



## Роль пиридоксина в комплексном лечении больных туберкулезом

Т. Е. ТЮЛКОВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре проанализированы 47 публикаций, посвященных описанию процессов, протекающих в организме человека при участии пиридоксина (витамина В<sub>6</sub>). Главное внимание сосредоточено на роли витамина В<sub>6</sub> в предупреждении развития нежелательных реакций при приеме лекарственных препаратов или их купировании за счет комплексного действия на многие органы и системы.

**Ключевые слова:** пиридоксин, витамин В<sub>6</sub>, туберкулез, терапия, противотуберкулезные препараты, гидразид изоникотиновой кислоты, нервная система

**Для цитирования:** Тюлкова Т. Е. Роль пиридоксина в комплексном лечении больных туберкулезом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 6. – С. 66-72. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-66-72>

## The Role of Pyridoxine in the Comprehensive Treatment of Tuberculosis Patients

T. E. TYULKOVA

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

ABSTRACT

The review analyzes 47 publications describing the process occurring in the human body with involvement of pyridoxine (vitamin В<sub>6</sub>). The special emphasis is put on the role of vitamin В<sub>6</sub> in prevention of adverse reactions to medications or their relief due to a comprehensive effect on many organs and systems.

**Key words:** pyridoxine, vitamin В<sub>6</sub>, tuberculosis, therapy, anti-tuberculosis drugs, isonicotinic acid hydrazide, nervous system

**For citations:** Tyulkova T. E. The role of pyridoxine in the comprehensive treatment of tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 6, P. 66-72 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-66-72>

Для корреспонденции:

Тюлкова Татьяна Евгеньевна  
E-mail: [tulkova@urniif.ru](mailto:tulkova@urniif.ru)

Correspondence:

Tatyana E. Tyulkova  
Email: [tulkova@urniif.ru](mailto:tulkova@urniif.ru)

Химиотерапия является основным компонентом лечения туберкулеза. Для достижения бактерицидного/бактериостатического эффекта используют комбинации лекарственных препаратов в течение длительного времени. Одновременное назначение более 5 препаратов для лечения одного заболевания [14, 20, 22] граничит с общепринятыми понятиями полипрагмазии и политерапии. Поэтому во фтизиатрии часто используются превентивные меры, направленные на улучшение переносимости химиотерапии. Для лечения туберкулеза часто используют препараты группы гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК), циклосерин, тиацетазон, которые способны оказывать токсическое действие на центральную, периферическую и вегетативную нервную системы. В структуре побочных реакций на препараты неврологические нарушения занимают одно из ведущих мест по частоте развития (12-24%) [2, 8]. Особенно агрессивны в отношении нервной системы производные ГИНК. Согласно инструкции к препарату изониазид, при его применении могут отмечаться нейротоксические проявления: головные боли, головокружение, нарушение сна, энцефалопатия, неврит или атрофия зрительного нерва, полиневрит, мышечные подергивания и судороги; кардиоваскулярные, гематологические проявления,

сердцебиение, усиление ишемии миокарда у пожилых пациентов, стенокардия, повышение артериального давления, агранулоцитоз, анемия, тромбоцитопения; со стороны органов желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, гипербилирубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз и др. [13, 29]. Для снижения выраженности токсического действия или его нивелирования одновременно с препаратами группы ГИНК назначают пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>). Эффективность такого использования доказана в эксперименте на животных [22]. Производное пиридоксина – пиридоксальфосфат – является кофактором 140-150 различных ферментативных реакций, происходящих в организме человека [27, 30].

Цель обзора: обобщить данные литературы о роли пиридоксина при лечении туберкулеза схемами из противотуберкулезных препаратов (ПТП).

### Материалы и методы

Проанализировано 47 источников литературы из библиографических баз данных: MEDLINE/PubMed, ELIBRARY, а также [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) в период с 1 ноября по 31 декабря 2021 г. с использованием ключевых слов или

поисковых терминов на русском языке: «пиридоксин», «витамин В<sub>6</sub>», «туберкулез», «лечение», «нейротоксичность», «изониазид»; на английском языке: «tuberculosis /TB», «pyridoxine», «vitamin B<sub>6</sub>/treatment», «isoniazidi».

### Результаты

*Пиридоксин и нервная система.* Пиридоксальфосфат активирует аминокислоту серин в реакции с пальмитоил-Со-А, в результате чего запускается синтез сфингозина – основного составного компонента сфинголипидов [44]. Аналогичную функцию выполняет пиридоксальфосфат в преобразовании фосфатидилэтаноламина в фосфатидилсерин в синтезе фосфолипидов. Синтезируемые в организме сфинголипиды и фосфолипиды относятся к сложным липидам, которые необходимы для формирования мембранных структур аксонов, синапсов и других клеток нервной ткани, а также для передачи сигналов по нервным волокнам. Учитывая, что при хронических интоксикациях, в том числе при туберкулезе, нарушается усвоение многих питательных веществ, может возникнуть недостаточность пиридоксина. По данным авторов [42], легкий бессимптомный дефицит пиридоксина до начала терапии ПТП наблюдался в 5,6% случаев в начале лечения изониазидом, а через 3 мес. – уже в 7,5%, позже достигая 13% [40]. При этом не происходит грубых нарушений, несовместимых с жизнью, но формируются предпосылки для дисфункции нервной и других систем, что в условиях приема ПТП, обладающих нейротоксическим действием, может усугубить состояние пациента и спровоцировать возбудимость нервной системы вплоть до судорог. В патогенезе побочных нейротоксических реакций, возникающих при включении в режимы химиотерапии препаратов группы ГИНК, активное участие принимает серотонинергическая система и антиоксидант/перекисное окисление липидов, что приводит к возбуждению нервной системы и нарушению передачи нервных импульсов. Пиридоксальфосфат является кофактором декарбоксилаз аминокислот. В процессе декарбоксилирования аминокислот появляются биогенные амины: из гистидина – гистамин, из тирозина – дофамин, из глутамата –  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК), из окситриптофана – серотонин, из лизина – кадаверин [13]. Синтез серина поддерживает у пациента позитивный настрой, предотвращая развитие депрессивных состояний. Образующаяся ГАМК в результате декарбоксилирования глутаминовой кислоты обладает функцией торможения передачи импульсов, упорядочивая прохождение сигналов из центров возбуждения. Одновременное введение витамина В<sub>6</sub> с изониазидом позволяет снизить возбудимость нервной системы и профилактировать нейротоксический эффект ПТП, не снижая их антимикробный эффект [15]. Нейротоксическое

действие препаратов группы ГИНК в отсутствие витамина В<sub>6</sub> обусловлено фармакокинетическим действием изониазида и показано в эксперименте [11]. В двойном слепом исследовании у людей доказано, что витамин В<sub>6</sub> вызывает неспецифические изменения энергетического метаболизма. Следствием этого является повышение «тонуса коры», отражаемого в характеристиках когерентности ЭЭГ, и определяющее нарастание уровня ее функциональной активности [25]. В другом исследовании показано снижение нейротоксического действия изониазида при введении его в вечернее время [19].

Вызванная изониазидом периферическая невропатия является вторичной по отношению к дефициту витамина В<sub>6</sub> [28] и купируется его назначением [31]. Пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>), вводимый в количестве грамм на грамм изониазида, устраняет судорожную активность и помогает скорректировать метаболический ацидоз у пациента [43]. Изониазид является конкурентом пиридоксину при действии на нервную систему [45]. Т. е. введение витамина В<sub>6</sub>, не оказывая влияния на изониазид, способствует снижению возбудимости нервной системы за счет уравновешенной передачи импульсов по нервным окончаниям.

Другой процесс, происходящий в нервной системе при участии пиридоксальфосфата, – это синтез ниацина из триптофана, обеспечиваемый кинурениназой и кинуренинаминотрансферазой [23]. Производное пиридоксина входит в состав этих ферментов. Учитывая, что триптофан и пиридоксин поступают в организм из пищи, то глубокого дефицита не бывает. Достаточно небольшого количества пиридоксальфосфата, чтобы сохранить интенсивность процессов окисления триптофана [21, 23]. При снижении уровня пиридоксальфосфата и, как следствие, ниацина, который образуется из триптофана путем окислительных процессов, более вероятны нарушения микроциркуляции в тканях [5]. Составной компонент ниацина – никотиновая кислота – освобождает гистамин и активирует систему кининов, что приобретает особое значение при гипоксии, испытываемой больным туберкулезом [5].

*Пиридоксин и гепатобилиарная система.* Никотиновая кислота необходима при поражениях печени (в том числе острых или хронических гепатитах), которые встречаются среди пациентов фтизиатрической службы до 75% [7]. По данным литературы, у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции и/или вирусных гепатитов В/С возможны нарушения нутритивного статуса из-за совокупности нозологий и пагубных пристрастий (алкоголь, наркомания) [9]. Наличие изменений биохимических показателей до начала химиотерапии является показателем отягощенного преморбидного фона. Транзиторное увеличение уровня трансаминаз при химиотерапии возможно в 48% случаев и объясняется феноменом печеночной адаптации, который,

в отличие от лекарственно-индуцированного поражения печени, ассоциируется с минимальными или умеренными лабораторными нарушениями и регрессирует без отмены ПТП [10]. Экспериментально на животных доказан эффект снижения уровня трансаминаз при введении ПТП в сочетании с витамином В<sub>6</sub> [24, 32]. В связи с этим прием витаминных препаратов группы В, в том числе В<sub>6</sub>, становится необходимым условием снижения риска развития гепатотоксических эффектов химиотерапии. Аспартаминотрансфераза (АсАТ) и аланин-аминотрансфераза (АлАТ) являются пиридоксаль-фосфатсодержащими ферментами. В эксперименте [32] убедительно доказано увеличение активности аминотрансфераз при введении пиридоксина гидрохлорида. АлАТ катализирует обратимую реакцию с образованием глутамата и пирувата, которые, в свою очередь, участвуют в цикле трикарбоновых кислот, а итогом является синтез аденозин-три-фосфата (АТФ). Т. е. витамин В<sub>6</sub> ускоряет цикл Кребса, в ходе которого углеводы перерабатываются в АТФ, являющуюся энергией для каждой клетки.

Пиридоксин, а также его производные (пиридоксаль, пиридоксальфосфат и пиридоксамин) необходимы для метаболизма углеводов, белков и жиров. Для высвобождения глюкозы при распаде гликогена в печени необходим пиридоксальфосфат, являющийся кофактором фосфорилаз гликогена. Этот факт одновременно с другими его свойствами способствует увеличению общего белка и белковых фракций, как показано в эксперименте [26].

*Пиридоксин и обмен цистатионина.* Пиридоксальфосфат выступает кофактором цистатионинсинтазы и цистатионинлиазы в обмене цистатионина. Это вещество необходимо для формирования соединительной ткани, но в процессе его синтеза образуется гомоцистеин. Накопление последнего связано с нарушениями в системе цистатионина, что возможно при недостаточности витаминов группы В (пиридоксин, фолаты, цианокобаламин), которые являются синергистами. При недостаточности любого витамина группы В нарушается функция метилирования ДНК, необходимого для роста клеток и обезвреживания гомоцистеина [4, 47]. Недостаток витамина В<sub>6</sub> в метаболизме гомоцистеина провоцирует перекисное окисление липидов в липопротеинах крови, нарушая связь с белками [41] и, как следствие, задержку гомоцистеина в крови [38]. Наиболее характерно это для липопротеидов низкой плотности, что приводит к активации иммунных реакций в интимах сосудов, запуская формирование атеросклеротических бляшек. Гомоцистеин ускоряет агрегацию тромбоцитов и вызывает повреждение эндотелия сосудов, что усиливает развитие тромбозов. Т. е. гомоцистеинемия является фактором риска атеросклероза сосудов, независимым от вредных привычек, уровня холестерина, и регистрируется у 30% пациентов с атеросклерозом, тромбозом и с ишемической болезнью сердца [6].

Пиридоксаль-5-фосфат, являясь кофактором, способствует защите нейронов от токсического действия гомоцистеина, через активацию рецепторов, которые способствуют выживанию нейронов [4]. В другом исследовании [16] среди пациентов с гипергликемией доказана способность витамина В<sub>6</sub> снижать уровень гомоцистеина, как маркера поражения сосудов в развитии ретинопатии, диабетической нефропатии при сахарном диабете. Таким образом, пиридоксин, участвуя в метаболизме гомоцистеина, оказывает комплексное экранирующее действие на нервную систему и сосуды.

В эксперименте при генерализованном туберкулезе у морских свинок в крови и печени регистрируется повышенное содержание глутатиона и промежуточных продуктов его образования (цистатионина, цистеиновой кислоты). Доказано, что при ингибировании цистатионина пиридоксальфосфат выполняет функцию кофактора [18]. Цистатионин способствует разрастанию соединительной ткани и снижению защитно-адаптивных механизмов при туберкулезе. Это способствует разрастанию участков цирроза и поддержанию активности патологического процесса. Кроме того, излишняя продукция глутатиона и, как следствие, цистатионина в организме оказывает негативное влияние на лейкоциты крови, угнетая метаболическую активность фагоцитов [17], что также способствует поддержанию воспаления. Пиридоксин предотвращает окисление глутатиона, уменьшая синтез цистатионина, что замедляет разрастание соединительной ткани со всеми вытекающими последствиями, а также повышает антиоксидантные свойства фагоцитов. По данным авторов [34], у больных туберкулезом людей при прогрессировании заболевания с мочой теряется большое количество серосодержащих аминокислот, что приводит к хроническому и осложненному течению туберкулеза и развитию амилоидоза. Своевременное назначение препаратов пиридоксина уменьшает интенсивность их выделения и, соответственно, снижая риск осложненного течения инфекции.

*Пиридоксин и микроэлементы (железо, магний, йод и др.).* Пиридоксальфосфат участвует в биосинтезе гемоглобина и других гемсодержащих белков. Эти химические реакции проходят в несколько стадий, где первую стадию взаимодействия сукцинил-Ко-А с глицином и образованием  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты катализирует пиридоксальфосфат-зависимый фермент  $\delta$ -аминолевулинатсинтаза [17]. Т. е. ключевым фактором на начальном этапе синтеза гема является наличие производных витамина В<sub>6</sub>.

В эксперименте отмечается снижение уровня гемоглобина у животных, восприимчивых к заражению микобактерией туберкулеза, в 2 раза по сравнению с резистентными животными [19]. В связи с этим для профилактики и лечения анемии у больных туберкулезом также необходим прием витами-

на  $B_6$ . Кроме того, дефицит железа сказывается на состоянии иммунной системы [35, 39], играющей важную роль в защите от туберкулеза.

Недавние исследования молекулярной роли витамина  $B_6$  и его прямого взаимодействия с инфлам-масомами показывают его определяющую роль в развитии воспаления, в том числе инфекционного генеза, а предотвращение накопления хромосомных мутаций – в канцерогенезе [30]. Т. е. пиридоксин способствует формированию резистентности к инфекции через предотвращение окисления глутатиона, опосредованного влияния на фагоциты и непосредственного на инфламмасомы.

Экспериментально авторы [12] доказывают влияние пиридоксина гидрохлорида на нормализацию показателей натрия, калия, хлора плазмы кроликов в условиях гамма-облучения и докинга холинэстераз при отравлении фосфорорганическими соединениями, оказывая антихолинэстеразную активность [1], что может быть принято к сведению при наличии сопутствующей патологии у больных туберкулезом.

Витамин  $B_6$  является синергистом йода, при отсутствии которого прием монопрепаратов йода не дает должного клинического эффекта [5]. Йодтирозины, соединяясь между собой (дийодтирозин + дийодтирозин), образуют тироксин ( $T_4$ ) и три-йодтиронин  $T_3$  (дийодтирозин + монойодтирозин). Метаболизм йодтиронинов включает полное де-йодирование, дезаминирование или декарбоксилирование [5], где кофактором также выступает пиридоксальфосфат. Т. е. при дефиците пиридоксина возможно нарушение метаболизма йодтиронинов и, как следствие, усвоения йода. У больных туберкулезом этот факт может усугубить состояние, которое может развиться, согласно инструкции к применению парааминосалициловой кислоты.

Пиридоксальфосфат обладает значительным фармакодинамическим синергизмом с магнием в обезвреживании алкоголя (употребление которого часто встречается среди больных туберкулезом) [16]. Пиридоксин важен не только для доставки магния внутрь клеток, но имеет собственные ярко выраженные свойства антидепрессанта за счет участия в синтезе серотонина из окситриптофана. У больных алкоголизмом, находящихся в состоянии *delirium tremens*, обмен пиридоксина достигает критически низких величин, поэтому в протокол лечения таких больных входят не только препараты магния, но и высокие дозы пиридоксина [28, 33].

*Токсичность витамина  $B_6$ .* Следует отметить, что высокие дозы витамина могут оказывать ток-

сическое действие. 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 [28]. Случаи токсического действия витамина  $B_6$  связаны с супратерапевтическими (30 мг/кг в сутки) дозами [37]. Исследование [46] показывает, что невропатия, наблюдаемая после приема высоких доз витамина  $B_6$ , связана с ингибированием фермента пиридоксалькиназы (пиридоксаль-5'-фосфат) и нейротрансмиссией ГАМК. Соединения, ингибирующие пиридоксалькиназу, как и супратерапевтические дозы пиридоксина, приводят к угнетению синтеза ГАМК, нарушению передачи сигналов в сенсорных нейронах и развитию судорог. Учитывая различия в регуляции этого фермента и в проницаемости гематоэнцефалитического барьера для пиридоксина, отсутствуют симптомы, связанные с центральной нервной системой, где активность пиридоксинкиназы сохраняется. Это может привести к эксайтотоксичности (патологический процесс, ведущий к повреждению и гибели нервных клеток под воздействием нейромедиаторов), нейродегенерации и в конечном итоге к развитию периферической невропатии [36]. Следовательно, симптомы, возникающие при приеме супратерапевтических доз витамина  $B_6$ , аналогичны таковым при дефиците витамина  $B_6$ . В эксперименте [27] авторы показывают, что 5-6-кратное увеличение дозы пиридоксина (до 300-500 мг/сут) не оказывает негативного влияния на организм.

Таким образом, пиридоксин в большинстве случаев предотвращает не только неврологические расстройства, но и благотворно влияет на функцию печени, кроветворную, сердечно-сосудистую и эндокринную системы [3, 6]. Его недостаток провоцирует ранний атеросклероз, патологию печени и щитовидной железы, развитие анемии и невропатии. Пиридоксин косвенно влияет на иммунную систему через предотвращение окисления глутатиона и повышение антиоксидантных свойств фагоцитов.

### Закключение

Роль витамина  $B_6$  в комплексной комбинированной терапии туберкулеза многогранна и может определять патогенетические реакции у больных. Прием пиридоксина одновременно с ПТП, особенно препаратами группы ГИНК, необходим и определен участием витамина и его производных во многих химических реакциях, происходящих в организме.

**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. Аюпов Р. Х., Акберова Н. И., Тарасов Д. С. Докинг производных пиридоксина в активном центре холинэстераз // Ученые записки Казанского университета. Серия Естественные науки. – 2012. – Т. 153. – кн. 3. – С. 107-118.
2. Баласанянц Г. С., Сухинин Д. С. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения. – Изд. 3-е дополненное, СПб. – С. 64.
3. Березовский В. М. Химия витаминов. – Изд. 2-е, М.: Пищевая промышленность, 1973. – 632 с.
4. Громова О. А., Торшин И. Ю., Калачева А. Г., Семенов В. А., Рудаков К. В. Mexi B<sub>6</sub> как результат фортификации этилметилгидроксипиридина-сукцината магнием и пиридоксин: протеомные эффекты // *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 38-44.
5. Громова О. А., Торшин И. Ю., Кошелева Н. Г. Молекулярные синергисты йода: новые подходы к эффективной профилактике и терапии йод-дефицитных заболеваний у беременных // *РМЖ*. – 2011. – Т. 19, № 1. – С. 51-58.
6. Громова О. А., Торшин И. Ю., Назаренко А. Г., Калачева А. Г. Дефицит магния и пиридоксина как фактор риска развития ишемической болезни сердца // *Кардиология*. – 2016. – Т. 56, № 10. – С. 55-62.
7. Иванов А. К., Сакра А. А., Нечаев В. В., Назаров В. Ю., Шевырева Е. В. Сочетанная инфекция: вирусные гепатиты и туберкулез // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия*. – 2013. – Т. 5 (31). – С. 86-89.
8. Иванова Д. А. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом // *Туб. и болезни легких*. – 2011. – № 6. – С. 60-69.
9. Иванова Д. А., Борисов С. Е. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // *Туб. и болезни легких*. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 22-29.
10. Иванова Д. А., Борисов С. Е., Рыжов А. М., Иванушкина Т. Н. Частота и характер лекарственно-индуцированного поражения печени при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // *Туб. и болезни легких*. – 2013. – № 11. – С. 25-31.
11. Компанцева Е. В., Овчаренко Л. П., Халата А. В., Кулешова С. А., Благо-разумная Н. В., Дуккардт Л. Н., Граханцева Л. М. Фармакокинетическая и общетоксическая оценка гранул изониазида и пиридоксина гидрохлорида // *Экология человека*. – 2007. – № 02. – С. 7-10.
12. Костюк С. С., Бусенко А. Т. Влияние пиридоксина на электролиты крови кроликов в условиях гамма-облучения // Ученые Записки УО ВГАВМ. 2014. – Т. 50, вып. 2. – ч. 1. – С. 158-161.
13. Маслаускене Т. П., Николаева С. В. Побочное действие противотуберкулезных препаратов // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2005. – Т. 52, № 3. – С. 13-19.
14. Методические рекомендации Минздрава РФ от 19 марта 2004 г. № 2004/46 «Непрерывное совершенствование лечебно-диагностического процесса в условиях индустриальной модели управления качеством медицинской помощи в стационаре».
15. Можожина Г. Н., Елистратова Н. А., Способ снижения нейротоксичности изониазида в эксперименте. Патент на изобретение 15.12.14, номер заявки: 2014150465/15.
16. Новиков В. И., Новиков К. Ю. Бенфотиамин и пиридоксин: новые горизонты в терапии осложнений сахарного диабета // *РМЖ*. – 2013. – № 5. – С. 290-294.
17. Павлов В. А., Котомцев В. В., Медвинский И. Д., Кравченко М. А., Сабадаш Е. В. Роль особенностей метаболизма железа и серы в межвидовой устойчивости к туберкулезу // *Международный журнал экспериментального образования*. – 2016. – № 3-2. – С. 264-268.
18. Павлов В. А., Котомцев В. В., Сабадаш Е. В., Медвинский И. Д. Роль особенностей метаболизма соединительной ткани в межвидовой устойчивости к туберкулезу // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2017. – № 9. – С. 105-109.
19. Павлов В. А., Сабадаш Е. В. Аминокислоты в механизмах защиты при туберкулезе // *Вестник уральской медицинской академической науки*. – 2012. – № 4 (41). – С. 143.
20. Письмо Минздрава РФ от 28 декабря 2000 г. № 2510/14329-32 «О мерах по усилению контроля за назначением лекарств».
21. Северин Е. С. Биохимия, Учебник для вузов. – М.: Гэотар - Медиз, 2007. – 35 с.

REFERENCES

1. Ayupov R.Kh., Akberova N.I., Tarasov D.S. *Doking proizvodnykh piridoksina v aktivnom tsentre kholinesteraz. Uchenyye zapiski Kazanskogo universiteta. Seriya Yestestvennyye nauki*. [Docking of pyridoxine derivatives in the active center of cholinesterases. Scientific notes of Kazan University. Series Natural Sciences]. 2012, vol. 153, Book 3, pp. 107-118.
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., suppl., St. Petersburg, pp. 64.
3. Berezovskiy V.M. *Khimiya vitaminov*. [Chemistry of vitamins]. 2nd ed., Moscow, Pischevaya Promyshlennost Publ., 1973, 632 p.
4. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G., Semenov V.A., Rudakov K.V. Mexi B<sub>6</sub> as a result of fortification of ethylmethylhydroxypyridine succinate with magnesium and pyridoxine: proteome effects. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, 2016, vol. 8, no. 4, pp. 38-44. (In Russ.)
5. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kosheleva N.G. Molecular synergists of iodine: new approaches to effective prevention and treatment of iodine-deficiency diseases in pregnant women. *RMJ*, 2011, vol. 19, no. 1, pp. 51-58. (In Russ.)
6. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Nazarenko A.G., Kalacheva A.G. Magnesium and pyridoxine deficiency as a risk factor for coronary heart disease. *Kardiologia*, 2016, vol. 56, no. 10, pp. 55-62. (In Russ.)
7. Ivanov A.K., Sakra A.A., Nechaev V.V., Nazarov V.Yu., Shevyreva E.V. Concurrent infection: viral hepatitis and tuberculosis. *VICH-Infektsiya i Immunosuprssiya*, 2013, vol. 5 (31), pp. 86-89. (In Russ.)
8. Ivanova D.A. Adverse reactions during treatment of tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 6, pp. 60-69. (In Russ.)
9. Ivanova D.A., Borisov S.E. Profile and risk factors of adverse reactions in new tuberculosis cases receiving treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 6, pp. 22-29. (In Russ.)
10. Ivanova D.A., Borisov S.E., Ryzhov A.M., Ivanushkina T.N. Frequency and and nature of drug-induced liver lesions when treating new tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 11, pp. 25-31. (In Russ.)
11. Kompantseva E.V., Ovcharenko L.P., Khalata A.V., Kuleshova S.A., Blagorazumnaya N.V., Dukardt L.N., Grakhtantseva L.M. Pharmacokinetic and general toxic assessment of granules of isoniazid and pyridoxine hydrochloride. *Ekologiya Cheloveka*, 2007, no. 02, pp. 7-10. (In Russ.)
12. Kostyuk S.S., Busenko A.T. Vliyaniye piridoksina na elektrolity krovi krolikov v usloviyakh gamma-oblucheniya. *Uchenyye Zapiski UO VGAVM*. [Influence of pyridoxine on blood electrolytes of rabbits exposed to gamma irradiation. Scientific Notes of UO VGAVM]. 2014, vol. 50, iss. 2, Part 1, pp. 158-161.
13. Maslauskene T.P., Nikolaeva S.V. Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs. *Sibirskiy Meditsinskiy Journal (Irkutsk)*, 2005, vol. 52, no. 3, pp. 13-19. (In Russ.)
14. Guidelines of the Russian Ministry of Health dated March 19, 2004 no. 2004/46 On Continuous Improvement of Treatment and Diagnostics in the Settings of Industrial Model of Quality Management of Medical Care in Hospital. (In Russ.)
15. Mozhokina 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.
16. Novikov V.I., Novikov K.Yu. Benfotiamine and pyridoxine: new horizons in the treatment of complications of diabetes mellitus. *RMJ*, 2013, no. 5, pp. 290-294. (In Russ.)
17. Pavlov V.A., Kotomtsev V.V., Medvinskiy I.D., Kravchenko M.A., Sabadash E.V. The role of specific parameters of iron and sulfur metabolism in interspecies resistance to tuberculosis. *Mezhdunarodny Journal Eksperimentalnogo Obrazovaniya*, 2016, no. 3-2, pp. 264-268. (In Russ.)
18. Pavlov V.A., Kotomtsev V.V., Sabadash E.V., Medvinskiy I.D. The role of specific parameters of conjunctive tissue metabolism in interspecies resistance to tuberculosis. *Mezhdunarodny Journal Prikladnykh i Fundamentalnykh Issledovaniy*, 2017, no. 9, pp. 105-109. (In Russ.)
19. Pavlov V.A., Sabadash E.V. Amino acids in the protection mechanisms in case of tuberculosis. *Vestnik Uralskoy Meditsinskoy Akademicheskoy Nauki*, 2012, no. 4 (41), pp. 143. (In Russ.)
20. Letter No. 2510/14329-32 by the Russian Ministry of Health as of December 28, 2000 On Measures Aimed to Strengthen Control of Prescription of Medicines. (In Russ.)
21. Severin E.S. *Biokhimiya, Uchebnik dlya vuzov*. [Biochemistry, the handbook for high schools]. Moscow, Geotar - Mediz Publ., 2007, 35 p.

22. Соколова Г. Б., Тюляев И. И., Зуев А. П., Можокина Г. Н., Елистратова Н. А. Новые отечественные комбинированные противотуберкулезные препараты. Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и Лекарство». – 19–23 апреля 2004. – С. 837.
23. Строев Е. А. Биологическая химия. – М., 1986. – 479 с., ил.
24. Усов В. И., Юшков Г. Г., Гушин А. А., Гушин А. С. Токсикологическая оценка изониазида и изовита в условиях эксперимента // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 5 (75). – С. 205–208.
25. Челябинина М. В., Шарова Е. В., Зайцев О. С., Коротаева М. В., Лифшиц М. Ю. Сравнительный анализ влияния ипидакрина и пиридоксина на функциональную активность мозга здорового человека (двойное слепое исследование на двух испытуемых) // Асимметрия. – 2008. – Т. 2, № 1. – С. 55–62.
26. Яремко О. В. Обмен белков у телят молочного периода выращивания за действия пиридоксина гидрохлорида // Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. – 2015. – Т. 17, № 1 (61) часть 3. – С. 299–304.
27. Almeida M. R., Venancio V. P., Aissa A. F., Darin J. D., Pires Bianchi M. L., Antunes L. M. Effects of maternal vitamin B<sub>6</sub> deficiency and over-supplementation on DNA damage and oxidative stress in rat dams and their offspring // Food Chem. Toxicol. – 2015. – Jun. 80. – P. 201–205. doi: 10.1016/j.fct.2015.03.015. Epub 2015 Mar 25.
28. 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.
29. Badrinath M., John S. Isoniazid Toxicity. 2021 Jul 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
30. Bird R. P. The Emerging role of vitamin B<sub>6</sub> in inflammation and carcinogenesis // Adv. Food Nutr. Res. – 2018. – № 83. – P. 151–194. doi: 10.1016/bs.afnr.2017.11.004. Epub 2018 Feb 1.
31. Brewer C. T., Yang L., Edwards A., Lu Y., Low J., Wu J., Lee R. E., Chen T. The isoniazid metabolites hydrazine and pyridoxal isonicotinoyl hydrazone modulate heme biosynthesis // Toxic. Sci. – 2019. – Vol. 168, № 1. – P. 209–224.
32. DeRitis F., Coltori M., Guishi G. Serum transaminase activities in liver disease // Lancet. – 1972. – Vol. 1. – P. 685.
33. Echaniz-Laguna A., Mourot-Cottet R., Noel E., Chanson J. B. Regressive pyridoxine-induced sensory neuropathy in a patient with homocystinuria // BMJ Case Rep. – 2018. – Jun 28. – P. 2018. pii: bcr-2018-225059. doi: 10.1136/bcr-2018-225059.
34. Guerra C., Johal K., Morris D. Control of *Mycobacterium tuberculosis* growth by glutathione enhanced natural killer cells // Clin. Immun. – 2012. – Vol. 168, № 1. – P. 148–152.
35. Ha C., Miller L. T., Kerkvliet N. I. The effect of vitamin B<sub>6</sub> deficiency on cytotoxic immune responses of T cells, antibodies, and natural killer cells, and phagocytosis by macrophages // Cell. Immun. – 1984. – Vol. 85, Iss. 2. – P. 318–329.
36. Hadtstein F., Vrolijk M. Vitamin B-6-Induced Neuropathy: Exploring the Mechanisms of Pyridoxine Toxicity, Advances in Nutrition, Volume 12, Issue 5, September 2021, P. 1911–1929.
37. Hemminger A., Wills B. K. Vitamin B<sub>6</sub> Toxicity. 2022 Jan 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
38. Martinez M., Cuskelly G. J., Williamson J. et al. Vitamin B<sub>6</sub> deficiency in rats reduces hepatic serine hydroxymethyltransferase and cystathionine beta-synthase activities and rates of in vivo protein turnover, homocysteine remethylation and transsulfuration // J. Nutr. – 2000. – 130, № 5. – P. 1115–1123.
39. Moriguchi S., Kishino Y. Phagocytosis of alveolar macrophages of pyridoxine-deficient rats // J. Nutrition. – May 1984. – Vol. 114, Iss. 5. – P. 888–893.
40. Pellock J. M., Howell J., Kendig E. L. Jr., Baker H. Pyridoxine deficiency in children treated with isoniazid // Chest. – 1985. – Vol. 87, № 5. – P. 658–661. doi: 10.1378/chest.87.5.658.
41. Robbins S. L., Cotram R. S., Kumar V. The Pathologic Basis of Disease, 8th edition. – Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010. – 1464 p.
42. Rodà D., Rozas L., Fortuny C., Sierra C., Noguera-Julian A. Impact of the increased recommended dosage of isoniazid on pyridoxine levels in children and adolescents // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2016. – Vol. 35, № 5. – P. 586–589. doi: 10.1097/INF.0000000000001084. PMID: 26862674.
43. Romero J. A., Kuczler F. J. Isoniazid overdose: recognition and management // Am. Fam. Physician. – 1998. – Vol. 57, № 4. – P. 749–752.
44. Shen J., Lai C. Q., Mattei J. et al. Association of vitamin B<sub>6</sub> status with inflammation, oxidative stress, and chronic inflammatory conditions: the
22. Sokolova G.B., Tyulyaev I.I., Zuev A.P., Mozhokina G.N., Elistratova N.A. New Russian combination anti-tuberculosis drugs. Tезисы докладов XI Rossiyskogo Natsionalnogo Kongressa Chelovek i lekarstvo. [Abstract Book of the XIth Russian National Congress on Man and Medication]. April 19–23, 2004, pp. 837. (In Russ.)
23. Stroeve E.A. *Biologicheskaya Khimia*. [Biological chemistry]. Moscow, 1986, 479 p.
24. Usov V.I., Yushkov G.G., Guschin A.A., Guschin A.S. Toxicological assessment of isoniazid and isovit in under experimental conditions. *Bulleten VSNTS SO RAMN*, 2010, no. 5 (75), pp. 205–208. (In Russ.)
25. Chelyapina M.V., Sharova E.V., Zaytsev O.S., Korotaeva M.V., Lifshits M.Yu. Comparative analysis of effect of ipidacrine and pyridoxine on the functional activity of the brain of a healthy subject (double-blind study of two subjects). *Asimetriya*, 2008, vol. 2, no. 1, pp. 55–62. (In Russ.)
26. Yaremko O.V. Metabolism of proteins in calves of the dairy period of growing up for the action of pyridoxine hydrochloride. *Naukoviy Visnik LNUVMBT Imeni S.Z. Gzhitskogo*, 2015, vol. 17, no. 1 (61), p. 3, pp. 299–304. (In Russ.)
27. Almeida M.R., Venancio V.P., Aissa A.F., Darin J.D., Pires Bianchi M.L., Antunes L.M. Effects of maternal vitamin B<sub>6</sub> deficiency and over-supplementation on DNA damage and oxidative stress in rat dams and their offspring. *Food Chem. Toxicol.*, 2015, Jun. 80, pp. 201–205. doi: 10.1016/j.fct.2015.03.015. Epub 2015 Mar 25.
28. 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.
29. Badrinath M., John S. Isoniazid Toxicity. 2021 Jul 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
30. Bird R.P. The Emerging role of vitamin B<sub>6</sub> in inflammation and carcinogenesis. *Adv. Food Nutr. Res.*, 2018, no. 83, pp. 151–194. doi: 10.1016/bs.afnr.2017.11.004. Epub 2018 Feb 1.
31. Brewer C.T., Yang L., Edwards A., Lu Y., Low J., Wu J., Lee R.E., Chen T. The isoniazid metabolites hydrazine and pyridoxal isonicotinoyl hydrazone modulate heme biosynthesis. *Toxic. Sci.*, 2019, vol. 168, no. 1, pp. 209–224.
32. DeRitis F., Coltori M., Guishi G. Serum transaminase activities in liver disease. *Lancet*, 1972, vol. 1, pp. 685.
33. Echaniz-Laguna A., Mourot-Cottet R., Noel E., Chanson J.B. Regressive pyridoxine-induced sensory neuropathy in a patient with homocystinuria. *BMJ Case Rep.*, 2018, Jun 28, pp. 2018. pii: bcr-2018-225059. doi: 10.1136/bcr-2018-225059.
34. Guerra C., Johal K., Morris D. Control of *Mycobacterium tuberculosis* growth by glutathione enhanced natural killer cells. *Clin. Immun.*, 2012, vol. 168, no. 1, pp. 148–152.
35. Ha C., Miller L.T., Kerkvliet N.I. The effect of vitamin B<sub>6</sub> deficiency on cytotoxic immune responses of T cells, antibodies, and natural killer cells, and phagocytosis by macrophages. *Cell. Immun.*, 1984, vol. 85, iss. 2, pp. 318–329.
36. Hadtstein F., Vrolijk M. Vitamin B-6-Induced Neuropathy: Exploring the Mechanisms of Pyridoxine Toxicity. *Advances In Nutrition*, vol. 12, iss. 5, September 2021, pp. 1911–1929.
37. Hemminger A., Wills B.K. Vitamin B<sub>6</sub> Toxicity. 2022 Jan 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
38. Martinez M., Cuskelly G.J., Williamson J. et al. Vitamin B<sub>6</sub> deficiency in rats reduces hepatic serine hydroxymethyltransferase and cystathionine beta-synthase activities and rates of in vivo protein turnover, homocysteine remethylation and transsulfuration. *J. Nutr.*, 2000, 130, no. 5, pp. 1115–1123.
39. Moriguchi S., Kishino Y. Phagocytosis of alveolar macrophages of pyridoxine-deficient rats. *J. Nutrition*, May 1984, vol. 114, iss. 5, pp. 888–893.
40. Pellock J.M., Howell J., Kendig E.L.Jr., Baker H. Pyridoxine deficiency in children treated with isoniazid. *Chest*, 1985, vol. 87, no. 5, pp. 658–661. doi: 10.1378/chest.87.5.658.
41. Robbins S.L., Cotram R.S., Kumar V. The Pathologic Basis of Disease, 8th edition. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2010, 1464 p.
42. Rodà D., Rozas L., Fortuny C., Sierra C., Noguera-Julian A. Impact of the increased recommended dosage of isoniazid on pyridoxine levels in children and adolescents. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2016, vol. 35, no. 5, pp. 586–589. doi: 10.1097/INF.0000000000001084. PMID: 26862674.
43. Romero J.A., Kuczler F.J. Isoniazid overdose: recognition and management. *Am. Fam. Physician*, 1998, vol. 57, no. 4, pp. 749–752.
44. Shen J., Lai C.Q., Mattei J. et al. Association of vitamin B<sub>6</sub> status with inflammation, oxidative stress, and chronic inflammatory conditions: the

- Boston Puerto Rican Health Study // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 91, № 2. – P. 337–342.
45. Snider D. E. Jr. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy // *Tubercle*. – 1980. – Vol. 61, № 4. – P. 191–196. doi: 10.1016/0041-3879(80)90038-0.
46. Vrolijk M. F., Opperhuizen A., Jansen E. H. J. M., Hageman G. J., Bast A., Haenen G. R. M. M. The vitamin B<sub>6</sub> paradox: Supplementation with high concentrations of pyridoxine leads to decreased vitamin B<sub>6</sub> function // *Toxicol In Vitro*. – 2017. – № 44. – P. 206–212. doi: 10.1016/j.tiv.2017.07.009.
47. Zhong J., Karlsson O., Wang G., Li J., Guo Y., Lin X., Zemlenyi M., Sanchez-Guerra M., Trevisi L., Urch B., Speck M., Liang., Coull B.A., Koutrakis P., Silverman F., Gold D. R., Wu T., Baccarelli A. A. B vitamins attenuate the epigenetic effects of ambient fine particles in a pilot human intervention trial // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2017. – Vol. 114, № 13. – P. 3503–3508 doi: 10.1073/pnas.1618545114.
- Boston Puerto Rican Health Study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2010, vol. 91, no. 2, pp. 337–342.
45. Snider D.E.Jr. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle*, 1980, vol. 61, no. 4, pp. 191–196. doi: 10.1016/0041-3879(80)90038-0.
46. Vrolijk M.F., Opperhuizen A., Jansen E.H.J.M., Hageman G.J., Bast A., Haenen G.R.M.M. The vitamin B<sub>6</sub> paradox: Supplementation with high concentrations of pyridoxine leads to decreased vitamin B<sub>6</sub> function. *Toxicol in Vitro*, 2017, no. 44, pp. 206–212. doi: 10.1016/j.tiv.2017.07.009.
47. Zhong J., Karlsson O., Wang G., Li J., Guo Y., Lin X., Zemlenyi M., Sanchez-Guerra M., Trevisi L., Urch B., Speck M., Liang., Coull B.A., Koutrakis P., Silverman F., Gold D.R., Wu T., Baccarelli A.A. B vitamins attenuate the epigenetic effects of ambient fine particles in a pilot human intervention trial. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2017, vol. 114, no. 13, pp. 3503–3508 doi: 10.1073/pnas.1618545114.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Тюлькова Татьяна Евгеньевна**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский  
центр фтизиопульмонологии и инфекционных  
заболеваний» МЗ РФ,  
доктор медицинских наук,  
руководитель отдела координации научных исследований.  
127473, город Москва, ул. Достоевского, д. 4 к. 2  
E-mail: [tulkova@urniif.ru](mailto:tulkova@urniif.ru)  
ORCID [orcid.org/0000-0002-2292-1228](https://orcid.org/0000-0002-2292-1228)

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

**Tatyana E. Tyulkova**

National Medical Research Center of  
Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,  
Doctor of Medical Sciences,  
Head of Research  
Coordination Department.  
4 k. 2, Dostoevsky str., Moscow, 127473  
Email: [tulkova@urniif.ru](mailto:tulkova@urniif.ru)  
ORCID [orcid.org/0000-0002-2292-1228](https://orcid.org/0000-0002-2292-1228)

Поступила 3.02.2022

Submitted as of 03.02.2022