

7. Taurog J.D., Chhabra A., Colbert R.A. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(26): 2563-74.
8. Rudwaleit M., Landewé R., van der Heijde D., Listing J., Brandt J., Braun J. et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68(6): 770-6.
9. Costantino F., Talpin A., Said-Nahal R., Goldberg M., Henny J., Chiochia G. et al. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74(4): 689-93.
10. Otsuka A., Morita M., Yamada H. Clinical characteristics of Japanese patients with axial spondyloarthritis, and short-term efficacy of adalimumab. *J. Orthop. Sci.* 2015; 20(6): 1070-7.
11. Omair M.A., AlDuraibi F.K., Bedaiwi M.K., Abdulaziz S., Husain W., El Dessougi M. et al. Prevalence of HLA-B27 in the general population and in patients with axial spondyloarthritis in Saudi Arabia. *Clin. Rheumatol.* 2017; 36(7): 1537-43.
12. Aleksandrova E.N., Novikov A.A. Laboratornye biomarkery ankirozirujushhego spondilita. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2017; (55)1: 96-103. (in Russian)
13. Masljanskij A.L., Lapin S.V., Ilivanova E.L., Mazurov V.I., Totoljan A.A. Antikeratinovye antitela i antiperinuklearnyj faktor javljajutsja markerom aggressivnogo techenija revmatoidnogo artrita. *Meditsinskaya immunologiya.* 2003; 5(5-6): 599-608. (in Russian)
14. Lapin S.V., Masljanskij A.L., Ilivanova E.L., Mazurov V.I., Totoljan A.A. Klinicheskoe znachenie antitel k ciklicheskomu citrullinirovanomu peptidu pri rannem revmatoidnom artrite. *Meditsinskaya immunologiya.* 2004; 6(1-2): 57-66. (in Russian)
15. Baerlecken N.T., Nothdorft S., Stummvoll G.H., Sieper J., Rudwaleit M., Reuter S. Et al. Autoantibodies against CD74 in spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73(6): 1211-4.
16. Baraliakos X., Baerlecken N., Witte T., Heldmann F., Braun J. High prevalence of anti-CD74 antibodies specific for the HLA class II-associated invariant chain peptide (CLIP) in patients with axial spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73(6): 1079-82.
17. Van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984; 27 (4): 361-8.
18. Taylor W., Gladman D., Helliwell P., Marchesoni A., Mease P., Mielants H. et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (8): 2665-73.
19. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewé R., Akkoc N., Brandt J., Chou C.T. et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 70(1): 25-31.
20. Beswick E.J., Reyes V.E. CD74 in antigen presentation, inflammation, and cancers of the gastrointestinal tract. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15(23): 2855-61.
21. Prajzlerová K., Grobelná K., Pavelka K., Šenolt L., Filková M. An update on biomarkers in axial spondyloarthritis. *Autoimmun. Rev.* 2016; 15(6): 501-9.
22. Baerlecken N. T., Witte T. Methods and means for diagnosing spondyloarthritis using autoantibody markers. *Patent EP, № 2420834A1*; 2010.

Поступила 16.01.18  
Принята к печати 23.01.18

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.24-002.5-07:616.155.1

Рясенский Д.С., Асеев А.В., Эльгали А.И.

## СОСТОЯНИЕ МЕМБРАН МОНОНУКЛЕАРНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 170100, Тверь, Россия

Обследовано 308 больных лекарственно-чувствительным (или с отсутствием сведений об устойчивости) туберкулёзом лёгких без распада лёгочной ткани с целью определения особенностей изменения состава и структурной организации моноцитарных мембран до лечения, а также на фоне приёма химиотерапевтических препаратов по 1 стандартному режиму. Были использованы данные клинико-рентгенологического обследования больных, бактериоскопии, молекулярно-генетического исследования, а также исследования фосфолипидного спектра мембран мононуклеаров периферической крови. Для определения отдельных классов фосфолипидов использовали тонкослойную проточную хроматографию. Определяли следующие фракции фосфолипидов: суммарные лизофосфолипиды, сфингомиелин, фосфатидилинозитол, фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин. Для оценки структурно функционального состояния мононуклеаров периферической крови при туберкулёзе нами были использованы коэффициенты активности фосфолипаз и проницаемости мембран. Выявлено, что при туберкулёзной инфекции наблюдается изменение функциональной активности и перестройка мембран мононуклеаров периферической крови, выражающаяся в повышении процентного содержания фосфатидилинозитола и фосфатидилэтаноламина и снижении уровня сфингомиелина, фосфатидилхолина и фосфатидилсерина. У больных туберкулёзом до лечения наблюдается снижение коэффициента проницаемости мембран, а после проведения химиотерапии коэффициент проницаемости возвращается к норме. Противотуберкулёзная химиотерапия вызывает активацию фосфолипазы A2, что оказывает мембранодеструктивное воздействие на мононуклеары периферической крови и ведёт к дезорганизации их мембран, выражающейся в накоплении лизофосфолипидов при одновременном снижении процентного содержания фосфатидилсерина и фосфатидилхолина. Токсический эффект противотуберкулёзной химиотерапии не отражается на количестве моноцитов периферической крови, при этом происходит дезорганизация мембранных структур этих клеток и, вероятно, угнетение их функциональной активности.

Ключевые слова: туберкулез; фосфолипиды; мононуклеары; клеточный иммунитет; противотуберкулёзная химиотерапия.

**Для цитирования:** Рясенский Д.С., Асеев А.В., Эльгали А.И. Состояние мембран мононуклеарных лейкоцитов у больных туберкулезом легких. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (5): 301-305. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-5-301-305>.

Ryasensky D.S., Aseev A.V., Elgali A.I.

#### THE STATE OF MEMBRANES OF MONONUCLEAR LEUKOCYTES IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS OF LUNGS

The Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "The Tver State Medical University" of Minzdrav of Russia, 170100, Tver, Russia

*The sampling of examined patients comprised 308 individuals with medication sensitive (or with absence of data about resistance) tuberculosis of lungs without decay of pulmonary tissue with purpose to detect characteristics of alteration of content and structural organization of monocytic membranes before treatment and also against the background of application of chemotherapy according 1 standard regimen. The data of clinical radiologic examination of patients, bacterioscopy, molecular genetic analysis and analysis of phospholipid spectrum of membranes of mononuclears of peripheral blood were used. To detect particular classes of phospholipids the thin-layer flow chromatography was applied. The following fractions of phospholipids were detected: aggregated lysophospholipids, sphingomyelin, phosphatidylinositol, phosphatidylcholine, phosphatidylserine, phosphatidylethanolamine. To evaluate structurally functional condition of mononuclears of peripheral blood under tuberculosis the coefficients of activity of phospholipase and membrane permeability were applied. It is established that in case of tuberculosis infection an alteration of functional activity and restructuring of membranes of mononuclears of peripheral blood is observed expressed by increasing of content percentage of phosphatidylinositol and phosphatidylethanolamine and in decreasing of level of sphingomyelin, phosphatidylcholine and phosphatidylserine. In patients with tuberculosis prior to treatment decreasing of coefficient of membrane permeability. After application of chemotherapy coefficient of membrane permeability returned to standard. The anti-tuberculosis chemotherapy gives rise to activation of phospholipase A2 that shows membrane destructive effect on mononuclears of peripheral blood and results in disorganization of their membranes manifesting in cumulation of lysophospholipids at simultaneous decreasing of percentage content of phosphatidylserine and phosphatidylcholine. The toxic effect of anti-tuberculosis chemotherapy has no effect on number of monocytes in peripheral blood. At that, disorganization of membrane structures of these cells and possible suppression of their functional activity occur.*

**Key words:** tuberculosis; phospholipids; cellular immunity; mononuclears; anti-tuberculosis chemotherapy.

**For citation:** Ryasensky D.S., Aseev A.V., Elgali A.I. The state of membranes of mononuclear leukocytes in patients with tuberculosis of lungs. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2018; 63(5): 301-305. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-5-301-305>.

**For correspondence:** Ryasensky D.S., candidate of medical sciences, associate professor of the chair of phthisiology of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "The Tver State Medical University", e-mail: [meddim3@mail.ru](mailto:meddim3@mail.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 22.01.2018  
Accepted 25.01.2018

**Введение.** Туберкулёз – это длительно протекающее инфекционное заболевание, требующее комплексного подхода к его лечению с использованием не только этиотропной терапии, но и различных методов патогенетической коррекции возникающих в процессе лечения патологических состояний. Многочисленными исследованиями установлено, что туберкулёз протекает на фоне различных нарушений иммунитета, в особенности клеточного [1–5]. До XX века прошлого тысячелетия не существовало эффективных методов борьбы с этой болезнью, так как не были открыты химиотерапевтические препараты, способные угнетать развитие микобактерий в организме человека. Появление этиотропной химиотерапии туберкулёза открыло новые перспективы развития лечения данного заболевания [6]. Однако наряду с высокой эффективностью химиотерапия даёт ряд токсичных эффектов. Согласно данным отечественных исследований, почти у 90% больных туберкулёзом лёгких регистрируется развитие как минимум одной нежелательной побочной реакции. Наличие побочных эффектов, требующих изменения схемы специфической терапии или её временной отмены, по различным данным, регистрируется у 60–80% впервые выявленных больных, получающих химиотерапию [7, 8]. Хорошо изучено влияние противотуберкулёзных химиотерапевтических препаратов на нервную систему, печень, почки [9–11]. Особый интерес представляет изучение действия противотуберкулёзных препаратов на клеточное звено

иммунного ответа. В литературе встречаются отдельные работы, посвящённые изучению иммунного ответа в условиях применения противотуберкулёзных препаратов [12, 13]. Для улучшения показателей этиотропной терапии необходимо основываться на патогенетических механизмах иммунного ответа при туберкулёзе. Однако в основе эффективной деятельности клеточных реакций лежит структурная целостность иммунцитов, важнейшим компонентом которой является структурная организация клеточных мембран. Среди общих проявлений побочного действия противотуберкулёзных препаратов ведущим и, вероятнее всего, первоначальным является изменение внутриклеточного метаболизма и нарушение структуры и функции плазматической мембраны иммунокомпетентных клеток [14].

Изучение цитохимических особенностей липидного бислоя мононуклеаров позволит выявить закономерности структурно-функциональных нарушений у больных туберкулёзом лёгких, развивающихся под влиянием казеозного воспаления и противотуберкулёзных химиопрепаратов.

*Целью настоящего исследования* явилось изучение соотношений липидных компонентов мембран мононуклеаров периферической крови у больных туберкулёзом лёгких до лечения и на фоне приёма химиотерапевтических препаратов.

*Материал и методы.* Нами было обследовано 308 больных туберкулёзом лёгких, находившихся на ста-

ционарном лечении в Тверском областном клиническом противотуберкулёзном диспансере с 2012 по 2016 г. Все обследованные относились к группе лиц молодого и среднего возраста (от 25 до 60 лет) по классификации, предложенной ВОЗ. В исследование вошли больные обоих полов в равном соотношении в соответствии с критериями включения-исключения. Критерии включения: добровольное информированное согласие, очаговый или инфильтративный туберкулёз лёгких без распада. Критерии исключения: отказ от продолжения лечения, выявление сопутствующей патологии (ВИЧ, вирусные гепатиты, психические заболевания), появление распада, выявление множественной лекарственной устойчивости или индивидуальной непереносимости препаратов 1-го ряда.

Контрольную группу (группа 1) составили 36 здоровых добровольцев в возрасте от 24 до 58 лет, обоих полов в равном соотношении. Без диагностированной сопутствующей соматической и инфекционной патологии.

Вторую группу (группа 2) составили больные туберкулёзом лёгких до начала проведения химиотерапии. В третью группу (группа 3) вошли больные после окончания интенсивной фазы противотуберкулёзной химиотерапии по 1 стандартному режиму.

Диагноз туберкулёза и сведения о лекарственной чувствительности подтверждены рентгенологическими, микробиологическими и молекулярно-генетическими методами. Обследование выполняли на базе Тверского областного противотуберкулёзного диспансера. Определение липидного спектра и его анализ проводили на базе Тверского государственного университета.

Кровь для исследования забирали из периферической вены утром натощак в пробирки с антикоагулянтом. Далее клеточные элементы разделяли на градиенте плотности фиколл-верографин с последующей трехкратной отмывкой физиологическим раствором. Чистоту полученного материала определяли микроскопически. Экстракцию липидов производили по Фолчу. В качестве экстрагирующей смеси использовали смесь хлороформа и метанола в соотношении 1:2, это позволяло добиться наиболее полной экстракции минорных фракций фосфолипидов [15]. Концентрации липидного экстракта добивались выпариванием под вакуумом при температуре 10°C. Это позволяло избежать нежелательного окисления экстракта, а также свести к минимуму реакции взаимопревращения липидов *in vitro*. Для разделения полученной смеси на отдельные классы фосфолипидов использовали одномерную тонкос-

лойную проточную хроматографию. В качестве элюирующей смеси использовали систему растворителей, состоящую из хлороформа, метанола и аммиака в соотношении 13,4:4,6:1. Идентификацию фракций проводили по свидетелям и цветным качественным реакциям. Оценку относительного содержания отдельных фракций липидного спектра выполняли в отражённом свете после обугливания хроматограмм в парах серной кислоты [15, 16]. Для обработки полученных спектров использовали программный комплекс «Хромоскан», позволяющий рассчитывать площадь даже не полностью разделённых пиков за счёт аппроксимации. Определяли следующие фракции фосфолипидов: суммарные лизофосфолипиды (ЛФЛ), сфингомиелин (СМ), фосфатидилинозитол (ФИ), фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилсерин (ФС), фосфатидилэтаноламин (ФЭ) [16]. Расчёт проводили в процентах к сумме идентифицируемых фракций. Статистическую обработку выполняли в программе «Статистика 10» с применением стандартных статистических методов [17]. Для расчёта коэффициентов и значимости их статистических различий использовали Excel 2016.

**Результаты и обсуждение.** При анализе полученных данных выявили незначительные различия лейкоцитарной формулы у больных туберкулёзом лёгких до начала лечения и в конце интенсивной фазы противотуберкулёзной химиотерапии. У обследованных больных в группах 1 и 2 наблюдался умеренный лейкоцитоз с моноцитопенией. Наблюдаемые нами изменения не противоречат данным литературы и характерны для больных туберкулёзом лёгких без распада лёгочной ткани. Такие показатели белой крови отражают особенности адаптации организма к инфекционному процессу и перераспределение лейкоцитарных клеток с выходом клеточных элементов к очагу туберкулёзного воспаления. Наибольший интерес представляет изучение структурно-функциональной перестройки мононуклеаров и мембранодеструктивного эффекта противотуберкулёзных препаратов, проявляющегося изменением соотношений отдельных фосфолипидных компонентов биологических мембран иммунокомпетентных клеток. Проведённое исследование показало значительные изменения в строении билипидного слоя моноцитов периферической крови (табл. 1).

До назначения противотуберкулёзной химиотерапии больным туберкулёзом уровень ЛФЛ достоверно не отличался от такового у здоровых людей, однако после проведения интенсивной фазы по 1 стандартному режиму его значения увеличились в 1,6 раза и оказались

достоверно выше по сравнению с аналогичным показателем у здоровых и больных туберкулёзом до начала лечения ( $p < 0,01$ ). Уровень СМ наоборот снижался у больных туберкулёзом как до начала химиотерапии, так и после завершения интенсивной фазы. При этом различия по данному критерию между группами 2 и 3 оказались недостоверны ( $p > 0,05$ ). Относительное содержание в клеточных мембранах ФИ у больных туберкулёзом в группах 2 и 3 было более чем в 2 раза выше соответствующего показателя в контрольной группе ( $p < 0,01$ ).

Таблица 1

Фосфолипиды мембран моноцитов

Группа	Фракции фосфолипидов, $M \pm m$					
	ЛФЛ	СМ	ФИ	ФХ	ФС	ФЭ
Группа 1	7,1±0,3	18,6±0,6	5,3±0,3	43,4±0,8	5,1±0,3	20,5±0,5
Группа 2	6,8±0,2	14,9±0,4	10,9±0,1	38,9±0,5	2,4±0,2	26,1±0,4
Группа 3	11,4±0,1	14,7±0,3	10,6±0,2	33,6±0,5	3,6±0,2	26,0±0,4
$p_1$	> <b>0,05</b>	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
$p_2$	< 0,01	> <b>0,05</b>	> <b>0,05</b>	< 0,01	< 0,01	> <b>0,05</b>
$p_3$	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01

**Примечание.** Здесь и в табл. 2:  $p_1$  – достоверность различий показателей фосфолипидов группы 1 по отношению к группе 2;  $p_2$  – достоверность различий показателей фосфолипидов группы 2 по отношению к группе 3;  $p_3$  – достоверность различий показателей фосфолипидов группы 1 по отношению к группе.

Таблица 2

Значения отношений фосфатидилхолина к лизофосфолипидам, сфингомиелина к фосфатидилхолину

Группа	Коэффициенты	
	ФХ/ЛФЛ Коэффициент активности фосфолипаз	СМ/ФХ Коэффициент проницае- мости мембран
Группа 1	6,11 ± 0,3	0,43 ± 0,1
Группа 2	5,72 ± 0,2	0,38 ± 0,1
Группа 3	2,94 ± 0,1	0,43 ± 0,1
$p_1$	< 0,01	< 0,05
$p_2$	< 0,01	< 0,05
$p_3$	< 0,01	> 0,05

Однако различие по данной фракции фосфолипидов между больными до начала противотуберкулёзной терапии и в конце интенсивной фазы статистически недостоверно ( $p > 0,05$ ). Уровень ФХ у больных туберкулёзом снижался по сравнению с таковым у здоровых людей. При этом снижение относительного содержания ФХ было более выражено у больных после приема химиотерапевтических препаратов. Значения уровня ФС также были снижены у больных туберкулёзом в обеих группах, однако содержание данной фракции было достоверно выше у больных после интенсивной фазы химиотерапии ( $p < 0,01$ ). Относительное содержание ФЭ у больных туберкулёзом напротив повышается. Значение данной фракции не изменяется на фоне применения противотуберкулёзной химиотерапии. Различия по данной фракции в группах 2 и 3 оказались недостоверными ( $p > 0,05$ ).

Для оценки состояния мононуклеаров периферической крови при туберкулёзе нами были использованы коэффициенты активности фосфолипаз и проницаемости мембран (табл. 2).

Отношение процентного содержания фракции фосфатидилхолина к фракции лизофосфолипидов (ФХ/ЛФЛ) показывает степень повреждения клетки вследствие накопления в её мембране токсичных фосфолипидов и отражает активность фосфолипазы А2. Полученные нами данные свидетельствуют о небольшом повышении активности фосфолипазы А2 у больных туберкулёзом до проведения химиотерапии, что является отражением реакции организма на туберкулёзную инфекцию. После окончания интенсивной фазы химиотерапии нами выявлено резкое снижение коэффициента, которое свидетельствует о значительной активации фосфолипазы А2 и как следствие о накоплении токсичных фосфолипидов. Выявленные изменения говорят о снижении структурной устойчивости мононуклеаров, необходимой для обеспечения полноценного иммунного ответа. Эти изменения существовали до начала лечения и усугублялись вследствие мембранодеструктивного эффекта противотуберкулёзной химиотерапии.

Для оценки состояния билипидного слоя мембран мононуклеаров использовали отношение сфингомиелина и фосфатидилхолина (СМ/ФХ). Данный коэффициент, называемый также коэффициентом проницаемости, показывает изменение липидной «жидкости» мембран. В результате проведённого исследования установлено, что у больных туберкулёзом до начала лечения данный коэффициент был достоверно ниже, чем у здоровых людей ( $p < 0,05$ ), а после проведённого лечения

возвращался к контрольным значениям. Такое изменение проницаемости мембран моноцитов обусловлено адаптационными реакциями организма в ответ на казеозное воспаление. Считается, что после проведения интенсивной фазы химиотерапии происходит элиминация 90% микобактериальной флоры, поэтому значения данного коэффициента в группе 3 не отличались от таковых в группе контроля ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, нами были выявлены значительные изменения фосфолипидного состава мембран мононуклеаров у больных туберкулёзом до лечения и после проведения интенсивной фазы основного курса химиотерапии. Полученные данные характеризуют изменения структурно-функционального состояния мононуклеаров как следствие казеозного воспаления, так и в результате специфического воздействия противотуберкулёзной химиотерапии.

**Выводы.** У больных туберкулёзом лёгких до лечения наблюдается изменение соотношений основных классов фосфолипидов мембран мононуклеаров, которое выражается в повышении процентного содержания фосфатидилинозола и фосфатидилэтаноламина и снижении уровня сфингомиелина, фосфатидилхолина и фосфатидилсерина.

Противотуберкулёзная химиотерапия сопровождается активацией фосфолипазы А2, что оказывает мембранодеструктивное влияние на мононуклеары периферической крови и ведёт к дезорганизации их мембран. Дезорганизация мембран выражается в накоплении лизофосфолипидов при одновременном снижении процентного содержания фосфатидилсерина и фосфатидилхолина.

У больных туберкулёзом до лечения наблюдается снижение коэффициента проницаемости мембран, а после проведения химиотерапии коэффициент проницаемости возвращается к норме.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мордык А.В., Плеханова М.А., Пацула Ю.И., Жукупцева С.И., Солдатова И.А., Глинских О.С., Цыганков Е.А. Оценка специфического клеточного иммунитета у детей и подростков, больных туберкулёзом. *Вестник современной клинической медицины*. 2010; (4): 60–64.
2. Левашева Ю.Н., Репина Ю.М. Руководство по легочному и внелегочному туберкулёзу. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2008.
3. Кноринг Б.Е., Фрейдлин И.С., Симбирцев А.С. Характер специфического иммунного ответа и продукция цитокинов мононуклеарами крови больных разными формами туберкулёза лёгких. *Медицинская иммунология*. 2001; 3 (1): 61–8.
4. Тюлькова Т.Е., Чугаев Ю.П., Кашуба Э.А. Особенности функционирования иммунной системы при туберкулёзной инфекции. *Проблемы туберкулёза*. 2002; (11): 48–55.
5. Хасанова Р.Р., Воронкова О.В., Уразова О.И. Роль цитокинов в модуляции субпопуляционного состава лимфоцитов крови у больных туберкулёзом лёгких. *Проблемы туберкулёза и болезней лёгких*. 2008; (3): 31–5.
6. Мишин В.Ю. Современные режимы химиотерапии туберкулёза лёгких, вызванного лекарственно-чувствительными и лекарственно-резистентными микобактериями. *Русский медицинский журнал*. 2003; 11 (21): 1163–7.
7. Золотова Н.В., Баранова Г.В., Стрельцов В.В., Харитоновна

- Н.Ю., Ахтямова А.А., Багдасарян Т.Р. Особенности переносимости противотуберкулезной химиотерапии с учетом психологического статуса пациентов. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; (5):7-15.
8. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Рыжов А.М., Иванушкина Т.Н. Частота и риск развития тяжелых нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2012. (12):15-22.
9. Лысов А.В., Мордык А.В., Затворницкий В.А., Кондря А.В. О побочных нейротоксических реакциях при химиотерапии туберкулеза и их лечении. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2006; (9): 45-8.
10. Меркулов С.А., Королева М.В. Применение таурина в лечении лекарственного поражения печени на фоне специфической терапии туберкулеза лёгких. *Врач-аспирант*. 2013; (4): 33-9.
11. Степанова Н.А., Стрельцова Е.Н., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты основного ряда. *Туберкулез и болезни легких*. 2016; (5): 42-5.
12. Серебрякова В.А., Васильева О.А., Уразова О.И., Новицкий В.В., Воронкова О.В., Стрелис А.К., Будкина Т.Е., Хасанова Р.Р., Наследникова И.О. Пролиферативный и секреторный ответ мононуклеарных лейкоцитов на комбинированное воздействие этамбутола и микобактериального антигена. *Медицинская иммунология*. 2009;11(2-3):153-60.
13. Чурина Е.Г., Новицкий В.В., Уразова О.И., Колосова А.Е., Воронкова О.В., Филинук О.В., Некрасов Е.В., Есимова И.Е., Хасанова Р.Р. Особенности иммунорегуляции у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. *Медицинская иммунология*. 2011;13(2-3):267-72.
14. Есимова И.Е. *Состояние липидной фазы мембраны мононуклеарных клеток крови при туберкулезе легких*. Дис. ... канд. мед. наук. Томск; 2007.
15. Макаров В.К., Рясенский Д.С. Фосфолипиды сыворотки крови и мембран лимфоцитов при остром вирусном гепатите В и токсическом гепатите. *Биомедицинская химия*. 2009; (4): 525-9.
16. Макаров В.К., Рясенский Д.С. Влияние HBV-инфекции и суррогатов алкоголя на липидный состав мембран лимфоцитов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2009; (6): 43-5.
17. Елисеева И.И., Курьшева С.В., Егорова И.И. *Статистика*. М: Проспект; 2015.
4. Tyul'kova T.E., CHugaev YU.P., Kashuba E.H.A. Features of the functioning of the immune system in case of tuberculosis infection. *Problemy tuberkuleza*. 2002; (11): 48—55. (in Russian)
5. Hasanova R.R., Voronkova O.V., Urazova O.I. The role of cytokines in modulating the subpopulation composition of blood lymphocytes in patients with pulmonary tuberculosis. *Problemy tuberkuleza I bolezney legkikh*. 2008; (3): 31—5. (in Russian)
6. Mishin V.Yu. Modern regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis caused by drug-sensitive and drug-resistant mycobacteria. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2003; 11 (21): 1163-7. (in Russian)
7. Zolotova N.V., Baranova G.V., Strel'cov V.V., Haritonova N.YU., Ahtyamova A.A., Bagdasaryan T.R. Peculiarities of tolerability of antituberculous chemotherapy taking into account the psychological status of patients. *Tuberkulez I bolezni legkikh*. 2017; (5): 7-15. (in Russian)
8. Ivanova D.A., Borisov S.E., Ryzhov A.M., Ivanushkina T.N. The frequency and risk of developing severe adverse reactions in the treatment of newly diagnosed tuberculosis patients. *Tuberkulez I bolezni legkikh*. 2012; (12): 15-22. (in Russian)
9. Lysov A.V., Mordyk A.V., Zatvornickij V.A., Kondrya A.V. About adverse neurotoxic reactions at a chemotherapy of a tuberculosis and their treatment. *Problemy tuberkuleza I bolezny legkikh*. 2006; (9): 45-8. (in Russian)
10. Merkulov S.A., Koroleva M.V. The use of taurine in the treatment of drug damage to the liver against the background of specific therapy for pulmonary tuberculosis. *Vrach-aspirant*. 2013; (4): 33-9. (in Russian)
11. Stepanova N.A., Strel'cova E.N., Galimzyanov H.M., Kantemirova B.I. Unwanted adverse reactions to anti-tuberculosis drugs of the main series. *Tuberkulez I bolezni legkikh*. 2016; (5): 42-5. (in Russian)
12. Serebryakova V.A., Vasil'eva O.A., Urazova O.I., Novickij V.V., Voronkova O.V., Strelis A.K., Budkina T.E., Hasanova R.R., Naslednikova I.O. Proliferative and secretory response of mononuclear leukocytes to combined effects of ethambutol and mycobacterial antigen. *Meditsinskaya immunologiya*. 2009; 11(2-3): 153-60 (in Russian)
13. CHurina E.G., Novickij V.V., Urazova O.I., Kolosova A.E., Voronkova O.V., Filinyuk O.V., Nekrasov E.V., Esimova I.E., Hasanova R.R. Features of immunoregulation in patients with fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis. *Meditsinskaya immunologiya*. 2011; 13(2-3): 267-72. (in Russian)
14. Esimova I.E. The state of the lipid phase of the membrane of mononuclear blood cells in pulmonary tuberculosis. Dis. Tomsk; 2007. (in Russian)
15. Makarov V.K., Riasenskii D.S. Phospholipids of blood serum and lymphocyte membranes for acute viral hepatitis B and toxic hepatitis. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2009; (4): 525-9. (in Russian)
16. Makarov V.K., Riasenskii D.S. Influence of HBV infection and alcohol substitutes on the lipid composition of lymphocyte membranes. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2009; (6): 43-5. (in Russian)
17. Eliseeva I.I., Kuryshcheva S.V., Egorova I.I. *Statistics [Statistika]*. Moscow: Prospekt; 2015. (in Russian)

Поступила 22.01.18

Принята к печати 25.01.18