

## ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ И НЕ СОДЕРЖАЩИХ ПИРИДОКСИНА ГИДРОХЛОРИД (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

К. И. УСОВ, Г. Г. ЮШКОВ, А. В. МАШАНОВ

### ACUTE TOXICITY OF PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE-CONTAINING AND NONCONTAINING ANTITUBERCULOSIS DRUGS (AN EXPERIMENTAL STUDY)

K. I. USOV, G. G. YUSHKOV, A. V. MASHANOV

НИИ биофизики, лаборатория токсикологических испытаний и исследований,  
ИЛЦ ФГБОУ ВПО «Алтайская государственная техническая академия», Иркутская область

Экспериментальное исследование посвящено установлению  $DL_{50}$  (мг/кг), степени токсичности и класса опасности для 17 противотуберкулезных препаратов производства ОАО «Фармасинтез», г. Иркутск. Эксперименты проведены на экспериментально-биологических моделях – белых нелинейных крысах ( $n = 3\ 400$ ) и мышах ( $n = 3\ 400$ ). Установлено, что включение пиридоксина гидрохлорида в состав комбинированных противотуберкулезных препаратов позволило значительно уменьшить их токсичность.

*Ключевые слова:* острая токсичность, противотуберкулезные препараты, пиридоксина гидрохлорид.

This experimental study established  $DL_{50}$  (mg/kg), the degree of toxicity, and a hazard class for 17 antituberculosis drugs (OAO «Farmasintez», Irkutsk). Experiments were performed on experimental biological models: albino outbred rats ( $n = 3\ 400$ ) and mice ( $n = 3\ 400$ ). The incorporation of pyridoxine hydrochloride into combined antituberculosis drugs was found to considerably decrease their toxicity.

*Key words:* acute toxicity, antituberculosis drugs, pyridoxine hydrochloride.

Основным методом лечения больных туберкулезом является этиотропная химиотерапия. Противотуберкулезные препараты необходимо назначать в оптимальных дозах и комплексно. Оптимальность доз активных веществ и комплексность реализуются через расчет доз противотуберкулезных препаратов врачом-фтизиатром с учетом индивидуальных особенностей организма пациента и использованием комбинированных препаратов с фиксированными дозами (КПФД) [1, 7]. Такая терапия предотвращает развитие устойчивости микобактерий туберкулеза к лекарственным веществам и обуславливает более выраженный клинический эффект.

В то же время применение изониазида (основного представителя группы гидразидов изоникотиновой кислоты и, как правило, включаемого в состав комбинированных противотуберкулезных препаратов) сопровождается разнообразными побочными эффектами, многие из которых связаны с угнетением процесса образования пиридоксальфосфата, который является коэнзимом, необходимым для разнообразных превращений аминокислот. В связи с этим для предупреждения побочных эффектов (например, невритов) одновременно с изониазидом назначают пиридоксина гидрохлорид (витамин  $B_6$ ) [12].

В состав некоторых современных противотуберкулезных препаратов, не содержащих изониазид, тоже стали включать пиридоксина гидрохлорид. Такая витаминизация препаратов обусловлена тем, что при длительном их приеме они сами могут вызывать нарушение синтеза и обмена витамина  $B_6$  в организме пациента. Зачастую пациенты, которые вынуждены по назначению врача-фтизиатра принимать множество препаратов одновременно на протяжении длительного времени лечения туберкулеза, срывают режим терапии или просто отказываются от нее. Основными причинами отказа пациента от химиотерапии являются значительная лекарственная нагрузка на его организм, а также психологический аспект, связанный с одновременным приемом целого ряда препаратов (антибактериальные, симптоматические, витаминные и др.) на протяжении длительного периода лечения [2, 6, 13].

В связи с этим Всемирная организация здравоохранения и Международный союз по борьбе с туберкулезом и легочными заболеваниями рекомендуют замену сочетанной терапии лечением КПФД, по крайней мере на этапе интенсивной терапии [8]. Современные технологии получения лекарственных средств, модернизированное и новое оборудование фармацевтических заводов позво-

ляют получать комбинированные препараты с четко фиксированными дозами действующих веществ. Данные препараты необходимы для перехода на новую схему лечения, что позволит исключить ряд проблем, связанных с громоздкостью и неудобством традиционных режимов и схем химиотерапии.

К преимуществам КПФД относят: 1) упрощение дозировки препаратов, поскольку состав сбалансирован в одной многокомпонентной таблетке; 2) адекватность массе тела пациента, что исключает необходимость расчета индивидуальной дозы каждого из 3-5 препаратов в отдельности; 3) снижение вероятности первичной лекарственной устойчивости возбудителя, являющейся негативным моментом в практике монотерапии, так как устойчивость к комбинированным препаратам может развиваться только при несоблюдении режима приема и при многократном прерывании лечения; 4) упрощение процедуры подбора препарата, а также взаимодействия врач – пациент [11].

В последние годы в России достигнуты известные успехи в химиотерапии туберкулеза легких, позволившие стабилизировать уровень заболеваемости туберкулезом [3]. Однако по-прежнему актуальным остается продолжение поиска способов лечения этой опаснейшей социальной болезни в сочетании со скорейшей регистрацией и внедрением противотуберкулезных препаратов, в том числе и комбинированных, в медицинскую практику. Обеспечению реализации этой цели, в свою очередь,

способствует установление величины среднесмертельной дозы ( $DL_{50}$ ) на этапе экспериментального доклинического исследования противотуберкулезных препаратов, в том числе воспроизводимых, как обязательного. Это требование регламентируется Федеральным законом от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», согласно которому разрешение на клинические испытания нового или воспроизводимого лекарственного средства должно выдаваться только при представлении результатов, в том числе и токсикологических исследований острого действия. Исследования проводили согласно правилам, заложенным в руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [10].

Цель работы: установить величину  $DL_{50}$ , степень токсичности, класс опасности комбинированных противотуберкулезных препаратов, содержащих и не содержащих пиридоксина гидрохлорид производства ОАО «Фармасинтез», г. Иркутск.

## Материалы и методы

Острую токсичность устанавливали по Керберу [4] на белых нелинейных мышах массой тела 18-20 г, белых нелинейных крысах массой тела 180-200 г. Для каждого препарата было сформировано по 10 групп животных по 20 особей в каждой ( $n = 10 M$ ,  $n = 10 F$ ). Характеристика исследуемых препаратов приведена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика противотуберкулезных препаратов производства ОАО «Фармасинтез», г. Иркутск

Название препарата	Количество действующих веществ, мг
1. Изониазид®	Изониазид – 300 мг
2. Фтиоактив®	Изониазид – 300 мг, пиридоксина г/х – 15 мг
3. Протубэтам®	Изониазид – 300 мг, этамбутола г/х – 800 мг
4. Протубэтам В <sub>с</sub> ®	Изониазид – 300 мг, этамбутола г/х – 800 мг, пиридоксина г/х – 20 мг
5. Протубшира®	Изониазид – 300 мг, пиразинамид – 750 мг
6. Протубшира В <sub>с</sub> ®	Изониазид – 300 мг, пиразинамид – 750 мг, пиридоксина г/х – 20 мг
7. Протуб-2®	Изониазид – 300 мг, рифампицин – 450 мг, пиридоксина г/х – 20 мг
8. Протуб-3®	Изониазид – 150 мг, рифампицин – 225 мг, пиразинамид – 750 мг
9. Протуб-4®	Изониазид – 75 мг, рифампицин – 150 мг, пиразинамид – 400 мг, этамбутола г/х – 275 мг
10. Протуб-4 плюс®	Изониазид – 75 мг, рифампицин – 150 мг, пиразинамид – 400 мг, этамбутола г/х – 275 мг, пиридоксина г/х – 10 мг
11. Протуб-5®	Ломефлоксацина г/х – 200 мг, протионамид – 188 мг, пиразинамид – 400 мг, этамбутола г/х – 360 мг, пиридоксина г/х – 20 мг
12. Протуб-лومه®	Изониазид – 135 мг, ломефлоксацина г/х – 200 мг, пиразинамид – 370 мг, этамбутола г/х – 325 мг, пиридоксина г/х – 10 мг
13. Протубутиг®	Рифабутин – 75 мг, пиразинамид – 370 мг, этамбутола г/х – 325 мг, пиридоксина г/х – 10 мг
14. ПАСК®	Натрия пара-аминосалицилат а – 1 000 мг
15. Изопаск®	Изониазид – 33,33 мг, натрия пара-аминосалицилат а – 1 145 мг
16. Теризидон®	Теризидон – 300 мг
17. Теризидон В <sub>с</sub> ®	Теризидон – 300 мг, пиридоксина г/х – 10 мг

Примечание: г/х – гидрохлорид.

Препарат (1) «Изониазид<sup>®</sup>» испытывали в дозах 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200 мг/кг с шагом дозы 10 мг/кг для мышей; 1 200, 1 300, 1 400, 1 500, 1 600, 1700, 1 800, 1 900, 2 000 мг/кг с шагом дозы 100 мг для крыс. Животным вводили препарат однократно, внутривентрикулярно в виде суспензии с дистиллированной водой с помощью металлического атравматичного зонда. При введении препаратов животным оболочка таблеток убиралась, ядро растиралось в ступке. Однократный объем вводимой суспензии не превышал для белых мышей 0,5 мл, для белых крыс – 5 мл (И. М. Трахтенберг и др., 1978). Для достижения больших доз препараты вводили дискретно в 2-3 приема на протяжении 6 ч. Контрольная группа животных получала соответствующий объем кипяченой охлажденной дистиллированной воды. Расчет вводимой дозы (дозирование) комбинированных препаратов проводили на сумму активных компонентов таблеток.

Диапазон доз других исследуемых препаратов составил: (2) – от 500 до 2 100 мг/кг (мыши), от 2 500 до 8 000 мг/кг (крысы); (3) – от 3 000 до 10 000 мг/кг (мыши), от 7 000 до 15 000 мг/кг (крысы); (4) – от 4 000 до 11 000 мг/кг (мыши), от 9 000 до 16 000 мг/кг (крысы); (5, 6) – от 3 000 до 11 000 мг/кг (мыши), от 7 000 до 15 000 мг/кг (крысы); (7) – от 500 до 6 000 мг/кг (мыши), от 1 000 до 7 000 мг/кг (крысы); (8) – от 500 до 4 500 мг/кг (мыши), от 1 000 до 7 000 мг/кг (крысы); (9) – от 2 000 до 10 000 мг/кг (мыши), от 3 000 до 12 000 мг/кг (крысы); (10) – от 4 000 до 13 000 мг/кг (мыши), от 7 000 до 15 000 мг/кг (крысы); (11) – от 2 500 до 6 000 мг/кг (мыши), от 4 000 до 11 000 мг/кг (крысы); (12) – от 3 000 до 6 000 мг/кг (мыши), от 4 000 до 11 000 мг/кг (крысы); (13) – от 1 000 до 8 000 мг/кг (мыши), от 2 000 до 10 000 мг/кг (крысы); (14) – от 5 000 до 13 000 мг/кг (мыши), от 7 000 до 15 000 мг/кг (крысы); (15) – от 1 000 до 9 000 мг/кг (мыши), от 5 000 до 15 000 мг/кг (крысы); (16, 17) – от 2 000 до 12 000 мг/кг (мыши, крысы).

Наблюдение за животными осуществляли в течение 14 сут. Регистрировали выживаемость животных, клиническую картину, поведение, подход к корму, в конце наблюдения выполняли диагностическое вскрытие выживших животных. По окончании эксперимента определяли  $DL_{50}$  или максимально введенную дозу. Эвтаназию выживших животных проводили путем декапитации.

Все эксперименты осуществляли в полном соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР № 755 от 12.08.1977 г.), а также приложений к «Правилам» (№ 1 «Оборудование экспериментальной лаборатории», № 2 «Уход за животными в виварии (экспериментально-биологической клинике)», № 3 «Порядок проведения процедур на животных», № 4 «Порядок проведения эвтаназии

(умерщвления животного)» [9], а также с соблюдением международных стандартов и биоэтических норм, в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в научных целях, Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным. При выполнении экспериментов соблюдали «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) от 6.04.1973 г. № 1045-73» [5]. На выполнение работ получено разрешение локального этического комитета.

Для создания базы данных эксперимента использовали MS Excel.

## Результаты и обсуждение

Полученные данные токсикометрии острого отравления для 17 препаратов приведены в табл. 2.

Введение в состав препарата 2 пиридоксина гидрохлорида не только повлияло на картину интоксикации, но и существенно изменило показатели летальности (препарат 2 примерно в 4 раза менее токсичен, чем препарат 1), что с точки зрения лекарственной токсикологии можно отнести к явлениям положительным, смещающим препарат из разряда малотоксичных в практически нетоксичные. Препарат 4 по отношению к препарату 3 в 1,1 раза менее токсичен. Препараты 6, 10 по сравнению с препаратами 5, 9 оказались примерно в 1,3 раза менее токсичны.

Включение в препарат 7 пиридоксина гидрохлорида в количестве 20 мг практически не повлияло на снижение летальности. Утверждается, что комбинация изониазида с рифампицином значительно усиливает у людей токсичность первого, что объясняет данный феномен [13]. Препараты 11, 12, несмотря на наличие изониазида в составе препарата 12, по показателям токсичности резких отличий не имели, что, возможно, свидетельствует о положительной стороне включения в данные препараты пиридоксина гидрохлорида.

Расчет среднесмертельных доз при однократном воздействии препаратами 16, 17 провести не удалось (даже на режиме прерывистого введения) в связи с недостижением факта гибели животных. Предельно возможной для введения препарата 16, 17 оказалась доза 12 000 мг/кг. В связи с отсутствием случаев гибели в вышеуказанном диапазоне и достижением предела технических возможностей однократного введения эксперимент было решено остановить, в том числе и по причине достаточности сведений о препаратах-аналогах для классифицирования препаратов 16, 17 по показателям токсичности и опасности.

Исследованные препараты (Фтизоактив<sup>®</sup>, Протубэтам<sup>®</sup>, Протубэтам В<sub>6</sub><sup>®</sup>, Протубпира<sup>®</sup>, Протубпира В<sub>6</sub><sup>®</sup>, Протуб-4<sup>®</sup>, Протуб-4 плюс<sup>®</sup>, Протуб-5<sup>®</sup>, Протуб-леме<sup>®</sup>, Протубутин<sup>®</sup>, ПАСК<sup>®</sup>, Изопаск<sup>®</sup>,

Среднесмертельные дозы ( $DL_{50}$ ), степень токсичности, класс опасности исследованных противотуберкулезных препаратов

Название препарата	$DL_{50}$ , мг/кг				Степень токсичности	Класс опасности
	мыши М	мыши F	крысы М	крысы F		
1. Изониазид®	163,0 ± 4,8	160,0 ± 4,3	1 667,0 ± 48,5	1 683,0 ± 48,5	4	3
2. Фтизояктин®	1 900,0 ± 68,6	1 900,0 ± 61,3	6 750,0 ± 216,8	6 657,0 ± 216,8	5	4
3. Протубетам®	7 500 ± 430	8 000 ± 484	13 000 ± 306	13 000 ± 306	5	4
4. Протубетам В <sub>6</sub> ®	8 000 ± 376	8 667 ± 430	14 000 ± 307	14 000 ± 307	5	4
5. Протубтира®	6 500 ± 484	7 830 ± 532	12 000 + 15 000		5	4
6. Протубтира В <sub>6</sub> ®	8 667 ± 376	9 333 ± 434	12 000 + 15 000		5	4
7. Протуб-2®	3 417 ± 406	2 667 ± 376	4 500 ± 406	3 667 ± 376	4	3
8. Протуб-3®	2 334 ± 242	2 334 ± 242	4 334 ± 287	4 334 ± 287	4	3
9. Протуб-4®	8 975 ± 791	8 975 ± 791	10 000 + 12 000		5	4
10. Протуб-4 плюс®	9 500 ± 484	9 667 ± 484	Больше 13 000 + 15 000		5	4
11. Протуб-5®	4 750 ± 329	4 750 ± 329	Больше 11 000		5	4
12. Протуб-люкс®	4 417 ± 217	4 417 ± 217	Больше 11 000		5	4
13. Протубутил®	5 417,0 ± 433,6	5 667,0 ± 375,5	6 833 ± 434	7 333 ± 375,5	5	4
14. ПАСК®	10 250 ± 2 500	10 750 ± 1 500	13 000 + 15 000		5	4
15. Изопаск®	5 833 ± 430	5 833 ± 430	13 000 + 15 000		5	4
16. Теризидон®	Больше 12 000		Больше 10 000		5	4
17. Теризидон В <sub>6</sub> ®	Больше 12 000		Больше 10 000		5	4

*Примечание:* по степени токсичности (Hodge and Sterner) оценочное понятие 4 – малотоксично, 5 – практически нетоксично. По классификации опасности химических веществ: 3-й класс – умеренно опасные, 4-й класс – малоопасные.

Теризидон®, Теризидон В<sub>6</sub>®) при внутрижелудочном введении мышам и крысам по параметрам острой токсичности (ГОСТ 12.007-76) отнесены к IV классу опасности – «вещества малоопасные», препараты Изониазид®, Протуб-2®, Протуб-3® отнесены к III классу опасности – «вещества умеренно опасные».

### Заключение

Таким образом, включение пиридоксина гидрохлорида (витамина В<sub>6</sub>) в состав комбинированных противотуберкулезных препаратов позволило значительно уменьшить их токсичность, что подтверждено в эксперименте фактом снижения летальности животных.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Биохимия гидразидов / под ред. Н. И. Портяной, Г. Г. Юшкова. – Ангарск: Изд-во Ангарской государственной технической академии, 2005. – 92 с.
2. Колпакова Т. А., Прихина В. Н. Тяжелые лекарственные осложнения в клинике туберкулеза // XIV съезд научно-медицинской ассоциации фтизиатров, 5-7 октября 1999. – Йошкар-Ола, 1999. – С. 81.

3. Кораблев В. Н. Модернизация организационно-экономической модели как основа повышения эффективности здравоохранения в современных условиях: Монография. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/sections.php?op=listarticles&secid=133>.

4. Лойт А. О., Савченко М. Ф. Профилактическая токсикология: руководство для токсикологов-экспериментаторов. – Иркутск: Изд-во Иркут. ун-верситета, 1996. – С. 76-77.

5. Лукьянов А. С., Лукьянова Л. Л., Чернавская Н. М. и др. Биотоксика. – М., 1996. – 360 с.

6. Мишин В. Б., Чукапов В. И., Григорьев Ю. Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуальных режимах химиотерапии. – М.: Медицина, 2004. – 208 с.

7. Основы фармакотерапии и клинической фармакологии / под ред. М. Д. Гаевого, В. И. Петрова. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2010. – С. 316-327.

8. Практические рекомендации для национальных программ по борьбе с туберкулезом по внедрению и использованию комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированными дозами (ВОЗ, 2002) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.apps.who.int/iris/bitstream/10665/91691/1/WHO\\_CDS\\_TB\\_2002.308\\_rus.pdf?ua=1/](http://www.apps.who.int/iris/bitstream/10665/91691/1/WHO_CDS_TB_2002.308_rus.pdf?ua=1/).

9. Руководство к практическим занятиям по физиологии человека и животных: Учеб. пособие / под ред. И. П. Ашмарина, А. А. Каменского, Г. С. Суховой. – М.: МГУ, 2004. – С. 16-21.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Усов Константин Ильич**

ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная  
техническая академия»,  
кандидат биологических наук,  
заведующий лабораторией токсикологических испытаний  
и исследований ИЛЦ НИИ биофизики,  
665830, Иркутская область, г. Ангарск,  
ул. Партизанская, д. 2, а/я 4380.  
Тел.: 8 (3955) 95-70-68.  
E-mail: konstausov@ya.ru

10. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А. Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

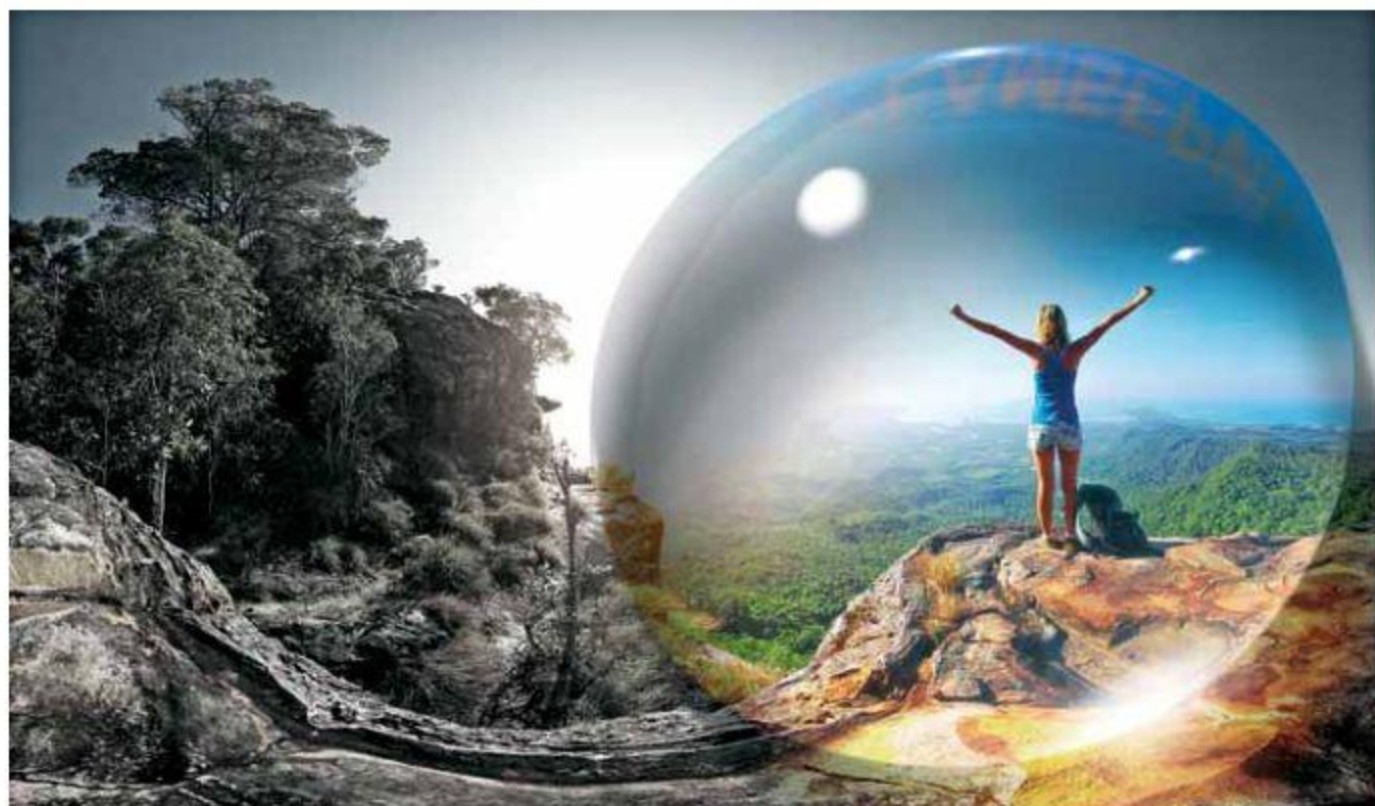
11. Хабиб О. Новая стратегия ВОЗ в лечении туберкулеза – использование комбинированных препаратов // Consilium Medicum. [Электронный ресурс]. – 2000. – Т. 2, № 1. – Режим доступа к журн.: [http://con-med.ru/magazines/consilium\\_medicum/consilium\\_medicum-01-2000/novaya\\_strategiya\\_voz\\_v\\_lechenii\\_tuberkuleza\\_ispolzovanie\\_kombinirovannykh\\_preparatov/](http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-01-2000/novaya_strategiya_voz_v_lechenii_tuberkuleza_ispolzovanie_kombinirovannykh_preparatov/).

12. Харкевич Д. А. Фармакология: Учебник. – 9-е изд., перераб., доп. и испр. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 736 с.

13. Hall L., Jude K. P., Clark S. L. et al. Antimicrobial susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex for first and second line DRUGS by broth dilution in a microtiter plate format // J. Vis. Exp. – 2011. – Vol. 24, № 52. – P. 3791-3794.

Поступила 20.05.2014

# НАВСТРЕЧУ ЖИЗНИ. РЕАМБЕРИН®



## РЕАМБЕРИН®

15 ЛЕТ НА РЫНКЕ. ПРИМЕНЯЕТСЯ В 15 СТРАНАХ.



Форма выпуска:

Раствор для инфузий 1.5% в бутылках по 200 или 400 мл. или в контейнерах полимерных по 250 или 500 мл.

- Сбалансированный инфузионный раствор (на основе янтарной кислоты и электролитов).
- Оказывает положительный эффект на аэробные процессы в клетке.
- Уменьшает продукцию свободных радикалов.
- Восстанавливает энергетический потенциал клеток.



ООО «НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ  
ФИРМА «ПОЛИСАН»  
INFO@POLYSAN.RU WWW.POLYSAN.RU

Россия 192102, Санкт-Петербург,  
ул. Салова, д. 72, к. 2, лит. А  
Тел.: +7(812) 710-82-25  
Факс: +7(812) 764-62-84



# ВНИМАНИЕ!

*подпишись на журнал*

## «ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ»

**Журнал выходил под названиями:**

- 1923-1931 гг. – «Вопросы туберкулёза»
- 1932-1935 гг. – «Борьба с туберкулёзом»
- 1936-2003 гг. – «Проблемы туберкулёза»
- 2003 г. – 06.2009 г. – «Проблемы туберкулёза и болезней лёгких»
- с 07.2009 г. – «Туберкулёз и болезни лёгких»

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.

**Оформить подписку  
можно следующими способами:**

1. По каталогу агентства «Роспечать» в любом почтовом отделении связи РФ
  - Индекс **71460** – для частных лиц
  - Индекс **71461** – для предприятий и организаций
2. В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА» (по безналичному расчету)

Тел.: (495) 223-71-01

e-mail: [podpiska@fiot.ru](mailto:podpiska@fiot.ru)



Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

129515, г. Москва, ул. Академика Королёва, д. 13, стр. 1

Тел.: (495) 223-71-01

e-mail: [tuberculez@fiot.ru](mailto:tuberculez@fiot.ru) [www.fiot.ru](http://www.fiot.ru)