



Системный цитокиновый потенциал у больных с хронической обструктивной болезнью легких, завершивших лечение туберкулеза легких

А. А. ХРЕНОВ¹, В. М. ФЕДОСЕЕВА¹, М. М. ГРИШИН²

¹Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» МОН РФ, г. Симферополь, РФ

²ГБУЗ «Крымский Республиканский центр фтизиатрии и пульмонологии», Республика Крым, РФ

Цель исследования: изучить состояние цитокинового потенциала (TGF- β 1, TNF- α , IL-1 β , IL-4) в системном кровотоке больных, успешно завершивших лечение туберкулеза легких, в зависимости от наличия у них хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Материалы и методы. В исследование включено 118 больных, успешно завершивших лечение туберкулеза легких к моменту данного обследования. В 1-ю группу включено 79 больных с разными формами туберкулеза легких без ХОБЛ, во 2-ю группу – 39 больных с разными формами туберкулеза легких в сочетании с ХОБЛ. Контрольная группа состояла из 24 здоровых лиц.

У всех больных в системном кровотоке определяли уровни IL-1 β , TNF- α и IL-4, а также активной формы TGF- β 1 методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем.

Результаты. Установлено, что на момент успешного завершения курса лечения туберкулеза у пациентов с ХОБЛ формируются: особая Th2-ассоциированная форма иммунного дисбаланса, характеризующаяся сниженным системным уровнем TNF- α в сочетании с повышенным уровнем IL-4; повышенный риск развития и прогрессирования фиброза легких за счет высокого уровня фактора роста TGF- β 1 (в сравнении с пациентами без ХОБЛ); повышенный уровень TGF- β 1 (в сравнении с пациентами без ХОБЛ), создающий благоприятный эндогенный фон для рецидива туберкулеза.

Ключевые слова: цитокины, факторы роста, хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез легких

Для цитирования: Хренов А. А., Федосеева В. М., Гришин М. М. Системный цитокиновый потенциал у больных с хронической обструктивной болезнью легких, завершивших лечение туберкулеза легких // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 22-26. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-22-26>

Systemic cytokine potential in patients with chronic obstructive pulmonary disease who completed treatment for pulmonary tuberculosis

A. A. KHRENOV¹, V. M. FEDOSEEVA¹, M. M. GRISHIN²

¹S. I. Georgievsky Medical Academy of V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

²State budgetary health care institution «Crimean republican centre of Phthiology and Pulmonology», Republic Of Crimea, Russia

The objective: to investigate the cytokine potential (TGF- β 1, TNF- α , IL-1 β , IL-4) in the systemic blood circulation of patients who successfully completed treatment for pulmonary tuberculosis, depending on whether they have chronic obstructive lung disease (COPD).

Subjects and methods. The study included 118 patients who had successfully completed treatment for pulmonary tuberculosis by the time of the examination. Group 1 included 79 patients with different forms of pulmonary tuberculosis without COPD, Group 2 – 39 patients with different forms of pulmonary tuberculosis and concurrent COPD. The Control Group consisted of 24 healthy individuals.

In all patients, the levels of IL-1 β , TNF- α and IL-4, as well as the active form of TGF- β 1 were tested in the systemic blood circulation using commercial ELISA test systems.

Results. By the time of successful tuberculosis treatment completion, COPD patients were found to develop the following: a special Th2-associated form of immune imbalance characterized by the reduced systemic level of TNF- α in combination with the increased level of IL-4; the increased risk of development and progression of pulmonary fibrosis due to the high level of growth factor TGF- β 1 (in comparison with patients without COPD); elevated levels of TGF- β 1 (compared with patients without COPD), creating favorable endogenous conditions for tuberculosis relapse.

Key words: cytokines, growth factors, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary tuberculosis

For citations: Khrenov A.A., Fedoseeva V.M., Grishin M.M. Systemic cytokine potential in patients with chronic obstructive pulmonary disease who completed treatment for pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 1, P. 22-26. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-22-26>

Факторы роста (growth factor – GF) представляют собой гетерогенную группу белков, играющих важную роль в регуляции клеточного цикла за счет участия в стимулировании дифференцировки и деления клеток. Среди наиболее детально исследованных GF – трансформирующие факторы роста (TGF- α , TGF- β), а также провоспалительные цитокины TNF- α и IL-1 β (механизм влияния которых на деление и дифференциров-

ку клеток различного гистотипа менее изучен [3, 11]).

При изучении течения туберкулезного процесса у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) выявлено, что элементы клеточных мембран микобактерий туберкулеза влияют на продукцию TNF- α , IL-1 β и IL-6 мононуклеарными фагоцитами [14]. Представители провоспалительных цитокинов (в первую очередь – TNF- α

и IL-1 β) при развитии туберкулеза задействованы в таких тканевых процессах, как инкапсулирование микобактерий с развитием гранулем, некроз, реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) [13]. Помимо этого, TNF- α активно влияет на дифференцировку макрофагов и стимулирует фагоцитоз [6], участвует в формировании каверн и развитии туберкулезной кахексии [9]. Известно также, что TGF- β и TNF- α обладают и стимулирующим и ингибирующим рост эффектами. Лимфокин IL-1 – еще один представитель медиаторов, воздействующий на реализацию митогенного сигнала клеток и их созревание [4, 10, 15]. TNF- α также относят к провоспалительным цитокинам, играющим, с одной стороны, существенную роль в прогрессировании ХОБЛ, с другой – проявляющим антимикобактериальный эффект посредством поддержания взаимодействия мононуклеарных фагоцитов и Т-клеток [7, 8].

Цель исследования: изучить состояние цитокинового потенциала (TGF- β 1, TNF- α IL-1 β , IL-4) в системном кровотоке больных, успешно завершивших лечение туберкулеза легких, в зависимости от наличия у них ХОБЛ.

Материал и методы

В исследование включено 118 больных, проходивших лечение в ГБУЗ РК «Крымский республиканский клинический центр фтизиатрии и пульмонологии» по поводу туберкулеза легких и успешно завершивших его к моменту данного обследования. В 1-ю группу включено 79 больных с разными формами туберкулеза легких без ХОБЛ, во 2-ю группу – 39 больных с разными формами туберкулеза легких в сочетании с ХОБЛ. Контрольная группа состояла из 24 здоровых лиц. Пол и возраст обследованных во всех трех группах были сопоставимы. Клинические формы перенесенного туберкулеза были сопоставимы по частоте в 1-й и 2-й группах.

Для определения в сыворотке крови уровня IL-1 β использовали тест-систему фирмы «Цитокин» (Россия), уровня TNF- α и IL-4 – тест-систему

ProCon фирмы «Протеиновый контур» (Россия). Сывороточную концентрацию TGF- β 1 (активная форма) исследовали иммуноферментным методом (тест-система "TGF β 1 E_{max}[®]ImmunoAssay System", Promega, США) с последующей фотометрической оценкой результатов.

При статистическом описании выборок использовали определение среднего арифметического (M) и его ошибки (m). Значимость различий между выборками определяли вычислением непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Критерием достоверности различия средних величин служил уровень значимости (p). Различия считали статистически значимыми при p < 0,05. Обработку результатов исследования проводили с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, США).

Результаты исследования

Результаты исследования уровня цитокинов в сыворотке крови у больных 1-й и 2-й групп после завершения курса противотуберкулезной химиотерапии представлены в таблице. Там же приведены данные, полученные у здоровых лиц контрольной группы.

Представленные в таблице данные свидетельствуют, что после успешного завершения курса противотуберкулезной химиотерапии у пациентов 1-й и 2-й групп средний показатель сывороточной концентрации TGF- β 1 был статистически значимо выше, чем в группе здоровых лиц, при этом во 2-й группе он был самым высоким и статистически значимо отличался от такового в 1-й группе.

TGF- β 1 – ключевой иммунорегуляторный цитокин, влияющий на противоинфекционный Т-клеточный иммунный ответ [1]. Учитывая, что выявлена прямая зависимость между уровнями TGF- β и развитием фиброза, можно утверждать, что после завершения лечения туберкулеза легких у больных с ХОБЛ имеется более высокий риск развития и прогрессирования фиброза легких за счет более высокого уровня TGF- β 1, чем у пациентов без ХОБЛ. Повышенный уровень TGF- β 1 является эндоген-

Таблица. Уровень цитокинов в сыворотке крови у пациентов 1-й, 2-й групп и здоровых лиц

Table. The level of serum cytokines in the patients of groups 1 and 2 and healthy individuals

Группы		Уровень содержания (пг/мл)			
		TGF- β 1	TNF- α	IL-1 β	IL-4
1-я группа	M \pm m	416,30 \pm 16,46	22,08 \pm 0,94	52,51 \pm 2,17	7,25 \pm 0,48
	n	79	79	79	79
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,5
2-я группа	M \pm m	535,95 \pm 26,72	18,98 \pm 0,69	45,10 \pm 2,47	8,80 \pm 0,39
	n	39	39	39	39
	p	< 0,001	< 0,05	< 0,01	< 0,001
	p ₁	< 0,001	< 0,01	< 0,05	< 0,02
Здоровые лица	M \pm m	274,64 \pm 14,87	15,77 \pm 1,21	35,89 \pm 2,20	6,51 \pm 0,49
	n	24	24	24	24

Примечание: n – число наблюдений, статистически значимые различия p – в сравнении с группой здоровых лиц, p₁ – в сравнении с 1-й группой пациентов

ным фоном для рецидива туберкулеза [14], поэтому у пациентов, успешно закончивших лечение туберкулеза, этот риск может быть выше при наличии ХОБЛ.

В нашем исследовании обнаружено повышенное содержание TNF- α у пациентов 1-й и 2-й групп по сравнению со здоровыми лицами, при этом самым высоким оказался средний показатель у пациентов 1-й группы (табл.), статистически значимо отличаться от такового во 2-й группе. Известно, что развитие легочного туберкулеза сопровождается повышением плазменной концентрации TNF- α и его растворимых рецепторов (sTNF-R), дисбалансом уровней TNF- α и sTNF-R, IL-1 β и его рецепторов (IL-1R) [9]. Известно, что TNF- α также связан с ХОБЛ-ассоциированными фенотипами, которые играют существенную роль в нарушении противовоспалительных механизмов бронхолегочной системы [5].

Формирование высокого цитокинового потенциала в бронхолегочной системе при туберкулезе легких имеет четко выраженную антимикобактериальную направленность, а снижение цитокинового профиля сопровождается формированием лекарственной резистентности возбудителя [7]. Можно предположить, что статистически значимое снижение уровня TNF- α у больных 2-й группы по сравнению с 1-й группой отражает цитокиновый дисбаланс, сопутствующий ХОБЛ.

IL-1 β имеет принципиальное значение для процесса иммуногенеза и реализации интеграции иммунной, эндокринной и нервной систем [12]. Данные, представленные в таблице, свидетельствуют о повышении концентрации IL-1 β в системной циркуляции у пациентов 1-й и 2-й групп по сравнению со здоровыми лицами, причем у пациентов 1-й группы более высокий уровень цитокина ($p_1 < 0,05$). Таким образом, статистически значимое снижение уровня IL-1 β у пациентов 2-й группы в сравнении с пациентами 1-й группы дополняет концепцию комплексного нарушения защитного цитокинового потенциала у больных ХОБЛ и может способство-

вать формированию повышенного риска рецидива туберкулеза после завершения курса противотуберкулезной химиотерапии.

Уровень цитокина IL-4 в сыворотке крови оказался повышенным только во 2-й группе пациентов, в 1-й группе он сохранялся на уровне здоровых лиц (табл.). Известно, что IL-4 прежде всего продуцирует синтез клеток Th2 (субпопуляция лимфоцитов CD4⁺), способствующих осуществлению гуморальных иммунных реакций. Развитие фиброза при туберкулезе также ассоциировано с Th2-типом иммунного ответа, особенностью которого, в частности, является секреция Т-клетками цитокина IL-4; снижение же уровня IL-4 приводит к резкому снижению уровня TGF- β , уменьшению легочного фиброза и бактериального роста [2]. Таким образом, отсутствие нормализации уровня IL-4 у больных 2-й группы может расцениваться как неблагоприятный прогностический фактор прогрессирования пневмофиброза и нарастания легочной недостаточности.

Выводы

1. Наличие ХОБЛ у пациентов, успешно завершивших курс химиотерапии туберкулеза, формирует условия развития и прогрессирования фиброза легких за счет повышенного уровня фактора роста TGF- β 1. При этом повышенный уровень TGF- β 1 формирует у больных ХОБЛ благоприятный эндотенный фон для рецидива туберкулеза.

2. Можно предположить, что у пациентов, успешно закончивших лечение туберкулеза, статистически значимое снижение уровня TNF- α между группами с наличием и отсутствием ХОБЛ отражает цитокиновый дисбаланс, характерный для ХОБЛ. Статистически значимо сниженный системный уровень TNF- α в сочетании с повышенным уровнем IL-4 позволяет предположить, что у больных ХОБЛ после успешного завершения курса лечения туберкулеза проявляется Th2-ассоциированная форма иммунного дисбаланса, характерная для ХОБЛ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Belchamber K. B. R., Donnelly L. E. Macrophage dysfunction in respiratory disease // *Results Probl. Cell Differ.* - 2017. - Vol. 62. - P. 299-313. doi: 10.1007/978-3-319-54090-0_12.
2. Borthwick L. A., Wynn T. A., Fisher A. J. Cytokine mediated tissue fibrosis // *Biochim. Biophys. Acta.* - 2013. - № 1832 (7). - P. 1049-1060. doi: 10.1016/j.bbdis.2012.09.014.
3. Broekman W., Amatngalim G. D., de Mooij-Eijk Y., Oostendorp J., Roelofs H., Taube C., Stolk J., Hiemstra P. S. TNF- α and IL-1 β -activated human mesenchymal stromal cells increase airway epithelial wound healing in vitro via activation of the epidermal growth factor receptor // *Respir. Res.* - 2016. - Vol. 17. - P. 3. doi: 10.1186/s12931-015-0316-1.

REFERENCES

1. Belchamber K.B.R., Donnelly L.E. Macrophage dysfunction in respiratory disease. *Results Probl. Cell Differ.*, 2017, vol. 62, pp. 299-313. doi: 10.1007/978-3-319-54090-0_12.
2. Borthwick L.A., Wynn T.A., Fisher A.J. Cytokine mediated tissue fibrosis. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2013, no. 1832 (7), pp. 1049-1060. doi: 10.1016/j.bbdis.2012.09.014.
3. Broekman W., Amatngalim G.D., de Mooij-Eijk Y., Oostendorp J., Roelofs H., Taube C., Stolk J., Hiemstra P.S. TNF- α and IL-1 β -activated human mesenchymal stromal cells increase airway epithelial wound healing in vitro via activation of the epidermal growth factor receptor. *Respir. Res.*, 2016, vol. 17, pp. 3. doi: 10.1186/s12931-015-0316-1.

4. Caramori G, Adcock I.M., Di Stefano A., Chung K.F. Cytokine inhibition in the treatment of COPD // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon Dis.* - 2014. - Vol. 9. - P. 397-412. doi: 10.2147/COPD.S42544.
5. Caramori G., Di Stefano A., Casolari P., Kirkham P.A., Padovani A., Chung K.F., Papi A., Adcock I. M. Chemokines and chemokine receptors blockers as new drugs for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // *Curr. Med Chem.* - 2013. - № 20(35). - P. 4317-4349.
6. Domingo-Gonzalez R., Prince O., Cooper A., Khader S. A. Cytokines and chemokines in Mycobacterium tuberculosis infection // *Microbiol. Spectr.* - 2016. - 4, № 5. doi: 10.1128/microbiolspec.TB2-0018-2016.
7. Harris J., Keane J. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity // *Clin. Exp. Immunol.* - 2010. - № 161(1). - P. 1-9. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04146.x.
8. Hossain M., Norazmi M.-N. Pattern Recognition Receptors and Cytokines in Mycobacterium tuberculosis Infection - The Double-Edged Sword? // *Biomed. Res. Int.* - 2013; 179174. doi: 10.1155/2013/179174.
9. Monin L., Khader S. A. Chemokines in tuberculosis: the good, the bad and the ugly // *Semin Immunol.* - 2014. - Vol. 26, № 6. - P. 552-558. doi: 10.1016/j.smim.2014.09.004.
10. Murugan V., Peck M. J. Signal transduction pathways linking the activation of alveolar macrophages with the recruitment of neutrophils to lungs in chronic obstructive pulmonary disease // *Exp. Lung. Res.* - 2009. - Vol. 35, № 6. - P. 439-485.
11. Niedźwiedz A., Borowicz H., Kubiak K., Nicpoń J., Skrzypczak P., Jaworski Z., Cegielski M., Nicpoń J. Evaluation of serum cytokine levels in recurrent airway obstruction // *Pol. J. Vet. Sci.* - 2016. - Vol. 19, № 4. - P. 785-791. doi: 10.1515/pjvs-2016-0099.
12. Sichelstiel A., Yadava K., Trompette A., Salami O., Iwakura Y., Nicod L.P., Marsland B. J. Targeting IL-1 β and IL-17A driven inflammation during influenza-induced exacerbations of chronic lung inflammation // *PLoS One.* - 2014. - Vol. 9, № 2. - P. e98440. doi: 10.1371/journal.pone.0098440.
13. Slight S. R., Khader S. A. Chemokines shape the immune responses to tuberculosis // *Cytokine Growth Factor Rev.* - 2013. - Vol. 24, № 2. - P. 105-113. doi: 10.1016/j.cytogfr.2012.10.002.
14. Su W.L., Perng W.C., Huang C.H., Yang C.Y., Wu C.P., Chen J.H. Association of reduced tumor necrosis factor alpha, gamma interferon, and interleukin-1beta (IL-1beta) but increased IL-10 expression with improved chest radiography in patients with pulmonary tuberculosis // *Clin. Vaccine Immunol.* - 2010. - Vol. 17, № 2. - P. 223-231. doi: 10.1128/CVI.00381-09.
15. Won E. J., Choi J. H., Cho Y. N., Jin H. M., Kee H. J., Park Y. W., Kwon Y. S., Kee S. J. Biomarkers for discrimination between latent tuberculosis infection and active tuberculosis disease // *Infect.* - 2017. - Vol. 74, № 3. - P. 281-293. doi: 10.1016/j.jinf.2016.11.010.
4. Caramori G, Adcock I.M., Di Stefano A., Chung K.F. Cytokine inhibition in the treatment of COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon Dis.*, 2014, vol. 9, pp. 397-412. doi: 10.2147/COPD.S42544.
5. Caramori G., Di Stefano A., Casolari P., Kirkham P.A., Padovani A., Chung K.F., Papi A., Adcock I.M. Chemokines and chemokine receptors blockers as new drugs for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Med. Chem.*, 2013, no. 20(35), pp. 4317-4349.
6. Domingo-Gonzalez R., Prince O., Cooper A., Khader S.A. Cytokines and chemokines in Mycobacterium tuberculosis infection. *Microbiol. Spectr.*, 2016, 4, no 5. doi: 10.1128/microbiolspec.TB2-0018-2016.
7. Harris J., Keane J. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity. *Clin. Exp. Immunol.*, 2010, no. 161(1), pp. 1-9. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04146.x.
8. Hossain M., Norazmi M.N. Pattern Recognition Receptors and Cytokines in Mycobacterium tuberculosis Infection - The Double-Edged Sword? *Biomed. Res. Int.*, 2013, 179174. doi: 10.1155/2013/179174.
9. Monin L., Khader S.A. Chemokines in tuberculosis: the good, the bad and the ugly. *Semin Immunol.*, 2014, vol. 26, no. 6, pp. 552-558. doi: 10.1016/j.smim.2014.09.004.
10. Murugan V., Peck M.J. Signal transduction pathways linking the activation of alveolar macrophages with the recruitment of neutrophils to lungs in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp. Lung. Res.*, 2009, vol. 35, no. 6, pp. 439-485.
11. Niedźwiedz A., Borowicz H., Kubiak K., Nicpoń J., Skrzypczak P., Jaworski Z., Cegielski M., Nicpoń J. Evaluation of serum cytokine levels in recurrent airway obstruction. *Pol. J. Vet. Sci.*, 2016, vol. 19, no. 4, pp. 785-791. doi: 10.1515/pjvs-2016-0099.
12. Sichelstiel A., Yadava K., Trompette A., Salami O., Iwakura Y., Nicod L.P., Marsland B.J. Targeting IL-1 β and IL-17A driven inflammation during influenza-induced exacerbations of chronic lung inflammation. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 2, pp. e98440. doi: 10.1371/journal.pone.0098440.
13. Slight S.R., Khader S.A. Chemokines shape the immune responses to tuberculosis. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2013, vol. 24, no. 2, pp. 105-113. doi: 10.1016/j.cytogfr.2012.10.002.
14. Su W.L., Perng W.C., Huang C.H., Yang C.Y., Wu C.P., Chen J.H. Association of reduced tumor necrosis factor alpha, gamma interferon, and interleukin-1beta (IL-1beta) but increased IL-10 expression with improved chest radiography in patients with pulmonary tuberculosis. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2010, vol. 17, no. 2, pp. 223-231. doi: 10.1128/CVI.00381-09.
15. Won E.J., Choi J.H., Cho Y.N., Jin H.M., Kee H.J., Park Y.W., Kwon Y.S., Kee S.J. Biomarkers for discrimination between latent tuberculosis infection and active tuberculosis disease. *Infect.*, 2017, vol. 74, no. 3, pp. 281-293. doi: 10.1016/j.jinf.2016.11.010.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Медицинская академия им. С. И. Георгиевского
 ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет
 им. В. И. Вернадского» МОН РФ,
 295006, Россия, Республика Крым, г. Симферополь,
 бульвар Ленина, д. 5/7.
 Тел.: 8 (3652) 55-49-11.
 E-mail: office@ma.cfuv.ru

Хренов Александр Андреевич

доктор медицинских наук, профессор,
 профессор кафедры пропедевтики внутренней медицины.
 E-mail: studentdoctorprofessor@gmail.com
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9573-7483>

Федосеева Виктория Михайловна

кандидат медицинских наук, доцент,
 доцент кафедры пропедевтики внутренней медицины.
 E-mail: 7victoria10@gmail.com
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6638-1673>

FOR CORRESPONDENCE:

S.I. Georgievsky Medical Academy
 of V.I. Vernadsky Crimean Federal University,
 Russian Ministry of Education and Science,
 5/7, Lenina Blv.,
 Simferopol, Crimea, 295006
 Phone: +7 (3652) 55-49-11.
 Email: office@ma.cfuv.ru

Aleksandr A. Khrenov

Doctor of Medical Sciences, Professor,
 Head of Propedeutics of Internal Diseases Department.
 Email: studentdoctorprofessor@gmail.com
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9573-7483>

Viktoria M. Fedoseeva

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate
 Professor of Propedeutics of Internal Diseases Department.
 Email: 7victoria10@gmail.com
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6638-1673>

Гришин Михаил Михайлович

ГБУЗ «Крымский Республиканский центр фтизиатрии
и пульмонологии»,
врач-фтизиатр.

РФ, 297577, Республика Крым, Симферопольский район,
с. Пионерское, ул. Майская, 1А.

Тел.: 8 (978) 723-25-95

E-mail: grishin_mm@mail.ru

ORCID:<http://orcid.org/0000-0003-1195-1891>

Mikhail M. Grishin

State budgetary health care institution
«Crimean republican centre of Phthisiology and Pulmonology»,
phthisiatrician.

Russia, 297577, Republic of Crimea, Simferopol region,
Mayskaya street, 1A.

Phone: +7 (978) 723-25-95

E-mail: grishin_mm@mail.ru

ORCID:<http://orcid.org/0000-0003-1195-1891>

Поступила 03.05.2019

Submitted as of 03.05.2019