

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ ГРИБОВ – ВОЗБУДИТЕЛЕЙ КРИПТОКОККОЗА И РЕДКИХ ДРОЖЖЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ ВО ФТИЗИАТРИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

А.Б. Кулько, С.Г. Сафонова

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

DRUG SUSCEPTIBILITY PATTERNS OF CLINICAL FUNGAL STRAINS, WHICH CAUSE CRYPTOCOCCOSIS AND RARE YEAST INFECTIONS, ISOLATED IN A TB HOSPITAL

A.B. Kulko, S.G. Safonova

Определены уровни чувствительности к лекарственным препаратам клинических штаммов дрожжевых грибов из родов *Cryptococcus* (два вида), *Geotrichum* (один вид), *Hanseniaspora* (один вид), *Saccharomyces* (один вид), *Saprochaete* (один вид), *Rhodotorula* (два вида), выделенных при диагностике бронхолегочных микозов и криптококкоза центральной нервной системы. Установлено, что наибольшую активность против исследованных возбудителей глубоких микозов проявляли амфотерицин В и вориконазол. Чувствительность к триазольным препаратам коррелировала с видовой принадлежностью штамма; низкая чувствительность ко всем триазолам была характерна для *Rhodotorula* spp. Активность препаратов группы эхинокандинов проявлялась в отношении аскомицетов (*Geotrichum*, *Hanseniaspora*, *Saccharomyces*, *Saprochaete*) и была низкой в отношении базидиомицетов (*Cryptococcus*, *Rhodotorula*). Даны рекомендации по целесообразности проведения тестирования чувствительности *in vitro* к основным антимикотикам у возбудителей криптококкоза и редких дрожжевых инфекций, в зависимости от установленного уровня их исходной чувствительности.

Ключевые слова: чувствительность патогенных дрожжевых грибов к противогрибковым препаратам, диагностика и терапия микозов, вызванных дрожжевыми грибами

We determined the levels of drug susceptibility of clinical strains of yeasts of the genera *Cryptococcus* (two species), *Geotrichum* (one species), *Hanseniaspora* (one species), *Saccharomyces* (one species), *Saprochaete* (one species), *Rhodotorula* (two species), isolated at diagnosing bronchopulmonary mycoses and central nervous system cryptococcosis. We established that amphotericin B and voriconazole were most active against fungi, which caused advanced mycoses. Susceptibility to triazoles correlated with strain species; low susceptibility to all triazoles was typical for *Rhodotorula* spp. Echinocandins activity was high against the ascomycetes (*Geotrichum*, *Hanseniaspora*, *Saccharomyces*, *Saprochaete*) and low against the basidiomycetes (*Cryptococcus*, *Rhodotorula*). We recommend performing *in vitro* susceptibility tests to major antimycotics for causative agents of cryptococcosis and rare yeast infections based on the established levels of initial susceptibility.

Key words: susceptibility of pathogenic yeasts to antimycotics, diagnosis and treatment of mycoses caused by yeasts

Введение

К вероятным возбудителям вторичных глубоких (бронхолегочных и диссеминированных) микозов у ряда пациентов фтизиатрических клиник относятся различные по таксономической принадлежности патогенные дрожжевые грибы из отделов *Ascomycota* (*Geotrichum* spp., *Saccharomyces* spp., *Saprochaete* spp. и др. виды [1, 4, 5, 7]) и *Basidiomycota* (*Cryptococcus* spp., *Malassezia* spp., *Rhodotorula* spp., *Trichosporon* spp. и др. виды

[1, 3, 10, 11, 14]). Данные микроорганизмы способны заселять слизистые оболочки дыхательных путей, вызывая бронхолегочные инфекции у лиц с ослабленной иммунной системой [1, 4, 5]; возможно также развитие диссеминированных микозов, в первую очередь катетер-ассоциированной фунгемии [1, 2, 13, 14]. Вызванный *Cryptococcus neoformans* микоз легких может протекать с одновременным поражением центральной нервной системы – главным образом у ВИЧ-инфицированных

пациентов с развитием СПИД [1, 2, 6, 9]. Имеющиеся в литературе лабораторные сведения о чувствительности этой группы возбудителей микозов к антимикотикам ограничены и нуждаются в проверке.

Цель исследования

Анализ уровней чувствительности к применяющимся для лечения глубоких микозов лекарственным препаратам штаммов дрожжевых грибов из родов *Cryptococcus*, *Geotrichum*, *Hanseniaspora*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces* и *Saprochaete*, выделенных при диагностике микозов различной локализации у больных туберкулезом в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили:

- 27 клинических штаммов дрожжевых аскомицетовых грибов родов *Geotrichum* (*G. candidum* – 14 штаммов), *Hanseniaspora* (*H. uvarum* – один штамм), *Saccharomyces* (*Sacch. cerevisiae* – 10 штаммов), *Saprochaete* (*Sapr. capitata* – 2 штамма);
- 31 штамм дрожжевых базидиомицетовых грибов родов *Cryptococcus* (*Cr. laurentii* – 3 штамма; *Cr. neoformans* – 12 штаммов), *Rhodotorula* (*Rh. glutinis* – 4 штамма; *Rh. mucilaginosa* – 12 штаммов).

Исследованные штаммы были выделены от больных туберкулезом из спинномозговой жидкости (СМЖ) (*Cr. neoformans* – 7 штаммов), содержимого легочной полости (*Cr. neoformans* – один штамм, *G. candidum* – 2 штамма), содержимого плевральной полости (по одному штамму *G. candidum* и *Rh. mucilaginosa*), бронхиального смыва (*Rh. mucilaginosa* – 3 штамма и один штамм *Sacch. cerevisiae*), мокроты (42 штамма). Все штаммы *Cr. neoformans* из СМЖ и штамм *Cr. neoformans* из полости плевры были обнаружены у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Определение чувствительности 58 клинических штаммов дрожжей к антифунгальным препаратам (азолам – флуконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, эхинокандинам – анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин и амфотерицин В) проводили методом микроразведений в бульоне со средой RPMI 1640 с определением минимальных подавляющих концентраций (МПК) в мкг/мл с помощью системы Sensititre (колориметрический тест YeastOne), TREK Diagnostics Systems.

Критерии клинической интерпретации результатов определения чувствительности исследованных восьми видов дрожжевых грибов к антимикотикам не установлены. Согласно имеющимся рекомендациям, к устойчивым к флуконазолу штаммам были отнесены штаммы рода *Cryptococcus* с МПК препарата ≥ 16 мкг/мл [12]. Как вероятно устойчивые к эхинокандинам расценивали штаммы протестированных видов дрожжей с МПК препарата ≥ 8 мкг/мл.

Результаты и обсуждение

Обобщенные результаты тестирования чувствительности к антимикотикам штаммов дрожжевых грибов представлены в таблицах 1 и 2.

Установлено, что исследованные болезнетворные дрожжевые грибы заметно отличаются по уровням чувствительности к азольным препаратам (табл. 1).

Среди четырех триазольных препаратов наибольшую активность против аскомицетовых и базидиомицетовых видов дрожжей проявлял вориконазол. Высокая чувствительность к вориконазолу (с МПК препарата $\leq 0,5$ мкг/мл) была обнаружена у всех клинических штаммов из родов *Cryptococcus*, *Geotrichum*, *Hanseniaspora*, *Saccharomyces*, *Saprochaete*. Штаммы с вероятной устойчивостью к вориконазолу (с МПК в диапазоне ≥ 4 мкг/мл) были выявлены только у видов дрожжей *Rhodotorula*: у *Rh. glutinis* (2 из 4 протестированных штаммов; 50,0%) и у *Rh. mucilaginosa* (7 из 12 штаммов; 58,3%); нижняя граница интервала МПК вориконазола для *Rhodotorula spp.* составляла 0,5 мкг/мл.

Обнаруженная чувствительность к итраконазолу и позаконазолу варьировала у разных видов от относительно высокого уровня (*Cr. neoformans*, *Cr. laurentii*, *G. candidum*, *H. uvarum*, *Sacch. cerevisiae*, *Sapr. capitata*) до вариативного и в целом низкого уровня, с устойчивыми штаммами (*Rh. glutinis*, *Rh. mucilaginosa*). Устойчивость к итраконазолу с максимально высоким значением МПК >16 мкг/мл была выявлена у 4 штаммов *Rh. mucilaginosa* (33,3%) и штамма *Rh. glutinis* (25,0%). Устойчивость к позаконазолу с максимально высоким значением МПК > 8 мкг/мл была выявлена у 4 штаммов *Rh. mucilaginosa* (33,3%).

Чувствительность протестированных дрожжевых грибов к флуконазолу была наиболее вариативной и в целом ниже по сравнению с чувствительностью к вориконазолу, итраконазолу и позаконазолу. Было установлено, что флуконазол не активен против базидиомицетов *Rh. glutinis* (МПК > 256 мкг/мл) и *Rh. mucilaginosa* (МПК от 256 до > 256 мкг/мл) и, напротив, проявлял активность против базидиомицета *Cr. neoformans* с МПК от 2 до 16 мкг/мл. В интервал МПК ≥ 16 мкг/мл для вероятно устойчивых к флуконазолу штаммов возбудителей криптококкоза [12] попадали один штамм *Cr. neoformans* (8,3%) с МПК 16 мкг/мл и два штамма *Cr. laurentii* (66,7%) с МПК 16 и 32 мкг/мл.

Среди клинических штаммов группы аскомицетовых видов (*G. candidum*, *H. uvarum*, *Sacch. cerevisiae*, *Sapr. capitata*) преобладали изоляты с вероятной чувствительностью к флуконазолу. Штаммы с относительно высокими значениями МПК флуконазола в диапазоне 16–32 мкг/мл были обнаружены у двух из четырех видов: у *G. candidum* (6 штаммов; 42,9%) и *Sapr. capitata* (один штамм, 50,0%).

Было обнаружено, что полиеновый препарат амфотерицин В высоко активен против всех 8 видов протестированных видов

Таблица 1. Сравнительная активность препаратов группы азолов против клинических штаммов восьми видов грибов из родов *Cryptococcus*, *Geotrichum*, *Hanseniaspora*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces*, *Saprochaete* (метод-система Sensititre)

Вид и число тестированных штаммов (n)	Значения МПК	МПК (мкг/мл) для препарата			
		флуконазол	итраконазол	вориконазол	позаконазол
<i>Cr. laurentii</i> 3	Диапазон	2–32	0,12	0,06–0,5	0,12–1
	МПК ₅₀	16	0,12	0,12	0,25
	МПК ₉₀	—	—	—	—
<i>Cr. neoformans</i> 12	Диапазон	2–16	0,03–0,5	0,015–0,25	0,03–0,25
	МПК ₅₀	4	0,06	0,03	0,12
	МПК ₉₀	8	0,12	0,06	0,12
<i>G. candidum</i> 14	Диапазон	2–32	0,06–0,5	0,015–0,25	0,03–1
	МПК ₅₀	8	0,25	0,12	0,25
	МПК ₉₀	32	0,5	0,25	1
<i>H. uvarum</i> 1	Диапазон	8	0,5	0,25	1
	МПК ₅₀	—	—	—	—
	МПК ₉₀	—	—	—	—
<i>Rh. glutinis</i> 4	Диапазон	>256	0,5–>16	1–4	1–4
	МПК ₅₀	>256	1	2	1
	МПК ₉₀	—	—	—	—
<i>Rh. mucilaginosa</i> 12	Диапазон	256–>256	0,5–>16	0,5–8	1–>8
	МПК ₅₀	>256	1	4	2
	МПК ₉₀	>256	>16	8	>8
<i>Sacch. cerevisiae</i> 10	Диапазон	0,5–8	0,06–1	0,015–0,25	0,06–1
	МПК ₅₀	4	0,25	0,06	0,5
	МПК ₉₀	8	0,5	0,12	1
<i>Sapr. capitata</i> 2	Диапазон	8–16	0,06–0,25	0,12–0,25	0,25–0,5
	МПК ₅₀	8	0,06	0,12	0,25
	МПК ₉₀	—	—	—	—

Примечание: FZ – флуконазол, IZ – итраконазол, VOR – вориконазол, PZ – позаконазол.

МПК – минимальная подавляющая концентрация, МПК₅₀ и МПК₉₀ – минимальные значения МПК, необходимые для подавления роста 50% и 90% штаммов.

грибов [со значениями МПК от 0,12 до 2 мкг/мл; относительно высокая величина МПК препарата 2 мкг/мл выявлена только у одного из 58 штаммов (*G. candidum*)]. Полученные результаты предполагают использование амфотерицина В для терапии глубоких микозов, обусловленных данными возбудителями, без предварительного тестирования чувствительности.

Препараты группы эхинокандинов проявляли достаточно выраженное фунгицидное действие в отношении штаммов аскомицетовых видов дрожжей (*Geotrichum*, *Hanseniaspora*, *Saccharomyces*, *Saprochaete*; преобладали низкие и средние значения МПК препаратов в системе Sensititre) и не были активны против штаммов базидиомицетовых видов (*Cryptococcus*, *Rhodotorula*; преобладали высокие и максимально высокие значения МПК препаратов в системе Sensititre).

Согласно полученным результатам (диапазоны МПК, показатели МПК₅₀ и МПК₉₀), чувствительность *G. candidum*, *H. uvarum*, *Sacch. cerevisiae* и *Sapr. capitata* к анидулафунгину и микафунгину следует характеризовать как относительно высокую. Установленную активность каспофунгина против

G. candidum и *Sapr. capitata* следует оценивать как вариативную. У этих грибов были обнаружены штаммы с вероятной устойчивостью к каспофунгину: штамм *G. candidum* с МПК 16 мкг/мл (7,1%) и штамм *Sapr. capitata* с МПК 8 мкг/мл (50,0%). Уровень активности каспофунгина против штаммов *H. uvarum* и *Sacch. cerevisiae* был выше, что, возможно, отражает их более высокую природную чувствительность к данному препарату.

Вероятная устойчивость к анидулафунгину, каспофунгину и микафунгину (МПК ≥ 8 мкг/мл – вероятная устойчивость) была обнаружена у всех протестированных штаммов *Cr. neoformans*, *Rh. mucilaginosa*, *Rh. glutinis* и у 2 из 3 штаммов *Cr. laurentii*. Установленные для видов *Cryptococcus* и *Rhodotorula* показатели МПК₅₀ и МПК₉₀ анидулафунгина, каспофунгина и микафунгина в диапазоне ≥ 8 мкг/мл характерны для устойчивых к эхинокандинам возбудителей (табл. 2). Полученные данные подтверждают сведения о том, что клеточная стенка дрожжевых базидиомицетовых грибов является, предположительно, плохой мишенью для препаратов группы эхинокандинов [1, 8].

Таблица 2. Сравнительная активность препаратов группы эхинокандинов и амфотерицина В против клинических штаммов восьми видов грибов из родов *Cryptococcus*, *Geotrichum*, *Hanseniaspora*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces*, *Saprochaete* (тест-система Sensititre)

Вид и число тестированных штаммов (n)	Значения МПК	МПК (мкг/мл) для препарата			
		анидулафунгин	каспофунгин	микафунгин	амфотерицин В
<i>Cr. laurentii</i> 3	Диапазон	0,5→8	1–16	0,25→8	0,25–1
	МПК ₅₀	>8	8	>8	1
	МПК ₉₀	—	—	—	—
<i>Cr. neoformans</i> 12	Диапазон	>8	16	>8	0,25–1
	МПК ₅₀	>8	16	>8	0,5
	МПК ₉₀	>8	16	>8	1
<i>G. candidum</i> 14	Диапазон	≤0,015–2	0,06–16	0,015–0,5	0,25–2
	МПК ₅₀	0,06	0,25	0,03	0,5
	МПК ₉₀	0,5	2	0,5	1
<i>H. uvarum</i> 1	Диапазон	0,03	0,06	0,015	1
	МПК ₅₀	—	—	—	—
	МПК ₉₀	—	—	—	—
<i>Rh. glutinis</i> 4	Диапазон	>8	16	>8	0,5–1
	МПК ₅₀	>8	16	>8	0,5
	МПК ₉₀	—	—	—	—
<i>Rh. mucilaginosa</i> 12	Диапазон	>8	8→16	>8	0,12–0,5
	МПК ₅₀	>8	16	>8	0,25
	МПК ₉₀	>8	16	>8	0,5
<i>Sacch. cerevisiae</i> 10	Диапазон	0,12–0,25	0,06–0,5	0,06–0,25	0,25–1
	МПК ₅₀	0,12	0,25	0,12	0,5
	МПК ₉₀	0,25	0,5	0,12	1
<i>Sapr. capitata</i> 2	Диапазон	0,25–2	1–8	0,12–0,5	0,5–1
	МПК ₅₀	0,25	1	0,12	0,5
	МПК ₉₀	—	—	—	—

Примечание: МПК – минимальная подавляющая концентрация, МПК₅₀ и МПК₉₀ – минимальные значения МПК, необходимые для подавления роста 50% и 90% штаммов.

Таблица 3. Оценка необходимости тестирования чувствительности *in vitro* к семи противогрибковым препаратам у возбудителей микозов из родов *Cryptococcus*, *Geotrichum*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces*, *Saprochaete*

Вид	Обнаруженные значения МПК в клинической интерпретации или диапазон МПК (мкг/мл) для препарата						
	флуконазол	итраконазол	вориконазол	анидулафунгин	каспофунгин	микафунгин	амфотерицин В
<i>Cr. laurentii</i>	Т 2–32	(т) 0,12	(т) 0,06–0,5	Т 0,5→8	Т 1–16	Т 0,25→8	— 0,25–1
<i>Cr. neoformans</i>	Т 2–16	(т) 0,03–0,5	(т) 0,015–0,25	— R >8	— R 16	— R >8	— 0,25–1
<i>G. candidum</i>	Т 2–32	(т) 0,06–0,5	(т) 0,015–0,25	(т) ≤0,015–2	Т 0,06–16	(т) 0,015–0,5	— 0,25–2
<i>Rh. glutinis</i>	— R >256	Т 0,5→16	Т 1–4	— R >8	— R 16	— R >8	— 0,5–1
<i>R. mucilaginosa</i>	— R 256→256	Т 0,5→16	Т 0,5–8	— R >8	— R 8→16	— R >8	— 0,12–0,5
<i>S. cerevisiae</i>	Т 0,5–8	(т) 0,06–1	(т) 0,015–0,25	(т) 0,12–0,25	(т) 0,06–0,5	(т) 0,06–0,25	— 0,25–1
<i>Sapr. capitata</i>	Т 8–16	(т) 0,06–0,25	(т) 0,12–0,25	(т) 0,25–2	Т 1–8	(т) 0,12–0,5	— 0,5–1

Примечание: R – виды с природной устойчивостью к препарату.
Т – необходимо определять чувствительность до начала лечения;
(т) – определять чувствительность следует в случае клинической неэффективности терапии;
— – определять чувствительность не требуется.

Заключение

Таким образом, чувствительность клинических штаммов восьми патогенных видов дрожжевых грибов к триазольным препаратам в значительной мере коррелировала с их видовой принадлежностью, а к препаратам группы эхинокандинов – с принадлежностью к грибам *Ascomycota* (вероятная чувствительность у грибов родов *Geotrichum*, *Hanseniaspora*, *Saccharomyces*, *Saprochaete*) или *Basidiomycota* (вероятная устойчивость у грибов родов *Cryptococcus*, *Rhodotorula*).

Для клинических штаммов грибов *Rh. glutinis* и *Rh. mucilaginosa* (красные базидиомицетовые дрожжи) были характерны устойчивость ко всем препаратам группы эхинокандинов, низкая чувствительность к триазольным препаратам (устойчивость к флуконазолу; наличие у части штаммов перекрестной устойчивости к флуконазолу, итраконазолу, вориконазолу и позаконазолу) и высокий уровень чувстви-

тельности к амфотерицину В. Препарат амфотерицин В обладал высокой фунгицидной активностью против всех протестированных клинических штаммов аскомицетовых и базидиомицетовых дрожжевых грибов.

Спектр препаратов, обладающих активностью против главного возбудителя криптококкоза *Cr. neoformans* (протестированы штаммы возбудителей криптококкоза центральной нервной системы и легких) включал амфотерицин В, вориконазол, флуконазол (у отдельных штаммов вероятно наличие устойчивости *in vitro*), итраконазол и позаконазол.

У клинических штаммов видов дрожжевых грибов с установленной вариативной чувствительностью к одному или нескольким лекарственным препаратам целесообразно определять чувствительность *in vitro* к антимикотикам до начала проведения терапии (табл. 3).

Литература

1. Диагностика и лечение микозов / Под ред. Д.Р. Хоспентала, М.Дж. Риналди / Пер. с англ. под ред. Ю.В. Сергеева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 448 с.
2. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2-е изд. перераб. и доп. – М.: Ви Ди Групп, 2008. – 336 с.
3. Кулько А.Б., Максимова И.А. Риск развития криптококкоза у больных туберкулезом органов дыхания // Успехи медицинской микологии. – Т. 16. – М.: Национальная академия микологии, 2016. – С. 24-27.
4. Кулько А.Б., Максимова И.А. Исследование свойств клинических штаммов дрожжевого гриба *Hanseniaspora uvarum* (*Kloeckera apiculata*), способного колонизировать дыхательные пути у больных туберкулезом органов дыхания // Успехи медицинской микологии. – Т. 18. – М.: Национальная академия микологии, 2018. – С. 395-398.
5. Самтон Д., Фотергилл А., Риналди М. Определитель патогенных и условно патогенных грибов: Пер. с англ. – М.: Мир, 2001. – 468 с.
6. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. – М.: Изд-во Бином, 2008. – 480 с.
7. Atici S., Soysal A., Karadeniz Cerit K. al. Catheter-related *Saccharomyces cerevisiae* fungemia following *Saccharomyces boulardii* probiotic treatment: in a child in intensive care unit and review of the literature. // Med. Mycol. Case Rep. – 2017. – Vol. 15. – P. 33-35.
8. Denning D.W. Echinocandin antifungal drugs // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 1142-1151.
9. Maziarz E.K., Perfect J.R. Cryptococcosis // Infect. Dis. Clin. North Am. – 2016. – Vol. 30. – N. 1. – P. 179-206.
10. Mitchell T.G., Perfect J.R. Cryptococcosis in the era of AIDS: 100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans* // Clinical Microbiology Reviews. – 1995. – Vol. 8 – P. 515-548.
11. Perfect J.R., Bicanic T. Cryptococcosis diagnosis and treatment: What do we know now // Fungal Genet Biol. – 2015. – Vol. 78. – P. 49-54.
12. Perfect J.R., Dismukes W.E., Dromer F. et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of America // Clin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 50. – N. 3. – P. 291-322.
13. Tuon F.F., Costa S.F. *Rhodotorula* infection. A systematic review of 128 cases from literature // Rev. Iberoam. Micol. – 2008. – Vol. 25. – N. 3. – P. 135-140.
14. Vazquez J.A. *Rhodotorula*, *Malassezia*, *Trichosporon*, and other yeast-like fungi // Clinical Mycology / Eds W.E. Dismukes, P.G. Pappas, J.D. Sobel. – New York: Oxford University press, 2003. – P. 206-217.

Сведения об авторах

Кулько Александр Борисович – 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. Строммынка, д. 10
Тел. 8 (499) 268-70-33, тел/факс 8 (499) 785-20-82
e-mail: kulko-fungi@yandex.ru

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. Строммынка, д. 10
Тел. 8 (499) 268-08-76, тел/факс 8 (499) 785-20-82
e-mail: safonova.s.g@inbox.ru