

## АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ В ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

О.Е. Русских, Н.В. Комиссарова

Федеральное государственное бюджетное общеобразовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, город Ижевск, Удмуртская Республика

*Одной из важнейших проблем во фтизиатрии остаются невысокие показатели эффективности лечения больных туберкулезом, особенно с лекарственной устойчивостью МБТ. Представлен обзор литературы, посвященный возможностям адьювантной терапии в повышении эффективности комплексного лечения больных туберкулезом. Адьювантное лечение назначается дополнительно к основному противотуберкулезному методу и является необходимым в работе врача-фтизиатра. Изучены более 100 публикаций, доказывающих безопасность и эффективность применения адьювантного препарата глутамил-цистеинил-глицина динатрия (Глутоксим) в комплексном лечении больных туберкулезом.*

**Ключевые слова:** глутоксим, адьювантная терапия, туберкулез, лечение туберкулеза

## ADJUVANT THERAPY IN IMPROVING THE EFFECTIVENESS OF COMPLEX TREATMENT OF TUBERCULOSIS PATIENTS IN MODERN CONDITIONS

O.E. Russkih, N.V. Komissarova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Izhevsk State Medical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation

*One of the most important problems in phthiology remains low indicators of the effectiveness of treatment of tuberculosis patients, especially with drug-resistant MBT. This article presents a review of the possibilities of adjuvant therapy in improving the effectiveness of complex anti-tuberculosis treatment. Adjuvant treatment is prescribed in addition to the anti-tuberculosis chemotherapy and is necessary in the work of a phthiologist. More than one hundred studies were analyzed, proving that the use of the adjuvant Glutamyl-Cysteinyl-Glycinum dinatrium (Glutoxim) in the complex treatment of tuberculosis is safe and effective.*

**Key words:** glutoxim, adjuvant therapy, tuberculosis, anti-tuberculosis treatment

### Введение

Туберкулезная инфекция является одной из 10 главных причин смерти в мире. Несмотря на значимые достижения в области профилактики и лечения больных туберкулезом, снижение основных эпидемиологических показателей, эпидемическая ситуация по туберкулезу в мировом обществе остается напряженной [18].

В 2021 году результаты лечения больных туберкулезом органов дыхания в Российской Федерации оставались на невысоком уровне: абацилирование бактериовыделителей, состоящих на диспансерном учете, составляло 56,8%, с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя – только 39,1%, а закрытие полостей деструкции легочной ткани у впервые выявленных больных – 59,6% [14].

Лечение туберкулеза предполагает использование нескольких противотуберкулезных препаратов, многие из которых вызывают нежелательные побочные реакции различной степени тяжести, по данным некоторых авторов – у каждого третьего больного туберкулезом (33,6%), что требует коррекции и применения различных препаратов патогенетической терапии [18, 24].

Для повышения эффективности и безопасности лечения больных туберкулезом большое значение имеет рациональное использование всех методов комплексной терапии, в том числе патогенетических с применением адьювантных препаратов.

С целью анализа результатов применения адьювантной терапии в составе комплексного лечения больных туберкулезом

проведен анализ научных статей, клинических и диссертационных исследований, посвященных данной проблеме.

### **Адьювантная терапия как способ лечения туберкулеза**

Адьювантная терапия (host-directed therapy, HDT) является одной из современных разновидностей патогенетического лечения, сопровождается этиотропную химиотерапию и направлена на повышение общей сопротивляемости организма и нормализации физиологического функционирования всех систем. Ее применение направлено на улучшение результатов лечения заболевания, снижение нежелательных побочных явлений и повышение приверженности больных туберкулезом к курсу химиотерапии.

Адьюванты – вспомогательные лекарственные препараты, оказывающие разнонаправленное моделирующее действие на иммунную систему с целью повышения иммунных защитных сил макроорганизма и элиминации патогенных микроорганизмов [25].

Адьювантные препараты используются в медицинской практике с 1916 года, когда Л. Муаник и Д. Пино в суспензии убитых сальмонелл обнаружили вещество, повышающее иммунный ответ на введение антигенов. В дальнейшем эти препараты широко использовались в различных областях медицины (анестезиологии, неврологии, онкологии, пульмонологии, дерматовенерологии и др.). В последние десятилетия адьюванты все шире используют во фтизиатрии как в России, так и во всем мире, для обеспечения безопасного и непрерывного курса химиотерапии у больных туберкулезом [1, 20, 22, 33].

В российских клинических рекомендациях «Туберкулез у взрослых» (2022) уделяется большое внимание применению патогенетической терапии с использованием адьювантных препаратов. В частности, рекомендуется применение глутамил-цистеинил-глицина динатрия – препарата Глутоксим (далее – препарат), созданного в 1994 году в Российской Федерации; опыт применения препарата во фтизиатрической практике к настоящему времени превысил 20 лет [32].

### **Основные эффекты и механизм действия Глутоксима, по данным экспериментальных исследований**

Глутоксим – российский оригинальный препарат, относится к группе регуляторов врожденного иммунитета (innate defense regulators, IDR), обладает иммуномодулирующим и антибиотическим действием, потенцирует действие противотуберкулезных препаратов и, следовательно, повышает эффективность противотуберкулезной химиотерапии [37, 66].

Препарат представляет собой структурный аналог окисленного глутатиона, активирующего глутатионредуктазу, глутатионтрансферазу и глутатионпероксидазу, обеспечивающих внутриклеточные реакции тиолового обмена и синтез макроэргических соединений, необходимых для нормаль-

ного функционирования внутриклеточных регуляторных систем. Стабилизация дисульфидной связи окисленного глутатиона многократно усиливает его фармакологические эффекты по сравнению с действием окисленного глутатиона [6, 9].

Препарат является первым представителем тиопозитинов, обладающих эффектами системных цитопротекторов, иммуномодуляторов и гемопозитических факторов. Он обладает выраженным модулирующим воздействием на внутриклеточные процессы тиолового обмена, оказывает дифференцированное действие на нормальные и трансформированные клетки (стимулирует пролиферацию и дифференцировку нормальных клеток, активирует процессы апоптоза [50]), повышает устойчивость клеток к воздействию химиопрепаратов, предупреждает развитие осложнений химиотерапии [7, 8, 58, 60].

Антиапоптотический эффект препарата заключается во влиянии на Ras-сигнальные пути каскада внутриклеточных реакций фосфорилирования белков, в итоге запускающих пролиферацию [21]. Особенностью Ras-сигнального пути является двойственный эффект его активации. В нормальных клетках при этом активируется пролиферация и дифференцировка, в злокачественно перерожденных – готовность к апоптозу. Это обусловлено тем, что в конце пути каскад Ras-зависимых фосфокиназных реакций разделяется на несколько ветвей. В нормальных клетках активны компоненты ветви пролиферации, тогда как в генетически поврежденных потенциально активна ветвь самоуничтожения клетки – апоптоза, что и объясняет двойственный эффект активации Ras-сигнального пути. Именно через активацию Ras-сигнального пути осуществляется реализация эффекта многих цитокинов. Препарат, обеспечивая функциональную стабильность активации Ras-сигнального пути, способствует адекватной иммунокоррекции [59, 61, 72, 74, 75, 76, 77].

Межклеточное и межсистемное взаимодействие в иммунной системе осуществляют биологически активные вещества цитокины – белково-пептидные факторы, выделяемые клетками иммунной системы. Известно уже более 200 цитокинов, к которым относят интерлейкины, интерфероны, фактор некроза опухолей и др. [31, 57, 64]. В ходе иммунного ответа при туберкулезе выделяются цитокины, направляющие иммунитет на активацию фагоцитоза, стимуляцию Т-лимфоцитов (прежде всего Т-хелперов 1-го типа), что призвано ограничить распространение, размножение микобактерий, их гибель и выведение из организма [30, 67]. В условиях сохраненного иммунорезерва препарат участвует в инициации системы цитокинов, влияя на эндогенную продукцию интерлейкинов и гемопозитических факторов: IL-1b, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IFN- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  и эритропоэтина, способствуя инициации эффектов IL-2 посредством индукции экспрессии рецепторов IL-2Ra и IL-2Kb [17, 19]. Воспроизведение эффектов цитокинов имеет

большое значение, так как при заболеваниях с выраженной иммунодепрессией в первую очередь нарушается рецепция регуляторных эффектов цитокинов [70, 71, 73].

Иммунотормозящая эффективность препарата получила экспериментальное подтверждение в опытах по изучению апоптоз-регулирующих механизмов, в моделях радиационного и химического развития иммунодефицитных состояний, в клинических исследованиях в процессе лечения больных [16, 78]. Экспериментальные и клинические результаты применения препарата позволили выявить его противоопухолевую активность, реализуемую угнетением митотического деления и индукцией апоптоза трансформированных клеток. Показано, что апоптоз возникает как за счет увеличения периода полужизни белка p53, так и посредством воздействия на каскад фосфопротеинкиназ в реакциях внутриклеточного фосфорилирования белков [1, 20, 22, 33, 34].

Большинство авторов считают, что для прогрессирующего течения туберкулеза характерны нарушения во всех звеньях иммунного ответа, но более выражены они на Т-клеточном уровне. У больных с вторичным иммунодефицитом в виде снижения субпопуляции Т-клеток CD3 менее 54%, снижения РБТЛ с ФГА менее 54%, уменьшения соотношения CD4/CD8 менее 1,5 наблюдается тяжелое течение заболевания, прогрессирование специфического процесса на фоне лечения [16, 81].

По данным экспериментальных исследований, в условиях иммунодефицита Глутоксим стимулирует пролиферацию и дифференцировку преимущественно Т-лимфоцитов с восстановлением уровня CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>/56<sup>+</sup> и CD25<sup>+</sup>-клеток. Препарат обладает высокой тропностью к клеткам центральных органов иммунитета и системы лимфоидной ткани, способствует усилению процессов эритропоэза, лимфопоэза и гранулоцито-моноцитопоэза. Это способствует активации системы фагоцитоза, восстановлению в периферической крови уровня нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов и тромбоцитов [37, 44, 84, 88].

Основной механизм действия препарата при инфекционных заболеваниях, в том числе и при туберкулезе, связан с воздействием на активацию макрофагально-фагоцитарной системы. Известно, что при туберкулезе часть макрофагов под воздействием лимфокинов в присутствии антигенов микобактерий трансформируется в эпителиоидные клетки, клетки Пирогова – Ланганса, клетки инородных тел, которые обладают повышенной переваривающей способностью в отношении микобактерий. При туберкулезе дифференцируют также альвеолярные макрофаги и макрофаги экссудата, также различающиеся по фагоцитарным способностям. В развитии процесса играет роль соотношение синтезирующих и секретирующих макрофагов. Под влиянием препарата восстанавливается чувствительность рецепторов макрофагов; ключевая роль в рецептор-опосредованном действии препарата на инфицированные макрофаги принадлежит его

сульфгидрильным группам (-SH). Под влиянием препарата образуются дисульфидные связи (-S-S-), необходимые для функционально активной конформации рецепторов цитокинов. Все это способствует функционально-метаболической активности макрофагов, которая в результате возрастает, фагоцитоз приобретает заверченный характер, вследствие чего внутриклеточно расположенные микобактерии туберкулеза разрушаются или эвакуируются из клетки под воздействием секрета лизосом; оказавшиеся вне клеток микобактерии становятся доступными для воздействия антибактериальных препаратов [87, 89, 90].

В экспериментальном исследовании С. Н. Васильевой (2004) показано, что применение препарата Глутоксим способствует достоверному увеличению фагоцитарной активности, улучшению показателей завершенности фагоцитоза, а также восстановлению антиоксидантной функции печени и более активной регенерации гепатоцитов. При лабораторном исследовании число выросших микобактерий в посевах гомогенатов селезенки мышей, получавших препарат, было ниже в 1,9 раза ( $p < 0,001$ ); показатель завершенности фагоцитоза повысился до  $399,3 \pm 3,8$  усл. ед. в основной группе против  $189,8 \pm 8,2$  усл. ед. в группе сравнения ( $p < 0,001$ ). В свою очередь, индекс завершенности фагоцитоза увеличился до  $4,5 \pm 0,3$  усл. ед. в основной группе против  $1,9 \pm 0,1$  усл. ед. в группе сравнения ( $p < 0,001$ ). Таким образом, включение препарата Глутоксим в этиотропную терапию при экспериментальном туберкулезе оказало благоприятное влияние на фагоцитарную функцию макрофагов, уменьшение гепатотоксических реакций, связанных с приемом противотуберкулезных препаратов.

Нормализующее действие препарата на детоксицирующую функцию печени подтверждено и на модели гексеналового сна. Так, под влиянием данного препарата продолжительность снотворного эффекта гексенала сократилась на 49,3% ( $p < 0,002$ ) по сравнению с интактным контролем и была сопоставима с аналогичной активностью стандартного гепатопротектора эссенциале (30,55 и 32,16 мин соответственно). Применение препарата способствовало сокращению деструктивно-реактивной фазы регенерации, более быстрому восстановлению клеточных структур гепатоцитов. Под влиянием препарата общая архитектоника печени восстанавливается в 5–6 раз быстрее, что свидетельствует о дезинтоксикационном и гепатотропном свойстве препарата Глутоксим за счет стимулирующего влияния на активность микросомальных ферментов печени [11, 12, 13, 16].

#### **Иммунотормозящая активность препарата Глутоксим в клинических исследованиях**

Препарат проявляет иммуномодулирующие свойства вне зависимости от степени и формулы иммунных нарушений,

вызывая значимые изменения по улучшению Т-клеточного звена и фагоцитоза уже через месяц его применения [3, 4, 5].

С целью изучения иммунокорректирующей эффективности препарата у больных туберкулезом легких проведено клиническое исследование в Национальном центре фтизиопульмонологии и торакальной хирургии в г. Душанбе, Республика Таджикистан [6]. Целевой популяцией стали больные диссеминированным туберкулезом легких, при котором наблюдается особенно выраженное снижение иммунитета. Эффективность применения Глутоксима оценивали с помощью повторного анализа иммунологических показателей через 3 месяца лечения больных диссеминированной формой туберкулеза. В основную группу включили 22 больных туберкулезом, получавших в течение 3 месяцев 4 противотуберкулезных препарата (изониазид, рифампицин, пиперазид, этамбутол) в сочетании с препаратом Глутоксим, в группу контроля – 22 больных туберкулезом, получавших ту же схему противотуберкулезной химиотерапии без включения Глутоксима.

Через 3 месяца лечения у больных обеих групп отмечалась положительная динамика в виде повышения общего пула Т-лимфоцитов, относительного количества лимфоцитов периферической крови, Т-хелперов, Т-супрессоров. Степень улучшения различалась: в основной группе выявлены статистически значимые различия между исходным и достигнутым показателями CD3<sup>+</sup> (38,0% и 46,5%;  $p < 0,001$ ), тогда как в контрольной группе различия были незначимы (38,2% и 41,5%;  $p > 0,05$ ), и достигнутый уровень CD3<sup>+</sup> был ниже, чем в основной группе (41,5% vs 46,5%,  $p < 0,01$ ). Аналогичные различия выявлены и в отношении нарастания CD4<sup>+</sup>: в основной группе изменение показателя на фоне комплексного лечения было статистически значимым (24,3% и 38,0%;  $p < 0,001$ ) в отличие от контрольной группы (24,3% и 25,6% соответственно;  $p > 0,05$ ).

### Влияние препарата Глутоксим на эффективность лечения туберкулеза, по данным клинических исследований

Эффективность применения препарата в составе комплексного лечения туберкулеза изучена в ходе нескольких клинических исследований различного дизайна и методологического уровня.

На базе ФБГУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России в 2019 году проведено рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование, включившее 67 человек. Участников распределили на 3 группы: 1-я группа (23 человека) получала препарат и курс химиотерапии; 2-я группа (10 человек) – группа плацебо и курс химиотерапии; 3-я группа (34 человека) получали только противотуберкулезные препараты [51]. Больные трех групп были сопоставимы по полу, возрасту и социальному статусу, эпидемической отягощенности, частоте вредных привычек, наличию контакта с больными туберкулезом. Целью исследования явилась оценка эффективности использования препарата как адьюванта в комплексном лечении больных с устойчивостью к изониазиду.

В ходе исследования оценивали эффективность интенсивной фазы как основного этапа лечения больных туберкулезом по показателям исчезновения интоксикационного синдрома, прекращения бактериовыделения и положительной рентгенологической динамике. Выявлено, что включение в режим химиотерапии препарата позволило ликвидировать симптомы интоксикации уже к концу 2-го месяца лечения у всех больных (рис. 1). Необходимо отметить, что в группе плацебо интоксикационные симптомы сохранялись до 5-го месяца лечения, в 3-й группе – до 6-го месяца лечения.

Прекращение бактериовыделения констатировано у всех пациентов 1-й группы, получавших на фоне химиотерапии препарат Глутоксим, в первые 3 месяца лечения (рис. 2).

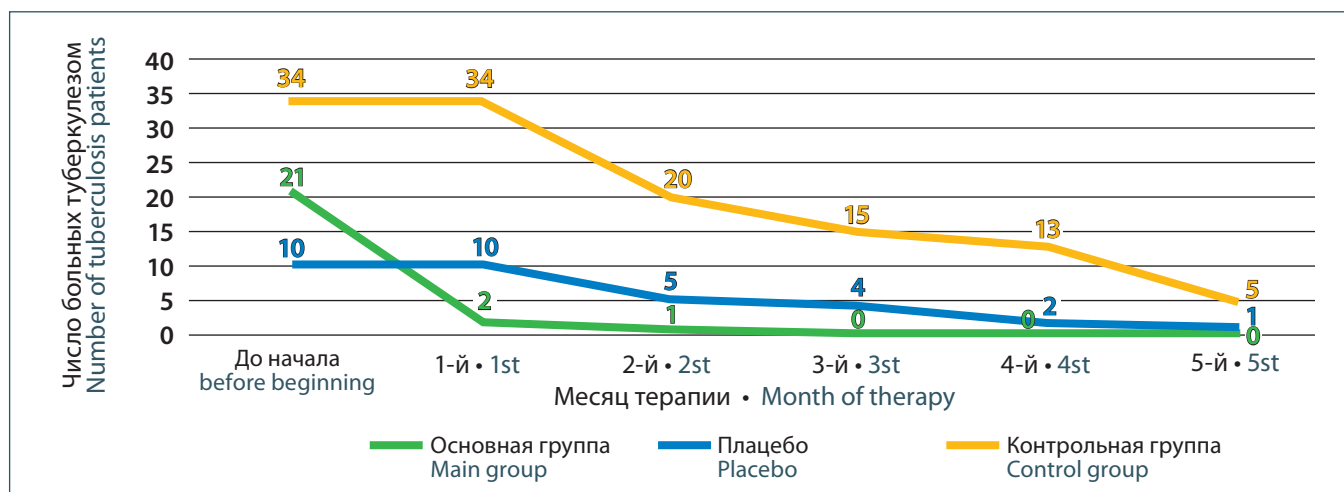


Рис. 1. Динамика исчезновения интоксикационных симптомов у больных туберкулезом в трех группах (Ракишева Ж.К. и др., 2019 [51])

Fig. 1. Dynamics of the disappearance of intoxication symptoms in tuberculosis patients in three groups (Rakisheva Zh.K. et al., 2019 [51])



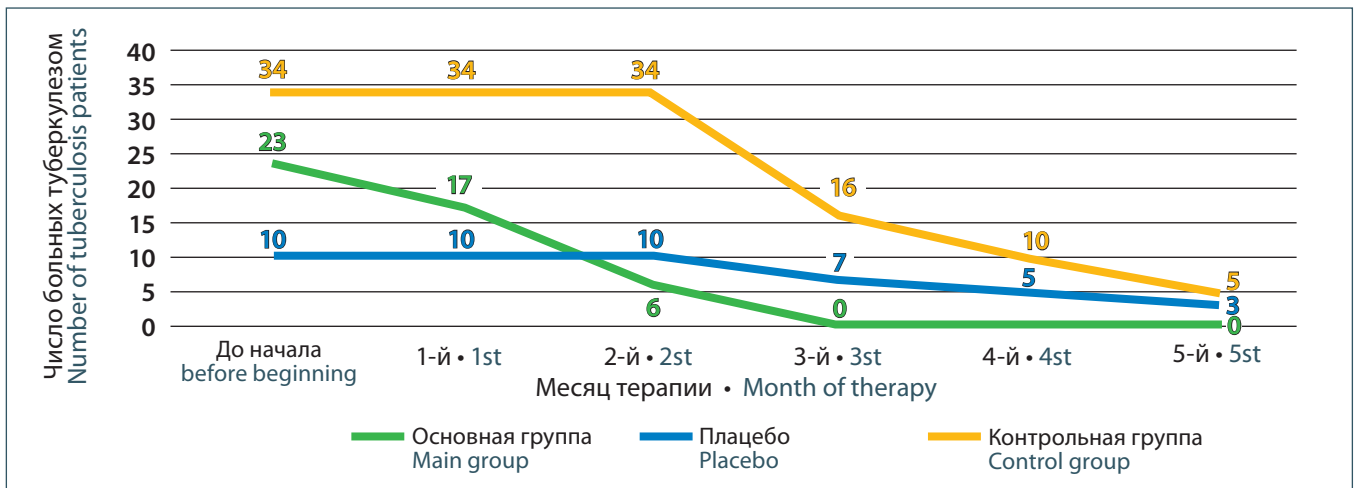


Рис. 2. Сроки прекращения бактериовыделения у больных туберкулезом в трех группах (Ракишева Ж.К. и др., 2019 [51])  
 Fig. 2. The timing of the cessation of bacterial excretion in tuberculosis patients in three groups (Rakisheva Zh.K. et al., 2019 [51])

В группе плацебо конверсия мокроты у 80% констатирована только к 6-му месяцу (у 20% бактериовыделение сохранялось на момент ожидаемого завершения интенсивной фазы); в 3-й группе у 18 человек (53%) бактериовыделение прекратилось к концу 3-го месяца, у 5 человек (14,7%) – сохранялось через 6 месяцев лечения.

Таким образом, применение препарата на фоне стандартного режима химиотерапии изониазид-устойчивого туберкулеза в 2 раза сокращало сроки абацилирования.

Положительная рентгенологическая динамика (частичное рассасывание очагов и инфильтрации, уменьшение размеров деструкции) у больных 1-й группы отмечена к концу 2-го месяца лечения. В группе плацебо первые признаки обратного развития заболевания (77,8%) зарегистрированы к концу 3-го месяца лечения. В 3-й группе положительная рентгенологическая динамика также была замедленной и зарегистрирована только к 4–5-му месяцу лечения в 64,7% случаев [51]. Таким образом, эффективность лечения больных туберкулезом по основным критериям (прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада) оказалась значительно выше у больных, получавших этиотропную терапию с препаратом Глутоксим, по сравнению с получавшими только противотуберкулезные препараты.

В диссертационном исследовании А.О. Аветисяна (2003) рассмотрена целесообразность применения Глутоксима при лечении больных хроническими формами туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя в предоперационном периоде, на фоне противотуберкулезной химиотерапии [2]. Назначение препарата было обосновано низкой эффективностью лечения и высокой частотой специфических послеоперационных осложнений (15–55%) у этой категории пациентов [23, 26, 27]. Оперативное вмешательство способствует угнетению иммунитета, снижению фагоцитарной активности крови и общего количества Т-лимфоцитов [38, 39,

40], что определяет клиническое значение иммунокоррекции в предоперационной подготовке больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом и мишень для реализации системного иммуномодулирующего действия препарата [45, 46, 47]. В работе показана эффективность препарата в предоперационной подготовке больных на фоне интенсивной противотуберкулезной химиотерапии в отношении нормализации иммунного дисбаланса и профилактики специфических послеоперационных плевроролочных осложнений, а также улучшения переносимости химиопрепаратов [53, 54].

**Влияние препарата Глутоксим на безопасность лечения туберкулеза, по данным клинических исследований**

В открытом сравнительном рандомизированном проспективном исследовании, включившем 113 пациентов с разными клиническими формами туберкулеза легких (57 больных основной группы получали Глутоксим на фоне противотуберкулезной терапии, 56 человек в контрольной группе принимали

Таблица 1. Токсические реакции на химиотерапию у пациентов основной и контрольной групп (Карпов А.В., 2014 [29])

Table 1. Toxic reactions to chemotherapy in patients of the main and control groups (Karpov A.V., 2014 [29])

Показатель Indicator	Основная группа Main group (n = 57)	Контрольная группа Control group (n = 56)	p
Частота токсических реакций абс. (%) пациентов Frequency of toxic reactions abs. (%) of patients	3 (5,3%)	6 (10,7%)	0,28
Сроки купирования токсических реакций (M ± m, дни) Timing of relief of toxic reactions (M ± m, days)	40,0 ± 4,9	80,0 ± 11,7	0,02

только противотуберкулезные препараты), выявлено уменьшение частоты нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты на фоне применения Глутоксима [29].

Согласно результатам исследования, представленным в таблице 1, токсические реакции на химиотерапию (повышение АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина, мочевины) выявлены только у трех человек (5,3%) основной группы и у 6 человек (10,7%) контрольной ( $p = 0,28$ ). Различия не обладали статистической значимостью; тем не менее купирование токсических реакций происходило быстрее в основной группе (в среднем к 40-му дню наблюдения), чем в контрольной (в среднем на 80-й день наблюдения),  $p = 0,002$ .

Исследования А.А. Сычевой и А.С. Поляковой, проведенные на базе ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» в г. Москве в 2023 году, показали положительное влияние препарата на переносимость лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Основную группу составили больные, получавшие противотуберкулезные препараты в сочетании с Глутоксимом; контрольную – получавшие только противотуберкулезные препараты. У пациентов основной группы отмечена меньшая частота развития эозинофилии (8,7%, по сравнению с 23,1% в контрольной группе). Частота развития гепатотоксических реакций была меньше на 20% (в основной группе случаи повышения активности трансаминаз в течение первого месяца лечения зарегистрированы у 15% пациентов, тогда как в контрольной группе – у 35% пациентов) [65]. Согласно полученным результатам, Глутоксим позволял добиться улучшения переносимости противотуберкулезной химиотерапии.

### Особенности применения у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез

В научно-исследовательской работе М.В. Синицына (2019), проведенной на базе ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», оценивали эффективность применения препарата Глутоксим в комплексном лечении больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез совместно с антиретровирусной терапией. На фоне лечения отмечена положительная рентгенологическая динамика (рассасывание инфильтративных и очаговых изменений) у 78,3% больных основной группы (принимающих противотуберкулезные и антиретровирусные препараты в сочетании

с Глутоксимом) и у 72% – в контрольной (без применения Глутоксима),  $p = 0,62$ . Необходимо отметить, что в основной группе у больных туберкулезом наблюдался прирост числа CD4+ лимфоцитов с 260 кл/мл до 312 кл/мл на 75-е сутки и до 300 кл/мл на 120-е сутки; в группе контроля данные показатели составили 245; 246 и 285 кл/мл соответственно. Препарат Глутоксим способствовал более «мягкой» адаптации к антиретровирусной терапии, снижая риск развития воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (ВСВИС). Так, в основной группе случаев развития ВСВИС не зарегистрировано, в то время как в группе контроля данный синдром наблюдался у 4 человек (13,3%),  $p = 0,039$ . Применение препарата Глутоксим способствовало снижению частоты развития гепатотоксических реакций на фоне противотуберкулезной и антиретровирусной терапии. Общая частота лекарственного поражения печени (с учетом случаев сочетанного вирусного поражения) в основной группе составила 13,3%, в контрольной – 36,7% ( $p = 0,037$ ) [58].

### Заключение

Проведенные в Российской Федерации клинические исследования по включению в комплексное лечение больных туберкулезом адьювантного препарата глутамил-цистеинил-глицина динатрия (Глутоксим) показали эффективность его применения в виде сокращения сроков абацилляции, достижения положительной рентгенологической динамики и ликвидации симптомов интоксикации. Препарат способствовал улучшению показателей иммунного статуса в виде повышения общего пула Т-лимфоцитов периферической крови, Т-хелперов, Т-супрессоров. Использование Глутоксима приводило к снижению частоты нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты, нормализации биохимических показателей функции печени; улучшение переносимости способствовало повышению приверженности к лечению больных туберкулезом.

Все это подтверждает адьювантные свойства препарата Глутоксим и дает основание использовать его в составе комплексного лечения туберкулеза, в первую очередь – с лекарственной устойчивостью возбудителя.

### Литература

1. Абузарова Г.Р., Невзорова Д.В. Обезболивание в паллиативной помощи // Практическое руководство для врача. 2-е изд. – М.: Благотворительный фонд помощи хосписам «Вера», 2019. – С. 60.
2. Аветисян А.О. Профилактика специфических послеоперационных осложнений у больных лекарственно-резистентным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с применением препарата Глутоксим // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб., 2003 г. – 25 с.
3. Ариэль Б.М., Виноградова Т.И., Васильева С.Н., Сухов Ю.З., Заболотных Н.В. К вопросу об иммунопатогенезе первичной туберкулезной пневмонии // 13-й Нац. конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме. – СПб., 2003. – С. 264.

4. Басек Т.С. Предоперационная иммунокоррекция рекомбинантным ИЛ-2 (Ронколейкин) больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2000. – 20 с.
5. Бережная, Н.М. Семейство Интерлейкинов 17 / Н. М. Бережная, Р. И. Сепиашвили // Аллергология и Иммунология. – 2015. – Т. 16, № 1. – С. 154-164.
6. Бобоходжаев О.И., Абдурахимов А.А., Русских О.Е. Иммунокорректирующая эффективность Глутоксима в лечении диссеминированного туберкулеза легких. – Современная медицина: традиции и инновации, 2022. – № 2. – С. 37-38.
7. Васильева С.Н., Виноградова Т.П., Вишневецкий Б.И. и др. О перспективах использования во фтизиатрии нового класса лекарственных средств – тиопозтинов // Большой целевой журнал о туберкулезе. – 2001. – Т. 13–14. – С. 51.
8. Васильева С.Н., Виноградова Т.И., Вишневецкий Б.И., Кожемякин Л.А., Корнеев Ю.В. О перспективах использования во фтизиатрии нового класса лекарственных средств – тиопозтинов // Большой целевой журнал о туберкулезе. – 2001. – № 13–14. – С. 27.
9. Васильева С.Н., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Кожемякин Л.А. Некоторые аспекты механизма действия глутоксима как препарата сопровождения химиотерапии туберкулеза // 12-й Нац. конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме. – М, 2002. – С. 277.
10. Васильева С.Н., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Момот Д.С. Влияние глутоксима на гепатотоксические проявления противотуберкулезных препаратов // Туберкулез в северо-западном регионе России: Современные проблемы. – СПб., 2002. – С. 188-191.
11. Васильева С.Н., Виноградова Т.И., Кацер А.Р., Сухов Ю.З., Ариэль Б.М. Оценка вирулентности микобактерий туберкулеза по объему поражений легких в эксперименте на мышах // Там же. – С. 82.
12. Васильева С.Н., Виноградова Т.И., Сухов Ю.З., Кацер А.Р., Ариэль Б.М. Патоморфология иммуногенеза и иммунодепрессии при экспериментальном туберкулезе // Туберкулез сегодня: Материалы VII Рос. съезда фтизиатров. – М., 2003. – С. 64.
13. Васильева С.Н., Сапожникова Н.В., Виноградова Т.И., Иванова Л.А., Павлова М.В., Корнеев Ю.В. Экспериментально-клиническая эффективность применения глутоксима во фтизиатрии // 11-й Нац. конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме. – М., 2001. – С. 244.
14. Васильева И.А., Стерликов С.А., Тестов В.В. и др. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2020–2021 гг. (статистические материалы). – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2022. – 94 с.
15. Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Антоненкова Е.В., Васильева С.Н., Михайлова Т.В., Малыгина Е.И. Перспективные направления совершенствования этиопатогенетической терапии туберкулеза // Туберкулез как проблема здравоохранения на рубеже XX века: Тез. докл. Регион. науч. практ. конференции. – СПб., 1999. – С. 98.
16. Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Васильева С.Н., Малыгина Е.И., Витовская М.Л. Результаты экспериментальных исследований по созданию современных технологий фармакологической коррекции этиопатогенетической терапии туберкулеза // Новые медицинские технологии: II Международ. ассамблея, VII Международ. ассамблея «Аптека-2000». – М., 2000. – С. 22-23.
17. Гатиева Е.А. Метаболическая активность нейтрофилов и моноцитов периферической крови при вирусном гепатите С / Е.А. Гатиева, Л.Я. Плахтий, А.Ч. Цховребов, А.К. Тадеева // Владикавказский Медико-Биологический Вестник. – 2015. – Т. 31, № 21.
18. Гудзь П.А., Семенов Д.Ю., Сейтов Е.А., Хруцкий К.С. Фармакологический обзор адьювантных средств в современной фтизиатрии. – Вестник Новгородского государственного университета, 2020; № 4 (120). – С. 60-69.
19. Данилова А.Б. Нейтрофилы как компонент опухолевого микроокружения / А.Б. Данилова, И.А. Балдуева // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62, № 1. – С. 35–44.
20. Данилов А.Н., Морозова Т.И., Докторов Н.П. Прогнозирование развития нежелательных явлений химиотерапии у лиц с впервые выявленным туберкулезом легких // Саратовский научно-мед. журн. – 2015, № 11(4). – С. 576-582.
21. Добрина В.П., Ботерашвили Н.М., Добрина Е.В. Модификаторы биологического ответа. Глутоксим // Современные иммуномодуляторы для клинического применения: Руководство для врачей. – СПб.: Политехника, 2001. – С. 180-187.
22. Евтушенко И.А., Марусиченко В.В. Адьювантная терапия при хроническом болевом синдроме (научный обзор) // Междунар. неврологический журнал. – 2016, № 3(81). – С.71-75.
23. Ерзин, Д.А. Показатели иммунного статуса в дифференциальной диагностике туберкулеза и нетуберкулезных заболеваний легких: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук 14.00.26 / Д.А. Ерзин. – Санкт-Петербург, 1997. – 24 с.
24. Иванова Д.А., Борисов С.Е. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2017, 95 – № 6. – С. 22-29.
25. Исаенко Е.Ю. и др. Адьюванты в современной вакцинологии // Annals of Mechnikov Institute. – 2013. – № 4. – С. 5-21.
26. Кариев Т.М., Алиев Ш.Т. Пульмонэктомия при прогрессирующих формах туберкулеза // Груд. хир. – 1988. – № 2. – С. 63-65.
27. Кариев Т.М., Бабаджанова Н.А. Пульмонэктомия при распространенном фиброзно-кавернозном туберкулезе // Пробл. туб. 2000. – № 4. – С. 27-28.
28. Кариев Т.М., Мухамедов К.С., Сабиров Ш.Ю. и др. Повторные операции при остаточной плевральной полости, реактивации туберкулеза, эмпиемы плевры и бронхиальных свищах //12-й съезд врачей-фтизиатров: Сб. Резюме. – Саратов, 1994. – С. 178.
29. Карпов А.В. Препарат Глутоксим в комплексном лечении туберкулеза легких. Туберкулез и социально значимые заболевания, 2014. – № 4. С. 37-42.
30. Кибрик Б.С., Челнокова О.Г. Иммунохимиотерапия туберкулеза. Монография. – Ярославль: Изд-во ООО «Ярмедиагруп», 2011. – 154 с.
31. Киселева, Е.П. Новые представления о противои инфекционном иммунитете / Е.П. Киселева // Инфекция и Иммунитет. – 2011. – Т. 1, № 1. – С. 9-14.
32. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», 2022 год (Утв. МЗ РФ).

33. Кожемякин Л.А., Олюшин В.Е., Авдюшкин А.А. и др. Опыт применения препаратов группы Глутоксим у нейроонкологических больных // 3-я Ежегодная Российская онкологическая конференция, Санкт-Петербург, 29 ноября – 1 декабря 1999 г.: Тез. докл. СПб., 1999. – С. 26.
34. Кожемякин Л.А., Смирнов А.И., Зайдинер Б.М. О роли Глутоксима в паллиативной терапии онкологических больных // Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. – 2000. – № 4. – С. 82.
35. Краснов В.А. Хирургическое лечение больных с деструктивными формами рецидивов туберкулеза легких: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1994.
36. Краснов В.А., Андренко А.А., Грищенко Н.Г. и др. Хирургическое лечение фиброзно-кавернозного туберкулеза // Пробл. туб. – 2002. – № 3. – С. 25-27.
37. Куничан А.Д., Соколова Г.Б., Сеницын М.В., Бугаенко С.Е., Кожемякин Л.А., Перельман М.И. Влияние глутоксима на рост лекарственно-резистентных микобактерий туберкулеза и на активность основных противотуберкулезных препаратов в культуре легочной ткани // Большой целевой журнал о туберкулезе. – 2002. – № 15. – С. 22-24.
38. Левашев Ю.Н., Довнар Т.Е., Марталог В.Ф. Иммунологические тесты прогнозирования послеоперационных осложнений у больных хроническими заболеваниями легких // Гр. хир. – 1989. – № 6. – С. 74-78.
39. Литвинов В.И., Гергерт В.Я., Ильина И.Н. и др. Иммунобиологические методы в оценке активности туберкулезного процесса и прогнозирования послеоперационных осложнений // Пробл. туб. – 1976, № 7. – С. 32-34.
40. Литвинов А.В. Лекарственная коррекция гепатотоксичности изониазида и сочетания изониазида с рифампицином: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1984. – 19 с.
41. Литвинов В.И., Добкин В.Г., Лебедев К.М. и др. Действие низкоэнергетического лазерного излучения на иммунологическую и неспецифическую реактивность больных туберкулезом // Пробл. туб. 1997. – № 4. – С. 58-60.
42. Лядова И.В. Нейтрофилы при туберкулезе: протекция или патология? / И.В. Лядова, Е.Н. Цыганов, М.В. Костюкевич // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – Т. 89, № 7.
43. Маничева О.А., Соловьева Н.С., Антонов В.Г. и др. Влияние Глутоксима на антимикробную активность изониазида в отношении лекарственно-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis*. – Туберкулез и болезни легких, 2014; 91 (9): 89–96.
44. Матвеевичев, А.В. Физиология и функционирование Т-хелперов 17-го типа / А.В. Матвеевичев, В.Ю. Талаев, И.А. Евлова // Успехи современной биологии. – 2016. – Т. 163, № 3. – С. 285-300.
45. Наумов В.Н. Хирургическое лечение кавернозного туберкулеза легких // Пробл. туб. – 1992. – № 3-4. – С. 25-28.
46. Наумов В.Н., Караева Г.Б. Хирургическое лечение больных с распространенным и осложненным туберкулезом легких // Пробл. туб. 1993. – №5. – С. 23-26.
47. Наумов В.Н., Шайхаев А.Я., Токаев К. Казеозная пневмония и особенности ее хирургического лечения // Московская Международная конференция по хирургии туберкулеза: Сб. Резюме. – М., 1997. – С. 99.
48. Новикова Т.И., Возненко А.А., Задремайлова Т.А. Частота побочных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом легких // Материалы юбилейной сессии. 80-летие Центрального НИИ туберкулеза РАМН. – М, 2001. – С. 204-205.
49. Одинцов С.В., Николаев А.П., Виноградова Н.Н. Опыт использования препарата Глутоксим у онкологических больных в медицинском центре // 8-й Росс. национальный конгресс «Человек и лекарство», Москва, 2–6 апреля 2001 г.: Тез. докл. – М., 2001. – С. 25.
50. Пичугин, А.В. Апоптоз клеток иммунной системы при туберкулезной инфекции / А. В. Пичугин, А.С. Апт // Пробл. туберк. болезн. легк. – 2005. – № 12. – С. 3-7.
51. Ракишева Ж.К., Баласанянц Г.С., Соловьева Н.С. Лечение больных туберкулезом легких с устойчивостью к изониазиду с использованием адьювантной терапии. – Пульмонология, 2019, 29 (4). – С. 443-447.
52. Репин Ю.М. Тактика хирургического лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // Груд. и сердеч.-сосуд. хирургия. 2001. – № 1. – С. 46-51.
53. Репин Ю.М. Хирургия отягощенных форм туберкулеза легких. – Л., 1984.
54. Репин Ю.М., Елькин А.В., Кноринг Б.Е. и др. Значение иммунологического тестирования больных в хирургии туберкулеза легких // Пробл. туб., 1996. – № 2. – С. 20-21.
55. Репин Ю.М., Елькин А.В., Трофимов М.А. и др. Значение лекарственной устойчивости микобактерий в хирургии туберкулеза легких // Материалы 14-го съезда научно-медицинской ассоциации фтизиатров. – Йошкар-Ола, 1999. – С. 170.
56. Репин Ю.М., Елькин А.В., Ряснянская Т.Б. и др. Хирургические факторы риска сложных полисегментарных резекций легких по поводу туберкулеза с множественной локализацией // Пробл. туб. – 1998. – № 3. – С. 41-45.
57. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 9-17.
58. Сеницын М.В. Организация обзорного исследования лекарственного препарата «Глутоксим» с целью оценки эффективности препарата «Глутоксим» в качестве адьюванта противотуберкулезной терапии при лечении больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом // Научно-исследовательская работа канд. мед. наук. – Москва, 2019 г. – 37 с.
59. Сеницын М.В. Применение тиопозитинов в комплексном лечении больных туберкулезом легких // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 2007 г.
60. Сеницын М.В., Богадельникова И.В. Применение глутоксима для профилактики послеоперационных осложнений у больных, оперированных по поводу туберкулеза легких // Всерос. конф. студентов и молодых ученых, посвящ. Всемирному дню борьбы с туберкулезом: Актуальные вопросы фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии. – М. – 2006. – С. 89-92



61. Соколова Г.Б., Куничан А.Д., Сеницын М.В. Глутоксим в комплексной терапии туберкулеза: пособие для врачей / ГОУВПО ММА им. И.М. Сеченова, НИИ фтизиопульмонологии. – М.: Гелла-принт, 2003. – 15 с.
62. Соколова Г.Б., Сеницын М.В., Кожемякин Л.А., Перельман М.И. Глутоксим в комплексной терапии туберкулеза // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. – № 2. – С. 20-23.
63. Соколова Г.Б., Сеницын М.В., Перельман М.И. Глутоксим в комплексной терапии туберкулеза // IX Росс. Нац. конгр. «Человек и лекарство»: сборник тезисов. – М., 2002. – С. 429.
64. Стаханов В.А., Особенности цитокинового профиля и интерфероновый статус больных инфильтративным туберкулезом легких / В.А. Стаханов, М.В. Мезенцева, М.В. Захарова // Инфекционные болезни. – 2011. – № 1 (9). – С. 47-50.
65. Сычева А.А., Полякова А.С. Применение Глутоксима в лечении больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, Вестник ЦНИИТ Специальный выпуск № 1. – Москва, 2023 г. – 206-207 с.
66. Туберкулез | Глутоксим (glutoxim.ru).
67. Steintraesser L., Kraneburg U., Jacobsen F., Al-Benna S. Host defense peptides and their antimicrobial-immunomodulatory duality // Immunobiology. – 2010.
68. Donna M. Easton, Anastasia Nijnik, Matthew L. Mayer and Robert E.W. Hancock. Potential of immunomodulatory host defense peptides as novel anti-infectives // Trends in Biotechnology. – 2009. – Vol.27, No. 10. – P. 20-29.
69. Fimiani V, Cavallaro A, Ainis T. et al. Immunomodulatory effect of glutoxim on some activities of isolated human neutrophils and in whole blood // Immunopharmacol Immunotoxicol. – 2002. – Vol. 24. – No 4. – P. 627-38.
70. Abebe F. The protective role of antibody responses during Mycobacterium tuberculosis infection / F. Abebe, G. Bjune // Clinical and experimental immunology. – 2009. – T. 157, № 2. – P. 235-243.
71. Afkarian, M. T-bet is a STAT1-induced regulator of IL-12R expression in naïve CD4<sup>+</sup> T cells / M. Afkarian, J. R. Sedy, J. Yang, N. G. Jacobson, N. Cereb, S. Y. Yang // Nature immunology. – 2002. – T. 3, № 6. – P. 549-557.
72. Balcewicz-Sablinska M.K. Pathogenic Mycobacterium tuberculosis evades apoptosis of host macrophages by release of TNF-R2, resulting in inactivation of TNF- $\alpha$  / M.K. Balcewicz-Sablinska, J. Keane, H. Kornfeld, H. G. Remold // Journal of immunology. – 1998. – T. 161, № 5. – P. 2636-2641
73. Barber D.L. CD4 T Cells Promote Rather than Control Tuberculosis in the Absence of PD-1-Mediated Inhibition / D. L. Barber, K. D. Mayer-Barber, C. G. Feng, A. H. Sharpe, A. Sher // The Journal of Immunology. – 2011. – T. 186, № 3. – P. 1598-1607.
74. Barnes, P.F. Patterns of cytokine production by mycobacterium-reactive human T-cell clones. / P. F. Barnes J. S. Abrams, S. Lu, P. A. Sieling, T. H. Rea, R. L. Modlin // Infection and immunity. – 1993. – T. 61, № 1. – P. 197-203.
75. Behar S.M. Antigen-specific CD8 (+) T cells and protective immunity to tuberculosis / S.M. Behar // Advances in experimental medicine and biology. – 2013. – T. 783. – P. 141-163.
76. Behar, S.M. Orchestration of pulmonary T cell immunity during Mycobacterium tuberculosis infection: immunity interrupted / S. M. Behar, S. M. Carpenter, M. G. Booty, D. L. Barber, P. Jayaraman // Seminars in immunology. – 2014. – T. 26, № 6. – P. 559-577.
77. Blomgran, R. Lung Neutrophils Facilitate Activation of Naive Antigen-Specific CD4<sup>+</sup> T Cells during Mycobacterium tuberculosis Infection / R. Blomgran, J. D. Ernst // The Journal of Immunology. – 2011. – T. 186, № 12. – P. 7110-7119.
78. Bruns H. New insights into the interaction of Mycobacterium tuberculosis and human macrophages / H. Bruns, S. Stenger // Future Microbiology. – 2014. – T. 9, № 3. – P. 327-341.
79. Caccamo, N. Multifunctional CD4<sup>+</sup> T cells correlate with active Mycobacterium tuberculosis infection / N. Caccamo, G. Guggino, S. A. Joosten, G. Gelsomino, P. Di Carlo, L. Titone // European Journal of Immunology. – 2010. – T. 40, № 8. – P. 2211-2220.89
80. Cooper A.M. Cell-Mediated Immune Responses in Tuberculosis / A.M. Cooper // Annual Review of Immunology. – 2009. – T.27, № 1. – C. 393-422. Levings // European journal of immunology. – 2009. – T.39, № 6. – P. 1480-1493.
81. D'Souza S. CD4<sup>+</sup> T cells contain Mycobacterium tuberculosis infection in the absence of CD8<sup>+</sup> T cells in mice vaccinated with DNA encoding Ag85A / S. D'Souza, O. Denis, T. Scorza, F. Nzabintwali, H. Verschuere, K. Huygen // European Journal of Immunology. – 2000. – T. 30, № 9. – P. 2455-2459.
82. Dalton, D.K. Interferon  $\gamma$  Eliminates Responding Cd4 T Cells during Mycobacterial Infection by Inducing Apoptosis of Activated Cd4 T Cells / D. K. Dalton, L. Haynes, C.-Q. Chu, S. L. Swain, S. Wittmer // The Journal of Experimental Medicine. – 2000. – T. 192, № 1. – P. 117- 122.
83. Day C.L. Functional capacity of Mycobacterium tuberculosis-specific T cell responses in humans is associated with mycobacterial load / C. L. Day, D. A. Abrahams, L. Lerumo, E. Janse van Rensburg, L. Stone, T. O'rie // Journal of immunology. – 2011. – T.187, № 5. – P. 2222/
84. Denis M. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor restricts growth of tubercle bacilli in human macrophages / M. Denis, E. Ghadirian // Immunology letters. – 1990. – T. 24, № 3. – P. 203-206.
85. Deveci F. Changes in serum cytokine levels in active tuberculosis with treatment / F. Deveci, H.H. Akbulut, T. Turgut, M. H. Muz, H. Handan Akbulut, T. Turgut, M. Hamdi Muz // Mediators of inflammation. – 2005. – T. 2005, № 5. – P. 256-262.
86. Dorhoi A. Tumor necrosis factor alpha in mycobacterial infection / A. Dorhoi, S. H. E. Kaufmann // Seminars in Immunology. – 2014. – T. 26, № 3. – P. 203-209.
87. Dye C. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project / C. Dye, S. Scheele, P. Dolin, V. Pathania, M. C. Raviglione // JAMA. – 1999. – T.282, № 7. – P. 677-686.
88. Evans C.M. Transcription factor interplay in T helper cell differentiation / C. M. Evans, R. G. Jenner // Briefings in Functional Genomics. – 2013. – T. 12, № 6. – P. 499-511.
89. Flynn J.L. An essential role for interferon gamma in resistance to Mycobacterium tuberculosis infection / J. L. Flynn // Journal of Experimental Medicine. – 1993. – T. 178, № 6. – P. 2249-2254.

90. Flynn J.L. Tumor necrosis factor- $\alpha$  is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice / J. L. Flynn, M. M. Goldstein, J. Chan, K. J. Triebold, K. Pfeffer, C. J. Lowenstein // *Immunity*. – 1995. – Т. 2, № 6. – P. 561-572.
91. Flynn J.L. Macrophages and control of granulomatous inflammation in tuberculosis / J. L. Flynn, J. Chan, P. L. Lin // *Mucosal Immunology*. – 2011. – Т. 4, № 3. – P. 271-278.
- Szabo S.J. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment / S. J. Szabo, S. T. Kim, G. L. Costa, X. Zhang, C. G. Fathman, L. H. Glimcher // *Cell*. – 2000. – Т. 100, № 6. – P. 655-669.
92. Szeliga J. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor-mediated innate responses in tuberculosis / J. Szeliga, D.S. Daniel, C.-H. Yang, Z. Sever-Chroneos, C. Jagannath, Z. C. Chronos // *Tuberculosis*. – 2008. – Т. 88, № 1. – P. 7-20.
93. Tan B.H. Macrophages acquire neutrophil granules for antimicrobial activity against intracellular pathogens / B. H. Tan, C. Meinken, M. Bastian, H. Brun, A. Legaspi, M. T. Ochoa // *Journal of immunology*. – 2006. – Т. 177, № 3. – P. 1864-1871.
94. Tobin D.M. Host Genotype-Specific Therapies Can Optimize the Inflammatory Response to Mycobacterial Infections / D.M. Tobin, F. J. Roca, S. F. Oh, R. McFarland, T. W. Vickery, J. P. Ray // *Cell*. – 2012. – Т. 148, № 3. – P. 434-446.
95. Tobin D.M. Host-directed therapies for tuberculosis / D.M. Tobin // *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. – 2015. – Т. 5, № 10. – P. a021196.
96. Torrado E. IL-17 and Th17 cells in tuberculosis / E. Torrado, A. M. Cooper // *Cytokine & growth factor reviews*. – 2010. – Т. 21, № 6. – P. 455-462.
97. Toussiot E. Paradoxical reactions under TNF- $\alpha$  blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview / E. Toussiot, F. Aubin // *RMD open*. – 2016. – Т. 2, № 2. – P. e000239.
98. Tozkoparan E. Changes in platelet count and indices in pulmonary tuberculosis / E. Tozkoparan, O. Deniz, E. Ucar, H. Bilgic, K. Ekiz // *Clinical Chemical Laboratory Medicine*. – 2007. – Т. 45, № 8. – P. 1009-1013.
99. Trinchieri G. The IL-12 family of heterodimeric cytokines: new players in the regulation of T cell responses / G. Trinchieri, S. Pflanz, R.A. Kastelein // *Immunity*. – 2003. – Т. 19, № 5. – P. 641-644.
100. Tsiganov E.N. Gr-1dimCD11b+ Immature Myeloid-Derived Suppressor Cells but Not Neutrophils Are Markers of Lethal Tuberculosis Infection in Mice / E.N. Tsiganov, E.M. Verbina, T.V. Radaeva, V.V. Sosunov, G.A. Kosmiadi, I.Y. Nikitina, I.V. Lyadova // *The Journal of Immunology*. – 2014. – Т. 192, № 10. – P. 4718-4727.
101. Verbon A. Serum concentrations of cytokines in patients with active tuberculosis (TB) and after treatment / A. Verbon, N. Juffermans, S. J. H. Van Deventer, P. Speelman, H. Van Deutekom, T. Van Der Poll // *Clinical and experimental immunology*. – 1999. – Т. 115, № 1. – P. 110-113.
102. Verrall A.J. Early clearance of *Mycobacterium tuberculosis*: A new frontier in prevention / A. J. G. Verrall, M. Netea, B. Alisjahbana, P. C. Hill, R. van Crevel // *Immunology*. – 2014. – Т. 141, № 4. – P. 506-513.

#### Об авторах

**Русских Олег Евгеньевич** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фтизиатрии, Федеральное государственное бюджетное общеобразовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ижевск, Удмуртская Республика

Адрес: 426034, Республика Удмуртия, Ижевск, ул. Коммунаров, 281

Тел. +7 (912) 872-71-06

e-mail: olegr22@mail.ru

**Комиссарова Наталия Валерьевна** – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Федеральное государственное бюджетное общеобразовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ижевск, Удмуртская Республика

Адрес: 426034, Республика Удмуртия, Ижевск, ул. Коммунаров, 281

Тел. +7 (912) 448-35-01

e-mail: nvkomis@gmail.com