [124]. Захворювання зазвичай дебютує у вигляді нечітких плям червоного чи пурпурного кольору. Згодом плями трансформуються в вузлики або бляшки. Вузлики зазвичай безболісні, губчасті на дотик. Кількість їх може варіювати від одиниць до сотень, їх розмір у середньому становить 3-4 см. [62] описують голубувато-червоне райдужне забарвлення при дерматоскопії.

Для точного діагнозу необхідне виконання біопсії та гістологічного дослідження, при якому виявляються такі ознаки:

- 1) проліферація кровоносних судин;
- 2) популяція веретеноподібних клітин;
- 3) екстравазація гемосидерину з депозитами гемосидерину;
- 4) варіабельний плазмацитарний та лімфоцитарний інфільтрат;
- 5) наявність гіалінових глобул;
- 6) варіабельна мітотична активність [124].

У ряді робіт зазначалося, що СК при ВІЛ-інфекції зазвичай розвивається через 5–10 років після сероконверсії ВГЛ-8 [62]. Таким чином, останній має велику предиктивну цінність. Фахівці з AIDS Clinical Trial Group запропонували використовувати такі параметри для оцінки прогнозу СНІД-асоційованої СК: поширення пухлини, імунний статус та системні прояви [25].

Відповідно до цієї системи сприятливими прогностичними факторами є виключно шкірна локалізація пухлини, кількість CD4-лімфоцитів >150 клітин/мкл та відсутність вторинних симптомів. Варто зазначити, що, за даними деяких авторів, куріння має протективний ефект щодо ВІЛ-асоційованої саркоми Капоші [124].

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика хворих на герпесвірусні захворювання шкіри асоційовані з ВІЛ-інфекцією

Дослідження виконано на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна – Комунального неприбуткового підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна інфекційна лікарня», директор закладу – д.мед.н., професор Нартов П.В. з дотриманням етичних норм та принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про проведення наукових медичних досліджень за участю людини, Конвенції Ради Європи по правах людини і біомедицини, а також чинним законодавством України. Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри: «Роль імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому та затяжному та хронічному перебігу хвороби та оптимізація засобів лікування» державної реєстрації №0117U004874.

Включення пацієнтів до програми обстеження та лікування проводилося за наступними критеріями:

- 1) наявність ВІЛ-інфекції, підтвердженої молекулярними (ПЛР) або імуноферментними методами (ІФА, імуноблотинг);
- 2) наявність клінічних проявів герпесвірусної інфекції, викликаної ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ, ВГЛ-8, або їх асоціацією;
- 3) етіологічне підтвердженої активної форми ГП методами ІФА та /або ПЛР;
- 4) вік пацієнтів від 18 до 60 років включно;
- 5) добровільна згода пацієнта на участь в дослідженні.

Для виконання поставленої мети було обстежено 209 осіб. Дані про чисельність вибірок дослідження наведені в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Клінічні групи спостережень

Групи спостереження		Кількість (n)
I	Пацієнти з ВІЛ	178
II	Пацієнти, з ГІ - вірус простого герпесу першого типу HSV-1 n* - вірус простого герпесу другого типу HSV-2 n* - герпес зостер VZV n* - Епштейна-Барр вірусна інфекція EBV n* - вірус герпесу восьмого типу HHV-8 n*	70 85 47 74 12
III	Контрольна група (клінічно здорові молоді люди)	31
	Загалом:	209

Примітка: n* = кількість випадків

Вік обстежених пацієнтів знаходився в діапазоні від 18 до 60 років включно (середній вік $36,9 \pm 13,8$ років). Жінки становили 51,67% (n=108), чоловіки – 48,33% (n=101) (співвідношення жінки-чоловіки 1,069 : 1,0).

2.2. Методи дослідження

Клінічне обстеження 178 пацієнтів з ВІЛ-інфекцією передбачало вивчення скарг, епідеміологічного анамнезу, анамнезу захворювання та життя, об'єктивний огляд пацієнтів, загальноклінічні аналізи крові та сечі в динаміці. Всім хворим проводилося обстеження з акцентом на огляд шкірних покривів, стан периферійних лімфовузлів, органів грудної та черевної порожнини, а

також показники діяльності серцево-судинної системи (пульс, артеріальний тиск, аускультация серця), а також виконували термометрію, рентгенографію.

Крім цього, під час первинного огляду увагу звертали на стан свідомості, показники вищої нервової діяльності, психоемоційної сфери. Під час неврологічного дослідження звертали увагу на функції черепних нервів, показники рухової, чутливої та координаційної сфери, вегетативної та судинної системи. Відзначали наявність загально мозкових та менінгеальних симптомів.

2.2.1. Лабораторні методи дослідження

Пацієнтам з ГІ, асоційованими з ВІЛ, включеним у дослідження, проводили дослідження крові та сечі при госпіталізації у відділення до призначення лікування та потім регулярно один раз на 5-7 днів під час перебування їх на стаціонарному лікуванні.

Спектр досліджених показників включав аналіз даних клінічних методів: клінічний аналіз крові, клінічний аналіз сечі, клінічний аналіз спинномозкової рідини (для верифікації враження ЦНС); біохімічних методів: протеїнограма, печінкові проби, біохімічний аналіз ліквору та інші.

Матеріалом для дослідження була сироватка хворих на ВІЛ-інфекцію, яка була отримана в період реактивації ГІ. Кров для досліджень збирали натще із ліктвової вени у кількості 10 мл у стерильну пробірку типу «Епендорф». Клінічні, біохімічні, молекулярно-генетичні, імунологічні, серологічні, інструментальні дослідження проводилися у відповідних лабораторіях Обласної клінічної інфекційної лікарні.

2.2.2. Молекулярно-генетичні методи дослідження

Молекулярно-генетичні дослідження було проведено 209 особам з метою верифікації ВІЛ-інфекції. Для цього використовували діагностичний

набір «Bioscore® HIV» для виявлення РНК вірусу імунодефіциту людини 1 та 2 типу (ВІЛ-1, НІВ-1, ВІЛ-2, НІВ-2) методом ЗТ-ПЛР у реальному часі (Україна).

Для виявлення ДНК ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ, ВГЛ-8 використовували діагностичні набори «Bioscore®» методом ПЛР у реальному часі (Україна). Сироватку крові для ПЛР-діагностики зберігали при -70°C . Допускалося тільки одноразове розмороження сироватки безпосередньо перед дослідженням.

2.2.3. Вірусологічні, імунологічні, та біохімічні методи дослідження

Специфічні противірусні антитіла ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ, ВГЛ-8, ВІЛ в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) наборами виробництва «IBL» (Німеччина). У частини пацієнтів для диференціально-діагностики проводили серологічні обстеження на токсоплазму, віруси гепатитів (А, В і С). Для цього використовували наступні тест-системи для тІФА: анти-ВГА-IgM, анти-Токсо-IgM, HBsAg, анти-НСV-total виробництва «IBL» (Німеччина).

Рівні ІЛ-31 в сироватці крові вимірювали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням комерційних наборів (Human IL-31 ELISA Kit, Abcam, Cambridge, MA, USA).

2.2.4. Статистичні методи

Результати досліджень опрацьовано методом варіаційної та кореляційної статистики з використанням програми «Statistica 10.0 for Windows». Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню помилку середньої арифметичної (m). Також використовувалися методи параметричної й непараметричної статистики.

Крім того, для статистичного аналізу даних нами були використані наступні методи: дискримінантний аналіз – з метою відокремлення груп [3]; непараметричний статистичний U-критерій Манна-Уїтні – для оцінки різниці між двома вибірками [148]. Для аналізу взаємозв'язків якісних параметрів, які отримані в результаті дослідження визначали коефіцієнт кореляції Пірсона (R), використовуючи формулу 2.1.

(Формула 2.1 Визначення коефіцієнта кореляції Пірсона)

$$R_{X,Y} = \frac{M[XY] - M[X]M[Y]}{\sqrt{(M[X^2] - (M[X])^2)}\sqrt{(M[Y^2] - (M[Y])^2)}}$$

Примітка. M – математичне очікування.

Статистичну обробку результатів, визначення кореляційних залежностей проводили з використанням Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT) та статистичного пакета IBM SPSS Statistics v. 22 (FacultyPack L/N: L-GLBC-99H6WQ).

Тест Шапіро-Уїлка використовували для визначення законів розподілу значень у групах. При розподілі груп не за нормальним законом, використовували непараметричні статистичні методи. Для розробки класифікаційної функції використовували дискримінантний аналіз.

Вірогідність відмінностей кількісних результатів для різних груп обстежених пацієнтів визначали за допомогою t-критерію надійності Стьюдента, та якісних – за допомогою точного тесту Фішера. Відмінності вважали вірогідними для всіх видів аналізу при загальноприйнятій у медико-біологічних дослідженнях імовірності помилки $p < 0,05$, яку оцінювали за таблицями критичних чисел з урахуванням розміру експериментальних груп.

РОЗДІЛ 3

ОЦІНКА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІМУННИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ГЕРПЕТИЧНУ ІНФЕКЦІЮ АСОЦІЙОВАНУ З ВІЛ

Для виконання поставлених завдань дослідження нами було обстежено 59 хворих на ПІ шкіри у поєднанні з ВІЛ-інфекцією протягом 2019 – 2020 років. Дослідження проводилось на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології – Комунального неприбуткового підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна інфекційна лікарня», директор закладу – д.мед.н., професор Нартов П.В. Дослідження проводилось з дотриманням етичних норм та принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Усі пацієнти перед проведенням обстеження підписали добровільну інформовану згоду, схвалену комісією з біоетики даного закладу.

3.1. Клінічний перебіг герпесвірусних захворювань шкіри на тлі ВІЛ

Діагноз ВІЛ встановлювали у відповідності з загальноприйнятою переглянutoю клінічною класифікацією стадій ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків (класифікація ВІЛ-інфекції, 2006 року, рекомендована наказом Міністерства охорони здоров'я України від 12.07.2010 № 551).

Для того, щоб систематизувати клінічні прояви герпетичної інфекції була використана міжнародна класифікація ВІЛ-інфекції, прийнята Центром по контролю захворювань (CDC), ВООЗ, 2007 р.

Критеріями включення хворих до нашого дослідження були: вік пацієнтів від 18 до 60 років включно; наявність ВІЛ-інфекції, підтвердженої молекулярними (ПЛР) або імуноферментними методами (ІФА, імуноблотинг); наявність герпесвірусної інфекції клінічно та підтвердженої її активної форми методами ІФА, ПЛР.

У ході даного дослідження було проаналізовано клінічний перебіг у 59 пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, які були розділені на три групи: I група включала хворих з 2-ою клінічною стадією ВІЛ-інфекції (n=19); II група включала хворих з 3-ою клінічною стадією ВІЛ-інфекції (n=20); III група - з 4-ою клінічною стадією ВІЛ-інфекції (n=20). Так як пацієнтів з 1-ою клінічною стадією було 3, виділяти їх в окрему підгрупу ми визнали недоцільним. Середній вік пацієнтів: для I групи склав $30,5 \pm 7$; II групи – 37 ± 15 ; років; III групи – $38,7 \pm 12$ років. Характеристика розподілу за статтю: чоловіків – 28 (47,46%), жінок – 31 (52,54%).

Спектр досліджених показників включав аналіз даних клінічних методів: клінічний аналіз крові, клінічний аналіз сечі, клінічний аналіз спинномозкової рідини (для верифікації враження ЦНС); біохімічних методів: протеїнограма, печінкові проби, біохімічний аналіз ліквору; молекулярних методів: ПЛР для верифікації ВІЛ, ВПГ-1, ВПГ-2, ВВ3, ВЕБ, ВГЛ-8 (дослідження ліквору включно); імунологічних методів (рівень клітин CD4+); імуноферментних (визначення вмісту антитіл до антигенів: ВПГ-1, ВПГ-2, ВВ3, ВЕБ, ВГЛ-8) та культуральних методів: аналіз крові на стерильність. Діагностику доповнювали інструментальні методи, які включали рентгенографію та комп'ютерну томографію. Статистична обробка отриманих даних проводилась з використанням Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT) та статистичного пакета IBM SPSS Statistics v. 22 (FacultyPack L/N: L-GLBC-99H6WQ). Для статистичного аналізу одержаних результатів використовували наступні методи: тест Шапіро-Уїлка для перевірки гіпотези про нормальний розподіл випадкової величини; непараметричний статистичний U-критерій Манна-Уїтні для оцінки різниці між двома вибірками [148]; дискримінантний аналіз для відокремлення груп та побудови класифікаційної функції [3].

Нами було проаналізовано спектр показників при реактивованих формах ГП шкіри у ВІЛ-інфікованих осіб, які представлені у таблиці 3.1.

Маркери активної герпесвірусної інфекції були виявлені у крові всіх пацієнтів методом ПЛР або ІФА.

Таблиця 3.1

Клінічна характеристика та кількість хворих, у яких виявлено маркери вторинних ГІ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією

Захворювання	I група (n=19)	II група (n=20)	III група (n=20)	Усього	Критерій Пірсона (χ^2) і рівень значущості (p)
Вірус простого герпесу першого типу HSV-1	5 (26%)	7 (35%)	11 (55%)	10	$\chi^2 = 1,4$; p=0,5 рівномірно
Вірус простого герпесу другого типу HSV-2	11 (58%)	7 (35%)	8 (40%)	20	$\chi^2 = 4,9$; p=0,09 рівномірно
Герпес зостер VZV	5 (26%)	6 (30%)	4 (20%)	15	$\chi^2 = 0,4$; p=0,8 рівномірно
Епштейна-Барр вірусна інфекція EBV	4 (21%)	9 (45%)	10 (50%)	23	$\chi^2 = 2,7$; p=0,3 рівномірно[]
Вірус герпесу восьмого типу HHV-8	–	–	3 (15%)	3	$\chi^2 = 6,0$; p=0,05 нерівномірно

При аналізі отриманих даних було виявлено, що у 47,46% пацієнтів відзначалася мікст-інфекція, а саме поєднання кількох форм герпетичної інфекції, де питому вагу займали ВЕБ і ВПГ-1 та ВПГ-2. При детальному аналізі клінічних даних були виявлені певні особливості перебігу ГІ в поєднанні з ВІЛ у досліджуваних групах.

Вірус простого герпесу першого типу

Герпетична інфекція у I групі була ідентифікована у 5 хворих, що склало 26%. У 2 пацієнтів (10,5%) відзначався типовий перебіг: у вигляді локалізованої лабіальної форми, морфологічні елементи висипу були

представлені згрупованими везикулами з вінчиком гіперемії, які зазнавали розриву, утворення ерозій та подальшого формування гнійних кірок, внаслідок приєднання вторинної коккової інфекції. Елементи виникали у попередньо компрометованих зонах локалізації, первинним елементам передували продромальні симптоми: відчуття печіння та сверблячки у зоні враження. Захворювання в обох випадках було вторинним: на тлі ГРВІ та гострого бронхіту, супроводжувалось нетривалою лихоманкою та помірним болем. Однак герпетичні прояви у даній групі були присутні здебільшого у вигляді герпетичної мікст-інфекції n=3 (15,75%): у поєднанні з ВПГ-2 або ВЕБ. Перебіг характеризувався наявністю типових локалізованих морфологічних елементів висипу, лімфаденопатією, захворювання було обтяжене тривалою лихоманкою.

У II групі ВПГ-1 інфекція виявлена у 7 осіб (35%) у вигляді лабіального герпесу. Початок був гострим з загальною інтоксикацією, появою ознобу, високої лихоманки, відзначалась виражена болючість при жуванні. Локально спостерігався набряк слизової, вогнищева гіперемія, дещо пізніше виявлялися типові герпетичні висипання, які швидко зливалися в бульозні елементи та розкривалися з утворенням ерозій, а у одному випадку – язв; на цьому етапі еволюції висипу відмічалась різка болючість зон враження. В усіх випадках приєднувалась вторинна коккова інфекція, що обумовлювало формування жовтих гнійних кірок. Характерним для даної групи було рецидивування хвороби: поява нових елементів на тлі первинних. Відзначалися збільшення і болючість регіонарних лімфатичних вузлів.

Усі випадки характеризувались загостренням хронічної інфекції на тлі первинного захворювання – пневмонії (n=5; 25%), тонзиліту (n=1; 5%) та гострого некротизуючого виразкового стоматиту (n=1; 5%). Захворювання було обтяжене тривалою лихоманкою, перебіг герпетичної інфекції в середньому становив 25-30 днів.

Герпетична інфекція ВПГ-1 у III групі мала вигляд генералізованого інфекційного процесу, склала 11 випадків у вигляді менінгіту (n=5; 25%) та

багатовогнищевого енцефаліту (n=6; 30%) герпетичної та токсоплазменої етіології, з проявами множинних інфекційних уражень мікозної етіології, у поєднанні з туберкульозом. Діагноз було підтверджено дослідженням ліквору після проведеної люмбальної пункції. Перебування хворих у стаціонарі склало у середньому 35-40 днів.

Вірус простого герпесу другого типу

У I групі інфекція встановлена у 11 випадках (58%). У 8 пацієнтів перебігала (42,1%) у вигляді моноінфекції з наявністю типових локалізованих морфологічних елементів у генітальній області, клінічно домінувала анальна форма n=7 (36,8%). Локально спостерігався набряк слизової, вогнищева гіперемія, перебіг був затяжний з присутністю високої лихоманки, слабкістю, різкою болючістю елементів та регіонарним лімфаденітом; мікст-інфекція виявлена у 3 випадках (15,7%), у поєднанні з ВПГ-1 та ВЕБ, характеризувалась злякисним перебігом: появою свіжих елементів на тлі незагоєних.

Герпетична інфекція у II групі виявлена у 7 випадках (35%), головним чином у вигляді комбінованої інфекції з ВПГ-1, ЦМВ та ВЕБ: n=5 (25%). Елементом висипу передували напруженість та набряк шкіри, відчуття свербіння та печіння, синдром інтоксикації з високою лихоманкою. Локалізація – переважно в перианальній ділянці, типові везикули швидко зливались у бульозні елементи, які відзначались різкою болючістю, висип характеризувався виникненням нових елементів на тлі незагоєних. В усіх випадках відзначалась регіонарна лімфаденопатія та приєднання вторинної коккової інфекції, яка ускладнювала перебіг: елементи еволюціонували з формуванням ерозій та язв, на поверхні яких утворювалися гнійні кірки. Перебіг герпетичної інфекції в середньому становив 25-35 днів.

Герпетична інфекція у III групі мала вигляд генералізованого інфекційного процесу n=8 (40%): менінгіту n=3 (15%) та енцефаліту n=5 (25%) герпетичної та токсоплазменої етіології, з проявами множинних інфекційних

уражень пневмоцистної етіології, у поєднанні з туберкульозом і вірусним гепатитом. Діагноз був підтверджений при дослідженні ліквору після проведення люмбальної пункції та КТ. Перебування хворих у стаціонарі склало у середньому 35-40 днів.

Герпес зостер

Герпетична інфекція у I групі склала 5 випадків (26%). Початок був гострим із загальною інтоксикацією, появою ознобу та високої лихоманки. Висипу передувала локалізована невралгія, елементи були представлені різко болючими везикулами на тлі набряку та гіперемії, які у подальшому зливалися у міхури, розташування – здебільшого уздовж міжреберних нервів (n=4; 21%) та уздовж гілок трійчастого нерву (n=1; 5,3%). Перебіг герпетичної інфекції в середньому становив 20 ± 5 днів.

Герпетична інфекція у II групі виявлена у 6 випадках (30%). Морфологічні елементи мали здебільшого атиповий вигляд: дисеміновані були на тлі гіперемії n=4 (20%) в результаті еволюції утворювались глибокі язви. В усіх випадках була присутня різка болючість, лімфаденопатія та висока лихоманка. Загальний стан був тяжкий за рахунок явищ інтоксикації та поєднанням множинних інфекцій. Перебіг герпетичної інфекції в середньому становив 27 ± 10 днів.

Герпетична інфекція у III групі (n=4; 20%) мала вигляд мікст-інфекції на тлі генералізованого інфекційного процесу: енцефаліту ВПГ-1 генезу та токсоплазменої етіології, з проявами множинних інфекційних уражень мікозної та бактеріальної етіології, у поєднанні з вірусним гепатитом. Морфологічні елементи мали атиповий вигляд: дисеміновані везикули та у більшій мірі бульозні елементи (n=3; 15%) з у край вираженою болючістю та синдромом інтоксикації, явищами поліаденопатії. Перебування хворих у стаціонарі склало у середньому $30\pm 10,2$ днів.

Епштейна-Барр вірусна інфекція

Хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція характеризувалася тривалим рецидивуючим перебігом. У першій групі частота виявлення склала 4 випадки (21,5%), у другій – 9 (45%). Основними скаргами були слабкість, виникнення м'язових і суглобових болів, болі в правому підребер'ї, ускладнене носове дихання, порушення сну, пам'яті та уваги. Протягом декількох місяців відзначалася лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, субфебрилітет та фібрилітет. У пацієнтів хвороба мала вигляд герпетичної мікст-інфекції.

Клінічна маніфестація дерматологічних проявів була виявлена у хворих III групи у вигляді волосатоклітинної лейкоплакії бокових ділянок язика – 5 хворих (25%): на незмінній поверхні відзначались ниткоподібні біло-сірі бляшки, які підвищувались над рівнем шкіри, з округлими контурами та нечіткими межами. У 4 осіб (20%) – у складі множинних інфекцій: комбінації декількох типів герпетичної (n=6; 30%), бактеріальної та мікотичної інфекції, які супроводжувались враженням центральної нервової системи.

Вірус герпесу восьмого типу

Герпетична інфекція у I та II групі не була виявлена. *У III групі* було налічено 3 випадки (15%) у поєднанні з ВЕБ: Саркома Капоші (n=2; 10%), лімфома Беркітта (n=1; 5%). Клінічно захворювання перебігало з дисемінованою висипкою: на шкірі визначалися болючі ділянки ангіоматозу застійного синюшного кольору від 2 мм до 5 см, які підвищувались над її рівнем. В процес була також залучена слизова оболонка порожнини рота.

У випадку лімфоми Беркітта м'які тканини правої половини обличчя були набряклі, у цій ділянці візуалізувався вузол, діаметром 8 см. У порожнині рота, в області альвеолярного відростка правої верхньої щелепи, твердого піднебіння і правої верхньощелепної пазухи визначалася велика синюшна пухлина.

3.2. Динаміка імунологічних показників у хворих на ГІ на тлі ВІЛ

ВІЛ атакує імунну систему хазяїна, особливо CD4+ Т-лімфоцити, спричиняючи пригнічення імунної системи. Кількість CD4+, CD8+ та вірусне навантаження РНК ВІЛ контролюються у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують антиретровірусну терапію, і кількість CD4+ відіграє важливу роль у визначенні ефективності лікування та у контролі перебігу захворювання. Крім того, рівень клітин CD4+ це найважливіший показник, що визначає ступінь імуносупресії у даної групи хворих. На підставі отриманих результатів аналізу імунних параметрів ми отримали розподіл рівнів клітин CD4+ у досліджуваних групах, який виглядав наступним чином: у I групі показники склали 666 ± 118 кл/мкл, у II групі – 475 ± 182 кл/мкл та у III групі показники склали 58 ± 63 кл/мкл (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Показники імунітету у хворих з ВІЛ-інфекцією

Стадія ВІЛ-інфекції, рівень клітин CD4+	I група (n=19)	II група (n=20)	III група (n=20)
Стадія 2 ≥ 500 кл/мкл	n=16 (84%)	n=9 (45%)	–
Стадія 3 499-349 кл/мкл	n=3 (16%)	n=11(55%)	–
Стадія 4 < 200 кл/мкл < 50 кл/мкл	–	–	n=7 (30%) n=14 (70%)
Середнє та стандартне відхилення	$666 \pm 118^*$	$475 \pm 182^*$	$58 \pm 63^*$

Примітка: * різниця між групами значуща на рівні $p < 0,05$ за U критерієм Манна-Уїтні.

Рівень клітин CD4+ був зниженим частково у 16% (n=3) до ступеня помірного імунодефіциту у осіб I групи, що свідчило про неприверженість до АРТ. У пацієнтів II групи був виявлений помірний імунодефіцит у 45% випадків (n=9) і виражений імунодефіцит – 55% (n=11). У пацієнтів III групи був виявлений важкий у 30% (n=7) і вкрай важкий імунодефіцит – 70% (n=14). При виявленні причин формування імунодефіцитного стану нами відзначена відсутність або низька прихильність до АРТ, про що свідчило збереження високого вірусного навантаження (ВН) і зниження показників імунного статусу

Оскільки тест Шапіро-Уїлка вказував, що значення CD4+ по групах розподілені не за нормальним законом, ми використовували непараметричні статистичні методи. За рівнем CD4+ досліджувані групи були добре відокремлені, отримані дані представлено на рис. 3.1.

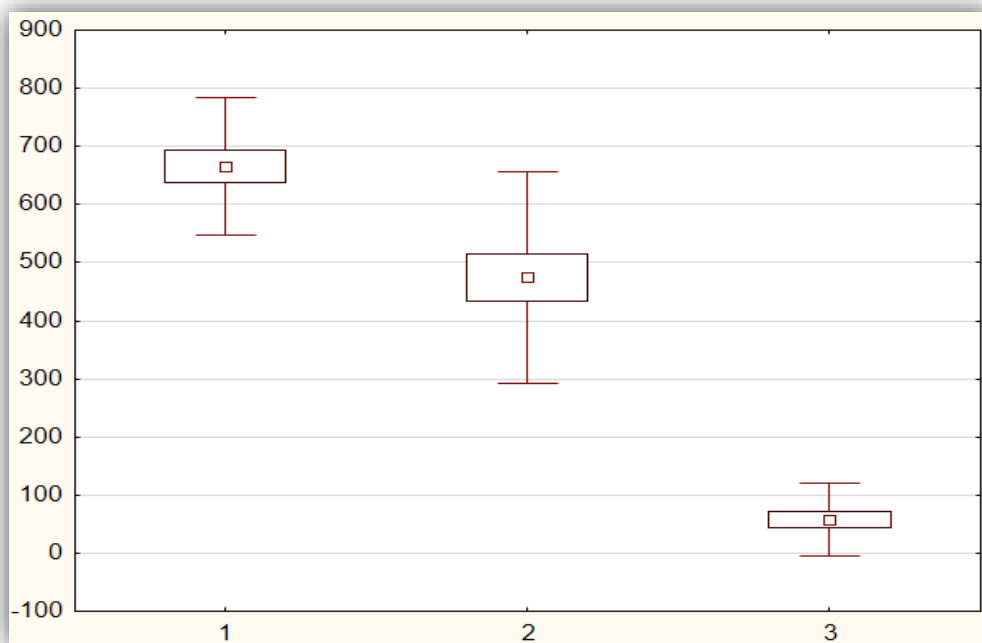


Рис. 3.1. Розподіл рівнів CD4+ по групах

Таким чином, за допомогою дискримінантного аналізу ми розробили класифікаційну функцію для кожної з даних груп (λ Вілкінсона=0,02; $F=110$; $p<0,05$):

Група I = 0,039 CD4 – 11,54;

Група II = 0,028 CD4 – 7,70;

Група III = 0,003 CD4 – 1,20.

Таким чином, використовуючи розроблену класифікаційну функцію, новий випадок легко класифікувати за означеними формулами.

На підставі розробленої класифікаційної функції рівнів CD4+, на відміну від класифікації CDC, де існує розрив за значеннями CD4+ між стадією 3 і 4 (і отже невизначеність в класифікації), нам вдалося за допомогою свого дослідження усунути невизначеність у класифікації, що дозволяє прогнозувати перебіг герпесвірусних інфекцій у хворих на ВІЛ та дає можливість чіткої градації між клінічними стадіями ВІЛ-інфекції.

Таким чином, оцінивши клініко-лабораторні та імунні показники у хворих на герпетичну інфекцію асоційовану з ВІЛ нами було встановлено, що клінічний перебіг герпесвірусних захворювань шкіри на тлі ВІЛ-інфекції тісно пов'язаний з імунним статусом. На спектр і частоту захворювань шкіри і слизових оболонок у пацієнтів з ВІЛ впливають ступінь вираженості імунодефіциту, на що вказували дані показників імунітету, а саме: тяжкість проявів корелювала з рівнем клітин CD4+ та прихильність до застосування АРТ-терапії.

Матеріали розділу представлено у наступних публікаціях [142, 143, 178, 179, 184, 187, 189, 191, 194, 195, 197]

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ ЦИТОКІНІВ, ІЛ-31 У ХВОРИХ НА ГЕРПЕСВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ НА ТЛІ ВІЛ

4.1. Характеристика цитокінового профілю у хворих на ВІЛ

Цитокіни мають різноманітні властивості. Один з них захищають від ВІЛ-інфекції, тоді як інші сприяють розвитку імунодефіцитного стану.

Як відомо, CD4⁺ Т-лімфоцити в залежності від набору цитокінів, що секретуються, діляться на Т-хелпери першого і другого типів. Т-хелпери 1-го типу виробляють ІЛ-2 та ІФН- γ , які стимулюють ефекторні механізми імунної системи та надають свій вплив на CD8⁺ Т-лімфоцити, натуральні кілери та макрофаги. Т-хелпери 2-го типу виробляють ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-10 та ІЛ-13 [97], що активують гуморальну імунну відповідь. Крім того, при ВІЛ-інфекції велика роль належить моноцитарним/макрофагам, які продукують цитокіни та хемокіни. Їх функція порушується внаслідок зниження числа CD4⁺ Т-хелперних лімфоцитів та їх активності [25].

Прозапальний клон макрофагів M1 продукує ІЛ-6, ІЛ-12, ФНП- α , впливаючи на баланс у цитокіновій мережі. Встановлено, що збільшення прозапальних цитокінів у плазмі ВІЛ-інфікованих пацієнтів призводить до посилення активності рецептора запрограмованої смерті PD-1 на моноцитах [71].

Феномен масштабних змін у синтезі цитокінів імунно-компетентними клітинами при ВІЛ-інфекції отримав назву «цитокіновий шторм». Цей термін відображає відповідь імунної системи на впровадження та подальшу реплікацію ВІЛ-1 і по своїй суті описує високий ступінь неузгодженості у цитокіновій регуляції, в яку втручається інфекційний агент [5]. Проникнення вірусу в лімфоїдну тканину викликає імунну відповідь, що включає у тому числі синтез та продукцію цитокінів. Локальне підтримання значних концентрацій деяких з них, а також зниження концентрацій ряду інших цитокінів, активує експресію ВІЛ, що знаходиться в інтегрованому стані в

інфікованих клітинах [135]. Опортуністичні інфекції сприяють прогресуванню захворювання за рахунок додаткової стимуляції ним імунітету і впливу тим самим на синтез цитокінів. Комплекс цитокінових ефектів, навіть за відносної імунологічної стабільності, сприяє підтримці постійного рівня експресії вірусу, у тому числі і на безсимптомній стадії інфекції [74].

У низці досліджень було показано, що зміни в продукції цитокінів опосередковуються вірусними білками і призводять до необоротних змін в імунній системі і в кінцевому підсумку – до розвитку термінальної стадії ВІЛ-інфекції [4, 57, 89].

ВІЛ-1 використовує активацію синтезу цитокінів та їх біологічні ефекти для регуляції своєї експресії та підтримки стану латентності. При цьому формується механізм зворотного зв'язку взаємного впливу вірусної експресії та синтезу цитокінів: ВІЛ активує продукцію низки цитокінів на високому рівні, вони посилюють експресію вірусу, збільшення популяції антигену знову стимулює синтез цитокінів [6]. Продукція цитокінів не є універсальною та контролюється типом клітини. Зміни вірусної реплікації під впливом цитокінів становлять суть концепції цитокін-індукованих змін пермісивності вірусу. Серед цитокінів, що регулюють експресію ВІЛ, найбільш відомі ІЛ-1 (α і β), ІЛ-2, ІЛ-6, ФНП- α [97].

ФНП- α є основним прозапальним цитокіном. Його вплив на клітини призводить до розвитку та підтримки запальної відповіді на різні антигени за рахунок продукції інших цитокінів та хемоаттрактантів. ФНП- α грає вирішальну роль в експресії вірусного геному. Це пов'язано з тим, що і експресію ФНП- α , і експресію LTR (довгі кінцеві повтори – єдиний промотор транскрипції ВІЛ) контролюють одні й ті самі ядерні транскрипційні фактори (NF κ B). ВІЛ-1 безпосередньо індукує продукцію ФНП- α , який потім сприяє реплікації вірусу, що знаходиться в клітині в стані латентності [25, 89]. ФНП- α , у свою чергу, посилює синтез та продукцію прозапальних цитокінів ІЛ-1 та ІЛ-6, які також посилюють експресію геному ВІЛ-1. ФНП- α є одним з індукторів М1-поляризації макрофагів, які починають продукувати

прозапальні цитокіни, такі як ІЛ-12, ІЛ-18 і знову ФНП- α , і більша кількість запального білка макрофагів 1 α (MIP-1 α), який здатний пригнічувати реплікацію штамів ВІЛ [6].

Однак ФНП- α має не тільки негативний вплив протягом ВІЛ-інфекції: він має цитолітичну дію на інфіковані клітини і є медіатором кілінгу у цитотоксичних CD8⁺ Т-лімфоцитів та натуральних кілерів. Крім того, ряд дослідників вважають, що цитотоксична дія на уражені ВІЛ-клітини ФНП- α реалізує за допомогою апоптозу [97].

У цілому сьогодні, можна назвати, що чим вище продукція ФНО- α , то вище рівень реплікації вірусу. Деякі дослідники вважають, що визначення цього цитокіну в крові ВІЛ-інфікованих пацієнтів має прогностичну значущість і погіршує прогноз, при цьому зменшення рівня ФНП- α свідчить про ефективність АРТ [25, 57].

Іншою важливою патогенетичною ланкою є втрата Т-лімфоцитами здатності продукувати ІЛ-2. Вірусні білки не впливають безпосередньо на його синтез; зниження концентрації ІЛ-2 опосередковане інтеграцією вірусного геному поруч із регуляторними за послідовностями гена ІЛ-2, що призводить до пригнічення його синтезу [71]. Будучи Т-клітинним ростовим фактором, ІЛ-2 впливає на диференціювання Т-лімфоцитів, активність натуральних кілерів (НК-клітини), хелперну активність CD4⁺ Т-лімфоцитів та їх здатність реагувати на повторне введення антигену. Дефіцит його наростає з прогресуванням захворювання і корелює зі зниженням кількості CD4⁺ Т-лімфоцитів [89].

З іншого боку, збільшений рівень ІЛ-6 призводить до реплікативної активності вірусу за рахунок посилення трансляції РНК ВІЛ. Фізіологічний ефект ІЛ-6 полягає у впливі на проліферацію та диференціювання В-лімфоцитів. Тим самим він відіграє провідну роль у поліклональній активації В-клітин. ІЛ-6 секретується насамперед Т-лімфоцитами пам'яті, які є переважною мішенню для інфікування ВІЛ. Таким чином, зараження Т-лімфоцитів пам'яті супроводжується секрецією цього цитокіну і, отже,

підтримкою процесу поліклональної активації В-лімфоцитів [97]. Підвищення рівнів ІЛ-6 не залежить від наявності у хворого супутньої інфекції. Деякі дослідження свідчать, що висока концентрація ІЛ-6 до початку лікування на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції може бути предиктором підвищеного ризику смертності після початку АРТ у групах обстежених пацієнтів [25].

Інтерес викликають дослідження, що свідчать про роль ІЛ-6 як предиктора вікових захворювань, включаючи астенію та смертність, на тлі передчасного імунного старіння при інфікуванні ВІЛ [135]. В іншому дослідженні було показано, що ІЛ-6 стимулює Т-клітинну проліферацію *in vitro*, отже, як вважають автори, ІЛ-6 може викликати прогресування ВІЛ-інфекції. В активованих Т-лімфоцитах вірус розмножується більше і активніше, ніж у тих, що покояться, а значить, і індукована цим цитокіном Т-клітинна проліферація може призвести до збільшення кількості Т-клітин, значною мірою схильних до інфікування [168].

CD8⁺ Т-лімфоцити також продукують специфічний хемотаксичний фактор ІЛ-16, що впливає на CD4⁺ Т-лімфоцити і є для них хематтрактантом. Механізм його дії ґрунтується на блокуванні клітин цієї субпопуляції, внаслідок чого ІЛ-16 блокує вірусну реплікацію. Крім того, ІЛ-16 захищає від апоптозу Т-лімфоцити, стимульовані ІЛ-2 [168].

Дані про регуляторні ефекти ІЛ-23 при ВІЛ-інфекції нечисленні. Він складається з субодиниці р40 ІЛ-12 та білка р19. Повноцінний ІЛ-23 секретується активованими дендритними клітинами. Субодиниця р40 секретується при надлишку ІЛ-12р35 і може зв'язуватися із субодиницею р19 з формуванням ІЛ-23. Послідовність амінокислотних залишків р19 субодиниці має високий рівень гомології з послідовністю у членів суперродини ІЛ-6, менш виражена гомологія виявлена з субодиницею р35 ІЛ-12 [71]. Дана субодиниця сама по собі не має біологічної активності, але при поєднанні з р40 субодиницею формується біологічно активний цитокін ІЛ-23. Функції ІЛ-23 відрізняються від функцій ІЛ-12. На відміну від ІЛ-12, ІЛ 23 не має впливу на наївні Т-клітини, але селективно активує Т-клітини пам'яті, що призводить до

збільшення синтезу ІФН- γ та ІЛ-17 [89]. На відміну від ІЛ-12, ІЛ-23 має більшу здатність в індукції тривалої Т-клітинної відповіді на вірусні антигени [135].

Перемикання імунної відповіді з Th1- на Th2-відповідь характеризує функціональну недостатність клітинної ланки імунітету, при цьому спостерігаються зміни цитокинового профілю: зниження продукції ІЛ-2 та збільшення ІЛ-4 та ІЛ-10, що тягне за собою переважання гуморальної відповіді та прогресування захворювання. Дисбаланс продукції цитокінів відіграє важливу роль у запуску апоптозу: збільшення синтезу ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α та зниження ІЛ-2 (ростовий фактор Т-лімфоцитів) відіграють значну роль у загибелі CD4⁺ Т-лімфоцитів [57].

Система інтерферону (ІФН) є інтегральною частиною імунної системи та забезпечує координацію проліферації, диференціювання та активації ефektorних клітин імунітету [89]. У процесі імунної відповіді ІФН виконує роль короткодистантних медіаторів міжклітинних взаємодій. ІФН визначає ефективність імунного розпізнавання антигенів, впливаючи на експресію антигенів головного комплексу гістосумісності I і II класів, а також карциноембріональних і пухлинних антигенів. ІФН відіграють визначальну роль у процесах елімінації антигензмінених своїх і чужорідних клітин, будучи основними активаторами цитолітичних і фагоцитуючих ефektorів імунітету: ІФН- γ є незамінним фактором диференціювання В-лімфоцитів [25].

ВІЛ-інфекція супроводжується глибокими порушеннями в системі ІФН. Дефекти в системі ІФН простежуються на кожній із клінічних стадій, але їх характер та глибина зовсім різні [97].

ВІЛ має інтерферогенні властивості, обумовлені наявністю в лідерній послідовності РНК 3'-LTR до про мотора SP-6 подвійної спіралі, що складається з 40 пар нуклеотидів. Ця особливість геному ВІЛ вказує також на потенційну чутливість вірусу до індукованих ІФН класичних противірусних механізмів. Проте під впливом ІФН немає повного придушення продукції ВІЛ [4]. Щодо цього, ретровіруси принципово відрізняються від інших вірусів. При дії ІФН активність зворотної транскриптази та синтез вірусних білків

знижуються лише на 70%. У клінічних спостереженнях було переважно підтверджено експериментальні дані про неповне пригнічення ВІЛ при лікуванні екзогенним ІФН. При щоденному підшкірному введенні 35.000.000 МО рекомбінантного ІФН- α протягом 8-12 тижнів хворим на ВІЛ-інфекцію було відзначено значне зменшення, а в деяких випадках, навіть відсутність вірусного навантаження. Однак будь-якого впливу ІФН-терапії на динаміку циркулюючих антитіл ВІЛ виявлено не було, що підтверджує персистенцію інфекції [97].

У здорових осіб ІФН у сироватці, як правило, не виявляється або циркулює в гранично низьких титрах. При різних вірусних інфекціях, а також онкологічних та аутоімунних захворюваннях ІФН у сироватці з'являється постійно, причому титр його наростає паралельно тяжкості захворювання [135]. Циркулюючий ІФН, як правило, відноситься до α -типу, але принаймні частина циркулюючого ІФН відрізняється незвичайною властивістю – кислотолабільністю. Присутність кислотолабільного ІФН- α у циркуляції у хворих з ВІЛ-інфекцією було встановлено вже на ранніх етапах дослідження інфекції: він виявлявся у 60–80% хворих з генералізованою лімфаденопатією та клінічно вираженим СНІДом. Титр циркулюючого кислотолабільного ІФН- α наростав у міру збільшення клінічної тяжкості інфекції: на стадії генералізованої лімфаденопатії титр у середньому дорівнює 7,7 МО/мл, а при прояві клінічних симптомів термінальної стадії – 28,7 МО/мл [25]. В інших спостереженнях було показано, що збільшення титру ІФН, що циркулює, корелювало з гематологічними симптомами імунодефіциту. Зворотна кореляція простежується із загальним числом лімфоцитів і субпопуляцією Т-хелперів, і пряма – з концентрацією IgA у сироватці. За даними багатьох досліджень, поява циркулюючого в крові кислотолабільного ІФН- α виявляється в середньому за 6,5 місяців до клінічних симптомів ВІЛ-інфекції і може бути найбільш раннім прогностичним показником [6, 57, 89]. Однак кислотолабільний ІФН- α виявлявся тільки у 65-70% хворих. Інші

серопозитивні хворі не мали цієї діагностичної ознаки. Цей факт дотепер не отримав пояснення і заслуговує на спеціальне дослідження [168].

Іншою особливістю ВІЛ-інфекції, яка теж має діагностичне значення, є присутність у циркуляції інгібітору (або інактиватора) ІФН. Відомо, що у фізіологічній нормі в сироватці периферичної крові можуть виявлятися інгібітори ІФН типу (α та β) [97]. При вірусній інфекції частота їх виявлення суттєво зростає. При дослідженні сироватки хворих на ВІЛ-інфекцію, ускладненою саркомою Капоші, інгібітор виявлено у 80%, причому у двох третин з них його титр був достатній для інактивації більше 50 МО/мл ІФН- α . Водночас, в іншій групі хворих з саркомою Капоші, які не мали діагностичних ознак ВІЛ-інфекції, у жодного хворого інгібітора в сироватці не було. Не виявлявся інгібітор і у хворих із лімфоаденопатією [71]. Таким чином, циркулюючий інгібітор ІФН типу 1 може бути діагностичною ознакою, що виявляється на III стадії ВІЛ інфекції.

Взаємодія ІФН з клітиною здійснюється через специфічні рецептори з виключно високим афінітетом. Імунобіологічні ефекти ІФН реалізуються тільки через рецептори. ІФН типу 1 мають загальний рецептор, що розпізнає частина є гангліозидом. Експресія рецепторів на клітині схильна до функціональних змін і пригнічується під дією ІФН. Постійна присутність кислотолабільного ІФН- α у циркуляції при ВІЛ інфекції призводить до придушення експресії клітинних рецепторів до ІФН типу 1, в той же час експресія рецепторів до ІФН типу 2 на всіх клінічних стадіях не змінюється [135].

Біологічні ефекти ІФН обумовлені специфічними змінами у метаболізмі клітини. Відомо, що під дією ІФН у цитоплазмі з'являється понад 20 нових білків. Найбільш вивченим ІФН-залежним ферментом є 2',5'-оліго(А)-синтезазу, яка активується всіма 3 видами ІФН (α , β , γ) у присутності двоспіральної РНК принаймні з 20 нуклеотидів. Під дією цього ферменту на основі АТФ синтезується ряд коротких поліаденілатів, з'єднаних незвичайним 2'-5'-фосфодієфірним зв'язком. 2',5'-олігоаденілати є сильними активаторклітинним

ендонуклеазом, зокрема РНКазу L. Активація ендонуклеаз запобігає зчитуванню вірусної інформації [89].

При ВІЛ-інфекції відзначені деформації у системі 2',5'-оліго(А) синтетази. У хворих на стадії генералізованої лімфаденопатії активність цього ферменту значно зростає, а при ускладненні опортуністичними інфекціями або саркомою Капоші досягає максимальних значень. При цьому підвищений фон активності 2',5'-оліго(А) синтетази супроводжується зниженням чутливості ферменту до активуючої дії ІФН [25].

У хворих на ВІЛ-інфекцію описаний дефект і в іншій ланці 2',5'-оліго(А) синтетази – на рівні РНКазу L. Вже на стадії генералізованої лімфаденопатії активність цього ферменту була в середньому на 55% нижча, ніж у здорових донорів [57].

Таким чином, глибина деформацій системи ІФН зростає паралельно до обтяження клінічних проявів інфекції. На стадії сероконверсії основним дефектом, що має прогностичне значення, є поява в сироватці периферичної крові хворого на кислотолабільний ІФН- α . Циркулюючий ІФН неминуче призводить до пригнічення експресії клітинних рецепторів до ІФН типу 1 та постійного підвищеного рівня активності 2',5'-оліго(А) синтетази [135]. На стадії генералізованої лімфаденопатії зазначені дефекти продовжують поглиблюватися і починає проявлятися рефрактерність клітин крові до продукції ІФН- α у відповідь на вірусну або антигенну індукцію. Одночасно (а може бути і внаслідок цього) знижується цитолітична активність натуральних кілерів щодо ВІЛ-інфікованих клітин. Знижується активність РНКазу L. На термінальній стадії депресія системи ІФН ще більше наростає, у сироватці з'являється інгібітор/інактиватор ІФН-р [74].

В цілому, прозапальні цитокіни сприяють виникненню серйозних патологічних змін – кахексії, сепсису, порушенням мозкової діяльності, які характерні для пізніх стадій ВІЛ-інфекції. Мішеней для дії цитокінів як сигнальних молекул в організмі безліч, і вплив на них з боку цитокінів зумовлює лихоманку, зміну настрою, депресію, розвиток анемії,

мікросудинної патології, порушення функцій шлунково-кишкового тракту і легенів. Все це свідчить про багатогранність впливу цитокінів на патогенез ВІЛ-інфекції.

Зміна синтезу цитокінів та дисрегуляція імунної відповіді при ВІЛ-інфекції призводять до посилення вірусної реплікації та розвитку імунодефіциту надалі. Вивчення продукції цитокінів *in vivo* є надзвичайно важливим для розуміння механізмів розвитку імунодефіциту.

4.2. Динаміка рівнів ІЛ-31 у групах дослідження

Підґрунтям для дослідження ролі ІЛ-31 у патогенезі ГІ шкіри, асоційованих з ВІЛ стали накопичені дані результатів досліджень, які свідчать про широкий спектр дії цього нового інтерлейкіну та більш складну область впливу [15, 36, 68-70, 123, 137, 172]. За хімічною будовою це білок з чотирма ланцюгами, який має незначну гомологію з ІЛ-6 [7, 40, 95, 167]. Клітинами-продуцентами в першу чергу є активовані Т-лімфоцити, особливо Т-хелпери (Th2-клітини) [11, 55, 64, 132, 147], CD4⁺-клітини, мастоцити, дендритні клітини, моноцити/макрофаги [23, 50, 108]. Перш за все, його біологічна дія поширюється на шкіру, легені, нервову систему та кишківник [35, 63]. ІЛ-31 приймає участь головним чином у Th2-опосередкованому запаленні через вивільнення різних прозапальних медіаторів [30, 49, 106, 115, 147]. Крім того, підтримка існуючого запалення, модуляція імунної відповіді є нещодавно дослідженими ефектами ІЛ-31 [31, 41, 109, 152], які можуть заповнити прогалини у патофізіології запалення.

Дослідження проводилося на базі Комунального неприбуткового підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна інфекційна лікарня», директор закладу – д.мед.н., професор Нартов П.В., яке є клінічною базою кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, з дотриманням етичних норм і принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про проведення наукових медичних досліджень за участю людини, в рамках НДР кафедри: «Роль імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у

патогенезі інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та оптимізація засобів терапії», № держреєстрації 0117UC04874. Всі суб'єкти перед дослідженням підписали добровільну інформовану згоду, схвалену комісією з біоетики.

З березня 2019 року по квітень 2021 року в дослідження було включено 39 хворих на герпесвірусну інфекцію шкіри, асоційовану з ВІЛ та 31 здоровий доброволець з ВІЛ-негативним статусом, які були включені до I-ої групи (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Загальна характеристика груп хворих на ВІЛ-інфекцію (абс.; %)

Параметри	контроль (n=31)	I група (n=19)	II група (n=20)
Вік	35±14	30,5±7	37±15
Жін. стать n (%)	17 (54,8)	9 (47,4)	10 (50)
Вірус простого герпесу першого типу HSV-1	–	5 (26 %)	7 (35 %)
Вірус простого герпесу другого типу HSV-2	–	11 (58 %)	7 (35 %)
Герпес зостер VZV	–	5 (26 %)	6 (30 %)
Епштейна-Барр вірусна інфекція EBV	–	4 (21 %)	9 (45 %)
Вірус герпесу восьмого типу HHV-8	–	–	3 (15 %)

У I групу було включено хворих з 2-ю клінічною стадією ВІЛ-інфекції (n=19); у II групу – з 3-ою клінічною стадією ВІЛ-інфекції (n=20). Оскільки пацієнтів із першою стадією було 2, виділяти їх в окрему підгрупу ми визнали недоцільним; хворі з 4-ю клінічною стадією ВІЛ-інфекції не мали дерматологічних проявів, у цієї групи хворих герпесвірусна інфекція мала генералізований та системний характер у вигляді менінгоенцефаліту, що не відповідало встановленим критеріям включення в дослідження.

Ми встановили наступні критерії включення в дослідження: вік хворих від 18 до 60 років включно; для I і II груп – наявність ВІЛ-інфекції, підтвердженої молекулярними (ПЛР), та імуноферментними методами дослідження (ІФА, імуноблотинг), наявність дерматологічних проявів герпесвірусної інфекції, підтвердженої методами ПЛР, ІФА.

Діагноз ВІЛ-інфекції встановлювався на підставі класифікації ВІЛ-інфекції, рекомендованої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 12.07.2010 № 551: загальноприйнятої переглянутої клінічної класифікації стадій ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків.

Аналіз проведених нами досліджень включав дані клінічних методів: клінічний аналіз крові, клінічний аналіз сечі; молекулярних методів: ПЛР для верифікації ВПГ-1, ВПГ- 2, ВВЗ, ВЕБ, ВГЛ-8; імуноферментних (визначення вмісту антитіл до антигенів: ВПГ-1, ВПГ-2, ВВЗ, ВЕБ, ВГЛ-8) та імунологічних методів: показники клітин CD4+, рівень ІЛ-31.

В протоколах дослідження були зареєстровані демографічні дані та первинні характеристики всіх учасників (вік, стать, тривалість і тяжкість захворювання); результати лабораторних досліджень, включно рівні ІЛ-31. Зразки сироватки ми збирали та зберігали при -30°C . Рівні ІЛ-31 в сироватці крові були визначені з використанням імуноферментного аналізу (ELISA) зі стандартними наборами та відповідно до інструкцій виробника (Human IL-31 ELISA Kit, Abcam, Cambridge, MA, USA). Для статистичного аналізу даних нами були використані наступні методи: дискримінантний аналіз – з метою відокремлення груп [3]; непараметричний статистичний U- критерій Манна-Уїтні – для оцінки різниці між двома вибірками [148]. Статистична обробка результатів була проведена з використанням Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-VM47K- 749PV-PG3KT) та статистичного пакета IBM SPSS Statistics v. 22 (FacultyPack L/N: L-GLBC-99H6WQ).

У проведеному дослідженні нами були визначені показники ІЛ-31 у 70 осіб, з яких – 39 пацієнтів на ГІ шкіри у поєднанні з ВІЛ-інфекцією (n=39). Середні рівні концентрації ІЛ-31 в сироватці крові в групах I і II склали

243,9±15,75 pg/mL, які значно перевищували показники контрольної групи – 36,3±10,7 pg/mL, а саме в 6,7 рази. Розподіл одержаних показників ІЛ-31 по групах I і II склав 232,8±16,4 та 255,05±15,1 pg/mL відповідно проти 36,3±10,7 pg/mL ($p<0,001$), (рис. 4.1).

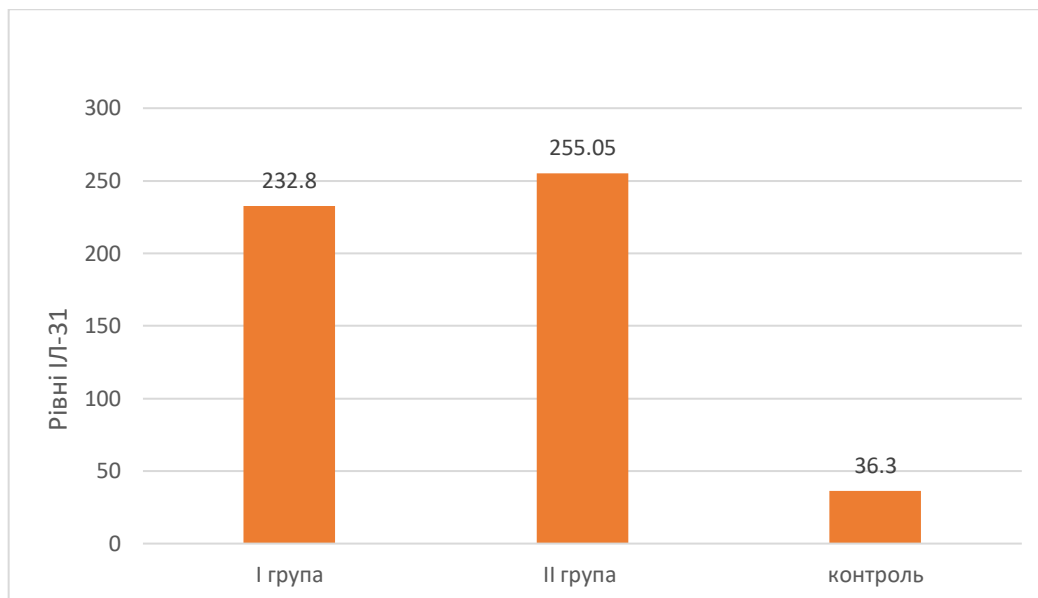


Рис. 4.1 Розподіл рівнів ІЛ-31 в сироватці крові хворих на ГІ шкіри на тлі ВІЛ

У підсумку поточного етапу дослідження нам вдалось встановити, що підвищені показники ІЛ-31 в сироватці крові у пацієнтів з герпесвірусною інфекцією, асоційованою з ВІЛ відрізнялися статистично значущою достовірністю в порівнянні з аналогічними показниками здорових осіб, які були представлені у рамках нормального значення ($p<0,001$). Отримані дані можуть свідчити про певну участь ІЛ-31 в імунопатогенезі ГІ шкіри на тлі ВІЛ.

Враховуючи результати досліджень, ми прийшли до висновку, що рівень вмісту ІЛ-31 у досліджуваних групах хворих вірогідно вище ($p<0,001$) порівняно з показниками контрольних значень, що може бути використаним у якості моніторингового показника для диспансерного спостереження.

Результати дослідження представлені у наступних працях [161, 162, 176, 177, 182, 183, 186, 190, 192, 196].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ РІВНЯМИ ІЛ-31 ТА КЛІТИН CD4+ У ХВОРИХ ГІ ШКІРИ НА ТЛІ ВІЛ

5.1 Характеристика та динаміка рівнів ІЛ-31 залежно від вмісту клітин CD4+ у хворих на ГІ на тлі ВІЛ

Отримані дані рівнів ІЛ-31 у хворих на герпесвірусні захворювання шкіри, асоційовані з ВІЛ-інфекцією стали підґрунтям до їх поглибленого аналізу. Подальшим етапом дисертаційного дослідження було порівняння та співставлення динаміки показників ІЛ-31 та CD4+ в сироватці крові хворих у досліджуваних групах.

Для виконання поставлених задач були використані отриманні дані попереднього етапу дослідження та визначення показників клітин CD4+ у досліджуваних групах.

Для виявлення можливих наявних зв'язків між окремими досліджуваними показниками хворих, кожна група хворих була розділена на дві підгрупи залежно від ступеня імунодефіциту, де референтними значеннями були показники клітин CD4+ \geq 500 кл/мкл та 499–349 кл/мкл (табл. 5.1).

Для статистичного аналізу даних нами були використані наступні методи: дискримінантний аналіз – з метою відокремлення груп [129]; непараметричний статистичний U- критерій Манна-Уїтні – для оцінки різниці між двома вибірками [10]. Для аналізу взаємозв'язків якісних параметрів, які отримані в результаті дослідження визначали коефіцієнт кореляції Пірсона (R).

Статистична обробка результатів була проведена з використанням Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K- 749PV-PG3KT) та статистичного пакета IBM SPSS Statistics v. 22 (FacultyPack L/N: L-GLBC-99H6WQ).

Таблиця 5.1

Рівні CD4 + та ІЛ-31 у пацієнтів на ГІ, асоційованих з ВІЛ-інфекцією (M±m)

Рівень клітин CD4 ⁺	I група (n=19)		II група (n=20)	
	абс.	ІЛ-31, пг/мл	абс.	ІЛ-31, пг/мл
≥ 500 кл/мкл	<u>n=16 (41,03%)</u> [856±215]	207,5±13,1*	<u>n=9 (23,07%)</u> [585±83]	232,2±11,3*
499–349 кл/мкл	<u>n=3 (7,7%)</u> [476±21]	258,1±19,7*	<u>n=11 (28,2%)</u> [365±79]	277,9±18,9*
Середні показники	666±118	232,8±16,4	475±81	255,05±15,1

Примітка: * різниця показників за рівнями клітин CD4⁺ значуща на рівні p<0,05 за U критерієм Манна-Уїтні.

До I групи з компенсованим імунним статусом (рівні клітин CD4⁺≥500 кл/мкл) увійшло 16 хворих (41,03%), показники клітин CD4⁺ склали 856±215 кл/мкл. У даній підгрупі рівень ІЛ-31 становив 207,5±13,1 пг/мл. У підгрупі з помірним імунодефіцитом (рівні клітин CD4⁺ 499–349 кл/мкл) увійшло 3 хворих (7,7%), де показники клітин CD4⁺ становили 476±21 кл/мкл, а ІЛ-31 258,1±19,7 пг/мл. Середні показники по групі I клітин CD4⁺ та ІЛ-31 склали 666±118 кл/мкл та 232,8±16,4 пг/мл відповідно.

У групу II з компенсованим імунним статусом (рівні клітин CD4⁺ ≥500 кл/мкл) увійшло 9 хворих (23,07%), показники клітин CD4⁺ були визначені на рівні 585±83 кл/мкл, а ІЛ-31 – на рівні 232,2±11,3 пг/мл. До підгрупи з помірним імунодефіцитом (рівні клітин CD4⁺ 499–349 кл/мкл) увійшло 11 пацієнтів (28,2%), де показники клітин CD4⁺ становили 365±79 кл/мкл, а ІЛ-31 – 277,9± 8,9 пг/мл. Середні показники по групі II клітин CD4⁺ та ІЛ-31 склали 475±81 кл/мкл та 255,05±15,1 пг/мл відповідно.

5.2 Кореляційні зв'язки між показниками цитокінової та клітинної ланок імунітету у групах досліджених хворих

При дослідженні вмісту ІЛ-31 у пацієнтів I та II групи та його кореляційної залежності від показників клітин CD4+, достовірних відмінностей досліджуваних середніх показників між групами виявлено не було, однак рівні ІЛ-31 відрізнялися статистично значущою достовірністю в залежності від стадії ВІЛ-інфекції та проявом імуносупресії (клінічної стадії 2 і стадії 3, $p < 0,05$) (рис. 5.1 та 5.2).

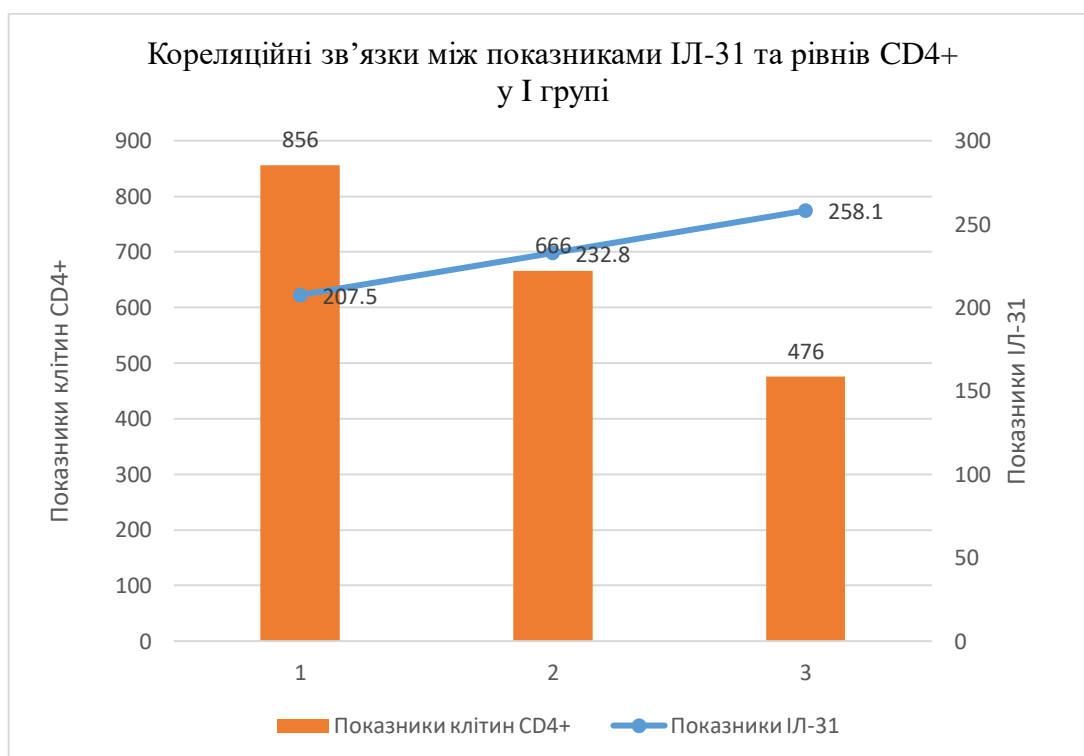


Рис. 5.1. Кореляційні зв'язки між показниками ІЛ-31 та рівнів CD4+ у I групі

Примітка: 1 – стадія 2 ВІЛ-інфекції, рівень CD4+ клітин ≥ 500 кл/мкл; 2 – середні показники у групі; 3 – стадія 3 ВІЛ-інфекції, рівень CD4+ клітин 499–349 кл/мкл.

Рівні ІЛ-31 у I групі вірогідно відрізнялися в залежності від показників клітин CD4+, що склало $207,5 \pm 13,1$ пг/мл проти $258,1 \pm 19,7$ пг/мл ($p < 0,05$) при компенсованих рівнях клітин CD4+ та імунодефіциті відповідно.

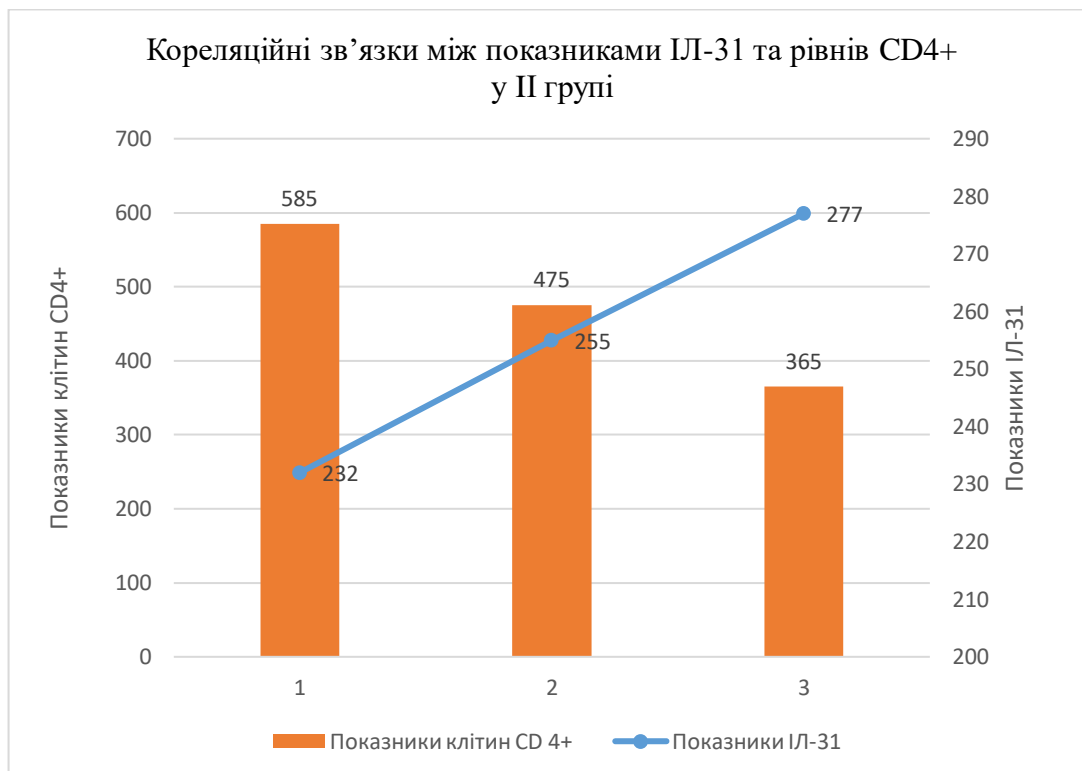


Рис. 5.2. Кореляційні зв'язки між показниками ІЛ-31 та рівнів CD4+ у II групі

Примітка: 1 – стадія 2 ВІЛ-інфекції, рівень CD4+ клітин ≥ 500 кл/мкл; 2 – середні показники у групі; 3 – стадія 3 ВІЛ-інфекції, рівень CD4+ клітин 499–349 кл/мкл

У II групі рівні ІЛ-31 вірогідно відрізнялися в залежності від показників клітин CD4+, що склало $232,2 \pm 11,3$ пг/мл проти $277,9 \pm 18,9$ пг/мл ($p < 0,05$) при компенсованих рівнях клітин CD4+ та імунодефіциті відповідно.

За допомогою визначення коефіцієнта кореляції Пірсона, $R=0.7991$, встановлено, що зв'язок у обох досліджуваних групах між рівнями ІЛ-31 та CD4+ є сильний зворотний.

Таким чином, достовірних відмінностей досліджуваних середніх показників між групами виявлено не було, однак рівні ІЛ-31 відрізнялися статистично значущою достовірністю в залежності від стадії ВІЛ-інфекції та проявом імуносупресії. Тому можна припустити, що рівень ІЛ-31 асоційований з тяжкістю проявів ГІ та імунних порушень на тлі ВІЛ-інфекції, оскільки до дослідження не було включено групу хворих з тяжким імунодефіцитом.

Результати дослідження представлені у наступних працях Результати дослідження представлені у наступних працях [177, 182, 183].

РОЗДІЛ 6

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ МЕЛАТОНІНУ У ХВОРИХ НА ГЕРПЕСВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ НА ТЛІ ВІЛ

6.1. Ефективність застосування мелатоніну у хворих з імунодефіцитними станами

Вивчення та використання мелатоніну (МТ) в різних галузях медицини стало актуальним в останні роки. Багато досліджень демонструють високу ефективність лікування МТ при різних захворюваннях, що супроводжуються імунодефіцитними станами у людини – онкології, вірусних та інфекційних захворюваннях, нейродегенеративних захворюваннях, захворюваннях серця, нирок, печінки. Однак, окремо імуномодулюючий ефект МТ при захворюваннях герпесвірусної етіології, що супроводжуються такими станами, не досліджувався. Тому, першим етапом дослідження була оцінка ефективності застосування МТ у хворих з імунодефіцитними станами.

Дійсно, величезний відсоток населення всього світу страждає від імунодефіцитів [26]. Вторинний імунодефіцит може бути наслідком ВІЛ-інфекції, недоїдання, посттравматичного стресового розладу, променевої терапії, певних лікарських засобів (наприклад, імуносупресивних препаратів після трансплантації, використання протиревматичних препаратів, що модифікують захворювання, хіміотерапії злоякісних новоутворень, тривалої кортикостероїдної терапії тощо), багато видів раку (лейкемії, лімфоми тощо), ентеропатія з втратою білка, опіки, уремія, втрата лімфоїдних органів (наприклад, спленектомія, апендектомія, резекція тонкої кишки, що містить пейєрові бляшки тощо), а також деякі аутоімунні захворювання та інші розлади [26]. Наявність імунодефіциту істотно впливає на ефективність базисної терапії та прогноз захворювання. У людей, які живуть з ВІЛ, навіть після супресивної антиретровірусної терапії спостерігається висока частота супутніх захворювань, не пов'язаних зі СНІДом, включаючи серцево-судинні захворювання, остеопороз, захворювання печінки та нирок, а також рак, не

пов'язаний зі СНІДом [59]. Хронічна імунна активація та запалення були визначені як основні фактори, що викликають супутні захворювання та негативно впливають на їх лікування. Домінуючим підходом до лікування вторинних станів імунодефіциту є імуномодулююча терапія. Існує безліч методів імунотерапії, серед яких основними є імуноглобулінотерапія, використання трансфер факторів, використання інтерферону гамма, використання цитокінів в імунотерапії поширених злоякісних новоутворень, вживання харчових добавок (вітамінів А, С, Е і В6, заліза, цинку, селену та міді тощо) [61]. Але їх застосування може бути обмежене небажаними побічними ефектами, протипоказаннями, вибірковою і частковою дією.

Для виконання поставлених задач ми провели якісний систематичний огляд рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), використовуючи рекомендовані рекомендації Кокранівського посібника для систематичних оглядів втручань і PRISMA щодо дослідження статусу та змін в імунній системі під час лікування МТ у дорослих пацієнтів, щоб дослідити його імуномодулюючу дію при захворюваннях, що супроводжуються імунодефіцитними станами. Ми здійснили пошук у 6 міжнародних електронних базах даних з моменту їх створення до травня 2020 року. Усі випробування були направлені на дослідження захворювань, що супроводжувалися імунодефіцитними станами, з використанням МТ у якості монотерапії та як додаткового лікування та включали аналіз специфічних показників: TNF- α , IL-1 β , IL-1Ra IL-2, IL-6, IL-12, IL-8, IL-4, IL-10, CD44, CD133, YKL-40. Ці критерії були використані для оцінки якості тесту. Ми включили 9 РКД, опублікованих між 1964 і 2020 роками, і включили у дослідження 365 пацієнтів. Нами було оцінено статистичну неоднорідність за допомогою IBM SPSS Statistics. Ризик упередженості кожного включеного дослідження оцінювався за допомогою веб-інструменту «riskofbias.info». Якість доказів оцінювали за допомогою методів GLMM.

Вивчення МТ як перспективної речовини активно ведеться вже багато років у різних галузях медицини. Цей інтерес зумовлений його унікальними

властивостями, пов'язаними з антиоксидантними та протизапальними властивостями. Спочатку вважалося, що МТ (N-ацетил-5-метокси-триптамін) походить виключно від шишкоподібної залози, але останні дослідження показали, що синтез МТ відбувається в багатьох органах і системах, тому, очевидно, він виконує багато функцій. Таким чином, МТ є молекулою, яка регулює циркадні денно-нічні ритми та сезонні біоритми [19, 20, 27]. Крім того, дослідження показали, що шкіра ссавців має повністю функціонуючу мелатонінергічну систему [20,29]. Концентрація МТ у шкірі в кілька разів перевищує концентрацію в плазмі [136, 139]. Крім того, дослідження виявили, що сироваткові рівні МТ різко зростають під час вагітності, так що рівень зростає у сто разів у третьому триместрі порівняно зі здоровими невагітними жінками [44, 127]. Дослідження показують, що МТ приймає участь у кровотворній системі [91], зокрема, було доведено, що МТ стимулює тромбоцитоз [67]. Крім того, МТ відіграє ключову роль в імунній системі, а рецептори МТ експресуються на мембрані імунних клітин [91, 166].

Тимус, тучні клітини, НК-клітини, еозинофільні лейкоцити, тромбоцити та ендотеліальні клітини містять МТ у різних концентраціях [67, 91]. Синтез МТ у тимусі та компенсаторне зростання його продукції спостерігається за відсутності епіфізарного джерела індолу [65]. Ендогенний МТ разом з МТ шишкоподібної залози та іншими гормональними та негормональними агентами модулює та регулює функцію тимуса та гомеостаз [65, 91]. Він збільшує продукцію деяких тимусних пептидів і запобігає апоптозу в тимусі [65]. Існування МТ-рецепторів у тимусі підтверджує цю кореляцію [91]. Різні локалізації МТ у субпопуляціях тимоцитів, кожна з яких має певну продукцію цитокінів і пептидів [56], а також певний рівень проліферації, пояснюють як проліферативні, так і антипроліферативні властивості МТ [87] у тимусі. Кістковий мозок також є тканиною зі значно підвищеним вмістом МТ [29]. У той час як пінеальний МТ здійснює ендокринну дію, досягаючи клітин-мішеней тимуса через кровотік, екстрапінеальний МТ відіграє ключову роль як інтракринна, аутокринна та паракринна речовина в тканині, де вона

синтезується [116]. Мелатонін відновлює функції нейтрофілів і запобігає апоптозу на тлі дисфункціональної редокс-системи глутатіону [60]. Відомо, що в процесі імунної відповіді активовані лейкоцити (макрофаги, лімфоцити, нейтрофіли, тучні клітини) продукують МТ, концентрація якого в 100–1000 разів перевищує його рівень у кровотоці, сприяючи тим самим покращенню фагоцитозу та відновлення пошкодженої ділянки [29, 112]. Множинна дія лімфоцитарного МТ, включаючи інтра-, ауто- та паракринну регуляцію ІЛ-2 та/або ІЛ-2R, підтверджена експериментальними даними [87]. Усі ці типи клітин експресують рецептори МТ, які опосередковують деякі паракринні та аутокринні ефекти. У більшості імунокомпетентних клітин МТ або один із його метаболітів має протизапальну та антиоксидантну дію, забезпечуючи захисний механізм, який запобігає пошкодженню тканин і виникненню хронічних запальних захворювань. У більшості імунокомпетентних клітин МТ або один із його метаболітів виявляє протизапальну та антиоксидантну дію, забезпечуючи захисний механізм, який дозволяє уникнути пошкодження тканин і виникнення хронічних запальних захворювань. МТ має потужну імуномодулюючу дію: він посилює імунну відповідь Т-хелперів та регулює експресію генів цитокінів, зменшуючи зв'язування NF- κ B з ДНК і тим самим зменшуючи продукцію прозапальних цитокінів [131, 145]. Протизапальний ефект МТ також пов'язаний зі збільшенням вироблення інтерлейкіну ІЛ-4. Пригнічуючи експресію гена індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS), циклооксигенази, а також активності протеїну ліпази A2, ліпоксигенази та цитокінів, МТ запобігає розвитку системного запалення [128]. МТ відновлює активність Т-хелперів та ІЛ-2, що відіграє важливу роль у регуляції імунного балансу. Ритм МТ може впливати на нейроендокринну систему та модулювати природну імунну реактивність, яка разом із фагоцитарною системою становить першу лінію імунологічного захисту. МТ приймає участь у визначенні порогу чутливості до специфічної імунної активації. Таким чином, надійний ритм МТ може запобігти інфекційним подіям разом із злоякісною проліферацією, що призводить до зниження частоти специфічної та гострої

активації імунної системи, яка сприймається як стресова подія через її нейроендокринні кореляти, і доводить існування важливого фізіологічного зв'язку між нейроендокринною системою та імунною системою [145]. У таблиці 6.1 наведено приклади цільових генів/сигнальних шляхів, які реалізують ефекти МТ у організмі.

Таблиця 6.1

Приклади ключових генів і сигнальних шляхів, що опосередковують ефекти мелатоніну

Гени-мішені/сигнальні шляхи	Ефекти МТ	Фізіологічні/патологічні прояви
PTEN/AKT [52]	Стимулююча	Протизапальна дія
SIRT1 [42]	Стимулююча	Антистаріння
TOLLR4 [42]	Стимулююча	Антистаріння, імуномодуляція
iNO [42]	Інгібуюча	Антиоксидантна
NRF-2, CBR1, CLPP, SOD2 [126]	Інгібуюча	Антиоксидантна
ANAPC4, HSPA4/Ubiquitination pathway [42]	Інгібуюча	Нейропротекція

Проведено багато досліджень, які повідомляють про ефективність МТ при лікуванні раку та його онкостатичні властивості [18, 39, 50, 91, 122]. На додаток до прямої протипухлинної активності, ефекти модуляції в хіміотерапії раку вже були доведені шляхом підвищення її терапевтичної ефективності та зниження її токсичності [123]. Ад'ювантний мелатонін затримував початок мукозиту ротової порожнини, що дає змогу безперервно лікувати рак [64] і мінімізує несприятливий вплив променевої терапії на зниження кількості клітин крові шляхом послаблення несприятливого впливу радіації [25,86]. Введення МТ зменшує окислювальний стрес і покращує перебіг при

хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ) [127]. Також вивчався ефект МТ у пацієнтів з герпетичною інфекцією як альтернативи терапії ацикловіром. Дослідження показали, що МТ є більш ефективним порівняно з ацикловіром [98].

Таким чином, багато досліджень продемонстрували терапевтичну ефективність МТ при станах, що супроводжуються імуносупресією, з використанням даного препарату як для комбінованого, моно- та ад'ювантного лікування.

Повідомлялося, що нейроендокринна система модулює імунну відповідь за допомогою нейропептидів і нейрогормонів. Є дані, які вказують на існування регуляторної осі нейро-ендокринно-імунної системи. Водночас, з'являється все більше доказів того, що шишковидна залоза має протипухлинні властивості, які включають вплив її основного гормону, МТ, на імунну систему через вивільнення цитокінів активованими Т-клітинами та моноцитами [129].

Було продемонстровано, що МТ модулює імунну функцію у хворих на рак шляхом регуляції системи цитокінів, яка має властивості інгібування росту широкого діапазону типів пухлинних клітин. Крім того, МТ відіграє вирішальну роль у захисті організму від прогресування неоплазії, стимулюючи цитотоксичну активність макрофагів і моноцитів [49]. Коли макрофаги піддаються впливу запальних подразників, вони виділяють такі цитокіни, як фактор некрозу пухлини (TNF), ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 та ІЛ-12 [130]. Запальна реакція корисна для господаря, коли вищезазначені цитокіни продукуються у відповідних кількостях, але токсична, коли продукуються нерегульованим способом.

На даному етапі дослідження нашим завданням було оцінити імуномодулюючий ефект МТ при захворюваннях, що супроводжуються імунодефіцитними станами. У дослідження були включені дорослі пацієнти різного віку з наступними захворюваннями: онкологічні, вірусно-інфекційні захворювання (ВІЛ, герпесвірусні захворювання, асоційовані з типами ВПГ-1,

ВПГ-2, VZV, ВГЛ-6) інфекційні міокардити, пієлонефрити, гепатити та сепсис, променева хвороба, що супроводжувалися імунодефіцитом. Ми залучали дослідження з використанням МТ у якості монотерапії, так і як допоміжного лікування без обмеження доз порівняно з плацебо.

В дослідження були включені лише рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), які оцінювали ефективність терапії та виключили дослідження, у яких втручання не порівнювали з групою плацебо [136, 179]. Класифікували стани, що супроводжувалися імунодефіцитами, та їх динаміку за такими показниками: TNF- α , IL-1 β , IL-1Ra, IL-2, IL-6, IL-12, IL-8, IL-4, IL-10, CD44, CD133, YKL-40. Ми здійснили пошук літератури за допомогою MEDLINE (1950 – травень 2020), EMBASE (1980 – травень 2020), Кокранівського центрального реєстру контрольованих досліджень (Кокранівська бібліотека (2016 – травень 2020), PubMed (1996 – травень 2020), Національна медична бібліотека США ClinicalTrials.gov (1997 – травень 2020), ResearchGate (2008 – травень 2020), Ключові слова включали «рак», «ВІЛ», «септицемія», «HHV-1», «HHV-2», «VZV», «розсіяний склероз», «хронічна хвороба нирок», «меланома» та були об'єднані з «мелатоніном». Пошук було обмежено англійською мовою та дорослою досліджуваною популяцією.

У ході роботи оцінили ризик упередженості для кожного включеного дослідження за допомогою веб-інструменту «riskofbias.info» (рис. 6.1), де отримали його найнижче значення. При дослідженні керувалися алгоритмом, розробленим Кокранівською організацією [2, 119]. Ми вирішували будь-які конфлікти в оцінці методологічної якості прийнятних досліджень шляхом обговорення.

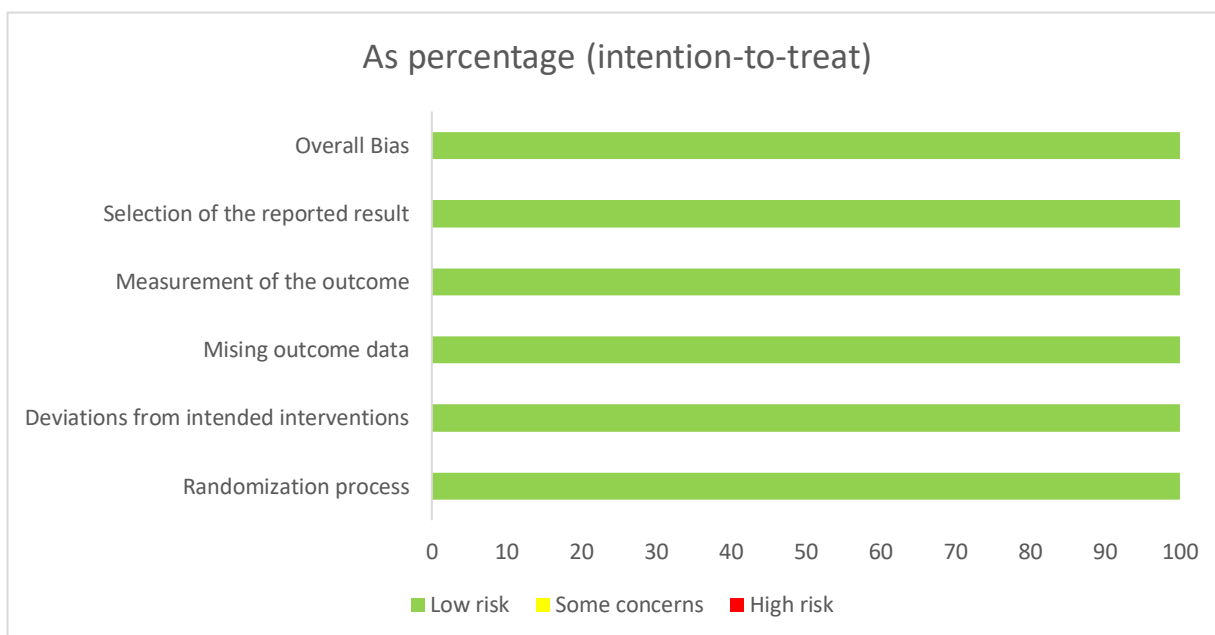


Рис. 6.1 Ризик упередженості

Деталі досліджуваної популяції, втручань і результатів були отримані за допомогою стандартизованої форми вилучення даних, яка включала загальну інформацію, характеристики випробувань, характеристики досліджуваної популяції, втручання та результати (рис. 6.2). Основні результати огляду включали рівень таких показників: TNF- α , IL-1 β , IL-1Ra, IL-2, IL-6, IL-12, IL-8, IL-4, IL-10, CD44, CD133, YKL-40 і різні дози мелатоніну.

Наша стратегія PRISMA harms checklist [175] пошуку щодо імунологічних ефектів МТ в популяції імунодефіцитних станів дала 875 результатів (рис. 6.2). Було отримано дев'ять досліджень, які відповідали нашим критеріям включення (n=365 пацієнтів), тому загальна кількість становить 9 досліджень, включених до цього дослідження (табл. 6.1). Дослідження включали використання МТ як у вигляді монотерапії, так і в якості додаткової терапії з нативною дозою, яка була порівнянна з плацебо. Тривалість лікування в основному відрізнялася в усіх дослідженнях (табл. 6.1). Результати рандомізованих контрольованих досліджень ґрунтувалися на різних показниках, головним чином на рівнях TNF- α та IL-6 (Alamili 2014, Alamdari 2014, Hernández-Velázquez 2016, Zhao 2018, Bazyar 2019) і, меншою

мірою, на IL-1 β , IL -1Ra, IL-8, IL-10 (Cavalcante 2012, Alamili 2014, Sánchez-López 2018, Yosefifard 2019) (рис. 6.3).

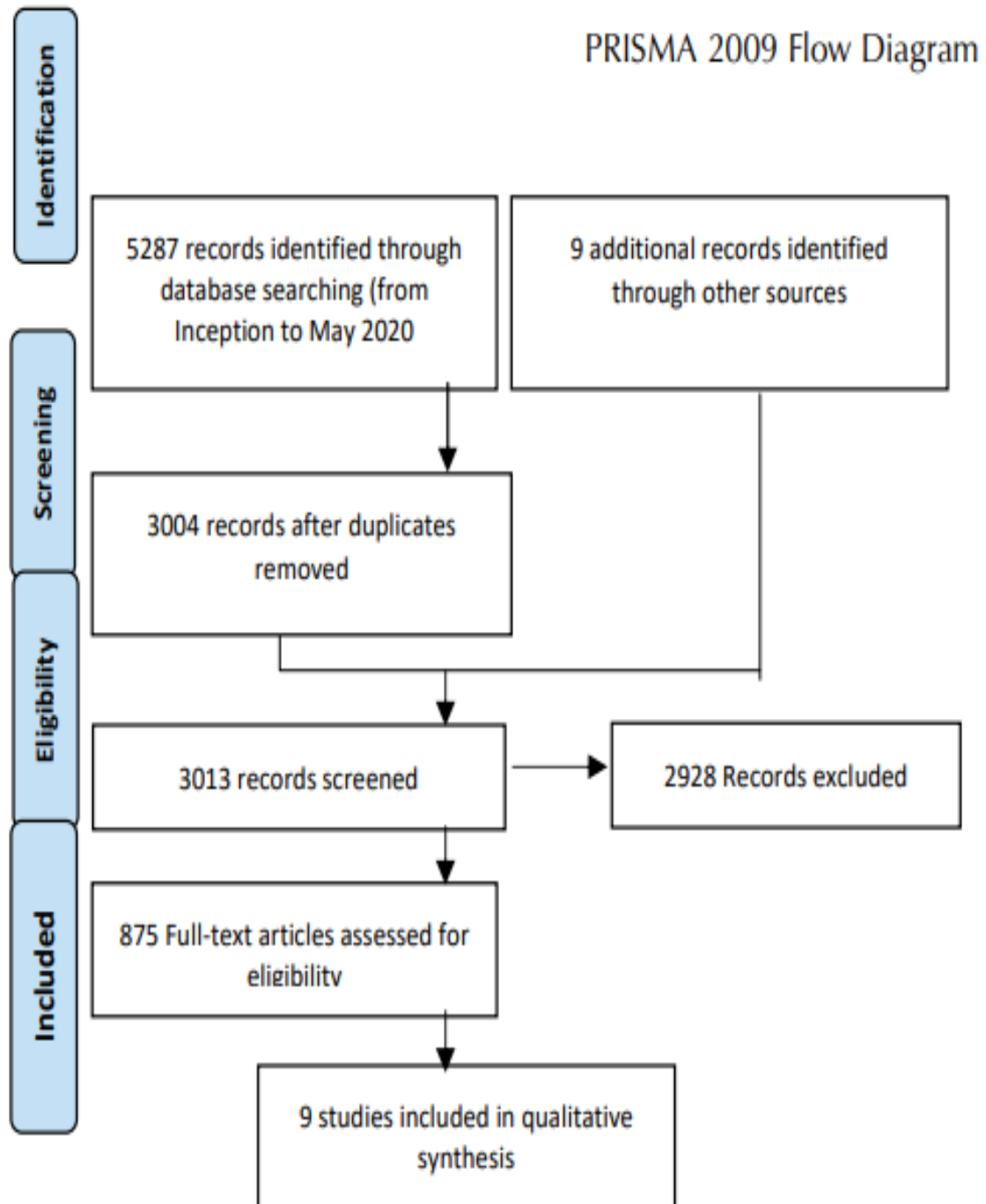


Рис. 6.2 Блок-схема пошуку даних, скринінгу та включення досліджень

Таблиця 6.2

Основні характеристики включених клінічних випробувань

ID дослідження	Розмір вибірки	Патологія	Втручання ЛЗ та контроль	Доза МТ	Тривалість терапії	Наявність/ відсутність істотної різниці в результатах мелатоніну та плацебо
Cavalcante [20] 2012	36	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Melatonin, Placebo	3 mg	3 months	Yes
Alamili [1] 2014	12	An Experimental Human Sepsis Model.	Melatonin, Placebo	100 mg	1 day	Yes
Alamdari [4] 2014	44	Inflammatory and Oxidative Stress in obese women	Melatonin, Placebo	6 mg	40 days	Yes
Hernández-Velázquez [56] 2016	37	Acute Inflammatory Response Associated With Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography	Melatonin, Placebo	50 mg	1 day	No
Zhao [173] 2018	60	Brain Ischemia	Melatonin, Placebo	6 mg	6 days	Yes
Sánchez-López [134] 2018	36	Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	Interferon β -1b and Melatonin, Placebo	25 mg	6 months	Yes
Yosefifard [169] 2019	50	Multiple Sclerosis	Interferon and Melatonin, Placebo	3 mg	24 weeks	Yes
Panah [117] 2019	40	Renal Ischemia in Transplant Patients	Melatonin, Placebo	3 mg	?	Yes
Bazyar [8] 2019	50	Diabetes Mellitus and Periodontitis	Melatonin, Placebo	6 mg	?	Yes

Study ID	TNF- α	IL-1 β	IL-1Ra	IL-2	IL-6	IL-12	IL-8	IL-4	IL-10	CD44	CD133	YKL-40	Number of parameters	Melatonin dosage	Duration	Effectiveness
Cavalcante (38) 2012	0	0	0	0	0	0	1↓	0	0	0	0	0	1	3 mg	3 months	P = 0.01
Alamili (39) 2014	1-	1↓	1-	0	1-	0	0	0	1-	0	0	1↓	6	100 mg	1 day	IL-1 β P < .01; P < 0.05
Alamdari (40) 2014	1↓	0	0	0	1↓	0	0	0	0	0	0	0	2	6 mg	40 days	TNF- α p = 0.02; IL-6 p = 0.03
Hernández-Velázquez (41) 2016	1-	0	0	0	1-	0	0	0	0	0	0	0	2	50 mg	1 day	P > 0.05
Zhao (42) 2018	1↓	0	0	0	1↓	0	0	0	0	0	0	0	2	6 mg	6 days	P < 0.05
Sánchez-López (43) 2018	1↓	1↓	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	25 mg	6 months	p < 0.05
Yosefifard (44) 2019	1-	1↓	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3 mg	24 weeks	TNF- α p < 0.08; IL-1 β p < 0.039
Panah (45) 2019	1↓	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3 mg	?	P < 0.001
Bazyar (46) 2019	1↓	0	0	0	1↓	0	0	0	0	0	0	0	2	6 mg	?	IL-6 p = 0.008

:- no parameter change; ↓: decrease of levels.

Рис. 6.3 Параметри РКД і показники ефективності

Статистична обробка зведеної таблиці дослідження була виконана наступним чином:

Оригінальні дані (Рис 6.3) була перекодовані у форму, придатну для аналізу в IBM SPSS, відповідно до таких правил:

а. Цільове поле «Ефективність» (наявність статистично достовірних відмінностей між групами, що приймали плацебо і мелатонін): 1 – є достовірна різниця; 0 – достовірної різниці немає;

б. Вхідна змінна – будь-який з параметрів РКД, якщо не вимірюється, присвоюється код «-1»; якщо виміряно, але не змінено, присвоюється код «0»; якщо виміряно і змінено (у всіх розглянутих випадках є лише зменшення), присвоюється код «1»;

в. Вхідні змінні не піддаються перекодування - «Доза мелатоніну» і «Тривалість».

Таким чином, дані для аналізу набули такого вигляду (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Статистичний аналіз даних, включених в дослідження

TNF- α	IL-1 β	IL-1Ra	IL-6	IL-8	IL-10	CD44	CD133	YKL-40	Melaton in Dosage, mg	Duration, days	Effectiveness
-1	-1	-1	-1	1	-1	-1	-1	-1	3	90	1
0	1	0	0	-1	0	-1	-1	1	100	1	1
1	-1	-1	1	-1	-1	-1	-1	-1	6	40	1
0	-1	-1	0	-1	-1	-1	-1	-1	50	1	0
1	-1	-1	1	-1	-1	-1	-1	-1	6	6	1
1	1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	25	180	1
0	1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	3	168	1
1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	3	-	1
1	-1	-1	1	-1	-1	-1	-1	-1	6	-	1

Примітка. IL-2; IL-12; IL-4 – виключено з розгляду як невиміряний у будь-якому з досліджень, включених до дослідження

Для оцінки доказовості використовували узагальнені лінійні змішані моделі (GLMM) [148]. Цей тип моделей забезпечує високу гнучкість у процесі генерування та вивчення нових гіпотез, оскільки кореляції шукаються на рівні середніх значень змінних, їх дисперсій та коваріацій. GLMM було реалізовано як відповідну процедуру пакета IBM SPSS Statistics.

Критеріями вибору цієї якісної статистично обґрунтованої моделі є: інформаційні критерії (Akaike та Bayes), а також як статистична значущість моделі в цілому, так і змінних моделі (у нашому випадку $p < 0,05$). Таким чином, ми перевірили всі можливі гіпотези та комбінації змінних, доки статистично значуща модель та всі її незалежні змінні не були визначені.

Фіксовані (основні) ефекти представлені всіма вхідними змінними: усі вимірні параметри РКД є основними 1-факторними ефектами; «Доза» та «Тривалість» представлені 2-факторним ефектом, оскільки передбачається можливий кумулятивний ефект препарату. Загальні характеристики моделі представлені на рис. 6.4.

Model Summary

Target: Effectiveness

Target	Effectiveness
Measurement Level	Nominal
Probability Distribution	Multinomial
Link Function	Generalized logit
Information Criterion	
Akaike Corrected	126.000
Bayesian	15.381

Information criteria are based on the -2 log likelihood (0.000) and are used to compare models. Models with smaller information criterion values fit better.

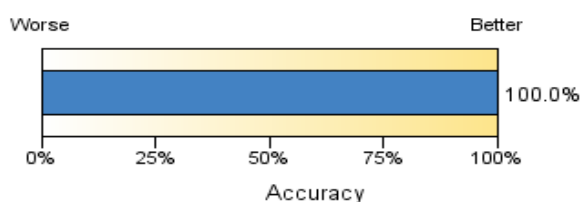


Рис. 6.4 Загальна характеристика моделі

Звертаємо увагу на високі класифікаційні якості побудованої моделі: загальна точність – 100%; точність класифікації «Ефективність» – 100% (рис. 6.5).

Змінні, які були включені в модель і визначають її точність: відсутність вимірювання показника «IL-1Ra»; вимірювання та відсутність змін показника «IL-6»; вільний член (рис. 6.6).

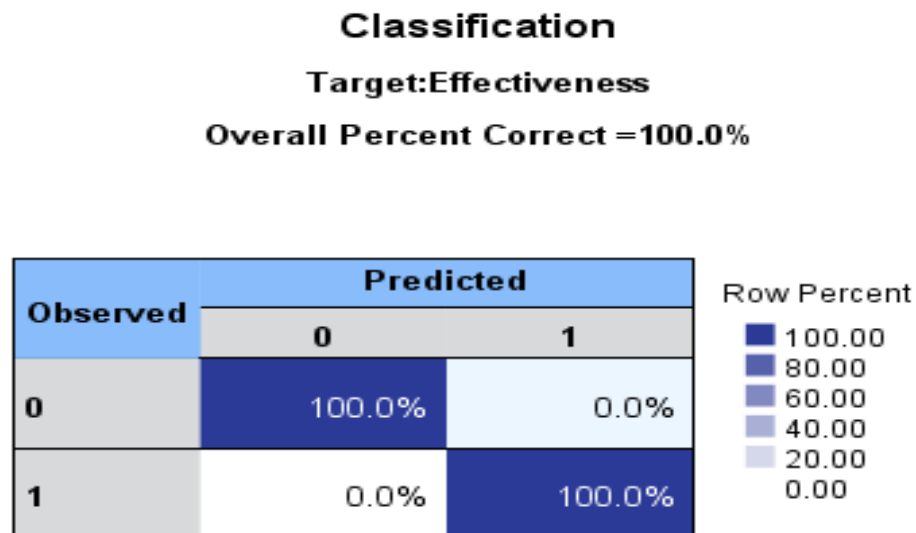


Рис. 6.5 Класифікаційні якості моделі

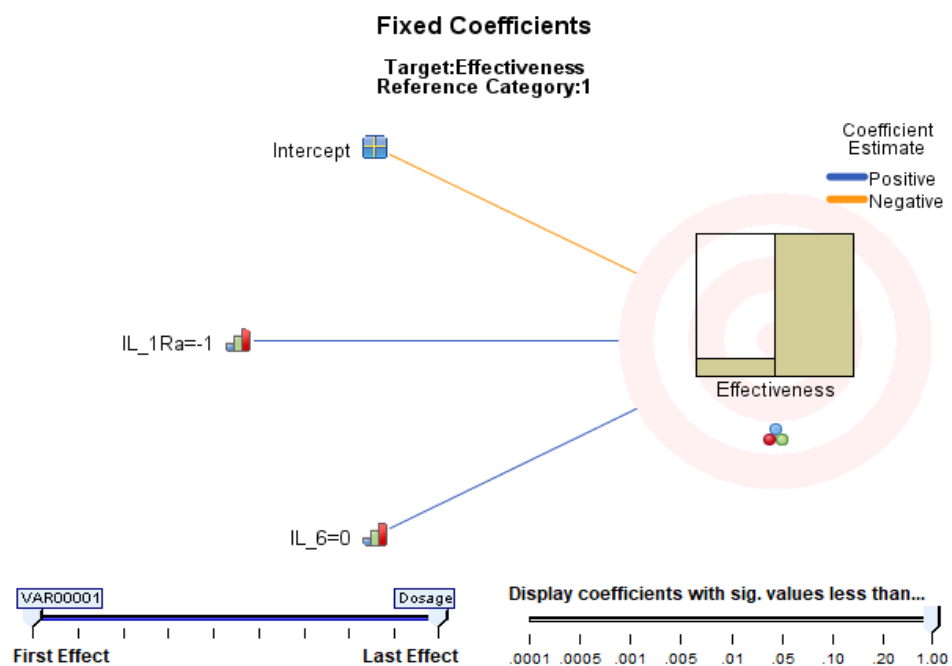


Рис. 6.6 Оцінка імунологічних ефектів мелатоніну

За результатами дослідження ми виявили, що МТ значно покращив стан імунної системи в усіх дослідженнях (гетерогенність $p < 0,05$). Ефекти відповідають дозі МТ, тривалості лікування та базовому імунному статусу. Про серйозні побічні ефекти не повідомлялося. Значний імуномодулюючий ефект, низькі побічні ефекти та низька вартість, пов'язані з цим втручанням, обґрунтовують великий потенціал МТ в лікуванні захворювань, що супроводжуються імунодефіцитом.

6.2. Динаміка клініко-імунологічних показників у хворих на ГІ та ВІЛ, залежно від проведеної терапії

Виявлені у процесі дослідження сприятливі ефекти МТ на імунну систему при імунодефіцитних станах стали передумовою для дослідження та оцінки ефективності застосування МТ у хворих на герпесвірусні захворювання шкіри на тлі ВІЛ-інфекції. На даному етапі нашим завданням було визначення показників клітин CD4⁺ в сироватці крові та дослідження змін показників імунограми у хворих на герпесвірусну інфекцію шкіри, асоційовану з ВІЛ та проведення аналізу отриманих даних до та після терапії МТ і порівняння їх з рівнями контрольної групи.

Дослідження проводилось на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології – Комунального неприбуткового підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна інфекційна лікарня», директор закладу – д.мед.н., професор Нартов П.В., в рамках НДР кафедри «Роль імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та оптимізація засобів терапії», № держреєстрації 0117UC04874. Всі пацієнти перед дослідженням підписали добровільну інформовану згоду, схвалену комісією з біоетики. Нами було включено в дослідження 40 пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, які мали ГІ, викликану ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ та ВГЛ-8 у стадії

загострення. Пацієнти були розділені на дві групи: I групу включали пацієнти, які отримували АРТ, валацикловір у стандартних терапевтичних дозах та МТ у якості імуномодулятора, один раз на добу, ввечері у дозі 3 мг, протягом 30-ти діб. II групу склали пацієнти, які отримували ізольовано АРТ у поєднанні з валацикловіром (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Загальна характеристика груп (абс.; %)

Параметри	I група (n=20)	II група (n=20)
Вік	43,5±16,8	39,3±17,6
Період зараження (роки)	10,5	9,5
Жін. стать n (%)	9 (45%)	11 (55%)
Вірус простого герпесу першого типу (HSV-1)	7 (35%)	11 (55%)
Вірус простого герпесу другого типу (HSV-2)	7 (35%)	8 (40%)
Герпес зостер (VZV)	6 (30%)	4 (20%)
Вірус Епштейна-Барр (EBV)	9 (45%)	10 (50%)
Вірус герпесу восьмого типу (HHV-8)	1 (5%)	2 (10%)

Критеріями включення хворих у дане дослідження були: вік пацієнтів від 18 до 60 років включно; наявність ВІЛ-інфекції, підтвердженої імуноферментними (ІФА, імуноблотинг) або молекулярними методами (ПЛР), тривалість ВІЛ-інфекції понад 7 років; АРТ-терапія тривалістю більше 5-ти років; наявність ГІ клінічно та підтвердженої її активної форми методами ІФА, ПЛР.

Діагноз ВІЛ-інфекції ми встановлювали на основі загальноприйнятої переглянутої клінічної класифікації стадій ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків (класифікація ВІЛ-інфекції, рекомендована наказом Міністерства охорони здоров'я України від 12.07.2010 № 551).

В дослідженні проаналізували спектр даних: клінічних методів (клінічний аналіз крові, клінічний аналіз сечі, клінічний аналіз спино-мозкової рідини – для верифікації враження ЦНС); біохімічних методів (протеїнограма, біохімічний аналіз ліквору, печінкові проби); молекулярних методів (ПЛР для верифікації ВІЛ, ВПГ-1, ВПГ-2, ВВЗ, ВЕБ, ВГЛ-8, в тому числі аналіз ліквору); імуноферментні (визначення вмісту антитіл до антигенів: ВПГ-1, ВПГ-2, ВВЗ, ВЕБ, ВГЛ-8); імунологічних (імунограма, рівень клітин CD4+); культуральних методів (аналіз крові на стерильність). Інструментальні методи, такі як рентгенографія, комп'ютерна томографія доповнювали арсенал досліджень.

Лабораторні, демографічні дані та первинні характеристики (вік, стать, тривалість і тяжкість захворювання) усіх учасників дослідження були зафіксовані в протоколах дослідження. Для статистичного аналізу отриманих даних використовувались наступні методи: дискримінантний аналіз – з метою відокремлення груп [23]; непараметричний статистичний U-критерій Манна-Уїтні – для оцінки різниці між двома вибірками [148]. Статистична обробка результатів проводилась за допомогою Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT) та статистичного пакета IBM SPSS Statistics v.22 (FacultyPack L/N: L-GLBC-99H6WQ). Клінічну та лабораторну оцінку проводили до та після 30 днів терапевтичного втручання. Усім пацієнтам ми запропонували повідомляти про будь-які ускладнення.

Для реалізації дослідження нами було включено 40 осіб з ВІЛ ($n = 40$), тривалістю понад 7 років, які мали герпесвірусні захворювання шкіри, зумовлені ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ та ВГЛ-8. Усі пацієнти включені в дослідження отримували АРТ щонайменше 5 років. У хворих обох груп були визначені рівні CD4+ лімфоцитів у сироватці крові до та після терапевтичного втручання, отримані дані представлені у таблиці 6.5.

Рівні CD4+ у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією (M±m)

Пацієнти з ВІЛ/СНІДом	Показники CD4+ до лікування, кл/мкл	Показники CD4+ після лікування, кл/мкл	Рівень значущості (p-value)*
I група (n=20)	307,3±20,9	421,9±18,6	p<0,05
II група (n=20)	315,5±14,7	324,7±10,2	p>0,05

Примітки:

M±m - середнє ± середньоквадратичне відхилення; результати в дослідних групах через 30 днів. Порівняння між експериментальними групами: I група АРТ + валацикловір - 1г х 3 рази на добу + мелатонін - 3 мг 1 раз на добу. II група: АРТ + валацикловір - 1г х 3 рази на добу.

*p-value - значимість відмінностей між показниками.

За отриманими результатами середні показники клітин CD4+ в першій групі значно перевищували показники контрольної групи після 30-ти денної терапії, що склало підвищення рівнів клітин CD4+ на 37% (рис. 6.7).

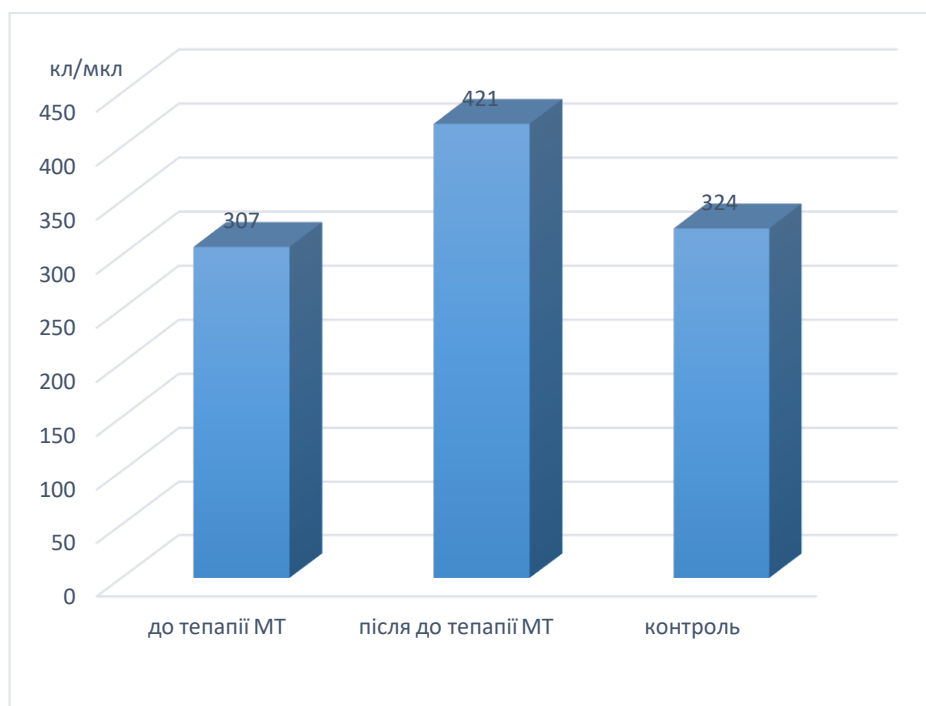


Рис. 6.7 Показники CD4+ клітин до та після 30-ти денного лікування МТ у складі комбінованої терапії

При дослідженні показників імунограми у пацієнтів на ГІ у поєднанні з ВІЛ, після проведеної комбінованої терапії протягом одного місяця відзначалася позитивна динаміка, яка визначалося підвищенням окремих показників, а саме: відносний вміст клітин CD3+ характеризувався тенденцією до збільшення у групи хворих, що отримували ізольовано базисну терапію з 76,2±3,12% до 77,9±2,3% (p>0,05) та вірогідним збільшенням вмісту у групи хворих, що отримували комбіновану терапію – 76,2±3,12% до 84,08±4,3% (p<0,05). Абсолютне число CD3+ у пацієнтів, які отримували базисну та комбіновану терапію характеризувалось тенденцією до збільшення з 1197±171,3 до 1221±196,2x10⁹/л (p>0,05) та до 1296,5±320,2x10⁹/л (p>0,05) відповідно (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

Динаміка показників Т-клітинного імунітету хворих на ГІ на тлі ВІЛ в залежності від проведеної терапії (M±m)

Показник	Середні показники (n=40)	I група, терапія з МТ (n=20)	II група, базова терапія (n=20)
CD4 ⁺ -кл, %	16,5±3,15	23,7±5,6 ¹	18,2±3,12
CD4 ⁺ -кл, кл/мкл	311,4± 128	421,3±86 ¹	324,7±102
CD3 ⁺ -кл, %	76,2±3,12	84,08±4,3 ¹	77,9±2,3
CD3 ⁺ -кл, x 10 ⁹ /л	1197±171,3	1296,5±320,2	1221±196,2
CD45 ⁺ -кл, %	21,7±7,46	29,8±6,9 ¹	22,7±7,6
CD45 ⁺ -кл, x 10 ⁹ /л	1575±227,8	1672,9±374,5	1591±227,9

Примітки:

M±m – середнє ± середньоквадратичне відхилення;

¹ – вірогідна різниця з показниками після лікування МТ (p<0,05).

Відносний вміст CD45+ характеризувався тенденцією до збільшення у групи пацієнтів, що отримували базисну терапію з 21,7±7,46% до 22,7±7,6%

($p > 0,05$) та вірогідним збільшенням вмісту у групи пацієнтів, які отримували комбіновану терапію – з $21,7 \pm 7,46\%$ до $29,8 \pm 6,9$ ($p < 0,05$).

Абсолютне число клітин CD45+ у пацієнтів, які отримували базисну та комбіновану терапію характеризувалось тенденцією до збільшення з $1575 \pm 227,8 \times 10^9/\text{л}$ проти $1591 \pm 227,9 \times 10^9/\text{л}$ та $1672,9 \pm 374,5 \times 10^9/\text{л}$ відповідно ($p < 0,05$).

За підсумками проведеного дослідження у 60% пацієнтів (12/20) відбулися позитивні зміни показників імунограми, головним чином за рахунок підвищення відносного вмісту та абсолютного числа CD4⁺-клітин ($p < 0,05$). (рис. 6.8).

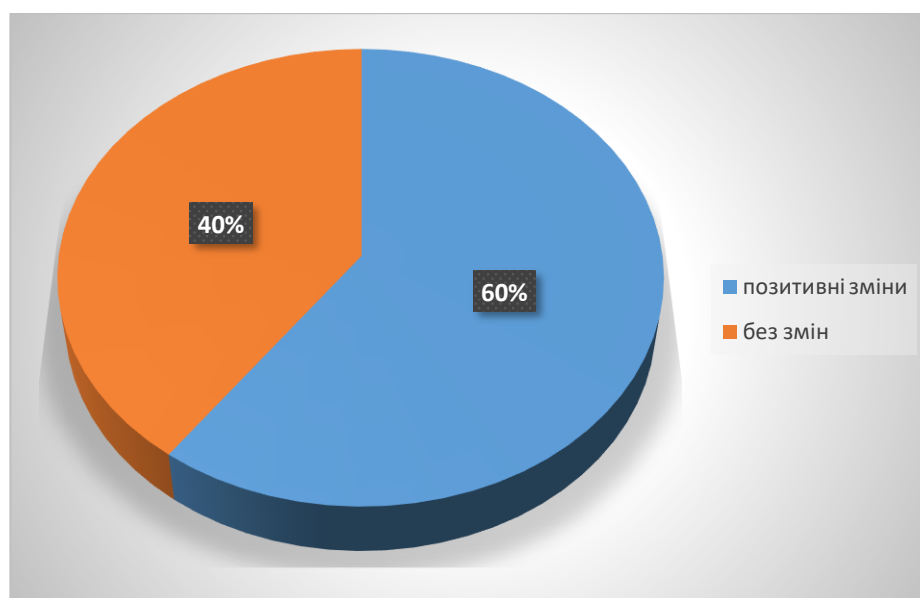


Рис. 6.8. Відмінності показників імунограми після 30-ти денного лікування МТ досліджуваної групи у складі комбінованої терапії

Проведене нами дослідження продемонструвало сприятливі ефекти МТ у поєднанні з валацикловіром та АРТ, що доводить його безпосередній вплив на імунну систему, посилюючи імунну відповідь, головним чином, за рахунок CD4⁺ Т-лімфоцитів ($p < 0,05$). Підвищення рівнів клітин CD4⁺ та показників імунограми у пацієнтів з герпесвірусною інфекцією після терапії

МТ відрізнялися статистично значущою достовірністю порівняно з аналогічними показниками у осіб, що отримували лише базисну терапію. Беручи до уваги низьку токсичність МТ, а також його здатність зменшувати побічні ефекти та підвищувати ефективність лікарських засобів, його застосування може бути важливим та значущим у складі комбінованої терапії у поєднанні з АРТ та валацикловіром.

6.3. Вплив мелатоніну на рівень ІЛ-31 при герпесвірусних інфекціях шкіри на тлі ВІЛ-інфекції

Спираючись на отримані дані і зважаючи на інтегральну участь ІЛ-31 в патогенезі ГІ шкіри на тлі ВІЛ-інфекції та виявлені сприятливі ефекти МТ у даної групи хворих, стратегічним завданням постало дослідження впливу мелатоніну на рівень ІЛ-31 у сироватці при герпесвірусних захворюваннях шкіри на тлі ВІЛ-інфекції.

Дослідження проводилось в рамках НДР кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології «Роль імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та оптимізація засобів терапії», № держреєстрації 0117UC04874, на клінічній базі кафедри – Комунального неприбуткового підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна інфекційна лікарня», директор закладу – д.мед.н., професор Нартов П.В.

У дослідженні взяли участь 40 пацієнтів з ВІЛ, які мали реактивовану герпесвірусну інфекцію, спричинену ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ та ВГЛ-8. Пацієнти були розділені на дві групи: I групу складала з пацієнти, які отримували АРТ, валацикловір у стандартних терапевтичних дозах та мелатонін як імуномодулятор двічі на добу, вранці та ввечері, у дозі 3 мг протягом (6 мг на добу) протягом 14 днів. II групу включали пацієнти, які отримували АРТ у комбінації з валацикловіром (табл. 6.7).

Дослідження проведено відповідно до вимог належної клінічної практики, Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації та схвалено комісією з біоетики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Всі пацієнти перед дослідженням підписали добровільну інформовану згоду, схвалену комісією з біоетики.

Таблиця 6.7

Загальна характеристика груп (абс.; %)

Параметри	I група (n=20)	II група (n=20)
Вік	38,5±17,2	39,3±16,7
Період зараження (роки)	9,6	10,3
Жін. стать n (%)	10 (50%)	10 (50%)
Вірус простого герпесу першого типу (HSV-1), n*	8 (40%)	9 (45%)
Вірус простого герпесу другого типу (HSV-2), n*	8 (40%)	8 (40%)
Герпес зостер (VZV), n*	6 (30%)	5 (25%)
Вірус Епштейна-Барр (EBV), n*	10 (50%)	9 (45%)
Вірус герпесу восьмого типу (HHV-8), n*	1 (5%)	2 (10%)

Примітка: n*= кількість випадків

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: вік пацієнтів від 18 до 60 років включно; наявність ВІЛ-інфекції, підтверджена методом імуноферментного аналізу (ІФА) або полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР); тривалість ВІЛ-інфекції більше 7 років; АРТ-терапія тривалістю більше 5 років; наявність герпесвірусної інфекції клінічно та підтверджена її активна форма методом ІФА або ПЛР.

Діагноз ВІЛ-інфекції встановлено згідно із загальноприйнятої переглянутої клінічної класифікації стадій ВІЛ-інфекції у дорослих та

підлітків (класифікація ВІЛ-інфекції, рекомендована наказом Міністерства охорони здоров'я України від 12.07.2010 № 551).

Аналіз досліджень включав дані клінічних методів: загального аналізу крові, клінічного аналізу сечі, клінічного аналізу спинномозкової рідини (для визначення враження ЦНС); біохімічні методи: визначення АЛТ і АСТ печінкових ферментів, протеїнограма, біохімічний аналіз спинномозкової рідини (верифікації враження ЦНС); молекулярні методи: ПЛР для підтвердження ВІЛ, ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ, ВГЛ-8 (включно аналіз спинномозкової рідини); імуноферментні аналізи (визначення вмісту антитіл до антигенів: ВІЛ, ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ, ВГЛ-8); імунологічні методи: визначення показників клітин CD4 +, рівень ІЛ-31. Концентрації ІЛ-31 у сироватці крові вимірювали за допомогою комерційно доступного ELISA зі стандартними наборами згідно з інструкціями виробника (Human IL-31 ELISA Kit, Abcam, Cambridge, MA, USA).

Демографічні та основні характеристики, включаючи вік, стать, тривалість і тяжкість захворювання; лабораторні результати всіх учасників були занесені в протоколи дослідження. Для статистичного аналізу даних нами були використані наступні методи: дискримінантний аналіз – з метою відокремлення груп [3]. Кількісні дані представлені у вигляді середніх значень (M) і стандартних відхилень (SD). Для порівняння значень між групами використовували t-критерій Стьюдента та критерій Вілкоксона. Критичний рівень статистичної значущості при перевірці нульової гіпотези був прийнятий 0,05 [148]. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT) та статистичного пакету IBM SPSS Statistics v. 22 (FacultyPack L/N: L-GLBC-99H6WQ). Клініко-лабораторне обстеження проводили до та після 14 днів терапевтичного втручання. Всіх пацієнтів просили повідомляти про будь-які ускладнення.

Пацієнти були випадковим чином розподілені на дві групи, першу групу склали хворі які отримували комбіновану терапію: АРТ + валацикловір + МТ

(n=20) та до другої групи ввійшли хворі, які отримували АРТ + валацикловір (n=20). Після терапевтичного втручання середні первинні рівні ІЛ-31 у сироватці крові в обох групах вірогідно перевищували показники норми (рис. 6.9), які становили $243,9 \pm 17,6$ пг/мл.



Рис. 6.9 Сироваткові рівні ІЛ-31 до лікування

При дослідженні рівня ІЛ-31 у пацієнтів після комбінованої терапії МТ протягом 14 днів виявлено достовірне зниження рівня в 3 рази, який варіював від $239,3 \pm 16,4$ пг/мл до $79,6 \pm 10,7$ пг/мл (табл. 6.8).

Таблиця 6.8

Рівні ІЛ-31 у хворих на ГІ на тлі ВІЛ (M±m)

Кількість хворих на ГІ на тлі ВІЛ	Рівні ІЛ-31 до лікування, pg / mL	Рівні ІЛ-31 після лікування, pg / mL	p-value*
I група (n=20)	$239,3 \pm 16,4$	$79,6 \pm 10,7$	$p < 0,05$
II група (n=20)	$248,5 \pm 18,8$	$196,4 \pm 13,5$	$p > 0,05$

Примітки:

M±m - середнє ± середньоквадратичне відхилення; результати в експериментальних групах через 14 днів. Порівняння між експериментальними групами: I група АРТ + валацикловір - 1 г 3 рази на добу + мелатонін - 3 мг 2 рази на добу. II група: АРТ + валацикловір - 1 г 3 рази на добу.

* p-value - достовірність відмінностей між показниками.

У групі контролю досліджувані показники склали $248,5 \pm 18,8$ пг /мл до $196,4 \pm 13,5$ пг/мл, які характеризувалася лише тенденцією до зниження (табл. 6.8). Таким чином, середній рівень ІЛ-31 у сироватці був значно нижчим у групі мелатоніну ($p < 0,05$) рис 6.10.

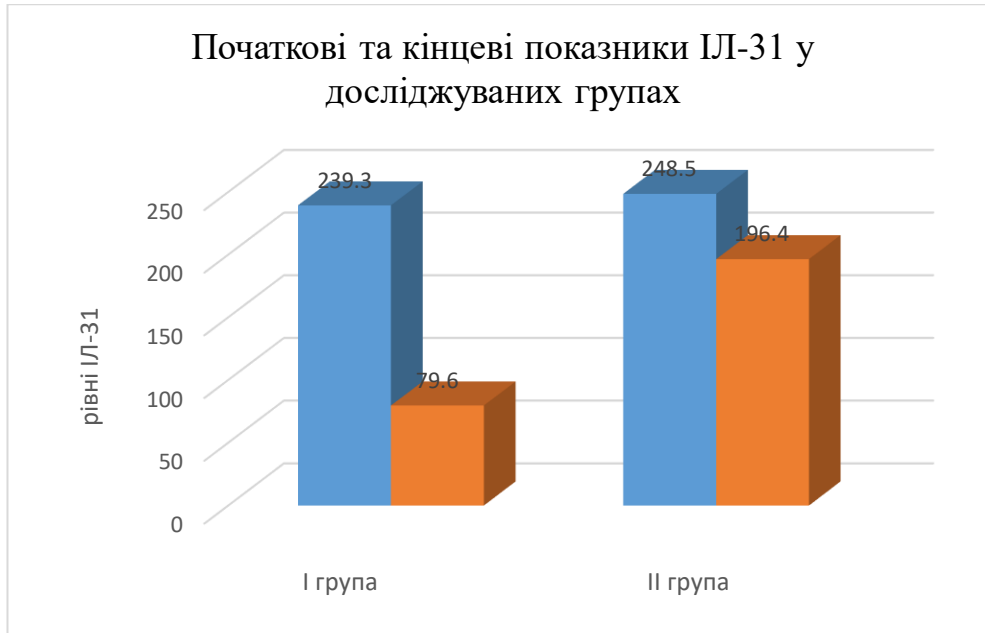


Рис. 6.10 Початкові та кінцеві показники ІЛ-31 у досліджуваних групах

Результати заключного етапу дисертаційного дослідження продемонстрували, що пероральний прийом МТ у дозі 3 мг протягом (6 мг на добу) протягом 14 днів при герпесвірусних захворюваннях шкіри на тлі ВІЛ може запобігати надмірної продукції запальних цитокінів, а саме ІЛ-31. На додаток до посилення імунної відповіді, головним чином, за рахунок CD4+ Т-лімфоцитів ($p < 0,05$), виявлений регуляторний ефект МТ може запобігати дисрегуляції імунної відповіді при ВІЛ-інфекції: продукції інтерлейкіну 31, яка призводить до посилення вірусної реплікації та подальшого прогресування імунодефіциту. Отримані результати виконаного дослідження можуть бути використаними для підвищення ефективності лікування та профілактики рецидивів герпесвірусних інфекцій шкіри у хворих на ВІЛ-інфекцію.

Результати досліджень даного розділу наведено у публікаціях здобувача [76, 77, 180, 181, 188, 193].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

ВІЛ-інфекція є однією з найбільш серйозних медичних та соціальних проблем, що визначаються її прогресуючим поширенням, неухильним зростанням захворюваності, впливом на рівень здоров'я та відтворення населення [38, 66, 75].

Більшість ВІЛ-інфікованих є молодими людьми, які мають репродуктивні плани. Слід зазначити, що в епідемічний процес ВІЛ-інфекції все частіше залучаються жінки репродуктивного віку, які зберігають вагітність [84, 139]. Тому вивчення патології ВІЛ, особливостей перебігу інфекції, поглиблення знань імунологічної складової інфекційного процесу, покращення діагностики та оптимізація лікування хвороби є нагальними проблемами сьогодення.

Протягом тривалого часу ВІЛ асоціювався із низкою запальних, інфекційних та пухлинних захворювань шкіри, але в епоху антиретровірусної терапії перебіг хвороби зазнав трансформації [34, 131].

На даному етапі актуальним клінічним аспектом проблеми ВІЛ-інфекції стають опортуністичні захворювання, серед яких лідирують герпесвірусні інфекції [4, 68, 119].

Найбільш поширеними дерматологічними проявами ВІЛ є ВПГ-1 і ВПГ-2 [6, 87, 55], клінічний перебіг яких, як правило, характеризується обтяженими проявами: нетиповим стійким висипом з веррукозними елементами, ерозіями та глибокими виразками [39, 83]. Герпес зостер (ГЗ; оперізувальний лишай, ОЛ) виникає внаслідок реактивації прихованого вірусу Варіцелла-Зостер, і, як правило, характеризується одностороннім хворобливим везикулярним висипом, який виникає вздовж уражених нервових гілок [123, 181]. ОЛ, як і раніше, є провідною супутньою інфекцією у хворих з ВІЛ та СНІД [96, 155], викликаючи виникнення важких станів, включаючи дисеміновані дерматити, генералізацію інфекційного процесу [48, 137] та системну участь у патогенезі захворювання [10]. Висипка при ОЛ у поєднанні з ВІЛ набуває більш стійкого характеру і незвичайної морфології: веррукозні та гіперкератотичні елементи

висипу [93]. Внесок вірусу Епштейна-Барр та ВГЧ-8 у розвиток деяких типів злоякісних лімфом (ЗЛ), що виникають на фоні ВІЛ, був широко вивчений з початку епідемії ВІЛ 35 років тому. Впровадження АРТ в 1996 році різко змінило частоту злоякісних захворювань, пов'язаних з ВІЛ, проте ЗЛ продовжують залишатися основною групою злоякісних захворювань і найчастішою причиною смертності від раку, що спостерігаються у ВІЛ-інфікованих осіб [39].

В нашій роботі встановлено, що питому вагу в клінічному перебігу ВІЛ-інфекції займає мікст-інфекція. У 47,46% пацієнтів відзначалося поєднання кількох форм герпетичної інфекції (здебільшого ВЕБ і ВПГ-1 та ВПГ-2). На спектр і частоту захворювань шкіри і слизових оболонок у ВІЛ-інфікованих впливали ступінь вираженості імунодефіциту та системне застосування антиретровірусних препаратів. За допомогою дослідження нам вдалося удосконалити класифікацію стадій ВІЛ-інфекції, усунувши невизначеність у класифікації CDC, де існує розрив за значеннями CD4+ між стадією 3 і 4 (і, отже, невизначеність в класифікації), розробивши класифікаційну функцію, яка дозволила прогнозувати перебіг герпесвірусних інфекцій у хворих на ВІЛ-інфекцію та надала можливість чіткої градації між клінічними стадіями.

Вивчення ВІЛ-інфекції протягом багатьох років дозволило зрозуміти імунопатогенез цієї хвороби: ВІЛ атакує імунну систему хазяїна, особливо CD4+ (Т-лімфоцити), викликаючи пригнічення імунної системи [19, 63]. Кількість CD4+, CD8+ і вірусне навантаження РНК ВІЛ контролюються у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують антиретровірусну терапію, і кількість CD4+ відіграє важливу роль у визначенні ефективності лікування [27, 49, 184]. Незважаючи на прогрес у лікуванні в наш час, опортуністичні інфекції є основною причиною захворюваності та смертності у цієї категорії пацієнтів, і оцінка та розширення імунологічних параметрів є цінною для прогнозу захворювання в цьому процесі.

В нашому дослідженні для поглиблення імунодіагностики, ми провели вивчення ролі ІЛ-31 в імунопатогенезі герпесвірусних захворювань шкіри,

асоційованих з ВІЛ-інфекцією. ІЛ-31 – нещодавно відкритий спіральний цитокін, який належить до сімейства цитокінів gp130/ІЛ-31 [9, 28, 173]. ІЛ-31 вивільняється переважно з активованих CD4⁺ Т-клітин. Зокрема, серед Th2-клітин, CD45RO⁺ (пам'яті) Т-клітини демонструють інтенсивну експресію ІЛ-32 [10]. ІЛ-31 бере участь у підтримці гомеостазу гемопоетичних стовбурових клітин (ГСК) та індукції прозапальної активності для активованих макрофагів і моноцитів [79]. У попередніх дослідженнях повідомлялося про підвищену експресію ІЛ-31 у зв'язку з прогресуванням atopічного дерматиту. На додаток до ефекту, що сприяє свербінню, ІЛ-31, як повідомляється, відіграє прозапальну роль через посилення експресії прозапальних генів у Т-клітинах [97]. У ході дослідження ми порівняли рівні ІЛ-31 в сироватці крові у пацієнтів з герпесвірусною інфекцією у поєднанні з ВІЛ-інфекцією та у здорових осіб. Середні показники концентрації ІЛ-31 в сироватці крові в групах пацієнтів з 2-ю клінічною стадією ВІЛ-інфекції і з 3-ю клінічною стадією ВІЛ-інфекції значно перевищували показники контрольної групи в 6,7 рази, що склало $243,9 \pm 15,75$ ($232,8 \pm 16,4$ і $255,05 \pm 15,1$ проти $36,3 \pm 10,7$ пк/мл, $p < 0,001$).

При дослідженні вмісту CD4⁺ у пацієнтів з 2-ю клінічною стадією ВІЛ-інфекції та у пацієнтів з 3-ю клінічною стадією ВІЛ-інфекції та їх кореляційної залежності з рівнем ІЛ-31 було встановлено, що достовірних відмінностей між досліджуваними показниками виявлено не було: вміст CD4⁺ становив 666 ± 118 кл/мкл; ІЛ-31 – $232,8 \pm 16,4$, пк/мл проти 475 ± 81 кл/мкл; $255,05 \pm 15,1$ пк/мл відповідно, однак рівні ІЛ-31 відрізнялися статистично значущою достовірністю в залежності від стадії ВІЛ-інфекції та проявом імуносупресії згідно з класифікації CDC (клінічної стадії 2 і стадії 3): $207,5 \pm 13,1$ проти $258,1 \pm 19,7$ та $232,2 \pm 11,3$ проти $277,9 \pm 18,9$ пк/мл відповідно ($p < 0,05$).

Отже, результати нашого дослідження можуть свідчити про те, що ІЛ-31 відіграє значну роль у в імунопатогенезі інфекційних захворювань шкіри. Крім того, той факт, що ІЛ-31, який вивільняється з дендритних клітин, приваблює лімфоцити в епідерміс, підтверджує результати цього дослідження і дозволяє заповнити прогалини у вивченні імунопатогенезу цього нового цитокіну. Цей

висновок підтверджується результатами більшості останніх досліджень, які повідомляють про зв'язок рівнів ІЛ-31 з алергічними захворюваннями, спонтанною астмою, запальними захворюваннями кишечника та шкіри, хронічною кропив'янкою [18, 36, 62, 171].

Системна імунна гіперактивація та втрата CD4⁺ Т-клітин зазвичай вважаються початковими маркерами ВІЛ-інфекції [15, 72]. В даний час антиретровірусна терапія вважається ефективною для контролю реплікації ВІЛ, хоча кількість CD4⁺ Т-клітин може не відновитися повністю навіть у випадках, коли досягається ефективний контроль над вірусом [86, 143]. Крім того, тривале лікування ВІЛ-інфекції може призвести до таких проблем, як побічні реакції, стійкість до ліків або зниження прихильності до схем лікування [29, 87]. Навпаки, може бути корисним пригнічувати аномально активовану імунну систему у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Постійна активація імунної системи шкідлива, оскільки вона поступово збільшує вірусне навантаження та створює захисну імунну відповідь проти ВІЛ [26, 48]. Щоб подолати ці проблеми, протягом останніх років було проведено декілька клінічних випробувань для оцінки різних допоміжних методів лікування, включаючи імуномодуляцію [22, 64, 117]. З іншої сторони, обтяження дерматологічних проявів при ВІЛ виникає на тлі окислювального стресу внаслідок надлишкової продукції окислювачів, а також зниження рівнів антиоксидантів і підвищення продукції запальних медіаторів [72, 106], тому пошук та вивчення молекул які регулюють ці процеси є мішенями для підвищення ефективності лікування та профілактики рецидивів герпесвірусних інфекцій шкіри у хворих на ВІЛ-інфекції.

Інтерес до МТ як імуномодулятора в складі комбінованої терапії ВІЛ/СНІДу зумовлений його дією: МТ посилює імунну відповідь Т-хелперів [76], регулює продукцію цитокінів, а саме: інтерлейкінів, таких як ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12 [17]. Отримані результати дослідження, проведені нами у дисертаційній роботі дозволили встановити сприятливий вплив мелатоніну на стан імунної системи у пацієнтів з герпесвірусними захворюваннями шкіри, асоційованими

з ВІЛ. У ході дослідження були визначені рівні клітин CD4⁺ в сироватці крові та досліджені зміни показників імунограми у пацієнтів з герпесвірусною інфекцією, асоційованою з ВІЛ до та після терапії мелатоніном (3 мг 1 раз на добу - 30 днів). Усі пацієнти, включені у дослідження отримували АРТ та валацикловір – 1 гр x 3 рази на добу. Отримані дані були порівняні з рівнями контрольної групи, які не отримували мелатонін.

Середні показники клітин CD4⁺ в групі хворих, які отримували мелатонін значно перевищували показники контрольної групи після 30-ти денної терапії, що склало підвищення рівнів клітин CD4⁺ на 37%: 307±109 кл/мкл до комбінованої терапії та 421±86 кл/мкл ($p<0,05$) після терапії МТ проти 315±147 кл/мкл та 324±102 кл/мкл ($p>0,05$) у контрольній групі.

Дослідження даних імунограми у хворих на ГІ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією, після проведеної комбінованої терапії МТ протягом 1-го місяця дозволило виявити позитивну динаміку, що визначалася підвищенням окремих показників: підвищенням відносного вмісту клітин-CD4⁺ з 16,5±3,15% до 23,7±5,61% та абсолютного числа CD4⁺-клітин з 311±128 кл/мкл до 421±861 кл/мкл ($p<0,05$) у 60% пацієнтів (12/20).

В отриманих даних імунограми абсолютне число CD3⁺ у хворих, що отримували базисну та комбіновану терапію відзначалася тенденція до збільшення з 1197±171,3 до 1221±196,2x10⁹/л ($p>0,05$) і до 1296,5±320,2x10⁹/л ($p>0,05$) відповідно. Відносний вміст CD3⁺ характеризувався тенденцією до збільшення у групі хворих, що отримували ізольовано базисну терапію з 76,2±3,12% до 77,9±2,3% ($p>0,05$) та вірогідним збільшенням вмісту у групі хворих, що отримували комбіновану терапію – 76,2±3,12% до 84,08±4,3% ($p<0,05$).

Відносний вміст клітин CD45⁺ характеризувався тенденцією до збільшення у групі хворих, що отримували базисну терапію з – 21,7±7,46% до 22,7±7,6% ($p>0,05$) та вірогідним збільшенням вмісту у групі хворих, що отримували комбіновану терапію – з 21,7±7,46 до 29,8±6,9% ($p<0,05$). Абсолютне число CD45⁺ у хворих, що отримували базисну та комбіновану

терапію характеризувалось тенденцією до збільшення з $1575 \pm 227,8 \times 10^9/\text{л}$ проти $1591 \pm 227,9 \times 10^9/\text{л}$ та $1672,9 \pm 374,5 \times 10^9/\text{л}$ відповідно ($p < 0,05$).

Здійснене дослідження на даному етапі продемонструвало сприятливі ефекти мелатоніну у поєднанні з АРТ та валацикловіром, що дало змогу підтвердити його безпосередній вплив на імунну систему за рахунок активації клітинної імунної відповіді (про що свідчить підвищення рівнів CD4+, CD3+, CD45+ ($p < 0,05$)), головним чином, CD4+ Т-лімфоцитів ($p < 0,05$).

Мелатонін діє одночасно як гормон і антиоксидант з або без рецепторів мелатоніну практично у всіх тканинах ссавців [11], крім того ще як імуномодулятор, що було досліджено у дисертаційній роботі. Також доведено, що мелатонін має антиоксидантні властивості: поглинає різні органічні радикали, підвищує антиоксидантний потенціал клітини, стимулюючи синтез антиоксидантних ферментів, таких як супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза і глутатіонредуктаза, підвищує рівень глутатіону, таким чином знижуючи токсичність ліків [117]. Що стосується ролі мелатоніну в регуляції імунітету, то мелатонін має прямий ефект посилення імунітету у тварин і людей. Дійсно, мелатонін регулює продукцію інтерлейкінів: ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12 [32, 55, 91].

Однією з ключових цілей дисертаційної роботи було дослідження впливу мелатоніну на інтерлікін-31 та його регуляторних властивостей. За результатами комбінованої терапії, яка включала АРТ, валацикловір – 1000 мг 3 рази на добу та мелатонін – 3 мг 2 рази на добу протягом 14 днів, нами було виявлено достовірне зниження рівня ІЛ-31, що зменшувався втричі, де параметри варіювалися від $239,3 \pm 16,4$ пг/мл до $79,6 \pm 10,7$ пг/мл ($p < 0,05$) проти $248,5 \pm 18,8$ пг/мл до $196,4 \pm 13,5$ пг/мл у групі контролю, де показники характеризувалися лише тенденцією до їх зниження.

Це дослідження продемонструвало, що пероральний прийом мелатоніну при герпесвірусних захворюваннях шкіри на тлі ВІЛ впливає на імунну систему за рахунок активації клітинної імунної відповіді та може регулювати продукцію запальних цитокінів, таких як ІЛ-31. Враховуючи низьку

токсичність мелатоніну та його здатність зменшувати побічні ефекти та підвищувати ефективність терапевтичних засобів, його застосування може бути важливим і значущим у комплексній терапії в поєднанні з антиретровірусною терапією.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі запропоновано нове вирішення проблематики тактики ведення хворих на герпесвірусні інфекції шкіри, асоційовані з ВІЛ, шляхом підвищення ефективності лікування та профілактики рецидивів герпесвірусних інфекцій у хворих даної групи за допомогою корекції імунних порушень та оптимізації тактики ведення з урахуванням виявлених імунологічних відхилень.

1. На підставі вивчення клінічних, вірусологічних та імунологічних показників при реактивованих формах ГІ шкіри у ВІЛ-інфікованих осіб, встановлено, що клінічний перебіг герпесвірусних захворювань шкіри на тлі ВІЛ-інфекції тісно пов'язаний з імунним статусом. На спектр і частоту захворювань шкіри і слизових оболонок у ВІЛ-інфікованих впливають ступінь вираженості імунодефіциту та системне застосування антиретровірусних препаратів. Тяжкість проявів корелює з рівнем клітин CD4+.
2. В результаті проведеного комплексного аналізу та дослідження особливостей цитокінового реагування у хворих на ГІ шкіри, асоційованих з ВІЛ було виявлено, що цитокіни та хемокіни є невід'ємною частиною імунної відповіді при даній патології, оскільки вони керують залученням та ефекторними функціями багатьох імунних клітин.
3. Вивчення особливостей продукції ІЛ-31 у хворих з реактивованими формами ГІ шкіри, асоційованих з ВІЛ залежно від рівня імуносупресії, дозволило виявити вірогідне підвищення його вмісту ($p < 0,05$), порівняно з аналогічними показниками здорових осіб в 6,7 рази та залежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції.
4. На основі оцінки клінічної та імунологічної значущості рівнів клітин CD4+ і математичного аналізу розроблена класифікаційна функція, що

- дозволяє прогнозувати перебіг герпесвірусних інфекцій у хворих на ВІЛ та дає можливість чіткої градації між клінічними стадіями ВІЛ-інфекції.
5. Під впливом комплексної імуномодулюючої, імунорегулюючої та антиоксидантної дії з призначенням препарату мелатоніну визначена позитивна динаміка імунологічних показників порівняно з показниками хворих, що отримували базисну терапію, що проявлялося зниженням продукції ІЛ-31. Порівняння результатів дослідження імунного статусу та клінічної ефективності МТ у складі комбінованої терапії у хворих на ГІ, асоційованих з ВІЛ, дозволяє визначити характер імунної відповіді у суб'єктів даної групи. Встановлено, що активація клітинної імунної відповіді (підвищення рівнів CD4+, CD3+, CD45+) спостерігається у групи хворих, де у якості імуномодельючої терапії призначався мелатонін.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. На підставі отриманих результатів встановлено, що для підвищення ефективності противірусної терапії герпесвірусних захворювань у поєднанні з АРТ у ВІЛ-інфікованих осіб є доцільним використання засобів антиоксидантної та імуномодуючої дії у складі етіотропної та патогенетичної терапії.
2. Для корекції імунних порушень у хворих на герпетичну інфекцію, викликану ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ та ВГЛ-8 у поєднанні з ВІЛ-інфекцією науково обґрунтована та доведена ефективність препарату мелатоніну (3 мг) у таблетованій формі, перорально, на ніч, протягом 3 місяців у якості терапії супроводу. Ефекти узгоджені з дозуванням, тривалістю лікування та базовим імунним статусом.
3. Рекомендовано класифікаційну функцію рівнів клітин CD4+, що дозволяє прогнозувати перебіг герпесвірусних інфекцій шкіри у хворих на ВІЛ та дає можливість чіткої градації між клінічними стадіями ВІЛ-інфекції:
 - II клінічна стадія = $0,039 \text{ CD4} - 11,54$;
 - III клінічна стадія = $0,028 \text{ CD4} - 7,70$;
 - IV клінічна стадія = $0,003 \text{ CD4} - 1,20$
 (λ Вілкінсона = 0,02; F = 110; $p < 0,05$).
 Таким чином, новий випадок легко класифікувати за означеними формулами.
4. З метою прогнозування клінічних проявів та зменшення ризиків ускладнень реактивованих форм герпесвірусних інфекцій при диспансерному нагляді за пацієнтами з ВІЛ-інфекцією рекомендовано включення до показників імунологічного моніторингу вмісту інтерлейкіну-31.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Alamili M, Bendtzen K, Lykkesfeldt J, Rosenberg J, Gögenur I. Melatonin suppresses markers of inflammation and oxidative damage in a human daytime endotoxemia model. *J Crit Care*. 2014 Feb;29(1):184.e9-184.e13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.09.006>
2. Alderson P, Allen C, Anzures J. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration; 2011.
3. Alkarkhi AFM, Alqaraghuli WAA, editors. Chapter 10 - Discriminant analysis and classification, in *easy statistics for food science*. Academic Press; 2019. p. 161-175. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814262-2.00010-8>
4. Alamdari NM. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Related to the Effects of Melatonin on Oxidative Stress and Inflammatory Parameters of Obese Women. *Horm Metab Res*. 2015 Jun. 47 (7): P. 504–508. doi: 10.1055/s-0034-1384587.
5. Alzahrani J, Hussain T, Simar D, Palchaudhuri R, Abdel-Mohsen M, Crowe SM, et al. Inflammatory and immunometabolic consequences of gut dysfunction in HIV: Parallels with IBD and implications for reservoir persistence and non-AIDS comorbidities. *EBioMedicine*. 2019 Aug;46:522-531. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.027>
6. Anzinger JJ, Butterfield TR, Angelovich TA, Crowe SM, Palmer CS. Monocytes as regulators of inflammation and HIV-related comorbidities during cART. *J Immunol Res*. 2014;2014:569819. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/569819>
7. Arango Duque G, Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Front Immunol*. 2014 Oct 7;5:491. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00491>
8. Bağcı IS, Ruzicka T. IL-31: A new key player in dermatology and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Mar;141(3):858-866. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.10.045>
9. Bazyar H, Gholinezhad H, Moradi L, Salehi P, Abadi F, Ravanbakhsh M, Zare Javid A. The effects of melatonin supplementation in adjunct with non-surgical periodontal therapy on periodontal status, serum melatonin and inflammatory

- markers in type 2 diabetes mellitus patients with chronic periodontitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology*. 2019 Feb;27(1):67-76. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10787-018-0539-0>
10. Ben-David MA, Elkayam R, Gelernter I, Pfeffer RM. Melatonin for Prevention of Breast Radiation Dermatitis: A Phase II, Prospective, Double-Blind Randomized Trial. *Isr Med Assoc J*. 2016 Mar-Apr;18(3-4):188-92
 11. Bender Ignacio RA, Ramchandani MS, Laing KJ, Johnston CM, Koelle DM. T Cell Immunity to Varicella-Zoster Virus in the Setting of Advanced HIV and Multiple Varicella-Zoster Virus Recurrences. *Viral Immunol*. 2017 Jan/Feb;30(1):77-80. DOI: <https://doi.org/10.1089/vim.2016.0097>
 12. Bilsborough J, Leung DY, Maurer M, Howell M, Boguniewicz M, Yao L, et al. IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Feb;117(2):418-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.10.046>
 13. Bitzer-Quintero OK, Ortiz GG, Jaramillo-Bueno S, Ramos-González EJ, Márquez-Rosales MG, Delgado-Lara DLC, et al. Psycho-Neuro-Endocrine-Immunology: A Role for Melatonin in This New Paradigm. *Molecules*. 2022 Jul 30;27(15):4888. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27154888>
 14. Blumenthal MJ, Schutz C, Meintjes G, Mohamed Z, Mendelson M, Ambler JM, et al. EPHA2 sequence variants are associated with susceptibility to Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection and Kaposi's sarcoma prevalence in HIV-infected patients. *Cancer Epidemiol*. 2018 Oct;56:133-139. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2018.08.005>
 15. Borgia F, Custurone P, Li Pomi F, Cordiano R, Alessandrello C, Gangemi S. IL-31: State of the Art for an Inflammation-Oriented Interleukin. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun 10;23(12):6507. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23126507>
 16. Bubenik GA, Smith PS, Schams D. The effect of orally administered melatonin on the seasonality of deer pelage exchange, antler development, LH, FSH, prolactin, testosterone, T3, T4, cortisol and alkaline phosphatase. *J Pineal Res*. 1986;3(4):331-49. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1986.tb00756.x>

17. Burrel S, Topalis D, Boutolleau D. Résistance des virus herpes simplex aux antiviraux [Herpes simplex virus resistance to antivirals]. *Virologie (Montrouge)*. 2020 Oct 1;24(5):325-342. French. DOI: <https://doi.org/10.1684/vir.2020.0864>
18. Carrascal L, Nunez-Abades P, Ayala A, Cano M. Role of Melatonin in the Inflammatory Process and its Therapeutic Potential. *Curr Pharm Des*. 2018;24(14):1563-1588. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612824666180426112832>
19. Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ, Reiter RJ. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine*. 2005 Jul;27(2):189-200. DOI: <https://doi.org/10.1385/ENDO:27:2:189>
20. Cavalcante AG de M. Melatonin Reduces Lung Oxidative Stress in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Pineal Res*. 2012 Oct; 53 (3): 238 – 44. doi: 10.1111/j.1600-079X.2012.00992.x
21. Chang YS, Chiang BL. Melatonin-Induced Nocturnal Vasodilatation Contributes to Skin Regeneration-Reply. *JAMA Pediatr*. 2016 Jun 1;170(6):622. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.0138>
22. Chang YS, Lin MH, Lee JH, Lee PL, Dai YS, Chu KH, et al. Melatonin Supplementation for Children With Atopic Dermatitis and Sleep Disturbance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2016 Jan;170(1):35-42. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.3092>
23. Chaowattanapanit S, Choonhakarn C, Salao K, Winaikosol K, Julanon N, Wongjirattikarn R, et al. Increased serum IL-31 levels in chronic spontaneous urticaria and psoriasis with pruritic symptoms. *Heliyon*. 2020 Dec 1;6(12):e05621. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05621>
24. Chelidze K, Thomas C, Chang AY, Freeman EE. HIV-Related Skin Disease in the Era of Antiretroviral Therapy: Recognition and Management. *Am J Clin Dermatol*. 2019 Jun;20(3):423-442. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00422-0>
25. Chimbola OM, Lungu EM, Szomolay B. Effect of innate and adaptive immune mechanisms on treatment regimens in an AIDS-related Kaposi's Sarcoma model. *J*

- Biol Dyn. 2021 Dec;15(1):213-249. DOI: <https://doi.org/10.1080/17513758.2021.1912420>
26. Chinn IK, Shearer WT. Severe Combined Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015 Nov;35(4):671-94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2015.07.002>
27. Cho JH, Bhutani S, Kim CH, Irwin MR. Anti-inflammatory effects of melatonin: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Brain Behav Immun.* 2021 Mar;93:245-253. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.01.034>
28. Coates SJ, Leslie KS. What's new in HIV dermatology? *F1000Res.* 2019 Jun 28;8:F1000 Faculty Rev-980. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.16182.1>
29. Conti A, Conconi S, Hertens E, Skwarlo-Sonta K, Markowska M, Maestroni JM. Evidence for melatonin synthesis in mouse and human bone marrow cells. *J Pineal Res.* 2000 May;28(4):193-202. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1600-079x.2000.280401.x>
30. Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, Wenzel J, Frank J, Lüscher-Firzlaff J, et al. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Feb;129(2):426-33, 433.e1-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.10.042>
31. Datsi A, Steinhoff M, Ahmad F, Alam M, Buddenkotte J. Interleukin-31: The "itchy" cytokine in inflammation and therapy. *Allergy.* 2021 Oct;76(10):2982-2997. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14791>
32. De Castro N, Carmagnat M, Kernéis S, Scieux C, Rabian C, Molina JM. Varicella-zoster virus-specific cell-mediated immune responses in HIV-infected adults. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2011 Oct;27(10):1089-97. DOI: <https://doi.org/10.1089/AID.2010.0340>
33. de Matos Cavalcante AG, de Bruin PF, de Bruin VM, Nunes DM, Pereira ED, Cavalcante MM, Andrade GM. Melatonin reduces lung oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pineal Res.* 2012 Oct;53(3):238-44. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2012.00992.x>

34. Desai DV, Kulkarni SS. Herpes Simplex Virus: The Interplay Between HSV, Host, and HIV-1. *Viral Immunol.* 2015 Dec;28(10):546-55. DOI: <https://doi.org/10.1089/vim.2015.0012>
35. Di Salvo E, Ventura-Spagnolo E, Casciaro M, Navarra M, Gangemi S. IL-33/IL-31 Axis: A Potential Inflammatory Pathway. *Mediators Inflamm.* 2018 Mar 11;2018:3858032. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/3858032>
36. Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, Bilsborough J, Rosenfeld-Franklin M, Presnell SR, et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol.* 2004 Jul;5(7):752-60. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni1084>
37. Elliott JH, Wightman F, Solomon A, Ghneim K, Ahlers J, Cameron MJ, et al. Activation of HIV transcription with short-course vorinostat in HIV-infected patients on suppressive antiretroviral therapy. *PLoS Pathog.* 2014;10(10):e1004473. pmid:25393648
38. Essomba RG, Mbe RM, Ngogang MP, Ekono CB, Bitoungui VJN, Seni N, Nguwoh PS, Ateba PT, Kamdem SD, Nono JK, Ambomo MS, Assoumou MCO, Mbopi-Kéou FX. Plasma IL-33 levels and immune activation in HIV-TB coinfection: a cross-sectional study in Yaoundé, Cameroon. 2023 Sep *Pan Afr Med J.* 11:46:13. doi: 10.11604/pamj.2023.46.13.41152. eCollection 2023.
39. Foster RG. Melatonin. *Curr Biol.* 2021 Nov 22;31(22):R1456-R1458. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.10.029>
40. Furue M, Furue M. Interleukin-31 and Pruritic Skin. *J Clin Med.* 2021 Apr 28;10(9):1906. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10091906>
41. Furue M, Yamamura K, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Fukui Y. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis. *Allergy.* 2018 Jan;73(1):29-36. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.13239>
42. Furusawa Y, Yamamoto T, Hattori A, Suzuki N, Hirayama J, Sekiguchi T, Tabuchi Y. De novo transcriptome analysis and gene expression profiling of fish scales isolated from *Carassius auratus* during space flight: Impact of melatonin on gene expression in response to space radiation. *Mol. Med. Rep.* 2020. 22, 2627–2636. doi: 10.3892/mmr.2020.11363.

43. Gaebler C, Falcinelli SD, Stoffel E, Read J, Murtagh R, Oliveira TY, et al. Sequence Evaluation and Comparative Analysis of Novel Assays for Intact Proviral HIV-1 DNA. *J Virol.* 2021;95(6). pmid:33361426
44. Galley HF, Woolneret A, al. Melatonin in Pregnancy (MEL-P2). 2018: NCT03609086 <https://www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/application-summaries/research-summaries/melatonin-in-pregnancy-mel-p2/>
45. Gandhi MK, Hoang T, Law SC, Brosda S, O'Rourke K, Tobin JWD, et al. EBV-associated primary CNS lymphoma occurring after immunosuppression is a distinct immunobiological entity. *Blood.* 2021 Mar 18;137(11):1468-1477. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2020008520>
46. Gaudet SJ, Slominski A, Etminan M, Pruski D, Paus R, Namboodiri MA. Identification and characterization of two isozymic forms of arylamine N-acetyltransferase in Syrian hamster skin. *J Invest Dermatol.* 1993 Nov;101(5):660-5. DOI: <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12371672>
47. Gelaleti GB, Borin TF, Maschio-Signorini LB, Moschetta MG, Jardim-Perassi BV, Calvino GB, et al. Efficacy of melatonin, IL-25 and siIL-17B in tumorigenesis-associated properties of breast cancer cell lines. *Life Sci.* 2017 Aug 15;183:98-109. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.06.013>
48. Gianella S, Anderson CM, Var SR, Oliveira MF, Lada SM, Vargas MV, et al. Replication of Human Herpesviruses Is Associated with Higher HIV DNA Levels during Antiretroviral Therapy Started at Early Phases of HIV Infection. *J Virol.* 2016 Mar 28;90(8):3944-3952. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.02638-15>
49. Gibbs BF, Patsinakidis N, Raap U. Role of the Pruritic Cytokine IL-31 in Autoimmune Skin Diseases. *Front Immunol.* 2019 Jun 21;10:1383. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01383>
50. Girolomoni G, Maurelli M, Gisondi P. The emerging role of the neuroimmune cytokine interleukin-31 in chronic inflammatory skin diseases. *Ital J Dermatol Venerol.* 2022 Aug;157(4):306-312. DOI: <https://doi.org/10.23736/S2784-8671.22.07265-6>

51. Grund B, Baker JV, Deeks SG, Wolfson J, Wentworth D, Cozzi-Lepri A, et al. Relevance of Interleukin-6 and D-Dimer for Serious Non-AIDS Morbidity and Death among HIV-Positive Adults on Suppressive Antiretroviral Therapy. *PLoS One*. 2016 May 12;11(5):e0155100. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155100>
52. Hardeland R, Pandi-Perumal SR. Melatonin, a potent agent in antioxidative defense: actions as a natural food constituent, gastrointestinal factor, drug and prodrug. *Nutr Metab (Lond)*. 2005 Sep 10;2:22. DOI: <https://doi.org/10.1186/1743-7075-2-22>
53. Hardeland R. Melatonin and inflammation-Story of a double-edged blade. *J Pineal Res*. 2018 Nov;65(4):e12525. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpi.12525>
54. Hardeland R, Aging. Melatonin, and the Pro- and Anti-Inflammatory Networks. *Int. J. Mol. Sci*. 2019.20, 1223 DOI: 10.3390/ijms20051223
55. Hermans HM. Oncostatin M and interleukin-31: Cytokines, receptors, signal transduction and physiology. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015 Oct;26(5):545-58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.07.006>
56. Hernández-Velázquez B, Camara-Lemarroy CR, González-González JA, García-Compeán D, Monreal-Robles R, Cordero-Pérez P, Muñoz-Espinosa LE. Effects of melatonin on the acute inflammatory response associated with endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rev Gastroenterol Mex*. 2016 Jul-Sep;81(3):141-8. English, Spanish. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rgmex.2016.03.003>
57. Honeycutt JB, Thayer WO, Baker CE, Ribeiro RM, Lada SM, Cao Y, et al. HIV persistence in tissue macrophages of humanized myeloid-only mice during antiretroviral therapy. *Nat Med*. 2017;23(5):638–43. pmid:28414330
58. Horne D. Statistics, Use in Immunology. In: Delves PJ, editor. *Encyclopedia of Immunology (Second Edition)*; 1998. p. 2211-2215 DOI: <https://doi.org/10.1006/rwei.1999.0559>
59. James C, Harfouche M, Welton NJ, Turner KM, Abu-Raddad LJ, Gottlieb SL, Looker KJ. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence

- estimates, 2016. *Bull World Health Organ.* 2020 May 1;98(5):315-329. DOI: <https://doi.org/10.2471/BLT.19.237149>
60. Jaworek AK, Szepietowski JC, Hałubiec P, Wojas-Pelc A, Jaworek J. Melatonin as an Antioxidant and Immunomodulator in Atopic Dermatitis-A New Look on an Old Story: A Review. *Antioxidants (Basel).* 2021 Jul 24;10(8):1179. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox10081179>
61. Justiz Vaillant AA, Qurie A. Immunodeficiency. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–.2019 Nov 22. Bookshelf ID: NBK500027
62. Kaondera-Shava RF, Lungu E, Szomolay B. A novel mathematical model of AIDS-associated Kaposi's sarcoma: Analysis and optimal control. *Biosystems.* 2021 Feb;200:104318. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2020.104318>
63. Kasraie S, Niebuhr M, Baumert K, Werfel T. Functional effects of interleukin 31 in human primary keratinocytes. *Allergy.* 2011 Jul;66(7):845-52. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02545.x>
64. Kasraie S, Niebuhr M, Werfel T. Interleukin (IL)-31 induces pro-inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages following stimulation with staphylococcal exotoxins. *Allergy.* 2010 Jun 1;65(6):712-21. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02255.x>
65. Khazan M, Nasiri S, Riahi SM, Robati RM, Hedayati M. Measurement of melatonin, indole-dioxygenase, IL-6, IL-18, ferritin, CRP, and total homocysteine levels during herpes zoster. *J Med Virol.* 2020 Aug;92(8):1253-1259. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25484>
66. Kim TK, Lin Z, Tidwell WJ, Li W, Slominski AT. Melatonin and its metabolites accumulate in the human epidermis in vivo and inhibit proliferation and tyrosinase activity in epidermal melanocytes in vitro. *Mol Cell Endocrinol.* 2015 Mar 15;404:1-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.07.024>
67. Kouhi Habibi N, Shabestani Monfared A, Ebrahimnejad Gorji K, Karimi M, Moghadamnia AA, Tourani M, et al. The protective effects of melatonin on blood cell counts of rectal cancer patients following radio-chemotherapy: a randomized

- controlled trial. *Clin Transl Oncol.* 2019 Jun;21(6):745-752. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1977-2>
68. Krajewski PK, Tyczyńska K, Bardowska K, Olczyk P, Nowicka-Suszko D, Janczak D, et al. High Serum IL-31 Concentration Is Associated with Itch among Renal Transplant Recipients. *J Clin Med.* 2022 Jul 25;11(15):4309. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11154309>
69. Kuzumi A, Yoshizaki A, Matsuda KM, Kotani H, Norimatsu Y, Fukayama M, et al. Interleukin-31 promotes fibrosis and T helper 2 polarization in systemic sclerosis. *Nat Commun.* 2021 Oct 12;12(1):5947. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26099-w>
70. Lai T, Wu D, Li W, Chen M, Yi Z, Huang D, et al. Interleukin-31 expression and relation to disease severity in human asthma. *Sci Rep.* 2016 Mar 9;6:22835. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep22835>
71. Lang B, Wang M, Zhang Z, Fu Y, Han X, Hu Q, Ding H, Shang H, Jiang Y. Inhibitory receptor CD47 binding to plasma TSP1 suppresses NK-cell IFN- γ production via activating the JAK/STAT3 pathway during HIV infection. 2023 Nov. *J Transl Med.* 30;21(1):869. doi: 10.1186/s12967-023-04667-6.
72. Leyva-Moral JM, Loayza-Enriquez BK, Palmieri PA, Guevara-Vasquez GM, Elias-Bravo UE, Edwards JE, et al. Adherence to antiretroviral therapy and the associated factors among people living with HIV/AIDS in Northern Peru: a cross-sectional study. *AIDS Res Ther.* 2019 Aug 28;16(1):22. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12981-019-0238-y>
73. Li S, Bai L, Dong J, Sun R, Lan K. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus: Epidemiology and Molecular Biology. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1018:91-127. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-10-5765-6_7
74. Li YY, Yang SH, Wang RR, Tang JT, Wang HM, Kuang YQ. Effects of CD4 cell count and antiretroviral therapy on mucocutaneous manifestations among HIV/AIDS patients in Yunnan, China. *Int J Dermatol.* 2020 Mar;59(3):308-313. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijd.14725>

75. Li Z, Jiang-Tao Z, Ya H, Guo-Kun Z, Yan Z, Jiang-Ping Y, Tong L. Melatonin attenuates acute and chronic itch in mice: the antioxidant and anti-inflammatory effects of melatonin receptors. *Ann Transl Med.* 2022 Sep; 10(18): 972. doi: 10.21037/atm-22-3804
76. Liadova T, Dorosh D. Assessment of clinical and immunological effects of melatonin and IL-31 in herpes virus skin diseases with HIV-associated infection and methods of their correction. *Academic Challenges of Diverse Fields Knowledge in the 21st Century: materials of the All-Ukrainian Scientific and Practical Conference.* Kharkiv, 2020:278 – 285.
77. Liadova TI, Popov MM, Dorosh DM, Martynenko AV, Volobueva OV, Kadyhrob IV, Sorokina OG, Gamilovskaya AP, Gololobova OV, Shepylieva NV. Assessment of immunological effects of melatonin in immunodeficient population: a Systematic Review of 180190 Randomized Controlled Trials. *Lekársky obzor.* 2021;1:25–32.
78. Lin GJ, Huang SH, Chen SJ, Wang CH, Chang DM, Sytwu HK. Modulation by melatonin of the pathogenesis of inflammatory autoimmune diseases. *Int J Mol Sci.* 2013 May 31;14(6):11742-66. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms140611742>
79. Ling L, De C, Spagnuolo RA, Begum N, Falcinelli SD, Archin NM, Kovarova M, Silvestri G, Wahl A, Margolis DM, Garcia JV. Transient CD4+ T cell depletion during suppressive ART reduces the HIV reservoir in humanized mice. *PLoS Pathog.* 2023 Dec 6;19(12):e1011824. doi: 10.1371/journal.ppat.1011824.
80. Lissoni P, Barni S, Ardizzioia A, Tancini G, Conti A, Maestroni G. A randomized study with the pineal hormone melatonin versus supportive care alone in patients with brain metastases due to solid neoplasms. *Cancer.* 1994 Feb 1;73(3):699-701. DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19940201\)73:3<699::aid-cncr2820730332>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940201)73:3<699::aid-cncr2820730332>3.0.co;2-1)
81. Lissoni P, Barni S, Tancini G, Ardizzioia A, Ricci G, Aldeghi R, et al. A randomised study with subcutaneous low-dose interleukin 2 alone vs interleukin 2 plus the pineal neurohormone melatonin in advanced solid neoplasms other than renal cancer and melanoma. *Br J Cancer.* 1994 Jan;69(1):196-9. DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.1994.34>

82. Lissoni P, Brivio F, Fumagalli L, Messina G, Vigoré L, Parolini D, et al. Neuroimmunomodulation in medical oncology: application of psychoneuroimmunology with subcutaneous low-dose IL-2 and the pineal hormone melatonin in patients with untreatable metastatic solid tumors. *Anticancer Res.* 2008 Mar-Apr;28(2B):1377-81.
83. Lissoni P, Bucovec R, Bonfanti A, Giani L, Mandelli A, Roselli MG, et al. Thrombopoietic properties of 5-methoxytryptamine plus melatonin versus melatonin alone in the treatment of cancer-related thrombocytopenia. *J Pineal Res.* 2001 Mar;30(2):123-6. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1600-079x.2001.300208.x>
84. Lissoni P, Chilelli M, Villa S, Cerizza L, Tancini G. Five years survival in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy alone or chemotherapy and melatonin: a randomized trial. *J Pineal Res.* 2003 Aug;35(1):12-5. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1600-079x.2003.00032.x>
85. Lissoni P, Rovelli F, Malugani F, Bucovec R, Conti A, Maestroni GJ. Anti-angiogenic activity of melatonin in advanced cancer patients. *Neuro Endocrinol Lett.* 2001;22(1):45-7.
86. Lissoni P. Biochemotherapy with standard chemotherapies plus the pineal hormone melatonin in the treatment of advanced solid neoplasms. *Pathol Biol (Paris).* 2007 Apr-May;55(3-4):201-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2006.12.025>
87. Liu WX, Tan SJ, Wang YF, Zhang FL, Feng YQ, Ge W, et al. Melatonin promotes the proliferation of primordial germ cell-like cells derived from porcine skin-derived stem cells: A mechanistic analysis. *J Pineal Res.* 2022 Nov;73(4):e12833. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpi.12833>
88. Liu Y, Wang D, Li T, Xu L, Li Z, Bai X, et al. Melatonin: A potential adjuvant therapy for septic myopathy. *Biomed Pharmacother.* 2023 Feb;158:114209. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114209>
89. Macieira KV, Caetano DG, De Lima SMB, Wagner Giacoia-Gripp CB, Côrtes FH, Da Silva Cazote A, De Souza Azevedo Soares A, Dos Santos Alves N, De Souza Borges Quintana M, Costa M, Brandão LGP, De Andrade MM, Grinsztejn B, Coelho LE, De Almeida DV. Differential gene expression of cytokines, receptors,

- and miRNAs in individuals living with HIV-1 and vaccinated against yellow fever. 2023 Nov. *Mol Immunol.* 10;164:58-65. doi: 10.1016/j.molimm.2023.10.013.
90. Markus RP, Fernandes PA, Kinker GS, da Silveira Cruz-Machado S, Marçola M. Immune-pineal axis - acute inflammatory responses coordinate melatonin synthesis by pinealocytes and phagocytes. *Br J Pharmacol.* 2018 Aug;175(16):3239-3250. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.14083>
91. Markus RP, Sousa KS, da Silveira Cruz-Machado S, Fernandes PA, Ferreira ZS. Possible Role of Pineal and Extra-Pineal Melatonin in Surveillance, Immunity, and First-Line Defense. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 10;22(22):12143. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222212143>
92. Masur H. Recurring and emerging questions related to management of HIV-related opportunistic infections. *Top Antivir Med.* 2018 Sep;26(3):79-84.
93. Maurer TA. Dermatologic manifestations of HIV infection. *Top HIV Med.* 2005 Dec-2006 Jan;13(5):149-54.
94. Mauriz JL, Collado PS, Veneroso C, Reiter RJ, González-Gallego J. A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. *J Pineal Res.* 2013 Jan;54(1):1-14. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2012.01014.x>
95. McCandless EE, Rugg CA, Fici GJ, Messamore JE, Aleo MM, Gonzales AJ. Allergen-induced production of IL-31 by canine Th2 cells and identification of immune, skin, and neuronal target cells. *Vet Immunol Immunopathol.* 2014 Jan 15;157(1-2):42-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2013.10.017>
96. Mekjavic IB, Macdonald IA. Melatonin-Induced Nocturnal Vasodilatation Contributes to Skin Regeneration. *JAMA Pediatr.* 2016 Jun 1;170(6):621-2. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.0131>
97. Mesquita PMM, Preston-Hurlburt P, Keller MJ, Vudattu N, Espinoza L, Altrich M, et al. Role of Interleukin 32 in Human Immunodeficiency Virus Reactivation and Its Link to Human Immunodeficiency Virus-Herpes Simplex Virus Coinfection. *J Infect Dis.* 2017 Feb 15;215(4):614-622. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw612>

98. Mesri Alamdari N, Mahdavi R, Roshanravan N, Lotfi Yaghin N, Ostadrahimi AR, Faramarzi E. A double-blind, placebo-controlled trial related to the effects of melatonin on oxidative stress and inflammatory parameters of obese women. *Horm Metab Res.* 2015 Jun;47(7):504-8. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1384587>
99. Minich DM, Henning M, Darley C, Fahoum M, Schuler CB, Frame J. Is Melatonin the "Next Vitamin D"?: A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements. *Nutrients.* 2022 Sep 22;14(19):3934. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14193934>
100. Mirnezami M, Zarinfar N, Sofian M, Botlani Yadegar B, Rahimi H. Mucocutaneous Manifestations in HIV-Infected Patients and Their Relationship to CD4 Lymphocyte Counts. *Scientifica (Cairo).* 2020 Aug 11;2020:7503756. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/7503756>
101. Mo Y, Yue M, Yim LY, Zhou R, Yu C, Peng Q, Zhou Y, Luk TY, Lui GCY, Huang H, Lim CHY, Wang H, Liu L, Sun H, Wang J, Song Y, Chen Z. Nicotinamide mononucleotide impacts HIV-1 infection by modulating immune activation in T lymphocytes and humanized mice. *EBioMedicine.* 2023 Nov 17;98:104877. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104877.
102. Montaner JS, Lima VD, Harrigan PR, Lourenço L, Yip B, Nosyk B, et al. Expansion of HAART coverage is associated with sustained decreases in HIV/AIDS morbidity, mortality and HIV transmission: the "HIV Treatment as Prevention" experience in a Canadian setting. *PLoS One.* 2014 Feb 12;9(2):e87872. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087872>
103. Moradkhani F, Moloudizargari M, Fallah M, Asghari N, Heidari Khoei H, Asghari MH. Immunoregulatory role of melatonin in cancer. *J Cell Physiol.* 2020 Feb;235(2):745-757. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.29036>
104. Moslehi M, Moazamiyanfar R, Dakkali MS, Rezaei S, Rastegar-Pouyani N, Jafarzadeh E, et al. Modulation of the immune system by melatonin; implications for cancer therapy. *Int Immunopharmacol.* 2022 Jul;108:108890. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108890>

105. Munawwar A, Singh S. Human Herpesviruses as Copathogens of HIV Infection, Their Role in HIV Transmission, and Disease Progression. *J Lab Physicians*. 2016 Jan-Jun;8(1):5-18. DOI: <https://doi.org/10.4103/0974-2727.176228>
106. Murdaca G, Greco M, Tonacci A, Negrini S, Borro M, Puppo F, Gangemi S. IL-33/IL-31 Axis in Immune-Mediated and Allergic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 22;20(23):5856. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20235856>
107. Musukuma-Chifulo K, Siddiqi OK, Chilyabanyama ON, Bates M, Chisenga CC, Simuyandi M, et al. Epstein-Barr Virus Detection in the Central Nervous System of HIV-Infected Patients. *Pathogens*. 2022 Sep 22;11(10):1080. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens11101080>
108. Nakashima C, Otsuka A, Kabashima K. Interleukin-31 and interleukin-31 receptor: New therapeutic targets for atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2018 Apr;27(4):327-331. DOI: <https://doi.org/10.1111/exd.13533>
109. Narbutt J, Olejniczak I, Sobolewska-Sztychny D, Sysa-Jedrzejowska A, Słowik-Kwiatkowska I, Hawro T, Lesiak A. Narrow band ultraviolet B irradiations cause alteration in interleukin-31 serum level in psoriatic patients. *Arch Dermatol Res*. 2013 Apr;305(3):191-5. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00403-012-1293-6>
110. Nduka C, Sarki A, Uthman O, Stranges S. Impact of antiretroviral therapy on serum lipoprotein levels and dyslipidemias: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015 Nov 15;199:307-18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.07.052>
111. Neis MM, Peters B, Dreuw A, Wenzel J, Bieber T, Mauch C, et al. Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Oct;118(4):930-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.07.015>
112. Neri B, de Leonardis V, Gemelli MT, di Loro F, Mottola A, Ponchiatti R, et al. Melatonin as biological response modifier in cancer patients. *Anticancer Res*. 1998 Mar-Apr;18(2B):1329-32.

113. Nixon CC, Mavigner M, Sampey GC, Brooks AD, Spagnuolo RA, Irlbeck DM, et al. Systemic HIV and SIV latency reversal via non-canonical NF-kappaB signalling in vivo. *Nature*. 2020;578(7793):160–5.
114. Nunes Oda S, Pereira Rde S. Regression of herpes viral infection symptoms using melatonin and SB-73: comparison with Acyclovir. *J Pineal Res*. 2008 May;44(4):373-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00538.x>
115. Okuno S, Hashimoto T, Yamazaki Y, Okuzawa M, Satoh T. IL-31 and IL-31 receptor alpha in pemphigus: Contributors to more than just itch? *J Dermatol*. 2023 Jul;50(7):927-930. DOI: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16730>
116. Onseng K, Johns NP, Khuayjarernpanishk T, Subongkot S, Priprem A, Hurst C, Johns J. Beneficial Effects of Adjuvant Melatonin in Minimizing Oral Mucositis Complications in Head and Neck Cancer Patients Receiving Concurrent Chemoradiation. *J Altern Complement Med*. 2017 Dec;23(12):957-963. DOI: <https://doi.org/10.1089/acm.2017.0081>
117. Panah F, Ghorbanihaghjo A, Argani H, Haiaty S, Rashtchizadeh N, Hosseini L, et al. The effect of oral melatonin on renal ischemia-reperfusion injury in transplant patients: A double-blind, randomized controlled trial. *Transpl Immunol*. 2019 Dec;57:101241. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trim.2019.101241>
118. Pangmekeh PJ, Awolu MM, Gustave S, Gladys T, Cumber SN. Association between highly active antiretroviral therapy (HAART) and hypertension in persons living with HIV/AIDS at the Bamenda regional hospital, Cameroon. *Pan Afr Med J*. 2019 Jun 6;33:87. DOI: <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.33.87.15574>
119. Pati D, Lorusso LN. How to Write a Systematic Review of the Literature. *HERD*. 2018 Jan;11(1):15-30. DOI: <https://doi.org/10.1177/1937586717747384>
120. Pérez NP, Guevara López MA, Silva A, Ramos I. Improving the Mann-Whitney statistical test for feature selection: an approach in breast cancer diagnosis on mammography. *Artif Intell Med*. 2015 Jan;63(1):19-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2014.12.004>
121. Pierce CA, Loh LN, Steach HR, Cheshenko N, Preston-Hurlburt P, Zhang F, Stransky S, Kravets L, Sidoli S, Philbrick W, Nassar M, Krishnaswamy S, Herold

- KC, Herold BC. HSV-2 triggers upregulation of MALAT1 in CD4+ T cells and promotes HIV latency reversal. *J Clin Invest.* 2023 Jun 1;133(11):e164317. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI164317>
122. Pomerantz HS, Xu X, White J, Sunil TS, Deiss RG, Ganesan A, et al. Association between quantitative varicella-zoster virus antibody levels and zoster reactivation in HIV-infected persons. *AIDS Res Ther.* 2018 Dec 11;15(1):25. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12981-018-0212-0>
123. Purzycka-Bohdan D, Gleń J, Zabłotna M, Nedoszytko B, Szczerkowska-Dobosz A, Sokołowska-Wojdyło M, et al. Significance of interleukin-31 (IL-31) gene polymorphisms and IL-31 serum level in psoriasis in correlation with pruritus. *Postepy Dermatol Alergol.* 2021 Aug;38(4):657-664. DOI: <https://doi.org/10.5114/ada.2021.108926>
124. Qin J, Lu C. Infection of KSHV and Interaction with HIV: The Bad Romance. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1018:237-251. https://doi.org/10.1007/978-981-10-5765-6_15
125. Quaresma JAS. Organization of the Skin Immune System and Compartmentalized Immune Responses in Infectious Diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2019 Jul 31;32(4):e00034-18. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00034-18>
126. Raikhlin NT, Kvetnoy IM, Tolkachev V N. Melatonin may be synthesized in enterochromaffine cells. *Nature.* 1975. 255, 344–345. doi: 10.1038/255344a0.
127. Ramamoorthy H, Abraham P, Isaac B. Melatonin protects against tenofovir-induced nephrotoxicity in rats by targeting multiple cellular pathways. *Hum Exp Toxicol.* 2021 May;40(5):826-850. DOI: <https://doi.org/10.1177/0960327120968860>
128. Reiter RJ, Tan DX, Sainz RM, Mayo JC, Lopez-Burillo S. Melatonin: reducing the toxicity and increasing the efficacy of drugs. *J Pharm Pharmacol.* 2002;54(10):1299-321. DOI: <https://doi.org/10.1211/002235702760345374>
129. Ren L, Wang B, Miao Z, Liu P, Zhou S, Feng Y, et al. A correlation analysis of HHV infection and its predictive factors in an HIV-seropositive population in

- Yunnan, China. *J Med Virol.* 2020 Mar;92(3):295-301. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25609>
130. Roger AV, Armand EK, Nchinda JT, Georges TT, Cédric G, Chantal MEN, Armand GNT, Arnaud G, Falmata A, Natacha LY, CK, Pieme CA. Relation between interleukin-6 concentrations and oxidative status of HIV infected patients with /or at risk of Kaposi disease in Yaounde. *Virol J.* 2023 Jul 25;20(1):165. doi: 10.1186/s12985-023-02109-9.
131. Rusanova I, Martínez-Ruiz L, Florido J, Rodríguez-Santana C, Guerra-Librero A, Acuña-Castroviejo D, Escames G. Protective Effects of Melatonin on the Skin: Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 8;20(19):4948. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20194948>
132. Salao K, Sawanyawisuth K, Winaikosol K, Choonhakarn C, Chaowattanapanit S. Interleukin-31 and Chronic Pruritus of Unknown Origin. *Biomark Insights.* 2020 Jul 8;15:1177271920940712. DOI: <https://doi.org/10.1177/1177271920940712>
133. Salazar AT, McKhann A, Chen H, Bosch RJ, Weinberg A. Immune Correlates of Herpes Zoster in People Living with HIV on Effective Antiretroviral Therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2019 Oct 1; 35(10): 890–895. doi: 10.1089/aid.2019.0053
134. Sánchez-López AL, Ortiz GG, Pacheco-Moisés FP, Mireles-Ramírez MA, Bitzer-Quintero OK, Delgado-Lara DLC, et al. Efficacy of Melatonin on Serum Pro-inflammatory Cytokines and Oxidative Stress Markers in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Arch Med Res.* 2018 Aug;49(6):391-398. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2018.12.004>
135. Schiff AE, Linder AH, Luhembo SN, Banning S, Deymier MJ, Diefenbach TJ, et al. T cell-tropic HIV efficiently infects alveolar macrophages through contact with infected CD4+ T cells. *Sci Rep.* 2021;11(1):3890.
136. Scuderi SA, Cucinotta L, Filippone A, Lanza M, Campolo M, Paterniti I, Esposito E. Effect of Melatonin on Psoriatic Phenotype in Human Reconstructed Skin Model. *Biomedicines.* 2022 Mar 23;10(4):752. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040752>

137. Serra-Baldrich E, Santamaría-Babí LF, Francisco Silvestre J. Nemoalizumab: An Innovative Biologic Treatment to Control Interleukin 31, a Key Mediator in Atopic Dermatitis and Prurigo Nodularis. *Actas Dermosifiliogr.* 2022 Jul-Aug;113(7):674-684. English, Spanish. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.12.014>
138. Sheth PM, Sunderji S, Shin LY, Rebbapragada A, Huibner S, Kimani J, et al. Coinfection with herpes simplex virus type 2 is associated with reduced HIV-specific T cell responses and systemic immune activation. *J Infect Dis.* 2008 May 15;197(10):1394-401. DOI: <https://doi.org/10.1086/587697>
139. Slominski A, Fischer TW, Zmijewski MA, Wortsman J, Semak I, Zbytek B, et al. On the role of melatonin in skin physiology and pathology. *Endocrine.* 2005 Jul;27(2):137-48. DOI: <https://doi.org/10.1385/ENDO:27:2:137>
140. Slominski A, Pisarchik A, Semak I, Sweatman T, Wortsman J, Szczesniewski A, et al. Serotonergic and melatonergic systems are fully expressed in human skin. *FASEB J.* 2002 Jun;16(8):896-8. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.01-0952fje>
141. Smith JB, Herbert JJ, Truong NR, Cunningham AL. Cytokines and chemokines: The vital role they play in herpes simplex virus mucosal immunology. *Front Immunol.* 2022 Sep 23;13:936235. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.936235>
142. Sorokina O, Popov M, Liadova T, Malantschuk S, Dorosh D. Features of disease course of some forms of herpesvirus infection. *Annals of Mechnikov Institute.* 2020;3:76–78. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.4038961>
143. Sorokina OG, Veklich KA, Dorosh DM, Sorokina AV, Kolesnik YaV. Population and subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes in patients with some forms of chronic viral infection. *Актуальні питання сучасної медицини: матеріали XVIII Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців.* Харків. 2021. С. 257-258.
144. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Maestroni GJ, Esquifino AI, Hardeland R, Cardinali DP. Role of melatonin in neurodegenerative diseases. *Neurotox Res.* 2005;7(4):293-318. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03033887>

145. Stanford SC. Recent developments in research of melatonin and its potential therapeutic applications. *Br J Pharmacol.* 2018 Aug;175(16):3187-3189. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.14371>
146. Stinn T, Kuntz S, Varon D, Huang ML, Selke S, Njikan S, et al. Subclinical Genital Herpes Shedding in HIV/Herpes Simplex Virus 2-Coinfected Women during Antiretroviral Therapy Is Associated with an Increase in HIV Tissue Reservoirs and Potentially Promotes HIV Evolution. *J Virol.* 2020 Dec 9;95(1):e01606-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01606-20>
147. Stott B, Lavender P, Lehmann S, Pennino D, Durham S, Schmidt-Weber CB. Human IL-31 is induced by IL-4 and promotes TH2-driven inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Aug;132(2):446-54.e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.03.050>
148. Stroup WW. *Generalized Linear Mixed Models: Modern Concepts, Methods and Applications.* 1st ed. Boca Raton: CRC Press; 2012. 555 p. DOI: <https://doi.org/10.1201/b13151>
149. Sufiawati I, Harmiyati R, Nur'aeny N, Indrati AR, Lesmana R, Wisaksana R, Amalia R. Detection of Human Herpesviruses in Sera and Saliva of Asymptomatic HIV-Infected Individuals Using Multiplex RT-PCR DNA Microarray. *Pathogens.* 2023 Jul 28;12(8):993. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens12080993>
150. Sulkowski MS. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis.* 2004 Mar 1;38 Suppl 2:S90-7. DOI: <https://doi.org/10.1086/381444>
151. Swanstrom AE, Immonen TT, Oswald K, Pyle C, Thomas JA, Bosche WJ, et al. Antibody-mediated depletion of viral reservoirs is limited in SIV-infected macaques treated early with antiretroviral therapy. *J Clin Invest.* 2021;131(6). pmid:33465055
152. Świerczyńska K, Krajewski PK, Nowicka-Suszko D, Białyński-Birula R, Krajewska M, Szepietowski JC. The Serum Level of IL-31 in Patients with Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus: What Can We Expect? *Toxins (Basel).* 2022 Mar 7;14(3):197. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins14030197>

153. Tan DH, Raboud JM, Kaul R, Brunetta J, Kaushic C, Kovacs C, et al. Herpes simplex virus type 2 coinfection does not accelerate CD4 count decline in untreated HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2013 Aug;57(3):448-57. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cit208>
154. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N, Fougere C. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropharmacol*. 2017 Apr;15(3):434-443. DOI: <https://doi.org/10.2174/1570159X14666161228122115>
155. Tovar Salazar A, McKhann A, Chen H, Bosch RJ, Weinberg A. Immune Correlates of Herpes Zoster in People Living with HIV on Effective Antiretroviral Therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2019 Oct;35(10):890-895. DOI: <https://doi.org/10.1089/AID.2019.0053>
156. Uysal HK, Koksall MO, Sarsar K, Soguksu P, Genc GE, Yapar G, Ozdemir E, Onel M, Mese S, Demirci M, Erturan Z, Yurtseven E, Eraksoy OH, Agacfidan A. Distribution of Opportunistic Pathogens in People Living with HIV at a University Hospital in Istanbul over a One-Year Treatment Period and Its Association with CD4 T Cell Counts. *Pathogens*. 2023 Oct 9;12(10):1226. DOI: [10.3390/pathogens12101226](https://doi.org/10.3390/pathogens12101226).
157. Verdu-Bou M, Tapia G, Hernandez-Rodriguez A, Navarro JT. Clinical and Therapeutic Implications of Epstein-Barr Virus in HIV-Related Lymphomas. *Cancers (Basel)*. 2021 Nov 4;13(21):5534. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13215534>
158. Vigil KJ, Salazar L, Hasbun R. Community-Acquired Meningitis in HIV-Infected Patients in the United States. *AIDS Patient Care STDS*. 2018 Feb;32(2):42-47. DOI: <https://doi.org/10.1089/apc.2017.0286>
159. Vigoré L, Messina G, Brivio F, Fumagalli L, Rovelli F, DI Fede G, Lissoni P. Psychoneuroendocrine modulation of regulatory T lymphocyte system: in vivo and in vitro effects of the pineal immunomodulating hormone melatonin. *In Vivo*. 2010 Sep-Oct;24(5):787-9.

160. Vockerodt M, Yap LF, Shannon-Lowe C, Curley H, Wei W, Vrzalikova K, Murray PG. The Epstein-Barr virus and the pathogenesis of lymphoma. *J Pathol.* 2015 Jan;235(2):312-22. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.4459>
161. Volobuieva O, Liadova T, Popov M, Sorokina O, Ognivenko O, Dorosh D. Free Radical Damage: Role in Varicella Zoster Virus Infection. *EUREKA: Health Sciences.* 2021:41–47. DOI: <http://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001984>
162. Volobuieva OV, Liadova TI, Dorosh DM, Pavlikova KV, Shander TA, Kasian NV. Acute myocarditis in adult with Varicella zoster virus infection: 25 years observational study in Kharkiv, Ukraine. Третій національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицині, присвячений 135-річчю ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова» НАМНУ (за участю міжнародних спеціалістів): матеріали Міжнародної науково-практичної конференції. 2021. Харків. С.19.
163. Wang Y, Yang J, Wen Y. Lessons from Epstein-Barr virus DNA detection in cerebrospinal fluid as a diagnostic tool for EBV-induced central nervous system dysfunction among HIV-positive patients. *Biomed Pharmacother.* 2022 Jan;145:112392. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112392>
164. Weinberg A, Huang S, Song LY, Fenton T, Williams P, Patterson J, et al. Immune correlates of herpes zoster in HIV-infected children and youth. *J Virol.* 2012 Mar;86(5):2878-81. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.06623-11>
165. Whitehurst CB, Rizk M, Teklezghi A, Spagnuolo RA, Pagano JS, Wahl A. HIV co-infection augments EBV-induced tumorigenesis in vivo. *Front Virol.* 2022;2:861628. DOI: <https://doi.org/10.3389/fviro.2022.861628>
166. Xia Y, Chen S, Zeng S, Zhao Y, Zhu C, Deng B, et al. Melatonin in macrophage biology: Current understanding and future perspectives. *J Pineal Res.* 2019 Mar;66(2):e12547. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpi.12547>
167. Xu J, Wang Y, Khoshdeli M, Peach M, Chuang JC, Lin J, et al. IL-31 levels correlate with pruritus in patients with cholestatic and metabolic liver diseases and is farnesoid X receptor responsive in NASH. *Hepatology.* 2023 Jan 1;77(1):20-32. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.32599>

168. Yan C, Xu H, Rong C, Cao M, Miao Z, Zhou H. IL-31 expression in HIV-infected patients with different routes of disease transmission. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Jun 24;101(25):e29509. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029509>
169. Yosefifard M, Vaezi G, Malekirad AA, Faraji F, Hojati V. A Randomized Control Trial Study to Determine the Effect of Melatonin on Serum Levels of IL-1 β and TNF- α in Patients with Multiple Sclerosis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2019 Nov 27;18(6):649-654. DOI: <https://doi.org/10.18502/ijaai.v18i6.2177>
170. Zajkowska A, Garkowski A, Świerzbńska R, Kułakowska A, Król ME, Ptaszyńska-Sarosiek I, et al. Evaluation of Chosen Cytokine Levels among Patients with Herpes Zoster as Ability to Provide Immune Response. *PLoS One*. 2016 Mar 2;11(3):e0150301. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150301>
171. Zhang L, Zhang JT, Huang Y, Zhou GK, Zhou Y, Yang JP, Liu T. Melatonin attenuates acute and chronic itch in mice: the antioxidant and anti-inflammatory effects of melatonin receptors. *Ann Transl Med*. 2022 Sep;10(18):972. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm-22-3804>
172. Zhang Q, Putheti P, Zhou Q, Liu Q, Gao W. Structures and biological functions of IL-31 and IL-31 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2008 Oct-Dec;19(5-6):347-56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2008.08.003>
173. Zhao Z, Lu C, Li T, Wang W, Ye W, Zeng R, et al. The protective effect of melatonin on brain ischemia and reperfusion in rats and humans: In vivo assessment and a randomized controlled trial. *J Pineal Res*. 2018 Nov;65(4):e12521. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpi.12521>
174. Zheng Y, Fan Z, Zhang J, Chen J, Wang L, Pang X, et al. Development and characterization of a novel mouse anti-canine oncostatin M receptor beta monoclonal antibody. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022 Jul 23;614:114-119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.05.013>
175. Zorzela L, Loke YK, Ioannidis JP, Golder S, Santaguida P, Altman DG, et al. PRISMA harms checklist: improving harms reporting in systematic reviews. *BMJ*. 2016 Feb 1;352:i157. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.i157>

176. Волобуєва ОВ, Лядова ТІ, Попов ММ, Дорош ДМ, Волобуєв ДО. Дослідження динаміки цитокінового профілю у дорослих хворих на вітряну віспу. Міжнародний медичний журнал. 2021;3:72–75. DOI: <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2021-3-15>
177. Дорош ДМ, Волобуєв ДО. Значення нейроімунного цитокіну інтерлейкіну-31 при герпесвірусних захворюваннях шкіри. Актуальні питання сучасної медицини: матеріали ХІХ Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців. 2022. Харків. С. 72.
178. Дорош ДМ, Лядова ТІ, Волобуєва ОВ. Клініко-імунологічні особливості герпесвірусних захворювань шкіри на тлі ВІЛ. Актуальні питання сучасної медицини: матеріали ХХ Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців. 2023. Харків. С. 48.
179. Дорош ДМ, Лядова ТІ, Попов ММ, Волобуєва ОВ, Мартиненко ОВ, Сорокіна ОГ. Науковий твір «Класифікаційна функція прогнозування герпесвірусних інфекцій на тлі ВІЛ та стадійності хвороби». Свідectvo про реєстрацію авторського права на твір № 1033052021
180. Дорош ДМ, Лядова ТІ, Попов ММ, Кадигроб ІВ, Шустваль МФ, Маланчук РО. Мелатонін, як імуномодулятор у складі комбінованої терапії герпесвірусних захворювань шкіри, асоційованих з ВІЛ. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2021;43:30–39. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2021-43-04>
181. Дорош ДМ, Лядова ТІ, Сорокіна ОГ, Яременко ІВ, Кадигроб ІВ, Науменко С.Ю. Ефективність мелатоніна, як імуномодулятора у складі комбінованої терапії у пацієнтів з герпесвірусними захворюваннями, асоційованими з ВІЛ-інфекцією. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної спрямованості дії: матеріали VI Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції. 2021. Харків. С. 299-300.
182. Дорош ДМ. Інтерлейкін-31 новий біомаркер інфекційних захворювань шкіри. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна.

- Серія «Медицина». 2021;42:35–41. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2021-42-04>
183. Лядова ТІ, Дорош ДМ, Волобуєва ОВ, Попов ММ, Сорокіна ОГ, Гаміловська АП. Інтерлейкін-31 предиктор запальних хвороб шкіри. IV Національний конгрес з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації: матеріали IV Національного конгресу з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації. Київ. 2021. С. 23–24.
184. Лядова ТІ, Дорош ДМ, Волобуєва ОВ, Попов ММ, Мартиненко ОВ, Кадигроб ІВ, Сорокіна ОГ. Клінічний перебіг герпесвірусних захворювань шкіри на тлі ВІЛ. Медичні перспективи. 2022;2:131-138. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.2.260287>
185. Лядова ТІ, Павлікова КВ, Нартов ПВ, Мартиненко ОВ, Дорош ДМ, Маланчук С.Г. Математичне прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр. Вісник проблем біології і медицини. 2021;3(161): 220-224. DOI: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-3-161-220-224>
186. Павлікова КВ, Лядова ТІ, Попов ММ, Волобуєва ОВ, Дорош ДМ, Саніна КС. Дослідження рівнів МСР-1 у хворих на інфекційний мононуклеоз викликаний вірусом Епштейн-Барр. Вісник проблем біології і медицини. 2021;4:159–165. DOI: <http://doi.org/0.29254/2077-4214-2021-4-162-159-164>
187. Сорокіна ОГ, Дорош ДМ, Веклич КА, Сорокіна АВ. Клінічні особливості перебігу деяких інфекційних захворювань. Медичний форум. 2020;21:71–73.
188. Сорокіна ОГ, Лядова ТІ, Попов ММ, Дорош ДМ, Веклич КА, Гололобова ОВ, Сорокіна АВ. Оптимізація терапії інфекційних захворювань з урахуванням змін у імунному стані пацієнтів. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2020;3–4:65–70. DOI: <https://doi.org/10.37321/immunology.2020.3-4-07>
189. Сорокіна ОГ, Лядова ТІ, Попов ММ, Дорош ДМ, Маланчук СГ, Гололобова ОВ, Гречишкіна ЮО, Сорокіна АВ. Вікові особливості перебігу деяких форм

- герпесвірусної інфекції. Міжнародний медичний журнал. 2020;3(103):79–82.
DOI: <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2020-3-15>
190. Сорокіна ОГ, Лядова ТІ, Попов ММ, Дорош ДМ. та ін. Особливості змін імунологічних показників у периферичній крові при деяких вірусних захворюваннях. Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки: матеріали Міжнародної науково-практичної конференції. Львів. 2021. С. 37–38. Доступно на: <http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/15178/1/%D0%A1.%2048-51.pdf>
191. Сорокіна ОГ, Дорош ДМ, Веклич КА, Колесник ЯВ, Слєпченко МЮ, Сорокіна АВ. Особливості клінічних проявів деяких вірусних інфекцій. Біологія людини та медицина XXI: сучасний стан, проблеми та перспективи: матеріали I Міжнародної наукової спеціалізованої конференції. Тернопіль. 2021. С.33–34.
192. Сорокіна ОГ, Лядова ТІ, Волобуєва ОВ, Веклич КА, Дорош ДМ. та ін. Особливості лабораторної діагностики деяких вірусних інфекцій. Проблеми та перспективи сучасної науки та освіти: матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції. Львів. 2021. С. 19–20.
193. Сорокіна ОГ, Веклич КА, Дорош ДМ, Сорокіна АВ. Роль поліморфізму генів у ефективності лікування пацієнтів з хронічною вірусною інфекцією. Перший крок в науку – 2021: матеріали XVIII Наукової конференції студентів та молодих вчених. Вінниця. 2021. С. 555.
194. Сорокіна ОГ, Дорош ДМ, Веклич КА, Сорокіна АВ. Вікові особливості перебігу деяких інфекційних хвороб. Пріоритетні шляхи розвитку науки та освіти (частина 2): матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції. м. Львів, 29-30 листопада 2020 року. Львів : Львівський науковий форум, 2020. С.18. Доступно на: <http://lviv-forum.inf.ua/save/2020/29-30.11.2020/%D1%87%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BD%D0%B0%202.pdf>
195. Сорокіна ОГ, Дорош ДМ, Маланчук СГ. та ін. Поліморфізм клінічних проявів деяких вірусних захворювань. Нове у медицині сучасного світу:

матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, 27–28 листопада 2020 р. Львів. С. 36-38.

196. Сорокіна ОГ, Лядова ТІ, Волобуєва ОВ, Дорош ДМ, Веклич КА, Колеснік ЯВ, Слепченко МЮ, Сорокіна АВ. Сучасні уявлення про етіопатогенез деяких інфекційних захворювань. Медичний форум. 2021;22:55–58. Доступно на: http://www.medicinelviv.org.ua/archive/2021/22_2021.pdf
197. Шепилєва НВ, Сорокіна ОГ, Попов ММ, Лядова ТІ, Дорош ДМ, Огнівенко О.В, Гололобова ОВ, Сорокіна АВ. Особливості перебігу деяких форм герпесвірусної інфекції. Мечниковські читання: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Харків. 2020. С. 162. Доступно на: <https://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/27647/1/%d0%9c%d0%90%d0%a2%d0%95%d0%a0%d0%86%d0%90%d0%9b%d0%98-2020%20%d0%a4%d0%86%d0%9d%d0%86%d0%a8%20%d0%94%d0%be%d0%ba%d1%83%d0%bc%d0%b5%d0%bd%d1%82%20Microsoft%20Word.pdf>

РОЗДІЛ 8

ДОДАТКИ

ДОДАТОК 1. Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Публікації у фахових виданнях України

1. Оптимізація терапії інфекційних захворювань з урахуванням змін у імунному стані пацієнтів. Сорокіна О.Г., Лядова Т.І., Попов М.М., Дорош Д.М. та ін. Імунологія та алергологія: наука і практика. № 3–4. 2020. С. 65–70. doi:10.37321/immunology.2020.3-4-07
2. Features of disease course of some forms of herpesvirus infection. Sorokina O., Popov M., Liadova T, Malantschuk S., Dorosh D. Annals of mechnikov institute №3. 2020. P. 76–78. DOI: 10.5281/zenodo.4038961
3. Вікові особливості перебігу деяких форм герпесвірусної інфекції. Сорокіна О.Г., Лядова Т.І., Попов М.М., Дорош Д.М. та ін. Міжнародний медичний журнал. №3 (103). 2020. С. 79–82. <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2020-3-15>
4. Інтерлейкін-31 новий біомаркер інфекційних захворювань шкіри. Дорош Д.М. Вісник харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина». №42. 2021. С. 35–41. DOI: 10.26565/2313-6693-2021-42-04
5. Мелатонін, як імуномодулятор у складі комбінованої терапії герпесвірусних захворювань шкіри, асоційованих з ВІЛ. Дорош Д.М., Лядова Т.І., Попов М.М., Кадигроб І.В., Шустваль М.Ф., Маланчук Р.О. Вісник харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина». №43. 2021. С. 30–39. DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-04
6. Клінічний перебіг герпесвірусних захворювань шкіри на тлі ВІЛ. Лядова Т.І., Дорош Д.М., Волобуєва О.В., Попов М.М., Мартиненко О.В, Кадигроб І.В, Сорокіна О.Г. Медичні перспективи. Т. 27, № 2 (2022). С. 131-138. **SCOPUS** <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.2.260287>

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації у зарубіжних спеціалізованих виданнях

7. Assessment of immunological effects of melatonin in immunodeficient population: a Systematic Review of 180190 Randomized Controlled Trials. Tetiana I. Liadova, Mykola M. Popov, Diana M. Dorosh, Alexander V. Martynenko, Olga V. Volobueva, Iryna V. Kadyhrob, Olga G. Sorokina, Alla P. Gamilovskaya, Olesya V. Gololobova, Natalia V. Shepylieva. *Lekársky obzor*. №1. 2021. P. 25–32, **SCOPUS**. ISSN: 04574214
8. Free Radical Damage: Role in Varicella Zoster Virus Infection. Olga Volobuieva, Tetiana Liadova, Mykola Popov, Olga Sorokina, Olena Ognivenko, Diana Dorosh. *EUREKA: Health Sciences*. 2021. P. 41–47. doi: <http://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001984>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

9. Assessment of clinical and immunological effects of melatonin and IL-31 in herpes virus skin diseases with HIV-associated infection and methods of their correction. Liadova T., Dorosh D. *Academic Challenges of Diverse Fields Knowledge in the 21st Century: materials of the All-Ukrainian Scientific and Practical Conference*. Kharkiv. 2020. P. 278 – 285.
10. Вікові особливості перебігу деяких інфекційних хвороб. Сорокіна О.Г., Лядова Т.І., Попов М.М., Дорош Д.М. та ін. *Пріоритетні шляхи розвитку науки та освіти: матеріали II міжнародної науково-практичної конференції*. Харків. 2020. 2-й том. С.18.
11. Особливості перебігу деяких форм герпесвірусної інфекції. Шепилєва Н.В., Сорокіна О.Г., Попов М.М., Лядова Т.І., Дорош Д.М., Огнівенко О.В., Гололобова О.В., Сорокіна А.В. *Мечниковські читання: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю*. Харків. 2020. С. 162.
12. Поліморфізм клінічних проявів деяких вірусних захворювань. Сорокіна О. Г., Дорош Д. М., Маланчук С. Г. та ін. *Нове у медицині сучасного світу:*

- матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, 27–28 листопада 2020. Львів. С. 36-38.
13. Особливості змін імунологічних показників у периферичній крові при деяких вірусних захворюваннях. Сорокіна О.Г., Лядова Т.І., Попов М.М., Дорош Д.М. та ін. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки». Львів. 2021. С. 37–38.
 14. Особливості клінічних проявів деяких вірусних інфекцій. Сорокіна О.Г., Лядова Т.І., Попов М.М., Дорош Д.М. та ін. Біологія людини та медицина XXI: сучасний стан, проблеми та перспективи: матеріали I Міжнародної наукової спеціалізованої конференції. Тернопіль. 2021. С.33–34.
 15. Особливості лабораторної діагностики деяких вірусних інфекцій. Сорокіна О.Г., Лядова Т.І., Попов М.М., Дорош Д.М. та ін. Проблеми та перспективи сучасної науки та освіти: матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції. Львів. 2021.С. 19–20.
 16. Роль поліморфізму генів у ефективності лікування пацієнтів з хронічною вірусною інфекцією. Сорокіна О.Г., Лядова Т.І., Попов М.М., Дорош Д.М. та ін. Перший крок в науку – 2021: матеріали XVIII Наукової конференції студентів та молодих вчених. Вінниця. 2021. С. 536.
 17. Інтерлейкін-31 предиктор запальних хвороб шкіри. Т.І. Лядова, Д.М. Дорош, О.В. Волобуєва, М.М. Попов, О.Г. Сорокіна, А.П. Гаміловська. IV Національний конгрес з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації: матеріали IV Національного конгресу з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації. Київ. 2021. С. 23–24.
 18. Population and subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes in patients with some forms of chronic viral infection. Sorokina O.G., Veklich K.A., Dorosh D.M., Sorokina A.V., Kolesnik Ya.V. Актуальні питання сучасної медицини: матеріали XVIII Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців. Харків. 2021. С. 257-258.

19. Ефективність мелатоніна, як імуномодулятора у складі комбінованої терапії у пацієнтів з герпесвірусними захворюваннями, асоційованими з ВІЛ-інфекцією. Дорош Д.М., Лядова Т.І., Сорокіна О.Г., Яременко І.В., Кадигроб І.В., Науменко С.Ю. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної спрямованості дії: матеріали VI Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції. Харків. 2021. С. 299-300.
20. Acute myocarditis in adult with Varicella zoster virus infection: 25 years observational study in Kharkiv, Ukraine. Volobuieva O.V., Liadova T.I., Dorosh D.M., Pavlikova K.V., Shander T.A., Kasian N.V. Третій національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини, присвячений 135-річчю ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова» НАМНУ (за участю міжнародних спеціалістів): матеріали Міжнародної науково-практичної конференції. Харків. 2021. С.19.
21. Досвід застосування мелатоніну в складі комбінованої терапії імунотропних вірусних захворювань шкіри в період коронавірусної пандемії. Лядова Т.І., Попов М.М., Дорош Д.М., Волобуєва О.В., Козлов О.П. Різдвяні читання з імунології та алергології у Львові «COVID-19, long-COVID-19, постковідний синдром: їх багатолікість та імунні порушення: матеріали X міжнародної конференції. Львів. 2021.
22. Вплив мелатоніну на рівень ІЛ-31 у сироватці крові при герпесвірусних захворюваннях шкіри на тлі ВІЛ. Дорош Д.М. Імунодефіцитні стани та алергічні захворювання у клінічній практиці: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. Харків. 2022.
23. Значення нейроімунного цитокіну інтерлейкіну-31 при герпесвірусних захворюваннях шкіри. Дорош Д.М., Волобуєв Д.О. Актуальні питання сучасної медицини: матеріали XIX Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців. Харків. 2022. С. 72.
24. Клініко-імунологічні особливості герпесвірусних захворювань шкіри на тлі ВІЛ. Дорош Д.М., Лядова Т.І., Волобуєва О.В. Актуальні питання сучасної

медицини: матеріали XX Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців. Харків. 2023. С. 48.

Наукові праці, які додатково відображують наукові результати дисертації

25. Клінічні особливості перебігу деяких інфекційних захворювань. Сорокіна О.Г., Дорош Д.М., Веклич К.А., Сорокіна А.В. Медичний форум. № 21. 2020. С. 71–73.
26. Науковий твір «Класифікаційна функція прогнозування герпесвірусних інфекцій на тлі ВІЛ та стадійності хвороби». Д.М. Дорош, Т.І. Лядова, М.М. Попов, О.В. Волобуєва, О.В. Мартиненко, О.Г. Сорокіна. 2021. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 1033052021.
27. Дослідження рівнів МСР-1 у хворих на інфекційний мононуклеоз викликаний вірусом Епштейн-Барр. Павлікова К.В., Лядова Т.І., Попов М.М., Волобуєва О.В., Дорош Д.М., Саніна К.С. Вісник проблем біології і медицини. №4. 2021. С. 159–165. DOI 10.29254/2077-4214-2021-4-162-159-164
28. Сучасні уявлення про етіопатогенез деяких інфекційних захворювань. Сорокіна О.Г., Лядова Т.І., Волобуєва О.В., Дорош Д.М., Веклич К.А., Колеснік Я.В., Слепченко М.Ю., Сорокіна А.В. Медичний форум. № 22. 2021. С. 55–58.
29. Дослідження динаміки цитокінового профілю у дорослих хворих на вітряну віспу. Волобуєва О.В., Лядова Т.І., Попов М.М., Дорош Д.М., Волобуєв Д.О. Міжнародний медичний журнал. №3. 2021. С. 72–75. DOI (<https://doi.org/10.37436/2308-5274-2021-3-15>)
30. Математичне прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр. Лядова Т.І., Павлікова К.В., Нартов П.В., Мартиненко О.В., Дорош Д.М., Маланчук С.Г. Вісник проблем біології і медицини. 2021.3(161):220-224. DOI 10.29254/2077-4214-2021-3-161-220-224

ДОДАТОК 2

USZ Universitäts
Spital Zürich

Department of Dermatology

Thomas Kündig, Prof. Dr. med.
Director of Department

Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich

Direct: +41 44 255 11 11
Office: +41 44 255 34 71

thomas.kuendig@usz.ch
www.usz.ch/dermatologie

Department of Dermatology, NUK C68, Rämistrasse 100, 8091 Zürich

To whom it may concern

Zurich, September 2022

Letter of invitation
DOROSH Diana, 01.08.1987

Dear sir or madame,

We are pleased to invite Mrs. DOROSH Diana, born August 1, 1987 in Ukraine to finish her PhD thesis from October 2022 to September 2023 to our Dermatology Department at the University Hospital of Zurich.

Dr. Dorosh will be provided access to a computer and all necessary programs as well as medical literature that is necessary to finish writing her PhD thesis.

She is not directly involved in clinical work and in treating patients.

Yours sincerely

Prof. Dr. med. Thomas Kündig
Director of Department





**University of
Zurich** UZH

**Global Affairs
Global Student Experience**

University of Zurich
Global Affairs
Global Student Experience
Raemistr. 71
CH-8006 Zurich
www.int.uzh.ch

UZH, Global Affairs, Raemistr. 71, CH-8006 Zurich
UZH, Global Student Experience, Raemistr. 71, CH-8006 Zurich

Alice Ragueneau
Phone +41 44 634 65 11
welcome@int.uzh.ch

To whom it may concern

Zurich, **26.09.2022**

Confirmation of Acceptance

This is to confirm that

Diana Dorosh, born on **01.08.1987**, has been accepted as an invited visiting student and will be enrolled at the University of Zurich for the following period:

Home University: **Karazin Kharkiv National University, Ukraine**
Academic Year: **2022/2023**
Starting from: **Fall Semester 2022**
Duration: **3 semester/s**
Major Subject: **Medicine**

Kind regards

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized loop followed by a horizontal line.

Alice Ragueneau

University of Zurich

ДОДАТОК 3

УКРАЇНА



СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 103305

Науковий твір «Класифікаційна функція прогнозування герпесвірусних інфекцій на тлі ВІЛ та стадійності хвороби»

(вид, назва твору)

Автор(и) Дорош Діана Миколаївна, Лядова Тетяна Іванівна, Попов Микола Миколайович, Волобусва Ольга Вікторівна, Мартиненко Олександр Віталійович, Сорокіна Ольга Георгіївна

(повне ім'я, псевдонім (за наявності))

Дата реєстрації 22 березня 2021 р.

Генеральний директор
Державного підприємства
«Український інститут
інтелектуальної власності»


Андрій КУДІН



Активациі
Чтобы активі
раздел "Пара

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ»
(УКРПАТЕНТ)**

Оригіналом цього документа є електронний документ з ідентифікатором:

CR0018220321

Для отримання оригіналу документа необхідно:

1. Перейти за посиланням: <https://sis.ukrpatent.org>
2. Обрати пункт меню «СЕРВІСИ» «Отримати оригінал документу».
3. Вказати ідентифікатор документу та натиснути на кнопку «Завантажити».

Цей ідентифікатор є конфіденційною інформацією,
не повідомляйте його нікому

Заявка № с202101518
Вик. Ситник О. В.
Тел. +38(044)498-3852

CERTIFICATE E

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Генеральний директор ОКНП
«Лікарня швидкої медичної
допомоги» м. Чернівці

Грушко О.І.
“ ” 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** дослідження клініко-імунологічного значення ІЛ-31 та мелатоніну при герпесвірусних захворюваннях шкіри на тлі ВІЛ-інфекції та вдосконалення методи лікування.
2. **Установа-розробник:** Кафедра загальної та клінічної імунології та алергології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, Дорош Д.М.
3. **Джерело інформації:**
 1. Матеріали кандидатської дисертації Дорош Д.М. на тему: «Клініко-імунологічне значення ІЛ-31 та мелатоніну при герпесвірусних захворюваннях шкіри на тлі ВІЛ-інфекції та методи їх корекції».
 2. Assessment of clinical and immunological effects of melatonin and IL-31 in herpes virus skin diseases with HIV-associated infection and methods of their correction. Т.І. Лядова, Д.М. Дорош. Матеріали ІХ Всеукраїнська наукова конференція «Академічні та наукові виклики різноманітних галузей знань у 21-му столітті», 28 лютого 2020 року. С. 278-285.
 3. Мелатонин: клинические перспективы в иммунологии. Лядова Т. И., Попов Н. Н., Дорош Д. Н. The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University, series "Medicine". №39 (2020). С. 117-126.
 4. Assessment of immunological effects of melatonin in immunodeficient population: a Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Liadova T.I., Popov M.M., Dorosh D.M., Martynenko A.V., Volobueva O.V., Kadyhrob I.V., Sorokina O.G., Gamilovskaya A.P., Gololobova O.V., Shepylieva N.V. Lekarsky Obzor. Volume 70, Issue 1, 2021, P. 25-32. ISSN: 04574214
 5. «Мелатонин, как потенциальный ингибитор герпесвирусных заболеваний кожи». Т.І. Лядова, Д.М. Дорош, О.Г. Сорокіна. Матеріали V Міжнародної науково-практичної інтернет - конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної спрямованості дії». 26 листопада 2020 року, м.Харків. 2020. С. 550.
4. **Місце впровадження:** впроваджено в клінічну практику І терапевтичного відділення ОКНП «Лікарня швидкої медичної допомоги» м.Чернівці.
5. **Термін впровадження:** з травня 2020 року.
6. **Ефективність впровадження:** впровадження дозволяє оптимізувати діагностику при герпесвірусних захворюваннях шкіри на тлі ВІЛ-інфекції та вдосконалити методи лікування сумарно за аналізованими показниками на 18,6%
7. **Зауваження та пропозиції:** запропонована тактика обстеження хворих при герпесвірусних захворюваннях шкіри на тлі ВІЛ-інфекції та запропоновані методи лікування заслуговують широкого впровадження в практику

Відповідальний за впровадження:

Завідувач І терапевтичного відділення



Холоденко Т.В.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
з наукової роботи

Дніпровського державного
Медичного університету

професор *[Signature]* О.О. Гудар'ян

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів наукових досліджень

1. **Назва пропозиції:** «Визначення клініко-імунологічного значення ІЛ-31 та мелатоніну при герпесвірусних захворюваннях шкіри на тлі ВІЛ-інфекції».
2. **Установа-розробник:** Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна м. Харків, площа Свободи, 4.
3. **Розробник:** аспірант кафедри загальної та клінічної імунології та алергології Дорош Д.М.
4. **Джерела інформації:**
 1. Матеріали кандидатської дисертації Дорош Д.М. на тему: «Клініко-імунологічне значення ІЛ-31 та мелатоніну при герпесвірусних захворюваннях шкіри на тлі ВІЛ-інфекції та методи їх корекції».
 2. Assessment of clinical and immunological effects of melatonin and IL-31 in herpes virus skin diseases with HIV-associated infection and methods of their correction. Т.І. Лядова, Д.М. Дорош. Матеріали ІХ ВСЕУКРАЇНСЬКА НАУКОВА КОНФЕРЕНЦІЯ «АКАДЕМІЧНІ ТА НАУКОВІ ВИКЛИКИ РІЗНОМАНІТНИХ ГАЛУЗЕЙ ЗНАНЬ У 21-МУ СТОЛІТТІ», 28 лютого 2020 року. С. 278-285.
 3. Мелатонин: клинические перспективы в иммунологии. Лядова Т. И., Попов Н. Н., Дорош Д. Н. The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University, series "Medicine". №39 (2020). С. 117-126.
 4. Assessment of immunological effects of melatonin in immunodeficient population: a Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Liadova T.I., Popov M.M., Dorosh D.M., Martynenko A.V., Volobueva, O.V., Kadyhrob, I.V., Sorokina, O.G., Gamilovskaya, A.P., Gololobova, O.V., Shepylieva N.V. Lekarsky Obzor. Volume 70, Issue 1, 2021, P. 25-32. ISSN: 04574214
 5. «Мелатонин, как потенциальный ингибитор герпесвирусных заболеваний кожи». Т.І. Лядова, Д.М. Дорош, О.Г. Сорокіна. Матеріали V Міжнародної науково-практичної інтернет - конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної спрямованості дії». 26 листопада 2020 року, м.Харків. 2020. С. 550.
5. **Де впроваджено.** Впроваджено в навчальний процес на практичних заняттях на кафедрі кафедри мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології Дніпровського державного медичного університету (протокол засідання № 11 від 29.04. 2021 р.).
6. **Ефективність впровадження:** застосування результатів наукових досліджень Дорош Д.М. в науково-педагогічному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо діагностики герпесвірусної інфекції шкіри різного ступеня тяжкості на тлі ВІЛ-інфекції та лікування.
7. **Зуваження та пропозиції:** немає.

Голова комісії:

[Signature] проф. Степанський Д.О.

Члени комісії:

[Signature] проф. Кременчуцький Г.М.

доц. Шарун О.В.

протокол № 11 від 29.04. 2021 р.



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з науково-педагогічної
роботи Буковинського державного
медичного університету
доцент Геруш І.В.
2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції:** дослідження клініко-імунологічного значення ІЛ-31 та мелатоніну при герпесвірусних захворюваннях шкіри на тлі ВІЛ-інфекції та методи їх корекції.
2. **Ким запропоновано:** Кафедра загальної та клінічної імунології та алергології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, Дорош Д.М.
3. **Джерело інформації:**
 1. Матеріали кандидатської дисертації Дорош Д.М. на тему: «Клініко-імунологічне значення ІЛ-31 та мелатоніну при герпесвірусних захворюваннях шкіри на тлі ВІЛ-інфекції та методи їх корекції».
 2. Assessment of clinical and immunological effects of melatonin and IL-31 in herpes virus skin diseases with HIV-associated infection and methods of their correction. Т.І. Лядова, Д.М. Дорош. Матеріали ІХ всеукраїнська наукова конференція «Академічні та наукові виклики різноманітних галузей знань у 21-му столітті», 28 лютого 2020 року. С. 278-285.
 3. Мелатонин: клинические перспективы в иммунологии. Лядова Т. И., Попов Н. Н., Дорош Д. Н. The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University, series "Medicine". №39 (2020). С. 117-126.
 4. Assessment of immunological effects of melatonin in immunodeficient population: a Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Liadova T.I., Popov M.M., Dorosh D.M., Martynenko A.V., Volobueva O.V., Kadyhrob I.V., Sorokina, O.G., Gamilovskaya A.P., Gololobova O.V., Shepylieva N.V. Lekarsky Obzor. Volume 70, Issue 1, 2021, P. 25-32. ISSN: 04574214.
 5. «Мелатонин, как потенциальный ингибитор герпесвирусных заболеваний кожи». Т.І. Лядова, Д.М. Дорош, О.Г. Сорокіна. Матеріали V Міжнародної науково-практичної інтернет - конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної спрямованості дії». 26 листопада 2020 року, м.Харків. 2020. С. 550.
4. **Місце впровадження:** впроваджено в педагогічний процес кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** 02.2020 р. – 04.2021 р.
6. **Ефективність впровадження:** застосування наукових досліджень Дорош Д.М. в науково-педагогічному процесі дозволяє розширити знання здобувачів вищої медичної освіти, лікарів-інтернів, оптимізувати вивчення особливостей змін клініко-імунологічних показників при герпесвірусних захворюваннях шкіри на тлі ВІЛ-інфекції та методи їх корекції.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри
внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та
професійних хвороб, професор

Хухліна О.С.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Ректор
Львівського національного
медичного університету імені Данила Галицького
академік НАМН України



Б.С. Зіменковський

2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** значення змін імунологічних та молекулярно-генетичних показників на перебіг герпесвірусних захворювань шкіри на тлі ВІЛ-інфекції та удосконалення методів корекції.
2. **Установа-розробник:** Кафедра загальної та клінічної імунології та алергології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, Дорош Д.М.
3. **Джерело інформації:**
 1. Матеріали кандидатської дисертації Дорош Д.М. на тему: «Клініко-імунологічне значення ІЛ-31 та мелатоніну при герпесвірусних захворюваннях шкіри на тлі ВІЛ-інфекції та методи їх корекції».
 2. Assessment of clinical and immunological effects of melatonin and IL-31 in herpes virus skin diseases with HIV-associated infection and methods of their correction. Т.І. Лядова, Д.М. Дорош. Матеріали ІХ всеукраїнська наукова конференція «Академічні та наукові виклики різноманітних галузей знань у 21-му столітті», 28 лютого 2020 року. С. 278-285.
 3. Мелатонин: клинические перспективы в иммунологии. Лядова Т. И., Попов Н. Н., Дорош Д. Н. The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University, series "Medicine". №39 (2020). С. 117-126.
 4. Assessment of immunological effects of melatonin in immunodeficient population: a Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Liadova T.I., Popov M.M., Dorosh D.M., Martynenko A.V., Volobueva, O.V., Kadyhrob, I.V., Sorokina, O.G., Gamilovskaya, A.P., Golobova, O.V., Shepylieva N.V. Lekarsky Obzor. Volume 70, Issue 1, 2021, P. 25-32. ISSN: 04574214
 5. «Мелатонин, как потенциальный ингибитор герпесвирусных заболеваний кожи». Т.І. Лядова, Д.М. Дорош, О.Г. Сорокіна. Матеріали V Міжнародної науково-практичної інтернет - конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної спрямованості дії». 26 листопада 2020 року, м.Харків. 2020. С. 550.
4. **Місце впровадження:** кафедра пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
5. **Термін впровадження:** з квітня 2021 року
6. **Форма впровадження:** впроваджено в навчальний процес для студентів 3 та 4 курсів медичного та стоматологічного факультетів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
7. **Зауваження та пропозиції:** немає
Пропозиція для впровадження обговорена та затверджена на методичному засіданні кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики № 8 від 02.03.2021 року

Відповідальний за впровадження:
доцент кафедри пропедевтики педіатрії
та медичної генетики

Завідувач кафедри пропедевтики педіатрії
та медичної генетики, професор



І.Ю. Кулачковська

О.Л. Личковська

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 04:22:06 12.12.2023

Назва файлу з підписом: ДИСЕРТАЦІЯ_ДОРОШ Д.М..pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 3.6 МБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: ДИСЕРТАЦІЯ_ДОРОШ Д.М..pdf
Розмір файлу без підпису: 4.2 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ДОРОШ ДІАНА МИКОЛАЇВНА
П.І.Б.: ДОРОШ ДІАНА МИКОЛАЇВНА
Країна: Україна
РНОКПП: 3198904520
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 04:22:03
12.12.2023
Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"
Серійний номер: 5E984D526F82F38F040000005FE03601CC62A304
Алгоритм підпису: ДСТУ-4145
Тип підпису: Удосконалений
Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)
Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)
Сертифікат: Кваліфікований