

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАМИНОВ КАК АДЬЮВАНТНЫХ СРЕДСТВ В ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

П.А.Гудзь, А.А.Казанская, А.Р.Кацына, К.С.Хруцкий

PHARMACODYNAMIC ASPECTS OF VITAMINS AS ADJUVANT AGENTS IN THE TREATMENT OF TUBERCULOSIS

P.A.Gudz, A.A.Kazanskaya, A.R.Katsyna, K.S.Khroutski

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, gudzpetro@yandex.ru

На основании разработанной классификации адъювантных средств во фтизиатрии (2020) исследуется вопрос присутствия и значения витаминных препаратов; в первую очередь в свете их фармакодинамических свойств и места в общем плане индивидуализированной (HDT)-фармакотерапии фтизиатрического пациента. Задачи исследования также включают изучение как проблемы полигиповитаминоза организма человека, больного туберкулезом, так и взаимовлияний гиповитаминоза и состояния про- и антиоксидантного баланса при туберкулезном поражении, а также вопросы, связанные с фармакологическим действием витаминов С и D. Обосновываются фармакодинамические аспекты применения витаминных средств для дальнейшей клинической реализации в плане усиления положительных и снижения нежелательных эффектов современной противотуберкулезной терапии.

Ключевые слова: адъювантные средства, HDT-лечение туберкулеза, витаминные препараты

Для цитирования: Гудзь П.А., Казанская А.А., Кацына А.Р., Хруцкий К.С. Фармакодинамические аспекты применения витаминов как адъювантных средств в лечении туберкулеза // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №3(124). С.73-77. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).73-77](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).73-77)

Based on the developed classification (2020) of adjuvant agents in phthisiology, the authors herein investigate the presence and importance of vitamin pharmaceuticals; primarily, in terms of their pharmacodynamic qualities and their place in the overall plan of individualized host-directed therapy of the phthisiatric patient. Research targets also include polyhypovitaminosis in humans with tuberculosis (TB); likewise, the mutual influences of hypovitaminosis and the pro- and antioxidant balance in tuberculosis lesions; and questions related to the pharmacological action of vitamins C and D. The pharmacodynamic aspects of the use of vitamin agents for further clinical implementation in terms of enhancing the positive (and reducing the undesirable) effects of modern TB therapy are substantiated.

Keywords: adjuvant agents, HDT-treatment of tuberculosis, vitamin preparations

For citation: Gudz P.A., Kazanskaya A.A., Katsyna A.R., Khroutski K.S. Pharmacodynamic aspects of vitamins as adjuvant agents in the treatment of tuberculosis // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №3(124). P.73-77. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).73-77](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).73-77)

Введение

В специальном исследовании, осуществленном на кафедре специализированной терапии ИМО НовГУ, авторы выдвигают понятие «адъюванты во фтизиатрии» — это «существенно патогенетические средства, сопровождающие основное этиотропное (химиотерапевтическое) лечение и реализующие принципиально HDT-тип терапии (т.е. индивидуализированной — *host-directed therapy*), таким образом осуществляющие направленное эффективное воздействие на повышение и восстановление (нормализацию) естественной резистентности и физиологического функционирования организма человека (больного туберкулезом или предрасположенного к заболеванию), что приводит к положительным эффектам как в плане недопущения заболевания, так и улучшения результатов его лечения и выздоровления пациента, с

сокращением сроков противотуберкулезной терапии» [1, с.65]. Исследователи обосновывают классификацию адъювантных противотуберкулезных средств, раскрывая существование трех направлений (групп) адъювантов: *иммуотропных* (направленных непосредственно на усиление и модуляцию специфического противотуберкулезного иммунного ответа организма); *метаботропных* (проявляющих активизирующее влияние через метаботропные пути побуждения организма к повышению своих защитных сил, усилению и восстановлению гомеостатической устойчивости противоборствующего инфекции организма); и *других* — в первую очередь в соотношении с применением антитабачных средств (для борьбы с никотиновой зависимостью) и в перспективе применения антиоксидантных средств [1].

При этом существенно, что витамины в данной классификации присутствуют во всех трех разделах:

как представители антиоксидантных средств (витамины А и Е); иммуностропных адъювантов — как витамины С и D, которые характеризуются собственными антимикобактериальными эффектами и напрямую содействуют устранению инвазивного патогена; и, наконец, обладающие эффектами и метаболитными адъювантов (витамин В₆). Как это известно из многочисленных исследований, действие пиридоксина реализует защитные эффекты на нервную систему, особенно на фоне приема изониазида, снижая нервную возбудимость и уравнивая передачу импульсов [2]. В результате, в практике российской фтизиатрии в отношении пиридоксина гидрохлорида было принято и реализовано решение о включении его в состав комбинированных препаратов (содержащих препараты группы ГИНК) [2; с.71]. Более того, Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя рекомендуют витаминные препараты для патогенетического лечения и терапии сопровождения при химиотерапии туберкулеза, а также с целью предотвращения и купирования побочных действий, возникающих при химиотерапии туберкулеза [3]. «Национальные клинические рекомендации по фтизиатрии» также указывают на витаминные препараты (препараты группы В, витамин D) среди лекарственных средств, рекомендуемых для патогенетической терапии [4]. В свете вышесказанного целью данного исследования стало прояснение фармакодинамических оснований в реализации полезных эффектов витаминных средств, используемых в лечении ТБ; а также уточнение их места в современной противотуберкулезной НДТ-терапии, активно использующей адъювантные средства.

Основные положения

В организме человека, больного туберкулезом, начиная с ранних стадий течения патологического процесса, обнаруживается сложная перестройка деятельности различных органов и систем, направленная на поддержание гомеостаза [5] и обеспечение защиты от инфекции, что, естественно, требует активизации метаболических процессов. Кроме того, длительное применение антибактериальных препаратов ведет к резкому нарушению витаминного обмена, что объясняется их угнетающим действием на микрофлору кишечника, принимающую участие в синтезе витаминов. Токсемия и лекарственные (химиотерапевтические) средства вызывают также нарушение клеточного обмена, в результате чего организм больного человека не может полностью использовать эффекты витаминов.

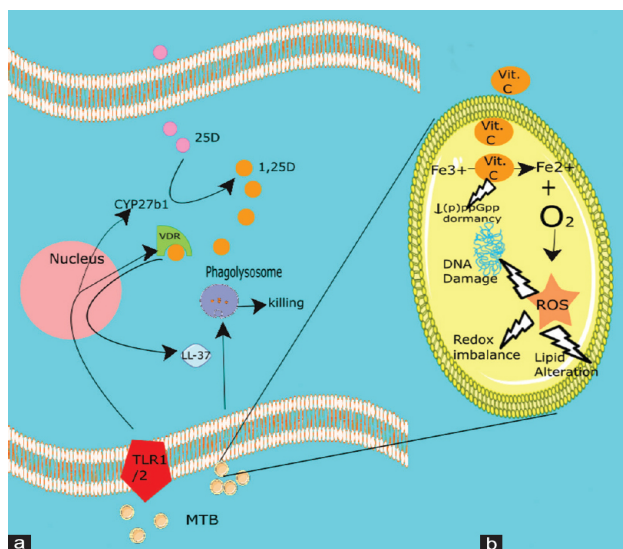
Соответственно, в результате описанных процессов еще одним фактором риска, обуславливающим появления нежелательного действия активных (и применяемых в комбинации) противотуберкулезных химиотерапевтических средств становится развитие полигиповитаминоза (при активном туберкулезе). Как выясняется, при этом возникает дефицит и дисбаланс в обмене большинства витаминов группы В: В₁ (тиамина), В₂ (рибофлавина), В₅ (пантотеновой

кислоты), В₆ (пиридоксина) и др., а также витамина С (аскорбиновой кислоты), жирорастворимых витаминов А и Е [6].

В свою очередь, последние (витамины С, Е, и А) представляют собой основные компоненты антиоксидантной системы, следовательно, выводят научный поиск на изучение взаимосвязей гиповитаминоза с состоянием прооксидантной и антиоксидантной систем организма и соответствующей активности прооксидантных и антиоксидантных ферментов, что позволит выяснить динамику активности патологического процесса и определиться с выбором возможных путей фармакологической коррекции про- и антиоксидантного баланса при туберкулезном поражении. В целом, как заключают специалисты, поддержание редокс (red/ox)-потенциала (гомеостаза) внутренней среды организма на стационарном уровне осуществляется при участии систем антиоксидантной защиты; поэтому чрезвычайно важным является выяснение гомеостатического соотношения между прооксидантными и антиоксидантными системами [7]. Напротив, как подчеркивают авторы, невнимание к изменениям этих соотношений может привести к избыточной активации агентов свободнорадикального окисления (СРО) и фатальным изменениям в биологических системах.

С другой стороны, объективный факт наличия полигиповитаминоза у больных туберкулезом, как отмечают специалисты, приводит к показаниям к назначению одновременно нескольких витаминов; однако при этом обычно не учитывается их взаимное влияние [8]. Так, исследователи получают данные об усилении дефицита аскорбиновой кислоты при назначении биотина; но, напротив, на обеспеченность тиаминном благоприятно влияют аскорбиновая, пантотеновая и пангамовая кислоты [8, с.124-125]. В целом авторы здесь заключают, что при активном туберкулезе развивается полигиповитаминоз, нарушение обеспеченности организма витаминами С, В₁, В₂, В₆, В₁₅, РР, фолиевой кислоты, А, Е; и участия их в метаболических процессах. Другой важный вывод состоит в том, что в процессе химиотерапии полигиповитаминоз не ликвидируется, а при побочных реакциях на противотуберкулезные препараты в большинстве случаев усугубляется; как и применение глюкокортикоидов ухудшает баланс витаминов С и В₁ [8].

Основной задачей исследования явилось также выяснение фармакодинамических механизмов действия препаратов витаминов С и D как активных адъювантных агентов в индивидуализированном (НДТ) лечении активного туберкулеза. В обзорной статье авторов из Индии [9] изначально подчеркивается существенный момент, что в отличие от таких витаминов, как биотин и тиамин, которые являются необходимыми для жизнедеятельности *Mycobacterium tuberculosis* и способствуют развитию инфекции, витамины С и D, напротив, обладают собственным антимикобактериальным действием. На приведенном в статье рисунке демонстрируются механизмы действия витаминов С и D в плане их собственных антимикобактериальных эффектов:



Механизмы действия антибактериальных эффектов витаминов С и D: а) толл-подобный рецептор (TLR1/2) воспринимает *Mycobacterium tuberculosis* и вызывает экспрессию 1 α -гидроксилазы (CYP27B1) и рецепторов витамина D (VDR), что приводит к превращению 25-гидроксивитамина D (25D) в 1,25-дигидроксивитамин D(1,25D), который связывается с VDR и вызывает выработку антимикробного пептида кателицидина (LL-37); б) опосредованное витамином С уничтожение *Mycobacterium tuberculosis* происходит путем повреждения ДНК, вследствие нарушения окислительно-восстановительного баланса и структурных нарушений липидов

Из схемы отчетливо следует (см. (b)-часть), что центральный момент в действии витамина С усматривается в его восстанавливающем действии на трехвалентное железо — до иона двухвалентного железа, который и генерирует супероксид, перекись водорода и гидроксильные радикалы в присутствии кислорода в результате реакции Фентона и Габера—Вейсса [10,11]. Эти радикальные фрагменты затем, собственно, и повреждают ДНК и липиды *M. tuberculosis*, что приводит к подавлению активности возбудителя ТБ.

Из других данных следует, что витамин С снижает уровень гуанозин-5'-дифосфат-3'-дифосфата (ppGpp) — молекулы, которая, как считается, участвует в регуляции роста и стрессовой реакции *M. tuberculosis* [12]. Испытания с применением аскорбиновой кислоты, проведенные Волчегорским и соавт. [13], выявили снижение вероятности перехода заболевания в фиброзно-кавернозный туберкулез и содействие благоприятному завершению годичного курса химиотерапии с формированием малых посттуберкулезных изменений. Также исследователи сумели обнаружить синергетические эффекты витамина С, при комбинированном использовании с рифампицином и изониазидом [14].

В свою очередь, при изучении истории применения витамина D вначале эмпирически обнаружили закономерность на эпидемиологическом уровне: параллельно с проведением массовой противорахитической профилактики (т.е. активным применением препаратов витамина D) происходило снижение частоты туберкулеза, но нарастание саркоидоза. Тогда вниманием привлекли функции витамина D и рецепторов к

нему (VDR) вне кальций-фосфатного обмена и остеогенеза [15]. В результате выяснилась особая развитость у человека витамин-D-зависимых белков и их исключительная роль во врожденном противoinфекционном иммунитете. Например, именно через VDR-рецептор задействуется вся основа врожденного иммунитета против внутриклеточных паразитов, особенно микобактерий [16]. Дополнительно в последние десятилетия были получены доказательства того, что именно кальцитриол служит через VDR-рецепторы прямым индуктором экспрессии гена *кателицидина* (антимикробного пептида, относимого к ключевым компонентам систем иммунной защиты организмов) [16-19].

На рисунке (см. (a)-часть) схематически демонстрируется, что в человеческих моноцитах/макрофагах активация Толл-подобных рецепторов (Tolllike receptor — TLR) вызывает антимикробную активность, зависящую от VDR [20]. Активация сигнального пути от TLR1 и TLR2 приводит к продуцированию ИЛ-15, вызывающего, в свою очередь, индукцию 1 α -гидроксилазы (CYP27b1), которая превращает витамин D в кальцитриол, являющийся лигандом для VDR [21]. Существенно, что большинство клеток иммунной системы экспрессируют VDR. При этом действие кальцитриола (у человека) усиливает в макрофагах активность НАДФ-зависимой нитроксидсинтазы; последняя позволяет оросить микробов активными азотсодержащими радикалами, к которым они менее устойчивы. Подобные эффекты ограничивают персистирование возбудителей в клетках макрофагальных линий *in vitro* [22]. Впрочем, *in vivo* этот феномен, хотя и имеет место, но неэффективен, а число живых возбудителей в клетках, продуцирующих NO, оказалось даже больше [23].

В свою очередь, с нормальной физиологической активностью VDR связан один из важных механизмов, предупреждающих аутоаллергию. Существование подобного эффекта признается эволюционно оправданным, а именно, что внутриклеточные патогены эволюционным образом направили свою контриммунную стратегию именно против VDR-зависимых механизмов врожденного иммунитета. На самом деле, многие внутриклеточные паразиты (микобактерии туберкулеза и лепры, боррелии, вирусы Эпштейна—Барр, аспергиллы) экспрессируют белки, конкурирующие за VDR с витамином D, поэтому частично блокируют его действие, что предсказано методами биоинформационного моделирования лиганд-рецепторных взаимодействий, а также подтверждено биохимически. Этот «эволюционный» механизм и позволяет паразитам жить внутри клеток и создавать то, что классики иммунологии именовали нестерильным иммунитетом. При этом из-за перекрестной реактивности тех и других паразитарных антигенов при плохо работающем палеоиммунитете запускается неоиммунитет, который и дает аутоиммунные эксцессы, осложняющие течение болезни. Поэтому хроническая внутриклеточная инфекция с типовыми нарушениями витамин-D-зависимых механизмов дает веер аутоаллергических осложнений.

Заключение

В современной тенденции развития индивидуализированного (HDT) лечения туберкулеза в дополнение к разработанной общей классификации [1] адъювантных лекарственных средств определенное значение имеют витаминные препараты. Существенно, что они (взяты в целом) не относятся напрямую к классифицированным *иммуотропным* либо *метаботропным* средствам, но составляют отдельную группу в третьем разделе классификации. При этом, имея существенное значение в плане фармакотерапии туберкулеза, витамины требуют дальнейшей серьезной и тщательной проработки своих фармакодинамических потенциалов для четкого выяснения перспектив их клинического применения. Несомненно, что при условии разрешения сохранившихся проблем и нерешенных вопросов витаминные средства имеют, как следует из материалов исследования, серьезные перспективы для своей клинической реализации в плане усиления положительных и снижения нежелательных эффектов современной противотуберкулезной терапии.

1. Гудзь П.А., Семенов Д.Ю., Сейтов Е.А., Хруцкий К.С. Фармакологический обзор адъювантных средств в современной фтизиатрии // Вестник НовГУ. №4 (120). 2020. С.60–69. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.4\(120\).60-69](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.4(120).60-69)
2. Тюлькова Т. Е. Влияние пиридоксина и препаратов гидрозида изоникотиновой кислоты на нервную систему при лечении туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. 2018. Т.96. №11. С.69–73. DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-11-69-73>
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Изд. 3-е. М., 2015. С.47.
4. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П.К.Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С.31.
5. Браженко Н.А., Браженко О.Н. Туберкулез: гомеостаз организма и эффективность лечения. СПб: СпецЛит, 2017. 415 с.
6. Фещенко Ю.И., Черенко С.А., Мальцев В.И. и др. Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза // Укр. мед. часопис. 2008. №3(65). С.117–125.
7. Бакулина Л.С., Плужников Н.Н., Исаев А.В. Алгоритм исследования прооксидантной системы организма с целью выбора патогенетической фармакотерапии // Сорбционные и хроматографические процессы. 2018. Т.18. №5. С.766–775.
8. Гельберг И.С., Вольф С.Б., Алексю Е.Н. и др. Нарушения резистентности, метаболизма при туберкулезе и методы патогенетического воздействия в его комплексном лечении // Журнал ГрГМУ. 2009. №1(25). С.123–128.
9. Tyagi G., Singh P., Varma-Basil M., Bose M. Role of Vitamins B, C, and D in the fight against tuberculosis // Int J Mycobacteriol. 2017. V.6(4). P.328–332.
10. Vilchèze C., Hartman T., Weinrick B., Jacobs W.R. Jr. Mycobacterium tuberculosis is extraordinarily sensitive to killing by a Vitamin C-induced fenton reaction // Nat Commun. 2013. V.4. Article number: 1881.
11. Mishra A., Sarkar D. Qualitative and quantitative proteomic analysis of Vitamin C induced changes in Mycobacterium smegmatis // Front Microbiol. 2015. V.6. P.451.
12. Syal K., Bhardwaj N., Chatterji D. Vitamin C targets (p) ppGpp synthesis leading to stalling of long-term survival and biofilm formation in Mycobacterium smegmatis // FEMS Microbiol Lett. 2017. V.364. Article number: Fnw282.
13. Волчегорский И.А., Новоселов П.Н., Астахова Т.В. Влияние аскорбиновой кислоты и эмоксилина на эффек-

тивность комплексной химиотерапии инфильтративного туберкулеза легких // Терапевтический архив. 2009. Т.81. №11. С.21–24.

14. Khameneh B., Fazly Bazzaz B.S., Amani A. et al. Combination of anti-tuberculosis drugs with Vitamin C or NAC against different Staphylococcus aureus and Mycobacterium tuberculosis strains // Microb Pathog. 2016. V.93. P.83–87.
15. Stroeve Yu.I., Churilov L.P., Nikolaev A.B. Vitamin D, immune system and chronic infections // International. agroindustrial congress "Agorus 2012. Innovations - the basis of modernization of agroindustrial complex. Saint-Petersburg, August 28–30, 2012. Mats for discussion. SPb.: Publishing house of SZRNTs RSHA - SPbGAU - ZAO "ExpoForum". C.154–156.
16. Gombart A.F., Borregaard N., Koeffler H.P. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3 // FASEB J. 2005. Vol.19(9). P.1067–1077.
17. Chesney R. W. The Vitamin D and Magic Mountain: Anti-infectious Role of the Vitamin // J. Pediat. 2010. Vol.156(5). P.698–703.
18. Liu P. T., Stenger S., Tang D.H., Modlin R.L. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against Mycobacterium tuberculosis is dependent on the induction of cathelicidin // J. Immunol. 2007. Vol.179(4). P.2060–2063.
19. Wang T.-T., Nestel F. P., Bourdeau V. et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression // J. Immunol. 2004. Vol.173(5). P.2909–2912.
20. Liu P. T., Stenger S., Li H. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response // Science. 2006. Vol.311(5768). P.1770–1773.
21. Krutzik S.R., Hewison M., Liu P.T. et al. IL-15 links TLR2/1-induced macrophage differentiation to the vitamin D-dependent antimicrobial pathway // J. Immunol. 2008. Vol.181(10). P.7115–7120.
22. Rockett K.A., Brookes R., Udalova I. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces nitric oxide synthase and suppresses growth of Mycobacterium tuberculosis in a human macrophage-like cell line // Infect Immun. 1998. Vol. 66(11). P.5314–5321.
23. Rodionov D.A., Mironov A.A., Gelfand M.S. Conservation of the biotin regulon and the BirA regulatory signal in Eubacteria and Archaea // Genome Res. 2002. V.12. P.1507–1516.

References

1. Gud'z P.A., Semenov D.Yu., Seytov E.A., Khrutskiy K.S. Farmakologicheskii obzor ad'yuvantnykh sredstv v sovremennoy ftiziatrii [Pharmacological review of adjuvant agents in modern phthisiology]. Vestnik NovSU, 2020, no.4 (120), pp. 60–69. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.4\(120\).60-69](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.4(120).60-69)
2. Tyul'kova T.E. Vliyaniye piridoksina i preparatov gidrozida izonikotinovoy kisloty na nervnyuyu sistemu pri lechenii tuberkuleza [The effect of pyridoxine and isonicotinic acid hydrozide preparations on the nervous system in the treatment of tuberculosis]. Tuberculosis and pulmonary diseases, 2018, vol. 96, no. 11, pp. 69–73. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-69-73
3. Vasil'eva I.A. et al. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivost'yu vozбудitelya [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis of the respiratory system]. Moscow, 2015, 68 p.
4. Ftiziatrya. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii [Phthisiology. National clinical guidelines]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2016, 240 p.
5. Brazhenko N.A., Brazhenko O.N. Tuberkulez: gomeostaz organizma i effektivnost' lecheniya [Tuberculosis: body homeostasis and treatment efficacy]. Saint Petersburg, SpetsLit Publ., 2017, 415 p.
6. Feshchenko Yu.I. Cheren'ko S.A., Mal'tsev V.I. et al. Ot-senka znachimosti pobochnykh reaktsiy protivotuberkuleznykh preparatov pri lechenii tuberkuleza [Evaluation of significance of adverse reactions of antituberculosis drugs in treatment of tuberculosis]. Ukrainian Medical Journal, 2008, no. 5, pp. 117–125.

7. Bakulina L.S., Pluzhnikov N.N., Isaev A.V. Algoritm issledovaniya prooksidantnoy sistemy organizma s tsel'yu vybora patogeneticheskoy farmakoterapii [Algorithm of pro-oxidant system of the body to select pathogenetic pharmacotherapy]. *Sorbtsionnye i Khromatograficheskie Protssesy*, 2018, vol.18, no.5, pp 766-775.
8. Gel'berg I.S., Vol'f S.B., Alekso E.N. et al. Narusheniya rezistentnosti, metabolizma pri tuberkuleze i metody patogeneticheskogo vozdeystviya v ego kompleksnom lechenii [Disorders of resistance, metabolism in tuberculosis and methods of pathogenetic action in its complex treatment]. *Journal of the Grodno State Medical University*, 2009, no.1, p.123-128.
9. Tyagi G., Singh P., Varma-Basil M. et al. Role of Vitamins B, C, and D in the fight against tuberculosis. *Int J. Mycobacteriol*, 2017, vol.6, pp.328-332.
10. Vilch  ze C., Hartman T., Weinrick B. et al. Mycobacterium tuberculosis is extraordinarily sensitive to killing by a Vitamin C-induced fenton reaction. *Nat Commun.*, 2013, v.4, p.1881.
11. Mishra A, Sarkar D. Qualitative and quantitative proteomic analysis of Vitamin C induced changes in Mycobacterium smegmatis. *Front. Microbiol.*, 2015, vol. 6, p.451.
12. Syal K., Bhardwaj N., Chatterji D. Vitamin C targets (p) ppGpp synthesis leading to stalling of long-term survival and biofilm formation in Mycobacterium smegmatis. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2017, vol.364, Fnw282.
13. Volchegorskiy I.A., Novoselov P.N., Astakhova T.V. Vliyaniye askorbinovoy kisloty i emoksipina na effektivnost' kompleksnoy khimioterapii infil'trativnogo tuberkuleza legkikh [Effect of ascorbic acid and emoxipine on the efficacy of complex chemotherapy of infiltrative pulmonary tuberculosis]. *Therapeutic Archive*, 2009, vol.81, no.11, pp.21-24.
14. Khameneh B., Fazly Bazzaz B.S., Amani A. et al. Combination of anti-tuberculosis drugs with Vitamin C or NAC against different Staphylococcus aureus and Mycobacterium tuberculosis strains. *Microb. Pathog.*, 2016, vol.93, pp.83-87.
15. Stroeve Yu.I., Churilov L.P., Nikolaev A.V. Vitamin D, immune system and chronic infections. International Agroindustrial congress "Agroorus 2012. Innovations as the basis of modernization of agroindustrial complex". Saint-Petersburg, August, 28-30, 2012. Saint Petersburg, 2012, pp. 154-156.
16. Gombart A.F., Borregaard N., Koeffler H.P. Human cathelicidin antimicrobial peptide (cAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J.*, 2005, vol.19, pp. 1067-1077.
17. Chesney R.W. The Vitamin D and Magic Mountain: Anti-infective Role of the Vitamin. *J. Pediatr.*, 2010, vol.156, pp.698-703.
18. Liu P.T., Stenger S., Tang D.H. et al. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against Mycobacterium tuberculosis is dependent on the induction of cathelicidin. *J. Immunol.*, 2007, vol.179, pp.2060-2063.
19. Wang T-T., Nestel F. P., Bourdeau V. et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J. Immunol.*, 2004, vol.173, pp.2909-2912.
20. Liu P.T., Stenger S., Li H. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*, 2006, vol.24, no.311(5768), pp.1770-1773.
21. Krutzik S.R., Hewison M., Liu P.T. et al. IL-15 links TLR2/1-induced macrophage differentiation to the vitamin D-dependent antimicrobial pathway. *J. Immunol.*, 2008, vol.181, pp. 7115-7120.
22. Rockett K.A., Brookes R., Udalova I. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces nitric oxide synthase and suppresses growth of Mycobacterium tuberculosis in a human macrophage-like cell line. *Infect. Immun.*, 1998, vol. 66(11), pp.5314-5321.
23. Rodionov D.A., Mironov A.A., Gelfand M.S. Conservation of the biotin regulon and the BirA regulatory signal in Eubacteria and Archaea. *Genome Res.*, 2002, vol.12, pp.1507-1516.