

DOI: 10.12731/2218-7405-2015-4-45

УДК 61

СУИЦИДАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ КАК ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЦИКЛОСЕРИНОМ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Мухамедова М.М., Ахметова А.А.

Несмотря на высокую распространенность туберкулеза во всем мире, есть только несколько исследований о его психических осложнениях, таких как суицидальное поведение.

Результаты, представленные в литературном обзоре, включают рассмотрение эпидемиологических характеристик туберкулеза, особенностей побочных эффектов фармакоtherapy препаратом резервного ряда – циклосерином. Основное внимание сконцентрировано на возможных нейробиологических механизмах стимуляции глутаматергической системы вследствие назначения циклосерина в дозе 500 мг в сутки или выше и результатах исследований, помогающих проанализировать взаимосвязь возникновения такого побочного эффекта, как суицид и стимуляцией рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA).

Представлено описание полиморфизма генов GRIN3A и GRIN3B отвечающих за NMDA рецепторы с рассмотрением изученных сторон их участия в нейробиологических реакциях. Проиллюстрирована локализация гена GRIN3B с расположением в 19p13.3.

Ключевые слова: туберкулез; фармакоtherapy туберкулеза; циклосерин; побочные эффекты; суицид; суицидальное поведение; полиморфизм генов.

SUICIDAL BEHAVIOR AMONG TUBERCULOSIS PATIENTS AS A SIDE EFFECT OF CYCLOSERINE INTAKE

Mukhamedova M.M., Akhmetova A.A.

Despite the high incidence of tuberculosis worldwide, there are only a few studies on its psychiatric complications such as suicidal behaviour. The results presented in the literary review include a study on epidemiological characteristics of tuberculosis and side-effects of the

second-line drug cycloserine. The main focus is placed on the neurobiological mechanisms of glutamatergic system stimulation by cycloserine intake (dosage 500 mg per day or higher) and the research results that help to analyze the relationship between side effects such as suicidal thoughts and stimulation of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. Polymorphism of GRIN3A and GRIN3B genes responsible for NMDA receptors was described considering the role of these genes in neurobiological reactions. The localization of GRIN3B gene to chromosome 19p13.3 was demonstrated.

Keywords: *tuberculosis; tuberculosis pharmacotherapy; cycloserine; side effects; suicide; suicidal behavior; genetic polymorphism.*

Введение

Туберкулез – хроническое инфекционное мультисистемное заболевание, вызываемое микобактериями туберкулеза и одна из ведущих причин смертности среди людей по всему миру [7]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), почти треть мировой популяции страдает от латентных форм туберкулеза. Ежегодно туберкулезом заболевает около восьми миллионов людей, примерно 3 миллиона умирает по этой причине, свыше 95% в развивающихся странах [14]. Повсеместно, туберкулез все еще остается одной из важнейших проблем общественного здравоохранения.

Введение жидкой культуры, экспресс тестирование лекарственной чувствительности, методы молекулярной диагностики помогли в становлении экспресс-диагностики, видоидентификации и антибиотикочувствительного профайлинга изолятов микобактерий туберкулеза [27]. Тем не менее, высокая токсичность используемых препаратов и большое количество лекарственных взаимодействий по-прежнему составляют значительную проблему для эффективного и безопасного лечения туберкулеза. Поиски новых биомаркеров для прогнозирования качества и исхода терапии, рецидива заболевания, разработка более новых противотуберкулезных препаратов, развитие новых вакцин приближает достижения цели ликвидации туберкулеза в мире к 2050 году [4].

Признавая важность борьбы с туберкулезом во всем мире, ВОЗ пошла на беспрецедентный шаг и объявила туберкулез «глобальной чрезвычайной ситуацией» в апреле 1993 [29]. В конце 1990-х годов начался всплеск лекарственно-устойчивого туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), а первое десятилетие 21-го века было ознаменовано ростом заболеваемости туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ). Все это становится главной угрозой в достижении успехов в борьбе с эпидемией туберкулеза

[18, 28, 30]. Особое беспокойство мирового сообщества было вызвано регистрацией случаев туберкулеза с чрезвычайно широкой лекарственной устойчивостью (ЧШЛУ-ТБ), туберкулеза с суперширокой лекарственной устойчивостью (супер ШЛУ-ТБ) и туберкулеза с абсолютной лекарственной устойчивостью (АЛУ-ТБ) [35].

Терапия туберкулеза является одним из токсичных и требующих большой приверженности со стороны пациента видов лечения. Особую токсичность имеют препараты из резервной группы, используемые для лечения МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ. Среди группы резервных противотуберкулезных препаратов в последнее время внимание исследователей привлечено к циклосерину – структурному аналогу аминокислоты D-аланина [1].

Циклосерин имеет в целом слабую степень воздействия на возбудителя туберкулеза в организме. Не смотря на это, его использование в схемах терапии оправдано наличием у него способности замедлять развитие лекарственной устойчивости микобактерий к этионамиду. Препарат представляет собой комбинацию из двух молекул циклосерина. Назначается перорально с суточным дозированием 500 – 1000 мг через 12 или через 8 часов. Наиболее токсичное воздействие на организм наблюдается при назначении высоких доз, что, как следствие, плохо переносится пациентами. На современном этапе основное преимущество использования циклосерина заключается в его достоинстве задерживать развитие лекарственной резистентности к другим препаратам резервного ряда. Наиболее серьезные побочные явления эффекты циклосерина были отмечены со стороны реакций центральной нервной системы. Наиболее частыми нежелательными эффектами терапии являются сильные головные боли, депрессивные состояния, психозы, нарушения настроения, судороги и суицидальные попытки. В крайне редких наблюдениях может проявиться реакция генерализованной гиперчувствительности и токсический гепатит [3].

Публикации о случаях возникновения психозов и суицида появились в специализированной медицинской периодике уже в 1950 годах [23, 36, 37]. При этом, до настоящего времени ни одно из исследований полностью не исключило комбинированное влияние потенциальных экологических и генетических факторов противотуберкулезных препаратов [38]. Также, было отмечено в ряде исследований, что риск неблагоприятных реакций со стороны деятельности нервной системы увеличивается с возрастом, нарушением питания, наличием гепатита [13, 31], инфицированности вирусом иммунодефицита человека и вирусом гепатита С [33]. В ходе написания данного обзора, нами был найден ряд исследований о генетических факторах, повышающих риск психических нарушений, как побочных эффектов химиотерапии туберкулеза, таких, как, например, полиморфизм гена изониазид-метаболизирующего фермента. [32].

Побочные реакции в виде психоневрологических осложнений, главным образом описываются как в опытах применения препарата первой линии [8, 15, 21], так и препарата второй линии, зарезервированного для пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом – циклосерина [23, 25]. Одно из наиболее серьезных нарушений психического состояния у больных туберкулезом проявляется суицидальными попытками и суицидом. По данным многих авторов, начиная с 1965 года такой эффект как суицид достаточно часто имеет место в случаях терапии циклосерином [12, 26].

При этом, в ходе проведения обзора литературы, нами была отмечена крайняя малочисленность исследований в целом о взаимосвязи между самоубийствами или суицидальным поведением и туберкулезом [22]. Большинство исследований последнего десятилетия, представляют собой описание клинических случаев появления суицидальных наклонностей и таких неврологических отклонений, как судороги у лиц с МЛУ-ТБ, получающих терапию второй линии с препаратом циклосерин. Каждое из этих исследований декларирует об исчезновении нежелательных эффектов вслед за отменой циклосерина [9, 20].

Следует отметить, что частота депрессии, тревоги и психоза во время лечения МЛУ-ТБ проявляется в 13,3 %, 12,0 % и 12,0 %, соответственно [34]. И особая роль циклосерина в прямом влиянии не доказана, так как препарат почти всегда используется в комбинации. В одном из исследований, учеными в случае возникновения у пациента психоневрологической симптоматики был прекращен из всего ряда применяемых препаратов только циклосерин. Данная манипуляция позволила изолировать эффект и получить некоторое подтверждение связи приема циклосерина и данного вида побочных явлений. В течение 3-х дней после отмены препарата, пациент, развернувший картину маниакально-депрессивного синдрома с суицидальными попытками, дал полный регресс нежелательного эффекта. Однако, в течение следующего месяца после данного эпизода психоневрологических симптомов этот пациент принимал антипсихотические препараты [10].

Аналогичные публикации о случаях суицидальных попыток и суицида подтверждают глутаматергическую роль аффективных расстройств у пациентов, получающих циклосерин. Ключевое значение эта информация дает в рассмотрении тактики назначения циклосерина для лечения туберкулеза у пациентов с расстройствами психики. В таких случаях, эффект циклосерина дает высокий риск обострения психоза. В то же время, как сам циклосерин достаточно успешно применяется для лечения больных с депрессией и обсессивно-компульсивными расстройствами, в том числе с шизофренией [2, 16, 19].

Возможные нейробиологические механизмы психоневрологического переключателя и стимуляции глутаматергической системы вследствие назначения циклосерина могут быть связаны с модуляцией рецепторов NMDA-антагонистов и частичного агониста N-метил-D-аспартата (NMDA) ассоциированного глицина (Gly), в дозе 500 мг в сутки или выше [10, 34], что, в свою очередь, может привести к проявлению психоза с суицидальными тенденциями в группе восприимчивых лиц. Роль NMDA и глутамат-модулирующих агентов, таких как D-циклосерин, рилузол, кетамин, и мемантин в настоящее время также рассматривается для лечения резистентной депрессии, расстройств настроения, и обсессивно-компульсивных расстройств. Хотя есть сообщения о появлении симптомов депрессии в ходе лечения МЛЮ-ТБ, которая могла быть результатом всего режима терапии и не могла быть отнесена именно к циклосерину [10].

Рецепторы NMDA являются основными возбуждающими рецепторами в центральной нервной системе. Основная роль заключается в участии в процессах памяти, синаптической пластичности и интеллектуального развития. Стимуляция NMDA рецепторов способствует повышению проницаемости мембран клетки для ионов кальция (Ca^{2+}), которые, в свою очередь, участвуют в процессе синаптической пластичности и механизмах передачи сигналов. Гиперстимуляция NMDA рецепторов приводит к формированию эффекта токсичности, аналогичного наблюдающемуся при острых нарушениях мозгового кровообращения и некоторых других нейродегенеративных заболеваниях [6].

Допуская, что основное действие циклосерина на головной мозг, рассматриваемое нами как побочное при лечении туберкулеза и дающее депрессивные расстройства, а также суицидальное поведение, обусловлено стимуляцией глутаматергической системы и NMDA рецепторов, следует рассмотреть полиморфизм генов, отвечающих за NMDA рецепторы. Так, полиморфизм субъединиц рецепторов NMDA, по-видимому, может быть основным фактором, который отвечает за развитие побочного эффекта у пациента с туберкулезом, получающего циклосерин, в виде суицидального поведения.

В доступной медицинской периодике, был найден ряд публикаций о полиморфизме генов GRIN3A и GRIN3B, кодирующих NMDA рецепторы [5, 24]. В основном исследования были посвящены изучению нейробиологических процессов при болезни Альцгеймера, рассеянном склерозе и других нейродегенеративных состояниях. В статье Liu H. P. с соавторами проанализировал два однонуклеотидных полиморфизма, 3104G/ (rs10989563) и 3723G / (rs3739722), в гене GRIN3A, и два полиморфизма гена GRIN3B, 1210C/T (rs4807399) и 1730C/T (rs2240158). По результатам генотипирования экзонного полиморфизма в гене GRIN3A, G аллель присутствовала в более высокой концентрации, чем аллель A в положении 3723 у пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению с обычными группами (3104G / A и 3723G / A) [24].

На сегодняшний день исследования генов, кодирующих глутаматомые рецепторы, позволяют работать с рядом генов, участие которых в организации нейробиологических и нейрофизиологических процессов не вызывает сомнения. Номенклатура генов, кодирующих NMDA рецепторы, представлена в таблице 1 [11].

Таблица 1

Номенклатура генов глутаматомых рецепторов и соответствующих им протеинов

Глутаматомый рецептор	Ген	Протеин
N-метил-D-аспартат рецептор	GRIN1	GluN1, NMDAR1, NR1
GRIN2A	GluN2A, NMDAR2A, NR2A	
GRIN2B	GluN2B, NMDAR2B, NR2B	
GRIN2C	GluN2C, NMDAR2C, NR2C	
GRIN2D	GluN2D, NMDAR2D, NR2D	
GRIN3A	GluN3A, NMDAR3A, NR3A	
GRIN3B	GluN3B, NMDAR3B, NR3B	

Особое внимание в последнее время сконцентрировано на недавно открытом гене GRIN3B, локализующимся в 19 хромосоме (19p13.3) (рис. 1). Официальное название, которого – ген, кодирующий глутаматомый рецептор, ионотропный, N-метил-D-аспартат 3 [17].

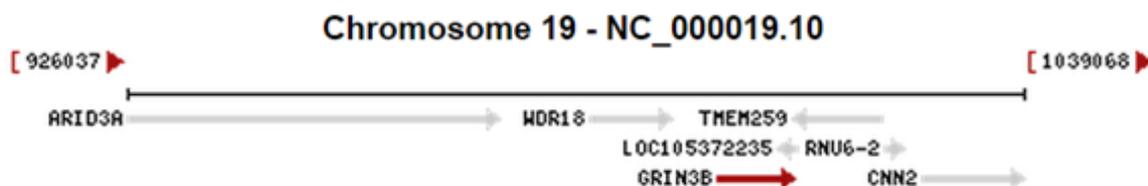


Рис. 1. Ген GRIN3B с локализацией в 19p13.3

Возможно, именно полиморфизм данного гена, участвует в выборе вариации развития таких побочных эффектов, как суицид и суицидальное поведение во время лечения циклосерином туберкулеза.

Побочные эффекты при фармакотерапии препаратом циклосерин у больных туберкулезом легких, проявляющиеся суицидальным поведением, на сегодняшний день малоизученны и требуют проведения исследований с исключением конфаундинг-факторов, а также выделения полиморфизмов генов, участвующих в кодировании потенциально задействованных нейробиологических и нейрофизиологических процессов.

Список литературы

1. Васильева И.А., Самойлова А.Г. Современные подходы к химиотерапии туберкулеза легких // Пульмонология. 2011. №3. С. 108-112.
2. Гофф Д.С. Перспективы лечения когнитивного дефицита и негативной симптоматики шизофрении // Всемирная психиатрия. 2013. №12(2). С. 95-103.
3. Лечение туберкулеза // meddisser.ru URL: http://meddisser.ru/view_page.php?page=61&ID=10 (дата обращения: 14.04.2015).
4. Руководство по диагностике и лечению детей, больных туберкулезом Республики Таджикистан // <http://www.msf.org.uk/> URL: http://www.msf.org.uk/sites/uk/files/tajikistan_pediatric_tb_rus_final.pdf (дата обращения: 14.04.2015).
5. Рязанцева А.А. Некоторые компоненты глутаматэргической системы у больных с разными типами течения рассеянного склероза: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11. – Томск, 2014. 108 с.
6. Червяков А.В. Нарушение молекулярной асимметрии аминокислот (d/l-энантиомеры) при нормальном старении и нейродегенеративных заболеваниях // Асимметрия. 2010. №4(2). С. 77-112.
7. Argiro Pachi, Dionisios Bratis, Georgios Moussas, and Athanasios Tselebis Psychiatric Morbidity and Other Factors Affecting Treatment Adherence in Pulmonary Tuberculosis Patients // Tuberculosis Research and Treatment. 2013. № 2013. 37 p.
8. Alao A.O., Yolles J.C. Isoniazid-induced psychosis // Annals of Pharmacotherapy. 1998. №9. Pp. 889-891.
9. Antitubercular drug-induced violent suicide of a hospitalised patient // www.ncbi.nlm.nih.gov URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24395874> (дата обращения: 14.04.2015).
10. Bakhla A.K., Gore P.S., Srivastava S.L. Cycloserine induced mania // Industrial psychiatry journal. 2013. Vol. 22. № 1. Pp. 69-70.
11. Chandley M.J. et al. Elevated gene expression of glutamate receptors in noradrenergic neurons from the locus coeruleus in major depression // International Journal of Neuropsychopharmacology. 2014. Vol. 17. № 10. Pp. 1569-1578.
12. Fujita J., Sunada K., Hayashi H., Hayashihara K., Saito T. A case of multi-drug resistant tuberculosis showing psychiatric adverse effect by cycloserine // Tuberculosis. 2008. №83(1). Pp. 23-25.
13. Fernandez-Villar A., Sope B., Fernandez-Villar J. et al. The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity // International Journal of Tuberculosis and

- Lung Disease. 2004. №8. Pp. 1499-1505.
14. Global tuberculosis report 2014 // <http://www.who.int/> URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr14_main_text.pdf (дата обращения: 14.04.2015).
 15. Gnam W., Flint A., Goldbloom D. Isoniazid-induced hallucinosis: response to pyridoxine // *Psychosomatics*. 1993. №6. Pp. 537-539.
 16. Goff D.C. et al. A six-month, placebo-controlled trial of D-cycloserine co-administered with conventional antipsychotics in schizophrenia patients // *Psychopharmacology*. 2005. Vol. 179. № 1. Pp. 144-150.
 17. GRIN3B glutamate receptor, ionotropic, N-methyl-D-aspartate 3B [Homo sapiens (human)] // www.ncbi.nlm.nih.gov URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/116444> (дата обращения: 14.04.2015).
 18. Guidelines on Programmatic Management of Drug Resistant TB (PMDT) in India. New Delhi: Central TB Division, Directorate General of Health Services, Ministry of Health and Family Welfare; 2012. Revised National Tuberculosis Control Programme.
 19. Heresco-Levy U. et al. Placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics, olanzapine, or risperidone in schizophrenia // *American Journal of Psychiatry*. 2002. Vol. 159. № 3. Pp. 480-482.
 20. Hofmann S.G., Pollack M.H., Otto M.W. Augmentation treatment of psychotherapy for anxiety disorders with d-cycloserine // *CNS drug reviews*. 2006. Vol. 12. № 3-4. Pp. 208-217.
 21. Ibrahim Z.Y., Menke J.J. Comment: isoniazid-induced psychosis // *The Annals of Pharmacotherapy*. 1994. №28. Pp. 1311.
 22. James BO. Suicide & tuberculosis // *The Indian Journal of Medical Research*. 2013. № 138(2). Pp. 182-183.
 23. Lewis W.C., Calden G., Thurston J.R., Gilson W.E. Psychiatric and neurological reaction to cycloserine in the treatment of tuberculosis // *Dis Chest*. 1957. №32. Pp. 172-182.
 24. Liu H.P. et al. Genetic variation in N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR3A but not NR3B influences susceptibility to Alzheimer's disease // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2008. Vol. 28. № 6. Pp. 521-527.
 25. Pasargiklian M., Biondi L. Neurologic and behavioural reactions of tuberculous patients treated with cycloserine // *Scandinavian Journal of Respiratory Diseases*. 1970. №71. Pp. 201-208.
 26. Peltzer K., Louw J. Prevalence of suicidal behaviour & associated factors among tuberculosis patients in public primary care in South Africa // *The Indian Journal of Medical Research*. 2013. №138(2). Pp. 194-200.

27. Sharma S.K., Mohan A. Tuberculosis: From an incurable scourge to a curable disease – journey over a millennium // The Indian Journal of Medical Research. 2013. №137(3). Pp. 455-493.
28. Sharma S.K., Mohan A. Multidrug-resistant tuberculosis // Indian Journal of Medical Research. 2004. № 120. Pp. 354-376.
29. World Health Organization. WHO Report on the TB epidemic. WHO/TB/94.177. Geneva: World Health Organization; 1994. TB. A global emergency.
30. Sharma S.K., Mohan A. Multidrug-resistant tuberculosis: a menace that threatens to destabilize tuberculosis control // Chest. 2006. № 130. Pp. 261-272.
31. Shakya R., Rao B.S., Shrestha B. Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors // Annals of Pharmacotherapy. 2004. №38. Pp. 1074-1079.
32. Sun F., Chen Y., Xiang Y., Zhan S. Drug-metabolising enzyme polymorphisms and predisposition to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2008. №9. Pp. 994-1002.
33. Ungo J.R., Jones D., Ashkin D. et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: the role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 1998. №15. Pp. 1871-1876.
34. Vega P. et al. Psychiatric issues in the management of patients with multidrug-resistant tuberculosis // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2004. Vol. 8. № 6. Pp. 749-759.
35. Weekly epidemiological record // <http://www.who.int/wer> URL: <http://www.who.int/wer/wer8145.pdf> (дата обращения: 14.04.2015).
36. Weidorn W.S., Ervin F. Schizophrenic-like psychotic reaction with administration of isoniazid // Archives of Neurology and Psychiatry. 1954. №72. Pp. 321.
37. Weidorn W.S., Ervin F. Schizophrenic-like psychotic reaction with administration of isoniazid // Archives of Neurology and Psychiatry. 1954. №72. Pp. 321-324.
38. Xia Y.Y., Hu D.Y., Liu F.Y. Design of the anti-tuberculosis drugs induced adverse reactions in China national tuberculosis prevention and control scheme study (ADACS) // BMC Public Health. 2010. №10. P. 267.

References

1. Vasilieva I.A. Samoiloa A.G. *Sovremennye podhody k himioterapii tuberkuleza legkih* [Current approaches to chemotherapy of lung tuberculosis] // Pulmonology. 2011. №3. Pp. 108-112.

2. Goff D.S. *Perspektivy lechenija kognitivnogo deficita i negativnoj simptomatiki shizofrenii* [Prospects treat cognitive deficits and negative symptoms of schizophrenia] // World Psychiatry. 2013. №12 (2). Pp. 95-103.
3. *Lechenie tuberkuleza* [Treatment of tuberculosis] // meddisser.ru URL: http://meddisser.ru/view_page.php?page=61&ID=10 (the date of circulation: 14.04.2015).
4. *Rukovodstvo po diagnostike i lecheniju detej, bol'nyh tuberkulezom Respubliki Tadjikistan* [Guidelines for the diagnosis and treatment of children with tuberculosis of the Republic of Tajikistan] // <http://www.msf.org.uk/> URL: http://www.msf.org.uk/sites/uk/files/tajikistan_pediatric_tb_rus_final.pdf (the date of circulation: 04.14.2015).
5. Ryazantseva A.A. *Nekotorye komponenty glutamatjergicheskoj sistemy u bol'nyh s raznymi tipami techenija rassejannogo skleroza* [Some components of the glutamatergic system in patients with different types of MS disease: the dissertation of the candidate of medical science]: 14.01.11. – Tomsk, 2014. 108 p.
6. A.V. Chervyakov *Narushenie molekularnoj asimmetrii aminokislot (d/l-jenantiomery) pri normal'nom starenii i nejrodegenerativnyh zabojevanijah* [Report molecular asymmetry amino (d \ l-enantiomers) in normal aging and neurodegenerative diseases] // Asymmetry. 2010. №4 (2). Pp. 77-112.
7. Argiro Pachi, Dionisios Bratis, Georgios Moussas, and Athanasios Tselebis Psychiatric Morbidity and Other Factors Affecting Treatment Adherence in Pulmonary Tuberculosis Patients // Tuberculosis Research and Treatment. 2013. № 2013. 37 p.
8. Alao A.O., Yolles J.C. Isoniazid-induced psychosis // Annals of Pharmacotherapy. 1998. №9. Pp. 889-891.
9. Antitubercular drug-induced violent suicide of a hospitalised patient // www.ncbi.nlm.nih.gov URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24395874> (date of treatment: 04/14/2015) .
10. Bakhla AK, Gore PS, Srivastava SL Cycloserine induced mania // Industrial psychiatry journal. 2013. Vol. 22. № 1. Pp. 69-70.
11. Chandley M.J. et al. Elevated gene expression of glutamate receptors in noradrenergic neurons from the locus coeruleus in major depression // International Journal of Neuropsychopharmacology. 2014. Vol. 17. № 10. Pp. 1569-1578.
12. Fujita J., Sunada K., Hayashi H., Hayashihara K., Saito T. A case of multi-drug resistant tuberculosis showing psychiatric adverse effect by cycloserine // Tuberculosis. 2008. №83 (1). Pp. 23-25.
13. Fernandez-Villar A., Sope B., Fernandez-Villar J. et al. The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity // International Journal of Tuberculosis and

- Lung Disease. 2004. №8. Pp. 1499-1505.
14. Global tuberculosis report 2014 // <http://www.who.int/> URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr14_main_text.pdf (the date of circulation: 14.04.2015).
 15. Gnam W., Flint A., Goldbloom D. Isoniazid-induced hallucinosis: response to pyridoxine // *Psychosomatics*. 1993. №6. Pp. 537-539.
 16. Goff D. C. et al. A six-month, placebo-controlled trial of D-cycloserine co-administered with conventional antipsychotics in schizophrenia patients // *Psychopharmacology*. 2005. Vol. 179. № 1. Pp. 144-150.
 17. GRIN3B glutamate receptor, ionotropic, N-methyl-D-aspartate 3B [Homo sapiens (human)] // www.ncbi.nlm.nih.gov URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/116444> (the date of circulation: 04.14.2015).
 18. Guidelines on Programmatic Management of Drug Resistant TB (PMDT) in India. New Delhi: Central TB Division, Directorate General of Health Services, Ministry of Health and Family Welfare; 2012. Revised National Tuberculosis Control Programme.
 19. Heresco-Levy U. et al. Placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics, olanzapine, or risperidone in schizophrenia // *American Journal of Psychiatry*. 2002. Vol. 159. № 3. Pp. 480-482.
 20. Hofmann SG, Pollack MH, Otto MW Augmentation treatment of psychotherapy for anxiety disorders with d-cycloserine // *CNS drug reviews*. 2006. Vol. 12. № 3-4. Pp. 208-217.
 21. Ibrahim Z.Y., Menke J.J. Comment: isoniazid-induced psychosis // *The Annals of Pharmacotherapy*. 1994. №28. P. 1311.
 22. James BO. Suicide & tuberculosis // *The Indian Journal of Medical Research*. 2013. № 138 (2). Pp. 182-183.
 23. Lewis WC, Calden G., Thurston JR, Gilson WE Psychiatric and neurological reaction to cycloserine in the treatment of tuberculosis // *Dis Chest*. 1957. №32. Pp. 172-182.
 24. Liu H. P. et al. Genetic variation in N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR3A but not NR3B influences susceptibility to Alzheimer's disease // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2008. Vol. 28. № 6. Pp. 521-527.
 25. Pasargiklian M., Biondi L. Neurologic and behavioural reactions of tuberculous patients treated with cycloserine // *Scandinavian Journal of Respiratory Diseases*. 1970. №71. Pp. 201-208.
 26. Peltzer K., Louw J. Prevalence of suicidal behaviour & associated factors among tuberculosis patients in public primary care in South Africa // *The Indian Journal of Medical Research*. 2013. №138 (2). Pp. 194-200.

27. Sharma SK, Mohan A. Tuberculosis: From an incurable scourge to a curable disease – journey over a millennium // *The Indian Journal of Medical Research*. 2013. №137 (3). Pp. 455-493.
28. Sharma SK, Mohan A. Multidrug-resistant tuberculosis // *Indian Journal of Medical Research*. 2004. № 120. Pp. 354-76.
29. World Health Organization. WHO Report on the TB epidemic. WHO / TB / 94.177. Geneva: World Health Organization; 1994. TB. A global emergency.
30. Sharma SK, Mohan A. Multidrug-resistant tuberculosis: a menace that threatens to destabilize tuberculosis control // *Chest*. 2006. № 130. Pp. 261-272.
31. Shakya R., Rao BS, Shrestha B. Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors // *Annals of Pharmacotherapy*. 2004. №38. Pp. 1074-1079.
32. Sun F., Chen Y., Xiang Y., Zhan S. Drug-metabolising enzyme polymorphisms and predisposition to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis // *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2008. №9. Pp. 994-1002.
33. Ungo J.R., Jones D., Ashkin D. et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: the role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998. №15. Pp. 1871-1876.
34. Vega P. et al. Psychiatric issues in the management of patients with multidrug-resistant tuberculosis // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2004. Vol. 8. № 6. Pp. 749-759.
35. Weekly epidemiological record // <http://www.who.int/wer> URL: <http://www.who.int/wer/wer8145.pdf> (the date of circulation: 04.14.2015).
36. Weidorn WS, Ervin F. Schizophrenic-like psychotic reaction with administration of isoniazid // *Archives of Neurology and Psychiatry*. 1954. №72. Pp. 321.
37. Weidorn WS, Ervin F. Schizophrenic-like psychotic reaction with administration of isoniazid // *Archives of Neurology and Psychiatry*. 1954. №72. Pp. 321-324.
38. Xia Y.Y., Hu D.Y., Liu F.Y. Design of the anti-tuberculosis drugs induced adverse reactions in China national tuberculosis prevention and control scheme study (ADACS) // *BMC Public Health*. 2010. №10. P. 267.

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Мухамедова Меруерт Мухамедовна, проектный менеджер отдела мониторинга клинических испытаний и базы данных АО «Научный центр противомикробных препаратов»

*Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия
E-mail: muhamedova85@mail.ru*

Ахметова Аида Алдановна, ведущий специалист отдела планирования клинических испытаний

*Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия*

DATA ABOUT THE AUTHORS

Mukhamedova Meruert Muhamedovna, Project Manager, monitoring of clinical trials and the database of JSC «Scientific Center for anti-infectious drugs»

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
st. Trubetskaya, 8/2, Moscow, 119991, Russia
E-mail: muhamedova85@mail.ru*

Akhmetova Aida Aldanovna, leading specialist of the planning of clinical trials

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
st. Trubetskaya, 8/2, Moscow, 119991, Russia*