

ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ МЕЛАТОНІНУ ТА ОКРЕМИХ ЦИТОКІНІВ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ВАРІАНТА ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ**Я.І. Тодеріка**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: туберкульоз, захворюваність, мелатонін, цитокіни, інтоксикація, резистентний, кореляція.

Буковинський медичний вісник.
2025. Т. 29, № 2 (114). С. 33-37.

DOI: 10.24061/2413-
0737.29.2.114.2025.6

E-mail: toderika.yana@bsmu.edu.ua



Резюме. У 2021 та 2022 роках у глобальному масштабі рівень захворюваності на туберкульоз зріс вдруге поспіль на 1,9%, що відображає наслідки порушення роботи служб боротьби з туберкульозом через пандемію COVID-19. У Європейському регіоні зростаючу тенденцію ВООЗ зафіксувала між 2021 і 2022 роками (2,5%).

Концентрація мелатоніну досліджувалася при різних аутоімунних та алергічних захворюваннях. Вважається, що мелатонін може індукувати вироблення цитокінів периферичною кров'ю людини. Однак дослідження рівня мелатоніну в плазмі крові та його вплив на клінічний перебіг захворювання у хворих на туберкульоз легень все ще дуже обмежені.

Мета роботи – визначити рівень мелатоніну та концентрацію окремих цитокінів у плазмі крові хворих на туберкульоз легень з метою оцінки їх впливу на перебіг специфічного туберкульозного процесу.

Матеріал і методи. Визначення рівня мелатоніну та рівня цитокінів (зокрема, інтерлейкінів-6 та 10) у плазмі крові проводили впродовж перших двох тижнів антимікобактеріального лікування. У дослідження включено 30 пацієнтів із новими випадками туберкульозу легень зі збереженою чутливістю, 30 пацієнтів – із множинною лікарською стійкістю.

Результати дослідження. Визначено рівень мелатоніну в плазмі крові хворих на туберкульоз легень та залежно від фармакорезистентності.

Проведено аналіз тяжкості інтоксикаційного синдрому в обстежуваних пацієнтів з використанням власної розробленої шкали.

Досліджено концентрацію окремих цитокінів у плазмі крові хворих на туберкульоз легень та проведений кореляційний аналіз (коефіцієнт кореляції Пірсона) з визначенням їх кореляційного співвідношення з мелатоніном.

Висновки. Середнє значення мелатоніну в групі 1 становило $33,2 \pm 1,2$ пг/мл та $29,4 \pm 2,3$ пг/мл у групі 2, у контрольній групі – $46,2 \pm 0,8$ пг/мл ($p=0,035$). Доведено, що вміст ІЛ-6 у досліджуваних групах пацієнтів вірогідно перевищував показник ПЗО: у групі 1 рівень ІЛ-6 був вищим у 11,04 раза, у групі 2 – у 13,9 раза ($p<0,001$). Концентрація ІЛ-10 у плазмі крові хворих на ТБ достовірно підвищується: у групі 1 рівень ІЛ-10 був вищим у 2,2 раза, у групі 2 – в 1,7 раза ($p<0,001$, відповідно). Коефіцієнт лінійної кореляції показав, що у хворих на ТБ між рівнем ІЛ-6 та мелатоніном майже відсутній кореляційний зв'язок ($r=0,14$), однак між рівнем ІЛ-10 та мелатоніном наявний позитивний, тісний зв'язок ($r=0,73$).

DETERMINING MELATONIN AND SPECIFIC CYTOKINES LEVELS IN PULMONARY TUBERCULOSIS BASED ON THE PHARMACOLOGICAL RESISTANCE VARIANT**Ya.I. Toderika**

Key words: tuberculosis, morbidity, melatonin, cytokines, intoxication, resistant, correlation.

Bukovinian Medical Herald. 2025.
V. 29, № 2 (114). P. 33-37.

Resume. Global TB incidence increased by 1.9% for the second consecutive year in 2021 and 2022, reflecting the impact of disruptions to TB services due to the COVID-19 pandemic. In the European Region, the WHO recorded an increasing trend between 2021 and 2022 (2.5%).

Melatonin levels have been studied in various autoimmune and allergic diseases. It is believed that melatonin can induce cytokine production in human peripheral blood. However, studies on plasma melatonin levels and their effects on the clinical course of the disease in patients with pulmonary tuberculosis are still minimal.

Оригінальні дослідження

The work aims to determine the level of melatonin and the concentration of individual cytokines in the blood plasma of patients with pulmonary tuberculosis and to assess their impact on the course of a specific tuberculosis process.

Materials and methods. Determination of melatonin levels and cytokine levels (in particular, interleukin-6 and 10) in blood plasma was performed during the first 2 weeks of antimycobacterial treatment. The study included 30 patients with new cases of pulmonary tuberculosis with preserved sensitivity and 30 patients with multidrug resistance.

Results of the study. The level of melatonin in the blood plasma of patients with pulmonary tuberculosis was determined, depending on pharmacoresistance. The severity of intoxication syndrome in the examined patients was analysed using a self-developed scale.

The concentration of individual cytokines in the blood plasma of patients with pulmonary tuberculosis was studied, and a correlation analysis (Pearson correlation coefficient) was performed to determine their correlation with melatonin.

Conclusions: It was proven that the content of IL-6 in the studied groups of patients significantly exceeded the HPI indicator: in group 1, the level of IL-6 was 11.04 times higher, in group 2 - 13.9 times ($p < 0.001$). The concentration of IL-10 in the blood plasma of TB patients is significantly increased: in group 1, the level of IL-10 was 2.2 times higher, in group 2 - 1.7 times ($p < 0.001$).

The average value of melatonin in group 1 was 33.2 ± 1.2 pg/ml and 29.4 ± 2.3 pg/ml in group 2 and in the control group – 46.2 ± 0.8 pg/ml ($p = 0.035$).

The linear correlation coefficient showed that in tuberculosis patients, there is almost no correlation between the level of IL-6 and melatonin ($r = 0.14$), and there is a positive, close relationship between the level of IL-10 and melatonin ($r = 0.73$).

Вступ. За оцінками ВООЗ, у 2022 році на туберкульоз (ТБ) захворіло понад 10 млн людей. Вважається, що більшість випадків сталася в Південно-Східній Азії ВООЗ (45%), Африканському регіоні ВООЗ (24%) та Західно-Тихоокеанському регіоні ВООЗ (18%). Менша частка випадків оцінювалася в Східно-Середземноморському регіоні ВООЗ (8%) та Регіоні Америки ВООЗ (3%). На Європейський регіон ВООЗ припадало 2% усіх випадків [4, 6-8, 11].

У 2022 році в Європейському регіоні ВООЗ на ТБ захворіло 229 тис. осіб, що еквівалентно 25 випадкам на 100 тис. населення [1-3]. Зростаюча тенденція, що спостерігалася між 2020 і 2021 роками через порушення роботи основних медичних послуг, спричинені пандемією коронавірусної хвороби (COVID-19), змінилася у 2022 році, що свідчить про відновлення реагування на ТБ. Зниження захворюваності на туберкульоз між 2015 і 2022 роками становило 25%.

У 2022 році у 51 з 53 країн Європейського регіону було зареєстровано 170 365 випадків захворювання на ТБ, це становило 75% від оціночної кількості нових випадків та випадків рецидивів. Збільшення кількості зареєстрованих пацієнтів з туберкульозом на 3,1% порівняно з 2021 роком.

Повідомлення про нові випадки та рецидиви ТБ з 18 країн високого міграційного циклу становлять близько 82% регіонального навантаження. Рівень зареєстрованих нових випадків та рецидивів ТБ у 18 країнах високого ризику майже вдвічі вищий, ніж у

регіоні загалом (34 випадки на 100 000 порівняно з 18 випадками на 100 000 для регіону) та більш ніж у 5 разів вищий, ніж показник у Європейському Союзі/Європейська економічна зона (7 випадків на 100 000 населення) (рис. 1).

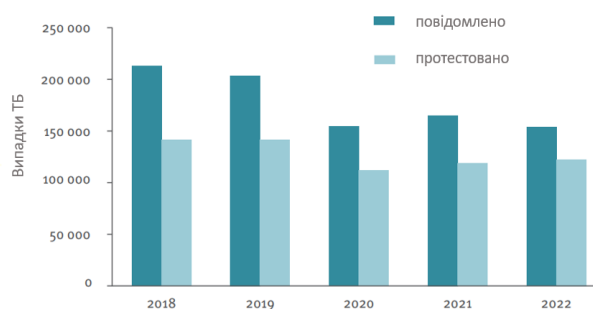


Рис. 1. Нові випадки та випадки рецидивів туберкульозу, повідомлені за допомогою рекомендованих ВООЗ швидкими діагностичними тестами, Європейський регіон, 2018-2022 рр.

У 2022 році рівень зареєстрованих нових випадків та рецидивів ТБ у Європейському регіоні ВООЗ варіюється між країнами [від 2,2 (Ізраїль) до 69 (Республіка Молдова) на 100 000 населення]. У 2022 році 40 країн, розташованих у західній та центральній частині регіону, мали низький рівень зареєстрованих нових випадків та випадків рецидивів (менше 20 випадків на 100 000). У цьому ж році 9 країн повідомили про рівень зареєстрованих нових випадків

та рецидивів ТБ від 20 до 50 на 100 000 населення, а 2 країни повідомили про понад 50 випадків на 100 000 населення - Республіка Молдова (64,8) та Казахстан (51,6)).

У 2022 році смертність від ТБ залишалася, в основному, стабільною, після тенденції до зростання у 2021 році внаслідок недиагностованого та нелікованого ТБ через перебої в роботі протитуберкульозних служб, спричинені пандемією COVID-19 [10, 13]. За оцінками, між 2021 і 2022 роками тягар рифампіцин-резистентного та мультирезистентного туберкульозу (ШР/МР ТБ) зменшився на 6%, при цьому у 2022 році в Європейському регіоні зареєстровано приблизно 67 тис. нових випадків ШР/МР ТБ.

Туберкульоз легень характеризується специфічною запальною реакцією, що включає альвеолярний гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор, α -хемокіни та легеневи нейтрофіліз [5, 9, 12].

Мелатонін має протизапальну, антифіброзну та антиоксидантні властивості, може знижувати експресію індукцйбельної синтази оксиду азоту (iNOS) і блокує надмірну експресію запальних цитокінів (ЦК), має властивість послаблювати інфільтрацію нейтрофілів легень та знижує рівень цитокіни TNF- α , IL-1 β та IL-6 [11, 13].

Туберкульоз легень характеризується збільшенням рецепторів TNF- α , рецепторів IL-1-2 та IL-6, а також специфічною запальною реакцією, що включає альвеолярний гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор, α -хемокіни та легеневи нейтрофіліз. Доведено, що імунна система скеровує нейтрофіли та вироблення хемокінів, які регулюють накопичення клітин Th-1 [7, 10, 13].

Мелатонін володіє потужною антимікробною дією. Для оцінки чутливості МБТ до мелатоніну, стійкі до рифампіцину, стрептоміцину, ізоніазиду, інкубували з мелатоніном. Результати показали, що мелатонін виявляє інгібуєчий ефект проти резистентних штамів МБТ (Almuqdadі SFH, Al-abbassi MG, Jasim TM (2010)). Інше дослідження також продемонструвало, що мелатонін підвищив протитуберкульозну ефективність ізоніазиду втретє (Wiid I, Hoal-van Helden E, Hon D, Lombard C, van Helden P (1999)). Ці дослідження надають переконливі докази потенціалу мелатоніну в лікуванні ТБ легень.

Мета дослідження – визначити рівень мелатоніну та концентрацію окремих цитокінів у плазмі крові хворих на туберкульоз легень.

Матеріал і методи. У рандомізоване клінічне дослідження випадок-контроль включено 30 пацієнтів із новим туберкульозом легень (НТБ) зі збереженою чутливістю (група 1), 30 пацієнтів з множинною лікарською стійкістю (МЛС ТБ) (група 2) та 10 практично здорових осіб (ПЗО) контрольної групи.

Вік пацієнтів варіював від 23 до 65 років, середній вік пацієнтів – (38,9 $\pm$ 5,2) років. Більшість обстежуваних пацієнтів становили особи чоловічої статі – 68,2% (жіноча стать – 31,8%).

Визначення рівня мелатоніну та окремих цитокінів у плазмі крові в обстежуваних пацієнтів груп 1 та 2

проводили на базі Навчально-наукової лабораторії Буковинського державного медичного університету. Визначення рівня мелатоніну в плазмі крові в обстежуваних пацієнтів проводили впродовж перших 2 тижнів антимікобактеріального лікування. Зразки цільної крові збирали в пробірки з антикоагулянтном (для приготування плазми) з 08.00–09.00 години. Пробірки з кров'ю центрифугували (1000 об./хв, 30 хв) протягом 30 хв для отримання плазми крові. Зразки плазми помістили в пробірки, накриті алюмінієвою фольгою та зберігали при –30 °C до проведення аналізу визначення мелатоніну.

Статистичний аналіз проводили з використанням кількісних і якісних дослідницьких тестів програмного забезпечення SPSS Statistica 23.0, в якому проводили Т-критерій парної вибірки, тести Хі-квадрат. Відмінності вважалися статистично значущими з імовірністю понад 95 % і $p < 0,05$. Для перевірки відмінностей між групами використовували критерії Стюдента та Манна-Уїтні U-критерій. Результати оцінювали як середнє $\pm$ стандартне відхилення та медіану (мінімум–максимум). Кореляційний аналіз Пірсона використовувався для визначення кореляції між змінними величинами.

Дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи (термін виконання 2024-2028 р.): «Патогенетичне обґрунтування пацієнт-орієнтованого ведення туберкульозу залежно від резистентності мікобактерій та варіанта супутньої патології, оцінка впливу пандемії SARS-Cov-2 та воєнного стану в Україні».

Дослідження виконані з дотриманням Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.), «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінкською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012р.

Результати дослідження та їх обговорення. Вираженість інтоксикаційного синдрому та загальний стан пацієнтів оцінювали в балах за власною розробленою шкалою (табл. 1).

Таблиця 1

Оцінка загального стану пацієнтів та ступінь вираженості інтоксикаційного синдрому

		Бали		
		1-3	4-6	7-10
Група 1	1	5 (12,3)	22 (53,4)	14 (34,1)
30 (%)				
Група 2	2	3 (10,4)	9 (26,8)	20 (62,8)
30 (%)				

В обстежуваних пацієнтів групи 1 у 53,4% спостерігався загальний стан середньої тяжкості та помірний інтоксикаційний синдром, однак у пацієнтів

Оригінальні дослідження

групи 2 у 62,8% переважав тяжкий загальний стан та виражений інтоксикаційний синдром.

У хворих на ТБ легень оцінювали швидкість

осідання еритроцитів, рівень С-реактивного білка, кількість лейкоцитів та рівень мелатоніну в плазмі крові (табл. 2).

Таблиця 2

Значення окремих показників крові та рівня мелатоніну в плазмі крові досліджуваних груп та групи контролю

Параметри	Група 1 (30)	Група 2 (30)	ПЗО (10)	<i>p</i>
Мелатонін (пг/мл)	33,2±1,2	29,4±2,3	46,2±0,8	0,035**
Лейкоцити (10 ⁹ /л)	12±1,5	14±0,7	6,2±0,2	<0,001*
ШОЕ мм/год	16,8±2,4	25,5±3,09	7,2±0,5	<0,001**
С-реактивний білок мг/л	22,4	28,3	3,21±0,4	<0,001**

* - критерій Стюдента ** - U-критерій Манна-Уїтні

За результатами нашого дослідження встановлено, що рівні мелатоніну в плазмі крові в досліджуваних групах 1 та групі 2 були значно нижчими порівняно з групою контрольною. Середнє значення мелатоніну в групі 1 становило 33,2±1,2 пг/мл та 29,4±2,3 пг/мл у групі 2, у контрольній групі – 46,2±0,8 пг/мл, U-критерій Манна-Уїтні становив $p=0,035$.

У досліджуваних групах 1 та 2 швидкість осідання еритроцитів, рівень С-реактивного білка та кількість лейкоцитів були значно вищими порівняно з контрольною групою та є статистично значимі ($p=0,001$, табл. 2).

Нами проведений аналіз показників окремих ЦК у сироватці крові пацієнтів з НТБ та МЛС ТБ та їх кореляційне співвідношення з мелатоніном.

До початку лікування у хворих на чутливий та резистентний ТБ встановлено достовірне підвищення рівня прозапального ЦК (ІЛ-6) у сироватці крові на тлі зниження продукції протизапального ЦК (ІЛ-10), що характеризує активну фазу специфічного запального процесу (табл. 3).

Таблиця 3

Концентрація деяких про- та протизапальних цитокінів у плазмі крові хворих на туберкульоз легень (M±m)

Показники	ПЗО (n=10)	Група 1 (30)	Група 2 (30)
ІЛ-6 (пг/мл)	1,691±0,016	17,86±13,21 $p<0,001$	24,15±12,63 $p<0,001$, $p_1<0,01$
ІЛ-10 (пг/мл)	1,74±0,131	3,9±0,81 $p<0,05$	2,83±0,81 $p<0,001$, $p_1>0,001$

p – ступінь вірогідності показників відносно ПЗО;

p_1 – ступінь вірогідності міжгрупової різниці показників (між групами 1 і 2).

Нами встановлено, що вміст ІЛ-6 у досліджуваних групах пацієнтів вірогідно перевищував показник ПЗО: у групі 1 рівень ІЛ-6 був вищим у 11,04 раза, у

групі 2 – у 13,9 раза ($p<0,001$). Доведено, що підвищення концентрації ІЛ-6 зазвичай корелює зі стадією та інтенсивністю інфільтрації запального процесу. Аналіз між групою динамікою рівня ІЛ-6 показав, що у групі 2 він зріс у 1,7 раза відносно такого показника групи 1 ($p_1<0,01$).

Концентрація ІЛ-10 у плазмі крові хворих на ТБ достовірно підвищується: у групі 1 рівень ІЛ-10 був вищим у 2,2 раза, у групі 2 – в 1,7 раза ($p<0,001$, відповідно). Установлено, що ІЛ-10 у групі 1 був вищим у 1,2 раза відносно таких показників групи 2.

Кореляційний аналіз (коефіцієнта кореляції Пірсона) показав, що у хворих на ТБ між рівнем ІЛ-6 та мелатоніном майже відсутній кореляційний зв'язок ($r=0,14$), однак між рівнем ІЛ-10 та мелатоніном наявний позитивний, тісний зв'язок ($r=0,73$).

Ми вважаємо, що визначення рівня мелатоніну в плазмі крові хворих на туберкульоз є перспективним напрямком, оскільки мелатонін може впливати на перебіг специфічного процесу та подальше лікуванню хворих. Імуномодуючий та антиоксидантний ефекти мелатоніну свідчать про можливість його використання як додаткову патогентичну терапію при туберкульозі легень та його резистентних форм.

Висновки

1. Середнє значення мелатоніну в групі 1 становило 33,2±1,2 пг/мл та 29,4±2,3 пг/мл в групі 2, у контрольній групі – 46,2±0,8 пг/мл ($p=0,035$).

2. Доведено, що вміст ІЛ-6 у досліджуваних групах пацієнтів вірогідно перевищував показник ПЗО: у групі 1 рівень ІЛ-6 був вищим у 11,04 раза, у групі 2 – у 13,9 раза ($p<0,001$). Концентрація ІЛ-10 у плазмі крові хворих на ТБ достовірно підвищується: у групі 1 рівень ІЛ-10 був вищим у 2,2 раза, у групі 2 – в 1,7 раза ($p<0,001$, відповідно).

3. Коефіцієнт лінійної кореляції показав, що у хворих на ТБ між рівнем ІЛ-6 та мелатоніном майже відсутній кореляційний зв'язок ($r=0,14$), однак між рівнем ІЛ-10 та мелатоніном наявний позитивний, тісний зв'язок ($r=0,73$).

References

1. Akbari M, Ostadmohammadi V, Tabrizi R, Lankarani KB, Heydari ST, Amirani E, et al. The effects of melatonin supplementation

- on inflammatory markers among patients with metabolic syndrome or related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflammopharmacology*. 2018;26(4):899-907. DOI: 10.1007/s10787-018-0508-7.
2. Benjamin O, Goyal A, Lappin SL. Disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD). *StatPearls*; 2023.
3. Cichoz-Lach H, Celinski K, Konturek PC, Konturek SJ, Slomka M. The effects of L-tryptophan and melatonin on selected biochemical parameters in patients with steatohepatitis. *J Physiol Pharmacol*. 2010;61(5):577-80.
4. Cook JS, Sauder CL, Ray CA. Melatonin differentially affects vascular blood flow in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300(2):670-74. DOI: 10.1152/ajpheart.00710.2010.
5. He B, Zhang W, Qiao J, Peng Z, Chai X. Melatonin protects against COPD by attenuating apoptosis and endoplasmic reticulum stress via upregulating SIRT1 expression in rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 2019;97(5):386-91. DOI: 10.1139/cjpp-2018-0529.
6. 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;54(1):1-14. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2012.01014.x.
7. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med*. 2000;6(12):1399-402. DOI: 10.1038/82219.
8. Forrest CM, Mackay GM, Stoy N, Stone TW, Darlington LG. Inflammatory status and kynurenine metabolism in rheumatoid arthritis treated with melatonin. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64(4):517-26. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.02911.x.
9. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019;25(1):1822-32. DOI: 10.1038/s41591-019-0675-0.
10. Fu LM, Fu-Liu CS. Is Mycobacterium Tuberculosis a Closer Relative to Gram-Positive or Gram-Negative Bacterial Pathogens? *Tuberculosis (Edinb)*. 2002;82(2-3):85-90. DOI: 10.1054/tube.2002.0328.
11. Ghaderi A, Banafshe HR, Mirhosseini N, Motmaen M, Mehrzad F, Bahmani F, et al. The effects of melatonin supplementation on mental health, metabolic and genetic profiles in patients under methadone maintenance treatment. *Addict Biol*. 2019;24(4):754-64. DOI: 10.1111/adb.12650.
12. Radogna F, Diederich M, Ghibelli L. Melatonin: a pleiotropic molecule regulating inflammation. *Biochem Pharmacol*. 2010;80(12):1844-52. DOI: 10.1016/j.bcp.2010.07.041.
13. Xu L, Zhang W, Kwak M, Zhang L, Lee PCW, Jin JO. Protective effect of melatonin against polymicrobial sepsis is mediated by the anti-bacterial effect of neutrophils. *Front Immunol*. 2019;10:1371. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01371.

Відомості про автора

Тодеріка Я.І. – аспірант кафедри фтизіатрії та пульмонології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна. ORCID iD: orcid.org/0000-0003-4124-2914.

Information about the author

Toderika Ya.I. – postgraduate, Department of Phthisiology and Pulmonology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID iD: orcid.org/0000-0003-4124-2914.

Надійшла до редакції 18.05.25 р.

Підписано до друку 27.06.2025 р.

© Я.І. Тодеріка, 2025