

© Т. Е. ТЮЛЬКОВА, 2018

УДК 616.24-002.5:615.2

DOI 10.21292/2075-1230-2018-96-11-69-73

ВЛИЯНИЕ ПИРИДОКСИНА И ПРЕПАРАТОВ ГИДРОЗИДА ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Т. Е. ТЮЛЬКОВА

ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ, Москва, Россия

При проведении полихимиотерапии у больных туберкулезом имеется необходимость применения лекарственных препаратов, способных нивелировать или уменьшать ее побочные эффекты. В обзоре представлена научная информация о воздействии пиридоксина и его производных на нервную систему и взаимодействии с препаратами гидрозида изоникотиновой кислоты. В обзоре имеются сведения о комбинированных препаратах для лечения туберкулеза, содержащих пиридоксин или пиридоксина гидрохлорид.

Ключевые слова: пиридоксин, пиридоксина гидрохлорид, гидрозид изоникотиновой кислоты, туберкулез, комбинированные препараты с фиксированными дозами

Для цитирования: Тюлькова Т. Е. Влияние пиридоксина и препаратов гидрозида изоникотиновой кислоты на нервную систему при лечении туберкулеза // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 69-73. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-69-73

EFFECT OF PYRIDOXINE AND ISONICOTINIC ACID HYDRAZIDE ON THE NERVOUS SYSTEM DURING TUBERCULOSIS TREATMENT

Т. Е. TYULKOVA

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

When treating tuberculosis patients with multi-component chemotherapy it is necessary to use medications in order to manage or minimize side effects. The review presents research findings on the effect of pyridoxine and its derivatives on the nervous system and their interaction with the agents of isonicotinic acid hydrazide. The review tells about combination drugs containing pyridoxine and pyridoxine hydrochloride used for treatment of tuberculosis.

Key words: pyridoxine, pyridoxine hydrochloride, isonicotinic acid hydrazide, tuberculosis, combination drugs with fixed doses

For citations: Tyulkova T.E. Effect of pyridoxine and isonicotinic acid hydrazide on the nervous system during tuberculosis treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 11, P. 69-73. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-69-73

В лечении больных туберкулезом главная роль отводится комбинациям противотуберкулезных препаратов (ПТП), которые объединены в режимы химиотерапии. Действуя бактерицидно или бактериостатически на возбудитель туберкулеза, они способны вызывать нежелательные побочные эффекты у пациента, снижая качество жизни или приводя к более серьезным последствиям. Федеральным законом от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ (ред. от 04.06.2018 г.) «Об обращении лекарственных средств» определено, что побочное действие может развиваться при приеме лекарственного препарата в дозировке, рекомендованной инструкцией. В структуре побочных действий, возникающих при химиотерапии туберкулеза, неврологические симптомы занимают 12-24% [2]. Наиболее часто поражение нервной системы регистрируют при приеме препаратов группы гидрозида изоникотиновой кислоты (ГИНК). В таких случаях пиридоксин используют как для купирования неврологической симптоматики [5, 10, 13], так и для предупреждения нежелательных побочных реакций [30, 31]. В Федеральных клинических рекомендациях по лечению туберкулеза выделена группа препаратов для предотвращения и купирования побочных действий на ПТП [14]. Российские ученые считают возможным расширить

лекарственную нагрузку за счет витамина В₆, определяя у него эффекты нейропротекторов [4]. Этому способствует участие производного пиридоксина в синтезе сфинголипидов, γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), образовании ниацина из триптофана, метаболизме цистатионина и др. Пиридоксальфосфат является кофактором более 140 различных ферментативных реакций, происходящих в человеческом организме [16, 19]. Спектр очень разнообразен: от активации миграции кератиноцитов и фибробластов в ране при местном применении аппликаций с витаминами группы В до синтеза гормонов щитовидной железы, гема [27].

Цель: обобщить данные литературы об участии витамина В₆ в биохимических реакциях в организме человека и нивелировании им нейротоксических эффектов изониазида.

Согласно инструкции на препарат изониазид, при его приеме 5-10 мг/кг в сутки у человека могут отмечаться головные боли, головокружение, нарушение сна, энцефалопатия, неврит или атрофия зрительного нерва, полиневрит, мышечные подергивания и судороги. В эксперименте, проведенном в прошлом веке, развитие неврологических эффектов описывали при приеме гидрозина 0,2-0,7 мг/кг в день: у большинства испытуемых лиц отмечались голово-

кружение, беспокойство и бессонница, в единичных случаях регистрировались парестезии, полиневрит (Гершанович и др., 1976; Ochoa et al. 1975). Парестезии и полиневрит зафиксированы у лиц, получавших препарат в течение 2-6 мес. Учитывая, что все испытываемые имели отягощенный преморбидный фон, высказано предположение, что некоторые наблюдаемые эффекты связаны с основным заболеванием. Однако в совокупности эти исследования показывают, что центральная нервная система (ЦНС) является мишенью для препаратов группы ГИНК [29]. Ряд авторов отмечают, что симптомы поражения нервной системы чаще встречаются у беременных женщин, пациентов с сопутствующими заболеваниями и состояниями: ВИЧ-инфекция, алкоголизм, недостаточное или плохое питание, диабет, хронические болезни печени, почечная недостаточность [30, 31]. В других исследованиях у пациентов без сопутствующей патологии, получавших изониазид в дозе 2-3 мг/кг, только в 2-3% случаев зарегистрирован неврит, а при приеме высоких доз (20 мг/кг) у 40% пациентов – невропатия [23, 25, 28]. Авторами отмечено, что введение пиридоксина во всех случаях способствует снижению тяжести симптомов [15, 23, 25, 28]. Появившиеся симптомы в процессе лечения могут быть как побочным эффектом какого-либо из принимаемых препаратов, так и симптомом ранее не диагностированного заболевания или обострения хронической патологии. В связи с этим в научной литературе используют термин «нежелательное явление» (НЯ) (событие). Оценка степени вероятности его связи с приемом препарата осуществляется по шкале Naranjo [1]. Симптомы поражения нервной системы могут быть в случае передозировки препаратов группы ГИНК. При этом клинические проявления острого отравления развиваются через 30-90 мин и характеризуются разной степенью выраженности: от беспокойства и возбуждения, бессонницы и чувства страха до нарушений сознания с развитием клонико-тонических судорог и комы на фоне нарушений сердечной деятельности [8]. У некоторых пациентов после купирования острого состояния может появиться психоз с бредом, галлюцинациями, продолжающийся в течение нескольких дней [8].

Несмотря на полиэтиологичность НЯ и особенности их патогенеза у человека после приема препаратов группы ГИНК в рекомендуемых или превышающих дозах, в основе лежит нарушение процессов торможения в ЦНС. Проникая из кровеносного русла, препараты группы ГИНК проходят через гематоэнцефалический барьер и оказывают воздействие на структуры ЦНС. Основным механизмом является снижение содержания пиридоксальфосфата в тканях головного мозга вследствие взаимодействия гидразина с пиридоксальем, содержащимся в клетках, и образованием пиридоксальгидразонов, угнетающих активность пиридоксалькиназы [7, 8]. Индуцированные изониазидом

токсические эффекты обусловлены также повышенным окислительным стрессом с увеличением концентрации малонового диальдегида, являющегося конечным продуктом перекисного окисления липидов. В результате отмечается угнетение N-метил-D-аспартат рецепторов (NMDA) гиппокампа, которые вовлечены в широкий спектр процессов ЦНС, включая передачу импульсов через синапсы (синаптическую пластичность), процессы памяти и обучения [20]. Препараты группы ГИНК вызывают угнетение активности моноаминоксидазы и повышение в ЦНС уровня биогенных аминов: норадреналина, дофамина и серотонина [7, 8], что сопровождается нарушением процессов возбуждения – торможения ЦНС [3]. На уровень биогенных аминов оказывает влияние процесс декарбоксилирования аминокислот, зависимый от уровня пиридоксальфосфата. В результате появляются биогенные амины: из гистидина – гистамин, из тирозина – дофамин, из глутамата – γ -аминомасляная кислота (ГАМК), из окситриптофана – серотонин, из лизина – кадаверин. Образующаяся ГАМК в результате декарбоксилирования глутаминовой кислоты обладает функцией торможения передачи импульсов в нервной системе. При этом глутаминовая кислота и ГАМК действуют как антагонисты. Если первая активирует, то вторая ингибирует передачу нервных импульсов. При приеме препаратов ГИНК особенно страдают ферменты метаболизма ГАМК, в результате чего уменьшается содержание ГАМК с одновременным подавлением ее активности и формированием блока при ее распаде [7, 8, 21]. Итогом неблагоприятных событий (дефицита витамина B_6 и/или приема препаратов ГИНК) происходит перераспределение ГАМК: в нервных клетках содержание нейромедиатора снижается, в глиальных – несколько возрастает. В эксперименте на животных показано, что при отравлениях препаратами ГИНК, сопровождающихся развитием судорог, уровень ГАМК составляет 50-70% от нормы [7, 8], вследствие чего угнетаются процессы торможения в ЦНС. Кроме вышеуказанных механизмов, в патогенезе побочных нейротоксических реакций ПТП, в том числе препаратов группы ГИНК, принимает активное участие серотонинергическая система [9, 11], что приводит к возбуждению нервной системы и нарушению передачи нервных импульсов. Достаточная продукция ГАМК препятствует этому, упорядочивая прохождение сигналов из центров возбуждения. При снижении ее концентрации этого не происходит. Таким образом, нейротоксическое действие препаратов группы ГИНК в отсутствие витамина B_6 обусловлено фармакокинетическим действием изониазида и доказывается в эксперименте при сравнительном изучении влияния пиридоксина и таблеток изониазида на ЦНС у крыс методом «открытого поля» [5]. Одновременное введение витамина B_6 с изониазидом в лечебных дозах, рекомендуемых инструкцией, позволяет снизить

возбудимость нервной системы и профилакировать нейротоксический эффект ПТП [10]. Имеется сообщение о развитии во время лечения туберкулеза высокими дозами изониазида синдрома, напоминающего дефицит витамина В₆ [23, 25, 28], так как ингибируется его нормальный метаболизм препаратами группы ГИНК [15], что обосновывает необходимость превентивного приема витамина В₆.

В литературе отсутствуют рандомизированные клинические исследования по использованию препарата пиридоксина и его производных во время лечения туберкулеза, в том числе препаратами группы ГИНК. По рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (2013) больные с сопутствующими заболеваниями и состояниями получают с профилактической целью пиридоксин в суточной дозе 10 мг [26, 30]. Американское торакальное общество считает достаточной дозой 25 мг в сутки [17, 31]. У новорожденных, детей, подростков предлагается доза 10-25 мг в сутки [26]. Другие авторы свидетельствуют, что 50 мг пиридоксина в день полностью предотвращает развитие неврита [22]. В организм человека витамин В₆ поступает с пищевыми продуктами и встречается в трех видах: пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксамин, которые примерно одинаковы по своей биологической активности. Изониазид в организме образует комплекс с пиридоксалем, что приводит к частичной инактивации витамина и требует увеличения дозы препарата пиридоксина гидрохлорида. Для купирования судорог, вызванных дефицитом пиридоксина, следует назначить 100 мг витамина внутримышечно [15, 23, 25, 28]. Отмечается, что чрезмерное потребление витамина может вызвать сенсорную невропатию [13, 15, 23, 25]. В литературе описаны случаи токсического действия высоких доз пиридоксина (1 250-1 750 мг в день) в виде нарушения чувствительности и атаксии, которые исчезают при снижении дозы до 500 мг в день [12, 18, 24]. В эксперименте было показано отсутствие отрица-

тельного влияния 5-6-кратного увеличения дозы пиридоксина [16].

До настоящего времени не разработано рекомендованных схем приема витамина В₆, но есть данные об эффективном применении его совместно с препаратами группы ГИНК [10, 11] в дозах, рекомендованных инструкцией к препарату пиридоксин. Ряд авторов предлагают прием пиридоксина в дозе 1-2 мг/кг в день при лечении туберкулеза с лекарственной чувствительностью возбудителя [26].

Таким образом, препараты витамина В₆ не являются антагонистами изониазида, их действие направлено на экранирование нервной системы [6]. Введение витамина В₆ не уменьшает бактерицидного действия ПТП, а способствует снижению возбудимости нервной системы, уравновешивая передачу импульсов по нервным окончаниям.

Во фтизиатрии прием пациентом препаратов схемы химиотерапии в обязательном порядке проводится под контролем медицинского персонала, при этом прием витамина В₆ может остаться за пределами внимания медицинского работника. Разрешить эту проблему может прием комбинированных ПТП с фиксированными дозами (КПФД), когда пиридоксина гидрохлорид включен в состав такого лекарственного препарата. При этом врач может быть уверен, что пациент принимает пиридоксин и риск развития побочных эффектов от этиотропной терапии минимален. Кроме того, принимая КПФД, пациенты лишены возможности принимать препараты выборочно, по своему усмотрению [30]. В состав стандартных комбинаций лекарственное средство пиридоксина гидрохлорид введено в дозах, рекомендуемых инструкцией (табл.).

Как представлено в таблице, все препараты выпускаются отечественными производителями. Учитывая, что в состав входят ПТП основного ряда, применяют указанные в таблице комбинации при I и III режимах химиотерапии. Следует отметить, что фтизопирам®В6, фтизоэтам®В6, тубавит и фтизактив

Таблица. Комбинированные препараты с фиксированными дозами с включением в состав пиридоксина гидрохлорида и препаратов группы ГИНК

Table. Combination drugs with fixed doses containing pyridoxine hydrochloride and isonicotinic acid hydrazide

Торговое наименование КПФД	Компания	Состав (МНН)	Дозировки, мг	Рекомендуемый возраст
Фтизопирам® В6	АО «АКРИХИН»	изониазид + пиперазинид + пиридоксина гидрохлорид	150; 500; 15	с 3 лет
Фтизоэтам® В6	АО «АКРИХИН»	изониазид + этамбутол + пиридоксина гидрохлорид	150; 400; 15	с 12 лет
Тубавит	ВАЛЕНТА	изониазид + рифампицин + пиридоксина гидрохлорид	100; 150; 10	с 1 года
Фтизактив	ОАО «Фармасинтез»	изониазид + пиридоксин	100 + 5; 150 + 7,5; 200 + 10; 300 + 15; 300 + 60	с 3 лет
Изокомб®	АО «АКРИХИН»	изониазид + пиперазинид + рифампицин + этамбутол + пиридоксина гидрохлорид	60; 300; 120; 225; 20	с 13 лет
Протуб-4 плюс	ОАО «Фармасинтез»	изониазид + пиперазинид + рифампицин + этамбутол + пиридоксина гидрохлорид	75 + 400 + 150 + 275 + 10 75 + 400 + 150 + 275 + 15	с 13 лет

могут быть использованы при терапии латентной туберкулезной инфекции, в том числе у детей. Указанные в составе КПФД дозы пиридоксина соответ-

ствуют рекомендациям инструкции и нивелируют нейротоксический эффект без снижения бактерицидного (антимикобактериального) действия ПТП.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова А. В., Лепакхин В. К. Лекарства: неблагоприятные побочные эффекты и контроль безопасности. 2-е изд. – М.: ЭКСМО, 2008. – 256 с.
2. Баласанянц Г. С., Сухинин Д. С. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения. – Изд. 3-е дополненное. – СПб., 2014. – с. 64.
3. Громова О. А., Торшин И. Ю., Егорова Е. Ю. Молекулярная роль магния и пиридоксина в антиалкогольной защите организма // *Врач.* – 2010. – № 8. – С. 6-9.
4. Иванов Д. А. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом // *Туб. и болезни легких.* – 2011. – № 6. – С. 60-69.
5. Компанцева Е. В., Овчаренко Л. П., Халата А. В., Кулешова С. А., Благодарная Н. В., Дуккардт Л. Н., Граханцева Л. М. Фармакокинетическая и общетоксическая оценка гранул изониазида и пиридоксина гидрохлорида // *Экология человека.* – 2007. – № 02. – С. 7-10.
6. Компанцева Е. В., Халата А. В., Овчаренко Л. П., Дуккардт Л. Н., Благодарная Н. В. Анализ лекарственного препарата, содержащего изониазид и пиридоксина гидрохлорид в виде гранул // *Химико-фармацевтический журнал.* – 2005. – Т. 39, № 8. – С. 45-47.
7. Куценко С. А. Основы токсикологии. – СПб.: Фолиант, 2004. – 720 с.
8. Куценко С. А., Бутомо Н. В., Гребенюк А. Н. и др. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита. – СПб.: Фолиант, 2004. – 525 с.
9. Маслаускене Т. П., Николаева С. В. Побочное действие противотуберкулезных препаратов // *Сибирский мед. журнал (Иркутск).* – 2005. – Т. 52, № 3. – С. 13-19.
10. Можожина Г. Н., Елистратова Н. А. Способ снижения нейротоксичности изониазида в эксперименте. Патент на изобретение 15.12.14, номер заявки: 2014150465/15.
11. Соколова Г. Б., Можожина Г. Н., Елистратова Н. А. Новые отечественные комбинированные противотуберкулезные препараты Фтизоетам и Фтизопирам // *Synopsis medicinalis.* – 2001. – № 1. – С. 55-57.
12. Усов К. И., Гуськова Т. А., Юшков Г. Г. Роль пиридоксина гидрохлорида в развитии толерантности организма животных к токсическому действию изониазида // *Туб. и болезни легких.* – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 51-57.
13. Усов К. И., Юшков Г. Г., Расулов М. М., Гушин А. С. Острая токсичность противотуберкулезных препаратов, содержащих и не содержащих пиридоксина гидрохлорид // *Паллиативная медицина и реабилитация.* – 2012. – № 2. – С. 30-32.
14. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – М., 2014. – 56 с.
15. Abbozzo G. Effect of isonicotinic acid hydrazide on the central nervous system // *Arch. Ital. Sci. Farmacol.* – 1952. – Vol. 2, № 3. – P. 213-217.
16. Almeida M. R., Venancio V. P., Aissa A. F., Darin J. D., Pires Bianchi M. L., Antunes L. M. Effects of maternal vitamin B6 deficiency and over-supplementation on DNA damage and oxidative stress in rat dams and their offspring // *Food Chem. Toxicol.* – 2015. – Vol. 80. – P. 201-205. doi: 10.1016/j.fct.2015.03.015. Epub 2015 Mar 25.
17. American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports. – 2003. – Vol. 52 (RR-11). – P. 77.
18. Bacharach R., Lowden M., Ahmed A. Pyridoxine toxicity small fiber neuropathy with dysautonomia: a case report // *J. Clin. Neuromuscul Dis.* – 2017. – Vol. 19, № 1. – P. 43-46 doi: 10.1097/CND.0000000000000172.
19. Bird R. P. The Emerging role of Vitamin B6 in inflammation and carcinogenesis // *Adv. Food. Nutr. Res.* – 2018. – Vol. 83. – P. 151-194. doi: 10.1016/bs.afnr.2017.11.004. Epub 2018 Feb 1.

REFERENCES

1. Astakhova A.V., Lepakhin V.K. *Lekarstva: neblagopriyanye pobochnye efekty i kontrol bezopasnosti.* [Drugs: adverse reactions and safety control]. 2nd ed., Moscow, EKSMO Publ., 2008, 256 p.
2. Balasanyants G.S., Sukhinin D.S. *Pobochnye deystviya protivotuberkuleznykh preparatov i metody ikh ustraneniya.* [Side effects to anti-tuberculosis drugs and methods of their management]. 3rd ed., revised, St. Petersburg, 2014, pp. 64.
3. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Egorova E.Yu. The molecular role of magnesium and pyridoxine in the anti-alcohol protection of the host. *Vrach*, 2010, no. 8, pp. 6-9. (In Russ.)
4. Ivanov D.A. Adverse reactions when managing tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 6, pp. 60-69. (In Russ.)
5. Kompantseva E.V., Ovcharenko L.P., Khalata A.V., Kuleshova S.A., Blagorazumnaya N.V., Dukkart L.N., Grakhantseva L.M. Pharmacokinetic and general toxic assessment of granules of isoniazid and pyridoxine hydrochloride. *Ekologiya Cheloveka*, 2007, no. 02, pp. 7-10. (In Russ.)
6. Kompantseva E.V., Khalata A.V., Ovcharenko L.P., Dukkart L.N., Blagorazumnaya N.V. Analysis of the medication containing isoniazid and pyridoxine hydrochloride in the form of granules. *Khimiko-Farmatsevticheskiy Journal*, 2005, vol. 39, no. 8, pp. 45-47. (In Russ.)
7. Kutsenko S.A. *Osnovy toksikologii.* [Basics of toxicology]. St. Petersburg, Foliant Publ., 2004, 720 p.
8. Kutsenko S.A., Butomo N.V., Grebenyuk A.N. et al. *Voennaya toksikologiya, radiobiologiya i meditsinskaya zaschita.* [Military toxicology, radiobiology and medical protection]. St. Petersburg, Foliant Publ., 2004, 525 p.
9. Maslauskene T.P., Nikolaeva S.V. Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs. *Sibirskiy Med. Journal (Irkutsk)*, 2005, vol. 52, no. 3, pp. 13-19. (In Russ.)
10. Mzhokina G.N., Elistratova N.A. *Sposob snizheniya neyrotoksichnosti izoniazida v eksperimente.* [Way to reduce neurotoxicity of isoniazid in the experiment]. RF Patent no. 2014150465/15 as of 15.12.2014.
11. Sokolova G.B., Mzhokina G.N., Elistratova N.A. New Russian combination anti-tuberculosis drugs of phthizoetam and phthizopiram. *Synopsis Medicinalis*, 2001, no. 1, pp. 55-57. (In Russ.)
12. Usov K.I., Guskova T.A., Yushkov G.G. Role of pyridoxine hydrochloride in the development of tolerance to the toxic action of isoniazid in animals. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 51-57. (In Russ.)
13. Usov K.I., Yushkov G.G., Rasulov M.M., Guschin A.S. Acute toxicity of anti-tuberculosis drugs, containing and not containing pyridoxine hydrochloride. *Palliativnaya Meditsina i Reabilitatsiya*, 2012, no. 2, pp. 30-32. (In Russ.)
14. Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya. [Federal recommendations for diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis]. Moscow, 2014, 56 p.
15. Abbozzo G. Effect of isonicotinic acid hydrazide on the central nervous system. *Arch. Ital. Sci. Farmacol.*, 1952, vol. 2, no. 3, pp. 213-217.
16. Almeida M.R., Venancio V.P., Aissa A.F., Darin J.D., Pires Bianchi M.L., Antunes L.M. Effects of maternal vitamin B6 deficiency and over-supplementation on DNA damage and oxidative stress in rat dams and their offspring. *Food Chem. Toxicol.*, 2015, vol. 80, pp. 201-205. doi: 10.1016/j.fct.2015.03.015. Epub 2015 Mar 25.
17. American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*, 2003, vol. 52 (RR-11), pp. 77.
18. Bacharach R., Lowden M., Ahmed A. Pyridoxine toxicity small fiber neuropathy with dysautonomia: a case report. *J. Clin. Neuromuscul Dis.*, 2017, vol. 19, no. 1, pp. 43-46 doi: 10.1097/CND.0000000000000172.
19. Bird R. P. The Emerging role of Vitamin B6 in inflammation and carcinogenesis // *Adv. Food. Nutr. Res.* – 2018. – Vol. 83. – P. 151-194. doi: 10.1016/bs.afnr.2017.11.004. Epub 2018 Feb 1.

20. Cicek E., Sutcu R., Gokalp O., Yilmaz H. R., Ozer M. K., Uz E., Ozcelik N., Delibas N. The effects of isoniazid on hippocampal NMDA receptors: protective role of erdosteine // *Mol. Cell. Biochem.* – 2005. – Vol. 277, № 1-2. – P. 131-135.
21. Concas A., Mostallino M. C., Perra C., Lener R., Roscetti G., Barbaccia M. L., Purdy R. H., Biggio G. Functional correlation between allopregnanolone and [35S]-TBPS binding in the brain of rats exposed to isoniazid, pentylentetrazol or stress // *Br. J. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 118, № 4. – P. 839-846.
22. Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. Chapter 5: Treatment for Latent Tuberculosis Infection. Edition 6th. – 2013. – P. 122-123.
23. Dolphin D., Poulson R., Avramovic O. (editors) Vitamin B6 pyridoxal phosphate, parts A and B. Chemical, Biochemical and Medical Aspects // John Wiley and Sons. – New York. – 1986.
24. Echaniz-Laguna A., Mourot-Cottet R., Noel E., Chanson J. B. Regressive pyridoxine-induced sensory neuropathy patient with homocystinuria // *BMJ Case Rep.* – 2018. – Vol. 28. – pii: bcr-2018-225059. doi: 10.1136/bcr-2018-225059.
25. Leitch I., Hepburn A. Pyridoxine, metabolism and requirement // *Nutr. Abstr. and Revs.* – 1961. – Vol. 31. – P. 389-401.
26. Nahid P., Dorman S. E., Alipanah N. et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis // *Clin. Infect. Dis.* – 2016. – P. 58.
27. Rembe L. D., Fromm-Dornieeden C., Stuermer E. K. Effects of vitamin B complex and vitamin C on human skin cells: is the perceived effect measurable? // *Adv. Skin Wound Care.* – 2018. – Vol. 31, № 5. – P. 225-233. doi: 10.1097/01.ASW.0000531351.85866.d9.
28. Reynolds R. D., Leklem J. E. (editors) Vitamin B6: its role in health and disease // Alan R. Liss. – New York. – 1985. – P. 337-346.
29. Toxicological profile for hydrazines U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry. – September 1997 – P. 224.
30. Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.420. – P. 183.
31. U. S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Division of Tuberculosis Elimination Atlanta, Georgia. – 2013. – P. 38.
19. Bird R.P. The Emerging role of Vitamin B6 in inflammation and carcinogenesis. *Adv. Food. Nutr. Res.*, 2018, vol. 83, pp. 151-194. doi: 10.1016/bs.afnr.2017.11.004. Epub 2018 Feb 1.
20. Cicek E., Sutcu R., Gokalp O., Yilmaz H.R., Ozer M.K., Uz E., Ozcelik N., Delibas N. The effects of isoniazid on hippocampal NMDA receptors: protective role of erdosteine. *Mol. Cell. Biochem.*, 2005, vol. 277, no. 1-2, pp. 131-135.
21. Concas A., Mostallino M.C., Perra C., Lener R., Roscetti G., Barbaccia M.L., Purdy R.H., Biggio G. Functional correlation between allopregnanolone and [35S]-TBPS binding in the brain of rats exposed to isoniazid, pentylentetrazol or stress. *Br. J. Pharmacol.*, 1996, vol. 118, no. 4, pp. 839-846.
22. Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. Chapter 5: Treatment for Latent Tuberculosis Infection. Edition 6th, 2013, pp. 122-123.
23. Dolphin D., Poulson R., Avramovic O. (editors) Vitamin B6 pyridoxal phosphate, parts A and B. Chemical, Biochemical and Medical Aspects. *John Wiley and Sons Publ.*, New York, 1986.
24. Echaniz-Laguna A., Mourot-Cottet R., Noel E., Chanson J.B. Regressive pyridoxine-induced sensory neuropathy patient with homocystinuria. *BMJ Case Rep.*, 2018, vol. 28, pii: bcr-2018-225059. doi: 10.1136/bcr-2018-225059.
25. Leitch I., Hepburn A. Pyridoxine, metabolism and requirement. *Nutr. Abstr. and Revs.*, 1961, vol. 31, pp. 389-401.
26. Nahid P., Dorman S.E., Alipanah N. et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.*, 2016, pp. 58.
27. Rembe L.D., Fromm-Dornieeden C., Stuermer E.K. Effects of vitamin B complex and vitamin C on human skin cells: is the perceived effect measurable? *Adv. Skin Wound Care*, 2018, vol. 31, no. 5, pp. 225-233. doi: 10.1097/01.ASW.0000531351.85866.d9.
28. Reynolds R.D., Leklem J.E. (editors) Vitamin B6: its role in health and disease. *Alan R. Liss. New York*, 1985, pp. 337-346.
29. Toxicological profile for hydrazines U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry. September 1997, pp. 224.
30. Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.420. pp. 183.
31. U. S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Division of Tuberculosis Elimination Atlanta, Georgia. 2013, pp. 38.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Тюлькова Татьяна Евгеньевна

ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ,

ведущий научный сотрудник.

127473, Москва,

ул. Достоевского, д. 4.

Тел.: 8 (495) 681-26-34.

E-mail: tulkova@urniif.ru

Поступила 25.02.2018

FOR CORRESPONDENCE:

Tatyana E. Tulkova

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology

and Infectious Diseases,

Leading Researcher.

4, Dostoevsky St., Moscow, 127473

Phone: +7 (495) 681-26-34.

Email: tulkova@urniif.ru

Submitted as of 25.02.2018