

Молекулярно-генетические факторы туберкулеза легких*

Уразова О.И.

Molecular-genetic factors of a pulmonary tuberculosis

Urazova O.I.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Уразова О.И.

В лекции анализируется модулирующее влияние возбудителя на характер иммунного ответа при туберкулезе легких. Обсуждаются особенности иммунопатологических реакций в зависимости от этиологического варианта заболевания и спектра бактериорезистентности к противотуберкулезным препаратам с обоснованием возможных подходов к их коррекции. Представлены основные направления научно-исследовательской работы кафедры патофизиологии Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск) в области иммунопатологии туберкулезной инфекции.

Ключевые слова: туберкулез легких, иммунитет, лейкоциты, *Mycobacterium tuberculosis*.

The modulating influence of a causative agent on the character of an immune reaction at lung tuberculosis is analyzed. Peculiarities of immunopathological reactions depending on the etiological version of a disease and the spectrum of bacterial resistance to antituberculous preparations are discussed with the justification of possible approaches to their correction. Main fields of research activity at the Chair of Pathophysiology of the Siberian State Medical University (Tomsk) concerning immunopathology of the tuberculosis infection are presented.

Key words: pulmonary tuberculosis, immunity, leukocytes, *Mycobacterium tuberculosis*.

УДК 616.24-002.5:577.212

Проблема туберкулеза все больше волнует медицинское сообщество в России и за рубежом в связи с растущей заболеваемостью и смертностью. Сегодня в нашей стране на учете состоит 1,5 млн больных туберкулезом. В Томской области ситуация является более благоприятной в связи с тем, что на ее территории эффективно реализуются программы по борьбе с туберкулезом при участии зарубежных неправительственных организаций («Мерлин», Великобритания; «Партнеры во имя здоровья», США; Комитет зеленого света, ВОЗ; партнерство Ely Lilly; Глобальный фонд по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией), включающие обеспечение лечебных учреждений противотуберкулезными препаратами и внедрение подходов к контролируемой терапии. Тем не менее, несмотря на снижение в Томске распространенности туберкулеза и смертности от него, серьезную проблему создают случаи туберкулеза, не поддающегося лечению, причиной которого являются мутации в генах возбудителя.

Так, например, мутации в гене *katG* *Mycobacterium tuberculosis* обуславливают их устойчивость к изониазиду (противотуберкулезный препарат первого ряда) вследствие инактивации бактериального фермента каталазы-пероксидазы. При этом нарушается окисление изониазида, образование активного метаболита препарата и ингибирующее его влияние на синтез ДНК, миколовых кислот клеточной стенки и дыхание бактерий.

Однако мутации генов хромосомной ДНК не единственный механизм формирования лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*. Факторами лекарственной бактериорезистентности также могут быть:

— интеграция внеклеточной (чужеродной) ДНК и ее рекомбинация с гомологичными генами *M. tuberculosis* с образованием гетеродуплекса;

— перенос в процессе конъюгации из одной бактериальной клетки в другую экстрахромосомной кольцевой ДНК — R-плазмиды, содержащей фактор переноса устойчивости (resistance transfer factor — RTF) и г-детерминанту (детерминанту устойчивости).

* Актовая лекция прочитана 16 февраля 2010 г. на заседании ученого совета Сибирского государственного медицинского университета.

При этом выделяют лекарственную резистентность: — начальную (первичную), выявляемую до лечения. В данном случае предполагается заражение больного штаммом возбудителя с ранее сформированной лекарственной устойчивостью;

— вторичную (приобретенную), развивающуюся в процессе химиотерапии в течение более 1 мес.

Кроме того, лекарственная резистентность может иметь разный спектр. Различают монорезистентность — устойчивость возбудителя к одному из противотуберкулезных препаратов основного (первого) ряда; полирезистентность — устойчивость возбудителя к двум и более базовым препаратам, но не к рифампицину и изониазиду одновременно; множественную резистентность (или мультирезистентность) — устойчивость возбудителя одновременно к изониазиду и рифампицину и любому другому препарату.

Первичная лекарственная устойчивость характеризует состояние микобактериальной популяции, циркулирующей на данной территории. Ее показатели важны для анализа эпидемической ситуации и прогноза болезни, поскольку возбудитель — это основной этиологический фактор, определяющий характер течения и исход туберкулезной инфекции.

Считается, что наиболее вирулентными и эпидемически опасными штаммами микобактерий являются штаммы пекинского семейства — семейства *Beijing* (микобактерии азиатской линии). По данным зарубежных исследователей, на их долю приходится около 67% циркулирующих в человеческой популяции микобактерий, большая часть из которых обладает свойством мультирезистентности к противотуберкулезным препаратам.

Интерес к молекулярной эпидемиологии туберкулеза растет и в России, но данные по генетическому полиморфизму микобактерий и тем более по клинико-патогенетической характеристике отдельных их генотипических вариантов являются малочисленными. Особенно это касается западносибирского региона, и в частности Томска.

Было проведено типирование клинических изолятов микобактерий методом MIRU-VNTR по 12 генным локусам, содержащим различное количество tandemных повторов (variable number tandem repeats — VNTR) в качестве маркера микобактериального генома (рис. 1). Анализ дендрограммы, характеризующей генетическую структуру штаммов, позволил заклю-

чить, что она неоднородна. Обнаруживаются как гомологичные по количеству tandemных повторов (кластеризующиеся), так и уникальные штаммы. Из них доля лекарственно-чувствительных изолятов составляла 62%, лекарственно-устойчивых — 38%, из которых у 20% она была множественной.

В целом спектр первичной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* был представлен 10 вариантами: H, S, R, HS, RS, RSK, HRS, HRSK, HRSE, HRSKE.

Приблизительно треть (27,3%) всей популяции микобактерий составляли штаммы семейства *Beijing*, отличающиеся высоким уровнем генетического родства (74%). Количество штаммов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) среди микобактерий пекинского типа было в 3 раза больше, чем у «непекинских» изолятов. Несмотря на это, не все микобактерии *Beijing*-типа были лекарственно-устойчивыми. Практически половина из них (43%) сохраняли чувствительность к противотуберкулезным препаратам, что опровергает общепринятое представление об абсолютной лекарственной резистентности микобактерий филогенетической линии *Beijing*.

Однако больший интерес представляла не молекулярная эпидемиология туберкулеза легких (ТБЛ), а то, какую роль играет генотип возбудителя в формировании отдельных клинических форм болезни. Способен ли он модулировать реакции иммунной системы, генетически детерминированная и приобретенная дисрегуляция которой является вторым по значимости этиологическим фактором туберкулезной инфекции.

В ходе решения обозначенных вопросов показано, что микобактерии пекинского семейства в 10% случаев вызывают диссеминированный и в 90% случаев — инфильтративный ТБЛ, лекарственно-чувствительный вариант которого ассоциирован с уникальным, а лекарственно-устойчивый — с кластеризующимся VNTR-профилем возбудителя. То есть микобактериальный генотип определяет клиническую форму туберкулеза.

Касательно иммунопатологии туберкулеза прежде всего вызывал интерес вопрос о том, существуют ли дифференциальные иммунопатологические признаки лекарственно-чувствительного и резистентного к терапии ТБЛ.

Известно, что основу противотуберкулезного иммунитета составляет активация клеток системы моно-

нуклеарных фагоцитов в ответ на микобактериальную инфекцию (рис. 2).

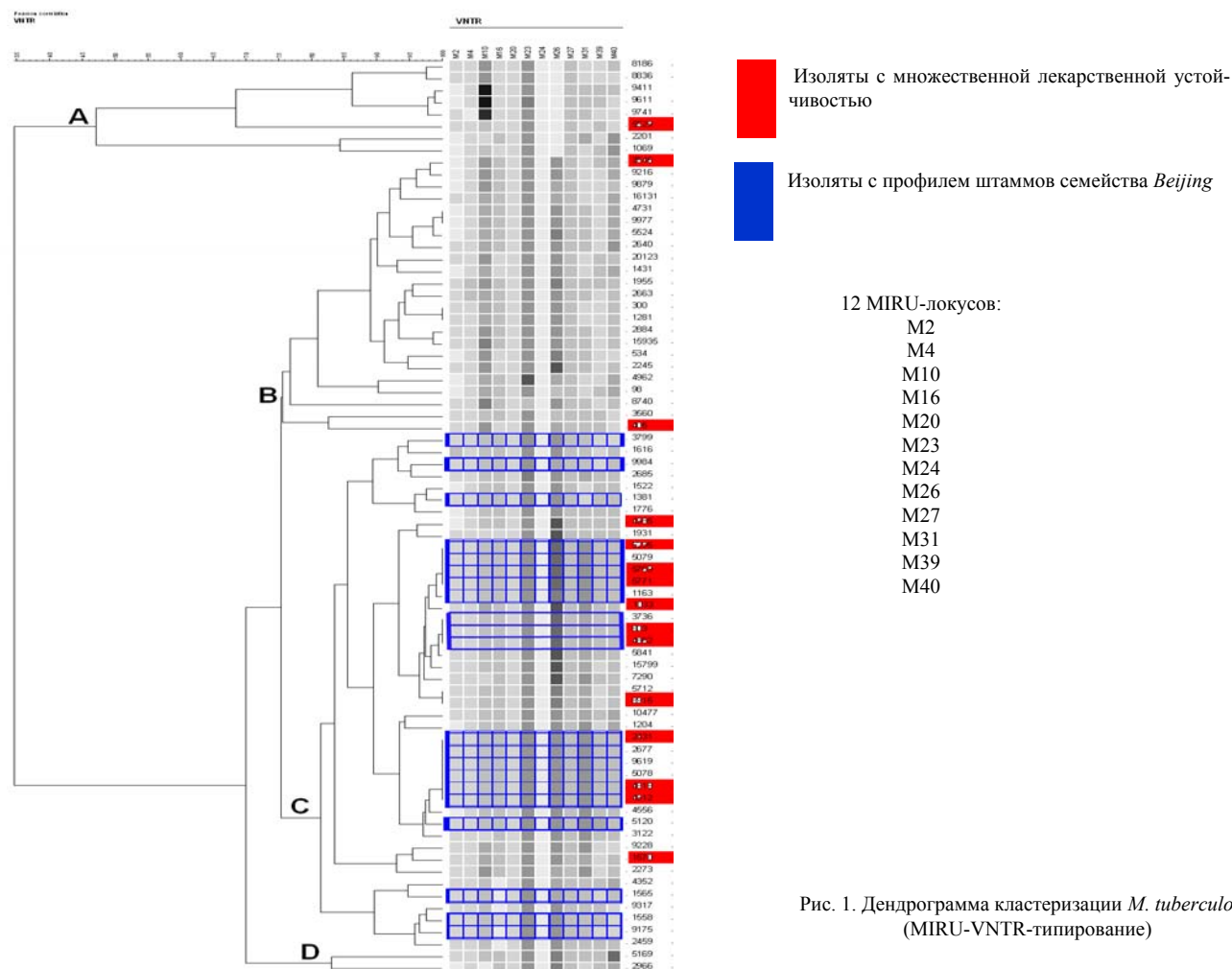


Рис. 1. Дендрограмма кластеризации *M. tuberculosis* (MIRU-VNTR-типирование)

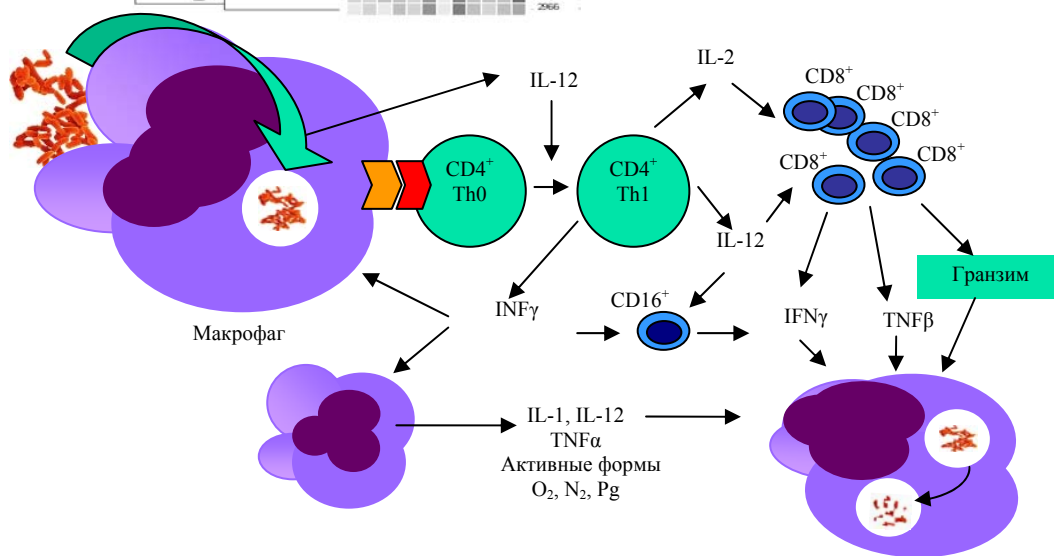


Рис. 2. Схема противотуберкулезного иммунного ответа: IL — интерлейкин; IFN — интерферон; TNF — фактор некроза опухолей; Pg — простагландин; CD — кластеры дифференцировки; Th — Т-хелпер

Связываясь с поверхностью макрофага, микобактерии активируют промоторную область гена интерлейкина (IL)-12, что приводит к его гиперпродукции. IL-12 активирует дифференцировку и функции Т-хелперов типа 1 (Th1). Развитие Th1-опосредованного иммунного ответа ассоциировано с синтезом и секрецией интерферона- γ (IFN- γ), IL-12, фактора некроза опухолей α (TNF- α) и других провоспалительных цитокинов. Клетками-продуцентами этих цитокинов являются как сами макрофаги, инфицированные *M. tuberculosis*, так и CD4⁺-Т-лимфоциты. Кроме того, IL-12 активирует натуральные киллеры (NK-клетки) и синтез ими IFN- γ , который, в свою очередь, стимулирует бактерицидные свойства макрофагов, секрецию ими активных метаболитов кислорода, эйкозаноидов и цитокинов с цитолитическими и Т-пролиферативными свойствами. В процесс антимиkobактериальной защиты вовлекаются также цитотоксические CD8⁺-Т-клетки, активирующие макрофаги посредством секреции провоспалительных цитокинов (IFN- γ , TNF- β и др.).

IFN- γ является одним из важнейших цитокинов противотуберкулезной защиты. Уровень его продукции в настоящее время используется в качестве диагностического маркера латентной формы туберкулеза. Дефект реализации клеточно-опосредованного иммунного Th1-ответа является одним из основных факторов микробной диссеминации и клинической манифестации туберкулезной инфекции.

В ранее проведенных собственных исследованиях были охарактеризованы ведущие патогенетические факторы Т-клеточного дефицита при ТБЛ, такие как подавление синтеза Т-клеточных факторов роста, пролиферативной активности лимфоцитов и активация их апоптоза, т.е. генетически запрограммированной формы гибели, пусковыми факторами которой были хромосомные aberrации, перестройка липидного бислоя и снижение микровязкости мембраны, изменения катионного состава внутри- и внеклеточной среды с накоплением в клетках макро- и микроэлементов с проапоптотической активностью (Ca²⁺, Mg²⁺, Cu²⁺, Fe²⁺, Al³⁺ и др.). В ряду дифференциальных факторов Т-дефицита при лекарственно-чувствительном туберкулезе была показана активация перекисного окисления липидов (одного из основных механизмов элиминации

возбудителя), а при лекарственно-резистентном — апоптозопосредованная делеция реактивных Т-клеток. В последнем случае отсутствие признаков активации процессов липопероксидации могло быть обусловлено высокой концентрацией в клеточной стенке лекарственно-резистентных микобактерий липидного компонента — липоарабиномана (так называемого LAM-фактора) и фенольных углеводов — маркеров инвазивных и вирулентных свойств возбудителя ввиду их способности предотвращать образование в фагоцитах фаголизосом, свободных радикалов кислорода и внутриклеточное переваривание микобактерий.

В ходе анализа зависимости изменений клеточно-опосредованного иммунного ответа, ответственного за резистентность организма человека к микобактериальной инфекции, от варианта генотипа инфицирующего штамма *M. tuberculosis* (рис. 3) было показано, что при *Beijing*- и «не*Beijing*»-туберкулезе легких изменения иммунного статуса являются сходными и характеризуются дефицитом CD3⁺-, CD4⁺-лимфоцитов в крови, низкой продукцией IL-2 *in vitro* при увеличении численности циркулирующих NK-клеток и секреции IFN- γ — продукта активации натуральных киллеров. Однако в случае «не*Beijing*»-туберкулеза регистрировалось угнетение базальной пролиферации лимфоцитов крови, а при *Beijing*-туберкулезе ее уровень поддерживался в пределах нормы, вероятно, за счет гиперпродукции IL-12, уровень секреции которого в группе сравнения был, напротив, пониженным. Добавление в культуральную среду рекомбинантного IL-2, вакцинного штамма BCG (*Bacillus Calmette—Guerin*) и микобактериальных белкового и липидного антигенов при «не*Beijing*»-туберкулезе сопровождалось активацией пролиферации лимфоцитов, в то время как при *Beijing*-туберкулезе реакция была отрицательной.

Таким образом, можно заключить, что в основе дисфункции клеточного звена иммунитета при *Beijing*-туберкулезе лежит гипозергия Т-клеток на ростовой и антигенный стимулы, а при «не*Beijing*»-туберкулезе — дефицит секреции IL-12.

При анализе зависимости изменений иммунного статуса при туберкулезе легких от степени генетического родства *M. tuberculosis* (рис. 4) обнаружено, что у больных, инфицированных кластеризующимися *Beijing*-

штаммами (со 100%-й степенью гомологии VNTR-профилей), уровень дефицита CD3⁺, CD4⁺-Т-лимфоцитов и продукции IL-2 *in vitro* оказались менее выраженными, чем при туберкулезе легких, вызванном уникальными микобактериальными *Beijing*-штаммами, которому было свойственно двухкратное угнетение продукции IL-12. При туберкулезе, вызванном кластеризующимися *Bei-*

jing-штаммами микобактерий, уровень его синтеза был, наоборот, в 2 раза выше нормы, что, по-видимому, и определяло менее выраженный Т-клеточный дефицит у этой группы больных. Характеризуя резерв стимулированной секреции IL-12 и INF-γ, нужно заметить, что при *Beijing*-туберкулезе, вызванном кластеризующимися штаммами, он был ниже, чем в группе сравнения.

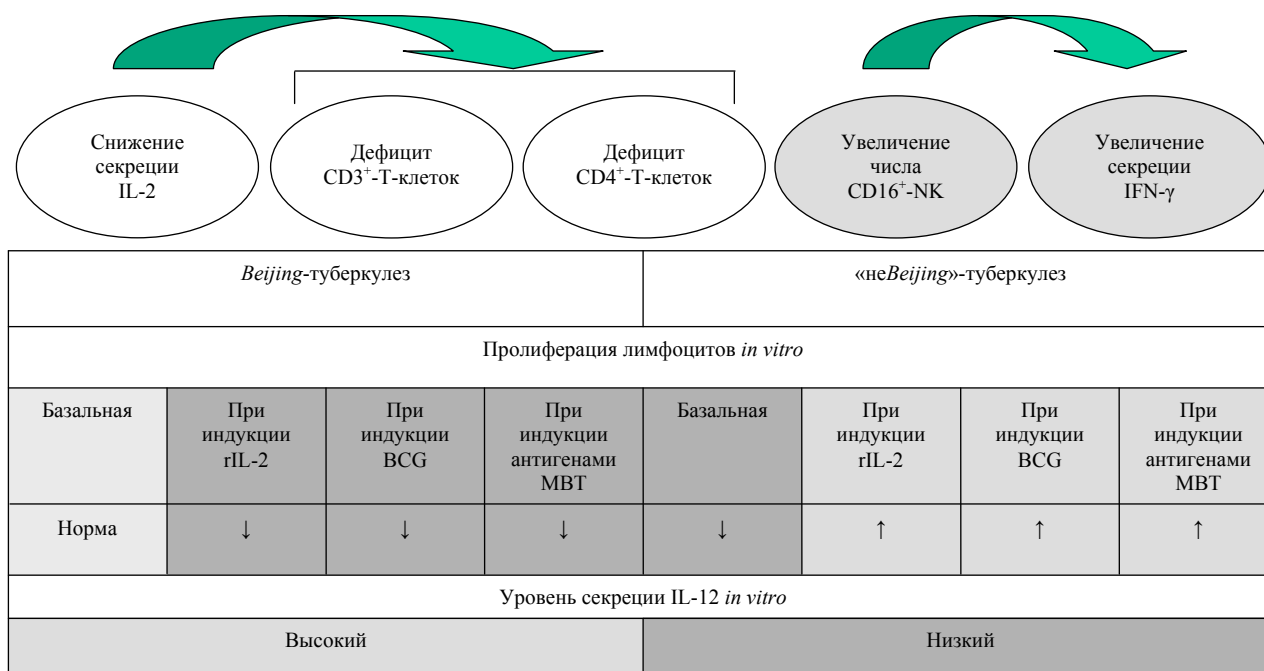


Рис. 3. Параметры иммунного ответа в зависимости от варианта генотипа инфицирующего штамма *M. tuberculosis* (МБТ) (*Beijing* или «не*Beijing*»). Здесь и на рис. 4–6: ↓ – снижение; ↑ – повышение

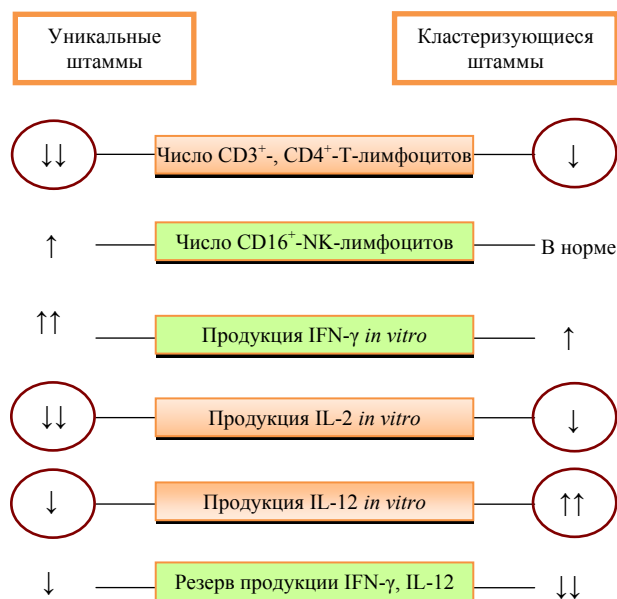


Рис. 4. Параметры иммунного ответа в зависимости от генетического родства инфицирующих штаммов *M. tuberculosis* семейства *Beijing*

Таким образом, в данном случае можно сделать вывод, что при ТБЛ, вызванном уникальными штаммами микобактерий семейства *Beijing*, в основе Т-клеточного дефицита лежит гипосекреция IL-12. Увеличение же секреции IL-12 при туберкулезе, вызванном кластеризующимися штаммами *Beijing*-семейства, возможно, является не только защитно-приспособительным механизмом, направленным на поддержание реакций противотуберкулезного иммунитета, но и следствием более высокой иммуногенности кластеризующихся штаммов микобактерий пекинского семейства.

При сравнении параметров иммунного статуса у больных ТБЛ в зависимости от спектра лекарственной резистентности инфицирующего штамма возбудителя (рис. 5) обнаружено, что уровень секреции IL-2 *in vitro* и контролируемой им пролиферативной активности лимфоцитов при МЛУ-туберкулезе ниже, чем при полирезистентном и монорезистентном вариантах заболевания. Вместе с тем при монорезистентном туберкулезе уровень базальной и стимулированной вакциной BCG секреции IL-12 оказался выше нормы, а в случае поли- и мультирезистентного туберкулеза, напротив, существенно ниже, так же как и при стимуляции клеток белковым и липидным микобактериальными антигенами.

Монорезистентный	Полирезистентный	Мультирезистентный
------------------	------------------	--------------------

туберкулез				туберкулез				туберкулез			
Пролиферация лимфоцитов <i>in vitro</i> (базальная и стимулированная)											
↓				↓				↓↓			
Секреция IL-2 <i>in vitro</i> (базальная и стимулированная)											
↓				↓				↓↓			
Секреция IL-12 <i>in vitro</i> (базальная и стимулированная)											
Баз	BCG	MA	rIL-2	Баз	BCG	MA	rIL-2	Баз	BCG	MA	rIL-2
↑	↑	↑	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↓	↓

Рис. 5. Параметры иммунного ответа в зависимости от спектра лекарственной резистентности инфицирующего штамма *M. tuberculosis*: Баз — базальная, MA — микобактериальные антигены (белковый, липидный)

При действии же на клетки рекомбинантного IL-2 картина приобретала противоположный характер: при монорезистентном туберкулезе отмечалось угнетение секреции IL-12, а при поли- и МЛУ-туберкулезе многократное ее повышение (в среднем в 7 раз). На основе полученных данных можно заключить, что:

1) дефицит секреции IL-12 при ТБЛ коррелирует со спектром лекарственной бактериорезистентности;

2) в основе Т-клеточного дефицита при поли- и мультирезистентном ТБЛ, по всей видимости, лежит гипоэргия макрофагов, а при монорезистентном туберкулезе — нарушение индуцирующего влияния IL-12 на дифференцировку Т-хелперов типа 1, продукцию ими IL-2 и пролиферацию Т-лимфоцитов. Причиной этого, вероятно, может быть дефицит фактора трансдукции и активатора транскрипции STAT4 (Signal Transducer and Activator of Transcription), опосредующего активирующее действие IL-12 на пролиферацию и дифференцировку Th1. Известно также, что блокировать фосфорилирование и дезактивировать данный фактор может противовоспалительный цитокин — трансформирующий фактор роста β (TGF-β), продукция которого у больных туберкулезом (согласно результатам собственных исследований) увеличивалась, равно как и секреция активирующего его образование IL-4.

Закономерно возникает вопрос, как представленные результаты могут быть использованы на практике. Их практическая значимость заключается в том, что на основе фундаментальных данных об иммуномодулирующем влиянии возбудителя могут быть разработаны дифференциальные подходы к

иммунокоррекции вторичной иммунологической недостаточности, сопровождающей течение туберкулеза. Эти методы лечения все больше внедряются в клиническую фтизиатрию в связи с ростом числа микобактериальных штаммов, обладающих множественной резистентностью к антибактериальным средствам. Они могут осуществляться по нескольким направлениям.

Одним из наиболее перспективных является метод, основанный на стимуляции функциональных свойств иммунокомпетентных клеток путем устранения дефицита иммунорегуляторных цитокинов и использования клеточных технологий, подразумевающих реинфузию собственных (аутологичных) изолированных мононуклеарных лейкоцитов после их дополнительной активации в присутствии «обученных» антигеном дендритных клеток и рекомбинантного IL-2 *in vitro*. Данная технология в настоящее время апробируется в Томской областной клинической туберкулезной больнице. Ее применение, учитывая приведенные выше сведения, может быть наиболее эффективным при ТБЛ с лекарственной поли- и мультирезистентностью, при «неBeijing»-туберкулезе, а также при Beijing-туберкулезе, вызванном уникальными микобактериальными штаммами. В этих случаях также целесообразно применять иммуноактивные препараты, стимулирующие клетки системы мононуклеарных фагоцитов, таких как рекомбинантный IFN- γ (имукин, ингарон), нуклеинат натрия, липоид, полиоксидоний. Последний наряду с иммуностимулирующими свойствами обладает антиоксидантным и мембраностабилизирующим действием, что актуально при лекарственно-чувствительном ТБЛ.

Заместительная терапия рекомбинантным IL-2 (ронколейкин) и препаратами из группы тимопоэтинов может быть использована при монорезистентном варианте ТБЛ, а также при ТБЛ, вызванном Beijing-штаммами микобактерий из группы близкородственных изолятов, т.е. при тех формах туберкулеза, для которых характерным является нарушение IL-12-опосредованного активирующего влияния макрофагов на Т-клеточное звено иммунитета в условиях гиперпродукции цитокина.

Это лишь небольшая часть той работы, которая проводится с 2002 г. В настоящее время реализуются другие направления исследований в области этиологии

и иммунопатогенеза ТБЛ, например, посвященные изучению генетической природы дисрегуляции противотуберкулезного иммунитета на основе функционального полиморфизма иммунорегуляторных генов и поиску иммуногенетических маркеров подверженности ТБЛ.

Функциональный полиморфизм генов цитокинов, как известно, связан с заменами единичных нуклеотидов single nucleotide polymorphism (SNP), влияющими на количество белкового продукта. Показано, в частности (рис. 6), что аллель A2 полиморфизма 3953 A1/A2 гена *IL1 β* и аллель G полиморфизма T-330G гена *IL2* ассоциированы с низкой продукцией соответствующих цитокинов, а аллель C полиморфизма A-1118C гена *IL12* — с активацией синтеза IL-12. При этом носительство первых двух полиморфных аллелей связано с повышенным риском клинической манифестации ТБЛ, а гомозиготный по аллелю C генотип промоторного региона гена *IL12* играет протективную (защитную) роль по отношению к заболеванию туберкулезом. Установлены аллельные варианты полиморфизмов иммунорегуляторных генов, ассоциированные с гиперпродукцией противовоспалительных цитокинов IL-4 и TGF- β . Эти данные свидетельствуют о том, что реакция иммунной системы на микобактериальную инфекцию определяется не только генетическим полиморфизмом возбудителя, но и человека. Это определяет поляризацию иммунного ответа в направлении клеточных или гуморальных реакций, резистентность или, напротив, генетически детерминированную предрасположенность человека к заболеванию ТБЛ.

В рамках поиска молекулярно-генетических механизмов супрессии противотуберкулезного иммунитета проводится изучение роли в их реализации естественных и индивидуальных регуляторных Т-лимфоцитов и малоизученной фракции $\gamma\delta$ Т-клеток, на основе которых в настоящее время ведутся разработки противотуберкулезной вакцины нового поколения.

Завершается работа по изучению механизмов иммунотропного действия противотуберкулезных препаратов основного и резервного ряда для обоснования иммуномодулирующих их эффектов и поиска подходов к коррекции лекарственного иммунодефицита.

Новым направлением исследований является изучение молекулярно-генетических механизмов формирования эозинофильной реакции крови и роли эозинофилов в иммунопатогенезе ТБЛ. Согласно приказу № 109 Минздрава России от 21.03.2003 г., развитие

Полиморфизм		
+3953 A1/A2 гена <i>IL1B</i>	Аллель A2 ассоциирован со ↓ продукции <i>IL1β</i>	Выявлены ассоциация генотипа <i>A1A2</i> (OR = 1,27) с туберкулезом легких и протективная роль <i>A1A1</i> генотипа (OR = 0,79)
T-330G гена <i>IL2</i>	Аллель G ассоциирован со ↓ продукции IL-2	Выявлены ассоциация генотипов <i>TG</i> (OR = 1,792) и <i>GG</i> (OR=1,306) с туберкулезом легких и протективная роль генотипа <i>TT</i> (OR = 0,577). С <i>TT</i> -генотипом ассоциирован более высокий уровень секреции IL-2
A-1188C гена <i>IL12B</i>	Аллель C ассоциирован с ↑ продукции IL-12	Выявлены ассоциация генотипа <i>AC</i> (OR = 1,65) с туберкулезом легких и протективная роль генотипа <i>CC</i> (OR = 0,5)
C-590T гена <i>IL4</i>	Аллель T ассоциирован с ↑ продукции IL-4	Выявлена ассоциация генотипов <i>CC</i> (OR = 2,135) и <i>CT</i> (OR = 1,771) с туберкулезом легких. С <i>TT</i> -генотипом ассоциирован более высокий уровень секреции IL-4
C-509T гена <i>TGFβ</i>	Аллель T ассоциирован с ↑ продукции <i>TGF-β</i>	Выявлена ассоциация генотипа <i>CT</i> (OR = 1,34) с туберкулезом легких. С <i>TT</i> -генотипом ассоциирован более высокий уровень секреции <i>TGF-β</i>

Рис. 6. Аллельный полиморфизм генов цитокинов и туберкулез легких: OR — отношение шансов

эозинофилии крови в ходе противотуберкулезной терапии считается показанием для исключения препарата основной группы из режима лечения с последующей его заменой на менее эффективный препарат резервного ряда. Однако в отдельных монографиях указывается также на то, что умеренная эозинофилия сопровождает благоприятно протекающие случаи туберкулеза, а гипо- и анэозинофилия выступают негативными прогностическими признаками. То есть при туберкулезе эозинофилия, по-видимому, может иметь защитно-приспособительное значение ввиду того, что эозинофильные гранулоциты в ряде случаев обнаруживаются в составе туберкулезных гранул, вырабатывают медиаторы с про- и противовоспалительной активностью, бактерицидные факторы.

Под данные направления было получено четыре гранта Президента РФ, реализованы шесть государственных контрактов по федеральной целевой программе (ФЦП) и выполняются еще два проекта ФЦП по направлению «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России». На средства грантов оборудована лаборатория экспериментальной патофизиологии, в которой работают докторанты, аспиранты, а также студенты, выполняющие дипломные и курсовые работы. По результатам исследований на сегодняшний день защищены две докторские и пять кан-

дидатских диссертаций, выполняются еще девять работ, из них три — на соискание ученой степени доктора наук. Опубликованы одна монография и 46 статей в ведущих российских журналах.

Материалы исследований нашли свое отражение в 4-м издании учебника по патофизиологии под редакцией академика РАМН В.В. Новицкого, академика РАМН Е.Д. Гольдберга и профессора О.И. Уразовой, одобренном экспертным советом Федерального института развития образования (ФИРО) и опубликованном в 2009 г. в ведущем российском издательстве медицинской литературы «ГЭОТАР-Медиа» (г. Москва).

В результате развития и укрепления контактов с коллегами из Форума Коха—Мечникова (Германия), специализирующимися в области изучения туберкулеза, в Сибирском государственном медицинском университете (СибГМУ) в 2008 г. был создан Центр компетенции, одним из направлений деятельности которого является работа по координации совместных российско-германских фундаментальных и прикладных исследований, образовательных программ в области социально значимых инфекций.

В заключение хотелось бы выразить благодарность коллективу ученых и врачей, которые были заняты и продолжают участвовать в реализации совместной

научно-исследовательской работы, проводимой при участии кафедр патофизиологии, фтизиатрии и пульмонологии СибГМУ, ЗАО «Томские клеточные технологии» и областных противотуберкулезных лечебных учреждений. Особенно признательна члену-корреспон-

денту РАМН, профессору Айвару Карловичу Стрелису, который был инициатором этой работы и ее идейным лидером, заложившим основу представленных направлений фундаментальных исследований во фтизиатрии.

Поступила в редакцию 05.05.2010 г.

Утверждена к печати 13.05.2010 г.

Сведения об авторах

О.И. Уразова — д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Уразова Ольга Ивановна, тел. 8-903-913-1483, e-mail: Urazova72@yandex.ru