

REAȚIILE DE ADAPTARE NESPECIFICE GENERALE ALE BOLNAVILOR DE TUBERCULOZĂ PULMONARĂ SUB INFLUENȚA PREPARATULUI IMUNOMODULATOR *BIO*R SAU EXTRACTUL DE ELEUTEROCOC

Olga Calenda – cercet. șt., competitor,

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

tel. +37379075900, olga.calenda@yahoo.com

Rezumat

Tuberculoza este o boală multifactorială, a cărei evoluție și răspuns la tratament este determinat de interacțiunea între genotipul *M. tuberculosis* și genotipul uman. Tratamentul imunologic are loc privilegiat în cadrul tratamentului patogenic al tuberculozei. Preparatul BioR obținut în baza biomasei cianobacteriei *Spirulina platensis* manifestă acțiune anti-oxidantă, stabilizatoare a membranelor celulare și acțiune imunomodulatoare. Extractul de Eleuterococ crește rezistența organismului, târziu debutul fazei de epuizare a organismului consecutiv sindromului de stres. **Scopul** cercetării a constat în analiza comparativă a reacțiilor de adaptare nespecifice generale (RANG) la bolnavii cu tuberculoză pulmonară sub acțiunea preparatului imunomodulator autohton BioR versus extractului de Eleuterococ. **Material și metode:** au fost analizate reacțiile adaptative unui număr total de 113 bolnavi, internați în subdiviziunile clinice ale IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” conform programului antistres. **Rezultate:** Ambele preparate manifestă o eficiență similară asupra structurii, nivelurilor și dinamicii RANG, deși nu se poate aprecia un efect mai evident a preparatului BioR comparativ cu ale extractului de Eleuterococ la bolnavii de tuberculoză pulmonară. **Concluzii:** Asocierea preparatelor adaptogene BioR și extractul de Eleuterococ la tratamentul anti-TBC amplifică eficacitatea tratamentului, fapt demonstrat prin normalizarea structurii RANG. Ambele preparate pot fi recomandate pentru a fi incluse în schema de tratament antituberculos cu scopul asigurării unei eficacități optime.

Cuvinte-cheie: tuberculoza, stres, reacții de adaptare, BioR, Eleuterococ

Summary. General non-specific adaptive reactions in pulmonary tuberculosis patients under the influence of immunomodulator drug BioR or Eleutherococcus extract

Tuberculosis is a multifactorial disease, with the evolution and response to treatment being determined by the interaction between the genotype of *M. tuberculosis* and the human genotype. Immunological treatment is an important pathogenetical treatment of tuberculosis. BioR medicine obtained from the biomass of *Spirulina platensis* exhibits an anti-oxidant activity, and immunomodulator activity. Eleutherococcus extract increases the body's resistance, diminishing the level of the body stress syndrome. The aim of the research was the comparative analysis of general nonspecific adaptation reactions (RANG) in patients with pulmonary tuberculosis treated with immunomodulator drug BioR versus Eleutherococcus extract. **Material and methods:** adaptive reactions were analyzed in a total number of 113 patients hospitalized in clinical subdivisions of IMSP Institute of Pneumophthysiology „Chiril Draganiuc”. **Results:** Both drugs showed a similar efficiency on the structure and dynamics RANG levels, although it can not be appreciated if the drug BioR is more efficient as Eleuterococ extract in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis. **Conclusions:** The combination of adaptogenic drugs: Eleutherococcus extract and BioR with anti-TB treatment enhances its efficacy demonstrated by normalizing of the structure RANG. Both drugs can be recommended for inclusion as immune modulators in the anti-TB treatment with the aim to ensure an optimum effectiveness.

Key words: tuberculosis, stress, adaptive reactions, BioR, Eleutherococcus

Резюме. Общие неспецифические адаптивные реакции у больных туберкулезом легких под влиянием иммуномодулирующего препарата BioR или экстракта Элеутерококка

Туберкулез является многофакторным заболеванием, эволюция которого и ответ на лечение определяется взаимодействием между генотипом *M. туберкулеза* и человеческим генотипом. Иммунологическое лечение имеет привилегированное место в патогенетической терапии туберкулеза. BioR полученный из биомассы спиролина является антиоксидантом и иммуномодулятором. Экстракт Элеутерококка увеличивает сопротивляемость организма и предотвращает наступления фазы истощения организма из-за стресса. **Целью** исследования был сравнительный анализ общих неспецифических адаптационных реакций у больных туберкулезом легких под действием иммуномодулирующего препарата BIOR и экстракта Элеутерококка. **Материал и методы:** адаптивные реакции были проанализированы у 113 пациентов, госпитализированных в клинических подразделениях Института Пневмофтизиологии „Кирилл Драганюк”. **Результаты:** Оба препарата демонстрируют аналогичную эффективность на уровне структуры и динамики адаптивных реакций. **Выводы:** комбинация адаптогенных препаратов BioR или экстракта Элеутерококка к противотуберкулезному лечению увеличивает эффективность терапии, что было продемонстрировано нормализацией структуры адаптивных реакций. Оба препарата

могут быть рекомендованы для включения в схему лечения туберкулеза в целях обеспечения оптимальной эффективности.

Ключевые слова: туберкулез, стресс, адаптивные реакции, BioR, Элеутерококк

Introducere

Tuberculoza este o boală multifactorială, a cărei evoluție și răspuns la tratament este determinat de interacțiunea între genotipul *M. tuberculosis* și genotipul uman [6]. Imunitatea mediată celular, numită hipersensibilitatea întârziată este baza răspunsului imun în infecția tuberculoasă și determină particularitățile patogenezei, tabloului clinic și evoluției tuberculozei [7]. S-a constatat că evoluția acut progresivă a tuberculozei, cu distrucții parenchimatose extinse și multiple focare de diseminatie, au rezultate nesatisfăcătoare ale tratamentului antituberculos și în majoritatea cazurilor sunt determinate de perturbările sistemului imun [6]. Tratamentul antituberculos standard, scade intoxicația endogenă și ameliorează starea clinică a bolnavului [2]. Totuși în 2-20% din cazurile de tuberculoză, tulburările imune persistente nu stopează evoluția progresivă a tuberculozei, iar agravarea deficitului imun pe parcursul tratamentului, condiționează creșterea duratei lui, expunând bolnavul unui risc înalt pentru decesul precoce [4].

Multiple studii au demonstrat, că asocierea terapiei imunocorectoare la tratamentul antituberculos contribuie la reducerea nivelului intoxicației endogene, de asemenea reduce frecvența și intensitatea reacțiilor adverse și asigură o rată mai înaltă a succesului terapeutic [1]. S-a determinat că afectarea structurală și funcțională a sistemului limfatic este responsabilă de instalarea insuficienței poliorganice în formele de tuberculoză avansată, prin scăderea funcției de drenare limfatică ca consecință a sedimentării proteinelor cu masă moleculară mare și a fragmentelor celulare. Tehnicile de ameliorare a microcirculației limfatice care accelerează schimbul lichidului dintre capilare și interstițiu favorizează diluția endotoxinelor tisulare și accelerează eliminarea toxinelor prin sistemul limfatic. Rezultatele evaluării intoxicației endogene și a statutului rezistenței nespecifice bolnavilor care au efectuat tratament patogenetic asociat tratamentului antituberculos, precum: plasmafereza, hemolimfocitorbția, tehnicile medicinei cuantice, oxigenarea și fotomodificarea extracorporală a sângelui și enterosorbția, a determinat reducerea severității intoxicației endogene și ameliorarea rezultatului terapeutic [8]. S-a demonstrat că metodele tratamentului patogenetic determină reducerea valorilor crescute ale fracțiilor leucocitare, reduce severitatea perturbărilor indicatorii matematici ai intoxicației, normalizează populația totală limfocitară, normalizează raportul subpopulațiilor limfocitare, reduce nivelul crescut al

complexelor imune circulante în ser, majorează indicii de fagocitoză, fenomene care prin complexitatea lor asigură șansa succesului terapeutic [1].

Tratamentul imunologic are loc privilegiat în cadrul tratamentului patogenetic al tuberculozei prin introducerea individualizată a preparatelor imunomodulatoare cu acțiune adaptogenă, antioxidantă, imunoregulatorie și de dezintoxicare [2]. Acestea normalizează rezistența celulară, umorală și nespecifică, perturbate consecutiv infecției cu *M. tuberculosis* și secundar tratamentului antituberculos, asigurând o îmbunătățire a ratei succesului terapeutic. În decursul ultimului deceniu în Institutul de Microbiologie și Biotehnologie al Academiei de Științe a Moldovei a fost elaborată biotehnologia obținerii preparatului BioR în baza biomasei cianobacteriei *Spirulina platensis* [2]. Iar în cadrul laboratorului de Imunologie și Alergologie al IMSP IFP „Chiril Draganiuc” a fost evaluată activitatea lui imunocorectoare „in vitro” în concordanță cu aspectele clinice și paraclinice ale pacienților investigați. Partea activă a preparatului BioR este formată dintr-un complex de aminoacizi în stare liberă și în componența oligopeptidelor din care 78% sunt aminoacizii activi-glicina, valina, alanina, acidul glutamic, acidul asparagic, arginina, serina și treonina, triptofanul, cisteina, acidul gama aminobutiric. Acești aminoacizi, asociați polizaharidelor, macro- și microelementelor (Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Cr) manifestă acțiune antioxidantă, stabilizatoare a membranelor celulare și acțiune imunomodulatoare. Preparatul imunocorrector BioR este distribuit în capsule 5 mg, posedă acțiune antioxidantă datorită normalizării metabolismului glutationului (stimularea sintezei enzimelor ciclului glutationic: glutationreductazei, glutationperoxidazei, glutation-S-transferazei), asigură menținerea echilibrului dintre sistemul de oxidare peroxidică a lipidelor și sistemul antioxidant (reduce radicalii liberi ai oxigenului, conjugatelor dienice, dialdehidei malonice și crește activitatea antioxidantă a enzimelor superoxid dismutazei, catalazei, tocoferolului, enzimelor glutationice), normalizează schimbul energetic, stimulează procesele de regenerare a țesuturilor, ameliorează imunitatea celulară și umorală [2].

Plantele medicinale sunt utilizate pe larg în tratamentul afecțiunilor aparatului respirator. Atestăm abordarea unitară a aspectului științific al fitoterapiei, precum afecțiunea plantelor, nefiind studiate acțiunea preparatelor fitoterapeutice asupra agentului. Asocierea adaptogenilor la tratamentul antituberculos precum tinctura de lămâiță contribuie la ameliorarea func-

ției imunitare, deși se cunoaște că eficacitatea tincturii de lămâiță ca imunocorector este scăzută. Extractul de Eleuterococ (EE) crește rezistența organismului, tergiversând debutul fazei de epuizare a organismului consecutiv sindromului de stres. Aceasta duce la stabilizarea schimbului energetic și a funcțiilor regulatorii vitale ale organismului. Ca consecință a celor anterior expuse, demonstrăm importanța precăutării unor noi agenți terapeutici cu activitate adaptogenă și imunocorectoare, pentru ameliorarea modificărilor răspunsului în infecția tuberculoasă și boala activă.

Scopul cercetării a constat în analiza comparativă a reacțiilor de adaptare nespecifice generale (RANG) la bolnavii cu tuberculoză pulmonară sub acțiunea preparatului imunomodulator autohton BioR versus a extractului de Eleuterococ.

Material și metode: Design-ul studiului a constat în analiza unui număr total de 113, internați în subdiviziunile clinice ale IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Drăganiuc”. Înaintea tratamentului, persoanelor incluse în studiu li s-au efectuat evaluarea scorului RANG conform programului antistres:

Grupul 1 - 30 bolnavi tratați cu preparate anti-TBC și preparatul BioR (anti-TBC+BioR);

Grupul 2 - 30 bolnavi tratați cu preparate anti-TBC și extractul de Eleuterococ (anti-TBC+EE);

Grupul 30 bolnavi tratați cu preparate anti-TBC (anti-TBC);

Grupul 23 bolnavi tratați cu preparate anti-TBC și placebo (Anti-TBC+Placebo).

Grupurile au fost similare conform criteriilor: sex, vârstă, diagnostic, fapt ce a permis comparabilitatea rezultatelor.

Preparatul BioR distribuit în soluție injectabilă de 0,5% în fiole de 1,0 ml (producător Ficotehfarm, s.r.l.) s-a administrat câte 1,0 ml de două ori în zi (dimineața și seara), timp de 10 zile. Doza extractului de Eleuterococ s-a selectat individual prin intermediul

softului computerizat „Антистресс”, pornind de la hemograma bolnavilor folosită ca reper de semnalizare [6].

Rezultate și discuții: Analiza repartizării bolnavilor în grupurile formate demonstrează distribuția uniformă a acestora atât după sex, cât și după vârstă, fapt ce confirmă corectitudinea selectării grupurilor investigate (tabelul 1).

Tabelul 1

Distribuția bolnavilor conform sexului și vârstei bolnavilor (num. abs., $M \pm m$)

Sexul	Anti-TBC+BioR	Anti-TBC+EE	Anti-TBC	Anti-TBC+Placebo
Masculin	25	25	25	19
Feminin	5	5	5	4
Vârsta (ani)	35,7 $\pm$ 2,14	37,0 $\pm$ 2,23	36,0 $\pm$ 1,99	40,1 $\pm$ 2,52

Caracteristica structurii și dinamicii RANG demonstrează că reacția de „stres” a avut până la tratament aceeași valoare și fără deosebiri concludente în toate grupurile de bolnavi (tabelul 2). După tratament frecvența reacției de „stres” a descrescut veridic în grupurile de bolnavi cărora li s-a administrat tratament anti-TBC+BioR, și tratament anti-TBC+EE. În grupurile, unde bolnavii au primit numai preparate anti-TBC sau tratament anti-TBC+Placebo, frecvența reacției de „stres” a diminuat, însă fără deosebire statistic concludentă. Este de menționat că la bolnavii cărora s-a administrat concomitent cu preparatele anti-TBC și preparatul BioR, frecvența reacției de „stres” a fost concludent mai redusă, decât la bolnavii cărora la s-a administrat numai preparate anti-TBC, sau tratament anti-TBC+Placebo. Astfel, preparatul BioR demonstrează un nivel de activitate mai evident asupra dinamicii reacției de „stres”, comparativ cu extractul de Eleuterococ (tabelul 2).

Tabelul 2

Structura și dinamica RANG până și după tratament (% , $M \pm m$)

RANG		Anti-TBC+BioR	Anti-TBC+EE	Anti-TBC	Anti-TBC+Placebo
Stres	până	33,3 $\pm$ 8,75	43,3 $\pm$ 9,20	30,0 $\pm$ 8,51	47,8 $\pm$ 10,6
	după	0 $\pm$ 0 Δ	6,7 $\pm$ 4,63 Δ	16,7 $\pm$ 6,92*	26,1 $\pm$ 9,36●
Antrenament	până	50,0 $\pm$ 9,28	43,3 $\pm$ 9,20	50,0 $\pm$ 9,28	30,4 $\pm$ 9,81
	după	26,7 $\pm$ 8,21■	53,3 $\pm$ 9,26	33,3 $\pm$ 8,75	39,1 $\pm$ 10,4
Activare calmă	până	13,3 $\pm$ 6,31	10,0 $\pm$ 5,57	13,3 $\pm$ 6,31	13,0 $\pm$ 7,18
	după	50,0 $\pm$ 9,28 Δ	26,7 $\pm$ 8,21	33,3 $\pm$ 8,75	26,1 $\pm$ 9,36
Activare înaltă	până	3,3 $\pm$ 3,33	0 $\pm$ 0	6,3 $\pm$ 4,63	0 $\pm$ 0
	după	23,3 $\pm$ 7,85 Δ	13,3 $\pm$ 6,31 Δ	16,7 $\pm$ 6,92	8,7 $\pm$ 6,01
Reactivare	până	0 $\pm$ 0	3,3 $\pm$ 3,33	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
	după	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	4,4 $\pm$ 4,35

Diferență statistic autentică între anti-TBC+BioR și anti-TBC+EE(■), anti-TBC+BioR și anti-TBC+Placebo (●), anti-TBC+BioR și anti-TBC (*), anti-TBC+EE și anti-TBC+Placebo (○), între indici până și după tratament (Δ).

Reacția de „antrenament” a avut până la tratament aproximativ aceeași valoare în toate grupurile de bolnavi (tabelul 2). După tratament, frecvența reacției de „antrenament” a scăzut veridic la bolnavii care au primit tratament anti-TBC+BioR și la bolnavii care au primit doar tratament anti-TBC. La bolnavii cărora a fost administrat preparate anti-TBC+EE și preparate anti-TBC+Placebo, frecvența acestei reacții a crescut, deși nu a atins nivelul autenticității.

Reacția de „activare calmă” s-a constatat la aceleași nivel în grupurile de bolnavi până la tratament. La finele lui și-a crescut frecvența în toate grupurile de bolnavi, însă mai concludentă creșterea frecvenței acestei reacții s-a apreciat doar la bolnavii care au administrat tratament anti-TBC și BioR, confirmând nivelul înalt de activitate al acestui preparat (tabelul 2).

Frecvența reacției de „activare înaltă” a fost redusă în grupurile de bolnavi până la tratament. În dinamica tratamentului s-a observat creșterea frecvenței reacției de „activare înaltă” în toate grupurile de bolnavi. Însă, doar în grupurile, unde bolnavii au urmat tratament anti-TBC+BioR sau a fost administrat preparate anti-TBC+EE, această creștere a fost una veridică. Reacțiile de „reactivare” au fost prezente doar în cazuri unice în grupurile de bolnavi până la tratament și în dinamica acestora nu s-au modificat concludent (tabelul 2).

Structura și dinamica nivelurilor RANG demonstrează că nivelurile „foarte scăzute” ale indicatorului RANG în dinamica tratamentului și-a redus valoarea în grupurile unde bolnavii au primit preparate anti-TBC+BioR, sau preparate anti-TBC+EE (tabelul 3). În celelalte două grupuri de bolnavi frecvența nivelurilor „foarte scăzute” ale RANG, s-au micșorat însă aceste schimbări au fost mai puțin concludente.

Frecvența nivelurilor „scăzute” a fost aproximativ aceeași în toate grupurile de bolnavi până la

tratament. În cursul tratamentului a crescut neconcludent la bolnavii care au primit tratament anti-TBC. La bolnavii cărora au fost administrate preparate anti-TBC+BioR și bolnavii care au primit tratament anti-TBC+Placebo, frecvența nivelurilor „scăzute” a crescut, însă această creștere nu a fost atât de veridică. Ia la bolnavii care au primit preparate anti-TBC+EE, frecvența nivelurilor „scăzute” a rămas fără modificări în dinamica tratamentului (tabelul 3).

Nivelurile „medii” ale RANG au avut aproape aceeași frecvență până la tratament în grupurile unde bolnavii au primit concomitent cu preparatele anti-TBC și preparatul BioR sau preparatele anti-TBC și extractul de Eleuterococ. În dinamică frecvența nivelurilor „medii” ale RANG a crescut la acești bolnavi, însă creșterea a fost veridică doar la bolnavii care au primit tratament anti-TBC+EE. În grupul de bolnavi, care au primit numai tratament anti-TBC acest indice a scăzut, iar la bolnavii cărora li s-a administrat tratament anti-TBC+placebo modificări concludente nu s-au constatat. Frecvența nivelurilor „înalte” ale RANG în toate grupurile de bolnavi a fost foarte redusă și în dinamica tratamentului modificări nu s-au constatat.

Scorurile RANG în dinamica tratamentului s-au majorat în toate grupurile de bolnavi, dar cel mai clar și evident doar în grupurile unde bolnavii au primit concomitent cu preparatele anti-TBC preparatul BioR sau extractul de Eleuterococ. Este notabil că nivelurile scorurilor RANG la bolnavii care au primit preparate anti-TBC+BioR au fost concludent mai înalte decât la bolnavii care au primit numai tratament anti-TBC și comparativ cu bolnavii care au administrat preparate anti-TBC+Placebo. Analiza comparativă a demonstrat activitatea mult mai pronunțată și favorabilă a preparatului BioR asupra dinamicii scorurilor RANG până și după tratament la bolnavii cu tuberculoză pulmonară. Totodată diferența în scorurile RANG a fost mult mai mare la bolnavii care au primit concomitent cu preparatelor anti-TBC și

Tabelul 3

Structura și dinamica nivelurilor RANG până și după tratament (% , $M \pm m$)

Nivelurile		Anti-TBC+BioR	Anti-TBC+EE	Anti-TBC	Anti-TBC+Placebo
Foarte scăzute	până	33,3±8,75	30,0±8,51	10,0±5,57*	26,1±9,36
	după	0±0Δ	0±0Δ	3,3±3,33	18,2±8,22●○
Scăzute	până	53,3±9,26	60,0±9,10	63,3±8,95	65,2±10,2
	după	70,0±8,51	60,0±9,10□	86,7±6,31Δ	78,3±8,79
Medii	până	10,0±5,57	10,0±5,57	23,0±7,85	8,7±6,01
	după	16,7±6,92	30,0±8,51Δ□	6,7±4,63	8,7±6,01○
Înalte	până	10,0±5,57	3,3±3,33	3,3±3,33	0±0
	după	6,7±4,63	6,7±4,63	3,3±3,33	4,4±4,35

Anti-TBC+BioR și anti-TBC+Placebo (●), anti-TBC+BioR și anti-TBC (*), anti-TBC+EE și anti-TBC (□), între indici până și după tratament (Δ).

Tabelul 4

Dinamica scorurilor RANG până și după tratament (uc)

Nivelurile	Anti-TBC+BioR	Anti-TBC+EE	Anti-TBC	Anti-TBC+Placebo
UC până	612±146,3	341±61,8□	541±72,9	389±76,1
după	1091±172,8Δ	816±121,8Δ	653±76,9*	477±76,1●○
Diferența	480±208,8	476±122,2□	115±72,8	88±68,9○

Anti-TBC+BioR și anti-TBC+Placebo (●), anti-TBC+BioR și anti-TBC (*), anti-TBC+EE și anti-TBC+Placebo (○) între indici până și după tratament (Δ).

extractul de Eleuterococ, comparativ cu bolnavii care au primit doar tratament anti-TBC și comparativ cu bolnavii care au primit tratamentul anti-TBC+Placebo (tabelul 4).

Deci, analiza statistică efectuată nu permite deducerea unui efect mai evident asupra dinamicii reacțiilor adaptogene (structurile, nivelurile și scorurile RANG) ale preparatului BioR comparativ cu ale extractului de Eleuterococ la bolnavii de tuberculoză pulmonară incluși în acest studiu. Dinamica unor indicatori a demonstrat că preparatul BioR a fost mai activ, iar după alți indici a fost mai eficient extractul de Eleuterococ. Totuși, vizibil concluzionăm că ambele preparate manifestă o eficiență similară asupra structurii, nivelurilor și dinamicii RANG.

Concluzii. Asocierea preparatelor adaptogene BioR și extractul de Eleuterococ la tratamentul anti-TBC amplifică eficacitatea tratamentului, fapt demonstrat prin normalizarea structurii RANG. Pe parcursul tratamentului anti-TBC, activitatea de corecție și normalizare a preparatului BioR este una mai pronunțată comparativ cu cea a extractului de Eleuterococ. Ambele preparate pot fi recomandate pentru a fi incluse în schema de tratament anti-TBC cu scopul asigurării unei eficacități optime.

Bibliografie

1. Ghinda S., Rudic V., Popa M., ș.a. Studiul comparativ al acțiunii „in vitro” a preparatelor BioR și BioR^{Zn} asupra conținutului de limfocite T și subpopulațiile lor. În: Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice. Tezele conf. științifico-practice. Chișinău, 2011, p. 194-198.
2. Protocol Clinic Național - 3 Pneumonia Comunitară la Adult. Chișinău, 2014, 43 p.
3. Rudic V., Bulimaga V., Chinda S., et al. Tehnologii de obținere a noi bioremedii imunomodulatoare de origine algală. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe biologice, chimice și agricole. Chișinău, 2004, nr. 3(2), p. 95-100.
4. Turcu T. Cauzele deceselor în tuberculoză pulmonară. În: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2012, ediția XIII, vol.3, p. 238 -243.
5. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б. Диапазоны адаптивных реакций организма. Математическое моделирование биологического процесса. М. Наука, 1979. с. 27-33.
6. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Киев, 2010. 552 с.
7. Караулов А.В. Клиническая иммунология и аллергология. Москва: Медицинское информационное агентство, 2002. 650 с.
8. Кноринг Б.Е. Особенности иммунного статуса больных туберкулезом и его роль в диагностике, прогнозировании течения и иммунокоррекции терапии. Автореф. дис. д-ра мед. наук. С-Петербург, 1996. 25 с.