

# ФАРМАКОЛОГИЯ. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ



УДК 615.2

DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.4\(120\).60-69](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.4(120).60-69)

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ОБЗОР АДЬЮВАНТНЫХ СРЕДСТВ В СОВРЕМЕННОЙ ФТИЗИАТРИИ

П.А.Гудзь, Д.Ю.Семенов, Е.А.Сейтов, К.С.Хруцкий

### PHARMACOLOGICAL REVIEW OF ADJUVANT DRUGS IN THE MODERN PHTHISIOLOGY

P.A.Gudz, D.Yu.Semenov, E.A.Seitov, K.S.Khroutski

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, [gudzpetro@yandex.ru](mailto:gudzpetro@yandex.ru)

Туберкулез является опасным бактериальным инфекционным заболеванием, требующим длительного лечения, а также имеющим сопутствующие патологии. В статье авторы осуществляют фармакологический обзор адъювантных фтизиатрических средств. Как результат, в работе формулируется определение адъювантных средств во фтизиатрии, проводится их классификационный анализ с выделением трех классов. Первые два класса образуются лекарствами преимущественно иммуотропного и метаботропного действия, и они включают в себе большие возможности в плане реализации индивидуализированной патогенетической терапии больного туберкулезом. К третьему классу относятся средства для борьбы с курением и антиоксиданты. В отношении к антиоксидантам рассматриваются перспективы их развития и применения в плане адъювантной (HDT) терапии туберкулеза.

**Ключевые слова:** фтизиатрический пациент, систематизация адъювантов, антиоксиданты, HDT-средства

Tuberculosis (TB) is a dangerous bacterial infectious disease that requires long-term treatment and the presence of many undesirable effects of anti-TB drugs, as well as associated pathologies. Authors develop a pharmacological review of adjuvant phthisiatric medicines. As a result, they formulate the definition of "adjuvant drugs" in phthisiology; carry out the classification analysis of adjuvants, and systemize them into three classes: immunotropic, metatropic, and others. The first two classes are formed by drugs mainly immunotropic and metatropic action; and they embody great potential in terms of implementing individualized pathogenetic therapy for a TB patient. The latter includes anti-smoking agents and antioxidants (AO); and with respect to AO, the prospects of their development and application in the way of tuberculosis adjuvant (HDT)-therapy are considered.

**Keywords:** TB-patient, categorization of adjuvants, antioxidants, HDT-medicines

#### Введение

Туберкулез (ТБ) является опасным бактериальным инфекционным заболеванием, стойко сохраняющим свои позиции среди 10 ведущих причин смерти в мире. В свою очередь, помимо известной особой (высокой) вирулентности микобактерий ТБ; другой актуальной проблемой является сформировавшаяся (на протяжении истории его лечения, начиная со второй половины XX века) высокая лекарственная устойчивость микобактерий, возникшая как ответ микобактерии на активное проведение химиотерапии ТБ на протяжении последних десятилетий. Данное обстоятельство вызвало необходимость комбинированного использования препаратов и назначения продолжительных сроков применения химиотерапевтических средств на курс лечения.

Адъювантное (вспомогательное) лечение, которое назначается дополнительно к первому главному методу, является необходимым в современной фтизиатрической практике. По аналогии с лечением других инфекций его могут называть как host-directed therapies (HDT) — виды терапии, целями которых является усиление защитных сил (макро)организма человека, по-

раженного (микро)организмом (МБТ). HDT является признанным подходом в современной фтизиатрии. Ее особенность заключается в том, что организм больного ТБ нуждается в серьезной (адъювантной) поддержке в целях повышения эффективности общей (противотуберкулезной) терапии. В этой связи в мировой фтизиатрии активно развиваются целостные фармакодинамические представления о современных адъювантных средствах в лечении ТБ. В данной работе авторы выделяют и обосновывают значение трех основных классов адъювантных средств.

Примечательно, что уже с 60-х гг. в России (по причине развития резистентности МБТ) стали применять продолжительные курсы противотуберкулезной терапии (в течение 12–24 месяцев), сочетая прием двух и более противотуберкулезных препаратов [1, с.136]. В последующем, с 1970-х гг., в лечебную практику был внедрен эффективный антибиотик рифампицин, что позволило сократить сроки специфической терапии менее 12 месяцев. Однако в последние десятилетия проблема лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (ЛУ МБТ) приобрела полномасштабное значение [2,3]; ныне ЛУ МБТ является собой один из существенных факторов, ограничи-

вающих эффективность химиотерапии заболевания. В результате «терапия с использованием нескольких препаратов стала фундаментальным принципом лечения туберкулеза» [3, с.9]. В свою очередь, для пациента это означает, что побочное действие лекарств (в этом подходе) не может не приобрести существенного значения. В результате, как выявляют авторы, «нежелательные эффекты на противотуберкулезные препараты развиваются у каждого третьего больного (33,6%)» [4, с.576].

Одновременно в 1970–2000 гг., преследуя цели повышения эффективности специфической терапии, стали включаться в разработку (и далее в стратегию лечения) адъювантные ЛС, призванные, на патогенетическом уровне содействовать как более эффективному химиотерапевтическому, так и более безопасному (в целом) курсу фармакотерапии больных ТБ. В первую очередь интерес был проявлен к вспомогательному применению гормонов, иммуномодуляторов, антиоксидантов и антигипоксантов, что сразу положительно сказалось на общих результатах лечения [3]. Именно в этом направлении обращено внимание и авторов данного исследования. Мы считаем, что сопротивление макроорганизма (больного туберкулезом человека) патогенному воздействию микроорганизма (МБТ) и возможность противостоять как агрессивному поражению со стороны инфекционного агента, так и разнообразным токсическим влияниям (лекарственным и др.) — все это представляет собой существенный ресурс как для усиления возможностей и улучшения результатов терапии, так и ускорения проводимых курсов излечения от туберкулеза.

### 1. Эволюция адъювантных средств в современной медицине

Адъювантные лекарства давно существуют в медицине. Историю создания адъювантов относят к 1916 г., когда Л.Муаник и Д.Пино впервые обнаружили вещество (суспензию убитых *Salmonella typhimurium* в вазелине), которое оказалось способным повышать иммунный ответ на введение антигенов, т.е. обладавшее адъювантным свойством [5]. Поэтому первое медицинское определение адъювантов имеет иммунологический характер: «Адъюванты (лат. *adjuvans* (*adjuvantis*) — помогающий, способствующий) — вспомогательные факторы различного происхождения и различной химической природы, оказывающие неспецифическое стимулирующее действие на иммунный ответ при совместном их применении со специфическими антигенами или, другими словами, вещества, повышающие иммунный потенциал вакцин» [5, с.5]. Из определения следует, что адъюванты отличаются от иммуномодуляторов тем, что применяются для усиления конкретного иммунного ответа, но не нормализации нарушенных реакций иммунной системы при патологии. Важно отметить, что именно в этом (оригинальном) значении термин «адъюванты» используется в национальном руководстве по фтизиатрии, в разделе «перспективы создания новых противотуберкулезных вакцин» [6].

В дальнейшем адъюванты привлекли внимание анестезиологов для решения задач купирования ост-

рого болевого синдрома; а также и других клинических, в борьбе против острого и хронического болевого синдрома (ХБС). В данном подходе адъюванты уже определяются [7] как «фармакологические средства, у которых основное действие не обезболивание, но которые могут дополнять действие анальгетиков, делая его более эффективным» [7, с.73]. В другой работе авторы приводят развернутую классификацию адъювантных средств для терапии ХБС [8].

В последующем адъюванты получили широкое применение в онкологической медицине. В своей монографии авторы Синг Ю. Мооркрафт, Эмма Дагдейл и Даниел Л.Ю. Ли. [9] выделяют адъювантные средства как существенную часть в масштабной «сопроводительной терапии в онкологии», охватывающей практически все сложные ситуации в ведении онкологических больных, и где понятие «адъювант» имеет принципиально отличное — *этиотропное* — значение, поскольку данные средства реализуют непосредственно противоопухолевое действие. Существенно, что в онкологии различают два типа адъювантной терапии: собственно *адъювантная терапия* — это «терапия, проводимая после основной в целях снижения риска развития рецидива/продолженного роста (тем самым увеличивая шансы благоприятного исхода) путем воздействия на микрометастазы» [9, с.15]; а также вариант *неоадъювантной терапии* — «терапии, предшествующей основной, проводимой в целях увеличения вероятности успеха операции и / или повышения шансов благоприятного исхода» [ibidum].

Также и в других областях медицины (в том числе, как отмечено выше, во фтизиатрии) применение адъювантных средств (патогенетически обоснованных) и в целом вспомогательных фармакотерапевтических подходов получило распространение и признание. В частности, можно сослаться на пульмонологический опыт применения адъювантных средств в лечении внебольничных пневмоний [10]. Нам удалось обнаружить в доступной базе данных много примеров эффективного применения адъювантных средств в отношении к фтизиатрической практике. Это, во-первых, антиоксиданты, а также адъюванты, задействованные в создании перспективных (более мощных) новых противотуберкулезных вакцин [6, с.483].

Наконец, в системном подходе в практике лечения инфекционных заболеваний признание получили т.н. HDT (*Host-directed Therapeutics*) подходы к реализации лечебных целей. Под HDT-адъювантами здесь понимаются вспомогательные (для лечения инфекции) терапевтические средства, которые целенаправленно воздействуют на мишени в макроорганизме («хозяина» инфекции), но не оказывают поражающего действия непосредственно на микроорганизм (патоген), как это делают, например, традиционные антибиотики (бактерицидные, или бактериостатические). Задачей адъювантов главным образом здесь является изменение среды обитания патогена в макро-организме, так, чтобы сделать ее менее благоприятной для микроорганизма (инфекционного патогена, например, МБТ). Другое важное направление приложения механизмов действия адъювантов — это повышение иммунных защитных сил макро-

организма (больного человека). Существенно, что эти и другие механизмы действия НДТ реализуются как сопровождающие (вспомогательные) средства в реализации главной цели поражения и элиминации из макро-организма («хозяина») патогена (патогенного микроорганизма), т.е. осуществления эффективной антиинфекционной (против возбудителей вирусных, бактериальных, грибковых и паразитарных инфекций) химиотерапии, например, применения противотуберкулезных ХТС (против МБТ). Можно отметить, что адьювантные средства, которые приводятся в следующих разделах статьи: они, как правило, представляют собой как готовые к применению лекарственные препараты, так и многообещающие доклинические кандидаты будущих эффективных лекарственных средств, положительные результаты в отношении которых были достигнуты в доклинических и клинических исследованиях, включая продвинутые стадии испытаний.

## 2. НДТ-подходы к лечению современного фтизиатрического пациента

Как раз в русле НДТ-подходов в данном разделе обсуждаются современные адьювантные (вспомогательные, дополнительные) средства, которые на патогенетическом уровне реализуют стратегию воздействия на макро-организм (организм фтизиатрического пациента), что принципиальным образом отличает данный подход от основной на сегодня (в лечении ТБ) стратегии воздействия на микроорганизм (патоген — МБТ). Существенно, как отмечено выше, что в мировой практике уже состоялось понятие НДТ-подходов к лечению инфекционного больного; поэтому фтизиатрия правомерно использует и развивает этот ценный дополнительный ресурс в решении сложных задач терапии ТБ. В частности, этот вопрос анализируется в работе [11]. НДТ-подход здесь определяется как собственно новый тип терапии, направленный непосредственно на «хозяина» (макро-организм), т.е. зараженный патогеном организм человека; и который принципиально отличается от основной (в лечении любой инфекции) этиотропной терапии против патогена-микроорганизма (т.е. назначения химиотерапевтических средств), в нашем случае — противотуберкулезных препаратов. Более того, коллеги определяют стратегию НДТ-терапии критически важной для достижения целей стратегии ВОЗ по ликвидации туберкулеза, т.е. по снижению показателя заболеваемости туберкулезом на 90% к 2035 г. по сравнению с 2015 г. [11].

В данной работе, проводя характеристику НДТ-стратегий применения адьювантных средств в отношении к лечению фтизиатрического пациента (ФТП), мы выделяем два принципиальных подхода — *иммунотропный* и *метаботропный*. Первый из них основывается на знании о механизмах иммунной недостаточности (больного ТБ), которые определяют восприимчивость человека к ТБ и формированию его сложного (персистирующего, с формированием лекарственной устойчивости возбудителя) длительного течения. Хотя до сих пор среди фтизиатров отсутствует единое представление о механизмах эф-

фективного защитного иммунитета (и, соответственно, его нарушениях) при ТБ; но в то же время на сегодня нет недостатка в потенциальных и поддающихся лечению иммуотропных мишенях фармакологического воздействия.

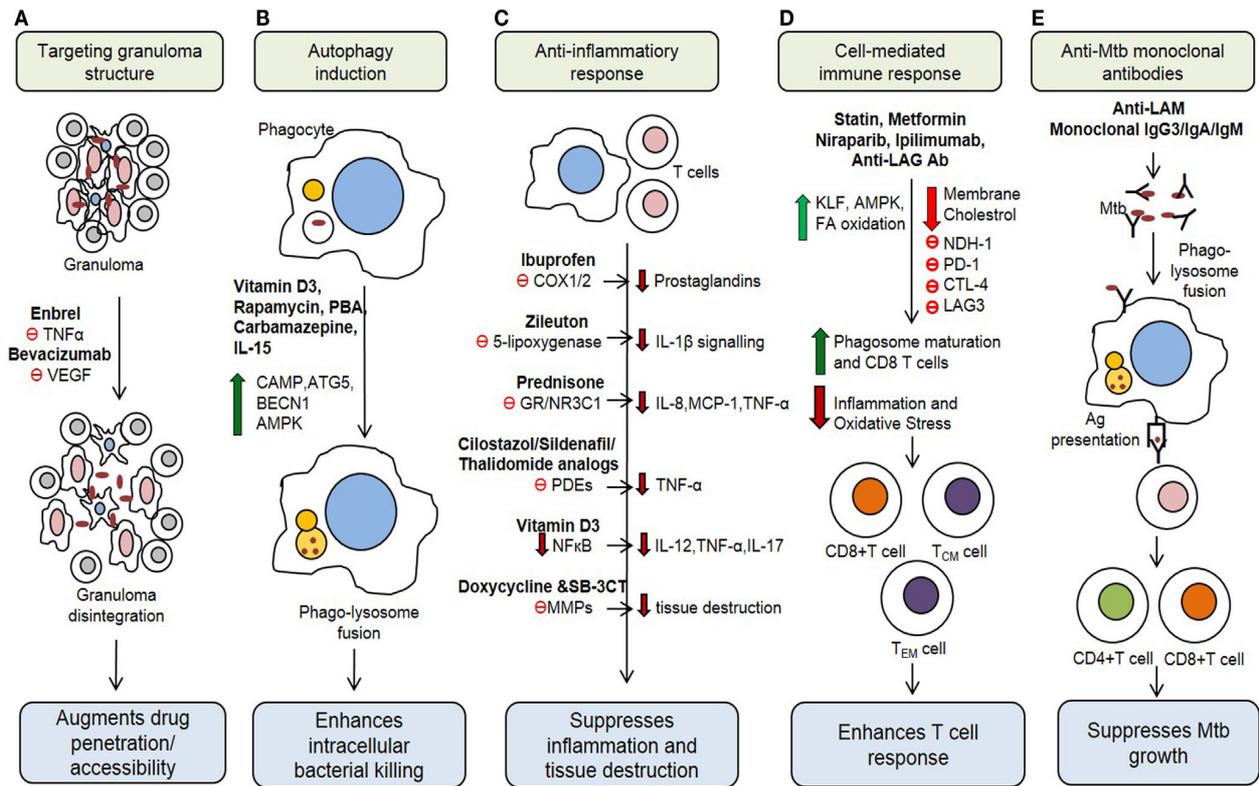
### 2.1. Иммуотропный путь в реализации современных адьювантных средств в лечении туберкулеза

В мировой фтизиатрии растет интерес к разработке стратегий адьювантной НДТ-терапии, вследствие которой больной ТБ соответствующим образом реагирует на МБТ-инфекцию, обнаруживая возможности к улучшению эффектов уже назначенных (и планируемых к применению) основных средств химиотерапии. В отношении к выделяемым *иммуотропным* стратегиям их представление можно начать со средств, которые воздействуют на потенциальные терапевтические мишени, вовлеченные в формирование и разрешение туберкулезной гранулемы. Как известно, при ТБ защитное образование гранулемы может стать нерегулируемым, с развитием тяжелого воспалительного ответа и формированием последующего обширного повреждения тканей. В настоящем эти процессы могут быть фармакодинамически стимулированы или подавлены с помощью разработанных адьювантных средств, которые возможно использовать отдельно или в качестве дополнительного лечения в сочетании с антимикробными препаратами [12] (рис.1).

Несомненно, что у современных адьювантных фармакологических средств ценится способность усиливать антимикобактериальные свойства фагоцитов легких; например, как выявленное у иматиниба [13]. Иматиниб представляет собой ингибитор тирозинкиназы; его главным показанием является лечение хронического миелоидного лейкоза. В контексте МБТ-инфекции положительные результаты иматиниба связаны с уменьшением бактериальной нагрузки за счет стимуляции миелопоэза, созревания и подкисления фагосом и аутофагии. Существенно, что иматиниб оказывает совместно с противо-ТБ препаратами синергетический терапевтический эффект [11].

Не менее ценные свойства выявлены и у других представителей противоопухолевых средств (из нового класса таргетных цитостатиков, представляющих собой моноклональные антитела). Так, *бевацизумаб* обладает способностью улучшать доставку противотуберкулезных препаратов в цель (гранулема) [14]; тогда как *нирапариб* [15], *итилимуаб* [16] и *ниволумаб* [17] повышают активность CD8 Т-клеток и усиливают иммунные ответы у больных ТБ. Важный патогенетический механизм действия у отмеченных препаратов — это их ингибирующая активность в отношении иммунной контрольной точки (checkpoint), что способствует восстановлению функции Т-клеток (CD4+ и CD8+) и улучшает бактериальный контроль, особенно у пациентов с ТБ.

В этом же ракурсе нельзя не отметить возможностей *цитокиновой модуляции* — терапевтической оптимизации функционирования иммунитета посредством применения цитокинов, что закономерно представляется еще одним перспективным направлением



VEGF — фактор роста эндотелия сосудов; PBA — фенолбутриат; CAMP — кателицидиновый антимикробный пептид; ATG5 — связанный с аутофагией белок-5; BECN1 — белок клеточной системы аутофагии, продукт гена человека BECN1; AMPK — 5'АМФ-активируемая протеинкиназа; COX1/2 — циклооксигеназы-1/2; GR — глюкокортикоидный рецептор; PDE — фосфодиэстеразы; MMPs — матрица металлопротеиназы; KLF — Klrp1-подобные транскрипционные факторы; PD-1 — рецептор запрограммированной гибели клеток-1; CTLA-4 — цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок-4; LAG-3 — ген активации лимфоцитов-3; LAM — липоарабиноманнан [28]

Рис.1. Потенциальные терапевтические мишени для воздействия на макро-организм человека в борьбе против микобактерий туберкулеза. А — направленные на макроорганизм человека HDT-средства изменяют плотность и сохранность гранулемы и повышают проникновение в нее лекарств. В — некоторые HDT-средства регулируют выработку антимикробных пептидов, высвобождение свободных радикалов кислорода, и стимулируют аутофагию в инфицированных клетках. С — HDT-лекарства подавляют провоспалительные реакции, тем самым уменьшают воспаление и повреждение тканей во время активной стадии заболевания. D — HDT-средства регулируют клеточно-опосредованные иммунные ответы, включая антиген-специфические Т-клеточные ответы. E — введение моноклональных антител является другой новой концепцией HDT-терапии при лечении ТБ

поддержки защитных сил организма человека (как в случае профилактики и недопущения проникновения бактериальных клеток, так и на стадии активного проявления болезни). Как хорошо известно, цитокины играют решающую роль в функционировании иммунных клеток; поэтому теоретически не могут не служить в качестве многообещающих кандидатов для включения в дополнительную (адьювантную) иммунотерапию. Например, интерферон  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) является основным цитокином Th1, который активирует бактерицидные свойства макрофагов посредством активации различных механизмов и индуцирует процессы окисления и созревания фагосом. Неудивительно, что фтизиатры с нетерпением ожидают результатов проводимого в настоящее время интервенционного исследования (фазы II) для *пасколизумаба* (pascolizumab), моноклонального антитела против IL4, у пациентов с ТБ, получающих стандартное лечение [11].

К другим (с известной долей условности) направлениям и группам иммунотропных средств, предназначенных для улучшения (оптимизации) иммунного ответа организма в отношении к МБТ-инфекции, следует отнести кортикостероиды (как *преднизолон* и

*дексаметазон*), которые в этой связи именуется как «модуляторы воспаления» (inflammatory modulators) [11,18,19]. Задача последних при ТБ заключается в устранении гиперактивации воспалительного ответа пораженного организма, что часто приводит к патологии и дисфункции тканей и отекам, а далее — к хроническому воспалению. Неудивительно, что в этом подходе наряду со стероидными противовоспалительными появляются и нестероидные средства: лекарства, оптимизирующие действие эйкозаноидов (eicosanoid modulating drugs, [11]), как ингибиторы ЦОГ (НПВП) — *аспирин* [20] и *ибупрофен* [21], и ингибиторы липоксигеназы — *зилеутон* [11]. Дополнительно внимание специально обращается здесь на такие ингибиторы ФДЭ, как *рофлумиласт* [11]. Исследованиями выяснено, что иФДЭ за счет повышения в тканях активности цАМФ способны осуществлять противовоспалительное действие и оптимизировать процессы хронического воспаления с предупреждением развития «цитокиновых бурь» и в результате — улучшать антибактериальные реакции и уменьшать бактериальную нагрузку. Все это говорит в пользу их актуальности в лечении ТБ [11,22].

## 2.2. Метаботропный подход к адьювантной терапии в современной фтизиатрии

К развитию *метаботропного* подхода (адьювантных средств) в плане лечения ТБ, т.е. ЛС, не имеющих как прямой антибактериальной активности, так и непосредственного возбуждения иммунных механизмов противотуберкулезной защиты; но проявляющих свое активирующее влияние через метаботропные пути побуждения организма к эффективному противодействию МБТ-инфекции — к обнаружению этого пути привели неожиданные находки в русле научных исследований. Прежде всего, исследователи раскрыли эффективное (вспомогательное) действие известных антиконвульсантов (*карбамазепин* [23] и *вальпроевая кислота* [24,25]). Собственно, была открыта их способность эффективно ингибировать репликацию патогенных микобактерий в макрофагах. Ученые обнаружили здесь удивительные метаботропные регуляторные связи. Например, было выяснено, что карбамазепин ингибирует в фагоцитах натрий-зависимый SCN5A-переносчик инозитола, что, соответственно, через уменьшение внутриклеточных пулов инозитола и последующего уменьшения  $PIP_2$  и  $IP_3$  в клетке неминуемо вызывает снижение уровней  $Ca^{2+}$  и АТФ в митохондриях. В свою очередь, падение внутриклеточного АТФ приводит впоследствии к повышению функционирования 5'АМФ-активируемой протеинкиназы (AMP-activated protein kinase — AMPK) и ULK1 (autophagy activating kinase), управляющих активностью процессов аутофагии и уничтожения микобактерий (см. ниже рис.2). Существенно, что этот путь отличается от аутофагии, которая запускается классическим активатором, *рапамицином*; т.е. путь действия антиконвульсантов не зависит от mTOR (the mammalian target of rapamycin) [26].

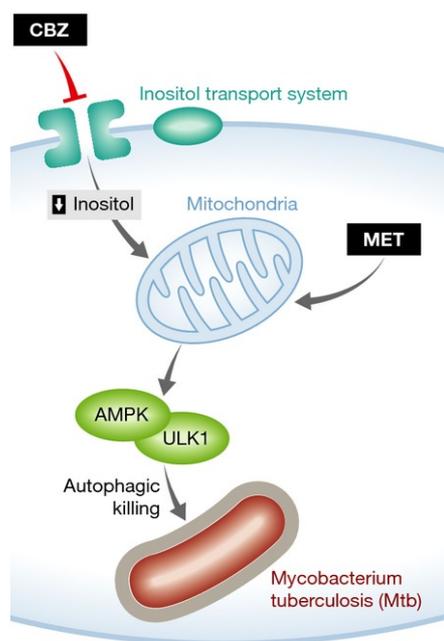


Рис.2. Метаболические модуляторы усиливают селективную аутофагию. Как карбамазепин (CBZ), так и метформин (MET) активируют AMPK (5'АМФ-активируемую протеинкиназу), возмущая (perturbing) митохондриальные функции [26]

Аналогичным образом противодиабетическое средство *метформин* (известное производное бигуанида) обладает способностью вызывать аутофагию путем активации AMPK, независимо от mTOR [27]. Кроме того, в отношении к фтизиатрическому пациенту неудовлетворительный контроль за уровнем гликемии является известным фактором риска возникновения заболевания, повышения смертности, неэффективности лечения и рецидивов заболевания туберкулезом [11]. В связи с этим лечение метформином закономерным образом улучшает контроль глюкозы у пациентов с диабетом и восстанавливает дисфункциональный иммунитет.

Естественно, что и многие другие фармакологические субстанции обладают полезным (в лечении ТБ) действием. В широком смысле их способности являются отнюдь не удивительными, но закономерными. На самом деле, каждый аспект окружающей среды бактерии (МБТ) диктуется метаболическим состоянием зараженных клеток и тканей организма человека, больного ТБ, а последнее, в свою очередь, определяется сложной сетью путей врожденной метаболической регуляции и иммунной сигнализации, а также и прямым воздействием патогена. В этой связи нельзя не согласиться с авторами [26], что дальнейшее изучение функциональных взаимосвязей между метаболизмом и иммунитетом, нацеленное на обнаружение фармакологических мишеней, позволяющих усилить функционирование фагоцитов и их способность к аутофагии, представляет собой важное патогенетическое направление развития адьювантных средств противотуберкулезной терапии.

В общем плане (ввиду примера эффективности противосудорожных средств и метформина) не стоит удивляться закономерному обнаружению и других адьювантных средств, обладающих способностями через метаботропные пути оказывать эффективное воздействие на бактерицидные механизмы и усиливать иммунный ответ host-организма (больного ТБ). Сразу можно указать на эффекты *витамиотерапии*. Исследователи доказывают важность добавления в курсы противотуберкулезной терапии *витаминов D* и *C*; а также определяют важность создания новых лекарственных средств, нацеленных к воздействию на механизмы биосинтеза биотина и тиамина у МБТ [28]. На положительные эффекты витамина D (vitD), действующего через собственный рецептор vitD (VDR) и тем самым регулирующего экспрессию генов цитокинов и иммунных медиаторов в активированных клетках, обращается внимание в обзоре [11]; в свою очередь, в другой работе [29] авторы информируют нас о значении *витамина A* в достижении эффективного иммунного ответа в терапии ТБ. Также выявлены положительные эффекты пероральной терапии *фенилбутиратом* в комбинации с приемом витамином D<sub>3</sub> при туберкулезе легких [30].

Другой важной группой среди средств адьювантного метаботропного подхода к лечению ТБ предстают гиполипидемические средства (статины). В принципе, *статины* давно обнаружили свои гиполипидемические противовоспалительные и иммуномодулирующие фармакодинамические свойства. Эти

эффекты достигаются путем ингибирования ферментов HMG-CoA ( $\beta$ -гидрокси  $\beta$ -метилглутарил-CoA) редуктазы, которые необходимы для метаболизма липидов и актуализации путей развития воспалительного процесса. Существенно, что богатый липидами макрофаг является благоприятной средой для персистенции МБТ; неудивительно, что статины, снижающие накопление внутриклеточных липидов, оказываются способными, таким образом, ограничивать рост бактерий. Кроме того, как выявлено, статины ускоряют созревание фагосом и аутофагию [31,32].

### 2.3. Определение адъювантных средств, используемых во фтизиатрии

По завершении второго раздела статьи может оказаться уместным выдвинуть наше определение адъювантных средств для фтизиатрической теории и практики. В этом вопросе мы в первую очередь подчеркиваем отличие противотуберкулезных лекарств от адъювантных средств, используемых в онкологии. В последнем случае онкологические адъюванты имеют принципиально этиотропный характер, поскольку нацелены непосредственно на химиотерапевтическое поражение клеток злокачественного новообразования.

В свою очередь, в отношении к вопросам исследования мы предлагаем определить класс адъювантных лекарств во фтизиатрии следующим образом.

*Адъюванты во фтизиатрии* — это существенно патогенетические средства, сопровождающие основное этиотропное (химиотерапевтическое) лечение и реализующие принципиально HDT-тип терапии, таким образом осуществляющие направленное эффективное воздействие на повышение и восстановление (нормализацию) естественной резистентности и физиологического функционирования организма человека (больного ТБ или предрасположенного к заболеванию), что приводит к положительным эффектам как в плане недопущения заболевания, так и улучшения результатов его лечения и выздоровления пациента с сокращением сроков противотуберкулезной терапии.

### 3. Другие адъювантные средства во фтизиатрической практике: антитабачные препараты и антиоксиданты

Закономерным образом в свете вышесказанного современные специалисты развивают представления о перспективности индивидуализированной (personalized) терапии в отношении к лечению различных клинических форм заболевания у фтизиатрического пациента. С этим трудно не согласиться, поскольку большое разнообразие адъювантных средств терапии (с их собственными специфическими механизмами действия) позволяет фтизиатру уверенно разобраться и определиться в каждом конкретном клиническом случае с выбором эффективных средств этиотропной и патогенетической терапии, направленных как на подавление и уничтожение вирулентного возбудителя, так и на усиление и восстановление защитных сил организма больного человека.

Вопрос индивидуализированной (HDT)-терапии заслуживает самого пристального внимания во фтизиатрии. Во-первых, современный фтизиатр имеет дело в своей практике с объективно существующим большим разнообразием как клинических форм заболеваемости ТБ, так и особенностями возбудителя (МБТ), вкуче со сложностью (и индивидуальными особенностями) в организации иммунной системы у каждого конкретного человека (пациента). Во-вторых, на современного фтизиатрического пациента оказывает влияние большое разнообразие воздействующих факторов (внутренних и внешних), включая вынужденную большую продолжительность и неминуемое побочное действие средств актуальной химиотерапии — все это не позволяет осуществлять «one-size-fits-all» approach» (т.е. некий стандартизированный способ лечения, подходящий всем пациентам) [11]. Отдельно следует еще раз выделить проблему побочного действия противотуберкулезных химиотерапевтических средств (ввиду их активности, продолжительности применения и комбинированного способа применения). Так, в лечении больших туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью, как выявлено в исследовании [34]: уровень зарегистрированных побочных эффектов (здесь применялся сокращенный 12-месячный режим химиотерапии) соответствовал 37,5% от количества пролеченных пациентов.

Тем не менее, следует выделить два подхода в применении адъювантных средств во фтизиатрии, дополнительные лечебные возможности которых могут характеризоваться как широкие. Речь здесь идет об адъювантных средствах борьбы с табакокурением и антиоксидантах. Закономерно, что курение выступает серьезным патогенным фактором, усугубляющим течение ТБ. Так, по результатам своего обзора, авторы демонстрируют выводы о «неблагоприятном влиянии табачного дыма как на состояние организма человека, так и на микобактерию туберкулеза, что ведет к росту заболеваемости среди курящих»; а также, что «сочетание курения и туберкулеза ухудшает процесс лечения, способствует хронизации, рецидивированию процесса и инвалидизации пациентов» [35].

В свою очередь, проводимые исследования демонстрируют удовлетворительные результаты (например, в опыте с *варениклином* у больных туберкулезом [36], что привело к отказу от курения в 41% случаев). В целом фтизиатры рекомендуют включить адъювантные средства для борьбы с курением в практики современного лечения ТБ [37]. На сегодня для достижения цели прекращения курения (в основном, это средства никотин-заместительной терапии) в мировой практике считаются ведущими 10 лекарственных средств (рекомендованных FDA [38]). Со стороны авторов данного исследования также последовало изучение состояния дел в этой области, включая разработку перспективных направлений в создании средств для эффективной борьбы с курением [39].

#### 3.1. Антиоксиданты как перспективное направление современной адъювантной терапии ТБ

Следующая группа — это антиоксидантные средства (применение которых в качестве адъювантов

стало одним из первых положительных опытов использования вспомогательных средств в терапии ТБ еще с 1970-х гг., как это отмечено во введении). Интерес к антиоксидантам (АО) возник по естественной причине — из патофизиологического знания, что любой воспалительный процесс (инфекционный тем более; не говоря уже о сложном и тяжелом течении туберкулезного процесса) представляет собой окислительный стресс. Под понятием окислительного (оксидативного) стресса принято определять состояние клетки, характеризующееся повышенным образованием оксидантов и сопровождающееся нарушением баланса между про- и антиоксидантными системами. В настоящее время признается, что окислительный стресс играет существенную роль в развитии целого ряда заболеваний и патологических состояний. Окислительное повреждение часто вызывается свободно-радикальными процессами, что легко объясняется высокой реакционностью свободных радикалов.

У фтизиатрического пациента оксидативное повреждение тканей, органов и систем (в первую очередь, дыхательной системы; но и других органов и систем) выступает закономерным явлением в силу как раз развертывания окислительного стресса, включая в том числе указания на активацию процессов липидной пероксидации (ПОЛ) в сыворотке крови и повышение активности каталазы [40]. Другие авторы также подтверждают, что интенсивная терапия больных туберкулезом легких приводит к усилению ПОЛ в сыворотке [41]. В свою очередь, окислительные процессы с участием АКМ (активированных кислородных метаболитов) крайне важны для защиты от патогенных микроорганизмов, внутри- и межклеточной коммуникации и, соответственно, поддержания внутреннего гомеостаза [41, с.147]. При этом одной из значимых проблем во фтизиатрии является внутриклеточная персистенция МБТ, которая лежит в основе развития ТБ [Ibid.].

Наработанные в настоящем данные (полученные как *in vitro*, так и *in vivo*) о цитотоксическом действии АКМ как на микобактерию (микробицидное действие), так и на организм больного ТБ человека, представляются достаточно противоречивыми. Поэтому ученые приходят к осознанию, что в данном исследовательском вопросе проблема остается недостаточной изученной, поэтому требуется решительное исправление положения [42].

Существенно также, что антиоксиданты (АО) привлекают внимание и по другой причине, поскольку обладают уникально широкими показаниями к применению. Последнее (в их фармакодинамических свойствах) может иметь простое объяснение: АО-действие, реализуя способности к нейтрализации активных кислородных метаболитов (АКМ, т.е. различных свободных агрессивных радикалов, активность которых повышается в патологических условиях), проявляется в любой ткани и органе в случае их повреждения (под влиянием инфекционных, токсических, ишемических и других факторов). Так, в ранее проведенном исследовании, подтвердившем гепатопротекторные эффекты этоксида [43], авторы обосновывают закономерную перспективность данного

АО (в практике терапии ТБ) также и в отношении его других известных (нейропротекторных, антиалкогольных, кардиопротекторных и иммуномодулирующих) фармакологических свойств.

Широкий спектр показаний к применению АО существенен и тем, что их профиль приблизительно накладывается на преморбидное состояние усредненного фтизиатрического пациента. На самом деле, последний редко представляет собой здорового человека, который оказывается случайным образом ТБ-инфицированным, с последующим развитием заболевания. Как заключают специалисты, изучающие этот вопрос, «наиболее подвержены туберкулёзу мужчины старше 50 лет с хроническими заболеваниями, имеющие среднеспециальное образование, безработные с низким уровнем дохода и не имеющие семьи» [44]. Вполне закономерно, что у подобного «усредненного» пациента легко будут развиваться алкоголизация и хроническая алкогольная болезнь. В свою очередь, уже в отношении к сопутствующим заболеваниям исследователи отмечают у больных туберкулезом «наличие ИБС и факторов ее риска, сахарного диабета, хронических болезней легких», что утяжеляет течение туберкулезного процесса, создает трудности в организации эффективной терапии и является фактором риска формирования лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза [45].

В целом нельзя не согласиться с авторами, что «возможности антиоксидантной терапии необходимо рассматривать не только с позиций цитотоксического действия АКМ, но и с позиций их регуляторного действия» [41, с.157]. Иначе говоря, перспектива выяснения возможностей и реализация главной цели гармонизации про- и антиоксидантных систем в организме человека, больного ТБ — все это очевидным образом представляет собой перспективное и важное направление в развитии адьювантной терапии ТБ. К тому же существующие экспериментальные и клинические данные убедительно подтверждают положительное действие АО в плане купирования токсических эффектов противотуберкулезной терапии. В этой связи, в свете вышесказанного следует утверждать очевидную перспективность в разработке АО-средств как важного ресурса адьювантной терапии ТБ. Тем более, что данному вопросу до сих пор в сравнении с исследованиями, проводимыми в России, в целом уделяется недостаточное внимание в мировой фтизиатрической области знания.

### Заключение

В работе дается определение адьювантным средствам во фтизиатрии. На этом основании осуществляется фармакологический обзор и характеризуются три класса адьювантных средств, применяемых для лечения туберкулеза. Первые два класса образуются лекарствами преимущественно *иммуотропного* и *метаботропного* действия и заключают в себе большие возможности в плане реализации индивидуализированной патогенетической терапии больного ТБ. В отдельный третий класс авторы выводят средства для борьбы с курением и антиоксиданты. В отношении к последним в работе продвигается и обос-

новывается положение, что антиоксиданты в силу своих свойств могут рассматриваться как перспективные адьювантные средства с возможной стандартизацией их применения в схемах терапии ТБ.

В целом, адьюванты во фтизиатрии представляются как необходимые средства патогенетической НДТ-терапии — лечения конкретного фтизиатрического пациента, направленного на усиление (оптимизацию, восстановление, нормализацию) защитных свойств его организма (уже больного, пораженного ТБ-инфекцией; или находящегося в группе риска по заражению). Важно, что адьювантные средства не могут заменить этиотропную химиотерапию первой линии — противотуберкулезные препараты, воздействующие непосредственно (на микроорганизм) и поражающие инфекционный патоген (МБТ). Вместе с тем, как показано в работе, адьювантные средства патогенетической НДТ-терапии также имеют существенное значение, поскольку реализуют эффективное воздействие на макро-организм (больного человека), осуществляя эффекты усиления и восстановления его защитных функций, что приводит к сокращению сроков обезвреживания МБТ и окончательной элиминации патогена из организма (т.е. выздоровления пациента от туберкулеза).

1. Старшинова А.А., Павлова М.В., Яблонский П.К. и др. Эволюция фтизиатрии – это поиск новых методов и препаратов, эффективных при лечении туберкулеза // *Практическая медицина* 2014. №7. С.133–139.
2. Ханин А.Л., Долгих С.А., Викторова И.Б. Организация и результаты лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом в крупном промышленном центре Сибири // *Медицина в Кузбассе*. 2010. №4. С.29–37.
3. Васильева И. А., Самойлова А. Г., Эргешов А. Э. и др. Химиотерапия туберкулеза: проблемы и перспективы // *Вестн. Рос. акад. мед. наук*. 2012. №11. С.9–14.
4. Данилов А.Н., Морозова Т.И., Докторова Н.П. Прогнозирование развития нежелательных явлений химиотерапии у лиц с впервые выявленным туберкулезом легких // *Саратовский научно-мед. журн.* 2015. №11(4). С.576–582.
5. Исаенко Е.Ю. и др. Адьюванты в современной вакцинологии // *Annals of Mechnikov Institute*. 2013. №4. С.5–21.
6. Фтизиатрия. Национальное руководство / под ред. М.И.Перельмана. М.: ГЭОТАР-Медна, 2007. С.512.
7. Евтушенко И.А., Марусиченко В.В. Адьювантная терапия при хроническом болевом синдроме (научный обзор) // *Международ. неврологический журнал*. 2016. №3(81). С.71–75.
8. 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.
9. Мооркрафт С.Ю., Дагдейл Э., Ли Д.Л.Ю. Сопроводительная терапия в онкологии. Практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 432 с.
10. Сёмаш Н.А., Белевский А.С., Вязьменова Н.И. Адьювантная терапия внебольничной пневмонии // *Лечебное дело*. 2011. №4. С.50–54.
11. Young C., Walz G., Du Plessis N. Therapeutic host-directed strategies to improve outcome in tuberculosis // *Mucosal Immunology*. 2019. V.13. P.190–204. doi: 10.1038/s41385-019-0226-5.
12. Kiran D., Podell B.K., Chambers M. and Basaraba R.J. Host-directed therapy targeting the Mycobacterium tuberculosis granuloma: a review // *Semin. Immunopathol.* 2013. V.38. P.167–183. doi: 10.1007/s00281-015-0537-x.
13. Napier R.J., Rafi W., Cheruvu M. et al. Imatinib-Sensitive Tyrosine Kinases Regulate Mycobacterial Pathogenesis and Represent Therapeutic Targets against Tuberculosis // *Cell Host & Microbe*. 2011. V.10(5). P.475–485. doi:10.1016/j.chom.2011.09.010.
14. Datta M., Via L.E., Kamoun W. S. et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment normalizes tuberculosis granuloma vasculature and improves small molecule delivery // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015. V.112(6). P.1827–1832. doi:10.1073/pnas.1424563112.
15. Pirinen E., Cantó C., Jo Y. S., et al. Pharmacological Inhibition of Poly(ADP-Ribose) Polymerases Improves Fitness and Mitochondrial Function in Skeletal Muscle // *Cell Metabolism*. 2014. V.19(6). P.1034–1041. doi:10.1016/j.cmet.2014.04.002.
16. Niezgodá A., Niezgodá P., Czajkowski R. Novel Approaches to Treatment of Advanced Melanoma: A Review on Targeted Therapy and Immunotherapy // *BioMed Research International*. 2015. P.1–16. doi:10.1155/2015/851387.
17. Gettinger S.N., Horn L., Gandhi L. et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer // *Journal of Clinical Oncology*. 2015. V.33(18). P. 2004–2012. doi:10.1200/jco.2014.58.3708.
18. Sun F., Li L., Liao X. et al. Adjunctive use of prednisolone in the treatment of free-flowing tuberculous pleural effusion: A retrospective cohort study // *Respiratory Medicine*. 2018. V.139. P. 86–90. doi:10.1016/j.rmed.2018.05.002.
19. Meintjes G., Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010;24:2381-90.
20. Roca F. J., Ramakrishnan L. TNF Dually Mediates Resistance and Susceptibility to Mycobacteria via Mitochondrial Reactive Oxygen Species. *Cell*. 2013. Vol.153(3). P. 521–534. doi:10.1016/j.cell.2013.03.022.
21. Vilaplana C., Marzo E., Tapia G. et al. Ibuprofen Therapy Resulted in Significantly Decreased Tissue Bacillary Loads and Increased Survival in a New Murine Experimental Model of Active Tuberculosis // *The Journal of Infectious Diseases*. 2013. V.208(2). P.199–202. doi:10.1093/infdis/jit152.
22. Maiga M., Agarwal N., Ammerman N.C. et al. Successful Shortening of Tuberculosis Treatment Using Adjuvant Host-Directed Therapy with FDA-Approved Phosphodiesterase Inhibitors in the Mouse Model // *PLoS ONE*. 2012. V.7(2). P.e30749. doi:10.1371/journal.pone.0030749.
23. Schiebler M., Brown K., Hegyi K. et al. Functional drug screening reveals anticonvulsants as enhancers of mTOR independent autophagic killing of Mycobacterium tuberculosis through inositol depletion // *EMBO Molecular Medicine*. 2014. V.7(2). P.127–139. doi:10.15252/emmm.201404137.
24. Fu J., Shao C.-J., Chen F.-R. et al. Autophagy induced by valproic acid is associated with oxidative stress in glioma cell lines // *Neuro-Oncology*. 2009. Vol.12(4). P. 328–340. doi:10.1093/neuonc/nop005.
25. Tung E.W.Y., Winn L.M. Valproic Acid Increases Formation of Reactive Oxygen Species and Induces Apoptosis in Postimplantation Embryos: A Role for Oxidative Stress in Valproic Acid-Induced Neural Tube Defects // *Molecular Pharmacology*. 2011. Vol.80(6). P.979–987. doi:10.1124/mol.111.072314.
26. Olive A.J. & Sasseti C.M. New TB treatments hiding in plain sight // *EMBO Molecular Medicine*. 2015. V.7. P.:125–126. doi:10.15252/emmm.201404815.
27. Singhal A., Jie L., Kumar P. et al. Metformin as adjunct antituberculosis therapy // *Science Translational Medicine*. 2014. Vol.6(263). P.263ra159–263ra159. doi:10.1126/scitranslmed.3009885.
28. Gaurav T., Pooja S., Mandira V.-B., et al. Role of Vitamins B, C, and D in the Fight against Tuberculosis // *International Journal of Mycobacteriology*. 2017. V.6. Issue 4. P. 328–332.
29. Lawson L., Thacher T.D., Yassin M.A. et al. Randomized controlled trial of zinc and vitamin A as co-adjuvants for the treatment of pulmonary tuberculosis // *Tropical Medicine & International Health*. 2010. V.15(12). P.1481–1490. doi:10.1111/j.1365-3156.2010.02638.x.
30. Mily A., Rekha R.S., Kamal S.M. et al. Significant effects of oral phenylbutyrate and vitamin D3 adjunctive therapy in pulmonary tuberculosis: a randomized controlled trial // *PLoS One*. 2015. V.10. P.e0138340. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138340>.

31. Dutta N.K., Bruiners N., Pinn M.L. et al. Statin adjunctive therapy shortens the duration of TB treatment in mice // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016. V.71(6). P.1570–1577. doi:10.1093/jac/dkw014.
32. Kang Y.A., Choi N.-K., Seong J.-M. et al. The effects of statin use on the development of tuberculosis among patients with diabetes mellitus // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2014. V.18(6). P. 717–724. doi:10.5588/ijtld.13.0854.
33. Kolloli A., Subbian S. Host-directed therapeutic strategies for tuberculosis // *Front Med (Lausanne)*. 2017. V.4. P.171.
34. Литвиненко Н.А., Чоботарь О.П., Давыденко В.В. Эффективность лечения больных туберкулезом легких с пре-широкой лекарственной устойчивостью при сокращенном 12-месячном режиме химиотерапии с максимальным бактерицидным действием // *Туберкулез, легочные инфекции, ВЛ-инфекция*. 2017. №2(29). С.54–60.
35. Багишева Н.В., Мордык А.В., Мордык Д.И. Оценка влияния курения на развитие и течение специфического процесса в легких (обзор литературы) // *Медицинский альянс*. № 4. 2017. С.15–22.
36. Смирнова М.А., Истомин Е.В., Суховская О.А., Яблонский П.К. Результаты лечения варениклином никотиновой зависимости у больных туберкулезом // *Медицинский альянс*. 2019. Т.7. №4. С.54–60.
37. Wang J., Shen H. Review of cigarette smoking and tuberculosis in China: intervention is needed for smoking cessation among tuberculosis patients // *BMC Public Health*. 2009. V.9. P.292. doi: 10.1186/1471-2458-9-292.
38. Prochaska J.J., Benowitz N.L. The past, present, and future of nicotine addiction therapy // *Annual review of medicine*. 2016. P.467–486. doi:10.1146/annurev-med-111314-033712.
39. Хруцкий К.С., Соколов И.А., Гудзь П.А. Борьба с никотиновой зависимостью: современные фармакодинамические основания и перспективы // *Вестник НовГУ*. 2020. В печати.
40. Жукова Е.М., Краснов В.А., Хазанов В.А. Эффективность включения регулятора энергетического обмена в комплексную терапию больных туберкулезом легких // *Бюллетень СО РАМН*. 2009. № 5(139). С.46–52.
41. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс: прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006. 556 с.
42. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: Сиб. ун-в. изд-во, 2017. 284 с.
43. Карпов А.В., Гудзь П.А., Хруцкий К.С. и др. Перспективы исследования клинической эффективности клинического препарата этоксидол во физиотрической практике // *Вестник НовГУ*. 2017. №8(106). С.83-84.
44. Фролова Ю.В., Корнышова Н.С., Астратенко Ю.С. Социальный портрет и приверженность к лечению больного туберкулезом // *Туберкулез у детей и подростков / под ред. Е.Н.Янченко, М.С.Греймер*. СПб., 1999. С.37–40.
45. Кошечкин В.А., Иванова З.А. Туберкулез и сопутствующие заболевания // *Вестник РУДН. Сер.: Медицина*. 2006. №2(34). С.120–123.
5. Isaenko E.Yu. i dr. Ad'yuvanty v sovremennoy vaksinologii [Adjuvants in modern vaccinology]. *Annals of Mechnikov Institute*, 2013, vol.4, pp.5–21.
6. Ftiziatriya. Natsional'noe rukovodstvo Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007. P.512.
7. Evtushenko I.A., Marusichenko V.V. Ad'yuvantnaya terapiya pri khronicheskom bolevom sindrome (nauchnyy obzor) [Marusichenko V.V. Adjuvant therapy in chronic pain syndrome (literature review)]. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal*, 2016, no.3(81), pp.71–75.
8. Abuzarova G.R., Nevzorova D.V. Obezbolivanie v palliativnoy pomoshchi [Palliative care pain relief]. *Prakticheskoe rukovodstvo dlya vracha*. Moscow, Blagotvoritel'nyy fond pomoshchi khospisam Vera, 2019. P.60.
9. Moorkraft S.Yu., Dagdeyl E., Li D.L.Yu. Soprovoditel'naya terapiya v onkologii. *Prakticheskoe rukovodstvo [Accompanying therapy in oncology. Practical Guide]*. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2019. 432 p.
10. Semash H.A., Belevskiy A.C., Vyaz'menova N.I. Ad'yuvantnaya terapiya vnebol'nichnoy pnevmonii [Adjuvant therapy of extra-hospital pneumonia]. *Lechebnoe delo*, 2011, no. 4, pp.50–54.
11. Young C., Walz G., Du Plessis N. Therapeutic host-directed strategies to improve outcome in tuberculosis. *Mucosal Immunology*, 2019, vol.13, pp.190–204. doi: 10.1038/s41385-019-0226-5.
12. Kiran D., Podell B.K., Chambers M. and Basaraba R.J. Host-directed therapy targeting the Mycobacterium tuberculosis granuloma: a review. *Semin. Immunopathol*, 2013, vol.38, pp.167–183. doi: 10.1007/s00281-015-0537-x.
13. Napier R.J., Rafi W., Cheruvu M. et al. Imatinib-Sensitive Tyrosine Kinases Regulate Mycobacterial Pathogenesis and Represent Therapeutic Targets against Tuberculosis. *Cell Host & Microbe*, 2011, vol.10(5), pp.475–485. doi:10.1016/j.chom.2011.09.010.
14. Datta M., Via L.E., Kamoun W. S. et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment normalizes tuberculosis granuloma vasculature and improves small molecule delivery. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2015, vol.112(6), pp.1827–1832. doi:10.1073/pnas.1424563112.
15. Pirinen E., Cantó C., Jo Y. S., et al. Pharmacological Inhibition of Poly(ADP-Ribose) Polymerases Improves Fitness and Mitochondrial Function in Skeletal Muscle. *Cell Metabolism*, 2014, vol.19(6), pp.1034–1041. doi:10.1016/j.cmet.2014.04.002.
16. Niezgodna A., Niezgodna P., Czajkowski R. Novel Approaches to Treatment of Advanced Melanoma: A Review on Targeted Therapy and Immunotherapy. *BioMed Research International*, 2015, pp.1–16. doi:10.1155/2015/851387.
17. Gettinger S.N., Horn L., Gandhi L. et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, vol.33(18), pp.2004–2012. doi:10.1200/jco.2014.58.3708.
18. Sun F., Li L., Liao X. et al. Adjunctive use of prednisolone in the treatment of free-flowing tuberculous pleural effusion: A retrospective cohort study. *Respiratory Medicine*, 2018, vol.139, pp.86–90. doi:10.1016/j.rmed.2018.05.002.
19. Meintjes G., Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010, vol.24, pp.2381-90.
20. Roca F. J., & Ramakrishnan, L. TNF Dually Mediates Resistance and Susceptibility to Mycobacteria via Mitochondrial Reactive Oxygen Species. *Cell*, 2013, vol.153(3), pp.521–534. doi:10.1016/j.cell.2013.03.022.
21. Vilaplana C., Marzo E., Tapia G. et al. Ibuprofen Therapy Resulted in Significantly Decreased Tissue Bacillary Loads and Increased Survival in a New Murine Experimental Model of Active Tuberculosis. *The Journal of Infectious Diseases*, 2013, vol.208(2), pp.199–202. doi:10.1093/infdis/jit152.

#### References

1. Starshinova A.A., Pavlova M.V., Yablonskiy P.K. i dr. Evolyutsiya ftiziatrii – eto poisk novykh metodov i preparatov, effektivnykh pri lechenii tuberkuleza [Evolution of phthisiatry is a search for new methods and drugs effective for the treatment of tuberculosis]. *Prakt meditsina*, 2014, no. 7, pp.133–139.
2. Khanin A.L., Dolgikh S.A., Viktorova I.B. Organizatsiya i rezultaty lecheniya bol'nykh lekarstvenno-ustoychivym tuberkulezom v krupnom promyshlennom tsentre Sibiri [Organization and results of treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in a large industrial center of Siberia]. *Meditsina v Kuzbasse*, 2010, no. 4, pp.29–37.
3. Vasil'eva I. A., Samoylova A. G., Ergeshov A. E. i dr. Khimioterapiya tuberkuleza: problemy i perspektivy [Tuberculosis chemotherapy: problems and prospects]. *Vestn. Ros. akad. med. nauk*, 2012, no.11, pp.9–14.
4. Danilov A.N., Morozova T.I., Doktorova N.P. Prognozirovaniye razvitiya nezhelatel'nykh yavleniy

22. Maiga M., Agarwal N., Ammerman N.C. et al. Successful Shortening of Tuberculosis Treatment Using Adjuvant Host-Directed Therapy with FDA-Approved Phosphodiesterase Inhibitors in the Mouse Model. *PLoS ONE*, 2012, vol.7(2), P.e30749. doi:10.1371/journal.pone.0030749.
23. Schiebler M., Brown K., Hegyi K. et al. Functional drug screening reveals anticonvulsants as enhancers of mTOR independent autophagic killing of Mycobacterium tuberculosis through inositol depletion. *EMBO Molecular Medicine*, 2014, vol.7(2), pp.127–139. doi:10.15252/emmm.201404137.
24. Fu J., Shao C.-J., Chen F.-R. et al. Autophagy induced by valproic acid is associated with oxidative stress in glioma cell lines. *Neuro-Oncology*, 2009, vol.12(4), pp.328–340. doi:10.1093/neuonc/nop005.
25. Tung E.W.Y., Winn L.M. Valproic Acid Increases Formation of Reactive Oxygen Species and Induces Apoptosis in Postimplantation Embryos: A Role for Oxidative Stress in Valproic Acid-Induced Neural Tube Defects. *Molecular Pharmacology*, 2011, vol.80(6), pp.979–987. doi:10.1124/mol.111.072314.
26. Olive A.J. & Sasseti C.M. New TB treatments hiding in plain sight. *EMBO Molecular Medicine*, 2015, vol.7, pp.125–126. doi:10.15252/emmm.201404815.
27. Singhal A., Jie L., Kumar P. et al. Metformin as adjunct antituberculosis therapy. *Science Translational Medicine*, 2014, vol.6(263). P.263ra159–263ra159. doi:10.1126/scitranslmed.3009885.
28. Gaurav T., Pooja S., Mandira V. B., et al. Role of Vitamins B, C, and D in the Fight against Tuberculosis. *International Journal of Mycobacteriology*, 2017, vol.6, iss. 4, pp.328–332.
29. Lawson L., Thacher T.D., Yassin M.A. et al. Randomized controlled trial of zinc and vitamin A as co-adjuvants for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Tropical Medicine & International Health*, 2010, vol.15(12), pp.1481–1490. doi:10.1111/j.1365-3156.2010.02638.x.
30. Mily A., Rekha R.S., Kamal S.M. et al. Significant effects of oral phenylbutyrate and vitamin D3 adjunctive therapy in pulmonary tuberculosis: a randomized controlled trial. *PLoS One*, 2015, vol.10. P.e0138340. doi:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138340.
31. Dutta N.K., Bruiners N., Pinn M.L. et al. Statin adjunctive therapy shortens the duration of TB treatment in mice. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2016, vol.71(6), pp.1570–1577. doi:10.1093/jac/dkw014.
32. Kang Y.A., Choi N.-K., Seong J.-M. et al. The effects of statin use on the development of tuberculosis among patients with diabetes mellitus. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2014, vol.18(6), pp.717–724. doi:10.5588/ijtld.13.0854.
33. Kolloli A., Subbian S. Host-directed therapeutic strategies for tuberculosis. *Front Med (Lausanne)*, 2017, vol.4. P.171.
34. Litvinenko N.A., Chobotar' O.P., Davydenko V.V. Effektivnost' lecheniya bol'nykh tuberkulezom legkikh s pre-shirochayshey lekarstvennoy ustoychivost'yu pri sokrashchennom 12-mesyachnom rezhime khimioterapii s maksimal'nym bakteritsidnym deystviem [Efficiency of treatment of patients with lung tuberculosis with the most extensive drug resistance in a reduced 12-month regimen of chemotherapy with the maximum bactericidal action]. *Tuberkul'oz, legenevi khvorobi, VIL-infektsiya*, 2017, no.2(29), pp.54–60.
35. Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Mordyk D.I. Otsenka vliyaniya kureniya na razvitiye i techeniye spetsificheskogo protsessa v legkikh (obzor literatury) [Assessment of the impact of smoking on development and current specific process in the lungs]. *Meditinskiy al'yans*, no.4, 2017, pp.15–22.
36. Smirnova M.A., Istomin E.V., Sukhovskaya O.A., Yablonskiy P.K. Rezul'taty lecheniya vareniklinom nikotinovoy zavisimosti u bol'nykh tuberkulezom [Results of treatment with vareniclin nicotine addiction in patients with tuberculosis]. *Meditinskiy al'yans*, 2019, v.7, no. 4, p.54–60.
37. Wang J., Shen H. Review of cigarette smoking and tuberculosis in China: intervention is needed for smoking cessation among tuberculosis patients. *BMC Public Health*, 2009, vol.9. P.292. doi: 10.1186/1471-2458-9-292.
38. Prochaska J.J., Benowitz N.L. The past, present, and future of nicotine addiction therapy. *Annual review of medicine*, 2016, pp.467–486. doi:10.1146/annurev-med-111314-033712.
39. Khrutskiy K.S., Sokolov I.A., Gud'z' P.A. Bor'ba s nikotinovoy zavisimost'yu: sovremennye farmakodinamicheskie osnovaniya i perspektivy [Breaking free from nicotine dependence: the contemporary pharmacodynamic bases and prospects]. *Vestnik NovSU*, 2020, no.3(120), in print.
40. Zhukova E.M., Krasnov V.A., Khazanov V.A. Effektivnost' vkl'yucheniya regul'yatora energeticheskogo obmena v kompleksnuyu terapiyu bol'nykh tuberkulezom legkikh [The effectiveness of energy metabolism moderator inclusion in complex therapy of lung tuberculosis sufferers]. *Byulleten' SO RAMN*, 2009, no.5(139), pp.46–52.
41. Men'shchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K. i dr. Okislitel'nyy stress: prooksidanty i antioksidanty [Oxidative Stress: prooxidants and antioxidants]. Moscow, Slovo, 2006. 556 p.
42. Men'shchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z. i dr. Okislitel'nyy stress. Patologicheskie sostoyaniya i zabolevaniya [Oxidative stress. Pathological states and diseases]. Novosibirsk, Sib. univ. Publ., 2017. 284 p.
43. Karpov A.V., Gud'z' P.A., Khrutskiy K.S. i dr. Perspektivy issledovaniya klinicheskoy effektivnosti klinicheskogo preparata etoksidol vo fiziatricheskoy praktike [Prospects for the study of the clinical efficacy of a Russian medicinal agent ethoxidol in the practice of tuberculosis institutions]. *Vestnik NovSU*, 2017, no.8(106), pp.83–84.
44. Frolova Yu.V., Kornysheva N.S., Astratenko Yu.S. Sotsial'nyy portret i priverzhennost' k lecheniyu bol'nogo tuberkulezom [Social profile and adherence to treatment of a patient with tuberculosis]. *Tuberkulez u detey i podrostkov*. Saint Petersburg, 1999, pp.37–40.
45. Koshechkin V.A., Ivanova Z.A. Tuberkulez i soputstvuyushchie zabolevaniya [Tuberculosis and accompanying diseases]. *Vestnik RUDN. Ser.: Meditsina*, 2006, no.2(34), pp.120–123.