

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 615.244.015.44:616.24-002.5

Рясенский Д.С., Гришкина Н.А.

ВЛИЯНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРА «ФОСФОГЛИВ®» НА СПЕКТР ФОСФОЛИПИДОВ МОНОНУКЛЕАРОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

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

Применение в комплексной терапии пациентов с туберкулезом легких гепатопротектора «Фосфоглив®» позволяет определить влияние препарата на состав липидов мембран мононуклеаров в условиях проведения этиотропной химиотерапии по 1 стандартному режиму. Определение соотношения классов фосфолипидов в мембранах мононуклеаров периферической крови позволит получить представление о нарушении структурно функционального состояния клеточного звена иммунитета у пациентов с туберкулезом до лечения, на фоне интенсивной фазы основного курса химиотерапии, а так же изменение данных показателей при использовании в комплексной терапии препарата «Фосфоглив®». В исследование вошли 356 пациентов туберкулезом легких молодого и среднего возраста. Из них 308 пациентов получали этиотропную химиотерапию без использования фосфоглива, а у 48 больных в комплексной терапии использовали комбинированную схему орально-парентерального введения препарата фосфоглив. Применение гепатопротектора «Фосфоглив®» в комплексной терапии больных туберкулезом позволило уменьшить побочное действие противотуберкулезных препаратов на мононуклеары периферической крови, снизить дезорганизацию их мембран и привести показатели спектра фосфолипидов ближе к соответствующим значениям контрольной группы. При анализе лабораторных данных и рентгенологической картины непосредственная положительная клинико-рентгенологическая динамика отмечена у 81,5% пациентов второй группы и 87,5% пациентов третьей группы. Через 2 месяца проведения интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии без использования фосфоглива отсутствие бактерий туберкулеза достигнуто у 61% пациентов, а в комплексной терапии которых применяли гепатопротектор «Фосфоглив®», у 81%. Более выраженная положительная рентгенологическая динамика (уменьшение зоны инфильтрации и уменьшение очагов диссеминации) наблюдали у больных, которые принимали «Фосфоглив®».

Ключевые слова: Фосфоглив; туберкулез; липидный спектр; клеточный иммунитет; противотуберкулезная химиотерапия.

Для цитирования: Рясенский Д.С., Гришкина Н.А. Влияние гепатопротектора «Фосфоглив®» на фосфолипидный спектр мононуклеаров периферической крови у больных туберкулезом легких. Клиническая и лабораторная диагностика. 2018; 63 (11): 686-690. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-11-686-690>

Riasenskii D.S., Grishkina N.A.

INFLUENCE OF PHOSPHOGLIV® HEPATOPROTECTOR ON PHOSPHOLIPID SPECTRUM OF PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEARS IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS OF LUNGS

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tver State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 170100, Tver, Russia

The administration of the "Phosphogliv®" hepatoprotector in the comprehensive treatment of patients with pulmonary tuberculosis will allow determining its effect on the lipid composition of membranes of mononuclear cells under conditions of etiotropic chemotherapy according to 1 standard regimen. The determination of the ratios of the most important classes of phospholipids in membranes of peripheral blood mononuclear cells will give an idea of the structural-functional state violation of the most important representatives of the cellular immunity in patients with tuberculosis prior to treatment, against the backdrop of the intensive phase of the main course of chemotherapy as well as the change in these indices when the "Phosphogliv®" drug is administered in the comprehensive treatment therapy. The study included 356 patients with pulmonary tuberculosis of young and middle age, out of which 308 patients received etiotropic chemotherapy without the administration of phosphogliv, and 48 patients receiving comprehensive treatment used a combined scheme of oral-parenteral administration of phosphogliv. The administration of the "Phosphogliv®" hepatoprotector in the comprehensive treatment of tuberculosis patients made it possible to reduce the severity of the toxic effect of anti-tuberculosis drugs on peripheral blood mononuclear cells, to reduce the degree of disorganization of their membranes and to bring the phospholipid spectrum closer to the corresponding values of the control group. Direct positive clinical and radiological dynamics in 81.5% of patients in the second group and 87.5% in the third group was noted during the analysis of laboratory data and the X-ray pattern. After 2 months of the intensive phase of anti-tuberculosis chemotherapy, abacilation was achieved in 61% of patients having no phosphogliv administered, and in 81% of patients receiving complex therapy with the administration of "Phosphogliv®" hepatoprotector. More apparent positive X-ray dynamics (infiltration zone and dissemination foci decrease) was observed in patients receiving Phosphogliv®.

Key words: Phosphogliv; tuberculosis; lipid spectrum; cell-bound immunity; anti-tuberculosis chemotherapy.

For citation: Riasenskii D.S., Grishkina N.A. Influence of phosphogliv® hepatoprotector on phospholipid spectrum of peripheral blood mononuclears in patients with tuberculosis of lungs. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2018; 63 (10): 686-690 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-10-686-690>

For correspondence: Riasenskii D.S., Ph.D. (Medicine), Associate Professor of the Department of Phthisiology; e-mail: meddim3@mail.ru

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

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 11.10.2018
Accepted 01.11.2018

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения в мире от туберкулеза ежегодно умирает более 1,4 млн человек. Россия названа страной с высоким показателем «бремени туберкулеза» [1]. Несмотря на тенденцию к улучшению эпидемической ситуации заболевания туберкулезом, заболевание по-прежнему остается медицинской проблемой [2]. Эффективность противотуберкулезной терапии во многом определяет эффективность этиотропной химиотерапии и иммунологической резистентностью пациента. Основой этиотропной терапии туберкулеза легких остаётся первый режим, который включает назначение противотуберкулезных препаратов (ПТП) первого ряда (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин). В литературе подробно описано нежелательное побочное действие химиопрепаратов на гепатобилиарную, выделительную систему и желудочно-кишечный тракт организма [3-6]. Опубликованы отдельные работы, посвященные действию ПТП на разные звенья иммунной системы [7, 8].

Ведущую роль в развитии иммунного ответа при туберкулезе играют клеточные реакции, важнейшим звеном которых являются мононуклеары. Токсическое действие ПТП сказывается не столько на общей численности мононуклеаров, сколько на особенностях организации их мембран и, следовательно, функциональной активности. Состав билипидного слоя иммунокомпетентных клеток является чувствительным маркером нарушений иммунитета на молекулярном уровне. В основе патогенеза мембранодеструктивного действия ПТП лежит изменение соотношения отдельных классов фосфолипидов в плазматической мембране мононуклеарных клеток [9]. Определение нарушений соотношения фосфолипидов и способов их коррекции позволит сократить длительность интенсивной фазы, улучшить переносимость ПТП, повысить иммунологическую резистентность и, за счет этого, улучшить эффективность этиотропной терапии. Гепатопротектор «Фосфоглив®» содержит не только основной фосфолипид структуры биологических мембран – фосфатидилхолин, но и иммуноотропное вещество – глицирризиновую кислоту, основной тритерпеновый сапонин экстракта корней солодки голой. Введение этого препарата отражается в первую очередь на составе фосфолипидов плазмы крови. Совместное действие основных компонентов гепатопротектора «Фосфоглив®» на соотношение фосфолипидов в плазме крови и в плазматических мембранах мононуклеаров периферической крови у больных туберкулезом легких, получающих химиотерапию в литературе не освещено. В литературе нет и данных об изменении эффективности этиотропной химиотерапии у больных туберкулезом легких при включении препарата в комплексную терапию.

Оценка особенностей соотношения липидных фракций мембран мононуклеаров периферической крови у больных туберкулезом легких до лечения и на фоне противотуберкулезной химиотерапии позволит получить представление о мембранодеструктивном действии препаратов первого ряда и позволит определить оптимальные пути восстановления мембран мононуклеаров. Применение в комплексной терапии пациентов с туберкулезом легких гепатопротектора «Фосфоглив®» позволит определить действие его на липидный состав мембран мононуклеаров в условиях проведения этиотропной химиотерапии согласно первому стандартному режиму.

Определение соотношений классов фосфолипидов в мембранах мононуклеаров периферической крови даст представление о нарушении структурно функционального состояния клеточного звена иммунитета у больных туберкулезом до лечения, на фоне интенсивной фазы основного курса химиотерапии, а так же изменение данных показателей при включении в комплексную терапию препарата «Фосфоглив®».

Цель работы - оценить действие гепатопротектора «Фосфоглив®» на соотношение фосфолипидных фракций клеточных мембран мононуклеаров периферической крови и значимость одновременной этиотропной химиотерапии у больных туберкулезом легких гепатопротектором «Фосфоглив®».

Материал и методы. В исследование включили 356 больных туберкулезом легких молодого и среднего возраста, по градации всемирной организации здравоохранения (от 25 до 60 лет). Все пациенты получали основной курс химиотерапии согласно первому стандартному режиму в Тверском областном клиническом противотуберкулезном диспансере. Обследованы лица обоих полов в равном соотношении в соответствии с критериями включения и исключения. Критерии включения: добровольное информированное согласие, отсутствие диагностированной сопутствующей соматической или инфекционной патологии, туберкулез легких без распада, лечение согласно первому стандартному режиму. Критерии исключения: отказ от продолжения лечения, выявление сопутствующей патологии, появление распада легочной ткани, выявление устойчивости микобактериальной флоры или индивидуальной непереносимости препаратов первого ряда. В группу первую и вторую включены пациенты, обследованные до начала курса химиотерапии и после окончания интенсивной фазы основного курса, всего 308 человек. В 3 группу (группа 3) включены пациенты после окончания интенсивной фазы основного курса, в комплексном лечении которых использовали гепатопротектор «Фосфоглив®»; всего 48 человек. Контрольную группу составили 36 здоровых добровольцев, обследованных в поликлинике Тверского государственного медицинского университета.

Фосфоглив пациенты принимали в двух формах: парентерально и в капсулах per os. Первые 20 дней больные получали «Фосфоглив®» в виде раствора для внутривенных инъекций. Разовая доза содержала 120 мг фосфатидилхолина и 60 мг глицирризиновой кислоты. Далее переходили на пероральное введение фосфоглива: по 2 капсулы 4 раза в день в течении всего срока интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии. Кровь для исследования отбирали из периферической вены в объеме 10 мл в пробирки с цитратом натрия. Плазму отделяли от клеточных элементов центрифугированием, экстракцию липидов проводили по Фолчу. Разделение основных фракций фосфолипидов проводили методом тонкослойной одномерной проточной хроматографии. В спектре фосфолипидов определяли следующие фракции: суммарные лизофосфолипиды (ЛФЛ), сфингомиелин (СМ), фосфатидилинозитол (ФИ), фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилсерин (ФС), фосфатидилэтаноламин (ФЭ). Окрашивание хроматографических зон проводили в парах серной кислоты. Подсчет соотношений основных классов фосфолипидов проводили денситометрически с использованием программно-аппаратного комплекса хромоскан [10]. Для расчета площади пиков с частичным наложением их друг на друга использова-

ли метод аппроксимации. Рассчитанные площади пиков пропорциональны содержанию липидов в соответствующих фракциях. Для определения процентного содержания липидов в каждой фракции сумма площади всех анализируемых пиков делили на площадь пика, соответствующего данной фракции.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программных средств StatSoft «Statistica10.0» и Microsoft Excel 2016. Все результаты, полученные при обследовании, проверялись на предмет выявления эмпирических функций распределения и соответствие этих функций нормальной функции распределения Гаусса. Для обработки полученных значений использовали среднее арифметическое (M), среднее квадратичное отклонение (сигма), а для нормально распределенных параметров ошибку среднего арифметического (m). Сравнение проводили с использованием t-критерия, который позволяет оценить различие между группами по разности выборочных средних. Различие двух сравниваемых величин считали достоверным при уровне значимости $p < 0,05$ [11].

Результаты и обсуждение. Данные, полученные в результате обследования больных туберкулезом легких до начала проведения химиотерапии, после окончания интенсивного курса, а так же после лечения с использованием гепатопротектора «Фосфоглив®» приведены в таблице.

Так у больных до начала лечения содержание ЛФЛ было несколько снижено относительно контрольной группы, однако различие не достоверно ($p > 0,05$). Относительное содержание СМ в первой группе оказалось достоверно ниже контрольной группы ($p < 0,01$). Фрак-

ция ФИ более чем в 2 раза превышала группу контроля ($p < 0,01$). Уровень ФХ у больных группы 1 снизился и был достоверно ниже контрольных значений ($p < 0,01$). Фракция ФС, так же была снижена у пациентов с туберкулезом до начала лечения, по сравнению со здоровыми ($p < 0,01$). Относительное содержание ФЭ, напротив, повышено относительно контрольных значений ($p < 0,01$).

В группе больных туберкулезом, которые получали ПТП, наблюдали выраженное изменение спектра фосфолипидов мембран мононуклеаров, однако эти изменения носили иной характер и отражали мембранотоксическое действие химиотерапии. Содержание ЛФЛ резко повышено, и достоверно отличался от контрольных значений и от первой группы. Относительное содержание СМ оставалось сниженным, как у больных до приема ПТП, так и на фоне лечения. Достоверных различий по этому признаку между группой 1 и группой 2 не выявлено ($p > 0,05$). Кроме того, оставался повышенным уровень ФИ, значение которого во второй группе в 2 раза выше контрольного значения и достоверно не отличалось от первой группы ($p > 0,05$). Относительное содержание ФХ у пациентов второй группы снижено, по сравнению с контрольной ($p < 0,01$) и первой группой ($p < 0,01$). Уровень ФС повышался у больных туберкулезом на фоне приема ПТП ($p < 0,01$), однако оставался достоверно ниже соответствующего значения в контрольной группе ($p < 0,01$). Относительное содержание ФЭ оставалось повышенным после приема ПТП, так же как и до начала химиотерапии ($p > 0,05$) и достоверно отличалось от уровня ФЭ контрольной группы ($p < 0,01$).

В группе пациентов, которые получали в комплексной терапии гепатопротектор «Фосфоглив®», содер-

Фосфолипидный спектр мононуклеаров крови у больных туберкулезом легких

Фракции фосфолипидов	Показатели липидов ($M \pm m$) в относительных процентах				P
	Контроль (n=36)	Группа 1 (n=308)	Группа 2 (n=308)	Группа 3 (n=48)	
ЛФЛ	7,1 ± 0,3	6,8 ± 0,2	11,4 ± 0,1	6,1 ± 0,2	$P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,01$ $P_3 < 0,01$ $P_4 < 0,01$ $P_5 < 0,01$
СМ	18,6 ± 0,5	14,9 ± 0,4	14,7 ± 0,3	18,1 ± 0,4	$P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$ $P_3 > 0,05$ $P_4 > 0,05$ $P_5 < 0,01$
ФИ	5,3 ± 0,3	10,9 ± 0,1	10,6 ± 0,2	8,1 ± 0,2	$P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$ $P_3 < 0,01$ $P_4 > 0,05$ $P_5 < 0,01$
ФХ	43,4 ± 0,8	38,9 ± 0,5	33,6 ± 0,5	52,0 ± 0,8	$P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$ $P_3 < 0,01$ $P_4 < 0,01$ $P_5 < 0,01$
ФС	5,1 ± 0,3	2,4 ± 0,2	3,6 ± 0,2	4,8 ± 0,2	$P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$ $P_3 < 0,05$ $P_4 < 0,01$ $P_5 < 0,01$
ФЭ	20,5 ± 0,5	26,1 ± 0,4	26,0 ± 0,4	10,9 ± 0,4	$P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$ $P_3 < 0,01$ $P_4 > 0,05$ $P_5 < 0,01$

Примечание: P_1 - достоверность различий показателей фосфолипидов группы 1 по отношению к контрольной группе; P_2 - достоверность различий показателей фосфолипидов группы 2 по отношению к контрольной группе; P_3 - достоверность различий показателей фосфолипидов группы 3 по отношению к контрольной группе; P_4 - достоверность различий показателей фосфолипидов группы 1 по отношению к группе 2; P_5 - достоверность различий показателей фосфолипидов группы 2 по отношению к группе 3.

жание ЛФЛ резко снизилось и было достоверно ниже соответствующего показателя в группе контроля, а так же в первой и второй группах ($p < 0,01$). Относительное содержание СМ возросло и достоверно не отличалось от группы контроля ($p > 0,05$), а так же достоверно выше относительного содержания СМ в группе 2 ($p < 0,01$). Значения фракции ФИ снизились и оказались достоверно ниже соответствующего показателя во второй группе ($p < 0,01$), но выше чем группе контроля ($p < 0,01$). Относительное содержание ФХ в мембранах мононуклеаров после применения гепатопротектора «Фосфоглив®» резко возросло и оказалось достоверно выше, чем соответствующий показатель в контроле и во второй группе ($p < 0,01$). Значение фракции ФС так же увеличилось выше, чем во второй группе ($p < 0,01$), но ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). Содержание ФЭ снизилось по сравнению со второй группой ($p < 0,01$), но оставалось почти в 2 раза выше, по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$).

Таким образом, нами выявлены значительные изменения спектра фосфолипидов мембран мононуклеаров у всех больных туберкулезом. В процессе противотуберкулезной химиотерапии эти изменения нарастили и приобрели новые черты. Содержание токсичной фракции ЛФЛ в мембранах лимфоцитов, в основном, определяет активностью фосфолипазы A_2 цитоплазмы, которая катализирует гидролиз фосфатидилхолина с образованием лизофосфатидилхолина, основного компонента суммарных ЛФЛ. Накопление этой фракции снижает устойчивость мононуклеаров и их функциональную активность. После проведения интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии активность фосфолипазы A_2 достигает максимума, на что указывают высокие показатели ЛФЛ и снижение содержания ФХ.

Глицерризиновая кислота, которая входит в состав гепатопротектора «Фосфоглив®» угнетает активность фосфолипазы A_2 . Нами выявлено понижение содержания ЛФЛ при одновременном значительном повышении ФХ у больных туберкулезом, которые получали лечение «Фосфоглив®». Снижение уровня СМ у больных туберкулезом до лечения и после интенсивной фазы химиотерапии является компенсаторным и обусловлено действием сфингомилиназы, которая гидролизует СМ мембраны с образованием ФХ и церамида. Активность сфингомилиназы возрастает под влиянием фосфатидной кислоты, которая накапливается при гидролизе фосфатидилхолина, и под влиянием фактора некроза опухоли-альфа, который продуцируют лимфоциты. Действие фосфоглива приводит к накоплению СМ в мембранах мононуклеаров. Это повышает устойчивость мононуклеаров и косвенно отражает повышение иммунологической резистенции организма, а так же снижает мембранодеструктивное действие ПТП. ФИ и ФС определяют и топологию встроенных протеинов. Физиологический иммунный ответ клеток возможен только при определенной плотности этих липидов в мембране. Нарушение относительного содержания фракций фосфолипидов отражает разнонаправленное действие препаратов, что приводит к дезорганизации структуры клеточной мембраны мембраны, как следствие, приводит к угнетению функциональной активности мононуклеаров. Такое нарушение выявлено у пациентов первой и второй групп. Применение гепатопротектора «Фосфоглив®» значительно улучшает соотношение этих фракций. Повышение содержания ФЭ происходит за счет

декарбоксилирования ФС, уровень которого снижался. Применение препарата позволило понизить уровень ФЭ и повысить содержание ФС.

Применение гепатопротектора «Фосфоглив®» в комплексной терапии больных туберкулезом в третьей группе снизило токсическое действие ПТП на мононуклеары, степень дезорганизации их мембран и привело показатели спектра фосфолипидов ближе к значениям контрольной группы. При анализе лабораторных данных и рентгенологической картины, непосредственная положительная клинико-рентгенологическая динамика отмечена у 81,5% пациентов второй группы и 87,5% пациентов третьей группы. Через 2 месяца проведения интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии без фосфоглива, отсутствие туберкулезной палочки в мокроте удалось достичь у 61% пациентов, а у больных, в комплексной терапии которых применяли гепатопротектор «Фосфоглив®», у 81%. Более выраженная положительная рентгенологическая динамика (уменьшение зоны инфильтрации и уменьшение очагов диссеминации) наблюдали у больных третьей группы.

Заключение. Противотуберкулезная химиотерапия вызывает дезорганизацию липидных мембран мононуклеаров периферической крови, приводит к накоплению лизофосфолипидов при одновременном снижении уровня фосфатидилхолина. Применение гепатопротектора «Фосфоглив®» у больных туберкулезом легких, позволяет нормализовать отношение фракций фосфолипидов в мембране иммунокомпетентных клеток и создать более благоприятные условия для иммунного ответа организма. На этом фоне эффективность этиотропной терапии по выделению из мокроты бактерий Коха повысилась с 61% до 81% с позитивной динамикой клинико-рентгенологических данных.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах воз. странах мира и в российской федерации Часть 2. Смертность от туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95(7): 8-16.
2. Макаров В.К., Крылов В.В., Королюк Е.Г., Степанова Ю.Е., Стариков С.В., Гришкина Н.А. Тенденции развития эпидемической ситуации по туберкулезу в Тверской области и пути её оздоровления. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015; 2(2): 13-3.
3. 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.
4. 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.
5. Мишин В. Ю. *Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких*. М: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2007.
6. Мишин В.Ю. Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. *Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии*. М.: Компьютербург; 2004.
7. 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. Проллиферативный и секреторный ответ

- мононуклеарных лейкоцитов на комбинированное воздействие этамбутола и микобактериального антигена. *Медицинская иммунология*. 2009; 11(3): 153-7.
8. 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.
 9. Есимова И.Е. *Состояние липидной фазы мембраны мононуклеарных клеток крови при туберкулезе легких*. Дис. ... канд. мед. наук. Томск; 2007.
 10. Рясенский Д.С., Макаров В.К. Применение компьютерных программ для денситометрии липидного состава крови. *Фармация*. 2008; (1): 5-3.
 11. Елисеева И.И., Курышева С.В., Егорова И.И. *Статистика*. М: Проспект; 2015.
-
- #### REFERENCES
1. Vasil'yeva I.A., Belilovskiy Ye.M., Borisov S.Ye., Sterlikov S.A. Morbidity, mortality and prevalence as indicators of the burden of tuberculosis in the regions of the world, the countries of the world and in the Russian Federation Part 2. Mortality from tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95(7): 8-16. (in Russian)
 2. Makarov V.K., Krylov V.V., Korolyuk Ye.G., Stepanova YU.Ye., Starikov S.V., Grishkina N.A. Trends in the development of the epidemic situation of tuberculosis in the Tver region and ways to improve it. *Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni*. 2015; 2(2): 13-3. (in Russian)
 3. Lysov A.V., Mordyk A.V., Zatornitskiy V.A., Kondrya A.V. About adverse neurotoxic reactions at a chemotherapy of a tuberculosis and their treatment. *Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh*. 2006; (9): 45-8. (in Russian)
 4. 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)
 5. Mishin V. YU. Medication complications of combined chemotherapy of pulmonary tuberculosis [Medikamentoznye oslozhneniya kombinirovannoy khimioterapii tuberkuleza legkikh]. Moscow: OOO «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2007. (in Russian)
 6. Mishin V.YU. Chukanov V.I., Grigor'yev YU.G. Side effects of anti-TB drugs with standard and individualized regimens of chemotherapy [Pobochnoye deystviye protivotuberkuloznykh preparatov pri standartnykh i individualizirovannykh rezhimakh khimioterapii]. Moscow: Komp'yuternyye; 2004. (in Russian)
 7. Serebryakova V.A., Vasil'yeva O.A., Urazova O.I., Novitskiy V.V., Voronkova O.V., Strelis A.K., Budkina T.Ye., Khasanova R.R., Naslednikova I.O. Proliferative and secretory response of mononuclear leukocytes to combined effects of ethambutol and mycobacterial antigen. *Meditsinskaya immunologiya*. 2009; 11(3): 153-7. (in Russian)
 8. Churina Ye.G., Novitskiy V.V., Urazova O.I., Kolosova A.Ye., Voronkova O.V., Filinyuk O.V., Nekrasov Ye.V., Yesimova I.Ye., Khasanova R.R. Features of immunoregulation in patients with fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis. *Meditsinskaya immunologiya*. 2011; 13(2-3): 267-72. (in Russian)
 9. Esimova I.E. The state of the lipid phase of the membrane of mononuclear blood cells in pulmonary tuberculosis. Dis. Tomsk; 2007. (in Russian)
 10. Riasenskii D.S., Makarov V.K. Application of computer programs for densitometry of lipid composition of blood. *Farmatsiya*. 2008; (1): 5-3. (in Russian)
 11. Eliseeva I.I., Kuryshcheva S.V., Egorova I.I. *Statistics [Statistika]*. Moscow: Prospekt; 2015. (in Russian)

Поступила 11.10.18
Принята к печати 01.11.18