

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.153.915-02:616-002.5-085

Рясенский Д.С., Гришкина Н.А., Асеев А.В.

ВЛИЯНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НА ЛИПИДНЫЙ СОСТАВ ПЛАЗМЫ КРОВИ

ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской университет» Минздрава России, 170100, г. Тверь, Россия

Туберкулез – инфекционное заболевание, вызываемое микобактериями туберкулеза человеческого или бычьего типов и характеризующееся полиорганным поражением и хроническим рецидивирующим течением. Одним из маркеров токсического действия противотуберкулезной химиотерапии является состояние липидного спектра плазмы крови. Доказана важная роль соотношения различных фракций общих и фосфолипидов крови для оценки состояния организма при инфекционной патологии. Цель работы – изучение особенностей липидного спектра плазмы крови у больных туберкулезом легких до лечения и в конце интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии. Обследовано 308 больных туберкулезом легких молодого и среднего возраста. Определен липидный и фосфолипидный спектр крови до начала противотуберкулезной химиотерапии и после окончания интенсивной фазы. Абсолютное содержание общих липидов и суммарных фосфолипидов плазмы крови, а также всех их фракций, у больных туберкулезом легких были выше, чем у здоровых добровольцев. В связи с этим представление липидного спектра в абсолютных единицах не отражает всех особенностей дезрегуляции липидного обмена, проявляющегося в первую очередь в нарушении соотношений основных классов липидов плазмы крови. Показано, что спектр липидного и фосфолипидного состава плазмы крови у больных туберкулезом легких существенно отличается от спектра у здоровых людей. Противотуберкулезная химиотерапия, обладающая бактерицидным и бактериостатическим действием, сопровождается нормализацией ряда показателей липидного обмена: свободные жирные кислоты, триглицериды, эфиры холестерина и фосфатидилсерин. При этом, такие показатели, как общие фосфолипиды, свободный холестерин и лизофосфолипиды имеют незапативную динамику, что вероятно обусловлено действием противотуберкулезных препаратов.

Ключевые слова: туберкулез; фосфолипиды плазмы; общие липиды плазмы; противотуберкулезная химиотерапия.

Для цитирования: Рясенский Д.С., Гришкина Н.А., Асеев А.В. Влияние туберкулезной инфекции и противотуберкулезной химиотерапии на липидный состав плазмы крови. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2018; 23(5):220-224.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2018-23-5-220-224>.

Riasensii D.S., Grishkina N.A., Aseev A.V.

IMPACT OF TUBERCULOSIS AND ANTITUBERCULOUS CHEMOTHERAPY ON LIPID COMPOSITION OF THE BLOOD PLASMA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Tver State Medical University» of the Ministry of Healthcare of Russia, 170100, Tver, Russia

Tuberculosis is an infectious disease caused by tuberculosis mycobacteria of human or bovine types and is characterized by multiple organs failure and chronic recurrent course. The blood plasma lipid spectrum state is one of the antituberculous chemotherapy toxic effect markers. The important role of the ratio of various fractions of general and blood phospholipids for the evaluation of the state of the organism in infectious pathology is proved. The purpose of this work is to study the features of the lipid spectrum of blood plasma in patients with pulmonary tuberculosis prior to treatment and at the end of the intensive phase of antituberculous chemotherapy. Three hundred and eight young and middle-aged patients with pulmonary tuberculosis were examined. The lipid and phospholipid spectrum of blood was determined prior to initiating the antituberculous chemotherapy and after the end of the intensive phase. The absolute content of general lipids and total phospholipids of blood plasma, as well as all their fractions, in patients with pulmonary tuberculosis were higher than in healthy volunteers. In this regard, the representation of the lipid spectrum in absolute units does not reflect all the features of lipid metabolism disruption, which is primarily manifested in the plasma lipids main classes ratio violation. It is shown that the spectrum of lipid and phospholipid composition of blood plasma in patients with pulmonary tuberculosis differs significantly from the spectrum in healthy people. Antituberculous chemotherapy with bactericidal and bacteriostatic action comes with normalization of a number of lipid metabolism indicators such as free fatty acids, triglycerides, cholesterol esters and phosphatidylserine. However, such indicators as total phospholipids, free cholesterol and lysophospholipids show negative dynamics, which is probably caused by the antituberculous drug's effect.

Key words: tuberculosis, plasma phospholipids, plasma lipids, antituberculous chemotherapy.

For citation: Riasensii D.S., Grishkina N.A., Aseev A.V. Impact of tuberculosis and antituberculous chemotherapy on lipid composition of the blood plasma. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian Journal)*. 2018; 23(5): 220-224. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2018-23-5-220-224>.

For correspondence: Riasenskii Dmitri Sergeevich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Phthysiology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Tver State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russia, 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 10.09.2018

Accepted 22.11.2018

Для корреспонденции: Рясенский Дмитрий Сергеевич, канд. мед. наук, доцент каф. фтизиатрии; e-mail: meddim3@mail.ru

Введение

Туберкулез – инфекционное заболевание, вызываемое микобактериями туберкулеза человеческого или бычьего типов и характеризующееся полиорганностью поражения и хроническим рецидивирующим течением. В настоящее время от этого заболевания ежегодно умирают около 2 млн человек. Россия названа страной с высоким показателем «бремени туберкулеза» [1, 2]. Несмотря на тенденцию к улучшению эпидемической ситуации по туберкулезу, он по-прежнему остается важной медицинской проблемой [3]. Основное место в лечении больных туберкулезом заняла химиотерапия. В мире накоплен огромный опыт, который позволил разработать основные принципы комбинированной химиотерапии больных туберкулезом. Основой противотуберкулезной терапии, лекарственно чувствительного туберкулеза легких, являются препараты первого ряда: изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол [4]. Данные препараты оказывают выраженное токсическое воздействие, как на отдельные органы и системы, так и на весь организм в целом [5, 6]. Одним из маркеров токсического действия противотуберкулезной химиотерапии является состояние липидного спектра плазмы крови. Доказана важная роль соотношения различных фракций общих и фосфолипидов крови для оценки состояния организма при инфекционной патологии. Известны механизмы взаимопревращений отдельных групп общих и фосфолипидов, а также факторы способствующие дезрегуляции данных процессов [7, 8]. У больных туберкулезом легких изменение липидного обмена может отражать не только токсический эффект противотуберкулезной химиотерапии, но и свидетельствовать о нарушениях, являющихся следствием развития туберкулезного процесса.

Цель исследования – изучение особенности липидного спектра плазмы крови у больных туберкулезом легких до лечения и в конце интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии.

Материалы и методы

Было обследовано 308 больных туберкулезом легких молодого и среднего возраста, по градации Всемирной Организации Здравоохранения (от 25 до 60 лет). Все больные находились на лечении в Тверском областном клиническом противотуберкулезном диспансере. В исследование были включены лица обоих полов в равном соотношении в соответствии с критериями включения, исключения. Критерии включения: добровольное информированное согласие, отсутствие диагностированной сопутствующей соматической или инфекционной патологии, туберкулез легких без

распада, лечение по 1 стандартному режиму. Критерии исключения: отказ от продолжения лечения, выявление сопутствующей патологии, появление распада, выявление устойчивости микобактериальной флоры или индивидуальной непереносимости препаратов 1 ряда.

Диагноз туберкулеза легких устанавливался на основании данных микроскопического и бактериологического и молекулярно-генетического исследования мокроты, рентгенологического и томографического исследования легких. Таким образом, в исследовании приняли участие больные туберкулезом легких, подтвержденным бактериоскопически с наличием или отсутствием роста культуры, что соответствует рубрике А15 по международной классификации болезней МКБ10. По Российской клинической классификации данным пациентам был выставлен диагноз очаговый и инфильтративный туберкулез легких без распада легочной ткани.

Контрольную группу составили 36 здоровых добровольцев в возрасте от 25 до 60 лет, обоих полов в равном соотношении. Все лица группы контроля обследованы в поликлинике Тверского государственного медицинского университета и не имели диагностированной соматической или инфекционной патологии.

Кровь для исследования забирали из вены в объеме 10 мл. В качестве антикоагулянта использовали цитрат натрия 3,2% в объеме 1,5 мл на 10 мл цельной крови. Плазму отделяли от клеточных элементов центрифугированием, экстракцию проводили по Фолчу. Для количественного определения содержания липидов разведенный экстракт в объеме 0,5 мл отбирали в обезжиренные пробирки. Туда же доливали по 1 мл концентрированной серной кислоты. Пробирки выдерживали при температуре 200 °С в течение 20 мин. При этом происходило полное обугливание имеющихся липидов. После этого к содержимому каждой пробирки доливали по 3,2 мл дистиллированной воды и фотометрировали в кюветах с расстоянием между рабочими гранями 10 мм на длине волны 400 нм. По полученной оптической плотности рассчитывали концентрацию липидов в экстракте. Разделение основных классов общих и фосфолипидов проводили методом одномерной проточной тонкослойной хроматографии [9]. Для общих липидов в качестве элюирующей смеси использовалась смесь, состоящая из гептана, этилацетата и эфира в соотношении 12:3:0,6. Для фосфолипидов использовали систему растворителей, состоящую из хлороформа, метанола и аммиака в соотношении 13,4:4,6:1. В спектре общих липидов определяли общие фосфолипиды (ФЛ), свободный холестерин (СХ), свободные жирные кислоты (СЖК), триглицериды (ТГ), эфиры холестерина (ЭХ). В

Таблица 1

Спектр общих липидов плазмы крови

Фракции	Показатели липидного спектра ($M \pm m$) Общие липиды, % (Общие липиды, мг)		
	Контрольная группа ($n=36$)	Группа 1 ($n=308$)	Группа 2 ($n=308$)
ФЛ	18,9±0,5 (51,6±1,3)	22,3±0,5 (68,2±1,5) $p_1 < 0,01$ $p_3 < 0,01$	10,4±0,6 (36,6±1,7) $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
СХ	15,3±0,5 (41,8±1,2)	16,8±0,5 (51,4±1,2) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,01$	23,2±0,5 (81,6±1,3) $p_1 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
СЖК	4,5±0,3 (12,3±0,7)	8,5±0,2 (26,0±0,9) $p_1 < 0,01$ $p_3 < 0,01$	4,8±0,3 (16,9±1,0) $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,01$
ТГ	25,0±0,5 (68,2±1,2)	11,5±0,7 (35,2±1,3) $p_1 < 0,01$ $p_3 < 0,01$	26,8±0,6 (94,3±1,7) $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,01$
ЭХ	36,3±0,5 (99,1±1,3)	40,8±0,6 (124,8±1,4) $p_1 < 0,01$ $p_3 < 0,01$	34,7±0,5 (122,2±1,7) $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,01$

Примечание. Группа 1 - больные туберкулезом до начала лечения. Группа 2 - больные туберкулезом после окончания интенсивной фазы химиотерапии. p_1 - достоверность различий показателей липидов контрольной группы по отношению к группе 1; p_2 - достоверность различий показателей липидов контрольной группы по отношению к группе 2; p_3 - достоверность различий показателей липидов группы 1 по отношению к группе 2.

спектре фосфолипидов определяли следующие фракции: суммарные лизофосфолипиды (ЛФЛ), сфингомиелин (СМ), фосфатидилинозитол (ФИ), фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилсерин (ФС), фосфатидилэтанолламин (ФЭ) [10]. Проявление полученных хроматограмм осуществляли в парах серной кислоты. Подсчет соотношений фракций общих и фосфолипидов проводили денситометрически с использованием программно-аппаратного комплекса Хромоскан [11, 12]. Денситометрирование проводили с учетом интенсивности окраски фона по участку между хроматографическими зонами. Это позволяло добиться наилучшей стабильности нулевой линии. Для расчета площади пиков с частичным наложением их друг на друга использовали аппроксимацию. Рассчитанные площади пиков пропорциональны содержанию липидов в соответствующих фракциях. Для определения процентного содержания липидов в каждой фракции сумма площади всех анализируемых пиков делилась на площадь пика, соответствующего данной фракции.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программных средств StatSoft Statistica и Microsoft Excel. 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, позволяющего оценить различие между группами по разности выборочных средних. Для анализа связанных выборок использовали критерий Уилкоксона с применением величины z -score. Различие двух сравниваемых величин считали достоверным при уровне значимости $p < 0,05$ [13].

Результаты и обсуждение

Данные полученные при определении количественного содержания отдельных фракций общих и фосфолипидов, а так же их процентные соотношения, отображены в таблицах 1 и 2. Абсолютное содержание общих липидов и суммарных фосфолипидов плазмы крови, а так же всех их фракций, в группах сравнения были выше, чем в контрольной группе. В связи с этим, представление липидного спектра в абсолютных единицах не отражает всех особенностей дезрегуляции липидного обмена, проявляющегося, в первую очередь, в нарушении соотношений основных классов липидов плазмы крови. При сравнении относительного содержания фракций общих липидов плазмы крови у больных туберкулезом легких до лечения и после проведения интенсивной фазы химиотерапии были выявлены следующие особенности (табл. 1).

Наибольшее значение суммарных фосфолипидов в плазме крови определялось у больных туберкулезом до начала лечения и было достоверно выше, чем у здоровых лиц. После окончания интенсивной фазы значение данной фракции снижалось более чем в 2 раза и было ниже аналогичного показателя у здоровых лиц. Фракция свободного холестерина у больных туберкулезом до проведения химиотерапии так же была повышена, однако, после окончания интенсивной фазы, ее значение оказалось выше нормы на 7,9% и достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с больными туберкулезом до лечения. Уровень СЖК в плазме крови больных туберкулезом до лечения был значительно выше данного показателя у здоровых лиц ($p < 0,01$), а после лечения, напротив, вернулся к значениям близким к норме и достоверно не отличался от контрольного ($p > 0,05$). При сравнении содержания триглицеридов был выявлен их низкий уровень у больных туберкулезом до начала лечения, на 13,5% ниже соответствующего показателя у здоровых добровольцев. После лечения значение фракции ТГ возросли более чем в 2 раза и оказались достоверно выше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе. Изменение относительного содержания эфиров холестерина у больных туберкулезом было разнонаправленным до и после лечения. Значения данной фракции были выше нормы у больных до проведения химиотерапии и ниже после окончания интенсивной фазы.

При сравнении относительного содержания

Таблица 2

Спектр фосфолипидов плазмы крови

Фракции	Показатели липидов ($M \pm m$) Фосфолипиды, % (Фосфолипиды, мг)		
	Контрольная группа ($n=36$)	Группа 1 ($n=308$)	Группа 2 ($n=308$)
ЛФЛ	10,3±0,3 (5,3±0,8)	8,4±0,3 (5,7±0,8) $p_1 < 0,01$ $p_3 < 0,01$	16,0±0,3 (5,6±0,8) $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
СМ	25,6±0,6 (15,8±1,2)	25,6±0,4 (17,4±1,2) $p_1 > 0,05$ $p_3 < 0,01$	28,2±0,5 (10,4±1,1) $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
ФИ	10,2±0,3 (5,3±0,7)	12,0±0,2 (8,2±0,8) $p_1 < 0,01$ $p_3 < 0,01$	5,7±0,3 (2,1±0,6) $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
ФХ	28,9±0,6 (15,0±1,2)	33,7±0,6 (22,9±1,3) $p_1 < 0,01$ $p_3 < 0,01$	21,1±0,6 (7,8±1,1) $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
ФС	13,4±0,4 (7,0±0,8)	8,2±0,4 (5,6±0,8) $p_1 < 0,01$ $p_3 < 0,01$	14,3±0,3 (5,3±0,9) $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,01$
ФЭ	11,6±0,6 (6,1±0,8)	12,1±0,6 (7,8±0,7) $p_1 > 0,05$ $p_3 < 0,01$	14,7±0,5 (5,4±0,7) $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$

Примечание. Группа 1 - больные туберкулезом до начала лечения. Группа 2 - больные туберкулезом после окончания интенсивной фазы химиотерапии. p_1 - достоверность различий показателей липидов контрольной группы по отношению к группе 1; p_2 - достоверность различий показателей липидов контрольной группы по отношению к группе 2; p_3 - достоверность различий показателей липидов группы 1 по отношению к группе 2.

фракций фосфолипидов плазмы крови у больных туберкулезом легких до лечения и после проведения интенсивной фазы химиотерапии были выявлены следующие особенности (табл. 2).

Уровень суммарных лизофосфолипидов у больных до начала лечения был достоверно ниже ($p < 0,01$), относительно данного показателя в контрольной группе и у больных после окончания интенсивной фазы химиотерапии. При этом у больных, получавших противотуберкулезные химиопрепараты, он был достоверно выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,01$). Уровень сфингомиелина у больных до начала лечения, напротив, не отличался от контрольных значений и соответствовал норме, а после лечения значение данного показателя оказались достоверно выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,01$). Содержание фосфатидилинозитола относительно контрольной группы было повышенным у больных туберкулезом до лечения и резко сниженным после химиотерапии. Значения данной фракции у больных до лечения и после отличались более чем в 2 раза. Относительное содержание фосфатидилхолина у больных туберкулезом до лечения было достоверно выше нормы ($p < 0,01$), а после лечения ниже нормы ($p < 0,01$). В отличие от ФХ, уровень фосфатидилсерина у больных до химиотерапии был ниже нормы, а после проведения интенсивной фазы повышался и достоверно не отличался от показателей у здоровых ($p > 0,05$).

Фракция фосфатидилэтаноламина достоверно не отличалась от значений в контрольной группе у больных туберкулезом до лечения ($p > 0,05$). Однако, после проведения интенсивной фазы её значения оказались на 2,6% больше чем до лечения и на 3,1% больше, чем у здоровых лиц.

Таким образом, для больных туберкулезом легких характерно значительное повышение в плазме крови относительного содержания общих фосфолипидов, свободных жирных кислот, эфиров холестерина и фосфатидилхолина при одновременном снижении значений фракции триглицеридов, суммарных лизофосфолипидов и фосфатидилсерина. Такие изменения свидетельствуют о выраженном нарушении липидного обмена вследствие патогенного воздействия микобактерий на организм больных туберкулезом. Назначение противотуберкулезной химиотерапии приводит к сокращению количества активных микобактерий в организме больных туберкулезом в результате чего относительные значения таких фракций, как свободные жирные кислоты, триглицериды, эфиры холестерина и фосфатидилсерин становятся равны или приближаются к соответствующим показателям в группе здоровых добровольцев. Однако, вследствие токсического влияния противотуберкулезной химиотерапии у больных туберкулезом легких после проведения интенсивной фазы мы наблюдали резкое снижение уровня общих фосфолипидов плазмы крови ниже нормы при одновременном увеличении содержания фракции свободного холестерина, а также значительное повышение суммарных лизофосфолипидов.

Выводы

Спектр липидного и фосфолипидного состава плазмы крови у больных туберкулезом легких существенно отличается от здоровых лиц.

Противотуберкулезная химиотерапия, обладающая бактерицидным и бактериостатическим действием, сопровождается нормализацией ряда показателей липидного обмена: свободные жирные кислоты, триглицериды, эфиры холестерина и фосфатидилсерин. При этом такие показатели, как общие фосфолипиды, свободный холестерин и лизофосфолипиды имеют негативную динамику, что вероятно обусловлено действием противотуберкулезных препаратов.

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 тубер-

- кулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95(7): 8-16.
2. *Global tuberculosis report, 2016, WHO*.
 3. 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.
 4. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 N 109 ред. от 29.10.2009.
 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. Иванов Е.М. Фосфолипидный спектр крови больных хроническими неспецифическими заболеваниями лёгких в процессе восстановительного лечения. *Терапевтический архив*. 1989; (3): 94-4.
 8. Марри Р. *Биохимия человека*. М.; Медицина; 1993.
 9. Каргаполов А.В. Анализ липидного состава митохондриальных и эндоплазматических мембран с помощью метода прочной горизонтальной хроматографии. *Биохимия*. 1981; (4): 691-7.
 10. Макаров В.К., Рясенский Д.С. Фосфолипиды сыворотки крови и мембран лимфоцитов при остром вирусном гепатите В и токсическом гепатите. *Биомедицинская химия*. 2009; (4): 525-9.
 11. Березкина В.Г. *Количественный анализ хроматографическими методами*. М.; 1990.
 12. Рясенский Д.С., Макаров В.К. Применение компьютерных программ для денситометрии липидного состава крови. *Фармация*. 2008; (1): 5-3.
 13. Елисеева И.И., Курьшева С.В., Егорова И.И. *Статистика*. М.; Проспект, 2015.
 - 13-3. (in Russian)
 4. On the improvement of anti-tuberculosis measures in the Russian Federation: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 21, 2003 No. 109 ed. as of 29.10.2009. [O sovershenstvovanii protivotuberkuleznykh meropriyatii v Rossiyskot Federatsii: Prikaz Minzdrava RF ot 21.03.2003 N 109 red. ot 29.10.2009].
 5. Mishin V.Yu. Medication complications of combined chemotherapy of pulmonary tuberculosis. [Medikamentoznye oslozhneniya kombinirovannoy khimioterapii tuberkuleza legkikh]. Moscow; ООО «Meditsinskoye informatsionnoye 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. [Pobochnoe deystvie protivotuberkulyoznykh preparatov pri standartnykh i individualizirovannykh rezhimakh khimioterapii]. Moscow; Komp'yutербург; 2004. (in Russian)
 7. Ivanov Ye.M. Phospholipid spectrum of blood of patients with chronic nonspecific lung diseases in the process of restorative treatment. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1989; (3): 94-4. (in Russian)
 8. Marri, R. *Biochemistry of man*. [Biokhimiya cheloveka]. Moscow Meditsina; 1993. (in Russian)
 9. Kargaplov A.V. Analysis of the lipid composition of mitochondrial and endoplasmic membranes by the method of flow-through horizontal chromatography. *Biokhimiya*. 1981; (4): 691-7. (in Russian)
 10. Makarov V.K., Riasenskii D.S. Phospholipids of blood serum and lymphocyte membranes for acute viral hepatitis B and toxic hepatitis. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2009; (4): 525-9. (in Russian)
 11. Berezkina V.G. *Quantitative analysis by chromatographic methods*. [Kolichestvennyy analiz khromatograficheskimi metodami]. Moscow; 1990. (in Russian)
 12. Riasenskii D.S., Makarov V.K. Application of computer programs for densitometry of lipid composition of blood. *Farmatsiya*. 2008; (1): 5-3. (in Russian)
 13. Eliseeva I.I., Kuryshcheva S.V., Egorova I.I. *Statistics*. [Statistika]. Moscow; Prospekt; 2015. (in Russian)

REFERENCES

Поступила 10.09.2018

Принята в печать 22.11.2018

Сведения об авторах:

Гришкина Наталья Анатольевна, канд. мед. наук, доцент, каф. инфекционных болезней с курсом эпидемиологии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России; **Асеев Александр Владимирович**, доктор мед. наук, зав. каф. фтизиатрии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России.