



## Характеристики некоторых препаратов с антиоксидантной активностью и их применение для лечения туберкулеза

Л. А. ШОВКУН<sup>1</sup>, Д. А. КУДЛАЙ<sup>2</sup>, Н. Ю. НИКОЛЕНКО<sup>3</sup>, Е. Д. КАМПОС<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, РФ

<sup>2</sup>ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, РФ

<sup>3</sup>ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены методы коррекции свободнорадикальных процессов в организме больных туберкулезом легких, которые имеют большое значение для купирования клинических симптомов, патоморфологических изменений, исхода заболевания. Показано влияние различных препаратов, обладающих антиоксидантным действием, на течение тканевой воспалительной реакции, развитие деструктивных изменений в легких.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, свободнорадикальное окисление, антиоксиданты

**Для цитирования:** Шовкун Л. А., Кудлай Д. А., Николенко Н. Ю., Кампос Е. Д. Характеристики некоторых препаратов с антиоксидантной активностью и их применение для лечения туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 4. – С. 58-64. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-58-64>

## Characteristics of certain drugs with antioxidant activity and their use in tuberculosis treatment

L. A. SHOVKUN<sup>1</sup>, D. A. KUDLAY<sup>2</sup>, N. YU. NIKOLENKO<sup>3</sup>, E. D. KAMPOS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow, Russia

ABSTRACT

The review presents methods for management of free radical reactions in pulmonary tuberculosis patients which are of great importance for relief of clinical symptoms, pathomorphological changes, and the outcome of the disease. It describes the effect of various antioxidant drugs on the course of tissue inflammatory reaction and the development of destructive changes in the lungs.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, free radical oxidation, antioxidants

**For citations:** Shovkun L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Kampos E.D. Characteristics of certain drugs with antioxidant activity and their use in tuberculosis treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 4, P. 58-64. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-58-64>

*Для корреспонденции:*

Шовкун Людмила Анатольевна  
E-mail: Lshovkun@mail.ru

*Correspondence:*

Lyudmila A. Shovkun  
Email: Lshovkun@mail.ru

Свободнорадикальное окисление (СРО) является одним из важнейших бактерицидных факторов фагоцитов, имеет особое значение при туберкулезе легких. Стимуляция СРО, как защитная реакция организма, направлена на уничтожение возбудителя [38, 45]. Однако собственные антиоксидантные системы микобактерий туберкулеза (МБТ) предотвращают их гибель [35-37, 41, 42], что способствует незавершенности фагоцитоза, а продолжающаяся генерация свободных радикалов в фагоцитах, не причиняя вреда МБТ, вызывает деструкцию окружающих тканей легкого [3, 46]. Следует отметить, что способностью стимулировать СРО также обладают противотуберкулезные препараты [29, 32, 44]. Нарушение равновесия между про- и антиоксидантными системами СРО рассматривается в настоящее время как универсальный неспецифический механизм патогенеза, лежащий в основе различных заболеваний [27, 28, 33]. Современные исследования отмечают важность коррекции дисбаланса между

активностью свободнорадикальных процессов и интенсивностью антиоксидантной защиты клеток у больных активным туберкулезом [11, 40, 42].

Состояние системы СРО и антиоксидантной защиты у больных инфильтративным туберкулезом легких с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции характеризуется более высоким уровнем прооксидации, что подтверждается высокой интенсивностью хемилюминесценции плазмы крови и активностью миелопероксидазы и низким уровнем антиоксидантной защиты, о которой свидетельствует низкий уровень супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах [3, 11]. Чрезмерная активация СРО способствует развитию аутоиммунных реакций и иммунного ответа по Th2-типу, что усиливает гуморальный иммунный ответ и проявляется усиленным распадом легочной ткани и быстрым прогрессированием процесса. Активные формы кислорода (АФК) также усиливают миграцию и активность нейтрофилов, способствуют их

дегрануляции [11, 47]. При продуктивном типе воспаления отмечается умеренная активация СРО, однако при недостаточном уровне антиоксидантной защиты АФК могут оказывать повреждающее действие на ткани, а также приводить к усиленной активности фибробластов, что способствует развитию фиброза легочной ткани, замедлению процессов рассасывания инфильтративных изменений, ухудшению биодоступности лекарственных препаратов, формированию больших остаточных изменений [3, 11, 31, 39].

Применение патогенетических средств, направленных на нормализацию процессов СРО, обязательно должно учитывать характер туберкулезного процесса и баланс между прооксидацией и антиоксидантной защитой. При экссудативном типе воспаления назначение антиоксидантной терапии показано в фазу интенсивной терапии для предупреждения распада легочной ткани, генерализации процесса, а при продуктивном воспалении применение антиоксидантов может способствовать некоторому снижению повреждающего действия АФК на клетки, уменьшению коллагенообразования и формирования фиброза и плотных очагов, улучшению рассасывания инфильтративных изменений [31, 39, 43].

Препараты или методы лечения, обладающие антиоксидантным действием, отражены в литературе, но выбор тех, которые применяются при туберкулезе, достаточно ограничен. По данным литературы и собственных исследований, в качестве антиоксидантов, наряду с давно применяемыми препаратами ( $\alpha$ -токоферол, тиосульфат натрия, N-ацетилцистеин, глутоксим, препараты янтарной кислоты), могут использоваться и такие препараты, как мексидол, цитофлавин, тиотриазолин, тубосан, проявляющие антиоксидантный лечебный эффект при туберкулезе.

Известным природным антиоксидантом является  $\alpha$ -токоферол, ингибирующий окисление жирных кислот и предотвращающий разрушение мембранных структур клеток свободными радикалами. Антирадикальная активность  $\alpha$ -токоферола связана с наличием в структуре молекулы гидроксильной группы и, соответственно, электрон-донорными свойствами, чему способствует наличие метильных групп, ослабляющих связь водорода с кислородом. Взаимодействуя с перекисными радикалами,  $\alpha$ -токоферол ингибирует процессы перекисного окисления липидов. Однако при окислении  $\alpha$ -токоферола образуются хромоокисильные радикалы, способные продолжить СРО [27, 48]. Назначение аскорбиновой кислоты нейтрализует эти радикалы, восстанавливая их в исходный токоферол, а окисленная аскорбиновая кислота в свою очередь редуцируется восстановленным глутатионом. Поэтому применение в клинической практике  $\alpha$ -токоферола должно обязательно сопровождаться назначением большому аскорбиновой кислоты или аскорутину во избежа-

ние стимулирования прооксидативных процессов [6, 27, 34, 45].

Также широко применяемый при туберкулезе тиосульфат натрия способствует восстановлению дисульфидных связей (-S-S-), образующихся при окислении SH-групп белковых молекул. Участвуя в регуляции тиолдисульфидного равновесия в организме, препарат способствует увеличению уровня эндогенных тиолов, что сопровождается уменьшением окислительно-восстановительного потенциала, и, таким образом, усиливает резистентность клеточных мембран к активным радикалам, оказывая мембраностабилизирующее и цитопротекторное действие [7, 32]. Тиолы имеют двойственный механизм антиоксидантного действия: они могут играть роль как донаторов протона (с образованием тиольных радикалов), так и хелаторов катионов переходных металлов. По степени предупреждения окислительного повреждения белков они являются более эффективными антиоксидантами, чем фенольные соединения, к которым относится  $\alpha$ -токоферол [24, 32], то есть целесообразнее применять тиосульфат натрия в интенсивную фазу лечения у больных туберкулезом с экссудативным характером тканевой воспалительной реакции.

N-ацетилцистеин, в молекуле которого имеются сульфгидрильные группы, позволяет оказывать не только симптоматическое отхаркивающее действие за счет разрыва дисульфидных связей кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к деполаризации мукопротеидов и к уменьшению вязкости слизи, но и системное антиоксидантное, цитопротекторное и противовоспалительное действие. Применение N-ацетилцистеина способствует увеличению уровня внутриклеточного глутатиона, что усиливает восстановление гидроперекисей полиненасыщенных жирных кислот за счет повышения активности глутатионпероксидазной и глутатион-S-трансферазной системы, а также способствует улучшению функции сурфактанта и уменьшению активности цитокинов – медиаторов воспаления. Прямое антиоксидантное действие N-ацетилцистеина обусловлено взаимодействием сульфгидрильной группы практически со всеми АФК, включая наиболее агрессивные формы, такие как гидроксильный и супероксиданион-радикал [7, 24, 28, 30].

Изучена антиоксидантная активность препаратов янтарной кислоты – реамберина (меглюмина натрия сукцинат) и ремаксола (янтарная кислота, меглюмин, инозин, метионин, никотинамид). Янтарная кислота, входящая в их состав, повышает активность глутатион-зависимых антиоксидантных ферментов – глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы. Кроме того, янтарная кислота, являясь интермедиатом цикла Кребса, поддерживает сукцинатдегидрогеназное и сукцинатоксидазное его звено, активирует процессы окисления, поставляющие электроны для дыхательной цепи митохондрий, обеспечивает бы-

стрый ресинтез АТФ [9, 18]. Применение препаратов янтарной кислоты у больных туберкулезом способствует закрытию полостей распада и прекращению бактериовыделения, а также снижению риска лекарственных гепатитов, обусловленных приемом противотуберкулезных препаратов, особенно в период адаптации пациента к химиотерапии [4, 10, 16, 22].

Мексидол, представляющий собой соль янтарной кислоты и пиридоксина, также имеет широкий спектр фармакологической активности, включающий в числе прочего антигипоксическое, противовоспалительное, гепатопротекторное и антиоксидантное действие. Являясь ингибитором свободнорадикальных процессов, активирует супероксиддисмутазу, нейтрализующую супероксиданионрадикал. Усиливает энергетический обмен клетки, стимулируя прямое окисление глюкозы по пентозофосфатному пути, повышает уровень восстановленной НАДФН, улучшая энергосинтезирующую функцию митохондрий, и оказывает модулирующее влияние на активность мембраносвязанных ферментов, ионных каналов и рецепторных комплексов и, таким образом, не только повышает собственную защиту клетки, стабилизируя уровень эндогенных антиоксидантов, но и оказывает антигипоксический эффект [2, 8, 24]. Применение мексидола у больных туберкулезом не только способствует повышению эффективности лечения, но и снижает риск побочных нейро-, кардио- и гепатотоксических реакций, вызванных противотуберкулезными препаратами [8].

Цитофлавин, представляющий собой комбинацию янтарной кислоты, никотинамида, рибоксина, рибофлавина, является многофункциональным препаратом, оказывающим наравне с метаболическим, антигипоксическим, противовоспалительным и антиоксидантное, и цитопротекторное действие. Препарат стимулирует интенсивность аэробного гликолиза, что способствует утилизации свободного кислорода в тканях, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты. Активирует внутриклеточный синтез белка, способствует утилизации глюкозы, жирных кислот. Рибоксин способствует активации образования в митохондриях НАД<sup>+</sup> из никотинамида, стимуляции анаэробного гликолиза с образованием лактата и НАД<sup>+</sup>, подавлению ксантооксидазы и ингибированию свободнорадикальных процессов. Никотинамид активирует НАД-зависимые ферменты клеток, восстанавливающие коферменты [никотинамиддинуклеотид (НАД·Н) и никотинамиддинуклеотидфосфат (НАДФ·Н)] клеток, в частности, антиоксидантные системы убихиноновых оксиредуктаз, которые оказывают протекторное действие на мембраны клеток от агрессивного влияния радикальных частиц. Кроме того, никотинамид селективно ингибирует фермент поли-АДФ-рибозилсинтетазу, приводящий к дисфункции внутриклеточных

белков и последующей гибели клеток. Янтарная кислота усиливает обмен внутриклеточного глутатиона и активирует собственные антиоксидантные глутатионзависимые ферментные системы. Рибофлавин оказывает прямое противогипоксическое действие путем повышения активности флавиноредуктаз и нормализации уровня АТФ, а антиоксидантное действие обусловлено восстановлением окисленного глутатиона. В связи с этим применение цитофлавина у больных туберкулезом за счет комбинированного действия способствует уменьшению гиперцитокинемии и снижению симптомов системного воспалительного ответа, а также существенно снижает гепатотоксичность противотуберкулезной терапии [13, 24].

Глутоксим, представляющий собой химически синтезированный гексапептид, являющийся структурным аналогом естественного метаболита – окисленного глутатиона, помимо иммуномодулирующего действия, способен оказывать влияние на тиолдисульфидный обмен и окислительно-восстановительный метаболизм клетки, что связано с искусственной стабилизацией дисульфидной связи в структуре молекулы, это позволяет многократно усилить физиологические эффекты, присущие естественному немодифицированному окисленному глутатиону. Антиоксидантное действие препарата обусловлено рецептор-опосредованным усилением экспрессии глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гемоксигеназы-1 и повышением внутриклеточного уровня восстановленного глутатиона, что повышает защиту клеточных структур от токсического действия радикалов [15, 19, 21].

Влияние тиотриазолина (морфолиний 3-метил-1,2,4,-триазолин-5-тиоацетат) на СРО связано с усилением гликолитических путей синтеза АТФ, которые в условиях гипоксии являются наименее кислородозатратными. Перекисное окисление липидов и образование свободных радикалов при этом угнетаются. Наличие в формуле тиотриазолина тиоловой группы препятствует связыванию с цистеиновыми и метиониновыми фрагментами белков мембраны клеток, способствуя протекторному антиоксидантному действию. Немаловажной является его способность оказывать регулирующее воздействие на активность противорадикальных ферментов – каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы [1].

Антиоксидантное, антигипоксическое, противовоспалительное, гепатопротекторное и иммуномодулирующее действие тиотриазолина делает его перспективным средством патогенетической терапии при инфильтративном туберкулезе легких, в частности, у пациентов с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции [11, 25, 26].

Трекрезан (триэтаноламониевая соль 2-метилфеноксиуксусной кислоты) является оригинальным отечественным иммуномодулирующим препаратом

с выраженными биостимулирующими, адаптогенными и антиоксидантными свойствами. Кроме того, препарат стимулирует выработку  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов, способствует повышению и коррекции иммунного статуса организма за счет активации клеточного и гуморального звеньев иммунитета. За счет антиоксидантного действия обладает гепатопротекторным, антитоксическим эффектами [23]. При включении трекрезана в курс лечения больных туберкулезом легких значительно ускорялось рассасывание инфильтратов, рентгенологически отмечалась более ранняя репарация легочной ткани [5, 14].

Препарат тубосан (метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизоникотиноилгидразид), химическая формула состоит из пиримидинового производного (6-метилурацил), сульфоной группы ( $\text{SO}_2$ ) и антимиобактериальной группы в изониазиде [12]. Наличие сульфоной группы, метильной группы, а также азота в структуре пиримидина дает возможность проявления как антиоксидантных, так и прооксидантных свойств [17, 20].

Установлена способность тубосана уменьшать интенсивность СРО, усиливать антиоксидантную

защиту клеток, что дает возможность его использования в комплексной терапии больных инфильтративным туберкулезом легких как с экссудативным, так и с продуктивным типом воспалительной тканевой реакции [11].

Улучшение состояния системы СРО и антиоксидантной защиты клеток, уменьшение повреждающего действия АФК приводили к усилению рассасывания инфильтрации и закрытию полостей распада [11, 25, 26].

Таким образом, при лечении больных туберкулезом актуальным является комплексный подход, включающий назначение средств, обладающих действием на процессы СРО и антиоксидантной защиты, выбор которых зависит от характера воспаления, баланса прооксидантных и антиоксидантных процессов, фазы химиотерапии. Выбор врача должен зависеть в первую очередь от знания механизмов действия каждого назначаемого препарата, необходимости применения в той или иной стадии туберкулезного процесса, в зависимости от распространенности, наличия распада легочной ткани, склонности к экссудативному или продуктивному воспалению и появлению фиброза.

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

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Беленичев И. Ф., Мазур И. А., Волошин Н. А. Механизм противоишемического и антиоксидантного действия тиотриазолина // *Новости медицины и фармации.* – 2007. – № 2 (206). – С. 1-4.
2. Ваниев Э. В., Васильева И. А., Эргешов А. Э., Багдасарян Т. Р. Трудности ведения больного туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и сопутствующей патологией // *Туб. и болезни легких.* – 2016. – Т. 94, № 7. – С. 56-60.
3. Волчегорский И. А., Новоселов П. Н., Дударова Т. П., Болотов А. А. Предикторы закрытия полостей распада в туберкулезных инфильтратах в динамике консервативного лечения инфильтративного туберкулеза легких // *Клиническая медицина.* – 2013. – № 1. – С. 54-61.
4. Волчегорский И. А., Новоселов П. Н., Ушкарева Э. В. Влияние ремаксола на эффективность стандартного лечения больных инфильтративным туберкулезом легких // *Терапевтический архив.* – 2016. – № 3. – С. 73-78.
5. Воронков М. Г., Колесникова О. П., Расулов М. М., Мирскова А. Н. Фармакологические свойства и клинические эффекты Трекрезана // *Химико-фармацевтический журнал.* – 2007. – № 5. – С. 7-13.
6. Дитятков А. Е., Тихонов В. А., Радзевич А. Е., Жолнин П. А. Применение альфа-токоферола ацетата в лечении гемодинамических нарушений у больных туберкулезом легких // *Пробл. туб.* – 2005. – № 3. – С. 46-48.
7. Жоров Г. А., Рубченков П. Н., Захарова Л. Л. Биопротекторная роль серо-содержащих соединений и перспективы применения натрия тиосульфата как полифункционального препарата // *Ветеринарная фармакология, токсикология и радиобиология.* – 2014. – № 2 (12). – С. 69-73.
8. Иванова О. Г., Мордык А. В. Патогенетические аспекты коррекции нарушения адаптивных реакций организма при инфильтративном туберкулезе легких // *Вестник современной клинической медицины.* – 2010. – Т. 3, № 1. – С. 21-26.
9. Ильченко Л. Ю., Оковитый С. В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Ч. 2 // *Архив внутренней медицины.* – 2016. – № 3 (29). – С. 8-18.
10. Ильченко Л. Ю., Осканова Р. С., Федоров И. Г. Возможности применения препарата Ремаксол при гепатотоксических поражениях // *Терапия.* – 2015. – № 2. – С. 72-78.

#### REFERENCES

1. Belenichev I.F., Mazur I.A., Voloshin N.A. The mechanism of anti-ischemic and antioxidant action of thiotriazololin. *Novosti Meditsiny i Farmatsii.* 2007, no. 2 (206), pp. 1-4. (In Russ.)
2. Vaniev E.V., Vasilyeva I.A., Ergeshov A.E., Bagdasaryan T.R. Difficulties in managing the patient with multiple drug resistant tuberculosis and concurrent conditions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 7, pp. 56-60. (In Russ.)
3. Volchegorskiy I.A., Novoselov P.N., Dudarova T.P., Bolotov A.A. Predictors of cavities' healing in tuberculosis infiltrates in changes of conservative treatment of infiltrative pulmonary tuberculosis. *Klinicheskaya Meditsina*, 2013, no. 1, pp. 54-61. (In Russ.)
4. Volchegorskiy I.A., Novoselov P.N., Ushkareva E.V. The effect of remaxol on the efficacy of standard treatment for patients with infiltrative pulmonary tuberculosis. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2016, no. 3, pp. 73-78. (In Russ.)
5. Voronkov M.G., Kolesnikova O.P., Rasulov M.M., Mirskova A.N. The pharmacological properties and clinical effects of Trekrezan. *Khimiko-Farmatsevticheskiy Zhurnal*, 2007, no. 5, pp. 7-13. (In Russ.)
6. Dityatkov A.E., Tikhonov V.A., Radzevich A.E., Zholnin P.A. The use of alpha-tocopherol acetate in the treatment of hemodynamic disorders in pulmonary tuberculosis patients. *Probl. Tub.*, 2005, no. 3, pp. 46-48. (In Russ.)
7. Zhorov G.A., Rubchenkov P.N., Zakharova L.L. The bioprotective role of sulfur-containing compounds and prospects of using sodium thiosulfate as a multi-functional drug. *Veterinarnaya Farmakologiya, Toksikologiya i Radiobiologiya*, 2014, no. 2 (12), pp. 69-73. (In Russ.)
8. Ivanova O.G., Mordyk A.V. Pathogenetic aspects of management of adaptive response of the host in case of infiltrative pulmonary tuberculosis. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2010, vol. 3, no. 1, pp. 21-26. (In Russ.)
9. Ilchenko L.Yu., Okovity S.V. Remaxol: action mechanisms and its use in clinical practice. Part 2. *Arkhiv Vnutrenney Meditsiny*, 2016, no. 3 (29), pp. 8-18. (In Russ.)
10. Ilchenko L.Yu., Oskanova R.S., Fedorov I.G. Opportunities to use remaxol in hepatotoxic disorders. *Terapiya*, 2015, no. 2, pp. 72-78. (In Russ.)

11. Кампос Е. Д. Особенности применения патогенетической терапии у больных туберкулезом легких в зависимости от клинико-лабораторных показателей: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2018. – 215 с.
12. Кибрик Б. С., Челнокова О. Г., Майстат Р. В. Применение тубосана в лечении больных деструктивным туберкулезом легких // Туб. и болезни легких. – 2012. – Т. 89, № 11. – С. 18-26.
13. Лазаренко Л. Л., Шкурупий В. А., Коваленко А. Л. и др. Цитофлавин – препарат патогенетической терапии туберкулеза // Врач. – 2007. – № 10. – С. 43-46.
14. Максимов М. Л., Аляутдин Р. Н. Эффективность и безопасность Трекрезана. Иммуномодулятор с адаптогенными свойствами // Терапия. – 2017. – Т. 2, № 12. – С. 114-121.
15. Маничева О. А., Соловьева Н. С., Антонов В. Г., Журавлев В. Ю., Мазохина С. В., Змазнова А. Е. Влияние глутоксима на антимикобактериальную активность изониазида в отношении лекарственно-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 9. – С. 89-96.
16. Мордык А. В., Иванова О. Г., Нагибина Л. А. и др. Лекарственные поражения печени и их лечение в клинике туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 8. – С. 47-52.
17. Наумов В. З., Ющенко А. А., Теплый Д. Л. и др. Сравнительное изучение антиоксидантного действия солосульфона и  $\alpha$ -токоферола // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – № 1. – С. 48-49.
18. Оковитый С. В., Радко С. В., Шустов Е. Б. Сукцинатные рецепторы (SUCNR1) как перспективная мишень фармакотерапии // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – № 9. – С. 24-28.
19. Ракишева Ж. К., Баласанянц Г. С., Соловьева Н. С. Лечение больных туберкулезом легких с устойчивостью к изониазиду с использованием адьювантной терапии // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 4. – С. 443-447.
20. Рубцова С. А., Родыгин К. С., Кучин А. В. Полезная сераорганическая химия // Известия Коми научного центра УрО РАН. – 2010. – № 3. – С. 18-25.
21. Синицын М. В., Богадельникова И. В., Перельман М. И. Глутоксим – 10 лет во фтизиатрии (опыт применения при лечении туберкулеза) // Туб. и болезни легких. – 2010. – № 10. – С. 3-9.
22. Суханов Д. С., Павлова М. В., Виноградова Т. И. Клиническая эффективность инфузионных растворов на основе янтарной кислоты в терапии поражений печени, вызванных противотуберкулезными препаратами // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 8. – С. 50-56.
23. Шабанов П. Д., Ганапольский В. П., Жумашева А. Б., Елистратов А. А., Мокеева Е. Г., Кудлай Д. А. Трекрезан как метаболический активатор, обладающий свойствами метеoadаптогена, психоэнергизатора и иммуномодулятора // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2006. – Т. 15, № 1. – С. 53-57.
24. Шахмарданова С. А., Гулевская О. Н., Селецкая В. В., Зеленская А. В., Хананашвили Я. А., Нefeldов Д. А., Галенко-Ярошевский П. А. Антиоксиданты: классификация, фармакотерапевтические свойства, использование в практической медицине // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2016. – № 3. – С. 4-15.
25. Шовкун Л. А., Кампос Е. Д., Константинова А. В., Франчук И. М. Влияние различных способов патогенетического лечения на процессы свободнорадикального окисления у больных инфильтративным туберкулезом легких // Медицинский вестник юга России. – 2017. – Т. 2, № 8. – С. 46-52.
26. Шовкун Л. А., Кампос Е. Д., Франчук И. М., Константинова А. В., Володько Н. А. Эффективность патогенетического лечения у больных туберкулезом легких с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции // Медицинский вестник юга России. – 2016. – № 1. – С. 87-91.
27. Aibana O., Franke M. F., Chuan-Chin Huang et al. Vitamin E status is inversely associated with risk of incident tuberculosis disease among household contacts // J. Nutrition. – 2018. – Vol. 148, № 1. – P. 56-62.
28. Amaral E. P., Conceição E. L., Costa D. L. et al. N-acetyl-cysteine exhibits potent anti-mycobacterial activity in addition to its known anti-oxidative functions // BMC Microbiol. – 2016. – Vol. 16. – P. 251.
29. Butov D. O., Kuzhk M. M., Kalmykova I. M., Kuznetsova I. M., Butova T. S. Dynamics of oxidant-antioxidant system in patients with multi drug resistant tuberculosis receiving anti-mycobacterial therapy // J. Pulm. Respir. Med. – 2013. – Vol. 3. – P.161.
30. Chalumeau M., Duijvestijn Y. C. M. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease (Review) // The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd. The Cochrane Library. – 2013. – Issue 5.
11. Kampos E.D. *Osobennosti primeneniya patogeneticheskoy terapii u bolnykh tuberkulezom legkikh v zavisimosti ot kliniko-laboratornykh pokazateley*. Diss. kand. med. nauk. [Specific parameters of use of pathogenetic therapy in pulmonary tuberculosis patients depending on the clinical and laboratory indicators. Cand. Diss.]. Moscow, 2018, 215 p.
12. Kibrik B.S., Chelnokova O.G., Maystat R.V. Use of tubosan in the treatment of destructive pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, vol. 89, no. 11, pp. 018-026. (In Russ.)
13. Lazarenko L.L., Shkurupiy V.A., Kovalenko A.L. et al. Cytoflavin as an adjuvant therapy of tuberculosis. *Vrach*, 2007, no. 10, pp. 43-46. (In Russ.)
14. Maksimov M.L., Alyautdin R.N. The efficiency and safety of Trekrezan. The immunomodulator with adaptogenic properties. *Terapiya*, 2017, vol. 2, no. 12, pp. 114-121. (In Russ.)
15. Manicheva O.A., Solovieva N.S., Antonov V.G., Zhuravlev V.Yu., Mazokhina S.V., Zmaznova A.E. The effect of glutoxim on antimycobacterial activity of isoniazid against to drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 9, pp. 89-96. (In Russ.)
16. Mordyk A.V., Ivanova O.G., Nagibina L.A. et al. Drug-induced liver lesions and their management in the clinical picture of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 8, pp. 47-52. (In Russ.)
17. Naumov V.Z., Yuschenko A.A., Teply D.L. et al. The comparative trial of the antioxidant effect of solasulfone and  $\alpha$ -tocopherol. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny*, 2000, no. 1, pp. 48-49. (In Russ.)
18. Okovity S.V., Radko S.V., Shustov E.B. Succinate receptors (SUCNR1) as a promising target of pharmacotherapy. *Khimiko-Farmatsevticheskiy Zhurnal*, 2015, no. 9, pp. 24-28. (In Russ.)
19. Rakisheva Zh.K., Balasanyants G.S., Solovieva N.S. Treatment of pulmonary tuberculosis patients with resistance to isoniazid using adjuvant therapy. *Pulmonologiya*, 2019, vol. 29, no. 4, pp. 443-447. (In Russ.)
20. Rubtsova S.A., Rodygin K.S., Kuchin A.V. Useful sulfuric chemistry. *Izvestiya Komi Nauchnogo Tsentra UrO RAN*, 2010, no. 3, pp. 18-25. (In Russ.)
21. Sinitsyn M.V., Bogadelnikova I.V., Perelman M.I. Glutoxim – 10 years in tuberculosis control (tuberculosis treatment experience). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, no. 10, pp. 3-9. (In Russ.)
22. Sukhanov D.S., Pavlova M.V., Vinogradova T.I. Clinical effectiveness of infusion solutions based on amber acid in the therapy of liver injury induced by anti-tuberculosis drugs. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 8, pp. 50-56. (In Russ.)
23. Shabanov P.D., Ganapolskiy V.P., Zhumasheva A.B., Elistratov A.A., Mokeeva E.G., Kudlay D.A. Trekrezan as a metabolic activator with the properties of a meteo-adaptogen, psychoenergizer and immunomodulator. *Vestnik Rossiiskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii*, 2006, vol. 15, no. 1, pp. 53-57. (In Russ.)
24. Shakhmardanova S.A., Gulevskaya O.N., Seletskaya V.V., Zelenskaya A.V., Khananashvili YA.A., Nefedov D.A., Galenko-Yarosheskiy P.A. Antioxidants: classification, pharmacotherapeutic properties, and use in practical medicine. *Journal Fundamentalnoy Meditsiny i Biologii*, 2016, no. 3, pp. 4-15. (In Russ.)
25. Shovkun L.A., Kampos E.D., Konstantinova A.V., Franchuk I.M. The effect of various methods of pathogenetic treatment on the processes of free-radical oxidation in infiltrative pulmonary tuberculosis patients. *Meditsinskiy Vestnik Yuga Rossii*, 2017, vol. 2, no. 8, pp. 46-52. (In Russ.)
26. Shovkun L.A., Kampos E.D., Franchuk I.M., Konstantinova A.V., Volodko N.A. The efficacy of pathogenetic treatment in pulmonary tuberculosis patients with the exudative type of inflammatory tissue reaction. *Meditsinskiy Vestnik Yuga Rossii*, 2016, no. 1, pp. 87-91. (In Russ.)
27. Aibana O., Franke M.F., Chuan-Chin Huang et al. Vitamin E status is inversely associated with risk of incident tuberculosis disease among household contacts. *J. Nutrition*, 2018, vol. 148, no. 1, pp. 56-62.
28. Amaral E.P., Conceição E.L., Costa D.L. et al. N-acetyl-cysteine exhibits potent anti-mycobacterial activity in addition to its known anti-oxidative functions. *BMC Microbiol.*, 2016, vol. 16, pp. 251.
29. Butov D.O., Kuzhk M.M., Kalmykova I.M., Kuznetsova I.M., Butova T. S. Dynamics of oxidant-antioxidant system in patients with multi drug resistant tuberculosis receiving anti-mycobacterial therapy. *J. Pulm. Respir. Med.*, 2013, vol. 3, pp.161.
30. Chalumeau M., Duijvestijn Y.C.M. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease (Review). *The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd. The Cochrane Library.* 2013, issue 5.

31. Cheresh P, Kim S.-J., Tulasiram S., Kamp D. W. Oxidative stress and pulmonary fibrosis // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease.* – 2013. – Vol. 1832, № 7. – P. 1028-1040.
32. Coulson G. B., Johnson B. K., Zheng H. et al. Targeting *Mycobacterium tuberculosis* sensitivity to thiol stress at acidic pH kills the bacterium and potentiates antibiotics // *Cell Chemical Biology.* – 2017. – Vol. 24, № 8. – P. 993-1004.
33. Dharmaraja A. T. Role of Reactive Oxygen Species (ROS) in therapeutics and drug resistance in cancer and bacteria // *J. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 60, № 8. – P. 3221-3240.
34. Grobler L., Nagpal S., Sudarsanam T. D., Sinclair D. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2016. – Issue 6. – Art. No.CD006086.
35. Idh J., Andersson B., Lerm M. et al. Reduced susceptibility of clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis* to reactive nitrogen species promotes survival in activated macrophages // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 7. – A.0181221.
36. Jaeger T. Peroxiredoxin systems in mycobacteria // *Subcellular Biochemistry.* – 2007. – Vol. 44. – P. 207-217.
37. Master S. S., Sander P., Springer B., Deretic V., Boettger E. C., Timmins G. S. Oxidative stress response genes in *Mycobacterium tuberculosis*: role of ahpC in resistance to peroxynitrite and stage-specific survival in macrophages // *Microbiology.* – 2002. – Vol. 148, № 10. – P. 3139-3144.
38. Mishra B. B., Lovewell R. R., Olive A. J. et al. Nitric oxide prevents a pathogen permissive granulocytic inflammation during tuberculosis // *Nature Microbiology.* – 2017. – Vol. 2. – P. 17072.
39. Mohod K., Dhok A., Kumar S. Status of oxidants and antioxidants in pulmonary tuberculosis with varying bacillary load // *J. Exp. Sci.* – 2011. – Vol. 2, № 6. – P. 35-37.
40. Nambi S., Long J. E., Mishra B. B. et al. The oxidative stress network of *Mycobacterium tuberculosis* reveals coordination between radical detoxification systems // *Cell Host Microbe.* – 2015. – № 6. – P. 829-837.
41. Piacenza L., Trujillo M., Rafael R. Reactive species and pathogen antioxidant networks during phagocytosis // *J. Experimental Med.* – 2019. – Vol. 216, № 3. – P. 501-516.
42. Piddington D. L., Fang F. C., Laessig T., Cooper A. M., Orme I. M. Buchmeier N. A. Cu, Zn superoxide dismutase of *Mycobacterium tuberculosis* contributes to survival in activated macrophages that are generating an oxidative burst // *Infection and Immunity.* – 2001. – Vol. 69, № 8. – P. 4980-4987.
43. Qualls J. E., Murray J. P. Immunometabolism within the tuberculosis granuloma: amino acids, hypoxia, and cellular respiration // *Semin Immunopathol.* – 2016. – Vol. 38, № 2. – P. 139-152.
44. Ramachandran V., Krishnamoorthy R., Vaithialingam B., Kodukkur V. P. Oxidative stress, antioxidant status and lipid profile in pulmonary tuberculosis patients before and after anti-tubercular therapy // *Indian J. Tub.* – 2019. – Vol. 66. – P. 375-381.
45. Syal K., Chatterji D. Vitamin C: a natural inhibitor of cell wall functions and stress response in mycobacteria // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2018. – Vol. 1112. – P. 321-332.
46. Talhar S. S., Ambulkar P. S., Sontakke B. R. et al. Oxidative stress and its impact on mitochondrial DNA in pulmonary tuberculosis patients – a pilot study // *Indian J. Tub.* – 2019. – Vol. 66. – P. 227-233.
47. Van Acker H., Coenye T. The role of reactive oxygen species in antibiotic-mediated killing of bacteria // *Trends in Microbiology.* – 2017. – Vol. 25, № 6. – P. 456-466.
48. Vijayamalini M., Manoharan S. Lipid peroxidation, vitamins C, E and reduced glutathione concentration in patients with pulmonary tuberculosis // *Cell. Biochem. Funct.* – 2004. – Vol. 22. – P. 19-22.
31. Cheresh P, Kim S.J., Tulasiram S., Kamp D.W. Oxidative stress and pulmonary fibrosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*, 2013, vol. 1832, no. 7, pp. 1028-1040.
32. Coulson G.B., Johnson B.K., Zheng H. et al. Targeting *Mycobacterium tuberculosis* sensitivity to thiol stress at acidic pH kills the bacterium and potentiates antibiotics. *Cell Chemical Biology*, 2017, vol. 24, no. 8, pp. 993-1004.
33. Dharmaraja A.T. Role of Reactive Oxygen Species (ROS) in therapeutics and drug resistance in cancer and bacteria. *J. Med. Chem.*, 2017, vol. 60, no. 8, pp. 3221-3240.
34. Grobler L., Nagpal S., Sudarsanam T. D., Sinclair D. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016, issue 6, art. no.CD006086.
35. Idh J., Andersson B., Lerm M. et al. Reduced susceptibility of clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis* to reactive nitrogen species promotes survival in activated macrophages. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 7, A.0181221.
36. Jaeger T. Peroxiredoxin systems in mycobacteria. *Subcellular Biochemistry*, 2007, vol. 44, pp. 207-217.
37. Master S.S., Sander P., Springer B., Deretic V., Boettger E.C., Timmins G.S. Oxidative stress response genes in *Mycobacterium tuberculosis*: role of ahpC in resistance to peroxynitrite and stage-specific survival in macrophages. *Microbiology*, 2002, vol. 148, no. 10, pp. 3139-3144.
38. Mishra B.B., Lovewell R.R., Olive A.J. et al. Nitric oxide prevents a pathogen permissive granulocytic inflammation during tuberculosis. *Nature Microbiology*, 2017, vol. 2, pp. 17072.
39. Mohod K., Dhok A., Kumar S. Status of oxidants and antioxidants in pulmonary tuberculosis with varying bacillary load. *J. Exp. Sci.*, 2011, vol. 2, no. 6, pp. 35-37.
40. Nambi S., Long J.E., Mishra B.B. et al The oxidative stress network of *Mycobacterium tuberculosis* reveals coordination between radical detoxification systems. *Cell Host Microbe*, 2015, no. 6, pp. 829-837.
41. Piacenza L., Trujillo M., Rafael R. Reactive species and pathogen antioxidant networks during phagocytosis. *J. Experimental Med.*, 2019, vol. 216, no. 3, pp. 501-516.
42. Piddington D. L., Fang F. C., Laessig T., Cooper A. M., Orme I. M. Buchmeier N. A. Cu, Zn superoxide dismutase of *Mycobacterium tuberculosis* contributes to survival in activated macrophages that are generating an oxidative burst. *Infection and Immunity*, 2001, vol. 69, no. 8, pp. 4980-4987.
43. Qualls J.E., Murray J.P. Immunometabolism within the tuberculosis granuloma: amino acids, hypoxia, and cellular respiration. *Semin Immunopathol.*, 2016, vol. 38, no. 2, pp. 139-152.
44. Ramachandran V., Krishnamoorthy R., Vaithialingam B., Kodukkur V.P. Oxidative stress, antioxidant status and lipid profile in pulmonary tuberculosis patients before and after anti-tubercular therapy. *Indian J. Tub.*, 2019, vol. 66, pp. 375-381.
45. Syal K., Chatterji D. Vitamin C: a natural inhibitor of cell wall functions and stress response in mycobacteria. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2018, vol. 1112, pp. 321-332.
46. Talhar S.S., Ambulkar P.S., Sontakke B.R. et al. Oxidative stress and its impact on mitochondrial DNA in pulmonary tuberculosis patients – a pilot study. *Indian J. Tub.*, 2019, vol. 66, pp. 227-233.
47. Van Acker H., Coenye T. The role of reactive oxygen species in antibiotic-mediated killing of bacteria. *Trends in Microbiology*, 2017, vol. 25, no. 6, pp. 456-466.
48. Vijayamalini M., Manoharan S. Lipid peroxidation, vitamins C, E and reduced glutathione concentration in patients with pulmonary tuberculosis. *Cell. Biochem. Funct.*, 2004, vol. 22, pp. 19-22.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»,  
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.  
Тел.: 8 (863) 250-42-00.

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

Rostov State Medical University,  
29, Nakhichevansky Lane,  
Rostov-on-Don, 344022.  
Phone: +7 (863) 250-42-00.

**Шовкун Людмила Анатольевна**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой туберкулеза.  
E-mail: Lshovkun@mail.ru

**Кампос Елена Диеговна**

кандидат медицинских наук, ассистент.  
E-mail: campos84@mail.ru

**Кудлай Дмитрий Анатольевич**

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России,  
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник  
лаборатории персонализированной медицины  
и молекулярной иммунологии № 71.  
115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24.  
Тел.: 8 (499) 617-10-27.  
E-mail: D62454@gmail.com

**Николенко Николай Юрьевич**

ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»,  
научный сотрудник научно-клинического отдела.  
107014, Москва,  
ул. Стромьнка, д. 10.  
Тел.: 8 (499) 268-00-05.  
E-mail: Nynik77@gmail.com

**Lyudmila A. Shovkun**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Tuberculosis Department.  
Email: Lshovkun@mail.ru

**Elena D. Campos**

Candidate of Medical Sciences, Assistant.  
Email: campos84@mail.ru

**Dmitry A. Kudlay**

Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical  
Biological Agency,  
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Laboratory  
of Personalized Medicine and Molecular Immunology no. 71.  
24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115522.  
Phone: +7 (499) 617-10-27.  
Email: D62454@gmail.com

**Nikolay Yu. Nikolenko**

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis  
Control, Health Department of Moscow,  
Researcher of Research Clinical Department.  
10, Stromynka St., Moscow, 107014.  
Phone: +7 (499) 268-00-05.  
Email: Nynik77@gmail.com

Поступила 26.01.2020

Submitted as of 26.01.2020.