

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.***

Вступ. Високоактивна антиретровірусна терапія є сучасним стандартом лікування пацієнтів з ВІЛ/СНІДом. Хоча антиретровірусна терапія є етіотропною, досить ефективною відносно зниження вірусного навантаження, рецидивуючі опортуністичні інфекції можуть призводити до негативних наслідків при веденні таких пацієнтів, а побічні ефекти можуть обмежити її ефективність. Вважалося, що мелатонін має виключно епіфізарне походження, але останні дослідження показали, що він має різноманітні важливі функції та сфери впливу: мелатонін посилює імунну відповідь Т-хелперів, регулює продукцію цитокінів та має антиоксидантні властивості.

Мета: дослідження ефективності мелатоніну у якості імуномодулюючого засобу при герпесвірусних захворювань шкіри, асоційованих з ВІЛ-інфекцією у складі комбінованої терапії.

Завдання дослідження: визначити рівні клітин CD4+ в сироватці крові та дослідити зміни показників імунограми у пацієнтів з герпесвірусною інфекцією, асоційованою з ВІЛ до та після терапії мелатоніном та порівняти їх з рівнями контрольної групи.

Матеріали та методи. У поточне дослідження були відібрані пацієнти з ВІЛ, які мали герпесвірусну інфекцію, викликану ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ та ВГЛ-8 у стадії загострення. Пацієнти були розділені на дві групи: I групу склали пацієнти, які отримували антиретровірусну терапію, валацикловір у стандартних терапевтичних дозах та мелатонін у якості імуномодулюючої терапії, один раз на добу, ввечері у дозі 3 мг. До групи II належали пацієнти, які отримували ізольовано антиретровірусну терапію у поєднанні з валацикловіром. Клінічну та лабораторну оцінку проводили до та після 30 днів терапевтичного втручання.

Результати. У дослідженні брали участь сорок пацієнтів з ВІЛ, які мали герпесвірусну інфекцію у стадії загострення; рівні показників клітин CD4+ склали у середньому 311 ± 128 . Усі пацієнти отримували антиретровірусну терапію щонайменше п'ять років із середнім періодом зараження 10 років. Після терапевтичного втручання показники клітин CD4+ були значно вищі у суб'єктів I групи, які отримували антиретровірусну терапію у поєднанні з валацикловіром та мелатоніном, порівняно з суб'єктами контрольної групи, які не отримували мелатонін після одного місяця лікування. Рівень клітин CD4+ був вищим на 37 % у пацієнтів, які вживали мелатонін, порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Поточне дослідження продемонструвало, що у 60 % пацієнтів (12/20) відбулися позитивні зміни показників імунограми ($p < 0,05$). Значні відмінності між групами, які характеризувалися статистично значущою достовірністю відносно рівнів клітин CD4+ та показників імунограми, вказують на те, що мелатонін позитивно вплинув на стан імунної системи.

Висновок. Наше дослідження довело сприятливий вплив мелатоніну на стан імунної системи у пацієнтів з герпесвірусними захворюваннями шкіри, асоційованими з ВІЛ. Беручи до уваги низьку токсичність мелатоніну та його здатність зменшувати побічні ефекти та підвищувати ефективність терапевтичних засобів, його застосування може бути важливим та значущим у складі комбінованої терапії у поєднанні з високоактивною антиретровірусною терапією.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: вірус імунодефіциту людини, герпесвірусні захворювання шкіри, клінічний перебіг, мелатонін, імунологічні показники, ІЛ-31, ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ, ВГЛ-8

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Дорош Діана Миколаївна, асистент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: diana.dorosh@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4461-8051>

Лядова Тетяна Іванівна, д. мед. н., професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: t.lyadova@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9255-6019>

Попов Микола Миколайович, д. мед. н., професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>

Кадигроб Ірина Володимирівна, к. мед. н., доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: kadygrob13@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2551-0256>

Шустваль Микола Федорович, д. мед. н., доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: okia.mf@karazin.ua

Маланчук Роман Олександрович, к. мед. н., доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: roman.malantschuk@gmail.com

Для цитування:

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; С. 30–39. DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-04

ВСТУП

Пандемія вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) продовжує залишатися одною з головних загроз громадському здоров'ю у світі. Високоактивна антиретровірусна терапія (ВААРТ), як єдиний стандарт етіотропної терапії, зменшує захворюваність та смертність, пов'язану з ВІЛ [1], але, незважаючи на те, що застосування ВААРТ знижує частоту появи опортуністичних інфекцій (ОІ), вони продовжують залишатися головною причиною захворюваності та смертності [2]. Серед опортуністичних інфекцій велику групу складають герпесвірусні інфекції (ГІ), вони є частими маніфестними формами дерматологічних проявів ВІЛ, які подекуди можуть приводити до летальних випадків [3]. З іншої сторони, антиретровірусна терапія суттєво пов'язана з переліком несприятливих ефектів: гіпертензія та серцево-судинні розлади [4], дисліпідемія та ліподистрофія, як наслідок зменшення печінкового кліренсу сироваткового холестерину [5]; висока гепатотоксичність [6, 7], особливо у пацієнтів з вірусними гепатитами. Таким чином, враховуючи можливі ризики та негативні наслідки, використання ВААРТ потребує новітніх підходів.

Мелатонін (МТ), або N-ацетил-5-метокситриптамін – основний гормон, що виділяється епіфізом, був виявлений та виділений з шишковидної залози у 1958 році. Згодом екстрапінеальні джерела мелатоніну були виявлені в сітківці ока [8], клітинах кісткового мозку [9], тромбоцитах [10], шкірі [11], лімфоцитах [12] і в шлунково-кишковому тракті [13].

Інтерес до МТ, як потенційного імуномодулятора у якості комбінованої терапії ВІЛ/СНІДу, обумовлений його ефектами: МТ посилює імунну відповідь Т-хелперів [14], також стимулює продукцію цитокінів, а саме: інтерлейкінів (ІЛ), таких як ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12 [15]; має антиоксидантні властивості: поглинає різні органічні радикали, підвищує антиоксидантний потенціал клітини, стимулюючи синтез антиоксидантних ферментів, таких як супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза, а також підвищує рівень глутатіону, таким чином зменшує токсичність лікувальних засобів [15], пригнічує утворення оксиду азоту, що сприяє зменшенню запальної реакції [16]. Проведені дослідження підтверджують його імуномодулюючу дію при захворюваннях, які супроводжуються імунодефіцитними станами [17], а його висока ефективність по відношенню до ГІ, надає широкі перспективи у якості альтернативи терапії ацикловіром [18]. Таким чином, мелатонін – це, дійсно, багатообіцяючий засіб для лікування герпесвірусних захворювань шкіри, асоційованих з ВІЛ-інфекцією у складі комбінованої терапії.

МЕТА

Метою дослідження було дослідження ефективності мелатоніну, у якості імуномодулюючого засобу при герпесвірусних захворюваннях шкіри, асоційованих з ВІЛ-інфекцією у складі комбінованої терапії.

Завдання дослідження: визначити рівні клітин CD4⁺ в сироватці крові та

дослідити зміни показників імунограми у пацієнтів з герпесвірусною інфекцією, асоційованою з ВІЛ до та після терапії мелатоніном та порівняти їх з рівнями контрольної групи.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводилося на базі Харківської обласної клінічної інфекційної лікарні, яка 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 пацієнти перед обстеженням підписали добровільну інформовану згоду, схвалену комісією з біоетики. В дослідження було включено 40 пацієнтів з ВІЛ, які мали герпесвірусну інфекцію, викликану ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ та ВГЛ-8 у стадії загострення. Пацієнти були розділені на дві групи: I групу склали пацієнти, які отримували ВААРТ, валацикловір у стандартних терапевтичних дозах та мелатонін у якості імуномодулятора, один раз на добу, ввечері у дозі 3 мг, протягом 30-ти діб. До групи II включено пацієнтів, які отримували ізольовано ВААРТ у поєднанні з валацикловіром. (табл. 1).

Таблиця 1
Table 1

Загальна характеристика груп (абс.; %)

General characteristics of groups (abs; %)

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 в дослідження були: вік пацієнтів від 18 до 60 років включно; наявність ВІЛ-інфекції, підтвердженої імуноферментними (ІФА, імуноблотинг) або молекулярними методами (ПЛР), тривалістю понад 7 років; ВААРТ-терапія тривалістю більше 5-ти років; наявність герпесвірусної інфекції клінічно та підтвердженої її активної форми методами ІФА, ПЛР.

Діагноз ВІЛ-інфекції встановлювали відповідно до 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: клінічний аналіз крові, клінічний аналіз сечі, клінічний аналіз спинно-мозкової рідини (для визначення враження ЦНС); біохімічних методів: печінкові проби, протеїнограма, біохімічний аналіз ліквору; молекулярних методів: ПЛР для верифікації ВІЛ, ВПГ-1, ВПГ-2, ВВ3, ВЕБ, ВГЛ-8 (аналіз ліквору включно); імуноферментні (визначення вмісту антитіл до антигенів: ВПГ-1, ВПГ-2, ВВ3, ВЕБ, ВГЛ-8); імунологічних методів: імунограма, рівень клітин CD4+; культуральних методів: аналіз крові на стерильність. Інструментальні методи включали рентгенографію, комп'ютерну томографію.

Демографічні дані та первинні характеристики, включаючи вік, стать, тривалість і тяжкість захворювання; лабораторні результати всіх учасників були зареєстровані в протоколах дослідження. Для статистичного аналізу даних використовувались наступні методи: дискримінантний аналіз для відокремлення груп [19]; непараметричний статистичний U-критерій Манна-Уїтні для оцінки різниці між двома вибірками [20]. Статистична обробка результатів проводилась 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). Клінічну та лабораторну оцінку проводили до та після 30 днів терапевтичного втручання. Пацієнтам було запропоновано повідомляти про будь-які ускладнення.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження було включено 40 осіб з ВІЛ (n = 40), тривалістю понад 7 років, які мали герпесвірусні захворювання шкіри, викликані ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ та ВГЛ-8. Усі пацієнти отримували ВААРТ щонайменше 5 років. У суб'єктів обох груп були визначені рівні клітин CD4+ у сироватці крові до та після терапевтичного втручання (табл. 2).

Таблиця 2
Table 2

Рівні CD4+ у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією (M ± m)
CD4 + levels in patients with HIV (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 ± 109	421 ± 86	p < 0,05
II група (n = 20)	315 ± 147	324 ± 102	p > 0,05

Примітки:

M ± m - середнє ± середньоквадратичне відхилення; результати в дослідних групах через 30 днів. Порівняння між експериментальними групами: I група ВААРТ + валацикловір – 1г × 3 рази на добу + мелатонін – 3 мг 1 раз на добу. II група: ВААРТ + валацикловір – 1г × 3 рази на добу. *p-value – значимість відмінностей між показниками.

Середні показники клітин CD4+ в групі I значно перевищували показники контрольної групи після 30-ти денної

терапії, що склало підвищення рівнів клітин CD4+ на 37 % (рис. 1).

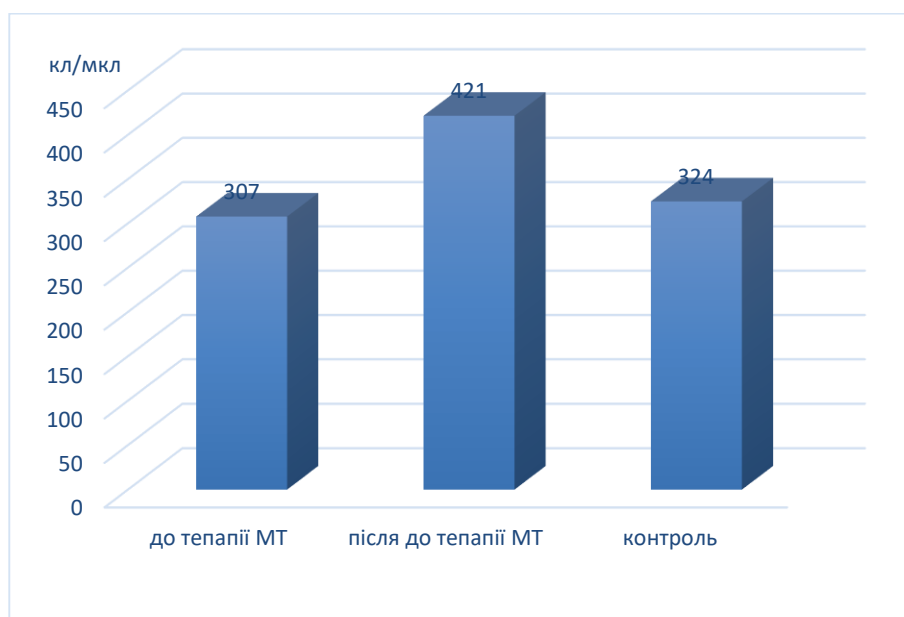


Рис. 1. Рівні клітин CD4+ до та після 30-ти денного лікування МТ у складі комбінованої терапії
Fig. 1. Levels of CD4+ T cells before and after 30 days treatment of MT in combined therapy

При дослідженні показників імунограми у хворих на ГІ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією, після проведеної комбінованої терапії протягом 1-го місяця

відбувалася позитивна динаміка, що визначалося підвищенням окремих показників (табл. 3).

Таблиця 3
Table 3

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

Dynamics of indicators T-cell immunity of patients with GI on the background of HIV depending on the therapy (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 ± 128	421 ± 86 ¹	324,7 ± 102
CD3 ⁺ -кл, %	76,2 ± 3,12	84,08 ± 4,3 ¹	77,9 ± 2,3
CD3 ⁺ -кл, × 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, × 10 ⁹ /л	1575 ± 227,8	1672,9 ± 374,5	1591 ± 227,9

Примітки:

M ± m – середнє ± середньоквадратичне відхилення;

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

Відносний вміст CD3⁺ характеризувався тенденцією до збільшення у групи хворих, що отримували лише 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 хворих, що отримували базисну та комбіновану терапію характеризувалось тенденцією до збільшення з 1197 ± 171,3 до 1221 ± 196,2 × 10⁹/л (p > 0,05) та до 1296,5 ± 320,2 × 10⁹/л (p > 0,05) відповідно.

Відносний вміст клітин CD45⁺ характеризувався тенденцією до збільшення у групи хворих, що отримували базисну терапію з –

21,7 ± 7,46 % до 22,7 ± 7,6 % (p > 0,05) та вірогідним збільшенням вмісту у групи 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 ± 227,8 × 10⁹/л проти 1591 ± 227,9 × 10⁹/л та 1672,9 ± 374,5 × 10⁹/л відповідно (p < 0,05).

За результатами 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. 2).

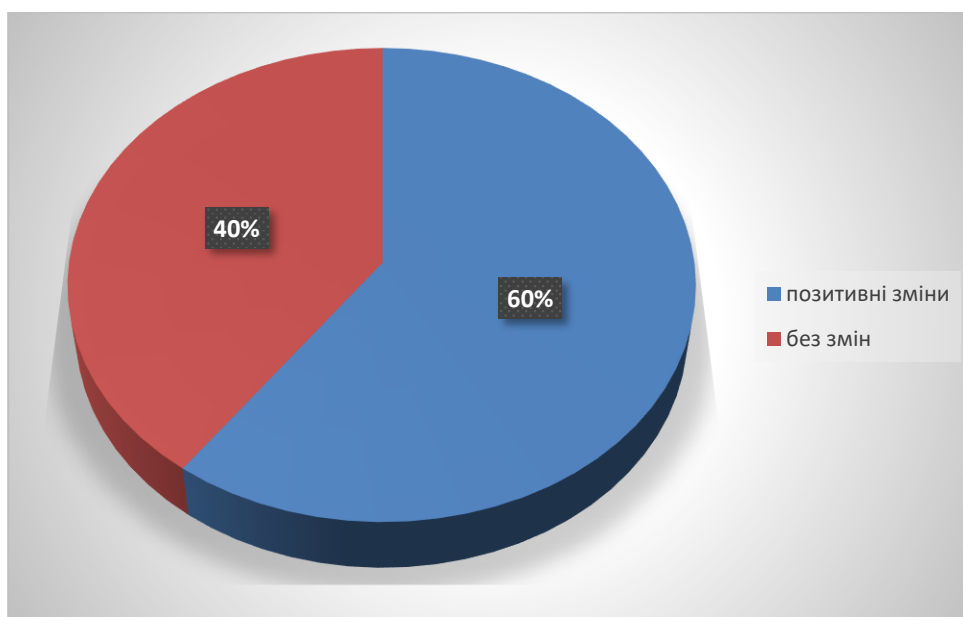


Рис. 2. Відмінності показників імунограми після 30-ти денного лікування МТ досліджуваної групи у складі комбінованої терапії
Fig. 2. Differences of indicators in immunogram after 30 days treatment of MT in the study group in combined therapy

ОБГОВОРЕННЯ

Фізіологічні ефекти мелатоніну різноманітні і включають регуляцію циркадного ритму, детоксикацію від вільних радикалів і антиоксидантну дію, формування та захист кісток, репродуктивну функцію, регуляцію серцево-судинної та імунної системи [21]. Існує багато сприятливих ефектів мелатоніну у поєднанні з такими препаратами: доксорубіцин, цисплатин, епірубіцин, цитарабін, блеоміцин, гентаміцин, циклоспорин, індометацин, ацетилсаліцилова кислота, ранітидин, омепразол, ізоніазид, еритропоетин, фенобарбітал, карбамазепін, галоперидол, капсид-50, морфін, циклофосфамід та L-цистеїн [22].

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. Виявляється, що активація клітинної імунної відповіді (підвищення рівнів CD4+, CD3+, CD45+) спостерігається у тієї групи хворих, у яких терапевтичні заходи виявилися ефективними. Слід зазначити, що всі пацієнти задовільно переносили комбіновану терапію,

серйозних побічних ефектів протягом курсу терапії зафіксовано не було.

Поточне дослідження показало сприятливі ефекти мелатоніну у поєднанні з ВААРТ та валацикловіром, що доводить його безпосередній вплив на імунну систему, посилюючи імунну відповідь, головним чином, CD4+ Т-лімфоцитів ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

Дослідження довело сприятливий вплив мелатоніну на стан імунної системи у пацієнтів з герпесвірусними захворюваннями шкіри, асоційованими з ВІЛ-інфекцією. Підвищення рівнів CD4+ та показників імунограми у хворих герпесвірусною інфекцією після терапії мелатоніном відрізнялися статистично значущою достовірністю порівняно з аналогічними показниками осіб, які отримували базисну терапію. Приймаючи до уваги низьку токсичність мелатоніну та його здатність зменшувати побічні ефекти та підвищувати ефективність терапевтичних засобів, його застосування може бути важливим та значущим у складі комбінованої терапії у поєднанні з ВААРТ.

REFERENCES

1. Montaner JS, Lima VD, Harrigan PR, Lourenço L, Yip B, Nosyk B, Wood E, Kerr T, Shannon K, Moore D, Hogg RS, Barrios R, Gilbert M, Krajden M, Gustafson R, Daly P, Kendall. 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. *J PPLoS One*. 2014; 9 (2): e87872. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087872>
2. Henry M. Recurring and Emerging Questions Related to Management of HIV-Related Opportunistic Infections. *J Top Antivir Med*. 2018 Sep; 26 (3): 79–84. PMID: 30384330
3. Li R, Binghui W, Zhijiang M, Pan L, Shiyi Z, Yun F, Shuting Y, Xueshan X, Kunhua W. A correlation analysis of HHV infection and its predictive factors in an HIV-seropositive population in Yunnan, China. *J Medical Virology*. 2019; 92 (3): 263–398 Doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25609>
4. Papanze JP, Mbunka MA, Simo G, Tayong G, Samuel NC. 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; 33: 87. Doi: <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.33.87.15574>
5. 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; 199: 307–18. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.07.052>
6. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, reddy KR, Watkins PB, Navarro V, Bamhart H, Gu J, Serrano J. Features and Outcomes of 899 Patients with Drug-induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *J Gastroenterology*. 2015; 148 (7): 1340–1352. Doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.006
7. Sulkowski MS. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. *J Clin Infect Dis*. 2004; 38 (2): 90–7. Doi: <https://doi.org/10.1086/381444>
8. Reiter RJ, Richardson BA, Hurlbut EC. Pineal, retinal and Harderian gland melatonin in a diurnal species, the Richardson's ground squirrel (*Spermophilus richardsonii*). *J Neurosci. Lett*. 1981; 22: 285–288. Doi: [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(81\)90120-8](https://doi.org/10.1016/0304-3940(81)90120-8)
9. 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;28(4):193–202. Doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-079x.2000.280401.x>
10. Champier J, Claustrat B, Besancon R, Eymin C, Killer C, Jouvét A, Chamba G, Fevre-Montange M. Evidence for tryptophan hydroxylase and hydroxyindol-O-methyl-transferase mRNAs in human blood platelets. *J Life Sci*. 1997;60(24):2191–2197. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(97\)00234-8](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(97)00234-8)
11. Slominski A, Fischer TW, Zmijewski MA, Wortzman J, Semak I, Zbytek B, Slominski RM, Tobin DJ. On the role of melatonin in skin physiology and pathology. *J Endocrine*. 2005; 27: 137–147. Doi: <https://doi.org/10.1385/ENDO:27:2:137>
12. Carrillo-Vico A, Calvo JR, Abreu P, Lardone PJ, Garcia-Maurino S, Reiter RJ, Guerrero JM. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance. *FASEB J*. 2004; 18: 537–539. Doi: <https://doi.org/10.1096/fj.03-0694fje>
13. Martin MT, Azpiroz F, Malagelada JR. Melatonin and the gastrointestinal system. *J Therapy*. 1998; 53: 453–458. PMID: 9921037
14. Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ, Reiter RJ. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *J Endocrine*. 2005 Jul; 27 (2): 189–200. Doi: <https://doi.org/10.1385/ENDO:27:2:189>
15. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Maestroni GJ, Esquifino AI, Hardeland R, Cardinali DP. Role of melatonin in neurodegenerative diseases. *J Neurotox. Res*. 2005; 7: 293–318. Doi: <https://doi.org/10.1007/BF03033887>
16. Hardeland R, Pandi-Perumal SR. Melatonin, a potent agent in antioxidative defense: Actions as a natural food constituent, gastrointestinal factor, drug and prodrug. *J Nutr. Metab*. 2005;2:22. Doi: <https://doi.org/10.1186/1743-7075-2-22>
17. 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. *J Lekarsky Obzor*. 2021; 1: 25–32. ISSN: 04574214
18. Odilon da S N. Regression of herpes viral infection symptoms using melatonin and SB-73: Comparison with Acyclovir. *J Pineal Res*. 2008;44(4):373-8. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00538.x>
19. Abbas FM. Alkarkhi, Wasin AA. Discriminant Analysis and Classification, Easy Statistics for Science with R, Ch. J Academic Press. 2019; 161–175. Doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814262-2.00010-8>

20. Pérez N, López M, Silva A, Ramos I. Improving the Mann-Whitney statistical test for feature selection: An approach in breast cancer diagnosis on mammography. *J Artificial Intelligence in Medicine*. 2015; 63 (1): 19–31. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2014.12.004>
21. Sylvie T, Sylvie C, Richard D, Annaëlle C, Eric B, Nemat J, Claire F. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *J Curr Neuropharmacol*. 2017; 15 (3): 434–443. Doi: <https://doi.org/10.2174/1570159X14666161228122115>
22. 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>

MELATONIN AS AN IMMUNOMODULATOR IN COMBINED THERAPY OF HERPESVIRUS SKIN DISEASES ASSOCIATED WITH HIV

Dorosh D., Lyadova T., Popov M., Kadygrob I., Shustval M., Malanchuk R.

Introduction. Highly active antiretroviral therapy is the current standard of care for patients with HIV/AIDS. Although antiretroviral therapy is etiotropic, quite effective in reducing viral load, recurrent opportunistic infections can lead to adverse effects in the management of such patients, and side effects may limit its effectiveness. Among opportunistic infections, a large group are herpesvirus infections, they are frequent manifestations of dermatological manifestations of HIV, which can sometimes lead to death. Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) was thought to be of purely epiphyseal origin, but recent studies have shown that melatonin synthesis can occur in some other cells and organs of the human body. In addition, it was found that melatonin regulates circadian rhythms, has a number of important functions and areas of influence. Studying its structure and action, researches over the past decade have shown that melatonin enhances the immune response of T-helpers, stimulates the production of cytokines, has antioxidant properties. Due to these effects, and possibly other mechanisms yet to be determined, melatonin has been shown to reduce drug toxicity and have immunomodulatory effects.

Objective: to study the effectiveness of melatonin as an immunomodulatory agent in herpesvirus skin diseases associated with HIV as part of combined therapy.

Objectives of the study: to determine serum levels of CD4 + cells and to investigate changes in immunogram parameters in patients with herpesvirus infection associated with HIV before and after melatonin therapy and to compare them with the levels of the control group.

Materials and methods. In the current study, HIV patients who had an acute herpesvirus infection caused by HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, and HHV-8 were selected. Patients were divided into two groups: group I consisted of patients receiving antiretroviral therapy, valaciclovir in standard therapeutic doses and melatonin as immunomodulatory therapy, once daily, in the evening at a dose of 3 mg. Group II included patients who received antiretroviral therapy alone in combination with valaciclovir. Clinical and laboratory evaluation was performed before and after 30 days of therapeutic intervention. Patients were asked to report any complications.

Results. The study involved forty HIV patients who had an exacerbation of herpesvirus infection; the levels of CD4 + cells averaged 311 ± 128 . All patients received antiretroviral therapy for at least five years with a mean infection period of 10 years. The age of patients ranged from 32 to 60 years with a mean of 41.4 ± 17.2 years. After treatment, CD4 + cells were significantly higher in group I subjects receiving antiretroviral therapy in combination with valaciclovir and melatonin than in control subjects who not receiving melatonin after one month of treatment. The level of CD4 + cells was 37 % higher in patients taking melatonin compared with the control group ($p < 0.05$). The current study showed that 60% of patients (12/20) had positive changes in the parameters of the immunogram ($p < 0.05$). Significant differences between groups, which were statistically validity in levels of CD4 + cells and immunogram parameters, indicate that melatonin had a positive effect on the state of the immune system.

Conclusion. Our study has proven the beneficial effect of melatonin on the state of the immune system in patients herpesvirus skin diseases associated with HIV. Given the low toxicity of melatonin and its ability to reduce side effects and increase the effectiveness of therapeutic agents, its use may be important and significant in combination therapy in combination with highly active antiretroviral therapy.

KEY WORDS: human immunodeficiency virus, herpesvirus skin diseases, clinical course, melatonin, immunological parameters, HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, HHV-8

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Diana Dorosh, MD, Assistant of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University. 6, Svobody sq., Kharkov, Ukraine, 61022, e-mail: diana.dorosh@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4461-8051>

Tetiana Lyadova, MD, PhD, Full Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University. 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: t.lyadova@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9255-6019>

Popov Mykola, MD, PhD, Full Professor, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>

Kadygrob Iryna, MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University. 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: kadygrob13@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2551-0256>

Shustval Mykola, MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University. 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: okia.mf@karazin.ua

Malantschuk Roman, MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University. 6 Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: roman.malantschuk@gmail.com

For citation:

Dorosh D, Lyadova T, Popov M, Kadygrob I, Shustval M, Malanchuk R. MELATONIN AS AN IMMUNOMODULATOR IN COMBINED THERAPY OF HERPESVIRUS SKIN DISEASES ASSOCIATED WITH HIV. The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine». 2021: 43; P. 30–39 . DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-04

МЕЛАТОНИН, КАК ИММУНОМОДУЛЯТОР В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВИЧ

Дорош Д. Н., Лядова Т. И., Попов Н. Н., Кадыгроб И. В., Шустваль Н. Ф., Маланчук Р. А.

Вступление. Высокоактивная антиретровирусная терапия является современным стандартом лечения пациентов с ВИЧ/СПИДом. Хотя антиретровирусная терапия является этиотропной, достаточно эффективной в отношении снижения вирусной нагрузки, рецидивирующие опортунистические инфекции могут приводить к негативным последствиям при ведении таких пациентов, а побочные эффекты могут ограничить ее эффективность. Считалось, что мелатонин имеет исключительно эпифизарное происхождение, но последние исследования показали, что он имеет различные важные функции и сферы воздействия: мелатонин усиливает иммунный ответ Т-хелперов, регулирует продукцию цитокинов и обладает антиоксидантными свойствами.

Цель: исследование эффективности мелатонина, в качестве иммуномодулирующего средства при герпесвирусных заболеваниях кожи, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией в составе комбинированной терапии.

Задачи исследования: определить уровни клеток CD4+ в сыворотке крови и исследовать изменения показателей иммунограммы у пациентов с герпесвирусной инфекцией, ассоциированной с ВИЧ до и после терапии мелатонином, сравнить их с уровнями контрольной группы.

Материалы и методы. В текущее исследование были отобраны пациенты с ВИЧ, которые имели герпесвирусную инфекцию, вызванную ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЧ-3, ВЭБ и ВГЧ 8 в стадии обострения. Пациенты были разделены на две группы: I группу составили пациенты, которые получали антиретровирусную терапию, валацикловир в стандартных терапевтических дозах и мелатонин в качестве иммуномодулирующей терапии, один раз в сутки, вечером в дозе 3 мг. Ко II группе принадлежали пациенты, которые получали изолированно антиретровирусную терапию в сочетании с валацикловиром. Клиническую и лабораторную оценку проводили до и после 30 дней терапевтического вмешательства.

Результаты. В исследовании принимали участие сорок пациентов с ВИЧ, которые имели герпесвирусные инфекции в стадии обострения; уровни показателей клеток CD4 + составляли в среднем 311 ± 128 . Все пациенты получали ВААРТ-терапию не менее пяти лет со средним периодом заражения 10 лет. После терапевтического вмешательства показатели клеток CD4+ были значительно выше (на 37 %) у субъектов первой группы, получавших мелатонин, по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Текущее исследование показало, что у 60 % пациентов (12/20) произошли положительные изменения показателей иммунограммы ($p < 0,05$). Значительные различия между группами, которые характеризовались статистически значимой достоверностью относительно уровней клеток CD4+ и

показателей иммунограммы, указывают на то, что мелатонин положительно повлиял на состояние иммунной системы.

Вывод. Наше исследование доказало благоприятное воздействие мелатонина на состояние иммунной системы у пациентов с герпесвирусными заболеваниями кожи, ассоциированными с ВИЧ. Учитывая низкую токсичность мелатонина и его способность уменьшать побочные эффекты и повышать эффективность терапевтических средств, его применение может быть важным и значимым в составе комбинированной терапии в сочетании с высокоактивной антиретровирусной терапией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вирус иммунодефицита человека, герпесвирусные заболевания кожи, клиническое течение, мелатонин, иммунологические показатели, ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЧ-3, ВЭБ, ВГЧ-8

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дорош Диана Николаевна, ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии медицинского факультета, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: diana.dorosh@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4461-8051>

Лядова Татьяна Ивановна, д.мед.н., профессор, заведующая кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии медицинского факультета, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022. e-mail: t.lyadova@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9255-6019>

Попов Николай Николаевич, д. мед. н., профессор кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии медицинского факультета, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022. e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>

Кадыгроб Ирина Владимировна, к.мед.н., доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии медицинского факультета, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022. e-mail: kadygrob13@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2551-0256>

Шустваль Николай Федорович, д.мед.н., доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии медицинского факультета, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022. e-mail: okia.mf@karazin.ua

Маланчук Роман Александрович, к.мед.н., доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии медицинского факультета, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022. e-mail: roman.malantschuk@gmail.com

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Конфликт интересов: отсутствует.

Отримано: 11.09.2021

Прийнято до друку: 27.10.2021

Received: 11.09.2021

Accepted: 27.10.2021