

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ОЦЕНКЕ РИСКА ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Д.А. Иванова¹, К.Ю. Галкина¹, С.Е. Борисов¹, С.Г. Сафонова¹, Д.А. Кудлай²

RISK OF THE HEPATOTOXICITY EVALUATION BY THE PHARMACOGENETIC METHODS IN NEW TUBERCULOSIS PATIENTS

D.A. Ivanova, K.Yu. Galkina, S.E. Borisov, S.G. Safonova, D.A. Kudlai

С целью оценить влияние генотипа N-ацетилтрансферазы 2 на риск лекарственного поражения печени у больных туберкулезом, а также сопоставить результаты прогноза по клиническим и фармакогенетическим данным проведено проспективное когортное исследование, включившее 49 больных туберкулезом органов дыхания. У пациентов первой когорты (25 чел.) генотип ацетилирования соответствовал медленно-му типу ацетилирования, второй (24 чел.) – быстрому. Частота лекарственного поражения печени при проведении интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии в первой когорте составила 56,0%, во второй 20,8% (ОШ 2,69; 95%ДИ 1,14–6,31). Оценка риска гепатотоксических реакций на основе генотипа N-ацетилтрансферазы была сопоставимой с результатами применения клинической шкалы оценки риска; при совместном применении шкалы и фармакогенетического тестирования точность прогноза повышалась до 72,3% (95%ДИ 58,1–83,2%).

Ключевые слова: противотуберкулезная химиотерапия, лекарственное поражение печени, фармакогенетическое тестирование, тип ацетилирования, факторы риска

In order to assess the effect of the N-acetyltransferase 2 genotype on the risk of drug-induced liver damage in patients with tuberculosis, and to compare the results of the prognosis for clinical and pharmacogenetic data, a prospective cohort study was conducted. 49 new pulmonary tuberculosis patients were included, 25 with genotype corresponded to the slow type of acetylation (the 1st cohort) and 24 with genotype of the fast type (2nd cohort). The incidence of drug-induced liver injury during the intensive phase of antituberculous chemotherapy in the 1st cohort was 56.0%, in the 2nd cohort 20.8% (OR 2.69, 95%CI 1.14–6.31). The risk assessment for hepatotoxic reactions based on the genotype N-acetyltransferase was comparable to the clinical scale of the risk assessment; with the combined use of the scale and pharmacogenetic testing, the prognosis accuracy increased to 72.3% (95%CI 58.1–83.2%).

Key words: antituberculous chemotherapy, drug-induced liver injury, pharmacogenetic testing, acetylation type, risk factors

Введение

Нежелательные реакции на противотуберкулезные препараты представляют собой серьезную проблему, затрудняющую лечение больных туберкулезом и снижающую его эф-

фективность [9]. Лидирующее положение среди всех осложнений противотуберкулезной химиотерапии занимают гепатотоксические реакции (синоним – лекарственное поражение печени, ЛПП). Частота ЛПП достигает 86,9% (в среднем

¹ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

² ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

20–30%); именно этот тип реакций служит основной причиной отмены противотуберкулезных препаратов (ПТП) и ухудшает прогноз больных [8]. Клиническая значимость ЛПП обуславливает интерес к проблеме его профилактики и прогнозирования. Известно, что вероятность развития ЛПП ассоциируется с определенными клинико-демографическими (фенотипическими) и генетическими особенностями пациентов. К фенотипическим факторам риска относят женский пол, возраст старше 35 лет, сопутствующие заболевания печени, ВИЧ-инфекцию, дефицит питания и ряд других [1, 8, 9, 10, 13, 14]. На основе анализа факторов риска в российской популяции больных туберкулезом ранее была разработана и валидирована шкала балльной оценки индивидуального риска ЛПП [1]. Кроме того, в последние годы на фоне стремительного развития фармакогенетики, широкомасштабных исследований генома у больных из национальных регистров ЛПП, популяризации персонализированного подхода в различных областях медицины особую актуальность приобретает изучение генетических факторов риска ЛПП. Основой для подобных исследований служит генетический полиморфизм ферментов и транспортеров, ответственных за биотрансформацию основных ПТП. У людей с определенным генотипом функция фермента будет снижена или, наоборот, препарат будет метаболизироваться быстрее, что приведет к изменению его гепатотоксического потенциала. Как правило, снижение активности фермента («медленный тип» метаболизма) ассоциируется с повышенным риском гепатотоксичности. Ключевыми ферментами для метаболизма ПТП (в частности, изониазида) являются N-ацетилтрансфераза 2 (NAT2), изоформа цитохрома P-450 (CYP2E1), глутатион-S-трансфераза и уридин-дифосфат-глукуронилтрансфераза [12, 15]. Наибольшее значение имеет тип ацетилирования; «медленные» генотипы NAT2 более чем втрое увеличивают шансы ЛПП, влияние остальных генетических факторов, по данным метаанализов, не столь велико [2, 4, 5, 6, 11–15]. Имеющиеся данные касаются преимущественно азиатских популяций с принципиальными особенностями как генотипа N-ацетилтрансферазы 2, так и его взаимосвязи с частотой гепатитов. Исследования у больных туберкулезом европейцев, в том числе выполненные в российской популяции, немногочисленны, с малым объемом выборки [2, 6, 13].

Определение генотипа ацетилирования с целью выделения групп риска ЛПП, нуждающихся в индивидуальном подборе дозы ПТП, представляется весьма перспективным методом. В настоящее время его применение затруднено по техническим (необходимость соответствующего оборудования и квалифицированных специалистов) и экономическим причинам; прогностическая роль метода в отношении риска ЛПП у российских больных туберкулезом и его согласованность с клинической шкалой оценки риска также нуждаются в уточнении.

Цель исследования

Оценка роли молекулярно-генетического определения типа ацетилирования в качестве инструмента прогнозирования лекарственного поражения печени у больных туберкулезом.

В рамках достижения этой цели предполагалось уточнение взаимосвязи между генетическим полиморфизмом NAT2 и риском развития ЛПП при лечении впервые выявленных больных туберкулезом; а также сравнение эффективности прогноза ЛПП по генотипу ацетилирования и клинической шкале оценки риска ЛПП.

Материалы и методы исследования

Проспективное когортное исследование проведено на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»). Отбор участников проводили среди пациентов, госпитализированных в терапевтические отделения Клиник № 1 и № 2 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» в период 2013–2016 гг. Использовали следующие критерии включения: 1) впервые выявленный туберкулез органов дыхания; 2) возраст 18 лет и старше; 3) интенсивная фаза противотуберкулезной химиотерапии (ПТХ) с включением изониазида; 4) согласие пациента и лечащего врача на участие в исследовании. Критериями не включения служили диссеминированный и генерализованный туберкулез, ВИЧ-инфекция, наличие злокачественных новообразований, беременность, длительность интенсивной фазы менее 60 дней.

При включении каждого пациента определяли его тип ацетилирования методом молекулярно-генетического анализа. В зависимости от результатов пациента относили в группу «медленных» или «быстрых» ацетиляторов с последующим наблюдением в течение всей интенсивной фазы ПТХ; генотип ацетилирования не учитывали при выборе схем и дозировок противотуберкулезных препаратов.

«Переменной интереса» являлась доля больных с развившимся ЛПП в каждой из наблюдаемых когорт. Случай ЛПП определяли по результатам регулярного клинико-лабораторного мониторинга с использованием критериев The American Thoracic Society (ATS, 2006 г.) и Консенсуса экспертов по лекарственному поражению печени (2011): 1) повышение аланиновой трансаминазы (АЛТ) в 3 раза и более от верхней границы нормы ($\geq 3N$) при наличии симптомов гепатита (тошноты, анорексии, слабости, желтухи, болей в правом подреберье) и/или повышении уровня общего билирубина $\geq 2N$; 2) повышение АЛТ $\geq 5N$ независимо от наличия симптомов и уровня билирубина; 3) повышение щелочной фосфатазы $\geq 2N$, особенно в сочетании с повышением гамма-глутамилтранспептидазы [7,

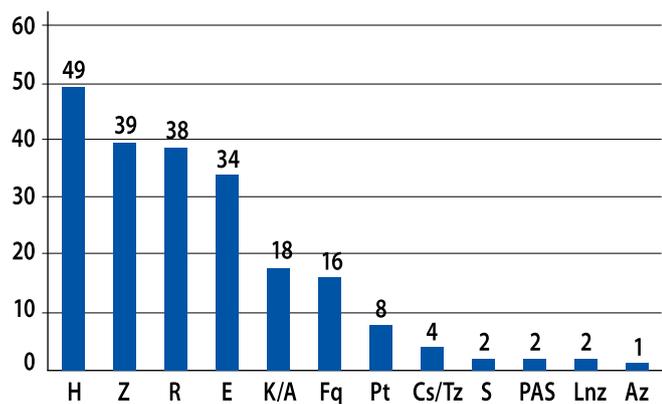


Рис. Частота назначения различных противотуберкулезных препаратов у 49 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания (указано число больных, получавших каждый препарат)

11]. В каждом случае обязательным являлось исключение лекарственных причин поражения печени.

С учетом критериев отбора в исследование включены 49 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания, госпитализированных в терапевтические отделения МНПЦ борьбы с туберкулезом для проведения интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии. Среди пациентов было 24 мужчины и 25 женщин в возрасте от 19 до 75 лет (средний возраст $33,7 \pm 13,5$ года, медиана 30 лет); 87,8% выборки составляли европеоиды (43 чел. из 49), остальные 6 человек принадлежали к монголоидным этносам.

Преобладали больные с инфильтративным туберкулезом легких (62,0%). Бактериовыделение определяли у 37 пациентов (75,5%), у 9 – с лекарственной устойчивостью возбудителя (у 7 чел. впоследствии подтверждена множественная лекарственная устойчивость, МЛУ), деструкцию легочной ткани – у 25 больных (51,0%). У 14 пациентов (28,6%) процесс был двусторонним.

Сопутствующие заболевания имели место у 39 больных (79,6%), в том числе хронический вирусный гепатит С у 4 пациентов (еще у одного – носительство антител к HCV). Нарушения печеночных тестов (преимущественно повышение АЛТ в пределах 2–2,5 нормальных значений) при поступлении имели место у 8 пациентов (16,3%).

Дефицит питания (индекс массы тела менее $18,5 \text{ кг/м}^2$, и/или прогрессирующую потерю массы тела, и/или гипоальбуминемию) определяли у 24 пациентов (48,0%); привычные интоксикации имели место у 31 чел., включая злоупотребление алкоголем у 3 чел. (6,1%), курение у 29 чел. (59,2%). Указания на аллергию к любым лекарственным препаратам имели в анамнезе 5 пациентов (10,2%).

Противотуберкулезную химиотерапию назначали, руководствуясь предварительными результатами определения лекарственной устойчивости (данные молекулярно-генетических

методов), характером и тяжестью туберкулезного процесса и сопутствующей патологии. Спектр назначаемых ПТП представлен на рисунке. Первый стандартный режим химиотерапии назначен 21 пациенту (42,9%): 19 получали изониазид, этамбутол, пиразинамид и рифампицин, два пациента – такую же схему с добавлением стрептомицина. Еще 8 пациентов (16,3%) получали первый стандартный режим с модификацией (введением в схему канамицина); 7 пациентам (14,3%) назначали II б режим, оставшимся – индивидуальную схему с включением ПТП первого, второго и третьего ряда. Изониазид назначали всем пациентам, дозу определяли индивидуально с учетом веса и возраста.

Для определения генетического полиморфизма N-ацетилтрансферазы 2 использовали тест-систему «ПФ-БИОЧИП», разработанную в 2004 г. в Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта. Преимуществами данной тест-системы являются высокая точность и воспроизводимость результатов, низкая себестоимость и возможность мультиплексности при средней длительности анализа (9–18 часов).

Для получения материала для тестирования осуществляли забор 3–5 мл крови из периферической вены в пробирку Vacutainer® с антикоагулянтом (этилендиаминтетрауксусной кислотой). Порядок проведения анализа включал:

- 1) экстракцию дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из крови на автоматической роботизированной станции Tecan Freedom EVO® PCR (Tecan Trading AG, Швейцария);
- 2) проведение двухраундовой амплификации участков генов-мишеней с помощью амплификатора C1000 Touch™ («Bio-Rad Laboratories Inc.», США);
- 3) гибридизацию ПЦР-продукта с олигонуклеотидным биочипом (тест-система «ПФ-БИОЧИП», «БИОЧИП-ИМБ», Россия) с целью идентификации генетического полиморфизма N-ацетилтрансферазы-2;
- 4) анализ результатов гибридизации с помощью автоматического комплекса, адаптированного для анализа биочипов.

По результатам тестирования идентифицировали последовательности «медленных» аллелей, характерных для европеоидов – S1 (NAT2*5) и S2 (NAT2*6) и представителей монголоидной расы – S3 (NAT2*7). Кроме того, на чипе присутствовал немутантный вариант доминантного «быстрого» аллеля N (NAT2*4), обнаруженного во всех этнических группах. Интерпретацию результатов проводили следующим образом:

- при наличии хотя бы одного «быстрого» аллеля (гомозигота N/N или гетерозигота N/S1; N/S2; N/S3) пациента относили в группу «быстрых» ацетиляторов;
- при наличии только «медленных» аллелей в различных комбинациях (S1/S1; S1/S2; S1/S3; S2/S3; S2/S2; S3/S3) – в группу «медленных» ацетиляторов.

В зависимости от результатов тестирования пациенты распределились следующим образом: в группу «быстрых»

Таблица 1. Характеристика основных клинико-демографических показателей в группах «быстрых» и «медленных» ацетиляторов

Показатель	«Быстрые» ацетиляторы (n = 24)		«Медленные» ацетиляторы (n = 25)		p*
	абс.	%	абс.	%	
Женский пол	10	41,7	15	60,0	0,26
Монголоидная раса	3	12,5	3	12,0	1,00
Возраст (полных лет)	Медиана = 30 ИК** = 23–38		Медиана = 30,5 ИК = 22,3–46,5		0,68
НСV-инфекция	4	16,7	1	3,8	0,21
Дефицит питания	11	45,8	13	52,0	0,76
Курение	8	33,3	6	24,0	0,45
Злоупотребление алкоголем	2	8,3	1	4,0	0,61
Инфильтративный туберкулез	13	54,2	18	72,0	0,24
Деструкция легочной ткани	12	50,0	13	52,0	1,00
Двусторонний процесс	9	37,5	5	20,0	0,22
Бактериовыделение	17	70,8	18	72,0	1,00
Лекарственная устойчивость возбудителя	3	12,5	6	24,0	0,46

Примечания. * По точному критерию Фишера или критерию Манна-Уитни.

**ИК – интерквартильный размах, интервал значений, содержащий центральные 50% наблюдений выборки.

ацетиляторов вошли 24 человека, в группу «медленных» – 25 человек. В таблице 1 представлена сравнительная характеристика получившихся групп; достоверных различий по основным клинико-демографическим показателям не обнаружено.

Для оценки индивидуального риска ЛПП использовали оригинальную валидированную шкалу балльной оценки, учитывающую наличие четырех факторов риска (женский пол, дефицит питания, активное табакокурение, отягощенный аллергологический анамнез). Для каждого пациента подсчитывали суммарный балл по данной шкале; при сумме баллов 35 и выше пациента относили в группу высокого риска ЛПП, менее 35 баллов – в группу низкого риска [1].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ Epi Info 7.2.1.0. Для сравнения групп по качественным признакам использовали тест χ^2 (точный критерий Фишера), по количественным – критерий Манна-Уитни. При сравнении групп рассчитывали показатель отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (95%ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Лекарственное поражение печени, согласно вышеприведенным критериям, развилось в ходе интенсивной фазы у 12 из 49 человек (24,5%). Частота ЛПП в группах больных с «быстрым» и «медленным» типом ацетилирования, определенным с помощью фармакогенетического тестирования, представлена в таблице 2.

Очевидно, что «медленные» генотипы NAT2 ассоциировались с более частым развитием ЛПП: 56,0% (95% ДИ) по срав-

нению с 20,8% (95%ДИ) в группе «быстрых ацетиляторов», $p = 0,019$ по точному критерию Фишера. Отношение шансов развития ЛПП для «медленных» ацетиляторов составило 2,69 (95% ДИ 1,14–6,31).

Таким образом, подтверждена роль генетических полиморфизмов N-ацетилтрансферазы-2, определяющих «медленный» фенотип ацетилирования, в качестве значимого предиктора ЛПП. Были рассчитаны операционные характеристики прогноза: чувствительность – 73,7%; специфичность – 63,3%; прогностическая ценность положительного результата – 56,0%; прогностическая ценность отрицательного результата – 79,2%; эффективность прогноза (доля пациентов с правильно предсказанным исходом) – 67,4% (95%ДИ 53,3–78,9%).

В этой же выборке для каждого из 49 чел. был рассчитан суммарный балл по клинической шкале риска. В группу риска ЛПП по результатам балльной оценки вошли 18 чел., ЛПП развилось у 12 из них (66,7% пациентов группы риска, 24,5% всей выборки).

Таким образом, эффективность прогноза с помощью фармакогенетического тестирования составила 67,3% (95%ДИ 53,3–78,9%), с помощью только клинической шкалы – 71,7% (95%ДИ 57,3–82,8%), с помощью обоих методов – 72,3% (95%ДИ 58,1–83,2%). В последнем случае в группу риска относили

Таблица 2. Частота лекарственного поражения печени в группах «медленных» и «быстрых» ацетиляторов

Тип ацетилирования	ЛПП есть		ЛПП нет		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
«Медленный»	14	56,0	11	44,0	25	100,0
«Быстрый»	5	20,8	19	79,2	24	100,0
Итого	19	38,8	30	61,2	49	100,0

пациентов со сниженной активностью N-ацетилтрансферазы и/или числом баллов 35 и выше по шкале риска.

Обсуждение

Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных отечественных и зарубежных исследований, подтвердивших повышение риска ЛПП у пациентов с определенными генотипами NAT2 независимо от клинических факторов риска [2, 6, 13, 16].

Впервые применен метод, удобный для скрининга ацетилирования и интерпретации полученных данных. Следует отметить, что часть пациентов с «медленным» генотипом NAT2 продемонстрировала хорошую переносимость противотуберкулезной химиотерапии; при этом ЛПП развились и у «быстрых» ацетиляторов. Эти факты указывают на возможную роль других факторов – клинических (вошедших в шкалу риска), терапевтических (в т.ч. факта приема гепатопротекторов) и генетических (не изученных в рамках данного исследования). Кроме того, необходимо сравнить частоту ЛПП при раз-

ных генотипах NAT2, вне упрощенного бимодального разделения на «медленный» и «быстрый» типы ацетилирования.

Ограничением данного исследования является малый объем выборки. Планируется продолжение работы с использованием большего объема выборки, изучением прогностического значения генетического полиморфизма других ферментов и транспортеров, ассоциированных с риском гепатотоксичности при проведении противотуберкулезной химиотерапии.

Выводы

«Медленный» генотип ацетилирования ассоциируется с высоким риском гепатотоксических реакций (ОШ 2,69 (95% ДИ 1,14–6,31)). Оценка риска гепатотоксических реакций на основе генотипа N-ацетилтрансферазы сопоставима с результатами применения клинической шкалы оценки риска; при совместном применении шкалы и фармакогенетического тестирования точность прогноза повышается.

Литература

1. Иванова Д.А., Борисов С.Е. Оценка риска и мониторинг гепатотоксических реакций у больных туберкулезом // *Туберкулез и болезни легких*. – 2017. – Т. 95. – № 9. – С. 40-48.
2. Кудряшов А.В., Макарова С.И., Никишина М.В. и др. Полиморфизм ариламинов N-ацетилтрансферазы 2 у больных туберкулезом легких г. Новосибирска // *Омский научный вестник*. – 2009. – Приложение № 1 к выпуску 84. – С. 57-61.
3. Кулес В.Г., Сычев Д.А., Раменская Г.В. и др. Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: от теории к практике // *Биомедицина*. – 2007. – № 6. – С. 29-47.
4. Можожина Г.Н., Казаков А.В., Елистратова Н.А., Попов С.А. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков и персонализация режимов лечения больных туберкулезом // *Туберкулез и болезни легких*. – 2016. – Т. 94. – № 4. – С. 6-12.
5. Попов С.А., Сабгайда Т.П., Можожина Г.Н. Потенциальные возможности лабораторной диагностики для повышения эффективности лечения больных туберкулезом с лекарственно устойчивым возбудителем // *Российский медицинский журнал*. – 2016. – Т. 22. – № 1. – С. 42-47.
6. Суханов Д.С., Журавский С.Г., Иванов А.К. Лекарственное поражение печени на фоне химиотерапии у больных туберкулезом легких в зависимости от фенотипа N-ацетилирования // *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*. – 2006. – № 4. – С. 143-147.
7. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R. J. et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2011. – N. 89. – P. 806-815.
8. Ambreen K., Sharma R., Singh K.P., Kumar S. Anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: a review // *Int. J. Adv. Biotechn. Res.* – 2014. – Vol. 5. – N. 3. – P. 423-437.
9. Breen R., Miller R.F., Gorsuch T. et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection // *Thorax*. – 2006. – N. 173. – P. 927.
10. Ramappa V., Aithal G. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management // *J. Clin. Experimental Hepatology*. – 2012. – Vol. 3. – № 1. – P. 37-49.
11. Saukkonen J.J., Cohn D.L., Jasmer R.M. et al. An official ATS Statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 174. – P. 935-952.
12. Cai Y., Yi J., Zhou C., Shen X. Pharmacogenetic study of drug-metabolising enzyme polymorphisms on the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7. – N. 10. – e47769 [Электронный ресурс]. URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0047769>. (Дата обращения 12.10.2016).
13. Chamorro J. G., Castagnino J. P., Musella R. M. et al. Sex, ethnicity, and slow acetylator profile are the major causes of hepatotoxicity induced by antituberculosis drugs // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 28. – N. 2. – P. 323-328.
14. Chen R., Wang J., Zhang Y. et al. Key factors of susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity // *Arch. Toxicol.* – 2015. – Vol. 89. – N. 6. – P. 883-897.

15. Huang Y.S. Recent progress in genetic variation and risk of antituberculosis drug-induced liver injury // J. Chin. Med. Assoc. – 2014. – Vol. 77. – N. 4. – P. 169-173.
16. Wang P.Y., Xie S. Y., Hao Q. et al. NAT2 polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis // Int J Tuberc Lung Dis. – 2012. – Vol. 16. – N. 5. – P. 589-595.

Сведения об авторах

Иванова Диана Александровна – ученый секретарь ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (499) 269-14-10, факс + 7 (495) 964-86-37
e-mail: d-ivanova@list.ru

Галкина Ксения Юрьевна – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (495) 603-30-33, факс + 7 (499) 785-20-82
e-mail: crazytare@mail.ru

Борисов Сергей Евгеньевич – заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (499) 268-50-10, факс +7 (499) 785-20-82
e-mail: sebarsik@gmail.com

Сафонова Светлана Григорьевна – заведующая отделом проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (494) 603-30-33
e-mail: safonova.s.g.@inbox.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич – ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71 ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доктор медицинских наук

Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24
Тел. + 7 (985) 761-02-37
e-mail: D624254@gmail.com