



Вплив імуномодулятора азоксимеру броміду на показники імуноглобулінів у дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз

О. М. Разнатовська ^{*A,E,F}, Ю. В. Мирончук ^{B-D}

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – проаналізувати вплив імуномодулятора азоксимеру броміду в комплексному лікуванні дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз на показники імуноглобулінів (IgE, A, M, G) у сироватці крові.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 51 дитину з новими випадками захворювання на туберкульоз. Пацієнтів поділили на 2 групи: 26 хворих, які в комплексному лікуванні на тлі антимікобактеріальної терапії (АМБТ) отримували імуномодулятор азоксимеру бромід (основна група), та 25 дітей, котрі отримували лише АМБТ (контрольна група). У групу порівняння включили 30 практично здорових дітей. Пацієнтам основної групи на тлі стандартної АМБТ додатково для корекції імунологічних змін призначали азоксимеру бромід (імуномодулятор): дітям віком до 10 років – внутрішньо по 6 мг двічі на добу, віком понад 10 років – 12 мг двічі на добу; курс лікування – 14 діб. Дослідження показників IgE, A, M, G у сироватці крові здійснили на базі імунологічного відділу Навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ методом твердофазного імуноферментного аналізу на приладі імуноферментний рідер Sirio S, застосовували набори реактивів ТОВ НВЛ «Гранум» (м. Харків); одиниці вимірювання: IgE – МОд/мл, IgA, M, G – г/л. Дослідження здійснили на початку інтенсивної фази (ІФ) і після завершення підтримувальної фази (ПФ) АМБТ. Результати дослідження опрацювали, використавши статистичний пакет ліцензійної програми Statistica, версія 13 (Copyright 1984–2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved. Ліцензія № JPZ8041382130ARCN10-J).

Результати. У дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз, яким у комплексній терапії призначали імуномодулятор азоксимеру бромід, після завершення ПФ АМБТ виявили нормалізацію рівня IgA у сироватці крові: 1,22 (0,75; 1,74) г/л проти 1,70 (1,11; 2,01) г/л, $p < 0,02$. Цей показник у них в 1,4 раза нижчий, ніж у пацієнтів, які отримували лише АМБТ. Рівні IgE та M протягом усього курсу лікування відповідали віковій нормі зі зниженням після завершення лікування, а рівень IgG протягом курсу лікування вірогідно перевищував показник групи здорових дітей. У дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз, які отримували лише АМБТ, після завершення ПФ АМБТ на тлі нормальних рівнів IgE та M рівень IgA залишався вірогідно вищим у 1,4 раза, а рівень IgG мав тенденцію до підвищення.

Висновки. За результатами дослідження, в дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз застосування імуномодулятора азоксимеру броміду в комплексному лікуванні сприяє нормалізації рівня IgA в сироватці крові після завершення курсу лікування. Виявили вірогідний вплив імуномодулятора азоксимеру броміду в комплексній терапії дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз на показники імуноглобулінів, а отже з його допомогою можна підвищити ефективність антимікобактеріальної терапії в цього контингенту хворих.

Ключові слова: діти, туберкульоз, імуноглобуліни, лікування.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 2(39). С. 174–178

The effect of immunomodulator azoximer bromide on immunoglobulin levels in children with newly diagnosed tuberculosis

O. M. Raznatovska, Yu. V. Myronchuk

Aim. To analyze the effect of the immunomodulator azoximer bromide on serum immunoglobulins (IgE, A, M, G) in the complex treatment for children with newly diagnosed tuberculosis.

Materials and methods. The study was included 51 with newly diagnosed tuberculosis children, which were divided into 2 groups: 26 children suffer from disease, who received immunomodulator azoximer bromide (main group) in combination treatment with antimycobacterial therapy (AMBT) and 25 children suffer from disease who received AMBT only (control group). The comparison group included 30 healthy children. The children from the main group on the background of standard AMBT additionally were used the azoximer bromide (immunomodulator) to correct immunological changes: in children under 10 years of age, 6 mg twice a day, in children over 10 years – 12 mg twice a day;

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/255746>

UDC 616.24-002.5-053.2-085.37-074/-076

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.2.255746](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.255746)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 174–178

Key words: children, tuberculosis, immunoglobulins, treatment.

*E-mail: raznatovskaya@gmail.com

Received: 04.04.2022 // Revised: 28.04.2022 // Accepted: 02.05.2022

course of treatment – 14 days. Research indicators such as IgE, A, M, G in serum were performed on the basis of the Immunological Department in the Training Medical and Laboratory center of ZSMU by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a device enzyme-linked immunosorbent reader Sirio S using reagent kits LTD RPL “Granum” (Kharkiv), units of measurement: IgE – IU/ml, IgA, M, G – g/l. The study was conducted at the beginning of intensive phase (IF) AMBT and at the end of the AMBT maintenance phase (MF). The study results were processed on a personal computer using the statistical package of the licensed program Statistica, version 13 (Copyright 1984–2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved, License No. JPZ8041382130ARCN10-J).

Results. Children with newly diagnosed tuberculosis, who received immunomodulator azoximer bromide in combination therapy, after the end of the AMBT MF was determined by the normalization of serum IgA levels (1.22 (0.75; 1.74) g/l against 1.70 (1.11; 2.01) g/l, $P < 0.02$), which was 1.4 times lower than children who received only AMBT. The levels of IgE and M throughout the course of treatment were within the age norm with decreasing at the end of treatment, and the level of IgG throughout the course of treatment remained significantly higher than that of the healthy children group. Children with newly detected tuberculosis who received only AMBT, after the end of AMBT MF on the background of normal levels of IgE and M, the level of IgA remained significantly higher in 1.4 times, and the level of IgG tended to increase.

Conclusions. Considering the obtained results, children with newly detected tuberculosis, who received of the immunomodulator azoximer bromide in complex treatment, helped to normalize of IgA level in serum, after completion of treatment. Therefore, the effect of the immunomodulator azoximer bromide in the complex therapy of children with newly detected tuberculosis on immunoglobulin indicators were significant, which would improve the effectiveness of antimycobacterial therapy in this contingent of patients in general.

Key words: children, tuberculosis, immunoglobulins, treatment.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 174–178

Найважливіше завдання дитячої фіззіатрії – підвищення ефективності лікування туберкульозу, оскільки в дітей різних вікових груп виявляють суттєві особливості клінічного перебігу захворювання та різнобічні зміни імунологічної реактивності організму. Так, немовлята і діти молодшого віку мають найбільшу схильність до прогресування туберкульозу внаслідок активного розвитку організму та імунної системи; в дітей віком 5–10 років спостерігають найменший такий ризик, а в підлітків він вищий [13].

Одними з показників імунологічної реактивності організму при туберкульозі є імуноглобуліни (Ig) – білки плазми, що синтезуються В-лімфоцитами та забезпечують специфічний імунологічний захист організму [9,10].

Кожен з імуноглобулінів виконує свою функцію [11]. Так, IgA захищає слизові оболонки дітей, а знижений рівень секреторного IgA прямо корелює з порушенням протиінфекційного захисту та високим ризиком хронізації захворювання. IgG реагує не тільки на нові бактерії, але й на мікроби та віруси, що циркулюють у крові тривалий час. Olivares N. et al. [12] пов’язують високий рівень IgG з прогресуванням туберкульозу. IgM виробляється В-лімфоцитами у відповідь на появу патогена. У разі хронічних бронхолегеневих захворювань діагностують переважання гуморальної ланки імунітету, що виявляється як різке підвищення рівня IgM.

Результати дослідження Rohini K. et al. [10] свідчать, що у хворих на туберкульоз визначають вірогідне підвищення рівнів IgA, IgM, IgE. Автори інтерпретують такі зміни як гуморальну реакцію імунної системи.

У роботах багатьох авторів виявлена сильна кореляція між рівнями IgA та IgG з мікобактеріальним навантаженням [3,4,8], а рівень IgM не мав вірогідного діагностичного значення [3].

IgE контролює розвиток алергічних реакцій. У хворих на туберкульоз підвищений рівень IgE у сироватці крові корелює з тяжкістю захворювання, стимулюючи активність гуморальної ланки імунної системи. Araujo Z. et al.

[7] виявили, що у хворих на туберкульоз високий рівень IgE має негативний вплив на антимікобактеріальну терапію (АМБТ).

У попередніх роботах визначили [9], що в дітей з уперше діагностованим туберкульозом на початку АМБТ спостерігали вірогідне підвищення рівнів IgE та IgA. При збільшенні поширеності специфічного процесу та появі деструкцій виявляють вірогідне підвищення рівня Ig G. У разі поширеного процесу встановили прямі кореляційні зв’язки між рівнями IgE та IgA, IgA та IgM, IgM та IgG, обмеженого – між IgA та IgM.

Вивчення динаміки показників імуноглобулінів у дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз має важливе значення для розв’язання питання щодо доцільності включення імуномодуляторів у комплексне лікування.

Імуномодулятори – саме та група препаратів, що можуть неспецифічно стимулювати імунну систему для підвищення резистентності організму до патогенів. Імуномодулювальну дію при інфекційних респіраторних захворюваннях має препарат азоксимеру бромід, його дія ґрунтується на регуляції системного імунітету [6]. Азоксимеру бромід відновлює імунітет під час вторинних імунодефіцитних станів, сприяє підвищенню ефективності АМБТ.

У доступній фаховій літературі не виявили роботи, що присвячені дослідженню впливу імуномодулятора азоксимеру броміду на показники імуноглобулінів у дітей, хворих на туберкульоз. Отже, обрана тема дослідження залишається актуальною.

Мета роботи

Проаналізувати вплив імуномодулятора азоксимеру броміду в комплексному лікуванні дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз на показники імуноглобулінів (IgE, A, M, G) у сироватці крові.

Таблиця 1. Динаміка показників IgE, IgA, IgM, IgG у сироватці крові дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз на тлі імунокорекції в комплексному лікуванні, Me (Q₂₅; Q₇₅)

Показники цитокінового профілю	Група порівняння, n = 30	Контрольна група, n = 25		Основна група, n = 26	
		На початку ІФ АМБТ	Після завершення ПФ АМБТ	На початку ІФ АМБТ	Після завершення ПФ АМБТ
IgE, МОд/мл	55,00 (35,00; 75,00)	48,42 (26,36; 196,26)*	48,23 (29,11; 142,30)*	48,43 (24,16; 220,36)*	41,71 (12,36; 74,19) ^{#**}
IgA, г/л	1,20 (0,70; 1,80)	1,73 (1,46; 2,04)*	1,70 (1,11; 2,01)*	1,46 (1,30; 1,88)*	1,22 (0,75; 1,74) ^{#**}
IgM, г/л	1,25 (0,80; 1,80)	1,03 (0,77; 1,33)	1,07 (0,93; 1,21)	1,00 (0,86; 1,21)	0,82 (0,68; 1,11)*
IgG, г/л	7,25 (6,00; 9,00)	9,55 (8,10; 12,15)*	10,36 (9,10; 12,36)*	10,85 (10,49; 11,57)*	10,46 (10,08; 10,69) [#]

*: вірогідна відмінність показника щодо групи порівняння ($p < 0,05$); #: вірогідна відмінність показника після завершення ПФ АМБТ порівняно з показником на початку ІФ АМБТ ($p < 0,05$); **: вірогідна відмінність показника між основною групою та контрольною ($p < 0,05$).

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 51 дитину з новими випадками захворювання на туберкульоз. Пацієнтів поділили на 2 групи: 26 хворих, які у комплексному лікуванні на тлі антимікобактеріальної терапії отримували імуномодулятор азоксимеру бромід (основна група), та 25 дітей, котрі отримували лише АМБТ (контрольна група). Групи зіставні за віком, статтю дітей, призначеними режимами АМБТ і тяжкістю специфічного процесу. У групу порівняння включили 30 практично здорових дітей.

Пацієнтам основної групи на тлі стандартної АМБТ додатково для корекції імунологічних змін призначали азоксимеру бромід (імуномодулятор): дітям віком до 10 років – внутрішньо по 6 мг двічі на добу, віком понад 10 років – 12 мг двічі на добу; курс лікування – 14 діб.

Дослідження показників IgE, A, M, G у сироватці крові здійснили на базі імунологічного відділу Навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ методом твердофазного імуоферментного аналізу на приладі імуоферментний рідер Sirio S, застосовували набори реактивів ТОВ НВЛ «Гранум» (м. Харків); одиниці вимірювання: IgE – МОд/мл, IgA, M, G – г/л. Дослідження здійснили на початку інтенсивної фази (ІФ) і після завершення підтримувальної фази (ПФ) АМБТ.

Результати дослідження опрацювали, використавши статистичний пакет ліцензійної програми Statistica, версія 13 (Copyright 1984–2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved. Ліцензія № JPZ8041382130ARCN10-J). Вірогідність відмінностей величин визначали за t-критерієм Стьюдента. Нормальність розподілу кількісних ознак аналізували за допомогою тесту Шапіро–Вілка [5]. Коли параметри мали розподіл, що відрізняється від нормального, то описова статистика наведена як медіана з міжквартильним розмахом – Me (Q₂₅; Q₇₅) [14]. Вірогідність відмінностей оцінювали за критерієм Манна–Вітні [1,2]. Усі тести двобічні, статистично значущою вважали різницю за $p < 0,05$.

Результати

На початку ІФ АМБТ рівні показників IgE, IgA, IgM, IgG у сироватці крові дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз (табл. 1) істотно не відрізнялися у

групах дослідження. Середній рівень IgE в обох групах вірогідно нижчий в 1,2 раза ($p < 0,05$) щодо групи порівняння. Середній рівень IgA перевищував вікову норму в 1,4 раза ($p < 0,05$) у контрольній групі, в 1,2 раза ($p < 0,05$) – в основній. Рівень IgM в обох групах відповідав віковій нормі. Середній рівень IgG у контрольній групі вірогідно вищий в 1,3 раза ($p < 0,05$) щодо групи порівняння, в основній групі – в 1,4 раза ($p < 0,05$).

Під час дослідження в динаміці показників IgE, IgA, IgM, IgG у сироватці крові дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз на тлі використання в комплексній терапії імуномодулятора азоксимеру броміду виявили: після завершення ПФ АМБТ у пацієнтів і основної, і контрольної групи рівень IgE залишався незмінним порівняно з показником на початку лікування, відповідав нормі. В основній групі спостерігали нормалізацію рівня IgA, що вірогідно знизився в 1,2 раза порівняно з показником на початку лікування: 1,22 (0,75; 1,74) г/л проти 1,46 (1,30; 1,88) г/л, $p < 0,02$. Цей показник у них вірогідно нижчий в 1,4 раза ($p < 0,02$) порівняно з контрольною групою (1,70 (1,11; 2,01) г/л). У контрольній групі рівень IgA залишався незмінним щодо показника на початку лікування, вищий в 1,4 раза порівняно з показником групи порівняння (1,70 (1,11; 2,01) г/л проти 1,20 (0,70; 1,80) г/л, $p < 0,009$).

Рівень IgM протягом усього курсу лікування відповідав віковій нормі, але після завершення ПФ АМБТ цей показник в основній групі вірогідно знизився в 1,5 раза щодо групи порівняння (0,82 (0,68; 1,11) г/л проти 1,25 (0,80; 1,80) г/л, $p < 0,008$). У контрольній групі рівень IgM після завершення ПФ АМБТ відповідав нормі за віком пацієнтів.

Рівень IgG в основній групі після завершення лікування залишався вірогідно вищим в 1,4 раза ($p < 0,003$) порівняно з показником групи відносно здорових дітей (7,25 (6,00; 9,00) г/л). У контрольній групі рівень IgG мав тенденцію до підвищення (10,36 (9,10; 12,36) г/л проти 9,55 (8,10; 12,15) г/л), достовірно вищий в 1,4 раза ($p < 0,001$), ніж у групі порівняння (7,25 (6,00; 9,00) г/л).

У контрольній групі після завершення ПФ АМБТ виявили вірогідну зворотну кореляцію між рівнями IgE та IgG ($r = -0,585$; $p < 0,05$) та пряму кореляцію між рівнями IgA і IgM ($r = 0,443$; $p < 0,05$). Встановили тенденцію

до прямої кореляції між рівнями IgE та IgA ($r = 0,347$; $p > 0,05$). В основній групі після завершення лікування кореляційні зв'язки між Ig не встановили.

Обговорення

У дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз, яким у комплексній терапії призначали імуномодулятор азоксимеру бромід, після завершення ПФ АМБТ визначили нормалізацію рівня IgA у сироватці крові; рівні IgE та М протягом усього курсу лікування відповідали віковій нормі, знижувалися після завершення лікування, а рівень IgG протягом курсу лікування вірогідно перевищував показник групи здорових дітей. У дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз, які отримували лише АМБТ, після завершення ПФ АМБТ на тлі нормальних рівнів IgE та М рівень IgA залишався вірогідно вищим у 1,4 раза, а рівень IgG мав тенденцію до підвищення.

Результати дослідження свідчать, що в дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз, які отримували лише АМБТ, після завершення лікування стан імунітету залишався напруженим (високі рівні IgA та IgG). Це може спричинити прогресування специфічного процесу.

Оскільки в доступній фаховій літературі не виявили роботи, що присвячені дослідженню впливу імуномодулятора азоксимеру броміду на показники імуноглобулінів у хворих на туберкульоз дітей, то порівняти результати нашого дослідження з даними інших авторів не вдалося.

Висновки

1. За результатами дослідження, в дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз застосування імуномодулятора азоксимеру броміду в комплексному лікуванні сприяє нормалізації рівня IgA в сироватці крові після завершення курсу лікування.

2. Виявили вірогідний вплив імуномодулятора азоксимеру броміду в комплексній терапії дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз на показники імуноглобулінів, а отже з його допомогою можна підвищити ефективність антимікобактеріальної терапії в цього контингенту хворих.

Перспективи подальших досліджень. Вивчити вплив імуномодулятора азоксимеру броміду на показники ефективності лікування для встановлення доцільності застосування імунокоригувальної терапії в комплексному лікуванні дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Разнатовська О. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фізіотерії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: [0000-0003-2252-9063](https://orcid.org/0000-0003-2252-9063)

Мирончук Ю. В., асистент каф. фізіотерії та пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-4608-2991](https://orcid.org/0000-0002-4608-2991)

Information about authors:

Raznatovska O. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Myronchuk Yu. V., Assistant of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Bakker M., Wicherts J. M. Outlier removal, sum scores, and the inflation of the Type I error rate in independent samples t tests: the power of alternatives and recommendations. *Psychol Methods*. 2014. Vol. 19(3). P. 409–427. <https://doi.org/10.1037/met0000014>
- [2] Bishara A. J., Hittner J. B. Testing the significance of a correlation with nonnormal data: comparison of Pearson, Spearman, transformation, and resampling approaches. *Psychol Methods*. 2012. Vol. 17(3). P. 399–417. <https://doi.org/10.1037/a0028087>
- [3] Detection and treatment of subclinical tuberculosis / B. D. Robertson, D. Altmann, C. Barry et al. *Tuberculosis (Edinb)*. 2012. Vol. 92(6). P. 447–452. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2012.06.004>
- [4] IgA and IgG against Mycobacterium tuberculosis Rv2031 discriminate between pulmonary tuberculosis patients, Mycobacterium tuberculosis-infected and non-infected individuals / F. Abebe, M. Belay, M. Legesse, K. M. C. Franken. *PLoS One*. 2018. Vol. 13(1). e0190989. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190989>
- [5] Le Boedec K. Sensitivity and specificity of normality tests and consequences on reference interval accuracy at small sample size: a computer-simulation study. *Vet Clin Pathol*. 2016. Vol. 45(4). P. 648–656. <https://doi.org/10.1111/vcp.12390>
- [6] Mironchuk Yu. V., Raznatovska O. M. The effect of immunomodulator azoximer bromide on the cytokine profile in a complex therapy for children with newly diagnosed tuberculosis. *Запорізький медичний журнал*. 2022. Т. 24, № 2 (131). С. 187–190. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.2.249347>
- [7] Patients exposed to Mycobacterium tuberculosis infection with a prominent IgE response / Z. Araujo, F. Giampietro, B. Rivas-Santiago et al. *Arch Med Res*. 2012. Vol. 43(3). P. 225–232. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.04.002>
- [8] Proteome-scale antibody responses and outcome of Mycobacterium tuberculosis infection in nonhuman primates and in tuberculosis patients / S. Kunnath-Velayudhan, A. L. Davidow, H. Y. Wang et al. *J Infect Dis*. 2012. Vol. 206(5). P. 697–705. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis421>
- [9] Raznatovska O. M., Mironchuk Yu. V., Lytvynenko O. S. Levels of E, A, M, G immunoglobulins among children diagnosed with tuberculosis at the beginning of antimycobacterial therapy. *Запорізький медичний журнал*. 2018. Т. 20, № 1 (106). С. 86–90. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.1.122003>
- [10] Rohini K., Srikumar P. S., Mahesh Kumar A. A. Study on the Serum Immunoglobulin Levels in Pulmonary Tuberculosis Patients. *IJBBB*. 2012. Vol. 2(4). P. 280–281. <https://doi.org/10.7763/IJBBB.2012.V2.116>
- [11] Schroeder H. W. Jr., Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol*. 2010. Vol. 125(2 Suppl 2). S41–52. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.09.046>
- [12] The protective effect of immunoglobulin in murine tuberculosis is dependent on IgG glycosylation / N. Olivares, B. Marquina, D. Mata-Espinoza et al. *Pathog Dis*. 2013. Vol. 69(3). P. 176–183. <https://doi.org/10.1111/2049-632X.12069>
- [13] Thomas T. A. Tuberculosis in children. *Pediatr Clin North Am*. 2017. Vol. 64(4). P. 893–909. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.03.010>
- [14] Vetter T. R. Descriptive Statistics: Reporting the Answers to the 5 Basic Questions of Who, What, Why, When, Where, and a Sixth, So What? *Anesth Analg*. 2017. Vol. 125(5). P. 1797–1802. <https://doi.org/10.1213/ANE.00000000000002471>

References

- [1] Bakker M. & Wicherts J. M. (2014). Outlier removal, sum scores, and the inflation of the Type I error rate in independent samples t tests: the power of alternatives and recommendations. *Psychol Methods*, 19(3), 409–427. <https://doi.org/10.1037/met0000014>.
- [2] Bishara A. J. & Hittner J. B. (2012). Testing the significance of a correlation with nonnormal data: comparison of Pearson, Spearman, transformation, and resampling approaches. *Psychol Methods*, 17(3), 399–417. <https://doi.org/10.1037/a0028087>.

- [3] Robertson B. D., Altmann D., Barry C., Bishai B., Cole S., Dick T. et al. (2012). Detection and treatment of subclinical tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*, 92(6), 447–452. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2012.06.004>
- [4] Abebe F., Belay M., Legesse M. & Franken K. M. C. (2018). IgA and IgG against *Mycobacterium tuberculosis* Rv2031 discriminate between pulmonary tuberculosis patients, *Mycobacterium tuberculosis*-infected and non-infected individuals. *PLoS One*, 13(1), e0190989. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190989>
- [5] Le Boedec K. (2016). Sensitivity and specificity of normality tests and consequences on reference interval accuracy at small sample size: a computer-simulation study. *Vet Clin Pathol*, 45(4), 648–656. <https://doi.org/10.1111/vcp.12390>
- [6] Mironchuk Yu. V. & Raznatovska O. M. (2022). The effect of immunomodulator azoximer bromide on the cytokine profile in a complex therapy for children with newly diagnosed tuberculosis. *Zaporozhye Medical Journal*, 2 (131), 187–190. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.2.249347>
- [7] Araujo Z., Giampietro F., Rivas-Santiago B., Luna-Herrera J., Wide A., Clark W. et al. (2012). Patients exposed to *Mycobacterium tuberculosis* infection with a prominent IgE response. *Arch Med Res*, 43(3), 225–232. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.04.002>
- [8] Kunnath-Velayudhan S., Davidow A. L., Wang H. Y., Molina D. M., Huynh V. T., Salamon H. et al. (2012). Proteome-scale antibody responses and outcome of *Mycobacterium tuberculosis* infection in nonhuman primates and in tuberculosis patients. *J Infect Dis*, 206(5), 697–705. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis421>
- [9] Raznatovska O. M., Mironchuk Yu. V. & Lytvynenko O. S. (2018). Levels of E, A, M, G immunoglobulins among children diagnosed with tuberculosis at the beginning of antimycobacterial therapy. *Запорожский медицинский журнал*, 1 (106), 86–90. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.1.122003>
- [10] Rohini K., Srikumar P. S. & Mahesh Kumar A. A. (2012). Study on the Serum Immunoglobulin Levels in Pulmonary Tuberculosis Patients. *IJBBB*, 2(4), 280–281. <https://doi.org/10.7763/IJBBB.2012.V2.116>
- [11] Schroeder H. W. Jr. & Cavacini L. (2010). Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol*, 125(2 Suppl 2), 41–52. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.09.046>
- [12] Olivares N., Marquina B., Mata-Espinoza D., Zatarain-Barron Z. L., Pinzón C. E., Estrada I. et al. (2013). The protective effect of immunoglobulin in murine tuberculosis is dependent on IgG glycosylation. *Pathog Dis*, 69(3), 176–183. <https://doi.org/10.1111/2049-632X.12069>
- [13] Thomas T. A. (2017). Tuberculosis in children. *Pediatr Clin North Am*, 64(4), 893–909. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.03.010>
- [14] Vetter T. R. (2017). Descriptive Statistics: Reporting the Answers to the 5 Basic Questions of Who, What, Why, When, Where, and a Sixth, So What? *Anesth Analg*, 125(5), 1797–1802. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002471>