



Возможности использования ноотропных препаратов для снижения нейротоксических реакций, вызванных противотуберкулезными средствами, в условиях эксперимента

Г.Н. МОЖОКИНА, А.Г. САМОЙЛОВА, И.А. ВАСИЛЬЕВА

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить нейропротекторную активность цитофлавина и сочетаний мексидола с витамином В6 или Магне В6 по изменению поведенческих реакций у крыс на фоне применения нейротоксичной комбинации противотуберкулезных препаратов.

Материал и методы. Исследования проведены на нелинейных крысах, самках, разделенных на 4 группы. В течение 14 дней ежедневно все крысы получали комплекс препаратов Mxf+ Lzd+ Cs+ Pto. Дополнительно крысам 2 группы перед введением базовой комбинации вводили цитофлавин; 3 группы – мексидол + витамин В6; 4 группы – мексидол + Магне В6. Дозы противотуберкулезных препаратов, цитофлавина, мексидола, витамина В6 и Магне В6 соответствуют рекомендуемым дозам для человека. Проявление нейротоксичности оценивали по изменению поведенческих реакции в тесте «Открытое поле».

Результаты. Нейротоксичность, вызванная комбинацией Mxf+Lzd+Cs+Pto проявлялась снижением двигательной активности, исследовательской активности и груминга. На фоне применения цитофлавина улучшились все показатели поведенческих реакций у крыс. При использовании мексидола с витамином В6 наблюдалось лишь некоторое снижение от исходного уровня груминга. Менее качественно происходило уменьшение проявлений нейротоксичности на фоне применения мексидола в сочетании с Магне В6.

Ключевые слова: противотуберкулезные препараты, нейротоксичность, ноотропные препараты, эксперимент, поведенческие реакции.

Для цитирования: Можокина Г.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А. Возможности использования ноотропных препаратов для снижения нейротоксических реакций, вызванных противотуберкулезными средствами, в условиях эксперимента // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 3. – С. 6–11. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-6-11>

Possibilities of Using Nootropic Drugs to Reduce Neurotoxic Reactions Caused by Anti-tuberculosis Drugs in Experimental Conditions

G.N. MOZHOKINA, A.G. SAMOYLOVA, I.A. VASILYEVA

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

ABSTRACT

The objective: to evaluate the neuroprotective activity of cytoflavin and combinations of mexidol with vitamin B6 or Magne B6 by changes in behavioral reactions in rats during in-take of a neurotoxic combination of anti-tuberculosis drugs.

Subjects and Methods. Non-linear female rats divided in 4 groups were used in this study. For 14 days, all rats received a combination of Mxf+Lzd+Cs+Pto daily. Additionally, rats of Group 2 were administered cytoflavin before administration of the basic combination; Group 3 – Mexidol + vitamin B6; Group 4 - Mexidol + Magne B6. Doses of anti-tuberculosis drugs, cytoflavin, Mexidol, vitamin B6 and Magne B6 correspond to the recommended doses for humans. The manifestation of neurotoxicity was assessed by changes in behavioral reactions by Open Field Test.

Results. Neurotoxicity caused by the combination Mxf+Lzd+Cs+Pto was manifested by a decrease in motor activity, exploratory activity and grooming. With cytoflavin administration, all parameters of behavioral reactions in rats improved. When using Mexidol with vitamin B6, only a slight decrease in grooming versus the baseline level was observed. There was a less qualitative decrease in neurotoxicity manifestations with administration of Mexidol in combination with Magne B6.

Key words: anti-tuberculosis drugs, neurotoxicity, nootropic drugs, experiment, behavioral reactions.

For citation: Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Possibilities of using nootropic drugs to reduce neurotoxic reactions caused by anti-tuberculosis drugs in experimental conditions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 3, pp. 6–11. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-6-11>

Для корреспонденции:
Можокина Галина Николаевна
E-mail: mojokina@mail.ru

Correspondence:
Galina N. Mozhokina
Email: mojokina@mail.ru

Введение

При развитии нейротоксических реакций на противотуберкулезные препараты (ПТП) у больных туберкулезом возникает необходимость коррекции дозы, изменения схемы или отмены ответственного за нейротоксический эффект препарата, что может негативно сказаться на эффективности лечения. Весьма актуальна профилактика или снижение выраженности нейротоксических реакций (НТР), особенно у лиц из групп риска: возраст старше 60 лет; почечная и/или печеночная недостаточность; патология нервной системы.

Особенностью НТР у больных туберкулезом является разнообразие их форм, обусловленное различными механизмами токсического действия комплексов противотуберкулезных препаратов (ПТП), включающих от 4-5 до 8 средств при наличии лекарственной устойчивости МБТ [7]. Характерны многофакторность и различие воздействия ПТП на рецепторы и медиаторы ЦНС: ингибирование рецептора ГАМК-А, стимуляция глутаматных и NMDA рецепторов и связанная с ними эксайтотоксичность (фторхинолоны, циклосерин, протинамид, аминогликозиды), ингибирование МАО (линезолид) [13, 14, 17].

В этих условиях выбор препарата для профилактики или снижения НТР представляет сложную задачу, т.к. он гипотетически должен обладать разнообразными рецепторотропными свойствами, проявлять антиэксайтотоксическое, антигипоксическое, антиоксидантное действие и т.д. Но препарата, у которого имелись бы все перечисленные свойства, не существует. Однако известно, что общим цитопатическим механизмом повреждающего действия у лекарственных препаратов, а также МБТ, на клетки человека является нарушение функций митохондрий, приводящее к изменению энергетики и оксидативному повреждению тканей [16, 8], наиболее выраженное у линезолида [18]. В этой связи для профилактики или снижения нейротоксических реакций ПТП целесообразно использовать препараты, целенаправленно влияющие на митохондриальную дисфункцию и ее последствия.

Среди нейропротекторов, способных восстанавливать нарушенный метаболизм и энергетический дефицит в нервных клетках и оказывать антиоксидантный эффект, выделяются сукцинатсодержащие препараты – мексидол и цитофлавин [3].

Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) используется для профилактики нейротоксических реакций на ПТП, показана его эффективность [9, 10]. На основе систематического анализа молекулярных механизмов установлено, что но-

тропные и антиоксидантные свойства мексидола осуществляются в синергизме с магнием и витамином В6. Основными аспектами такого синергизма являются: защита нейронов от повреждения за счет противодействия эксайтотоксичности клеток, улучшение нейромышечной передачи, уменьшение тревоги за счет активации рецепторов ацетилхолина, ГАМК1 и дофамина [4].

Цитофлавин имеет нейропротекторное действие, позволяющее целенаправленно влиять на митохондриальную дисфункцию, показан при острых отравлениях различными нейротоксикантами [2], в том числе при острой алкогольной интоксикации в составе детоксикационно-инфузионной терапии [1]. Фармакологические эффекты цитофлавина (метаболический, антигипоксический, противовоспалительный, антиоксидантный, цитопротекторный) обусловлены комплексным воздействием входящих в состав препарата компонентов: янтарная кислота + инозин + никотинамид + рибофлавин. У больных туберкулезом цитофлавин применялся для снижения гепатотоксичности химиотерапии и в качестве препарата патогенетической терапии туберкулеза [11, 6].

Наиболее доступным и объективным подходом к изучению нейротоксичности и нейрокоррекции в условиях эксперимента является оценка поведенческих реакций животных, которые следует рассматривать в качестве чувствительных специфических тестов и интегральных показателей состояния организма.

Цель исследования

Оценить нейропротекторную активность цитофлавина и сочетаний мексидола с витамином В6 или Магне В6 по изменению поведенческих реакций у крыс на фоне применения нейротоксичной комбинации противотуберкулезных препаратов.

Материал и методы исследований

Эксперимент проведен на 32 нелинейных половозрелых крысах-самках, массой 350-380 г, в возрасте 10-12 мес., разделенных на 4 группы случайным образом без учета типа возбудимости. Все животные имели ветеринарный сертификат качества и состояния здоровья. Содержание животных и экспериментальные исследования проводились в соответствии с требованиями Национального стандарта Российской Федерации (ГОСТ 53434-2009) «Принципы надлежащей лабораторной практики» и Приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 01 апреля 2016 г. N 199 н г.

Результаты исследований

Крысы всех групп (1-4) получали базовую комбинацию препаратов (Mxf+ Lzd+ Cs+ Pto) в виде 1% крахмальной взвеси ежедневно внутривентрально в течение 14 дней. Дозы препаратов соответствовали терапевтическим дозам для человека и составляли: моксифлоксацин – 36 мг/кг; линезолид – 54 мг/кг; циклосерин – 90 мг/кг; протинамид – 90 мг/кг. Крысы 1 группы, получавших только базовую комбинацию препаратов (БКП), служили контролем развития нейротоксических реакций. Крысы 2 группы дополнительно получали цитофлавин в дозе 55 мг/кг, который вводили перед БКП. Крысы 3 группы получали БКП + мексидол (30 мг/кг) + пиридоксина гидрохлорид (витамин В6) (1мг/кг). Крысы 4 группы получали БКП + мексидол (30 мг/кг) + Магне В6 (84 мг/кг в расчете на содержание магния). Дозы цитофлавина, мексидола, витамина В6 и Магне В6 соответствовали рекомендуемым дозам для человека.

Базовую комбинацию препаратов готовили ex tempore следующим образом: таблетку каждого препарата тщательно растирали в фарфоровых ступках и добавляли необходимый объем 0,1% крахмального геля с тем, чтобы нужное количество препарата содержалось в 0,5 мл крахмальной взвеси. Непосредственно перед введением все препараты набирали в один шприц и одновременно в общем объеме 2 мл вводили в желудок крысы. Аналогичным образом готовили цитофлавин и мексидол в сочетании с В6 или с Магне В6 и вводили в объеме 0,5 мл за 10-15 мин до введения базовой комбинации. Через 14 дней всех крыс выводили из эксперимента, предварительно проведя исследование в «открытом поле».

Критериями оценки нейротоксичности являлись: клиническая картина интоксикации; динамика массы тела; результаты исследования поведенческих реакций. Измерение массы тела крыс проводили с помощью весов лабораторных AND EK-600i (наибольший предел взвешивания 600 г, дискретность отсчета 0,1 г), производитель «AND Company Limited», Япония. Всех животных взвешивали трижды – при формировании групп, непосредственно перед началом и перед выведением из эксперимента.

Поведенческие реакции оценивали в тесте «Открытое поле» в установке для больших крыс с видеонаблюдением (модификация А.Л. Маркеля). В течение 3 мин. фиксировали: количество пересеченных квадратов и стоек, что характеризует горизонтальную и вертикальную двигательную активность, заглядываний в норки (исследовательская активность), количество грумингов (умываний, почесываний), физиологические отправления (количество дефекаций и уринизаций). В каждой группе сравнивали показатели до введения препаратов (исходные значения) и через 14 дней (по завершению введений). Статистическую значимость различий оценивали с помощью дисперсионного анализа Крускала-Уоллиса. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Животные всех групп удовлетворительно переносили введение препаратов. Гибели крыс и выраженных клинических проявлений токсичности в этот период отмечено не было.

Не было значимого отрицательного влияния введения препаратов на динамику массы тела животных (табл. 1).

Таблица 1. Масса тела крыс в группах до начала введения препаратов (1 измерение) и через 14 дней (завершение введений) (2 измерение)

Table 1. Body weight of rats in groups prior to drug administration (assessment 1) and after 14 days (completion of administrations) (assessment 2)

группы	Схемы препаратов	Масса тела (г) M±m	
		1 измерение	2 измерение
1	БКП	350 ± 23	337 ± 32
2	БКП+цитофлавин	372 ± 15	372 ± 19
3	БКП+мексидол + В6	369 ± 16	358 ± 13
4	БКП+ мексидол + Магне В6	380 ± 11	372 ± 19

Результаты тестирования крыс в «Открытом поле» представлены в табл. 2.

В 1 группе крыс, получивших только БКП (Mxf+ Lzd+ Cs+ Pto), наблюдали уменьшение двигательной активности по сравнению с исходным уровнем: горизонтальной на 34% по числу пересеченных квадратов ($p=0,04$), вертикальной – на 19,7% ($p=0,45$) по числу стоек. Определялось 2,5-кратное снижение исследовательской активности по количеству заглядываний в норки ($p=0,009$) и значительное эмоциональное угнетение по уменьшению количества грумингов в 2,8 раз ($p=0,03$) по сравнению с исходными показателями перед началом введений. Не изменялось количество дефекаций и уринизаций, что свидетельствует об отсутствии чувства страха у животных.

У крыс 2 группы, которые дополнительно получали цитофлавин на фоне БКП, не наблюдалось отрицательных изменений поведенческих реакций по сравнению с исходными. Двигательная активность была незначимо ниже по числу пересеченных квадратов на 17% ($p>0,05$) и вертикальных стоек 19,2% ($p>0,05$). Показатели эмоциональной сферы улучшились: на 20% повысилась исследовательская активность и на 30% увеличился груминг, в то время как у крыс 1 группы наблюдалось снижение этих показателей на 81% и на 64,7% соответственно.

У крыс 3 группы, получавших БКП + мексидол с витамином В6, отрицательных изменений локомоции не наблюдалось: снижение показателя горизонтальной активности на 16,8% от исходного уровня ($p=0,6$) и количества вертикальных стоек было статистически незначимым. У крыс появился исследовательский интерес: на 81,9% от исходного

Таблица 2. Показатели поведенческих реакций у крыс до (исходные) и через 14 суток (завершение введений)
Table 2. Parameters of behavioral reactions in rats before (baseline) and after 14 days (completion of administration)

Группа/ сроки		Количество М±m					
		Квадраты	Стойки	Норки	Груминг	Дефекации	Уринизации
1	Исходные	42,6±5,6	8,1±1,71	2,5±0,24	1,7±0,35	1,0±0,67	0,7±0,21
	Через 14 суток	28,1±3,0*	6,5±1,13	1,0±0,26*	0,6±0,22*	1,2±0,6	0,8±0,21
2	Исходные	24,5±3,47	7,8±1,42	0,83±0,48	2,17±0,70	0,5±0,5	3,2±1,22
	Через 14 суток	20,3±5,72	6,3±1,02	1,0±0,26	2,83±0,91	1,17±0,98	4,17±1,45
3	Исходные	26,2±4,68	7,5±1,12	0,33±0,21	2,5±0,67	1,2±0,75	2,5±0,67
	Через 14 суток	21,8±6,74	7,0±1,58	0,6±0,40	1,8±0,58	1,4±0,88	2,8±0,80
4	Исходные	26,7±6,28	7,5±1,18	0,83±0,48	2,17±0,60	0,68±0,33	3,3±0,33
	Через 14 суток	17,0±5,20	2,2±0,48*	0,5±0,34	1,4±0,82	0,67±0,33	3,5±0,67

* Статистически значимые различия с исходным уровнем этой же группы.
* Statistically significant differences from the baseline level of the same group.

значения увеличилось количество заглядываний в норки ($p=0,56$). Определялось снижение показателя груминга на 28% ($p=0,44$).

У крыс 4 группы, которые получали мексидол вместе с Магне В6 на фоне БКП, изменение двигательной активности было более выраженным за счет снижения вертикальных стоек на 70,7% ($p=0,002$), а показателя горизонтальной активности на 36,3% ($p=0,26$). Также наблюдалось снижение исследовательской активности на 39,8% ($p=0,6$) и груминга на 35,5% ($p=0,46$).

Таким образом, на проявление нейротоксических реакций, вызванных комбинацией Mxf+Lzd+Cs+Pto, сукцинатсодержащие препараты оказали неоднозначное влияние. На фоне применения цитофлавина улучшились все показатели поведенческих реакций у крыс. При использовании мексидола с витамином В6 наблюдалось лишь некоторое снижение уровня груминга от исходного. Менее качественно происходило уменьшение проявлений нейротоксичности при применении мексидола в сочетании с Магне В6: имелось снижение вертикальной двигательной активности, некоторое снижение исследовательской активности и груминга.

Преимущество цитофлавина может быть обусловлено комплексным составом препарата и более высоким содержанием янтарной кислоты (0,3 г) по сравнению с мексидолом, который является ее производным (этилметилгидроксипиридина сукцинат). В исследовании Яснецова В.В. и Просвировой Е.П. [12] было показано, что взятые в равных количествах по сукцинату препараты мексидол и цитофлавин проявили равную активность по стимуляции потребления кислорода изолированными митохондриями клеток мозга крыс, а дыхание митохондрий обеспечивается только за счет янтарной кислоты.

Недостаточно эффективное влияние сочетания мексидола с Магне В6 на снижение нейротоксических реакций, вероятно, обусловлено фармакокинетическим и фармакодинамическим взаимодействием магния с фторхинолонами. Фторхинолоны усиливают почечный клиренс магния, быстро приводя к глубокому дефициту магния. Однако при одновременном приеме фторхинолонов с соединениями магния или кальция происходит образование хелатных соединений. Чем больше формируется нерастворимых хелатов магния, тем больше выражены повреждения соединительной ткани, что может привести к развитию фторхинолоновой артропатии [5]. В условиях данного эксперимента мексидол с Магне В6 вводился почти одновременно с моксифлоксацином в составе комбинации препаратов, что, возможно, привело к негативному влиянию на соединительную ткань и послужило причиной значительного снижения вертикальных стоек у крыс.

Закключение

Изменение поведенческих реакций у крыс при введении им комбинации препаратов Mxf+Lzd+Cs+Pto проявлялось нарушением горизонтальной двигательной активности, снижением исследовательской активности и эмоциональным угнетением. При добавлении к базовой схеме ПТП цитофлавина или мексидола в сочетании с витамином В6 наблюдали восстановление поведенческих реакций практически в полном объеме. На фоне применения мексидола в сочетании с Магне В6 выявлено нарушение вертикальной двигательной активности, что, вероятно, связано с фармакокинетическим взаимодействием магния с моксифлоксацином при их одновременном введении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Белов В.Г., Парфенов Ю.А., Оковитый С.В. Терапия синдрома алкогольной зависимости с использованием цитофлавина // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. – Т. 6; Вып. 2. – С. 47-50.
2. Васильев С.А. Нейрометаболическая терапия острых тяжёлых отравлений в том числе при острой алкогольной интоксикации в составе детоксикационно-инфузионной терапии. Автореф. дис. ... д. м.н., Санкт-Петербург. – 2008.
3. Головки А.И., Батоцыренова Е.Г., Комов Ю.В., Хальчицкий С.Е., Кашуро В.А. Обзор лекарственных препаратов для коррекции нарушений ЦНС, развившихся в результате действия нейротоксикантов // Фармакология. – 2022. – Т. 23. – С. 385.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г. и др. Тройственный синергизм этилметилгидроксипиридина сукцината, магния и витамина B6: молекулярные механизмы // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 42-49.
5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Федотова Л.Э., Калачева А.Г., Гришина Т.Р. Антибиотикотерапия провоцирует дефицит магния. Что делать? // Фарматека. – 2016. – №14. – С. 6-13.
6. Денисенко И.А. Влияние цитофлавина на клинико-рентгенологические проявления очагового и инфильтративного туберкулеза легких у детей и подростков. Автореф. дис. ... к.м.н., Москва. – 2010.
7. Можокина Г.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А. Проблема нейротоксичности лекарственных препаратов при лечении больных туберкулезом // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 58-63.
8. Можокина Г.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А., Русских А.Е. Препараты для краткосрочной химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза и их влияние на организм человека // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 8. – С. 54-64.
9. Патент RU2353360C2 2009-04-27 «Способ лечения лекарственных полинейропатий, вызванных противотуберкулезными препаратами».
10. Патент RU (11) 2 362 558(13) C1 от 02.11.2007 «Способ профилактики побочных нейро-, кардио- и гепатотоксических реакций на противотуберкулезные препараты»
11. Шовкун Л. А., Кудлай Д. А., Николенко Н. Ю., Кампос Е. Д. Характеристики некоторых препаратов с антиоксидантной активностью и их применение для лечения туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 4. – С. 58-64.
12. Яснецов В.В., Просвирина Е.П. Исследование влияния мексидола и цитофлавина на дыхание митохондрий клеток головного мозга крыс // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, № 1. – С. 101-102.
13. Alghamdi W.A., Alsultan A., Al-Shaer M.H., An G., Ahmed S., Alkabab Y., Banu S., Barbakadze K., Hout E., Kipiani M., Mikiasvili L., Schmidt S., Heyssel S.K., Kempker R.R., Cegielski J.P., Peloquin C.A. Cycloserine population pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with tuberculosis // Antimicrob Agents Chemother. – 2019. – № 63. – P. e00055-19.
14. Jaspard M., Butel N., El Helali N., Marigot-Outtandy D., Guillot H., Peytavin G., Veziris N., Bodaghi B., Flandre P., Petitjean G., Caumes E., Pourcher V. Linezolid-Associated Neurologic Adverse Events in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis // France. Emerg Infect Dis. – 2020. – Т.26(8):1792-1800;
15. Hurkacz M., Dobrek L., Wiela-Hejenska A. Antibiotics and the Nervous System-Which Face of Antibiotic Therapy Is Real, Dr. Jekyll (Neurotoxicity) or Mr. Hyde (Neuroprotection)? // Molecules. – 2021. – Т. 26, № 24. – P. 7456.
16. Kalghatgi S., Spina C.S., Costello J.C., Liesa M., Morones-Ramirez J.R., Slomovic S., Molina A., Shirihai O.S., Collins J.J. Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Mammalian cells // Sci Transl Med. – 2013. – Т. 5, № 192. – С. 192ra85.
17. Scavone C., Mascolo A., Ruggiero R., Sportiello L., Rafaniello C., Berrino L., Capuano, A. Quinolones-induced musculoskeletal, neurological, and psychiatric ADRs: A pharmacovigilance study based on data from the Italian Spontaneous Reporting System // Front. Pharmacol. – 2020. – № 11. – P. 428.
18. Soriano A., Miró O., Mensa J. Mitochondrial toxicity associated with linezolid // N. Engl. J. Med. – 2005. – № 353. – P. 2305-2306.
1. Belov V.G., Parfenov Yu.A., Okovity S.V. Therapy of alcohol dependence syndrome using cytoflavin. *Journal Nevrologii i Psikiatrii*, 2013, 6, issue 2, pp. 47-50. (In Russ.)
2. Vasiliev S.A. *Neyrometabolicheskaya terapiya ostryykh tyazholykh otravleniy v tom chisle pri ostroy alkoholnoy intoksikatsii v sostave detoksikatsionno-infuzionnoy terapii. Avtoref. diss. dokt. med. nauk.* [Neurometabolic therapy of acute severe poisoning including acute alcohol intoxication as part of detoxification and infusion therapy. Synopsis of Doct. Diss.]. St. Petersburg, 2008.
3. Golovko A.I., Batotsyrenova E.G., Komov Yu.V., Khalchitskiy S.E., Kashuro V.A. Review of drugs for the correction of central nervous system disorders that have developed as a result of the action of neurotoxicants. *Farmakologiya*, 2022, vol. 23, pp. 385. (In Russ.)
4. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G. et al. Triple synergism of ethylmethylhydroxypyridine succinate, magnesium and vitamin B6: molecular mechanisms. *Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika*, 2017, vol. 9, no. 1, pp. 42-49. (In Russ.)
5. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Limanova O.A., Fedotova L.E., Kalacheva A.G., Grishina T.R. Antibiotic therapy provokes magnesium deficiency. What to do? *Pharmateka*, 2016, no. 14, pp. 6-13. (In Russ.)
6. Denisenko I.A. *Vliyaniye tsitoflavina na kliniko-rentgenologicheskiye proyavleniya ochagovogo i infiltrativnogo tuberkuleza legkikh u detey i podrostkov. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [The effect of cytoflavin on clinical and radiological manifestations of focal and infiltrative pulmonary tuberculosis in children and adolescents. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 2010.
7. Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. The problem of neurotoxicity of drugs in the treatment of tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 10, pp. 58-63. (In Russ.)
8. Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A., Russkikh A.E. Medications for short-course chemotherapy of drug resistant tuberculosis and their effect on the host. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 8, pp. 54-64. (In Russ.)
9. Patent RU2353360C2 2009-04-27 *Sposob lecheniya lekarstvennykh polineyropatiy, vyzvannykh protivotuberkuleznymi preparatami.* [Treatment method for drug-induced polyneuropathies caused by anti-tuberculosis drugs].
10. Patent RU (11) 2 362 558(13) C1 as of November 02, 2007 *Sposob profilaktiki pobochnykh neyro-, kardio- i gepatotoksicheskikh reaktsiy na protivotuberkuleznyye preparaty.* [The method of prevention of adverse neuro-, cardio- and hepatotoxic reactions to anti-tuberculosis drugs].
11. Shovkun L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Kampos E.D. Characteristics of certain drugs with antioxidant activity and their use in tuberculosis treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 4, pp. 58-64. (In Russ.)
12. Yasnetsov V.V., Prosvirova E.P. Study of the effect of mexidol and cytoflavin on the respiration of mitochondria in rat brain cells. *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologiy*, 2012, vol. XIX, no. 1, pp. 101-102. (In Russ.)
13. Alghamdi W.A., Alsultan A., Al-Shaer M.H., An G., Ahmed S., Alkabab Y., Banu S., Barbakadze K., Hout E., Kipiani M., Mikiasvili L., Schmidt S., Heyssel S.K., Kempker R.R., Cegielski J.P., Peloquin C.A. Cycloserine population pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2019, no. 63, pp. e00055-19.
14. Jaspard M., Butel N., El Helali N., Marigot-Outtandy D., Guillot H., Peytavin G., Veziris N., Bodaghi B., Flandre P., Petitjean G., Caumes E., Pourcher V. Linezolid-associated neurologic adverse events in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *France. Emerg. Infect. Dis.*, 2020, vol. 26(8), pp. 1792-1800.
15. Hurkacz M., Dobrek L., Wiela-Hejenska A. Antibiotics and the nervous system-which face of antibiotic therapy is real, Dr. Jekyll (Neurotoxicity) or Mr. Hyde (Neuroprotection)? *Molecules*, 2021, vol. 26, no. 24, pp. 7456.
16. Kalghatgi S., Spina C.S., Costello J.C., Liesa M., Morones-Ramirez J.R., Slomovic S., Molina A., Shirihai O.S., Collins J.J. Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Mammalian cells. *Sci. Transl. Med.*, 2013, vol. 5, no. 192, pp. 192ra85.
17. Scavone C., Mascolo A., Ruggiero R., Sportiello L., Rafaniello C., Berrino L., Capuano, A. Quinolones-induced musculoskeletal, neurological, and psychiatric ADRs: A pharmacovigilance study based on data from the Italian Spontaneous Reporting System. *Front. Pharmacol.*, 2020, no. 11, pp. 428.
18. Soriano A., Miró O., Mensa J. Mitochondrial toxicity associated with linezolid. *N. Engl. J. Med.*, 2005, no. 353, pp. 2305-2306.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр фтизиопульмонологии и инфекционных
заболеваний» МЗ РФ
127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4
Тел. +7 (495) 681-11-66

Можокина Галина Николаевна

Д. м. н., ведущий научный сотрудник
лаборатории иммунопатологии и иммунодиагностики
туберкулезной инфекции
E-mail: mojokina@mail.ru
Тел.: + 7 (495) 688-41-85
<https://orcid.org/0000-0002-5396-7552>

Самойлова Анастасия Геннадьевна

Д. м. н., заместитель директора по науке
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6596-9777>

Васильева Ирина Анатольевна

Д. м. н., профессор, директор, заведующая кафедрой
фтизиопульмонологии
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ
E-mail: vasil39@list.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*National Medical Research Center of Phthisiopulmonology
and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health,
4 Dostoevsky St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 681-11-66*

Galina N. Mozhokina

*Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher
of Laboratory of Immunopathology and Immunodiagnostics
of Tuberculosis Infection
Email: mojokina@mail.ru
Phone: + 7(495) 688-41-85
<https://orcid.org/0000-0002-5396-7552>*

Anastasiya G. Samoylova

*Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6596-9777>*

Irina A. Vasilyeva

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Director,
Head of Phthisiopulmonology Department
Pirogov Russian National Research Medical University,
Russian Ministry of Health
Email: vasil39@list.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>*

Поступила 16.11.2023

Submitted as of 16.11.2023