

Inga Ažiņa

HIV ASOCIĒTĀS TUBERKULOZES IMUNOĢENĒTISKIE ASPEKTI

Promocijas darba kopsavilkums
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – infektoloģija

Rīga, 2017

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionārā “Latvijas Infektoloģijas centrs”.

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr. med. profesore **Baiba Rozentāle**,

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. profesors, LZA īstenais loceklis **Aivars Lejnieks**,

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Oficiālie recenzenti:

Dr. med. profesore **Juta Kroiča**,

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. habil. med. profesore **Aija Žileviča**,

Latvijas Universitāte

Dr. habil. med. profesors **Arvydas Ambrozaitis**,

Viļņas Universitāte, Lietuva

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2017. gada 30. augustā plkst. 15.00 Rīgas Stradiņa universitātes Medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē Rīgā, Dzirciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē: www.rsu.lv.

Promocijas padomes sekretāre:

Dr. med. profesore **Juta Kroiča**

SATURS

IEVADS	5
Darba mērķis	7
Darba uzdevumi	7
Darba novitāte	7
Darba praktiskais nozīmīgums un rekomendācijas	8
Darba struktūra	8
1. MATERIĀLS UN METODES	9
1.1. Pētījuma paraugkopa	9
1.2. Metodes	12
1.2.1. HLA II klases gēnu alēļu noteikšana	12
1.2.2. Citokīnu līmeņu noteikšana	12
1.2.3. CD4 ⁺ šūnu skaita noteikšana	13
1.2.4. Vīrusa slodzes noteikšana	13
1.2.5. Datu statistiskā analīze	13
2. REZULTĀTI UN DISKUSIJA	15
2.1. HLA II klases gēnu polimorfisma analīze	15
2.2. Vīrusa slodzes un imunoloģisko rādītāju salīdzinājums HIV-1/TB un HIV-1 grupās	18
2.3. Ģenētisko faktoru, vīrusa slodzes un imunoloģisko rādītāju ieguldījums HIV asociētās tuberkulozes attīstībā	20
2.4. Faktoru savstarpējā saistība HIV-1/TB un HIV-1 apvienotajā grupā	21
2.5. Faktoru savstarpējā saistība HIV-1/TB grupā	22
2.6. Vīrusa slodzes un imunoloģisko rādītāju salīdzinājums pacientiem ar HIV-1 infekciju un tuberkulozi atkarībā no slimības iznākuma	25
3. SECINĀJUMI	27
PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU	29
IZMANTOTĀ LITERATŪRA	37

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

AIDS	iegūtais imūndeficīta sindroms (angļu val. – <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>)
ART	antiretrovirālā terapija (angļu val. – <i>Antiretroviral Therapy</i>)
CD4 ⁺	T līdzētājšūna
CD8 ⁺	T galētājšūna
ELISA	imūnfermentatīvā analīze (angļu val. – <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>)
HIV	cilvēka imūndeficīta vīruss (angļu val. – <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HIV-1/TB	HIV-1 infekcija ar tuberkulozes koinfekciju
HIV RNS	vīrusa slodze
HLA	cilvēka leukocītu antigēns (angļu val. – <i>Human Leukocyte Antigen</i>)
IFN- γ	interferons- γ
IL-1 β	interleikīns 1- β
IL-10	interleikīns 10
IL-18	interleikīns 18
IRIS	imūnās rekonstitūcijas iekaisuma sindroms (angļu val. – <i>Immune Reconstruction Inflammatory Syndrome</i>)
MHC	galvenais audu saderības komplekss (angļu val. – <i>Major Histocompatibility Complex</i>)
NK šūnas	dabīgās galētājšūnas
PKĒR	polimerāzes ķēdes reakcija (angļu. val. – <i>Polymerase Chain Reaction, PCR</i>)
Th ₀	T līdzētājšūna, kura nav kontaktējusi ar antigēnu (angļu val. – <i>naive T cell</i>)
Th ₁	1. tipa T līdzētājšūna
Th ₂	2. tipa T līdzētājšūna

IEVADS

HIV asociētā tuberkuloze ir viena no biežākām oportūnistiskām infekcijām, kura skar katru trešo pacientu ar HIV-1 infekciju (*WHO*, 2015). HIV-1 vīrusa ietekmē notiek ne tikai T līdzētājšūnu jeb $CD4^+$ T limfocītu bojājums, bet arī visu imūnās sistēmas elementu izsīkums, citokīnu profila dezorganizācija un imūndeficīta attīstība (*Arnold et al.*, 2015). Uz tā fona vairakkārt pieaug risks attīstīties akūtai tuberkulozes infekcijai (*Kaplan et al.*, 2009), kura pastiprina HIV-1 vīrusa replikāciju, saīsinot pacienta dzīvildzi (*Kwan and Ernst*, 2011; *Lai et al.*, 2013). Latvijā līdz ar HIV-1 infekcijas gadījumu skaita pieaugumu palielinājās arī HIV asociētas tuberkulozes gadījumu skaits (*Latvijas veselības un veselības aprūpes rādītāju datubāze*, 2014). Par būtisku problēmu ir atzīta novēlota HIV asociētās tuberkulozes diagnostika, jo imūndeficīta stāvoklī mikobaktēriju infekcijai zūd tipiskie klīniskie un rentgenoloģiskie simptomi (*Dierberg and Chaisson*, 2013).

HIV asociētās tuberkulozes attīstību ietekmē vairāki faktori. No vienas puses, tuberkulozes attīstības risks pacientiem ar HIV-1 infekciju ir saistīts ar imūnās reakcijas deficītu, kas izpaužas $CD4^+$ šūnu skaita samazinājumā (*Mendonca et al.*, 2007; *Arnold et al.*, 2015). Samazināts $CD4^+$ šūnu skaits dezorganizē granulomu, kas var atrasties plaušās vēl ilgi pirms vīrusa iekļūšanas organismā (*Burman and Jones*, 2003; *Sharma et al.*, 2005). Turklāt zems $CD4^+$ šūnu skaits nevar nodrošināt pietiekamu Th_1 citokīnu produkciju, nepieciešamu makrofāgu aktivācijai un mikobaktēriju eliminācijai (*Geldmacher et al.*, 2008; *Kalsdorf et al.*, 2009). Tomēr pretēji citām oportūnistiskām infekcijām, kuras HIV-1 infekcijas laikā attīstās, kad $CD4^+$ T limfocītu skaits ir zem 200 šūnām/ μ l, tuberkuloze var pievienoties arī gadījumos, kad $CD4^+$ T limfocītu skaits ir virs 500 šūnām/ μ l, respektīvi, vēl pirms pārejas AIDS stadijā (*Sonnenberg et al.*, 2005; *Lawn et al.*, 2009).

Jānorāda, ka labvēlīgi apstākļi mikobaktēriju infekcijas attīstībai rodas arī sakarā ar pastiprinātu Th₂ citokīnu izdali (*Chinen and Shearer, 2002; Kalsdorf et al., 2009; Kanwar et al., 2010*).

No otras puses, HIV asociētās tuberkulozes pievienošanās ir atkarīga arī no pacienta ģenētiskajiem faktoriem, tādiem kā galvenā audu saderības kompleksa (MHC) gēniem. Pētījumi parāda, ka tuberkulozes pievienošanās risks pacientiem ar HIV-1 infekciju ir saistīts ar HLA II klases gēnu uzbūves variantiem (*Teran-Escandon et al., 1999; Louie et al., 2004; Selvaraj et al., 2006; Figueiredo et al., 2008; Saikia et al., 2015; Volikova, 2015*). Galvenais skaidrojums ģenētiskās predispozīcijas ietekmei infekciju slimību attīstībā ir saistīts ar HLA II klases gēnu funkciju, jo gēni atbild par antigēna prezentācijas procesu CD4⁺ T limfocītiem, tādējādi ietekmējot imūnās reakcijas efektivitāti (*Male et al., 2006*). Tomēr iepriekšējos pētījumos par HLA II klases gēnu nozīmi HIV asociētās tuberkulozes attīstībā ir maz parādīta HLA II klases gēnu asociācija ar cilvēka imunoloģiskās reakcijas rādītājiem, piemēram, ar CD4⁺ T limfocītu šūnu skaitu un citokīnu līmeni.

Vēl viens faktors, kas jāņem vērā, izvērtējot tuberkulozes pievienošanās risku, ir vīrusa slodzes rādītājs (HIV RNS). Ir zināms, ka HIV RNS rādītāji ir atšķirīgi sievietēm un vīriešiem līdzīgās HIV-1 infekcijas stadijās (*Gandhi et al., 2002*). Pētījumos ir parādīts, ka vīrusa slodze ir galvenais faktors, no kura atkarīgs CD4⁺ šūnu skaits un HIV-1 infekcijas progress (*Katzenshtein et al., 1996; Mellors et al., 1997*). Savukārt *Benjamin et al. (2013)* pētījumā ir izdarīts secinājums, ka pacientiem ar HIV asociēto tuberkulozi augsta vīrusa slodze var būt konstatēta neatkarīgi no CD4⁺ šūnu skaita. Tas nozīmē, ka HIV asociētās tuberkulozes gadījumā vīrusa slodzei var nebūt prognostiska nozīme (*Benjamin et al., 2013*).

Iepriekš aprakstītais parāda, ka tuberkulozes attīstību HIV-1 infekcijas laikā var ietekmēt vairāki faktori: CD4⁺ šūnu skaits, vīrusa slodze, HLA II klases gēni, citokīnu profils. Tomēr nav skaidrs, kāds ir minēto faktoru

pienesums, kas varētu izskaidrot tuberkulozes pievienošanos HIV-1 infekcijas gadījumā.

Darba mērķis ir izpētīt HLA II klases gēnu alēļu saistību ar imunoloģiskā statusa rādītājiem un vīrusa slodzi pacientiem ar HIV asociēto tuberkulozi Latvijā.

Darba uzdevumi:

1. Noteikt HLA II klases DRB1*, DQA1* un DQB1* gēnu protektīvās un riska alēles, kas ietekmē tuberkulozes attīstību HIV-1 infekcijas gadījumā.
2. Novērtēt vīrusa slodzes un imunoloģisko rādītāju atšķirības starp pacientiem ar HIV-1 infekciju ar un bez tuberkulozes.
3. Izvērtēt protektīvo un riska alēļu ietekmes mehānismus imūnajā atbildē HIV asociētās tuberkulozes gadījumā.
4. Novērtēt HIV asociētās tuberkulozes norises rādītāju atkarību no pacienta imunoģenētiskajiem parametriem.

Darba novitāte

- Ņemot vērā HLA II klases gēnu polimorfismu un alēļu specifiskumu, ar kuru tiek asociēta uzņēmība pret infekcijas slimībām dažādās populācijās un etniskās grupās, promocijas darbā tika identificētas HLA II klases gēnu alēles, kas ietekmē tuberkulozes attīstības risku pacientiem ar HIV-1 infekciju Latvijā.
- Parādīti konkrēti imūnie mehānismi, kuri izskaidro HLA II klases gēnu ietekmi uz HIV asociētās tuberkulozes attīstību, atklājot savstarpēju saistību starp gēnu alēlēm un CD4⁺ T limfocītu skaitu.

- Parādīta HLA II klases gēnu saistība ar IL-10 līmeni, kā arī ar laika intervālu līdz tuberkulozes infekcijas manifestācijai, kas apstiprina ģenētisko faktoru nozīmi tuberkulozes attīstībā pacientiem ar HIV-1 infekciju.

Darba praktiskais nozīmīgums un rekomendācijas

Promocijas darbā ir identificētas piecas protektīvās un četras riska alēles, kas ietekmē tuberkulozes attīstību HIV-1 infekcijas gadījumā. Identificētās alēles var rekomendēt tuberkulozes riska novērtēšanai pacientiem ar HIV-1 infekciju jebkurā no HIV-1 infekcijas stadijām Latvijas populācijā. Savukārt, ņemot vērā latento HIV-1 infekcijas gaitu un tās diagnosticēšanu vēlīnās slimības fāzēs, HLA II klases gēnu profila tipēšanu un novērtēšanu var rekomendēt uzreiz pēc HIV-1 infekcijas apstiprināšanas.

Lai mazinātu potenciālu tuberkulozes attīstību, pacientiem ar riska alēlēm var rekomendēt uzsākt profilaktisko ārstēšanu ar *Isoniasidum* pēc aktīvas tuberkulozes izslēgšanas neatkarīgi no imunoloģiskiem rādītājiem.

Pamatojoties uz citokīnu līmeņu rezultātiem, kas iegūti HIV asociētās tuberkulozes paraugkopā, papildus $CD4^+$ šūnu skaita izvērtēšanai pacienta nāves riska prognozei var rekomendēt izvērtēt IL-18 līmeni.

Darba struktūra

Promocijas darbs ir uzrakstīts latviešu valodā. Tam ir astoņas sadaļas: ievads, literatūras apskats, materiāls un metodes, rezultāti, diskusija, secinājumi, izmantotā literatūra un pielikumi. Literatūras apskatā ir aprakstīts imūnās sistēmas bojājuma mehānismi HIV-1 infekcijas un tuberkulozes infekcijas laikā, kā arī ģenētisko faktoru loma abu infekciju attīstībā, kas

pamato HIV asociētās tuberkulozes imunogēnetiskās izpētes virzienu. Promocijas darbā tika izmantoti 178 literatūras avoti. Tajā ir 15 attēli un 9 tabulas.

1. MATERIĀLS UN METODES

1.1. Pētījuma paraugkopa

Pētījums norisinājās Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionārā “Latvijas Infektoloģijas centrs” laika periodā no 2012. gada līdz 2016. gadam. Tas tika realizēts, pamatojoties uz Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauju (lēmuma pieņemšanas datums – 27.09.2012.).

Kritēriji iekļaušanai pētījumā bija šādi:

- vecums virs 18 gadiem,
- apstiprināta HIV-1 infekcija kopā ar apstiprinātu tuberkulozes infekciju (*Mycobacterium tuberculosis*),
- apstiprināta HIV-1 infekcija bez tuberkulozes koinfekcijas.

Pētījumā netika iekļautas grūtnieces.

HIV-1 infekcijas diagnostika balstījās uz specifisko antivielu un HIV-1 antigēna atklāšanu 4. paaudzes *ELISA* metodi, specifisko antivielu pret HIV-1 un HIV-2 apstiprināšanu ar *Immunoblot* un *Western blot* metodēm un HIV-1 p24 antigēna noteikšanu un apstiprināšanu ar neitralizācijas reakciju. Apstiprinošai diagnostikai tika izmantota polimerāzes ķēdes reakcijas metode reālā laika režīmā.

Tuberkulozes infekcijas diagnostikai tika izmantota bioloģiskā materiāla bakterioloģiskā izmeklēšana. Tā ietvēra acidorezistentu baktēriju (ARB) mikroskopiju, uzsējumu uz cietās un šķidrās barotnes, *M. tuberculosis* identifikāciju un zāļu jutības noteikšanu. Tuberkulozes nūjiņas diagnostikai tika izmantota arī reālā laika polimerāzes ķēdes reakcija *M. tuberculosis* DNS noteikšanai un jutības izvērtēšana uz *Rifampicinum* (*GeneXpert MTB/RIF*). Paralēli bakterioloģiskai izmeklēšanai pacietiem tika veikta krūškurvja rentgenogrāfija un datortomogrāfija. Ar aizdomām par ārpusplaušu

tuberkulozes infekcijas lokalizāciju tika veikta arī citu orgānu rentgenogrāfija un datortomogrāfija.

Promocijas darba paraugkopu veidoja 258 cilvēki, kuri atradās Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionāra “Latvijas Infektoloģijas centrs” Ambulatorās nodaļas uzskaitē ar HIV-1 infekcijas diagnozi periodā no 1998. gada līdz 2016. gadam. Pētījuma paraugkopa tika sadalīta divās grupās.

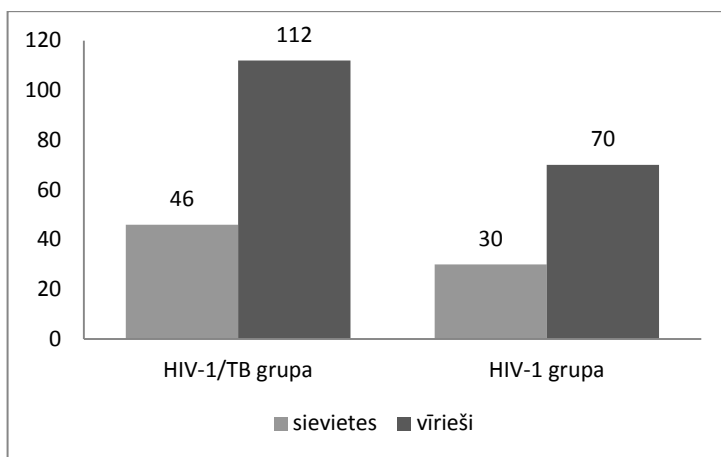
Pirmo pacientu grupu (HIV-1/TB grupa) veidoja 158 cilvēki vecumā no 23 līdz 59 gadiem (vidējais vecums bija 36 gadi $\pm$ 7), kuriem kopā ar HIV-1 infekciju tika apstiprināta tuberkulozes diagnoze. No tiem 46 bija sievietes vecumā no 25 līdz 54 gadiem (vidējais vecums bija 35 gadi $\pm$ 7) un 112 vīrieši vecumā no 23 līdz 59 gadiem (vidējais vecums bija 36 gadi $\pm$ 7). Starp sieviešu un vīriešu vecumu netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības ($t = 1,34$; $p = 0,18$). Uzsākot dalību pētījumā, HIV-1/TB grupas dalībniekiem tika konstatēta HIV-1 infekcija C II – C III stadijā atbilstoši HIV-1 klasifikācijai (*Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults*, 1993).

Tuberkuloze pacientiem ar HIV-1 infekciju (HIV-1/TB grupa) tika diagnosticēta laika periodā no 2012. gada līdz 2016. gadam ar intervālu no 0 līdz 16 gadiem no reģistrācijas HIV-1 pacientu uzskaitē. Vidējais intervāls kopš pacienta reģistrācijas HIV-1 pacientu uzskaitē līdz tuberkulozes diagnozes noteikšanai bija 6 gadi $\pm$ 5. Četrdesmit astoņiem procentiem pacientu tika konstatēti augšējo vai apakšējo daivu bojājumi, abu plaušu infiltratīvā tuberkuloze bez intratorakālo limfmezglu bojājumiem un pleirīta. Plaušu tuberkuloze ar pleirītu un / vai intratorakālo limfmezglu bojājumu, ārpusplaušu un ģeneralizētās tuberkulozes formas sastādīja 52% gadījumu.

Visiem HIV-1/TB grupas pacientiem tika nozīmēta antiretrovirālā un prettuberkulozes terapija, atbilstoši HIV-1 infekcijas diagnostikas, ārstēšanas un profilakses klīniskajām vadlīnijām (*European Guidelines for treatment of HIV infected adults in Europe*, 2015). Ņemot vērā progresīvu HIV-1 infekcijas

gaitu, uz 2016. gada 1. janvāri no HIV-1/TB grupas pacientiem bija miruši 21% pacientu (33 cilvēki) tuberkulozes vai citu HIV-1 infekcijas izraisītu komplikāciju dēļ.

Otro pacientu grupu (HIV-1 grupa) veidoja 100 cilvēki ar HIV-1 infekciju A I – A II stadijā bez tuberkulozes infekcijas vecumā no 18 līdz 48 gadiem (vidējais vecums bija 28 gadi $\pm$ 7). No tiem 30% bija sievietes un 70% – vīrieši (1.1. attēls).



1.1. attēls. **Pacientu skaits HIV-1/TB un HIV-1 grupā**

Visiem pētījuma dalībniekiem tika savāktas venozās asinis, lai noteiktu CD4⁺ šūnu skaitu, vīrusa slodzi (HIV RNS) un veiktu imunoģenētisko analīzi, kas ietvēra HLA II klases gēnu tipēšanu pēc trīs lokusiem (DRB1, DQA1 un DQB1) un četru citokīnu noteikšanu: interleikīnu 1- β (IL-1 β), interleikīnu 10 (IL-10), interleikīnu 18 (IL-18), interferonu- γ (IFN- γ).

HLA II klases gēnu tipēšana un citokīnu noteikšana tika veikta Rīgas Stradiņa universitātes Klīniskās imunoloģijas un imunoģenētikas starpkatedru laboratorijā. CD4⁺ šūnu skaita un vīrusa slodzes noteikšana tika veikta Rīgas

Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionāra “Latvijas Infektoloģijas centrs” laboratorijā.

1.2. Metodes

1.2.1. HLA II klases gēnu alēļu noteikšana

HLA II klases gēnu alēļu noteikšanai tika izmantoti 5 ml perifēro asiņu paraugi, kuri tika savākti stobriņos ar antikoagulantu EDTA, sasaldēti -20°C temperatūrā un tika glabāti laboratorijā līdz testa veikšanai.

Analīze ietver cilvēka DNS izdalīšanu no asinīm un HLA gēnu tipēšanu ar zemas izšķiršanas polimerāzes ķēdes reakciju. Hromosomālā DNS tiek izdalīta no leukocītiem, izmantojot komerciālo *QiaGen* komplektu DNS izdalīšanai no asinīm (*QIAamp® DNA Blood Kit*) atbilstoši ražotāja apstiprinātai metodikai (*QIAamp DNA and Blood MINI Handbook*, 2016). Gēnu tipēšanas metode ietver HLA-DRB1* gēna 13 alēļu, HLA-DQA1* gēna 8 alēļu un HLA-DQB1* 12 alēļu noteikšanu, lietojot sekvenču specifiskos praimerus atbilstoši ražotāja noteiktajai metodikai (*DNA-Technology*). Gēnu amplifikācija tiek veikta ar programmētā termociklera (*DTLite, DNA-Technology*) palīdzību.

1.2.2. Citokīnu līmeņu noteikšana

Citokīnu noteikšanai tika izmantots izmeklējamā pacienta serums, kas tika sasaldēts -20°C temperatūrā un uzglabāts laboratorijā līdz testu veikšanai. Citokīnu līmenis tika noteikts, izmantojot cietās fāzes imūnfermantatīvo analīzi (*ELISA*). Katra citokīna noteikšanai tika izmantoti atsevišķi *IFA-BEST* (*INF- γ* , *IL-1 β* , *IL-18* un *IL-10*) reaģentu komplekti atbilstoši ražotāja metodikai.

1.2.3. CD4⁺ šūnu skaita noteikšana

CD4⁺ šūnu skaita noteikšanai tika veikta ar *CD4 % easy count kit* reaģentu komplektu atbilstoši ražotāja metodikai. Sagatavotie asins paraugi tika analizēti ar *Partec CyFlow* palīdzību.

1.2.4. Vīrusa slodzes noteikšana

HIV-1 vīrusa slodzes noteikšanai tika izmantota asins plazma, kas tika analizēta ar *COBAS® AmpliPrep/ COBAS® TaqMan HIV-1 Test, version 2.0* palīdzību. HIV-1 RNS izdalīšana no asins parauga tika veikta ar *AmpliPrep/COBAS® TaqMan® Specimen Pre-Extraction Reagent (SPEX) kits* reaģentiem. Vīrusu skaita noteikšana ir automatizēta un notiek, izmantojot *COBAS® TaqMan® Analyzer*. Vīrusa RNS mērīšanas diapazons ir 20–10 000000 kopiju/ml.

1.2.5. Datu statistiskā analīze

Datu statistiskā analīze tika veikta, pielietojot *IBM SPSS* programmu (22. versija) un *Microsoft EXCEL 2010* programmu.

Novēroto alēlu biežumu salīdzinājums pētījuma grupās tika veikts ar Pīrsona hī kvadrāta kritērija palīdzību (angļu. val. – *Pearson's chi-square test*). Gadījumā, ja sagaidāmais biežums vienā no ailēm bija mazāks par pieci, atšķirību statistiskā nozīmīguma novērtējumam tika pielietots Fišera eksaktais kritērijs (angļu. val. – *Fisher's exact test*). Izredžu attiecības novērtējumam tika aprēķināta izredžu attiecība (angļu. val. – *odds ratio, OR*), izmantojot Kokrana-Mantela-Hencela procedūru (angļu. val. – *Cochrane's and*

Mantel-Haenszel Statistics). Ja novērotais biežums kaut vienā no ailēm bija vienāds ar nulli, tika pielietota Haldane korekcija (angļu. val. – *Haldane's correction*) ar 0,5 konstantas vērtību.

Rezultātu sadalījuma atbilstība normālajam sadalījumam tika pārbaudīta ar Kolmogorova-Smirnova un Šapiro-Vilka (angļu. val. – *Shapiro-Wilks*) testu palīdzību. Korelācijas aprēķini tika veikti ar Spīrmena rangu korelācijas koeficienta (angļu. val. – *Spearman rank correlation coefficient*) palīdzību. HIV pacientu ar un bez TB diferenciācijai tika pielietots loģistiskās regresijas (angļu. val. – *logistic regression*) modelis.

2. REZULTĀTI UN DISKUSIJA

2.1. HLA II klases gēnu polimorfisma analīze

HLA II klases gēnu tipēšanas rezultātā tika identificētas 30 alēles DRB1*, DQA1* un DQB1* lokusus, pēc kā tika veikti atsevišķo alēļu sastopamības biežumu salīdzinājumi divās pētījuma grupās (pacienti ar HIV-1/TB un pacienti ar HIV-1). Analīzes rezultāti atklāj statistiski nozīmīgu atsevišķo alēļu asociāciju ar tuberkulozes attīstību pacientiem ar HIV-1 infekciju (2.1. tabula).

2.1. tabula

**Protektīvo un riska alēļu sadalījums HIV-1/TB (n = 158)
un HIV-1 (n = 100) grupā**

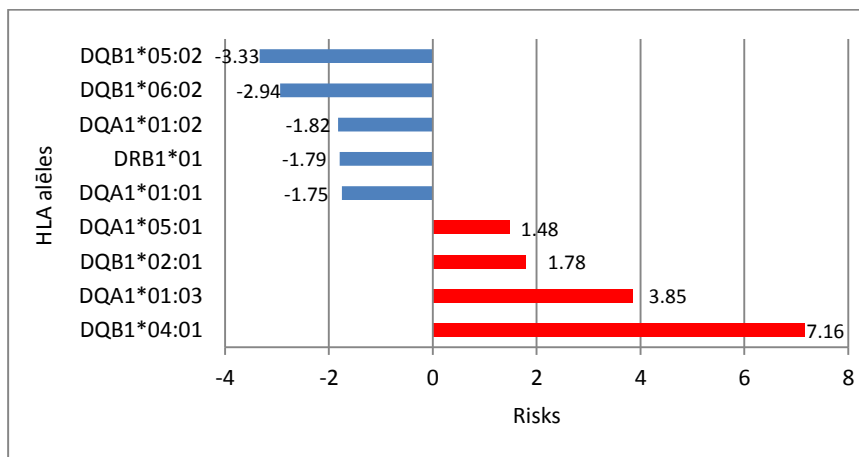
Alēles	HIV-1/TB Rel. b.	HIV-1 Rel. b.	χ^2	<i>p</i>	OR	OR 95% CI	<i>p</i>
HLA-DRB1*01	0,13	0,21	5,69	0,02	0,56	(0,35; 0,91)	0,02
HLA-DQA1*01:01	0,19	0,29	6,96	0,01	0,57	(0,38; 0,87)	0,01
HLA-DQA1*01:02	0,11	0,19	5,77	0,02	0,55	(0,33; 0,90)	0,02
HLA-DQA1*01:03	0,07	0,02	6,88	0,01	3,85	(1,31; 11,29)	0,014
HLA-DQA1*05:01	0,35	0,27	3,91	0,049	1,48	(1,01; 2,19)	0,048
HLA-DQB1*02:01	0,23	0,14	5,67	0,02	1,78	(1,10; 2,87)	0,02
HLA-DQB1*04:01	0,16	0,03	22,11	<0,001	7,16	(2,80; 18,30)	<0,001
HLA-DQB1*05:02	0,03	0,09	9,35	0,002	0,30	(0,13; 0,67)	0,004
HLA-DQB1*06:02	0,10	0,24	18,93	<0,001	0,34	(0,21; 0,56)	<0,001

Rel. b. – relatīvais biežums. χ^2 – hī kvadrāta kritērijs. OR – izredžu attiecība. CI – ticamības intervāls

Salīdzinājumā starp grupām tika konstatēts, ka pacientiem ar HIV-1 infekciju un tuberkulozi retāk sastop HLA-DRB1*01 alēli, HLA-DQA1*01:01 alēli, HLA-DQA1*01:02 alēli, HLA-DQB1*05:02 alēli un

HLA-DQB1*06:02 alēli nekā pacientiem ar HIV-1 infekciju bez tuberkulozes, kas norāda uz minēto alēļu protektīvu efektu attiecībā uz tuberkulozes attīstību HIV-1 infekcijas laikā. Savukārt HLA-DQA1*01:03, HLA-DQA1*05:01, HLA-DQB1*02:01 un HLA-DQB1*02:01 alēles ir identificētas kā riska faktori, jo minētās alēles tika konstatētas biežāk pacientiem ar HIV-1 infekciju un tuberkulozi nekā pacientiem bez tuberkulozes. Pārējām identificētajām HLA II klases alēlēm netika konstatēta saistība ar predispozīciju vai neuzņēmību pret tuberkulozi HIV-1 infekcijas laikā.

Sakārtojot *protektīvos* faktorus pēc novērotajiem attiecību izredžu efektiem, var izveidot secību ar dilstošu protektīvu efektu: vislielākais protektīvais efekts ir novērots HLA-DQB1*05:02 alēlei (3,33 reizes zemāks risks), tad seko HLA-DQB1*06:02 alēle (2,94 reizes zemāks risks), tad HLA-DQA1*01:02 alēle (1,82 reizes zemāks risks), tad HLA-DRB1*01 alēle (1,79 reizes zemāks risks) un HLA-DQA1*01:01 alēle (1,75 reizes zemāks risks) (2.1. attēls).



2.1. attēls. HLA II klases gēnu riska un protektīvo alēļu novērtējums

Zilā krāsā norāda protektīvo alēļu un sarkanā krāsā – riska alēļu efektus.

Negatīvie skaitļi simbolizē riska samazināšanos

Līdzīgi pēc izredžu attiecību efektiem tiek sakārtoti *riska* faktori. Visaugstākais risks pievienoties tuberkulozei pacientiem ar HIV-1 infekciju ir asociēts ar HLA-DQB1*04:01 alēli (7,16 reizes augstāks risks), tad seko HLA-DQA1*01:03 alēle (3,85 reizes augstāks risks), tad HLA-DQB1*02:01 alēle (1,78 reizes augstāks risks) un HLA-DQA1*05:01 alēle (1,48 reizes augstāks risks).

Tuberkulozes ģenētiskās predispozīcijas faktoru izvērtējums iepriekš tika pētīts pacientiem ar HIV-1 infekciju populācijās ar augstu HIV-1 un tuberkulozes infekciju incidenci Brazīlijas, Meksikas, Zimbabves, Dienvidindijas un Ziemeļindijas pacientu vidū (*Teran-Escandon et al.*, 1999; *Louie et al.*, 2004; *Figueiredo et al.*, 2008; *Selvaraj et al.*, 2008; *Saikia et al.*, 2015), kā arī Latvijai ģeogrāfiski tuvā reģionā – Ukrainā (*Volikova*, 2015). Promocijas darbā identificēto alēļu efekti attiecībā uz tuberkulozes attīstības risku sakrīt ar rezultātu, kas iegūts Ukrainas pacientu grupā (*Volikova*, 2015). Gan Latvijas pacientu vidū, gan Ukrainā aizsarg efekts piemīt HLA-DRB1* gēna 01 alēlei. Var domāt, ka šī alēle ir nozīmīga tuberkulozes uzņēmības riska mazināšanā pacientiem ar HIV-1 infekciju Austrumeiropas teritorijā.

HLA-DQB1*05:02 un HLA-DQB1*06:02 alēļu efekti nesakrīt ar iepriekšējiem pētījumiem. Promocijas darbā abas alēles ir identificētas kā protektīvās, bet Brazīlijas un Ziemeļindijas pacientu vidū tās ir riska faktori (*Figueiredo et al.*, 2008; *Saikia et al.*, 2015). Konstatētās atšķirības var izskaidrot ar atšķirībām populāciju ģenētiskajā profilā, kuras ietekmē konkrēto alēļu sastopamības biežumu cilvēku grupās.

2.2. Vīrusa slodzes un imunoloģisko rādītāju salīdzinājums

HIV-1/TB un HIV-1 grupā

Starp HIV-1/TB un HIV-1 grupām tika atklātas statistiski nozīmīgas atšķirības. Vīrusa slodzes (HIV RNS) rādītāji ir augstāki HIV-1/TB grupā nekā HIV-1 grupā (2. 2. tabula).

2.2. tabula

HIV RNS, CD4⁺, interleikīnu un IFN-γ rādītāju salīdzinājums HIV-1/TB un HIV-1 grupā

Mērījumi	HIV-1/TB (n = 158)		HIV-1 (n = 100)		Manna–Vitnija U vērtība
	M	SD	M	SD	
HIV RNS, kopijas/ml	7,44·10 ⁵	1,11·10 ⁶	8,11·10 ⁴	3,40·10 ⁵	3313,00***
CD4 ⁺ , šūnas/μl	171,53	149,64	694,57	202,58	223,00***
IL-1β, pg/ml	1,83	4,50	4,94	5,32	4234,00***
IL-10, pg/ml	12,51	9,57	11,00	8,95	6950,50
IL-18, pg/ml	572,16	276,88	606,46	274,07	7316,50
IFN-γ, pg/ml	10,21	29,03	4,22	10,28	7638,50

M – vidējā vērtība. SD – standarta novirze. *** p<0,001

Pretēji CD4⁺ šūnu skaits pacientiem ar HIV-1 un tuberkulozes infekciju ir zemāks nekā pacientiem ar HIV-1 infekciju bez tuberkulozes. Savukārt no četriem citokīniem atšķirības ir konstatētas tikai vienā biomarķierī: pacientiem ar HIV-1 un tuberkulozes infekciju vidējie IL-1β līmeņi ir vidēji 2,5 reizes zemāki nekā pacientiem ar HIV-1 monoinfekciju.

Atšķirības CD4⁺ šūnu skaitā un vīrusa slodzes rādītājos ir saistītas ar grupu atšķirībām HIV-1 infekcijas stadijā. Augstāki virēmijas rādītāji pacientiem HIV-1/TB grupā, salīdzinot ar HIV-1 grupu, ir saistīti arī ar tuberkulozes infekcijas klātbūtni organismā, kura pastiprina vīrusu replikāciju

(Goletti *et al.*, 1996). Līdzīgas sakarības ir konstatētas arī Benjamin *et al.* (2013) pētījumā (Benjamin *et al.*, 2013).

Citokīnu profila analīze parāda, ka atšķirības starp grupām tika novērotas tikai IL-1 β līmeņos. Tas ir ir viens no svarīgākajiem citokīniem, kas atbild par pretvīrusu imunitātes palaišanu, vīrusu un intracelulāru mikroorganismu elimināciju (Sharma *et al.*, 2005). Tādējādi augstāks IL-1 β līmenis pacientiem HIV-1 grupā nekā HIV-1/TB grupā norāda uz imūno reakciju aktivizāciju slimības sākuma fāzē. Neatkarīgi no *M. tuberculosis* klātbūtnes organismā un HIV-1 infekcijas ilguma, starp grupām netika konstatētas atšķirības IL-10, IL-18 un IFN- γ rādītājos. Tas var liecināt par imūnās sistēmas disfunkciju, kas rodas hroniskās HIV-1 infekcijas un *M. tuberculosis* infekcijas aktivācijas dēļ (Mihret *et al.*, 2014; Siddiqui *et al.*, 2015; Sullivan *et al.*, 2015; Kassa *et al.*, 2016).

Salīdzināšana citokīnu profilā starp pacientu grupām ar HIV-1 infekciju ar un bez tuberkulozes tika veikta arī Benjamin *et al.* (2013) pētījumā. Līdzīgi promocijas darbam tajā pētījumā netika konstatētas atšķirības starp grupām IL-10 rādītājos, bet pretēji promocijas darba rezultātam tika konstatēts augstāks IFN- γ līmenis pacientiem HIV-1/TB grupā nekā HIV-1 grupā (Benjamin *et al.*, 2013). Atšķirības pētījumu rezultātos var būt saistītas ar to, ka promocijas darbā iekļautie HIV-1/TB pacienti iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu pret HIV-1 infekciju, bet Benjamin *et al.* (2013) pētījuma dalībniekiem imunoloģiskā statusa rādītāji tika izmeklēti pirms antiretrovirālās terapijas nozīmēšanas.

Jānorāda, ka vidējie IL-10 rādītāji (Th₂ citokīns) abās pētījuma grupās ir augstāki nekā IFN- γ vidējie rādītāji (Th₁ citokīns). Tas varētu sekmēt turpmāku tuberkulozes attīstību HIV-1 grupas pacientiem (Dlugovitzky *et al.*, 1997; Demissie *et al.*, 2004). Tomēr slimības dinamika netika izvērtēta promocijas darba ietvaros, ņemot vērā šķērsgriezuma pētījuma dizainu. Līdzīgs citokīnu profils ir raksturīgs ārpusplaušu vai miliārās tuberkulozes gadījumā (Sharma *et*

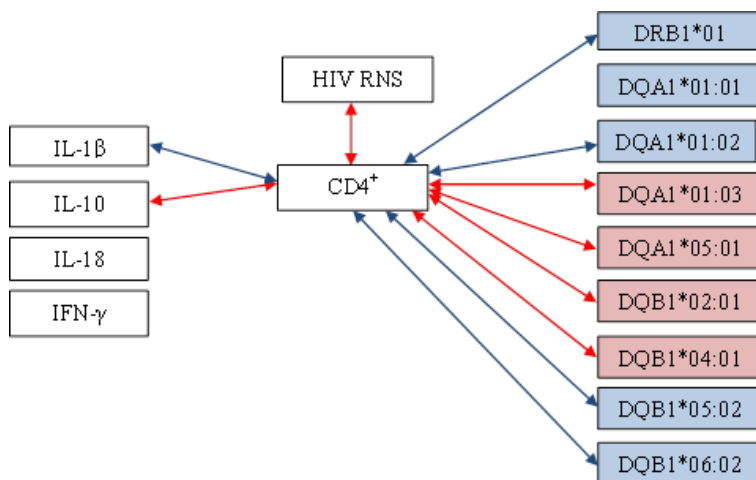
al., 2002; *Hasan et al.*, 2009), kas veidoja gandrīz pusi gadījumu pētījuma HIV-1/TB grupā.

2.3. Ģenētisko faktoru, vīrusa slodzes un imunoloģisko rādītāju ieguldījums HIV asociētās tuberkulozes attīstībā

Lai novērtētu, kāds ir ģenētisko marķieru, vīrusa slodzes, citokīnu līmeņa un $CD4^+$ šūnu skaita ieguldījums tuberkulozes attīstībā HIV-1 infekcijas gadījumā, darbā tika pielietota hierarhiskās regresijas analīze. Ģenētisko marķieru nozīme HIV-1 un HIV-1/TB grupu atšķirībās tika pārbaudīta hierarhiskās regresijas pirmajā solī, kad tika izvērtētas protektīvās, riska alēles un dzimuma faktors. Savukārt otrā soļa regresijas analīze iekļāva visus faktorus (ģenētiskie marķieri, vīrusa slodze, $CD4^+$ šūnu skaits, IL-1 β un dzimums). Rezultāti parādīja, ka starp visiem faktoriem, kas atšķir HIV-1/TB un HIV-1 grupas, galvenais mainīgais lielums ir $CD4^+$ šūnu skaits. Savukārt tas, ka alēles otrajā regresijas solī zaudēja savu prognostisku nozīmi, liecina par to, ka alēļu efekti ir tieši vai pastarpināti saistīti ar $CD4^+$ šūnu līmeni.

2.4. Faktoru savstarpējā saistība HIV-1/TB un HIV-1 apvienotajā grupā

Lai pārbaudītu izvirzīto pieņēmumu par alēļu tiešu vai netiešu saistību ar $CD4^+$ rādītājiem, tika veikta korelāciju analīze. Ņemot vērā to, ka atzinums par alēļu efektiem ir iegūts divu pacientu grupu salīdzinājuma rezultātā, abu grupu rādītāji tika analizēti kopā. Iegūtie rezultāti apliecināja tiešu saistību starp $CD4^+$ šūnu skaitu un HLA II klases gēnu alēlēm, kuras ir identificētas kā protektīvie vai riska faktori (2.3. attēls).



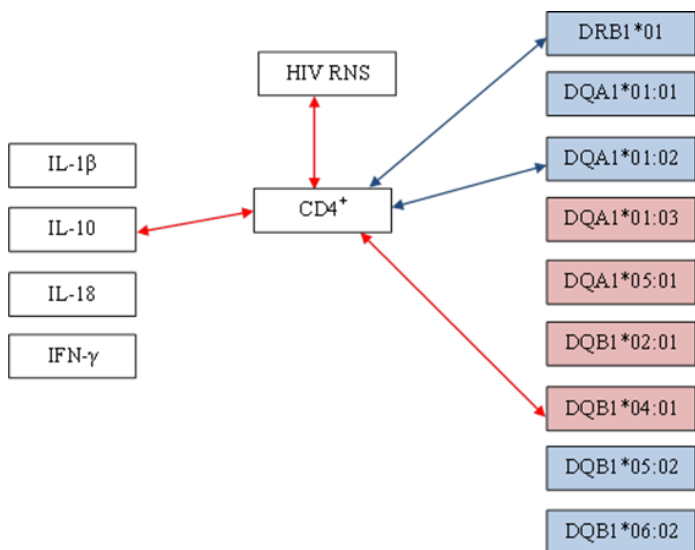
2.3. attēls. CD4⁺ šūnu skaita saistība ar citiem mainīgajiem HIV-1 un HIV-1/TB apvienotajā grupā

Riska alēles ir iezīmētas sarkanā krāsā. Protektīvās alēles ir iezīmētas zilā krāsā.
Sarkanās bultiņas apzīmē negatīvu, bet zilās bultiņas – pozitīvu saistību starp parametriem

Pozitīva saistība tika atrasta arī starp CD4⁺ līmeni un IL-1β. Vāja negatīva korelācija tika atklāta starp CD4⁺ un IL-10 rādītājiem. Vīrusa slodzes (HIV RNS) rādītāji statistiski nozīmīgi negatīvi korelē ar CD4⁺ šūnu līmeni.

2.5. Faktoru savstarpējā saistība HIV-1/TB grupā

Korelāciju esamība HIV-1/TB grupā papildus apstiprina CD4⁺ šūnu skaita un alēļu savstarpējo saistību, kas tika atklāta apvienotās grupas analīzē (2.4. attēls).



2.4. attēls. CD4⁺ šūnu skaita saistība ar citiem mainīgajiem HIV-1/TB grupā

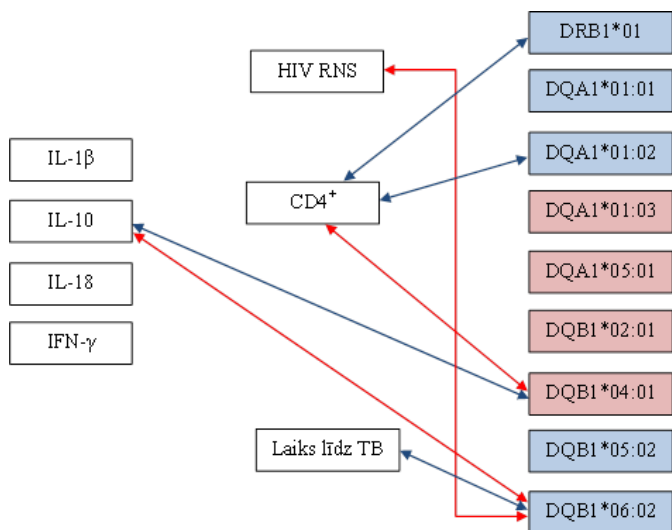
Riska alēles ir iezīmētas sarkanā krāsā. Protektīvās alēles ir iezīmētas zilā krāsā. Sarkanās bultiņas apzīmē negatīvu saistību, bet zilās bultiņas – pozitīvu saistību

Augstāki CD4⁺ šūnu skaita rādītāji pozitīvi asociējas ar divām protektīvajām alēlēm: HLA-DRB1*01 un HLA-DQA1*01:02. Ir atklāta arī CD4⁺ rādītāja negatīva asociācija ar HLA-DQB1*04:01 alēli, kura ir riska faktors. Iepriekšējos pētījumos par HIV asociētās tuberkulozes ģenētisko predispozīciju HLA II klases gēnu alēles ar riska vai protektīvu efektu jau bija konstatētas dažādās etniskās pacientu grupās (*Teran-Escandon et al.*, 1999; *Louie et al.*, 2004; *Figueiredo et al.*, 2008; *Selvaraj et al.*, 2008; *Saikia et al.*, 2015; *Volikova*, 2015), bet konkrēti imūnie mehānismi, kas sekmē prettuberkulozes rezistenci HIV-1 infekcijas gadījumā netika aprakstīti. Atklātās korelācijas starp CD4⁺ šūnu skaitu un alēlēm, papildinot atzinumu par CD4⁺ šūnu skaita vadošo lomu regresijā, apliecina to, ka CD4⁺ šūnu skaits ir ne tikai HIV-1 vīrusa tiešas un netiešas ietekmes rezultāts (*Ho et al.*, 1995; *Badley*

et al., 2000; *Herbeuval et al.*, 2005), bet imūnās reakcijas regulācijas rezultāts, kuru kontrolē HLA II klases gēni. Atkarībā no MHC II klases molekulas uzbūves varianta, ko nosaka HLA II klases gēna alēle, imūnās atbildes efektivitāte uz antigēnu izpaužas $CD4^{+}$ šūnu skaitā, kurš savukārt ir būtiskākais faktors prettuberkulozes imūnajā atbildē.

Pētījuma rezultāti rāda arī, ka pacientiem ar HIV-1 infekciju un tuberkulozi $CD4^{+}$ rādītāji statistiski nozīmīgi negatīvi korelē ar vīrusa slodzes rādītājiem. Šī savstarpējā saistība ir saskaņā ar *Benjamin et al.* (2013) pētījuma rezultātiem (*Benjamin et al.*, 2013) un atspoguļo tipiskas sakarības starp abiem parametriem HIV-1 infekcijas gadījumā (*Mellors et al.*, 1997).

Korelācijas analīzes rezultāti parāda vairākas saistības starp alēlēm un citiem mainīgajiem. Pacientiem ar HIV-1 infekciju un tuberkulozi novēro augstākus IL-10 rādītājus, ja to genotipā konstatē riska alēli HLA-DQB1*04:01. Toties zemāki IL-10 rādītāji ir novēroti pacientiem ar protektīvās alēles HLA-DQB1*06:02 klātbūtni genotipā (2.5. attēls).



2.5. attēls. Ģenētisko marķieru saistība ar citiem mainīgajiem HIV-1/TB grupā

Riska alēles ir iezīmētas sarkanā krāsā. Protektīvās alēles ir iezīmētas zilā krāsā. Sarkanās bultiņas apzīmē negatīvu saistību, bet zilās bultiņas – pozitīvu saistību

Nemot vērā iepriekš konstatētas asociācijas starp augstāku IL-10 līmeni un abu infekciju progresu (*Stylianou et al.*, 1996; *Dlugovitzky et al.*, 1997; *Mihret et al.*, 2014), var secināt, ka sakarības starp IL-10 un alēlēm apstiprina ģenētisko faktoru efektu.

Promocijas darbā pacientiem ar HIV-1 infekciju un tuberkulozi tika atklātas vēl citas savstarpējās sakarības. Slimības iznākums, kas bija fiksēts dokumentos kā “dzīvs” vai “miris” uz 2016. gada 1. janvāri, ir saistīts ar diviem mainīgajiem. Pacientiem, kuri šajā laikā bija dzīvi, tika konstatēti augstāki CD4⁺ šūnu skaita rādītāji un zemāki IL-18 rādītāji.

Jāatzīmē, ka pacienta vecums un dzimums praktiski nav saistīti ar promocijas darbā analizētajiem mainīgajiem. Netika konstatēta saistība ar vīrusa slodzi, CD4⁺, interleikīnu un IFN-γ rādītājiem, kā arī ar HLA II klases alēļu sastopamību.

2.6. Vīrusa slodzes un imunoloģisko rādītāju salīdzinājums pacientiem ar HIV-1 un tuberkulozi atkarībā no slimības iznākuma

Ņemot vērā, ka daļa pacientu (33 cilvēki), kas veidoja pētījuma paraugkopu, uz 2016. gada 1. janvāri bija miruši no HIV asociēto slimību, tostarp tuberkulozes, un citu komplikāciju attīstības, tika veikts vidējo rādītāju salīdzinājums dzīvo pacientu un mirušo pacientu grupās, lai saprastu CD4⁺ šūnu skaita, vīrusa slodzes, interleikīnu un IFN-γ rādītāju līmeni, kas netika novērtēts korelāciju aprēķinu rezultātā.

Analīze atklāj divas statistiski nozīmīgas atšķirības starp grupām (2.3. tabula).

2.3. tabula

Vīrusa slodzes un imunoloģisko rādītāju salīdzinājums HIV-1/TB pacientiem atkarībā no slimības iznākuma uz 2016. gada 1. janvāri

Mērijumi	Dzīvs (n = 125)		Miris (n = 33)		Manna-Vitnija U vērtība
	M	SD	M	SD	
HIV RNS, kopijas/ml	7,39·10 ⁵	1,14·10 ⁶	7,62·10 ⁵	1,03·10 ³	1846,50
CD4 ⁺ , šūnas/μl	184,05	149,58	124,88	142,51	1454,00*
IL-1β, pg/ml	2,02	4,88	1,14	2,51	2040,00
IL-10, pg/ml	11,82	8,90	15,14	11,54	1700,50
IL-18, pg/ml	546,86	266,58	667,99	279,94	1566,50*
IFN-γ, pg/ml	9,30	28,50	13,66	31,19	2002,50

M – vidējā vērtība. SD – standarta novirze. * p<0,05

HIV-1/TB pacientiem, kuriem uz 2016. gada 1. janvāri medicīniskajā dokumentācija bija fiksēts *exitus letalis*, CD4⁺ šūnu skaits bija zemāks nekā tiem pacientiem, kas šajā laikā bija dzīvi. Savukārt IL-18 līmeņi bija augstāki mirušo pacientu grupā salīdzinājumā ar dzīvo pacientu grupu. Starp grupām

nav statistiski nozīmīgu atšķirību vīrusa slodzes, IL-1 β , IL-10 un IFN- γ līmeņos.

Asociācija starp slimības iznākumu (dzīvs/miris) un IL-18 līmeni tika parādītā gan atšķirībās starp grupām, gan korelāciju analīzē. Tas ļauj pieskaitīt šo rādītāju pie iepriekš zināmiem sliktās prognozes rādītājiem HIV-1 infekcijas gadījumā (zema CD4⁺ limfocītu skaita un augstas vīrusa slodzes) (*Mellors et al.*, 1997). Šī asociācija ir saskaņā ar *Oliver et al.* (2010) pētījuma rezultātiem, kas parādīja IL-18 līmeņa saistību ar IRIS attīstību pacientiem ar HIV-1 infekciju un tuberkulozi (*Oliver et al.*, 2010). Nevar izslēgt, ka šis rādītājs bija imūnās rekonstitūcijas iekaisuma sindroma priekšvēstnesis HIV-1/TB grupā, kura dēļ varēja iestāties pacientu nāve. Lai pārlicinoši pārbaudītu IL-18 asociāciju ar nāves iznākumu HIV asociētas tuberkulozes gadījumā, būtu nepieciešami turpmāki pētījumi.

3. SECINĀJUMI

1. Pacienti ar HIV-1 infekciju tika apstiprināta HLA II klases gēnu polimorfisma nozīme tuberkulozes attīstībā. Latvijā HIV asociētā tuberkuloze attīstās biežāk ar HLA-DQA1* gēna 01:03 un 05:01 alēli, kā arī ar HLA-DQB1* gēna 02:01 un 04:01 alēli genotipā. No tām visaugstākais HIV asociētās tuberkulozes risks ir cilvēkiem ar HLA-DQB1* gēna 04:01 alēli. Rezistenci pret tuberkulozi HIV-1 infekcijas gadījumā ietekmē HLA-DRB1* gēna 01 alēle, HLA-DQA1* gēna 01:01 un 01:02 alēle, HLA-DQB1* gēna 05:02 un 06:02 alēle. Visizteiktākais protektīvais efekts ir konstatēts HLA-DQB1* gēna 05:02 alēlei.
2. Pacienti ar HIV asociēto tuberkulozi ir augstāka vīrusa slodze, zemāks CD4⁺ T limfocītu skaits un zemāki IL-1β rādītāji nekā pacientiem ar HIV-1 infekciju bez tuberkulozes. Savukārt līdzīgi IL-18, IL-10 un IFN-γ līmeņi pacientiem ar tuberkulozi un bez tuberkulozes liecina par imūnās sistēmas disfunkciju HIV-1 vīrusa un *M. tuberculosis* klātbūtnē.
3. CD4⁺ T limfocītu skaits kā galvenais faktors, kas ietekmē tuberkulozes infekcijas pievienošanos HIV-1 infekcijas laikā, ir saistīts ar HLA II klases gēnu polimorfismu. Identificētās HLA II klases riska un protektīvās alēles ietekmē CD4⁺ T limfocītu skaitu divos virzienos. Protektīvo alēļu klātbūtne genotipā ir saistīta ar augstāku CD4⁺ T limfocītu skaitu, kas sekmē rezistenci pret tuberkulozi, bet riska alēles – ar zemāku CD4⁺ T limfocītu skaitu, kas rada labvēlīgus apstākļus tuberkulozes koinfekcijas attīstībai. Atklātā saistība papildus apliecina HLA II klases gēnu spēju ietekmēt imūnās reakcijas efektivitāti, kas atspoguļojas CD4⁺ T limfocītu skaita izmaiņās HIV-1 infekcijas gadījumā.

4. HLA II klases gēni spēj modificēt IL-10 produkciju, kā arī ietekmēt vīrusa slodzi un laiku līdz tuberkulozes attīstībai HIV-1 infekcijas gadījumā. Augstāks IL-10 līmenis tika konstatēts HIV asociētās tuberkulozes pacientiem ar riska alēli HLA-DQB1*04:01. Turpretī zemāks IL-10 līmenis tika noteikts gadījumos, kad genotipā konstatē protektīvo alēli HLA-DQB1*06:02. Turklāt pacientiem ar HLA-DQB1*06:02 alēli tika novērota zemāka vīrusa slodze un ilgāks laiks līdz tuberkulozes manifestācijai, kas papildus apliecina šīs alēles protektīvu efektu.
5. Interleikīna 18 (IL-18) līmenis var būt negatīva notikuma priekšvēstnesis HIV asociētās tuberkulozes gadījumā. Starp HIV asociētās tuberkulozes pacientiem nāves iznākums tika konstatēts gadījumos ar zemāku CD4⁺ T limfocītu skaitu un augstāku IL-18 līmeni.

PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU

Publikācijas par pētījuma tēmu:

1. Shulce A., Phillips A. N., Paredes R., Rockstroh J. K., Machala L., Tomazic J., Girard P. M., **Januskevica I.**, Grounbourg-Laut K., Lundgren J. D., and Cozzi-Lepri A, on behalf of EuroSIDA in EuroCOORD. HIV resistance testing and detected drug resistance in Europe: Data from the EuroSIDA cohort 1997–2012 // AIDS, 2015; 29(11): 1379–1389.
2. **Januskevica I.**, Rozentale B., Hagina E., Eglite J., Kolupajeva T., Storozenko J., Guseva L., Lejnieks A. Role of Interferon-Gamma (IFN- γ) in Immune Response Regulation in HIV and HIV+ Mycobacterium Tuberculosis (TB) Infected Patients // Proceeding of Latvian Academy of Sciences. Section B, 2016; 70: 211–214.
3. **Januskevica I.**, Sangirejeva A., Eglite J., Hagina E., Jasinskis V., Storozenko J., Lejnieks A., Rozentale B. Trends in Tuberculosis/Human Immunodeficiency Virus Comorbidity, Latvia, 2012-2014 // Journal of Scientific Research& Reports, 2016; 9(5): 1–7.
4. Eglite J., Golushko I., Urtans E., **Januskevica I.**, Rozentale B. Association of Tumor Necrosis Factor- α (TNF α) Gene Polymorphisms with HLA Class II Alleles in HIV/AIDS Patients // British Journal of Medicine & Medical Research, 2016; 13(12): 1–10.
5. **Azina I.**, Eglite J., Kolesova O., Kolesovs A., Storozenko J., Sture G., Hagina E., Rozentale B., Lejnieks A. The Relationship between HLA Class II alleles and immunological status of patients with HIV-associated tuberculosis in Latvia // World Journal of Pharmaceutical and Medical Research, 2017; 3(2): 27–32.

Patenti:

1. Patents (LV) Nr. P-16-14. J. Eglīte, D. Kasjko, V. Jasinskis, E. Hagina, **I. Januškeviča**, G. Stūre, B. Rozentāle, J. Storozenko, L. Vīksna. Ar HIV inficētas mātes intrauterīnas augļa HIV inficēšanās prognozēšanas paņēmieni pirmajos sešos grūtniecības mēnešos, 20.01.2017.
2. Patents (LIRSU6) Nr. PTC/LV2016/000003. E. Eglīte, D. Kasjko, **I. Januškeviča**, V. Jasinskis, G. Stūre, L. Vīksna, E. Storozenko, B. Rozentāle. Prognosis method the possible risk of HIV intrauterin foetus infection from HIV infected mother in the first six months of pregnancy, 19.07.2016.

Tēzes un uzstāšanās starptautiskā mēroga konferencēs:

1. Vīksna L., **Januskevica I.**, Sondore V., Rozentale B., Eksteina I., Ivanovs A., Kolupajeva T., Riekstina V. Problems of HIV positive tuberculosis patints' health care in Latvia // International Symposium on HIV and Emerging Infectious Diseases (ISHEID), Marseļa 2012, tēzes, Retrovirology 2012, 9(1): P69 (Stenda referāts).
2. Eksteina I., Sondore V., Rozentale B., Ivanovs A., **Januskevica I.**, Sture G., Vīksna L. The levels of apoptosis markers in different HIV infected patients groups // International Symposium on HIV and Emerging Infectious Diseases (ISHEID), Marseļa 2012, tēzes, Retrovirology 2012, 9(1): P20 (Stenda referāts).
3. Sture G., Rozentale B., Zeltina I., **Januskevica I.**, Sangirejeva A. Reasons of hospitalization for HIV-positive patients in the Infectology Center Of Latvia in period from 2009 to 2011 // Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow 2012, tēzes, Journal of the International AIDS Society 2012, 15(4): 18405, <http://dx.doi.org/10.7448/IAS.15.6.18405> (Stenda referāts).

4. Sangirejeva A., Sture G., Zeltina I., **Januskevica I.**, Rozentale B. Prevention of mother-to-child transmission of HIV in Latvia, 2008–2011 // Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow 2012, tēzes, Journal of the International AIDS Society 2012, 15(4): 18256, <http://dx.doi.org/10.7448/IAS.15.6.18256> (Stenda referāts).
5. Sangirejeva A., Zeltiņa I., Sture G., **Januskevica I.**, Rozentale B., E. Selicka. Cause of death among HIV positive patients – Latvia, 2011-2012 // The 14th European AIDS Conference, Brisele 2013, tēzes, 118. lpp. (Stenda referāts).
6. Selicka E., Sture G., Zeltina I., **Januskevica I.**, Rozentale B., Sangirejeva A. Characteristics of the Patients with Primary HIV infection Diagnosed in the Latvian Center of Infectology from 2007 till 2012 // The 14th European AIDS Conference, Brisele 2013, tēzes, 205. lpp. (Stenda referāts).
7. **Januskevica I.** Latvia's experience: a long way for changes in HIV treatment // The 2nd International Baltic HIV Meeting, Tallina 2013. (Mutisks ziņojums).
8. Kamalyan A., Rubins S., Svikle Z., **Januskevica I.** Dermatopathology in the patients with HIV infection // 2nd International Medical Meeting, 17th LDVA Congress, Rīga 2013, tēzes, 23. lpp.
9. **Januskevica I.** Clinical management of HIV in Latvia // 2nd International Medical Meeting, 17th LDVA Congress, Rīga 2013. (Mutisks ziņojums).
10. Sitkare V., **Januškeviča I.**, Rozentāle B. Latentā TB infekcija un smaga garīga atpalcība HIV inficētiem bērniem // 2nd International Medical Meeting, 17th LDVA Congress, Rīga 2013, tēzes, 59. lpp.
11. **Janushkevich I.** Experience in management of HIV-positive women during pregnancy in Latvia // Starptautiskā zinātniski-praktiskā konference “ВИЧ инфекция у женщин и детей”, Sankt-Pēterburga 2013. (Mutisks ziņojums).

12. **Januskevica I.** TB in People Living with HIV: where we are? // Baltic Association of dermatovenereologists 12th Congress (BADV), Rīga 2014. (Mutisks ziņojums).
13. Sangirejeva A., Sture G., Zeltiņa I., **Januskevica I.**, Saulite G., Berzina I., Rozentale B. Newly diagnosed causes of HIV infection in Latvia (2012-2013) // Starptautisks simpozījs "The epidemiology of HIV-1, HCV and HBV in Baltic region", Karolinska institūts, Stokholma 2015, tēzes, 26. lpp. (Stenda referāts).
14. Sangirejeva A., Sture G., Saulite G., **Januskevica I.**, Berzina I., Rozentale B. HIV epidemic in Latvia: trends, drivers and priorities for control // Starptautisks simpozījs "The epidemiology of HIV-1, HCV and HBV in Baltic region", Karolinskas institūts, Stokholma 2015, tēzes, 16. lpp. (Stenda referāts).
15. Soha A., **Januskevica I.** HAART-associated Lypodystrophy Syndrome // 13th Congress of BADV, Rīga 2016, tēzes, 84. lpp.
16. Sangirejeva A., **Januskevica I.**, Sture G., Zvirbulis V., Saulite G., Berzina I., Rozentale B. Non Hodgkin's lymphoma with cutaneous involvement in AIDS patient // 13th Congress of BADV, Rīga 2016, tēzes, 69. lpp.

Tēzes un uzstāšanās vietējā mēroga konferencēs:

1. Dušacka D., Guseva L., Kolupajeva T., Storoženko J., **Januškeviča I.**, Vīksna L., Rozentāle B. HIV-1 ģenētiskie varianti C vīrushepatīta koinfekcijas gadījumā // RSU 2012. gada zinātniskā konference, tēzes, 178. lpp. (Stenda referāts).
2. Ekšteina I., Sevastjanova N., Gobiņa A., Ivanovs A., **Januškeviča I.**, Rozentāle B., Sondore V., Vīksna L. Glikozes un insulīna regulācijas vielmaiņas izmaiņas HIV inficētiem pacientiem // RSU 2012. gada zinātniskā konference, tēzes, 171. lpp. (Stenda referāts).

3. **Januškeviča I.** HIV. Kas notiek Latvijā? // SIA RAKUS stacionāra "Latvijas infektoloģijas centrs" rīkotā zinātniski-praktiskā konference "HIV infekcijas Latvijā 2013." Rīga 2013. (Mutisks ziņojums).
4. **Januskevica I.**, Abeltina K., Sangirejeva A., Sevastjanova N., Sondore V., Viksna L., Rozentale B. Endotoxin in serum of HIV infected patients // RSU 2013. gada zinātniskā konference, tēzes, 183. lpp. (Stenda referāts).
5. Šangirejeva A., Stūre G., Zeltiņa I., **Januškeviča I.**, Rozentāle B. HIV un grūtniecība. Pieredze Latvijā (2008. – 2011. g.) // RSU 2013. gada zinātniskā konference, tēzes, 184. lpp. (Stenda referāts).
6. Šangirejeva A., Zeltiņa I., Stūre G., **Januškeviča I.**, Saulīte G., Rozentāle B. HIV inficētu pacientu mirstības tendences Latvijā 2011. – 2012. gadā // RSU 2013. gada zinātniskā konference, tēzes, 185. lpp. (Stenda referāts).
7. Dušacka D., Guseva L., Kolupajeva T., Šangirejeva A., **Januškeviča I.**, Sitkare V., Storoženko J., Viksna L., Rozentāle B. HIV-1 zāļu rezistence pacientiem ar pirmās izvēles antiretrovirālās terapijas neveiksmi Latvijā 2009. – 2011. gadā // RSU 2013. gada zinātniskā konference, tēzes, 190. lpp. (Stenda referāts).
8. Stūre G., Zeltiņa I., Šangirejeva A., **Januškeviča I.**, Rozentāle B. Akūts retrovīrusa sindroms – aktualitāte un problēmas Latvijā // RSU 2013. gada zinātniskā konference, tēzes, 202. lpp. (Stenda referāts).
9. Ekšteina I., Sevastjanova N., Ivanovs A., Laivacuma S., Ābeltiņa K., **Januškeviča I.**, Rozentāle B., Sondore V., Viksna L. Glikozes un triglicerīdu vielmaiņas traucējumi HIV inficētiem pacientiem // RSU 2013. gada zinātniskā konference, tēzes, 207. lpp. (Stenda referāts).
10. Mišurenko J., Dušacka D., Guseva L., Kolupajeva T., Storoženko J., Kūse V., Sitkare V., **Januškeviča I.**, Rozentāle B. Fiziskā attīstība HIV inficētiem bērniem pubertātes periodā // RSU 2013. gada zinātniskā konference, tēzes, 210. lpp. (Stenda referāts).

11. Stūre G., Zeltiņa I., **Januškeviča I.**, Šangirejeva A., Rozentāle B. Antiretrovirālās terapijas analīze Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionārā „Latvijas Infektoloģijas centrs” HIV pozitīviem slimniekiem 2013. gadā // RSU 2014. gada zinātniskā konference, tēzes, 212. lpp. (Stenda referāts).
12. Šangirejeva A., Zeltiņa I., Saulīte G., Stūre G., **Januškeviča I.**, Rozentāle B. Jaunatklāto HIV infekcijas gadījumu Latvijā analīze: 2012. – 2013. gads. // RSU 2014. gada zinātniskā konference, tēzes, 193. lpp. (Stenda referāts).
13. Šlisere B., **Januškeviča I.**, Sevastjanova N., Storoženko J., Sondore V., Rozentāle B. TIMP-1 līmenis asins serumā pacientam ar HIV un HCV koinfekciju // RSU 2014. gada zinātniskā konference, tēzes, 217. lpp. (Stenda referāts).
14. Guseva L., Sitkare V., Kolupajeva T., Dusacka D., **Januškeviča I.**, Repuscenko N., Storoženko J., Rozentāle B. Twins Born to HIV-1 infected Mothers (2007 – 2013) // RSU 2014. gada zinātniskā konference, tēzes, 209. lpp. (Stenda referāts).
15. **Januškeviča I.** HIV infekcija un tuberkuloze – problēmas aktualitāte, iespējamie risinājumi // SIA „RAKUS” Stacionārā ”Latvijas Infektoloģijas centrs” rīkotā HIV ekspertu zinātniski–praktiskā sanāksmē „HIV/AIDS infekcijas vēlīnās manifestācijas”, Jūrmala 2014. (Mutisks ziņojums).
16. **Januškeviča I.** TB un HIV dubultinfekcija // SIA „RAKUS” Stacionārā ”Latvijas Infektoloģijas centrs” rīkotā zinātniski–praktiskā konference „HIV/AIDS oportūnistisku infekciju diagnostika, profilakse, ārstēšana un HIV pēcekspozīcijas profilakse”, Rīga 2014. (Mutisks ziņojums).
17. **Januškeviča I.**, Šlisere B., Butirina R., Storoženko J., Rozentāle B. Matrices pro-metālprotināzes-1 līmenis HIV un HCV koinficētajiem // RSU 2015. gada zinātniskā konference, tēzes, 216. lpp. (Stenda referāts).

18. **Januškeviča I.** Aktualitātes HIV/AIDS pacientu ārstēšanā, atziņas no Amerika aknu slimību pētnieku asociācijas kongresa // SIA RAKUS stacionāra “Latvijas infektoloģijas centrs” konference, Rīga 2015. (Mutisks ziņojums).
19. **Januskevica I.,** Rozentale B., Hagina E., Eglīte J., Kolupajeva T., Storozenko J., Guseva L., Lejnieks A. Role of Interferon-Gamma in Immune Response Regulation HIV and HIV + TBC Infected Patients // RSU 2016. gada zinātniskā konference, tēzes, 143. lpp. (Stenda referāts).
20. **Januškeviča I.** HIV/AIDS epidemioloģija. HIV infekcijas profilakse, pēcekspozīcijas profilakse un nespecifiskā profilakse // RSU profesionālās pilnveides konference “HIV infekcija Latvijā, aktualitāte, diagnostika, primārā un specifiskā veselības aprūpe”, Rīga 2016. (Mutisks ziņojums).
21. **Januškeviča I.** HIV infekcija – kad ārstam par to domāt? // Latvijas Internistu biedrības un Latvijas Infektologu Hepatologu un HIV/AIDS speciālistu asociācijas apvienotā konference “Vīrusa infekcijas, vakcīnas un taukainas aknas”, Rīga 2016. (Mutisks ziņojums).
22. **Ažiņa I.,** Eglīte J., Hagina E., Storoženko J., Rozentāle B., Lejnieks A. HLA II klases gēnu polimorfisma saistība ar imunoloģiskā statusa rādītājiem pacientiem ar HIV asociēto tuberkulozi Latvijā // RSU 2017. gada zinātniskā konference, tēzes, 5. lpp. (Mutisks ziņojums).
23. **Ažiņa I.,** Eglīte J., Koļesova O., Storoženko J., Rozentāle B. Homozigotāte HLA-DQB1 lokusā negatīvi ietekmē HIV-1 un tuberkulozes koinfekcijas gaitu // RSU 2017. gada zinātniskā konference, tēzes, 4. lpp. (Stenda referāts).
24. **Ažiņa I.,** Rozentāle B., Koļesova O., Eglīte J., Kramiča K. IFN-γ produkcijas saistība ar ORAI1 gēnu ekspresijas līmeni pacientiem ar HIV asociēto tuberkulozi (Pilotpētījums) // RSU 2017. gada zinātniskā konference, tēzes, 7. lpp.

25. Sitkare V., **Ažiņa I.**, Kuzmane S., Gulbe A., Guseva L., Kolupajeva T., Storoženko J., Rozentāle B. Antivielu pret HIV1/2 neaģatīvs izmeklēšanas rezultāts // RSU 2017. gada zinātniskā konference, tēzes, 15. lpp.
26. Sangirejeva A., Sture G., **Azina I.**, Zvirbulis V., Saulite G., Abeltina K., Berzina I., Rozentale B. *Pneumocystis Jirovecii* Pneumonia and Colonization in Immunocompromised Patients // RSU 2017. gada zinātniskā konference, tēzes, 12. lpp. (Stenda referāts).

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Aaron L., Saadoun D., Calatroni I., et al. Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review // *Clin Microbiol Infect*, 2004; 10: 388–398.
2. Alderson M.R., Tough T.W., Davis-Smith T., et al. Fas ligand mediates activation-induced cell death in human T lymphocytes // *J Exp Med*, 1995; 181: 71–77.
3. Alter G., Moody M.A. The Humoral Response to HIV-1: New Insights, Renewed Focus // *The Journal of Infectious Diseases*, 2010; 202(S2): S315–S322.
4. Arnold K.B., Szeto G.L., Alter G., et al. CD4+ T cell-dependent and -independent cytokine-chemokine network changes in the immune responses of HIV-infected individuals // *Sci Signal*, 2015; 8(399): ra104.
5. Badley A.D., Pilon A.A., Landay A., Lynch D.H. Mechanisms of HIV-associated lymphocyte apoptosis // *Blood*, 2000; 96: 2951–2964.
6. Badri M., Ehrlich R., Wood R., et al. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2001; 5(3): 225–232.
7. Balcewicz-Sablinska M.K., Keane J., Kornfeld H., Remold H.G. Pathogenic Mycobacterium tuberculosis Evades Apoptosis of Host Macrophages by Release of TNF-R2, Resulting in Inactivation of TNF- α // *The Journal of Immunology*, 1998; 161: 2636–2641.
8. Benjamin R., Banerjee A., Sunder S.R. et al. Discordance in CD4+T-Cell Levels and Viral Load with Co-Occurrence of Elevated Peripheral TNF- α and IL-4 in Newly Diagnosed HIV-TB Co-Infected Cases // *PLoS ONE*, 2013; 8(8): e70250.
9. Berkowitz R.D., Beckerman K.P., Schall T.J., McCune J.M. CXCR4 and CCR5 expression delineates targets for HIV-1 disruption of T cell differentiation // *J Immunol*, 1998; 161(7): 3702–3710.
10. Bilello J.A., Stellrecht K., Drusano G.L., Stein D.S. Soluble tumor necrosis factor- α receptor type II (sTNFaRII) correlates with human immunodeficiency virus (HIV) RNA copy number in HIV-infected patients // *J Infect Dis*, 1996; 173: 464–467.
11. Borrow P., Lewicki H., Wei X., et al. Antiviral pressure exerted by HIV-1 specific cytotoxic T-lymphocytes (CTLs) during primary infection demonstrated by rapid selection of CTL escape virus // *Nat Med*, 1997; 3: 205–211.
12. Bose M., Varma-Basil M., Jain A., et al. Establishment of Elevated Serum Levels of IL-10, IL-8 and TNF- β as Potential Peripheral Blood Biomarkers in Tubercular Lymphadenitis: A Prospective Observational Cohort Study // *PloS ONE*, 2016; 11(1): e0145576.
13. Burman W. J., Jones B. E. Clinical and radiographic features of HIV-related tuberculosis // *Semin. Respir. Infect.*, 2003; 18: 263–271.
14. Carapito R., Radosavljevic M., Bahram S. Next-Generation Sequencing of the HLA locus: Methods and impacts on HLA typing, population genetics disease association studies // *Human Immunology*, 2016; In press.
15. Chang J.J., Lacas A., Lindsay R.J., et al. Differential regulation of TLR pathways in acute and chronic HIV-1 infection // *AIDS*, 2012; 26(5): 533–541.
16. Chinen J., Shearer W.T. Molecular virology and immunology of HIV infection // *J Allergy Clin Immunol*, 2002; 110: 189–198.

17. Chirmule B.N., Oyaizu N., Kalyanaram V.S., Pahwa S. Inhibition of Normal B-Cell Function by Human Immunodeficiency Virus Envelope Glycoprotein, gp120 // *Blood*, 1992; 79(5): 1245–1254.
18. Clerici M., Shearer G.M. A TH1→TH2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection // *Immunology Today*, 1993; 14(3): 107–111.
19. Coffin J., Swandstrom R. HIV Pathogenesis: Dynamics and Genetics of Viral Populations and Infected Cells // *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2013; 3: a012526.
20. Collins K. L., Chen B. K., Kalams S. A., et al. HIV-1 Nef protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes // *Nature*, 1998; 391: 397–401.
21. Conaldi P.G., Serra C., Dolei A., et al. HIV-1 infection of human vascular endothelial cells requires cell proliferation and is stimulated by combined treatment with interleukin-1 beta plus tumor necrosis factor-alpha // *Journal of Medical Virology*, 1995; 47: 355–363.
22. Conesa-Botella A., Meintjes G., Coussens A.K., et al. Corticosteroid Therapy, Vitamin d Status, and Inflammatory Cytokine Profile in the HIV-Tuberculosis Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome // *HIV/AIDS*, 2012; 55(7): 1004–1011.
23. Comstock G.W., Livesay V.T., Woolpert S.F. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence // *Am J Epidemiol*, 1974; 99: 131–138.
24. Cooper A.M., Magram J., Ferrante J., Orme I.M. Interleukin 12 (IL-12) is crucial to the development of protective immunity in mice intravenously infected with *Mycobacterium tuberculosis* // *J Exp Med*, 1997; 186: 39–45.
25. Cooper A.M. T cells in mycobacterial infection and disease // *Curr Opin Immunol*, 2009; 21: 378–384.
26. Corbett E.L., Watt C.J., Walker N., et al. The Growing Burden of Tuberculosis: Global Trends and Interaction With the HIV Epidemic // *Arch Intern Med*, 2003; 163(9): 1009–1021.
27. Corti M., Palmero D. *Mycobacterium avium* complex infection in HIV/AIDS patients // *Expert Review Of Anti-Infective Therapy*, 2008; 6(3): 351–363.
28. Dalgleish A. G., Beverley P. C., Clapham P. R., et al. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus // *Nature*, 1984; 312: 763–767.
29. Danelishvili L., McGarvey J., Li Y., Bermudez L.E. *Mycobacterium tuberculosis* infection causes different levels of apoptosis and necrosis in human macrophages and alveolar epithelial cell // *Cellular Microbiology*, 2003; 5(9): 649–660.
30. De Milito A., Nilsson A., Titanji K., et al. Mechanisms of hypergammaglobulinemia and impaired antigen-specific humoral immunity in HIV-1 infection // *Blood*, 2004; 103: 2180–2186.
31. Del Amo J., Perez-Hoyos S., Hernandez Aguado I., et al. Impact of tuberculosis on HIV disease progression in persons with well-documented time of HIV seroconversion // *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003; 33(2): 184–190.
32. Demers K.R., Reute M.A., Betts M.R. CD8+T-cell effector function and transcriptional regulation during HIV pathogenesis // *Immunological Reviews*, 2013; 254: 196–206.

33. Demissie A., Abebe M., Aseffa A., et al. Healthy Individuals That Control a Latent Infection with Mycobacterium tuberculosis Express High Levels of Th1 Cytokines and IL-4 Antagonist IL-4δ2 // *The Journal of Immunology*, 2004; 172: 6938–6943.
34. Diebold S.S., Kaisho T., Hemmi H., et al. Innate antiviral responses by means of TLR7-mediated recognition of single-stranded RNA // *Science*, 2004; 303: 1529–1531.
35. Diedrich C.R., Flynn J.L. HIV-1/mycobacterium tuberculosis coinfection immunology: how does HIV-1 exacerbate tuberculosis? // *Infect Immun*, 2011; 79: 1407–1417.
36. Dierberg K.L., Chaisson R.E. HIV-Associated Tuberculosis: Update on Prevention and Treatment // *Clin Chest Med*, 2013; 34(2): 217–228.
37. Dlugovitzky D., Torres-Morales A., Rateni L. et al. Circulating profile of Th1 and Th2 cytokines in tuberculosis patients with different degrees of pulmonary involvement // *FEMS Immunol Med Microbiol*, 1997; 18: 203–207.
38. Duarte R., Carvalho C., Pereira C., et al. HLA class II alleles as markers of tuberculosis susceptibility and resistance // *Rev Port Pneumol*, 2011; 17(1): 15–19.
39. Dubaniewicz A., Moszkowska G., Szczerkowska Z. Frequency of DRB1–DQB1 two-locus haplotypes in tuberculosis: Preliminary report // *Tuberculosis*, 2005; 85: 259–267.
40. Duprez D.A., Neuhaus J., Kuller L.H., et al. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals // *PLoS One*, 2012; 7: e44454.
41. Efsen A.M.W., Schultze A., Post F.A., et al. Major Challenges in Clinical Management of TB/HIV Coinfected Patients in Eastern Europe Compared with Western Europe and Latin America // *PloS ONE*, 2015; 10(12): e0145380.
42. Eglīte J. HLA II klases DRB1, DQA1, DQB1 ģenētisko marķieru izpēte ar HIV inficētiem un AIDS pacientiem // *Promocijas darba kopsavilkums / RSU*, 2011.
43. European Guidelines for treatment of HIV infected adults in Europe, Version 8.0. European AIDS Clinical Society, October 2015.
44. Figueiredo J.F.C., Rodrigues M.L.V., Deghaide N.H.S., Donadi E.A. HLA Profile in Patients with AIDS and Tuberculosis // *The Brazilian Journal of Infectipus Diseases*, 2008; 12(4): 278–280.
45. Flynn J.L., Chan J., Triebold K.J. et al. An essential role for interferon-gamma in resistance to Mycobacterium tuberculosis infection // *J Exp Med*, 1993; 178: 2249–2254.
46. French M.A., Cozzi-Lepri A., Arduino R.C., et al. Plasma levels of cytokines and chemokines and the risk of mortality in HIV-infected individuals: a case-control analysis nested in a large clinical trial // *AIDS*, 2015; 29: 847–851.
47. Gaines H., Jaffe H.W., Hardy A.M., et al. Immunological changes in primary HIV-1 infection // *AIDS*, 1990; 4: 995–999.
48. Gandhi M., Bacchetti P., Miotti P., et al. Does Patient Sex Affect Human Immunodeficiency Virus Levels? // *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35: 313–322.
49. Geldmacher C., Schuetz A., Ngwenyama N., et al. Early depletion of Mycobacterium tuberculosis-specific T helper 1 cell responses after HIV-1 infection // *J Infect Dis*, 2008; 198: 1590–1598.
50. Gercken J., Pryjma J., Ernst M., Flad H.D. Defective antigen presentation by Mycobacterium tuberculosis-infected monocytes // *Infection and Immunity*, 1994; 62(8): 3472–3478.

51. Getahun H., Gunneberg C., Granich R., et al. HIV Infection-Associated Tuberculosis: the Epidemiology and the Response // *Clin. Infect. Dis.*, 2010; 50(3): S201–S207.
52. Getahun H., Matteelli A., Chaisson R.E., Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection // *New Engl J Med*, 2015; 372(22): 2127–2135.
53. Giacomini E., Iola E., Ferroni L., et al. Infection of Human Macrophages and Dendritic Cells with Mycobacterium tuberculosis Induces a Differential Cytokine Gene Expression That Modulates T Cell Response // *The Journal of Immunology*, 2001; 166: 7033–7041.
54. Glushakova S., Grivel J.C., Fitzgerald W., et al. Evidence for the HIV-1 phenotype switch as a causal factor in acquired immunodeficiency // *Nature Medicine*, 1998; 4: 346–349.
55. Goletti D., Weissman D., Jackson R.W. et al. Effect of Mycobacterium tuberculosis on HIV replication. Role of immune activation // *The Journal of Immunology*, 1996; 157(3): 1271–1278.
56. Goodglick L., Zevit N., Neshat M., Braun J. Mapping the Ig superantigen-binding site of HIV gp120 // *J Immunol*, 1995; 155: 5151–5159.
57. Gougeon M.L. Apoptosis as an HIV strategy to escape immune attack // *Nature Reviews Immunology*, 2003; 3: 392–404.
58. Grivel J.C., Margolis L.B. CCR5- and CXCR4-tropic HIV-1 are equally cytopathic for their T-cell targets in human lymphoid tissue // *Nature Medicine*, 1999; 5: 344–346.
59. Grossman Z., Meier-Schellersheim M., Paul W.E., Picker L.J. Pathogenesis of HIV infection: what the virus spares is as important as what it destroys // *Nature Medicine*, 2006; 12: 289–295.
60. Haissman J.M., Vestergaard L.S., Sembuche S., et al. Plasma Cytokine Levels in Tanzanian HIV-1-Infected Adults and the Effect of Antiretroviral Treatment // *Journal Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2009; 52(4): 493–497.
61. Hasan Z., Jamil B., Khan J., et al. Relationship between Circulating Levels of IFN- γ , IL-10, CXCL9 and CCL2 in Pulmonary and Extrapulmonary Tuberculosis is Dependent on Disease Severity // *Scandinavian Journal of Immunology*, 2009; 69: 259–267.
62. Ho D.D., Neumann A.U., Perelson A.S., et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection // *Nature*, 1995; 373: 123–126.
63. Hendel H., Caillat-Zucman S., Lebuanec H., et al. New Class I and Class II HLA alleles strongly associate with opposite patterns of progression to AIDS // *J Immunol*, 1999; 162: 6942–6946.
64. Horsburgh C. R. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States // *N. Engl. J. Med.*, 2004; 350: 2060–2067.
65. Howard A.D., Zwilling B.S. Reactivation of tuberculosis is associated with a shift from type 1 to type 2 cytokines // *Clin Exp Immunol*, 1999; 115:428–434.
66. Herbeuval J.P., Hardy A.W., Boasso A. et al. Regulation of TNF-related apoptosis-inducing ligand on primary CD4+ T cells by HIV-1: role of type I IFN-producing plasmacytoid dendritic cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005; 102: 13974–13979.

67. Hertoghe T., Wajja A., Ntambi L., et al. T cell activation, apoptosis and cytokine dysregulation in the (co)pathogenesis of HIV and pulmonary tuberculosis (TB) // *Clin Exp Immunol*, 2000; 122: 350–357.
68. HLA nomenclature, 2016 // <http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html> (sk. 14.07.2016.).
69. Iannello A., Boulassel M.R., Samarani S., et al. HIV-1 causes an imbalance in the production of interleukin-18 and its natural antagonist in HIV-infected individuals: implications for enhanced viral replication // *Journal of Infectious Diseases*, 2010; 201: 608–617.
70. Imlach S., McBreen S., Shirafuji T., et al. Activated Peripheral CD8 Lymphocytes Express CD4 In Vivo and Are Target for Infection by Human Immunodeficiency Virus Type 1 // *Journal of Virology*, 2001; 75(3): 11555–11564.
71. Iwasaki A., Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system // *Science*, 2010; 327: 291–295.
72. Jacobson M.A., Aberg J.A. Mycobacterium avium complex and atypical mycobacterial infections in the setting of HIV infection // *HIV InSite Knowledge Base Chapter* [online], 2006; <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-05-01-05>.
73. Jang S., Uematsu S., Akira S., Salgame P. IL-6 and IL-10 Induction from Dendritic Cells in Response to Mycobacterium tuberculosis Is Predominantly Dependent on TLR2-Mediated Recognition // *The Journal of Immunology*, 2004; 173: 3392–3397.
74. Jost S., Altfeld M. Evasion from NK cell-mediated immune responses by HIV-1 // *Microbes and infection*, 2012; 14(11): 904–915.
75. Just J.J. Genetic predisposition to HIV-1 infection and acquired immune deficiency virus syndrome: a review of the literature examining associations with HLA // *Hum Immunol*, 1995; 44: 159–169.
76. Kalsdorf B., Scriba T.J., Wood K., et al. HIV-1 infection impairs the bronchoalveolar T-cell response to mycobacteria // *Am J Respir Crit Care Med*, 2009; 180: 1262–1270.
77. Kamat A., Misra V., Cassol E., et al. A plasma biomarker signature of immune activation in HIV patients on antiretroviral therapy // *PLoS ONE*, 2012; 7: e30881.
78. Kanwar B., Favre D., McCune J.M. Th17 and regulatory T cells: implications for AIDS pathogenesis // *Curr Opin HIV AIDS*, 2010; 5: 151–157.
79. Katzenstein D.A., Hammer S.M., Hughes M.D., et al. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcome after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter // *The new England Journal of Medicine*, 1996; 335(15): 1091–1098.
80. Kaplan J.E., Benson C., Holmes K.H. et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendation from CDC, the national institutes of health, and the HIV medicine association of the infectious diseases society of America // *MMWR Recomm Rep*, 2009; 58(RR04): 1–198.
81. Karo B., Krause G., Hollo V., et al. Impact of HIV infection on treatment outcome of tuberculosis in Europe // *AIDS*, 2016; 30(7): 1089–1098.
82. Kaslow R.A., Carrington M., Apple R., et al. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection // *Nature Medicine*, 1996, 2: 405–411.

83. Kassa D., de Jager W., Gebremichael G., et al. The effect of HIV coinfection, HAART and TB treatment on cytokine/chemokine responses to Mycobacterium tuberculosis (Mtb) antigens in active TB patients and latently Mtb infected individuals // *Tuberculosis*, 2016; 96: 131–140.
84. Keating S.M., Golub E.T., Nowicki M., et al. The effect of HIV infection and HAART on inflammatory biomarkers in a population-based cohort of women // *AIDS*, 2011; 25: 1823–1832.
85. Keating S.M., Jacobs E.S., Norris P.J. Soluble mediators of inflammation in HIV and their implications for therapeutics and vaccine development // *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 2012; 23: 193–206.
86. Keet I.P.M., Tang J., Klein M.R., et al. Consistent Association of HLA Class I and II and Transporter Gene Products with Progression of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection in Homosexual Men // *The Journal of Infectious Diseases*, 1999; 180: 299–309.
87. Klatt N.R., Shudo E., Ortiz A.M., et al. CD8+ lymphocytes control viral replication in SIVmac239-infected rhesus macaques without decreasing the lifespan of productively infected cells // *PLoS Pathog.*, 2010; 6: e1000747.
88. Krutzik S.R., Tan B., Li H., et al. TLR activation triggers the rapid differentiation of monocytes into macrophages and dendritic cells // *Nature Medicine*, 2005; 11: 653–660.
89. Kuller L.H., Tracy R., Bellosso W., et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection // *PLoS Medicine*, 2008; 5: e203.
90. Kwan C.K., Ernst J.D. HIV and Tuberculosis: a Deadly Human Syndemic // *Clin Microbiol Rev*, 2011; 24(2): 351–376.
91. Lackner A.A., Lederman M.M., Rodriguez B. HIV pathogenesis: the host // *Cold Spring Harbor Persp Med*, 2012; 2: a007005.
92. Ladel C.H., Blum C., Dreher A., et al. Lethal tuberculosis in interleukin-6-deficient mice // *Infect Immun*, 1997; 65: 4843–4349.
93. Lai R.P.J., Nakiwala J.K., Meintjes G., Wilkinson R.J. The immunopathogenesis of the HIV tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome // *Eur J Immunol*, 2013; 43: 1995–2002.
94. Latvijas veselības un veselības aprūpes rādītāju datubāze, 2014 // <http://www.spkc.gov.lv/index.php?id=5> (sk. 12.09.2016).
95. Lawn S. D., Myer L., Edwards D., et al. Short-term and long-term risk of tuberculosis associated with CD4 cell recovery during antiretroviral therapy in South Africa // *AIDS*, 2009; 23: 1717–1725.
96. Lee J.S., Song C.H., Kim C.H., et al. Profiles of IFN- γ and its regulatory cytokines (IL-12, IL-18 and IL-10) in peripheral blood mononuclear cells from patients with multidrug-resistant tuberculosis // *Clin Exp Immunol*, 2002; 128: 516–524.
97. Legarth R.A., Ahlstrom M.G., Kronborg G., et al. Long-term mortality in HIV-infected individuals 50 years or older: a nationwide, population-based cohort study // *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2016; 71: 213–218.
98. Lewden C., Chene G., Morlat P., et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population // *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007; 46: 72–79.

99. Liegler T.J., Yonemoto W., Elbeik T., et al. Diminished spontaneous apoptosis in lymphocytes from human immunodeficiency virus-infected long-term nonprogressors // *J Infect Dis*, 1998; 178: 669–679.
100. Louie L.G., Hartogensis W.E., Jackman R.P., et al. Mycobacterium tuberculosis/HIV-1 Coinfection and Disease: Role of Human Leukocyte Antigen Variation // *The Journal of Infectious Diseases*, 2004; 189: 1084–1090.
101. Lucas S., Nelson A. Pathogenesis of Tuberculosis in Human Immunodeficiency Virus-Infected People // *Tuberculosis: pathogenesis, protection, and control* / Ed. by Bloom B. Washington: American Society for Microbiology Press, 1994. – Pp. 503–513.
102. Lucenko I., Riekstina V., Perevoscikovs J., et al. Treatment outcomes among drug-susceptible tuberculosis patients in Latvia, 2006–2010 // *Public Health Action*, 2014; 4(3): S54–S58.
103. MacDonald K.S., Fowke K.R., Kimani J., et al. Influence of HLA Supertypes on Susceptibility and Resistance to Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection // *The Journal of Infectious Diseases*, 2000; 181: 1581–1589.
104. Mackewicz C.E., Ortega H.W., Levy J.A. CD8+ cell anti-HIV activity correlates with the clinical state of the infected individual // *J Clin Invest*, 1991; 87: 1462–1466.
105. Malaspina A., Moir S., Kottili S., et al. Deleterious Effect of HIV-1 Plasma viremia on B cell Costimulatory Function // *The Journal of Immunology*, 2003; 170: 5965–5972.
106. Male D., Brostoff J., Roth D.B., Roitt I. *Defence Against Infectious Agents* // Immunology/ Elsevier. – 7th ed. – Canada, 2006. Pp. 247–322.
107. Mattapallil J.J., Douek D.C., Hill B., et al. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection // *Nature*, 2005; 434: 1093–1097.
108. Mellors J.W., Munoz A., Giorgi J.V., et al. Plasma Viral Load and CD4+ Lymphocytes as Prognostic Markers of HIV-1 Infection // *Ann Intern Med*, 1997; 126(12):946–954.
109. Mihret A., Abebe M., Bekele Y., et al. Impact of HIV co-infection on plasma level of cytokines and chemokines of pulmonary tuberculosis patients // *BMC Infectious Diseases*, 2014; 14: 125.
110. Moir S., Malaspina A., Ogwaro K.M., et al. HIV-1 induces phenotypic and functional peretrubations of B cell in chronically infected individuals // *PNAS*, 2001; 98(18): 10362–10367.
111. Morozova I., Riekstina V., Sture G., et al. Impact of the growing HIV-1 epidemic on multidrug-resistant tuberculosis control in Latvia // *INT J TUBERC LUNG DIS*, 2003; 7(9): 903–906.
112. Muro-Cacho C.A., Pantaleo G., Fauci A.S. Analysis of apoptosis in lymph nodes of HIV-infected persons. Intensity of apoptosis correlates with the general state of activation of the lymphoid tissue and not with stage of disease or viral burden // *The Journal of Immunology*, 1995; 154(10): 5555–5566.
113. Mussini C., Antinori A., Bhagani S., et al. European AIDS Clinical Society Standard of Care meeting on HIV and related coinfections: The Rome Statements // *HIV Medicine*, 2015; 1–8.

114. Narendran G., Swaminathan S. TB-HIV co-infection: a catastrophic comradeship // *Oral Diseases*, 2016; 22: 46–52.
115. Norris P.J., Pappalardo B.L., Custer B., et al. Elevations in IL-10, TNF- α , and IFN- γ from the Earliest Point of HIV Type 1 infection // *AIDS Res Hum Retrov*, 2006; 22(8): 757–762.
116. Noss E.H., Pai R.K., Sellaty T.J., et al. Toll-Like Receptor 2-Dependent Inhibition of Macrophage Class II MHC Expression and Antigen Processing by 19-kDa Lipoprotein of *Mycobacterium tuberculosis* // *The Journal of Immunology*, 2001; 167: 910–918.
117. Oddo M., Renno T., Attinger A., et al. Fas Ligand-Induced Apoptosis of Infected Human Macrophages Reduces the Viability of Intracellular *Mycobacterium tuberculosis* // *The Journal of Immunology*, 1998; 160: 5448–5454.
118. Okoye A. A., Picker L. J. CD4+ T-cell depletion in HIV infection: mechanisms of immunological failure // *Immunological reviews*, 2013; 254: 54–64.
119. Oliver B.G., Elliott J.H., Saphonn V., et al. Interferon- γ and IL-5 production correlate directly in HIV patients co-infected with *Mycobacterium tuberculosis* with or without immune restoration disease // *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2010; 26(12): 1287–1289.
120. Orendi J.M., Bloem A.C., Borleffs J.C., et al. Activation and cell cycle antigens in CD4+ and CD8+ T cells correlate with plasma human immunodeficiency virus (HIV-1) RNA level in HIV-1 infection // *J Infect Dis*, 1998; 178: 1279–1287.
121. Pantaleo G., Soudenys H., Demarest J.F., et al. Evidence for rapid disappearance of initially expanded HIV-specific CD8+ T-cell clones during primary HIV infection // *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997; 94: 9448–9453.
122. Perlman D. C., Leung C. C., Yew W. W. Diagnosing tuberculosis in patients with HIV: do we know enough? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2009; 180: 800–801.
123. Picker L.J., Watkins D.I. HIV pathogenesis: the first cut is the deepest // *Nature Immunology*, 2005; 6(5): 430–432.
124. Podinovskaia M., Lee W., Caldwell S., Russel D. Infection of macrophages with *Mycobacterium tuberculosis* induces global modifications to phagosomal function // *Cellular Microbiology*, 2013; 15(6): 843–859.
125. Podlekareva D.N., Efsen A.M.W., Schultze A. et al. Tuberculosis-related mortality in people living with HIV in Europe and Latin America: an international cohort study. *Lancet HIV*, 2016; 3(3): e120–e131.
126. Prati E., Gorla R., Malacarne F., et al. Study of spontaneous apoptosis in HIV+ patients: Correlation with clinical progression and T cell loss // *AIDS Res Hum Retro*, 1997; 13: 1501–1508.
127. Phillips A.N., Carr A., Neuhaus J., et al. Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial // *Antiviral Therapy*, 2008; 13: 177–187.
128. Raja A. Immunology of tuberculosis // *Indian Journal of Medical Research*, 2004; 120 (4): 213–232.
129. Ramachandra L., Noss E., Boom W.H., Harding C.V. Processing of *Mycobacterium tuberculosis* Antigen 85B Involves Intraphagosomal Formation of Peptide-Major Histocompatibility Complex II Complexes and Is Inhibited by Live Bacilli that Decrease Phagosome Maturation // *J. Exp. Med.*, 2001, 194(10): 1421–1432.

130. Ramezani A., Banifazl M., Mamishi S., et al. The Influence of Human Leukocyte Antigen and IL-10 Gene Polymorphisms on Hepatitis B Virus Outcome // *Hepat Mon*, 2012; 12(5): 320–325.
131. Regidor D.L., Detels R., Breen E.C., et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on biomarkers of B-lymphocyte activation and inflammation // *AIDS*, 2011; 25(3): 303–314.
132. Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults // <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>
133. Russell D.G. Mycobacterium tuberculosis and the intimate discourse of a chronic infection // *Immunol Rev*, 2011; 240: 252–268.
134. Rychert J., Strick D., Bazner S., et al. Detection of HIV gp120 in Plasma During Early HIV Infection Is Associated with Increased Proinflammatory and Immunoregulatory Cytokines // *AIDS Res Hum Retrov*, 2010; 26(10): 1139–1145.
135. Saah A.J., Hoover D.R., Weng S., et al. Association of HLA profiles with early plasma viral load, CD4+ cell count and rate of progression to AIDS following acute HIV-1 infection // *AIDS*, 1998; 12 (16): 2107–2113.
136. Sachdeva R.K., Wanchu A., Bagga R., et al. Effect of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors on cytokine, chemokine, and immunoglobulin profiles in serum and genital secretions of HIV-infected women // *J Interferon & Cytokine Res*, 2010; 30(5): 299–310.
137. Saikia B., Wanch A., Mahakur S., et al. Analysis of HLA association among North Indian HIV-positive individuals co-infected with Mycobacterium tuberculosis // *Lung India*, 2015; 32(5): 449–452.
138. Samuelsson A., Brostrom C., van Dik N., et al. Apoptosis of CD4+ and CD19+ during Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection – Correlation with Clinical progression, Viral load, and Loss of humoral Immunity // *Virology*, 1997; 238: 180–188.
139. Scarlatti G., Tresoldi E., Björndal A., et al. In vivo evolution of HIV-1 co-receptor usage and sensitivity to chemokine-mediated suppression // *Nature Medicine*, 1997; 3: 1259–1265.
140. Scheller C., Jassoy C. Syncytium Formation Amplifies Apoptotic Signals: A New View on Apoptosis in HIV Infection in Vitro // *Virology*, 2001; 282: 48–55.
141. Selvaraj P., Rajeswari D.N., Jawahar M.S., Narayann P.R. Influence of HLA-DRB1 alleles on Th1 and Th2 cytokine response to Mycobacterium tuberculosis antigens in pulmonary tuberculosis // *Tuberculosis*, 2007; 87: 544–550.
142. Sharma S., Bose M. Role of Cytokines in Immune Response to Pulmonary Tuberculosis. *Asina Pacific journal of Allergy and Immunology*, 2001; 19: 213–219.
143. Sharma S.K., Mitra D.K., Balamurugan A., et al. Cytokine polarization in miliary and pleural tuberculosis // *J Clin Immunol*, 2002; 22: 345–352.
144. Sharma S.K., Mohan A., Kadiravan T. HIV-TB co-infection: epidemiology, diagnosis & management // *Indian J Med Res*, 2005; 121: 550–567.
145. Siddiqui S., Sarro Y., Diarra B., et al. Tuberculosis specific responses following therapy for TB: Impact of HIV co-infection // *Clinical Immunology*, 2015; 159: 1–12.

146. Schwartz O., Marechal V., Le Gall S., et al. Endocytosis of major histocompatibility complex class I molecules is induced by the HIV-1 Nef protein // *Nature Medicine*, 1996; 2: 338–342.
147. Schnittman S.M., Lane H.C., Higgins S.E., et al. Direct polyclonal activation of human B lymphocytes by the acquired immune deficiency syndrome virus. *Science*, 1986; 233(4768): 1084–1086.
148. Stacey A.R., Norris P.J., Qin L., et al. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections // *J Virol*, 2009; 83: 3719–3733.
149. Streeck H., Brumme Z.L., Anastario M., et al. Antigen load and viral sequence diversification determine the functional profile of HIV-1-specific CD8+ T cells // *PLoS Med*, 2008; 5: e100.
150. Stylianou E., Aukrust P., Kvale D. et al. IL-10 in HIV infection: increasing serum IL-10 levels with disease progression-down-regulatory effect of potent antiretroviral therapy // *Clin Exp Immunol*, 1999; 116: 115–120.
151. Stumptner-Cuvelette P., Morchoisne S., Dugast M., et al. HIV-1 Nef impairs MHC class II antigen presentation and surface expression // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2001; 98 (21): 12144–12149.
152. Subramanyam S., Hanna L.E., Venkatesan P., et al. HIV Alters Plasma and M. tuberculosis-induced Cytokine Production in Patients with Tuberculosis // *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 2004; 24(2): 101–106.
153. Sullivan Z.A., Wong E.B., Ndung'u T., et al. Latent and Active Tuberculosis Infection Increase Immune Activation in Individuals Co-Infected with HIV // *EbioMedicine*, 2015; 2: 334–340.
154. Surcel H.-M., Troye-Blomberg M., Paulie S., et al. Th1/Th2 profiles in tuberculosis, based on the proliferation and cytokine response of blood lymphocytes to mycobacterial antigens // *Immunology*, 1994; 81: 171–176.
155. Tadokera R., Meintjes G., Skolimowska K.H., et al. Hypercytokinaemia accompanies HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome // *Eur Respir J*, 2011; 37: 1248–1259.
156. Tadokera R., Wilkinson K.A., Meintjes G.A., et al. Role of Interleukin 10 Family of Cytokines in Patients With Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Associated With HIV Infection and Tuberculosis // *The Journal of Infectious Diseases*, 2013; 1–9.
157. Takashima T., Ueta C., Tsuyuguchi I., Kishimoto S. Production of tumor necrosis factor alpha by monocytes from patients with pulmonary tuberculosis // *Infect Immun*, 1990, 58: 3286–3292.
158. Teran-Escandon D., Teran-Ortiz L., Camarena-Olvera A., et al. Human leukocyte antigen-associated susceptibility to pulmonary tuberculosis: molecular analysis of class II alleles by DNA amplification and oligonucleotide hybridization in Mexican patients // *Chest*, 1999; 115(2): 428–433.
159. Thio C.L., Thomas D.L., Karacki P., et al. Comprehensive analysis of class I and class II HLA antigens and chronic hepatitis B virus infection // *J Virol*, 2003; 77(22): 12083–12087.
160. Tieu H.V., Ananworanich J., Avihingsanon A., et al. Immunologic Markers as Predictors of Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory

- Syndrome in HIV and Tuberculosis Coinfected Persons in Thailand // AIDS Research and Human Retroviruses, 2009; 25(11): 1083–1089.
161. Tindall B., Cooper D.A. Primary HIV-1 infection: host responses and intervention strategies // AIDS, 1991; 5: 1–14.
 162. Tong X., Chen L., Liu S., et al. Polymorphisms in HLA-DRB1 gene and the risk of tuberculosis: a meta-analysis of 31 studies // Lung, 2015; 193(2): 309–318.
 163. Toossi Z. Virological and Immunological Impact of Tuberculosis on Human Immunodeficiency Virus Type 1 Disease // The Journal of Infectious Diseases, 2003; 188: 1146–1155.
 164. Trachtenberg E., Korber B., Sollars C., et al. Advantage of rare HLA supertype in HIV disease progression // Nature Medicine, 2003; 9: 928–935.
 165. Tufariello J.M., Chan J., Flynn J.L. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection // The Lancet Infectious Diseases, 2003; 3: 578–590.
 166. Ullum H., Cozzi A., Victor J., et al. Production of beta-chemokines in human immunodeficiency virus (HIV) infection: evidence that high levels of macrophage inflammatory protein-1 beta are associated with a decreased risk of HIV disease progression // J Infect Dis, 1998; 133: 331–336.
 167. Vankayalapati R., Wizel B., Weis S.E. et al. Serum cytokine concentrations do not parallel Mycobacterium tuberculosis-induced cytokine production in patients with tuberculosis // Clin Infect Dis, 2003; 36: 24–28.
 168. Vejbaesya S., Chierakul N., Luangtrakool K., et al. Association of HLA class II alleles with pulmonary tuberculosis in Thais // European Journal of Immunogenetics, 2002, 29: 431–434.
 169. Verbon A., Juffermans N., Van Deventer S.J.H., et al. Serum concentration of cytokines in patients with active tuberculosis (TB) and after treatment // Clin Exp Immunol, 1999; 115: 110–113.
 170. Volikova O.A. Correlation of locus alleles of DRB1 II class of histocompatibility complex with clinical, immunological and virological parameters in HIV infection // European science review, 2015; 9-10: 48–51.
 171. Wei X., Ghosh S.K., Taylor M.E., et al. Viral dynamic in human immunodeficiency virus type 1 infection // Nature, 1995; 373: 117–122.
 172. Weiss L., Donkova-Petrini V., Caccavelli L. et al. Human immunodeficiency virus-driven expansion of CD4+CD25+ regulatory T cells, which suppress HIV-specific CD4 T-cell responses in HIV-infected patients // Blood, 2004; 104: 3249–3256.
 173. Wamala D., Buteme H.K., Kirimunda S., et al. Association between human leukocyte antigen class II and pulmonary tuberculosis due to mycobacterium tuberculosis in Uganda // BMC Infect Dis, 2016; 16: 23.
 174. White L., Krishnan S., Strbo N., et al. Differential effects of IL-21 and IL-15 on perforin expression, lysosomal degranulation, and proliferation in CD8 T cells of patients with human immunodeficiency virus-1 (HIV) // Immunobiology, 2007; 109(9): 3873–3880.
 175. World Health Organization. Interim WHO clinical staging of HIV/AIDS and HIV/AIDS case definition for surveillance // WHO, HIV, 2005. Pp. 8.
 176. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015 // WHO. – 20th ed. – France, 2015. Pp. 5–87.

177. Zhang Q., Sugawara I. Immunology of tuberculosis // World Journal of Experimental Medicine, 2012; 2(4): 70–74.
178. Zheng L., Fisher G., Miller R.E., et al. Induction of apoptosis in mature T cells by tumour necrosis factor. Nature, 1995; 377: 348–351.