

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ С ПОМОЩЬЮ ТЕСТ-СИСТЕМЫ «SENSITITRE»

*М.В. Макарова, Ю.Д. Исаева, Е.Н. Хачатурьянц, В.И. Литвинов
ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом
Департамента здравоохранения города Москвы»*

DRUG SUSCEPTIBILITY MYCOBACTERIA WITH TEST SYSTEMS «SENSITITRE»

M.V. Makarova, Yu.D. Isaeva, E.N. Hachaturyants, V.I. Litvinov

*Своевременное назначение адекватного лечения снижает уровень и скорость появления устойчивых штаммов микобактерий. Поэтому актуальной является разработка методов раннего и достоверного определения лекарственной чувствительности. С помощью тест-системы Sensititre MycoTB исследовано 149 штаммов *M. tuberculosis*, выделенных из респираторного материала больных с хроническими формами туберкулезного процесса. С помощью тест-систем Sensititre SLOMyco и RAPMyco исследован 471 штамм НТМБ, выделенный от пациентов с подозрением на туберкулез или микобактериоз, принадлежащих к видам: MAC – 139, *M. kansasii* – 57, *M. xenopi* – 59, *M. fortuitum* group – 170 и *M. chelonae* group – 46.*

Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что тест-системы Sensititre имеют преимущества, связанные со стандартизацией процесса и возможностью определения степени чувствительности/устойчивости изолятов микобактерий, а также с возможностью получения сведений о спектре лекарственной чувствительности к большому числу препаратов в короткие сроки.

Ключевые слова: *лекарственная чувствительность, Mycobacterium tuberculosis, nontuberculosis mycobacteria, Sensititre.*

*Timely administration of appropriate treatment reduces the level and rate of emergence of resistant strains of mycobacteria. Therefore, the actual is to develop methods for early and reliable drug susceptibility testing. With the help of test systems Sensititre MycoTB studied 149 strains of *M. tuberculosis*, isolated from respiratory material patients with chronic forms of tuberculosis. With the help of test systems Sensititre SLOMyco RAPMyco were tested 471 NTMB strain isolated from patients with suspected tuberculosis or mycobacteriosis belonging to species: MAC – 139, *M. kansasii* – 57, *M. xenopi* – 59, *M. fortuitum* group – 170 and *M. chelonae* group – 46.*

The results allowed to conclude that the test system Sensititre have advantages associated with the standardization process and to determine the extent susceptibility/resistant isolates of mycobacteria, as well as the possibility of obtaining information about the spectrum of drug sensitivity to a large number of drugs in the short term.

Keywords: *drug sensitivity, Mycobacterium tuberculosis, nontuberculosis mycobacteria, Sensititre.*

Введение

Повсеместно отмечается рост заболеваний, вызванных микобактериями – возбудителями туберкулеза и микобактериозов. При этом одной из главных проблем является развитие устойчивости микобактерий к лекарственным препаратам. Во фтизиатрии в последние годы эта проблема стала глобальной [15]. Что касается возбудителей микобактериозов – нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), то они часто изначально (первично) устойчивы к применяемым для их лечения химиопрепаратам (в первую очередь – противотуберкулезным) [10, 13, 14].

Своевременное назначение адекватного лечения снижает уровень и скорость появления устойчивых штаммов микобактерий. Поэтому разработка методов раннего и достоверного определения лекарственной чувствительности (ЛЧ) является актуальной [1, 9].

В течение многих лет ЛЧ микобактерий туберкулеза (МБТ) и НТМБ к противотуберкулезным (ПТП) и другим химиопрепаратам определяли с использованием, чаще всего, метода абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена (Л-Й) (в соответствии с Приказом Минздрава России от 21.03.2003 г. № 109). Недостатком этого

Табл. 1. Концентрации химиопрепаратов, содержащихся в лунках тест-систем Sensititre

Антимикробный препарат	Диапазон разведений, мкг/мл		
	МусоТВ	SLOMYCO	RAPMYCO
Амикацин	0,12-16	1-64	1-64
Амоксициллин/клавулановая кислота			2/1-64/32
Доксициклин		0,12-16	0,12-16
Имипенем			2-64
Изониазид	0,03-4	0,25-8	
Канамицин	0,6-40		
Кларитромицин		0,06-64	0,06-16
Линезолид		1-64	1-32
Моксифлоксацин	0,06-8	0,12-8	0,25-8
Миноциклин			1-8
Офлоксацин	0,25-32		
Парааминосалициловая кислота			0,5-64
Рифабутин	0,12-16	0,25-8	
Рифампицин	0,12-16	0,12-8	
Стрептомицин	0,25-32	0,5-64	
Триметоприм/сульфаметоксазол		0,12/2,38-8/152	0,25/4,75-8/152
Тигециклин			0,015-4
Тобрамицин			1-16
Цефепим			1-32
Цефокситин			4-128
Цефтриаксон			4-64
Ципрофлоксацин		0,12-16	0,12-4
Циклосерин	2-256		
Этамбутол	0,5-32	0,5-16	
Этионамид	0,3-40	0,3-20	

метода, в первую очередь, является длительный срок получения результатов.

Существующие молекулярно-генетические методы, основанные на обнаружении специфических для устойчивости к каждому препарату хромосомных мутаций, позволяют получить данные в короткие сроки, но до сих пор не известны все мутации, отвечающие за лекарственную устойчивость (ЛУ) [5, 6]. Поэтому молекулярно-генетические тесты могут, с одной стороны, не выявить часть случаев ЛУ, а с другой – идентифицировать мутации, которые не формируют фенотипическую устойчивость. В связи с вышесказанным, культуральные (фенотипические) методы определения ЛЧ возбудителя остаются актуальными.

Из автоматизированных систем культивирования на основе использования жидких питательных сред наиболее широко применяется система BACTEC™ MGIT™ 960 (BACTEC 960) со средой Middlebrook 7H9 (7H9), для которой разработаны критерии оценки ЛЧ/ЛУ МБТ к ряду ПТП, необходимые для разделения штаммов на чувствительные и устойчивые [1, 7, 12].

В последнее десятилетие специалисты компании TREK Diagnostic Systems разработали три тест-системы Sensititre:

МусоТВ (предназначенную для определения ЛЧ МБТ к ПТП первого и второго ряда одновременно), SLOMyco (для определения ЛЧ медленно-растущих НТМБ) и RAPMyco (для определения ЛЧ быстро-растущих НТМБ.) Тест-системы представляют собой полистироловые планшеты, в 96 лунках которых содержатся соответствующие лиофилизированные препараты в двукратных концентрациях, в которые вносится исследуемая культура микобактерий, инокулированная в питательный бульон [3, 4, 8, 11, 15].

Материалы и методы

С помощью тест-системы Sensititre МусоТВ исследовано 149 штаммов *M. tuberculosis*, выделенных из респираторного материала, поступившего на исследование в Централизованную бактериологическую лабораторию Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом (МНПЦБТ) от больных с хроническими формами туберкулеза, а с помощью тест-систем Sensititre SLOMyco и RAPMyco – 471 штамм НТМБ, выделенный от пациентов с подозрением на туберкулез или микобактериоз (из них принадлежащих к видам: MAC – 139, *M. kansasii* – 57, *M. xenopi* – 59, *M. fortuitum group* – 170 и *M. chelonae group* – 46).

Для исследования на ЛЧ использовали культуры микобактерий, выделенные как в жидкой (BACTEC 960), так и на плотной (Л-Й) питательных средах. Результаты определения чувствительности МБТ и медленно-растущих НТМБ учитывали на 7-12 день инкубации при 37°C, быстро-растущих – на 4-7 день. При этом для *M. tuberculosis* в качестве оценочного критерия использовали значения минимальных ингибирующих концентраций (МИК), указывающих на ЛЧ/ЛУ к данному препарату, рекомендованные М. Abuali и соав. (2011) [3], S. Mpagama и соавт., (2013) [11], для НТМБ – Институтом клинических и лабораторных стандартов (CLSI) [7]. Перечень и концентрации препаратов, к которым с помощью тест систем Sensititre можно определить чувствительность МБТ, медленно- и быстро-растущих НТМБ приведены в таблице 1.

Результаты и обсуждение

Данные, полученные при изучении ЛЧ изолятов *M. tuberculosis* с помощью тест-системы Sensititre МусоТВ представлены в таблице 2.

Установлено, что к стрептомицину устойчивы 3/4, к изониазиду – 4/5, к рифампицину – 2/3 штаммов МБТ. К рифабутину было устойчиво около половины штаммов (около 20% устойчивых к рифампицину штаммов МБТ были чувствительны к рифабутину), к канамицину – почти половина, к амикацину – 1/3 (около 10% устойчивых к канамицину штаммов МБТ сохраняли чувствительность к амикацину), к офлоксацину – почти половина, к моксифлоксацину – 1/3 (около 10% устойчивых к офлоксацину штаммов МБТ сохраняли чувствительность

Табл. 2. Результаты определения лекарственной чувствительности штаммов *M. tuberculosis* (n=149) к противотуберкулезным препаратам с помощью тест-системы Sensititre MycoTB

Лекарственный препарат	Количество штаммов			
	чувствительных		устойчивых	
	абс.	%	абс.	%
Амикацин	107	71,8	42	28,2
Изониазид	27	18,1	122	81,9
Канамицин	86	57,7	63	42,3
Моксифлоксацин	103	69,1	46	30,9
Офлоксацин	85	57,0	64	43,0
ПАСК	102	68,5	47	31,5
Рифабутин	78	52,3	71	47,7
Рифампицин	45	30,2	104	69,8
Стрептомицин	39	26,2	110	73,8
Циклосерин	136	91,3	13	8,7
Этамбутол	105	70,5	44	29,5
Этионамид	91	61,1	58	38,9

к моксифлоксацину), к этионамиду – более 1/3, к ПАСК – 1/3, к этамбутолу – 1/3, к циклосерину – менее 10%. Выделенные от 11 больных культуры МБТ обладали широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), что составило 5,6% от числа обследованных.

М. Abuali и соавт. (2011) [3], при сравнении результатов определения ЛЧ 37 клинических штаммов МБТ, установили, что с помощью тест-системы Sensititre MycoTB удается получить данные, сопоставимые с таковыми при применении метода пропорций на агаровой среде Middlebrook 7H10, но в более короткие сроки. Кроме того, при использовании тест-системы Sensititre MycoTB появилась возможность определения уровня ЛЧ/ЛУ исследуемого изолята МБ. Такая информация о возбудителе очень важна для лечащего врача при выборе тактики лечения [3, 8, 11].

Результаты определения ЛЧ НТМБ к тем препаратам, для которых установлены «критические» значения МИК, позволяющие отделить чувствительные штаммы от устойчивых, представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы, большинство культур МАС были чувствительны к кларитромицину, более 70% к моксифлоксацину и более 60% к линезолиду.

Данные литературы свидетельствуют о том, что штаммы МАС, выделенные от больных, не получавших ранее лечения макролидами, как правило, к ним чувствительны. Устойчивость к макролидам у «диких» штаммов может развиваться в течение нескольких месяцев терапии. Активность кларитромицина *in vitro* коррелирует с его клинической эффективностью, что не установлено в отношении ряда других препаратов, применяющихся для лечения микобактериозов, вызванных МАС, в частности этамбутола, рифампицина и клоfazимина [4, 14].

Большинство ПТП проявляют в 10-100 раз меньшую активность *in vitro* в отношении МАС, чем в отношении *M. tuberculosis* [7, 10]. Это подтверждено и данными, полученными ранее

в МНПЦБТ – при изучении ЛЧ изолятов МАС методом абсолютных концентраций в среде Л-Й установлено, что в 2/3 случаев они устойчивы ко всем ПТП [2].

Большинство штаммов *M. kansasii* были чувствительны к этамбутолу, рифабутину, рифампицину, амикацину, кларитромицину, моксифлоксацину, линезолиду и устойчивы к ципрофлоксацину и триметоприму / сульфаметоксазолу. По рекомендациям CLSI [7], широко используется на практике определение чувствительности *M. kansasii* только к рифампицину. Резистентность к рифампицину часто ассоциируется с устойчивостью к изониазиду и этамбутолу. Изоляты, чувствительные к рифампицину, также чувствительны и к рифабутину. Если изоляты устойчивы к рифампицину, имеет смысл определение их чувствительности к таким препаратам, как амикацин, ципрофлоксацин, кларитромицин, этамбутол, рифабутин, стрептомицин, сульфаниламиды, изониазид и др. [7, 10, 14].

Проведенные ранее в МНПЦБТ исследования по изучению чувствительности изолятов *M. kansasii* к основным и резервным ПТП методом абсолютных концентраций на среде Л-Й показали, что в большинстве случаев *M. kansasii* проявляли ЛУ к изониазиду и ПАСК, при сохранении ЛЧ к другим основным и резервным ПТП [2].

Определение ЛЧ *M. xenopi* CLSI рекомендует проводить с теми же лекарственными препаратами, что и для *M. kansasii* и для интерпретации результатов применять те же МИК [7].

M. xenopi в большинстве случаев были чувствительны к рифабутину, моксифлоксацину, линезолиду, амикацину и кларитромицину, в 80,0% – к ципрофлоксацину, в 3/4 случаев – к изониазиду и стрептомицину, в 2/3 – к рифампицину, ципрофлоксацину и рифампицину, в половине случаев – к триметоприму/сульфаметоксазолу и менее чем в половине – к этамбутолу и доксициклину.

В литературе имеются отдельные сообщения о чувствительности этого вида НТМБ к ПТП основного ряда, при этом показано,

что устойчивость к рифампицину и этамбутолу варьирует и большинство штаммов чувствительны к изониазиду [4, 10, 14]. Полученные ранее в МНПЦБТ результаты изучения ЛЧ *M. xenopi* методом абсолютных концентраций на среде Л-Й также показали, что к большинству ПТП этот вид НТМБ чувствителен [2].

При изучении ЛЧ быстрорастущих НТМБ, установлено (табл.3), что большинство штаммов *M. chelonae group* чувствительны к амикацину, кларитромицину, линезолиду, тигециклину, а половина – к имипенему, моксифлоксацину, триметоприм/сульфометоксазолу; при этом они устойчивы к доксициклину, миноциклину и тобрамицину. В большинстве случаев существенных различий в ЛЧ/ЛУ штаммов *M. chelonae* и *M. abscessus* не было, однако *M. abscessus* чаще были устойчивы к триметоприм/сульфометоксазолу, а *M. chelonae* к цефокситину.

По данным литературы, для *M. abscessus*, выделенных от не получавших лечение больных, характерны низкие или средние уровни МИК к кларитромицину, амикацину, цефокситину, клофазимину. Как правило, изоляты *M. chelonae* обладают высокой или средней чувствительностью к тобрамицину, кларитромицину, линезолиду, имипенему [14, 15].

Установлено также, что изоляты *M. fortuitum group* были в большинстве случаев чувствительны к амикацину, кларитромицину, линезолиду, моксифлоксацину, тигециклину, цiproфлоксацину и напротив устойчивы к доксициклину, имипенему, миноциклину, тобрамицину и триметоприм/сульфометоксазолу. Также в большинстве случаев не было существенных различий ЛЧ/ЛУ *M. fortuitum* и *M. peregrinum*, однако *M. fortuitum* были чаще устойчивы к миноциклину, а *M. peregrinum* к цефокситину. Вместе с тем, следует иметь в виду, что число изученных штаммов *M. chelonae* и *M. peregrinum* было существенно меньше, чем *M. abscessus* и *M. fortuitum*.

По данным литературы, изоляты *M. fortuitum* обычно чувствительны к макролидам, фторхинолонам, доксициклину и миноциклину, сульфаниламидам [14, 15].

Проведенное ранее в МНПЦБТ исследование ЛЧ быстрорастущих микобактерий методом абсолютных концентраций на среде Л-Й показало, что большинство штаммов были устойчивы ко всем ПТП, но в 50% случаев – чувствительны к левофлоксацину и офлоксацину [2].

Табл. 3. Определение чувствительности к химиопрепаратам штаммов нетуберкулезных микобактерий

	Амикацин	Доксициклин	Имипенем	Кларитромицин	Линезолид	Миноциклин	Моксифлоксацин	Рифабутин	Рифампицин	Тигециклин	Тобрамицин	Триметоприм/Сульфаметоксазол	Цефокситин	Ципрофлоксацин	Этамбутол
MAC (n=139)															
Кол-во (у) штаммов абс/%				5/3,6	54/38,8		38/27,3								
Кол-во (ч) штаммов абс/%				134/96,4	85/61,2		101/72,7								
M. kansasii (n=57)															
Кол-во (у) штаммов абс/%	10/17,5			5/8,8	-		7/12,3	4/7,0	11/19,3			44/77,2		31/54,4	11/19,3
Кол-во (ч) штаммов абс/%	47/82,5			52/91,2	57/100		50/87,7	53/93,0	46/80,7			13/22,8		26/45,6	46/80,7
M. xenopi (n=56)															
Кол-во (у) штаммов абс/%	6/10,7			2/3,6	4/7,1		4/7,1	5/8,9	19/33,9			24/42,9		17/30,4	31/55,4
Кол-во (ч) штаммов абс/%	50/89,3			54/96,4	52/92,9		52/92,9	51/91,1	37/66,1			32/57,1		39/69,6	25/44,6
M. fortuitum group (n=170)															
Кол-во (у) штаммов абс/%	8/4,7	126/74,1	107/62,9	55/32,4	7/4,1	103/60,6	8/4,7			6/3,5	143/84,1	125/73,5	70/41,2	9/5,3	
Кол-во (ч) штаммов абс/%	162/95,3	44/25,9	63/37,1	115/67,6	163/95,9	67/39,4	162/95,3			164/96,5	27/15,9	45/26,5	100/58,8	161/94,7	
M. chelonae group (n=46)															
Кол-во (у) штаммов абс/%	4/8,7	40/87,0	24/52,2	7/15,2	8/17,4	30/65,2	19/41,3			7/15,2	30/65,2	23/50,0	25/54,3	20/43,4	
Кол-во (ч) штаммов абс/%	42/91,3	6/13,0	22/47,8	39/84,8	38/82,6	16/34,8	27/58,7			39/84,8	16/34,8	23/50,0	21/45,7	26/56,5	

(у) – устойчивость

(ч) – чувствительность

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что тест-системы Sensititre имеют преимущества, связанные со стандартизацией процесса (химиопрепараты внесены в лунки планшетов) и возможностью определения степени устойчивости изолята (количественный метод), так как используются несколько концентраций препарата. Метод определения ЛЧ с помощью тест-систем Sensititre существенно превосходит по скорости метод абсолютных концентраций на среде Л-Й.

Sensititre MycoTB также имеет преимущества перед BACTEC 960, так как в последнем случае определение ЛЧ осуществляется последовательно, вначале к препаратам первого ряда и только после получения результатов – к препаратам второго ряда. Кроме того, Sensititre значительно проще технически, чем исследования в системе BACTEC 960.

Все вышеизложенное позволяет рекомендовать тест-системы Sensititre MycoTB, SLOMyco и RAPMyco для использования в широкой микобактериологической практике.

Литература

1. Дорожкова И.Р. Лекарственная чувствительность микобактерий туберкулеза. Методы определения. Оценка результатов // Лабораторные исследования при туберкулезе. – М., 2013. – 343 с.
2. Литвинов В.И., Макарова М.В., Краснова М.А. Нетуберкулезные микобактерии. – М.: ЗАО «Информационные технологии в медицине», 2008. – 254 с.
3. Abuali M. M., Katariwala R., LaBombardi V.J. A comparison of the Sensititre® MYCO TB panel and the agar proportion method for the susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 31. – P. 835–839.
4. Brown B.A., Wallace R.J., Jr., Onyi G.O. Activities of clarithromycin against eight slowly growing species of nontuberculous mycobacteria, determined by using a broth microdilution MIC system // Antimicrob. Agents Chemother. – 1992. – Vol. 36. – P. 1987–1990.
5. Campbell P.J., Morlock G.P., Sikes R.D. et al. Molecular detection of mutations associated with first- and second-line drug resistance compared with conventional drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* // Antimicrob. Agents Chemother. – 2011. – Vol. 55. – P. 2032–2041.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Molecular Detection of Drug Resistance (MDDR) (<http://www.cdc.gov/tb/topic/laboratory/UserGuide/>) доступ 14.07.2007.
7. CLSI. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes; approved standard – 2nd ed. // CLSI document M24-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute. – 2011. (<http://www.techstreet.com/products/1779589>) доступ 10.12.2013.
8. 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 microtitre plate format // J. Vis. Exp. – 2011. – Jun. 24; (52). Pii: 3094. doi: 10.3791/3094.
9. Heifets L. Qualitative and quantitative drug-susceptibility tests in mycobacteriology // Am. Rev. Respir. Dis. – 1998, – Vol. 137. – P. 1217–1222.
10. Griffith D., Aksamit T., Brown-Elliott B. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 175. – P. 367–416.
11. Mpagama S., Houpt E., Stroup S. et al. Application of quantitative second-line drug susceptibility at a multidrug-resistant tuberculosis hospital in Tanzania // BMC Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 13. – 432.
12. Rusch-Gerdes S., Pfyffer G., Casal M. et al. Multicenter laboratory validation of the BACTEC MGIT 960 technique for testing susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* to classical second-line drugs and newer antimicrobials // J. Clin. Microbiol. – 2006. – Vol. 44. – P. 6886–6892.
13. Thomson R. Changing epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacteria infections // Emerg. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 16. – P.1576–1583.
14. Wallace R., Glassroth J., Griffith D. et al. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria (American Thoracic Society Statement) // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1997. – Vol 156. – P. 1–25.
15. Woods, G. L., Bergmann J. S., Witebsky F. G. et al. Multisite reproducibility of results obtained by the broth microdilution method for susceptibility testing of *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae*, and *Mycobacterium fortuitum*. // J. Clin. Microbiol. – 1999. – Vol. 37. – P.1676–1682.
16. World Health Organization. Global Tuberculosis Control // WHO, 2010: Geneva, Switzerland. (<http://www.who.int/bulletin/volumes/89/8/11-086801>) доступ 10.12.2013.

Сведения об авторах

Макарова Марина Витальевна – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д.10.

Телефон (496) 603 30 33

e-mail: makarova75@yandex.ru

Исаева Юлия Дмитриевна – научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д.10.

Телефон (496) 603 30 33

Хачатурьянц Елена Николаевна – врач-бактериолог Централизованной бактериологической лаборатории ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д.10.

Литвинов Виталий Ильич – научный руководитель ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д.10.

Телефон (495) 603-09-63

e-mail: mnpbctlv@yandex.ru