© Кудлай Д.А., 2021

Кудлай Д.А.^{1,2}

Гибридные белки CFP10 и ESAT6. Путь от разработки молекулы до скрининга населения на туберкулезную инфекцию

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства 115522, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

В обзоре рассмотрена история создания и широкомасштабного производства препарата Диаскинтест® для массового обследования населения с целью выявления туберкулезной инфекции. Молекула содержит два белка – ESAT6 и CFP10, которые имеются только у вирулентных микобактерий туберкулеза и отсутствуют в вакцинном штамме *M. bovis BCG*. Прогностическая ценность препарата определяется тем, что эти белки секретируются только делящимися микобактериями туберкулеза, а не находящимися в спящем состоянии. Для массового выпуска генно-инженерного диагностического препарата в масштабах всей страны потребовалось создание высокотехнологичного производства, что и было сделано в кратчайшие сроки. Диагностикум предназначен для внутрикожного введения. Техника введения аналогична пробе Манту, что позволило сделать тест доступным для массового применения. В доклинических исследованиях доказана безопасность, высокая специфичность, чувствительность кожного теста с препаратом Диаскинтест®. Клинические исследования, результаты которых подтвердились в широкой клинической практике, и пострегистрационные наблюдения позволили доказать, что проба обладает высокой специфичностью, чувствительностью и прогностической значимостью. Проведение массового скрининга всего детского и подросткового населения способствовало резкому снижению заболеваемости и улучшению структуры клинических форм у заболевших. Применение пробы в группах риска у взрослых позволяет выявлять как лиц с туберкулезом, так и нуждающихся в превентивном лечении. Доказана эффективность пробы с препаратом Диаскинтест® в реальной клинической практике при использовании в первичном звене здравоохранения.

Ключевые слова: аллерген туберкулезный рекомбинантный; Диаскинтест®; туберкулезная инфекция

Статья поступила 04.03.2021. Принята в печать 16.04.2021.

Для цитирования: Кудлай Д.А. Гибридные белки CFP10 и ESAT6. Путь от разработки молекулы до скрининга населения на туберкулезную инфекцию. Иммунология. 2021; 42 (2): 166–174. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-2-166-174>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции

Кудлай Дмитрий Анатольевич – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; профессор кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
E-mail: D624254@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Kudlay D.A.^{1,2}

Hybrid proteins CFP10 and ESAT6. A path from developing a molecule to population screening for TB infection

¹ National Research Center – Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency, 115522, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), 119991, Moscow, Russian Federation

Abstract

The review presents the history of the creation and mass production of Diaskintest® – a drug for mass screening of the population to detect a tuberculosis infection. The molecule contains two proteins ESAT6 and CFP10 that are only found in virulent *Mycobacterium tuberculosis* and are absent in the *M. bovis BCG* vaccine strain. The prognostic value of the drug is determined by the fact that these proteins are secreted by dividing *Mycobacterium tuberculosis* only, and not by that in a dormant state. Such a genetically engineered product required the creation of high-tech manufacturing facilities for mass production of the drug that would meet the needs of the entire country, which was done in the shortest possible time. This diagnosticum is intended for intracutaneous administration and its administration technique is similar to the Mantoux test, which made the test available for mass use. In preclinical studies, the skin test using Diaskintest® has proved its safety, high specificity and sensitivity. Clinical studies the results of which have been confirmed by broad clinical practice, as well as post-marketing surveillance demonstrated that the test has high specificity, sensitivity, and prognostic value. Mass screening of the child and adolescent population resulted in a sharp decrease in morbidity and an improvement in the structure of clinical forms in patients. Using the test in risk groups in adults makes it possible to identify persons with tuberculosis and those in need of preventive treatment. The Diaskintest® test has proven its effectiveness in clinical practice when used in primary health care.

Keywords: recombinant tuberculous allergen; diaskintest; tuberculosis infection

Received 04.03.2021. Accepted 16.04.2021.

For citation: Kudlay D.A. Hybrid proteins CFP10 and ESAT6. A path from developing a molecule to population screening for TB infection. *Immunologiya*. 2021; 42 (2): 166–74. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-2-166-174> (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. Author declares no conflict of interests.

For correspondence

Dmitry A. Kudlay – MD, PhD,
Leading Researcher of Laboratory
of Personalized Medicine and
Molecular Immunology,
NRC Institute of Immunology
FMBA of Russia;
Professor of Pharmacology Department,
A.P. Nelyubin Institute of Pharmacy,
I.M. Sechenov First Moscow
State Medical University
(Sechenov University), Moscow,
Russian Federation
E-mail: D624254@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Введение

Туберкулез (ТБ) остается одной из главных проблем здравоохранения во всем мире, и если в ближайшие годы не будут определены новые профилактические меры, *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) будет инфицировано 2 млрд человек [1]. Цели стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по борьбе с туберкулезом не могут быть реализованы без решения вопроса о диагностике и лечении латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ). Важное значение имеет разработка новых диагностических тестов, результаты которых имели бы высокое прогностическое значение для оценки вероятности развития болезни среди инфицированных [2–5]. Среди основных задач – разработка биомаркера для выявления и диагностики туберкулезной инфекции у детей, который мог бы использоваться при систематическом скрининге. Для применения на уровне первичной медицинской помощи биомаркер должен иметь низкую стоимость и отличаться простотой исполнения тестирования [6].

В 1998 г. была завершена расшифровка генома МБТ [7]. Секвенирование цельного генома МБТ оказало непосредственное влияние на понимание биологии данного возбудителя. Геном *M. tuberculosis* радикально отличается от других видов бактерий. Большая часть генов обеспечивает синтез ферментов, вовлеченных в процессы липогенеза и липолиза. Отмечается

большая консервативность геномов микобактерий комплекса *M. tuberculosis*. Сравнительные исследования геномов *M. bovis* и *M. bovis BCG* [8] и сравнительный анализ *M. tuberculosis* H37Rv и *M. bovis BCG* [9, 10] привели к идентификации зоны *RD1*, присутствующей во всех штаммах *M. tuberculosis* и патогенных штаммах *M. bovis*, но отсутствующих во всех штаммах вакцины *M. bovis BCG* и большинстве микобактерий внешней среды. Два из наиболее полно описанных антигенов, используемых в диагностических целях (ESAT-6 и CFP-10), кодируются в зоне *RD1* (рис. 1) [11–13].

В уникальной области *RD1* генома *M. tuberculosis* кодируются, в частности, 2 секреторных белка – ESAT6 (early secreted antigenic target) и CFP10 (culture filtrate protein). Белки ESAT6 с молекулярной массой около

Рис. 1. Сравнение генетических карт *M. tuberculosis* и *M. bovis BCG* [по 14]

6 кДа и CFP10 с молекулярной массой 10 кДа относятся к ключевым молекулам, определяющим вирулентные свойства *M. tuberculosis*. Также было установлено, что против этих белков формируется длительный иммунный ответ, а это важно для диагностики туберкулеза.

Для разработки отечественного реагента для диагностики туберкулеза были проведены эксперименты по выбору антигенных детерминант, локализованных в области *RD1 M. Tuberculosis*, для использования их в качестве диагностического реагента [15, 16]. Выбор полипептидов для создания туберкулезного диагностикума был обусловлен тем, что ранние секреторные белки CFP10 и ESAT6 играют ключевую роль в развитии туберкулезной инфекции. Для подтверждения этого были проведены эксперименты на мышах, аэрозольно инфицированных *M. bovis BCG*, *M. bovis BCG/RD1* (культуры *M. bovis BCG*, трансформированной *RD1 M. tuberculosis*), *M. tuberculosis* H37Rv. Вакцинированные *M. bovis BCG* животные служили отрицательным контролем, поскольку экспрессия генов *RD1* у культуры *M. bovis BCG* нарушена. Было установлено, что *M. bovis BCG/RD1* значительно менее вирулентна, нежели *M. tuberculosis* H37Rv, но заражение этими культурами приводило к одинаковым последствиям в организмах опытных животных. У инфицированных *M. bovis BCG/RD1* и *M. tuberculosis* H37Rv животных обнаруживали хроническую инфекцию легких. На ранней стадии заражения в легочной ткани был выявлен высокий уровень активированных CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток (по другим данным, наблюдали выработку антител именно к CFP10 и ESAT6). Также наблюдали накопление в бронхолегочных секретах и легочной ткани CD11c⁺- и CD11b^{high}-клеток (другими словами, имела место локализация очагов возбудителя инфекции). Проанализировав составы РНК (транскриптом) *M. bovis BCG* и *M. bovis BCG/RD1*, обнаружили активацию только *RD1*-генов, что дало основания связать инфекционные события с экспрессией CFP10 и ESAT6.

Параллельно были проведены эксперименты по идентификации антигенных детерминант, локализованных в области *RD1* МБТ, для разработки диагностического реагента на основе синтетических пептидов. Схема постановки таких экспериментов основана на постулате, что искомые антигены должны индуцировать синтез интерферона(ИФН)- γ при инкубации с лимфоцитами, выделенными из селезенки лабораторных мышей, инфицированных МБТ, и не вызывать такой реакции при инкубации с лимфоцитами мышей, инфицированных *M. bovis BCG* или нетуберкулезными микобактериями. Исследование различных синтетических пептидов в описанной экспериментальной модели позволили сделать несколько важных выводов: уровень индукции ИФН- γ коррелировал с размерами исследуемых пептидов и был максимальным в случае использо-

вания пептидов размером 20 и более аминокислот; использование нескольких полипептидов в одной реакции усиливало уровень синтеза ИФН- γ .

Этот этап исследований был чрезвычайно важен для определения технологической стратегии производства нового препарата для кожного теста. В лабораторных тест-системах, использующих принцип антиген-стимулированной индукции ИФН- γ , требуется очень небольшое количество синтетического пептида для постановки реакции, в то время как для постановки кожного теста нужны в тысячу раз большие количества антигена. Короткий пептид можно синтезировать искусственно, искусственный синтез длинного многочленного пептида достаточно дорог.

Исходя из этого при разработке нового реагента для кожного теста было запланировано – используя методы генной инженерии, сконструировать неприродный гибридный белок, содержащий полный набор антигенных детерминант ESAT6 и CFP10 *M. tuberculosis* (при этом белок CFP10 проявляет функции шаперона в комплексе ESAT6–CFP10) и предусмотреть возможность его промышленного производства [17].

Физико-химические и молекулярно-биологические свойства белков CFP10 и ESAT6 *M. tuberculosis*

Белки CFP10 и ESAT6 *M. tuberculosis* H37Rv обладают молекулярной массой в 10,8 и 9,9 кДа и рI 4,39 и 4,27 соответственно. В изотермическом калориметрическом титровании для CFP10 и ESAT6 была измерена константа образования гетеродимера – $2 \cdot 10^{-7}$ М (по другим данным $\leq 1,1 \cdot 10^{-8}$ М) и определена температура «расплавленной глобулы» гетеродимера – T_m 53,4 °С. Такие значения константы димеризации и T_m свидетельствовали о его высокой термодинамической и биологической стабильности.

Методом сайт-направленного мутагенеза были выявлены ключевые аминокислотные остатки обсуждаемых молекул, ответственные за развитие инфекционных событий, гетеродимеризацию и связывание с клеточной поверхностью (последнее только для CFP10). Структура гетеродимера, где показаны аминокислотные остатки ESAT, замена которых вела к исчезновению (или значительному снижению) вирулентности соответствующих мутантных линий *M. tuberculosis*, представлена в статье Р. Brodin и соавт. [18].

Вывод о высокой стабильности гетеродимера нашел подтверждение в опытах по ограниченному протеолизу, КД- и ЯМР-исследованиях комплекса CFP10–ESAT6. Было показано, что участки CFP10–ESAT6, вовлеченные в димеризацию, протеолитически недоступны, а образование комплекса ведет к увеличению α -спирализации ESAT6. Аналогичное изменение «жесткости» структуры ESAT6 наблюдали и в комплексе этого белка с димиристоилфосфатидилхолиновой мембраной *in vitro*.

В экспериментах по тушению флуоресценции ALEXA-меченых клеток U-937 обнаружено связывание CFP10 в составе гетеродимера с клеточной мембраной. Установлено, что в связывание вовлечен лишь С-концевой участок CFP10, не принимающий участие в образовании (и/или стабилизации) гетеродимера. Партнер такого связывания на мембране клеток U-937 идентифицирован не был.

На модельных липосомах подтверждена способность ESAT6 разрушать клеточную мембрану, причем такую активность ESAT6 проявлял только вне гетеродимера. Были выявлены условия освобождения ESAT6 из комплекса с CFP10. Оказалось, что при pH 5,5–4,0 (приближение к изоэлектрическим точкам CFP и ESAT) гетеродимер неустойчив и способен высвобождать ESAT6. Проведенные исследования позволили сделать лишь предварительные выводы о биологической роли CFP10, ESAT6 и их димера. По-видимому, CFP10 и гетеродимер стабилизируют ESAT6, сохраняя его функциональные возможности на ранней стадии инфекции, и своеобразно «презентируют» ESAT для связывания с мембраной клеток хозяина. Роль ESAT, по-видимому, сводится к переключению иммунного ответа организма-хозяина на себя и, тем самым, к сохранению жизнеспособности популяции возбудителя, что и происходит на ранних этапах инфекции (высокий уровень CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток в легких, иммунный ответ на CFP10 и ESAT6).

Эти данные стали основой для разработки препарата Диаскинтест®, который содержит гибридный белок, состоящий из двух ранних белков *M. tuberculosis* – CFP10 и ESAT6 [15, 16].

Лабораторные этапы получения гибридного белка CFP10–ESAT6 для создания препарата Диаскинтест® подробно изложены в патенте и статьях В.И. Киселева и соавт. (2005, 2008, 2009 гг.) [15–17].

Разработка биотехнологического инновационного продукта для идентификации туберкулезной инфекции у взрослых и детей – препарата Диаскинтест®

Генетическая конструкция pET_CFP_ESAT, регламент ферментации и выделения рекомбинантного белка ESAT6–CFP10 были переданы профильной фармацевтической компании для промышленного производства, где препарат получил название Диаскинтест®.

Метод выделения рекомбинантного белка – основы препарата Диаскинтест® – из клеток штамма-продуцента состоял из следующих стадий: разрушение клеток-продуцентов; извлечение целевого белка из клеточного лизата в раствор и проведение рефолдинга рекомбинантного белка; его хроматографическая очистка и перевод в буфер готовой лекарственной формы (ГЛФ). Выделение рекомбинантного белка ESAT6–CFP10 подробно описано в статьях [15, 16].

После выделения белок лиофилизировали и хранили при 4 °С. Разработанный лабораторный регла-

Рис. 2. Препарат гибридного белка до и после очистки [17, 21]

мент позволил получать препаративные количества рекомбинантного белка со степенью очистки 95–98 % (рис. 2).

Производство нового иммунобиологического препарата подробно описано в книге «Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции» под ред. М.А. Пальцева (2011) и условно разделено на 3 производственные зоны:

- зона микробиологического синтеза целевого белка;
- зона хроматографической очистки целевого белка;
- зона приготовления ГЛФ.

Для выделения рекомбинантного белка диаскинтест культуру клеток продуцента отделяли от культуральной среды центрифугированием, полученную биомассу разрушали в буфере, содержащем 6М гуанидин-хлорида.

Лизат клеток-продуцентов передавали на стадию хроматографического выделения и очистки целевого белка, где он проходил следующую обработку:

1. Хроматографию на металл-хелатном носителе.
2. Хроматографию на анионообменном носителе.
3. Обращенно-фазовую хроматографию.

Окончательную очистку проводили гель-фильтрацией на колонке, заполненной гелем Superdex 75PG. Колонку предварительно уравнивали буферным раствором, содержащим Na₂HPO₄, NaH₂PO₄, KCl, NaCl и полисорбат 80. Элюирование проводили этим же буферным раствором.

Полученный таким образом концентрат белка подвергали дополнительному контролю по показателям и специфической активности с привлечением специализированной лаборатории ГУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» РАМН (в настоящее время – ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Минобрнауки России). Все стадии технологического процесса валидированы и должным образом задокументированы.

Для получения ГЛФ препарата непосредственно перед фасовкой концентрат разводили стерильным буферным раствором, в состав которого входили полисорбат 80, NaCl, Na₂HPO₄ · 2H₂O, KH₂PO₄, в качестве консерванта – фенол. После тщательного перемешивания пре-

парат фасовали во флаконы марки 2R по 3,0 мл, укупоривали резиновыми пробками и обкатывали колпачками с контролем первичного вскрытия.

Доклинические исследования препарата Диаскинтест®

Доклинические исследования проводили на мышах и морских свинках. Исследования проведены в НИИ молекулярной медицины [входит в состав ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)] и НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова (в настоящее время ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России), в вивариях ФГБУ «Государственный научно-исследовательский институт стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича» Минздравсоцразвития России (в настоящее время ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России), ГУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» РАМН (сейчас ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Минобрнауки России). Исследование проводилось в сравнении с национальным стандартом очищенного туберкулина (ОСО ППД-Л2). Основное разведение ОСО ППД-Л2 содержит 50000 ТЕ в 1 мл. Штаммы микобактерий: *Mycobacterium tuberculosis*: H₃₇Rv#102, R1Rv, «Academia», 5549, 2165; *Mycobacterium bovis Bovinus* 8; *Mycobacterium kansasii*; *Mycobacterium marinum*; *Mycobacterium bovis BCG-1* – вакцина туберкулезная (BCG) сухая для внутрикожного введения, производство Филиала «Медгамал» НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН (в настоящее время ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России), г. Москва.

Результаты исследований позволили утверждать, что препарат Диаскинтест® как в высоких, так и в низких дозах не вызывает реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) у интактных, у вакцинированных BCG или у сенсибилизированных нетуберкулезными микобактериями морских свинок. В то же время реакции на внутрикожное введение различных доз этого препарата животным, зараженным микобактериями туберкулеза, инфицирующих человека, сопоставима с реакциями на туберкулин. Представленные данные указывали на возможность использования препарата Диаскинтест® для диагностики инфицирования микобактериями туберкулеза и для дифференциальной диагностики поствакцинальной и постинфекционной реакции ГЗТ к туберкулину [19, 20].

Клинические исследования

Работы по изучению препарата проводили в 2007–2008 гг. в ГУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» РАМН (сейчас ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Минобрнауки России), Московском городском

научно-практическом центре борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения Москвы (сейчас ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»), ФГУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Федерального агентства по высокотехнологической медицинской помощи (сейчас ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России) [21]. Доказано, что внутрикожная проба с препаратом Диаскинтест® **безопасна**: не наблюдалось необычных общих реакций и неспецифических местных проявлений. Повторные пробы не вызывают сенсибилизации организма.

Проба с препаратом Диаскинтест® обладает высокой **специфичностью**: частота отрицательных реакций у детей после вакцинации BCG составила 100 %; при нетуберкулезных заболеваниях легких у взрослых – 94,6 %, у детей – 100 %; при внелегочных процессах нетуберкулезной природы у взрослых – 98,5 %; у лиц, излеченных от внелегочных форм туберкулеза, – 100,0 %.

Проба с препаратом Диаскинтест® обладает высокой **чувствительностью**: частота положительных реакций у детей и подростков с нелеченным туберкулезом органов дыхания составила 97,3 %; у взрослых, больных туберкулезом органов дыхания, – 84,2 %; у взрослых, больных туберкулезом внелегочных локализаций, – 89,7 %.

Уменьшение интенсивности реакции вплоть до отрицательной отмечено у 52,0 % детей и подростков, получивших полный курс контролируемой химиотерапии, и у 44,4 % взрослых, больных туберкулезом органов дыхания, после 3 мес лечения.

У детей, контактировавших с бактериовыделителями, частота положительных реакций на пробу с Диаскинтест® достоверно ниже у лиц, получивших контролируемую превентивную химиотерапию, чем у лиц, не получивших таковую: 60,0 и 94,5 % соответственно.

Аллерген туберкулезный рекомбинантный (препарат Диаскинтест®) зарегистрирован в 2008 г. и с 2009 г. введен в широкую практику здравоохранения приказом Минздравсоцразвития РФ № 855 [22].

Результаты проведенных клинических исследований полностью подтвердились в реальной клинической практике в течение 10 лет при сплошных обследованиях детей и подростков и в группах высокого риска развития туберкулеза взрослых [23–28], что стало основанием для применения теста в качестве скринингового метода обследования населения на туберкулез [29, 30].

Выявляемость туберкулеза среди лиц с положительными реакциями на препарат Диаскинтест® в 2013 г. в Москве составила 5 %, столько же лиц (5 %) выявлено с процессами в фазе кальцинации (группа IIIA). В то же время выявляемость туберкулеза и посттуберкулезных изменений среди туберкулин-положительных детей была в 40 раз меньше – 0,13 % [31]. В последующие годы при сплошных скрининговых обследованиях эта тенденция сохранилась, при том, что заболеваемость у детей значительно снизилась [23, 24].

Высокая выявляемость туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции первичного туберкулезного инфицирования по пробе с препаратом Диаскинтест® отмечена во многих регионах России [25–27, 32, 33].

Результат пробы с препаратом Диаскинтест® является критерием отбора на компьютерную томографию (КТ), в результате которой стали выявляться столь малые формы туберкулеза внутригрудных лимфоузлов, которые на обычных рентгенограммах не выявлялись [31–34].

Проведение в Москве скрининга взрослых лиц из групп риска (социальных, медицинских и эпидемиологических) на наличие туберкулезной инфекции показало, что положительный результат пробы с препаратом Диаскинтест® прямо коррелировал с риском развития туберкулеза и высокой заболеваемостью в этих группах [28, 35, 36].

О важном прогностическом значении кожных тестов с препаратом Диаскинтест® свидетельствует высокая эффективность превентивной химиотерапии у лиц с положительными реакциями. Известно, что противотуберкулезные препараты, используемые для этой цели, в частности изониазид, действуют только на микобактерии, активно делящиеся, и не действуют на находящиеся в dormant («спящем») состоянии [37–39]. Иначе говоря, лица с положительной реакцией имеют высокий

риск развития заболевания. Назначение им противотуберкулезной терапии значительно снизило заболеваемость в этих группах как у детей [31], так и взрослых: лиц, принимающих блокаторы ФНОα [35, 36], а также у больных ВИЧ-инфекцией [40]. У лиц с отрицательным значением тестов отмечена высокая отрицательная прогностическая значимость – они не заболевают туберкулезом при отсутствии химиопрофилактики.

Заключение

Препарат Диаскинтест®, содержащий рекомбинантный белок ESAT6–CFP10, показал свою высокую специфичность, чувствительность, прогностическую значимость и выявляемость туберкулеза при скрининговых обследованиях. Проведенные клинические исследования, результаты которых подтвердились в широкой клинической практике, и продолжающиеся в течение более 10 лет пострегистрационные наблюдения доказали эффективность пробы с препаратом Диаскинтест®. Ее использование в первичном звене здравоохранения позволило добиться резкого снижения заболеваемости детей и подростков во всей стране. Применение пробы в группах риска у взрослых позволяет снизить заболеваемость этих пациентов и существенно сократить затраты на лечение туберкулеза.

Литература

1. Lönnroth K., Castro K., Chakaya J., Chauhan L., Floyd K., Glaziou P. et al. Tuberculosis control and elimination 2010–50: cure, care, and social development. *Lancet*. 2010; 375 (9728): 1814–29. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60483-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60483-7)
2. Consensus meeting report: development of a Target Product Profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease. Geneva : World Health Organization, 2017. (WHO/HTM/TB/2017.18). URL: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>
3. Кудлай Д.А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2020; 98 (8): 63–74. URL: <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>
4. Implementing the end TB strategy: the essentials. World Health Organization. Geneva, 2015(WHO/HTM/TB/2015.31). URL: http://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential.pdf?ua=1 (date of access 18 July, 2017)
5. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva : World Health Organization, 2018.
6. Pai M. Innovations in tuberculosis diagnostics: progress and translational challenges. *EBioMedicine*. 2015; 2 (3): 182–3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.01.018>
7. Cole S., Brosch R., Parkhill J. et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*. 1998; 393: 537–44.
8. Mahairas G., Sabo P., Hickey M. et al. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*. *J. Bacteriol*. 1996; 178: 1274–82.
9. Behr M., Wilson M., Gill W. et al. Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray. *Science*. 1999; 284: 1520–3.
10. Dillon D., Alderson M., Day H. et al. Molecular and immunological characterization of *Mycobacterium tuberculosis* CFP-10, an immunodiagnostic antigen missing in *Mycobacterium bovis* BCG. *J. Clin. Microbiol*. 2000; 38: 3285–90.
11. Harboe M., Oettinger T., Wiker H. et al. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in *Mycobacterium tuberculosis* and virulent *Mycobacterium bovis* and for its absence in *Mycobacterium bovis* BCG. *Infect. Immun*. 1996; 64: 16–22.
12. Arend S., Andersen P., van Meijgaarden K. et al. Detection of active tuberculosis infection by T cell responses to early-secreted antigenic target 6-kDa protein and culture filtrate protein 10. *J. Infect. Dis*. 2000; 181: 1850–4.
13. Berthet F., Rasmussen P., Rosenkrands I. et al. *Mycobacterium tuberculosis* operon encoding ESAT-6 and a novel low-molecular-mass culture filtrate protein (CFP-10). *Microbiology*. 1998; 144 (11): 3195–203.
14. Киселев В.И., Пальцев М.А., Перельман М.И., Барановский П.М. Научное обоснование и создание аллергена туберкулезного рекомбинантного CFP10-ESAT6 (препарат «Диаскинтест»). В кн.: *Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции*. Под ред. М.А. Пальцева. 2-е изд., перераб. и доп. Москва : Шико, 2011: 73–87.
15. Киселев В.И., Северин Е.С., Перельман М.И., Пальцев М.А. Новые биотехнологические решения в диагностике и профилактике туберкулезной инфекции. *Вестник НИИ молекулярной медицины*. 2005; 5: 37–46.
16. Киселев В.И., Барановский П.М., Пупышев С.А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP. *Молекулярная медицина*. 2008; 4: 4–6.
17. Киселев В.И., Пальцев М.А. Гибридный белок CFP10-ESAT6, индуцирующий реакцию гиперчувствительности замедленного типа в отношении *M. tuberculosis*, кодирующая его химерная нуклеиновая кислота и рекомбинантный плазмидный экспрессирующий вектор, ее содержащий, способ получения гибридного белка и дозированная лекарственная форма для внутрикожной инъекции на его основе. Патент РФ на изобретение № 2360926, 2008.
18. Brodin P., de Jonge M.I., Majlessi L. et al. Functional analysis of early secreted antigenic target-6, the dominant T-cell antigen of *Mycobacterium tuberculosis*, reveals key residues involved in secretion, complex formation, virulence, and immunogenicity. *J. Biol. Chem*. 2005; 280 (40): 33 953–9. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.m503515200>

19. Леви Д.Т., Рухамина М.Л. Доклинические исследования препарата «Диаскинтест». В кн.: Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. Под ред. М.А. Пальцева. 2-е изд., перераб. и доп. Москва : Шико, 2011: 65–79.
20. Бочарова И.В., Демин А.В. Доклинические исследования специфической активности препарата «Диаскинтест». В кн.: Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. Под ред. М.А. Пальцева. 2-е изд., перераб. и доп. Москва : Шико, 2011: 114–25.
21. Киселев В.И., Барановский П.М., Рудых И.В. и др. Клинические исследования нового кожного теста Диаскинтест® для диагностики туберкулеза. Проблемы туберкулеза. 2009; (2): 1–8.
22. Приказ Минздрава России от 29.10.2009 № 855. «О внесении изменения в приложение № 4 к Приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109».
23. Слогодская Л.В., Богородская Е.М., Синецких М.В., Кудлай Д.А., Шамуратова Л.Ф., Севостьянова Т.А. Скрининг туберкулезной инфекции с различными вариантами применения аллергена туберкулезного рекомбинантного у детей и подростков в г. Москве. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (2): 136–46.
24. Слогодская Л.В., Богородская Е.М., Шамуратова Л.Ф., Севостьянова Т.А. Эффективность скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков в г. Москве в 2019 г. на основе нового алгоритма применения внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10). Туберкулез и болезни легких. 2021; 99 (1): 15–25. DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-15-25>
25. Aksenova V.A., Vasilyeva I.A., Kasaeva T.Ch., Samoilova A.G., Pshenichnaya N.Yu., Tyulkova T.E. Latent tuberculosis infection in children and adolescents in Russia. Int. J. Infect. Dis. 2020; 92S: S26–30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.038>
26. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевню Н.И., Кудлай Д.А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее. Туберкулез и болезни легких. 2019; 97 (9): 59–67. DOI: <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-66>
27. Кудлай Д.А., Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа). Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (3): 121–9.
28. Богородская Е.М., Слогодская Л.В., Белиловский Е.М., Рощупкина О.М. Латентная туберкулезная инфекция в группах риска у взрослого населения города Москвы, 2012–2016 гг. Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2017; 2: 10–15.
29. Приказ Минздрава России от 29.12.2014 № 951. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». Москва : Министерство здравоохранения России, 2014.
30. Приказ Минздрава России от 21.03.2017 № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза».
31. Слогодская Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. Педиатрическая фармакология. 2015; 1: 99–103.
32. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевню Н.И., Сокольская Е.А., Долженко Е.Н., Шустер А.М. и др. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России. Вопросы современной педиатрии. 2011; 4: 16–22.
33. Долженко Е.Н., Шейкис Е.Г., Серегина И.В. Диагностические возможности аллергена туберкулезного рекомбинантного в скрининг-диагностике туберкулезной инфекции у детей подросткового возраста в Рязанской области. Туберкулез и болезни легких. 2015; 6: 56–7.
34. Богородская Е.М., Белиловский Е.М., Пучков К.Г., Сенчихина О.Ю., Шамуратова Л.Ф. Заболеваемость туберкулезом детей раннего возраста в городе Москве и факторы, влияющие на нее. Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2014; 5: 16–23.
35. Борисов С.Е., Лукина Г.В., Слогодская Л.В. и др. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. Туберкулез и болезни легких. 2011; 6: 42–50.
36. Фролова К.С., Борисов С.Е., Слуцкая О. М. Туберкулез у больных с воспалительными заболеваниями на фоне лечения ингибиторами ФНО-альфа. Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2018; 2: 31–41.
37. Cardona P. A dynamic reinfection hypothesis of latent tuberculosis infection. Infection. 2009; 37 (2): 80–6.
38. Fox W., Ellard G., Mitchison D. Studies on the treatment of tuberculosis under taken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946–1986, with relevant subsequent publications. Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 1999; 3: 231–79.
39. Mitchison D. Basic mechanisms of chemotherapy. Chest. 1979; 76 (6): 771–81.
40. Синецких М.В., Богородская Е.М., Аюшеева Л.Б., Белиловский Е.М. Латентная туберкулезная инфекция среди ВИЧ-инфицированных лиц в городе Москве. Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2017; 2: 42–9.

References

1. Lönnroth K., Castro K., Chakaya J., Chauhan L., Floyd K., Glaziou P., et al. Tuberculosis control and elimination 2010–50: cure, care, and social development. Lancet. 2010; 375 (9728): 1814–29. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60483-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60483-7)
2. Consensus meeting report: development of a Target Product Profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease. Geneva: World Health Organization, 2017. (WHO/HTM/TB/2017.18). URL: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>
3. Kudlay D. A. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. Tuberculosis and lung diseases. 2020; 98 (8): 63–74. URL: <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74> (in Russian)
4. Implementing the end TB strategy: the essentials. World Health Organization. Geneva, 2015(WHO/HTM/TB/2015.31). URL: http://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential.pdf?ua=1 (date of access 18 July, 2017)
5. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization, 2018.
6. Pai M. Innovations in tuberculosis diagnostics: progress and translational challenges. EBioMedicine. 2015; 2 (3): 182–3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.01.018>
7. Cole S., Brosch R., Parkhill J., et al. Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence. Nature. 1998; 393: 537–44.
8. Mahairas G., Sabo P., Hickey M., et al. Molecular analysis of genetic differences between Mycobacterium bovis BCG and virulent M. bovis. J. Bacteriol. 1996; 178: 1274–82.
9. Behr M., Wilson M., Gill W., et al. Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray. Science. 1999; 284: 1520–3.
10. Dillon D., Alderson M., Day H., et al. Molecular and immunological characterization of Mycobacterium tuberculosis CFP-10, an immunodiagnostic antigen missing in Mycobacterium bovis BCG. J. Clin. Microbiol. 2000; 38: 3285–90.
11. Harboe M., Oettinger T., Wiker H., et al. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in Mycobacterium tuberculosis and virulent Mycobacterium bovis and for its absence in Mycobacterium bovis BCG. Infect. Immun. 1996; 64: 16–22.
12. Arend S., Andersen P., van Meijgaarden K., et al. Detection of active tuberculosis infection by T cell responses to early-secreted antigenic target 6-kDa protein and culture filtrate protein 10. J. Infect. Dis. 2000; 181: 1850–4.
13. Berthet F., Rasmussen P., Rosenkrands I., et al. Mycobacterium tuberculosis operon encoding ESAT-6 and a novel low-molecular-mass culture filtrate protein (CFP-10). Microbiology. 1998; 144 (11): 3195–203.
14. Kiselev V.I., Paltsev M.A., Perelman M.I., Baranovsky P.M. Scientific substantiation and creation of the recombinant tuberculosis allergen CFP10-ESAT6 (drug «Diaskintest»). In: Skin Test with the Drug «Diaskintest» – New Opportunities for the Identification

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru

Диаскинтест®

- Высокая точность диагностики туберкулезной инфекции¹
- Входит в обязательные стандарты диагностики туберкулеза у детей с 8 лет²
- Препарат не вызывает ложноположительных реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией³

РУ №ЛСР-006435/08

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

ОГРН 1093316000370. Юридический адрес: 601125, Владимирская область, Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273. Тел. +7 (492) 237-93-17
Адрес Московского офиса: 123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10.

Generium

1. Слогодкая Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. — № 1. — С. 99-103. 2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года). 3. Слогодкая Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., Сельцовский П.П., Стахеева Л.Б., Шустер А.М., Мартынов В.А., Демин А.В. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтеста) при туберкулезной инфекции у детей и подростков. // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 1. — С.10-15.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

of Tuberculosis Infection. M.A. Pal'tsev (ed.). 2nd ed., revised and additional. Moscow: Shiko, 2011: 73–87. (in Russian)

15. Kiselev V.I., Severin E.S., Perel'man M.I., Pal'tsev M.A. New biotechnological solutions in the diagnosis and prevention of tuberculosis infection. *Bulletin of the Research Institute of Molecular Medicine*. 2005; 5: 37–46. (in Russian)

16. Kiselev V.I., Baranovsky P.M., Pupyshev S.A., et al. New skin test for the diagnosis of tuberculosis based on the recombinant protein ESAT-CFP. *Molecular Medicine*. 2008; 4: 4–6. (in Russian)

17. Kiselev V.I., Pal'tsev M.A. Fusion protein CFP10-ESAT6, inducing a delayed-type hypersensitivity reaction against *M. tuberculosis*, a chimeric nucleic acid encoding it and a recombinant plasmid expression vector containing it, a method for producing a fusion protein and a dosage form for intradermal injection based on it. Patent RF No. 2360926; 2008. (in Russian)

18. Brodin P., de Jonge M.I., Majlessi L., et al. Functional analysis of early secreted antigenic target-6, the dominant T-cell antigen of *Mycobacterium tuberculosis*, reveals key residues involved in secretion, complex formation, virulence, and immunogenicity. *J. Biol. Chem.* 2005; 280 (40): 33 953–9. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.m503515200>

19. Levi D.T., Rukhamina M.L. Preclinical studies of the drug «Diaskintest». In: *Skin Test with the Drug «Diaskintest» – New Opportunities for the Identification of Tuberculosis Infection*. M.A. Pal'tsev (ed.). 2nd ed., revised and additional. Moscow: Shiko, 2011: 65–79. (in Russian)

20. Bocharova I.V., Demin A.V. Preclinical studies of the specific activity of the drug «Diaskintest». In: *Skin Test with the Drug «Diaskintest» – New Opportunities for the Identification of Tuberculosis Infection*. M.A. Pal'tsev (ed.). 2nd ed., revised and additional. Moscow: Shiko, 2011: 114–25. (in Russian)

21. Kiselev V.I., Baranovsky P.M., Rudykh I.V., et al. Clinical studies of the new Diaskintest® skin test for the diagnosis of tuberculosis. *Tuberculosis problems*. 2009; (2): 1–8. (in Russian)

22. Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia No. 855 of 29.10.2009. «On Amendments to Appendix No. 4 to Order No. 109 of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 21, 2003». (in Russian)

23. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Sinitsyn M.V., Kudlay D.A., Shamuratova L.F., Sevostyanova T.A. Screening of tuberculosis infection with various options for the use of recombinant tuberculosis allergen in children and adolescents in Moscow. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2020; 99 (2): 136–46. (in Russian)

24. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Shamuratova L.F., Sevostyanova T.A. Efficiency of screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Moscow in 2019 based on the new procedure for using the intradermal test with tuberculosis recombinant allergen (ESAT-6/CFP-10). *Tuberculosis and lung diseases*. 2021; 99 (1): 15–25. DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-15-25> (in Russian)

25. Aksenova V.A., Vasilyeva I.A., Kasaeva T.Ch., Samoilova A.G., Pshenichnaya N.Yu., Tyulkova T.E. Latent tuberculosis infection in children and adolescents in Russia. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 92S: S26–30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.038>

26. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlay D.A. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Russia – past, present, future. *Tuberculosis and lung diseases*. 2019;

97 (9): 59–67. DOI: <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-66> (in Russian)

27. Kudlay D.A., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Recombinant tuberculosis allergen: 10-year experience of using the test in children and adolescents in the Russian Federation (meta-analysis data). *Pediatr. Journal named after G.N. Speransky*. 2020; 99 (3): 121–9. (in Russian)

28. Bogorodskaya E.M., Slogotskaya L.V., Belilovsky E.M., Roshchupkina O.M. Latent tuberculosis infection in risk groups in the adult population of the city of Moscow, 2012–2016. *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2017; 2: 10–5. (in Russian)

29. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 29.12.2014 No. 951. «On approval of methodological recommendations for improving the diagnosis and treatment of tuberculosis of the respiratory system». Moscow: Ministry of Health of Russia, 2014. (in Russian)

30. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 124n of 21.03.2017 «On approval of the procedure and terms of preventive medical examinations of citizens in order to detect tuberculosis». (in Russian)

31. Slogotskaya L.V., Senchikhina O.Yu., Nikitina G.V., Bogorodskaya E.M. The effectiveness of a skin test with a recombinant tuberculosis allergen in detecting tuberculosis in children and adolescents in Moscow in 2013. *Pediatric Pharmacology*. 2015; 1: 99–103. (in Russian)

32. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Sokol'skaya E.A., Dolzhenko E.N., Shuster A.M., et al. New opportunities for screening and diagnostics of various manifestations of tuberculosis infection in children and adolescents in Russia. *Issues of modern pediatrics*. 2011; 4: 16–22. (in Russian)

33. Dolzhenko E.N., Sheykin E.G., Seregina I.V. Diagnostic capabilities of recombinant tuberculosis allergen in the screening diagnosis of tuberculosis infection in adolescent children in the Ryazan region. *Tuberculosis and lung diseases*. 2015; 6: 56–7. (in Russian)

34. Bogorodskaya E.M., Belilovsky E.M., Puchkov K.G., Senchikhina O.Yu., Shamuratova L.F. The incidence of tuberculosis in young children in Moscow and factors affecting it. *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2014; 5: 16–23. (in Russian)

35. Borisov S.E., Lukina G.V., Slogotskaya L.V., et al. Screening and monitoring of tuberculosis infection in rheumatological patients receiving genetically engineered biological preparations. *Tuberculosis and lung diseases*. 2011; 6: 42–50. (in Russian)

36. Frolova K.S., Borisov S.E., Slutskaya O.M. Tuberculosis in patients with inflammatory diseases treated with TNF-alpha inhibitors. *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2018; 2: 31–41. (in Russian)

37. Cardona P. A dynamic reinfection hypothesis of latent tuberculosis infection. *Infection*. 2009; 37 (2): 80–6.

38. Fox W., Ellard G., Mitchison D. Studies on the treatment of tuberculosis under taken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946–1986, with relevant subsequent publications. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 1999; 3: 231–79.

39. Mitchison D. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest*. 1979; 76 (6): 771–81.

40. Sinitsyn M.V., Bogorodskaya E.M., Ayusheeva L.B., Belilovsky E.M. Latent tuberculosis infection among HIV-infected persons in the city of Moscow. *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2017; 2: 42–9. (in Russian)

Сведения об авторах

Кудлай Дмитрий Анатольевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; проф. кафедры фармакологии Институт фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация
E-mail: D624254@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Authors' information

Dmitry A. Kudlay – MD, PhD, Leading Researcher of Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia; Prof. of Pharmacology Department, A.P. Nelyubin Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the MOH of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
E-mail: D624254@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>