

УДК 616-002.592-008.953-092.18:575.1

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ БЕЛКОВ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ В ТУБЕРКУЛЕМАХ С РАЗНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

М.В. Ерохина^{1,2}, Л.Н. Лепеха¹, Е.Ю. Рыбалкина¹, Р.В. Тарасов¹, Е.К. Тарасова¹

¹ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», г. Москва

Цель работы. Исследовать уровень экспрессии основных генов белков множественной лекарственной устойчивости соматических клеток макроорганизма (МЛУ-СКМ) – ABCB1, ABCC1, ABCG2 – в туберкулемах легких с разной активностью воспаления.

Материалы и методы. Операционный материал туберкулем легких получен от 30 пациентов (16 мужчин и 14 женщин). Образцы туберкулем по результатам гистологического исследования и морфологического анализа были разделены на две группы: с умеренным или выраженным воспалительным процессом. Для всех образцов была проведена оценка уровня экспрессии генов ABCB1, ABCC1, ABCG2 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Гены ABCB1, ABCC1, ABCG2 экспрессированы в перифокальной зоне туберкулем, и уровень их экспрессии зависит от активности воспаления. Наивысший уровень экспрессии выявлен для гена ABCB1, кодирующего белок-транспортер P-гр.

Ключевые слова: туберкулез, воспаление, туберкулема легкого, МЛУ, ABCB1, ABCC1, ABCG2

Для цитирования: Ерохина М.В., Лепеха Л.Н., Рыбалкина Е.Ю., Тарасов Р.В., Тарасова Е.К. Анализ экспрессии генов белков множественной лекарственной устойчивости в туберкулемах с разной активностью воспалительного процесса // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2024. – Т. 12, № 1. – С. 19–24. <http://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-1-19-24>

ANALYSIS OF MULTIDRUG RESISTANCE PROTEIN GENE EXPRESSION IN TUBERCULOMAS WITH DIFFERENT INFLAMMATORY ACTIVITY

M.V. Erokhina^{1,2}, L.N. Lepekha¹, E.Yu. Rybalkina¹, R.V. Tarasov¹, E.K. Tarasova¹

¹ Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

The aim of the work is to investigate the expression level of the main genes of multidrug resistance proteins of macroorganism somatic cells (MDR-SCM) – ABCB1, ABCC1, ABCG2 – in pulmonary tuberculomas with different inflammatory activity.

Materials and methods. Surgical material of pulmonary tuberculoma was obtained from 30 patients (16 men and 14 women). According to the results of histological examination and morphological analysis tuberculoma samples were divided into two groups: with moderate or severe inflammatory process. The level of expression of the ABCB1, ABCC1, and ABCG2 genes was evaluated for all samples by real-time polymerase chain reaction.

Results. The genes ABCB1, ABCC1, ABCG2 are expressed in the perifocal zone of tuberculomas and their expression level depends on the activity of inflammation. The highest expression level was found for the ABCB1 gene encoding the P-gp transporter protein.

Key words: tuberculosis, inflammation, pulmonary tuberculosis, MDR, ABCB1, ABCC1, ABCG2

For citations: Erokhina M.V., Lepekha L.N., Rybalkina E.Yu., Tarasov R.V., Tarasova E.K. Analysis of multidrug resistance protein gene expression in tuberculomas with different inflammatory activity. *Tuberculosis and socially significant diseases*, 2024, vol. 12, no. 1, pp. 19–24. (In Russ.) <http://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-1-19-24>

Введение

Развитие терапии, нацеленной на организм больного, – важнейшее направление современной медицины, позволяющее повысить эффективность лечения туберкулеза, в частности, предотвратить негативное воздействие его факторов на респираторный отдел легких. В рамках этого направления осуществляется поиск перспективных прогностических биомар-

керов и новых мишеней терапевтического воздействия [6, 19]. Такими мишенями могут быть белки множественной лекарственной устойчивости соматических клеток макроорганизма (МЛУ-СКМ), так как механизмы, снижающие эффективность противотуберкулезных препаратов (ПТП) в организме больных туберкулезом (ТБ) легких, могут формироваться не только в результате развития резистентности к ним возбудителя

M. tuberculosis, но и за счет индукции активности белков МЛУ-СКМ, относящихся к белкам-экспортерам [3, 4, 18].

Белки МЛУ-СКМ – это многофункциональная группа белков, принимающих участие в реализации различных физиологических и патологических процессов, а также в регуляции воспаления [7, 12]. Взаимодействие ПТП с МЛУ-СКМ происходит при пероральном приеме, когда ПТП проходит через ряд клеточных барьеров – эпителий кишечника и эндотелий сосудов, прежде чем достигнут очага ТБ в легких и инфицированных *M. tuberculosis* макрофагов. Эти белки характеризуются уникальной структурой и транспортируют соединения разной химической природы из цитоплазмы во внеклеточную среду. В совокупности они осуществляют транспорт до 500 различных компонентов, в том числе и лекарственных препаратов [8]. Активность наиболее изученных и значимых для клинической практики белков МЛУ-СКМ – P-gp (P-glycoprotein, кодируется геном *ABCB1/MDR1*), MRP1 (Multidrug Resistance-associated Protein 1, кодируется геном *ABCC1/MRP1*), BCRP (Breast Cancer Resistance Protein, кодируется геном *ABCG2/BCRP*) – учитывается при химиотерапии злокачественных новообразований, нейродегенеративных и аутоиммунных заболеваний [9, 10, 15, 17]. Важно, что высокий уровень экспрессии генов этих белков связан с негативным прогнозом течения заболевания. Среди лекарственных препаратов – субстратов для белков МЛУ-СКМ – имеются и ПТП: рифампицин, этамбутол, моксифлоксацин [18].

Воспаление – сложно организованный многофакторный процесс, находящийся под влиянием белков МЛУ-СКМ, которые регулируют транспорт провоспалительных цитокинов [5]. Ранее полуколичественным методом ПЦР было показано, что при фиброзно-кавернозном ТБ выявляется экспрессия генов наиболее клинически значимых белков МЛУ-СКМ: *MDR1 (ABCB1)*, *MRP1 (ABCC1)*, *BCRP (ABCG2)* и *LRP* [4].

В данном исследовании **цель работы** – проанализировать уровень экспрессии основных генов МЛУ-СКМ в туберкулемах легких с разной активностью воспалительного процесса методом ПЦР в реальном времени. Полученные результаты позволят ответить на следующие вопросы:

- 1) как экспрессия генов белков МЛУ-СКМ зависит от зоны туберкулезного воспаления?
- 2) экспрессия какого белка МЛУ-СКМ наиболее сильно зависит от активности туберкулезного воспаления?

Таблица 1. Пары праймеров, использованные для ПЦР в реальном времени

Ген Gene	Прямая последовательность Direct sequence	Обратная последовательность Reverse sequence	Длина Length
<i>ABCB1</i>	GGGATGGTCAGTGTGATGGA	GCTATCGTGGTGGCAAACAATA	110 п.н. • p.n.
<i>ABCC1</i>	GTGAATCGTGGCATCGACATA	GCTTGGGACGGAAGGGAATC	184 п.н. • p.n.
<i>ABCG2</i>	TGAGCCTACAACCTGGCTTAGA	CCCTGCTTAGACATCCTTTTCAG	75 п.н. • p.n.
<i>RPL27</i>	ACCGCTACCCCGCAAAGTG	CCCGTCGGGCCTTGCGTTTA	198 п.н. • p.n.

* ген *RPL27* – ген «домашнего хозяйства», п.н. – пары нуклеотидов

* *RPL27* gene – «housekeeping» gene, p.n. – pairs of nucleotides

Материалы и методы

Операционный материал

Образцы туберкулем легких получены в ФГБНУ «ЦНИИТ» от 30 пациентов (16 мужчин и 14 женщин) в результате проведения плановой операции. Возраст пациентов составил 2236 лет и до операции период химиотерапии был не менее 15 месяцев.

Гистологические исследования

Образцы операционного материала фиксировали в 10%-ном забуференном формалине, подвергали дегидратации и заливали в парафин Hystomix (Бiovitрум, Россия). Срезы толщиной 5 мкм изготавливали на микротоме Leica (Германия). Препараты окрашивали гематоксилином и эозином (0,1%-ный водный раствор) и заключали в канадский бальзам. Анализ полученного материала проводили с использованием светового микроскопа LeicaDM 1000 LED с объективами NPlan 4x, 20x, 40x и 100x/1.25 oil. Гистологические срезы использовали для формирования по морфологическим признакам двух групп: туберкулемы с признаками умеренной (группа 1) или высокой (группа 2) активности туберкулезного воспаления.

ОТ-ПЦР в реальном времени

Образцы объемом 0,3 см³ гомогенизировали в керамической ступке (на льду) и заливали TRI Reagent (MRC Inc, США) из расчета 1 мл на образец (в дальнейшем хранили при температуре -80 °C). Для анализа было получено 12 образцов из некротического очага и 50 образцов из области, прилегающей к капсуле туберкулемы. Выделения общей РНК проводили в соответствии с протоколом производителя TRI Reagent. Концентрацию выделенной РНК определяли на спектрофотометре NanoDrop 8000 (Thermo Scientific, США) при длине волны 260 нм. Качество выделенной из образцов общей РНК проверяли при помощи электрофореза в 1%-ном агарозном геле с добавлением 0,01% бромистого этидия (камера для горизонтального электрофореза Helicon, Россия). Образцы с ясно видимыми полосами 18S и 28S РНК были использованы для дальнейшего анализа. ПЦР в реальном времени проводили в соответствии с протоколом и реактивами производителя (ООО «Синтол», Россия). Последовательность специфических праймеров, применяемых в реакции, представлена в таблице 1.

Для каждого анализируемого гена делали 3 пробы. Для ПЦР использовались 96 луночных оптических планшетов (SSI, США).

Table 1. Primer pairs used for real-time PCR

Gene	Direct sequence	Reverse sequence	Length
<i>ABCB1</i>	GGGATGGTCAGTGTGATGGA	GCTATCGTGGTGGCAAACAATA	110 p.n. • p.n.
<i>ABCC1</i>	GTGAATCGTGGCATCGACATA	GCTTGGGACGGAAGGGAATC	184 p.n. • p.n.
<i>ABCG2</i>	TGAGCCTACAACCTGGCTTAGA	CCCTGCTTAGACATCCTTTTCAG	75 p.n. • p.n.
<i>RPL27</i>	ACCGCTACCCCGCAAAGTG	CCCGTCGGGCCTTGCGTTTA	198 p.n. • p.n.

* gene *RPL27* – gene «housekeeping», p.n. – pairs of nucleotides

* *RPL27* gene – «housekeeping» gene, p.n. – pairs of nucleotides

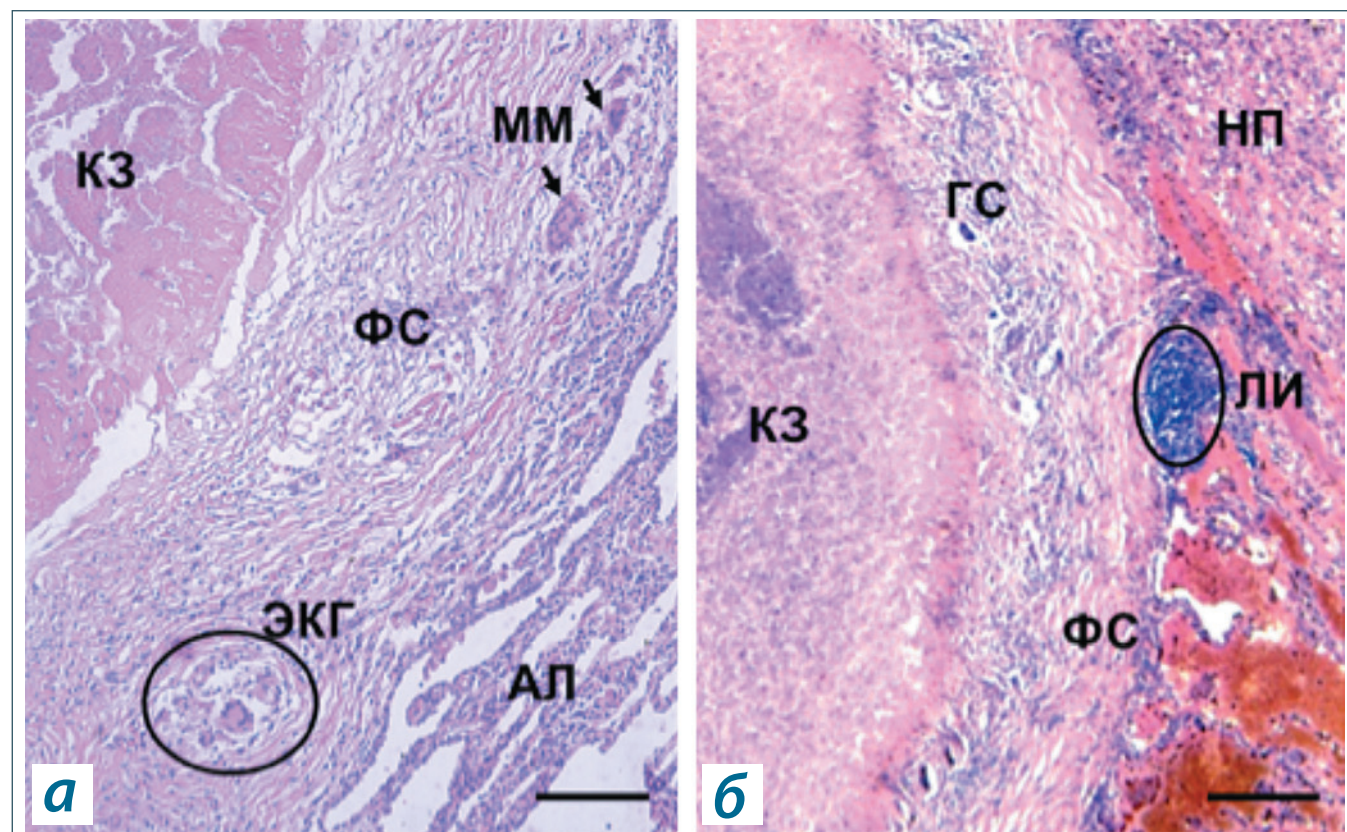


Рисунок 1. Туберкулема легкого: а – с умеренной активностью воспаления, б – с высокой активностью воспаления. КЗ – казеозный некроз, ММ – многоядерные макрофаги (стрелки), ГС – грануляционный слой, ЭКГ – эпителиоидно-клеточные гранулемы, ФС – фиброзный слой, НП – неспецифическая пневмония, ЛИ – лимфоидный инфильтрат, АЛ – альвеолы. Масштабный отрезок – 100 мкм

Figure 1. Pulmonary tuberculosis: a – with moderate inflammatory activity, б – with high inflammatory activity. КЗ – caseous necrosis, ММ – multinucleated macrophages (arrows), ГС – granulation layer, ЭКГ – epithelioid cell granulomas, ФС – fibrous layer, НП – nonspecific pneumonia, ЛИ – lymphoid infiltrate, АЛ – alveoli. The scale segment – 100 microns

Реакцию проводили в амплификаторе CFX96 Touch (Bio-Rad, США). Условия амплификации: 95 °C – 5 мин, затем 39 циклов (95 °C – 13 с, 60 °C – 20 с, 72 °C – 15 с). Продукты ПЦР проверяли на специфичность методом кривой плавления в программном обеспечении Bio-Rad CFX Manager. Для обработки данных ПЦР в режиме реального времени использовали программное обеспечение Bio-Rad CFX Manager. Нормализацию результатов проводили по экспрессии гена *RPL27*. Уровень экспрессии генов оценивали по значению $R = 2^{\Delta Ct} \times 10^3$, где ΔCt – разница между пороговыми циклами экспериментального гена и гена *RPL27*. Конечная обработка данных проводилась в программе Microsoft Office Excel 2007.

Результаты

Гистологическая характеристика туберкулем

В туберкулемах группы 1 казеозный некроз уплотнен, окружен двухслойной капсулой, состоящей из грануляционного (внутренний) и фиброзного (наружный) слоев (рис. 1а). Фиброзный слой хорошо выражен и сформирован компактно расположенными волокнами соединительной ткани. В отличие от фиброзного грануляционный слой более тон-

кий, может быть фрагментированным. Он содержит немногочисленные клетки, среди которых преобладают макрофаги и лимфоциты, имеются единичные эпителиоидно-клеточные гранулемы.

В гранулемах группы 2 казеозный некроз имеет признаки расплавления, окружен широким грануляционным слоем, который преобладает над фиброзным (рис. 1б). В грануляционном слое выявляются клеточные элементы воспаления, в том числе нейтрофилы, определяются эпителиоидные клетки и гигантские клетки Пирогова – Лангханса. К фиброзному слою примыкают участки легочной паренхимы с признаками неспецифической пневмонии, скопления лимфоцитов разной степени выраженности.

По результатам морфологического исследования операционного материала для анализа экспрессии генов МЛУ-СКМ был отобран материал в группу 1 от 13 больных (24 образца) и в группу 2 – от 17 больных (26 образцов).

Оценка экспрессии генов *ABCBI1*, *ABCC1*, *ABCG2*

Анализ выделенной из образцов РНК выявил ее полное разрушение в области некроза и хорошую сохранность в образцах, выделенных из других зон, что демонстрируется

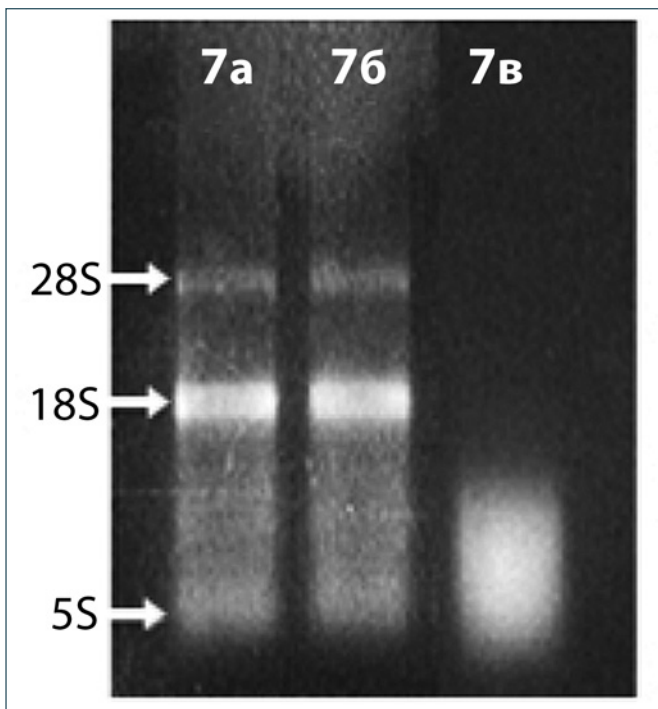


Рисунок 2. Оценка качества общей РНК, выделенной из образцов перифокальной зоны и области некроза. Указаны полосы, соответствующие рРНК 28S, 18S и 5S

Figure 2. Assessment of the quality of total RNA isolated from samples of the perifocal zone and necrosis area. The bands corresponding to the 28S, 18S and 5S RNAs are indicated

разделением рРНК 28S, 18S и 5S при электрофорезе общей РНК (рис. 2). В дальнейший анализ экспрессии генов образцы некротического очага включены не были в связи с разрушением общей РНК.

Анализ экспрессии генов в образцах, полученных из области, прилегающей к капсуле, показал, что выраженная активность ТБ воспаления характеризуется более высоким уровнем экспрессии генов *ABCB1*, *ABCC1*, *ABCG2* в сравнении с умеренным ТБ воспалением (рис. 3). Ген *ABCB1* обладает наивысшим уровнем экспрессии в обеих группах, но в группе 2 он в 7,2 раза выше, чем в группе 1.

Обсуждение

При активации туберкулезного воспаления выявлено возрастание уровня экспрессии генов белков-экспортеров *ABCB1*, *ABCC1*, *ABCG2*. В туберкулемах легкого с признаками выраженной активности специфического воспаления наиболее высокий уровень экспрессии обнаружен для гена белка Р-гр. Эти данные согласуются с полученными ранее результатами по выраженности экспрессии генов МЛУ-СКМ в легких при фиброзно-кавернозном туберкулезе [4]. Они подтверждают связь воспалительного процесса в легких с экспрессией генов белков МЛУ-СКМ и в первую очередь с *ABCB1* (MDR1). На модели экспериментального ТБ также было обнаружено, что экспрессия генов белка Р-гр (*Mdr1a/b*) в легких возрастает при прогрессировании ТБ [2]. Таким образом, имеются убедительные данные, что при ТБ легких белки МЛУ-СКМ, в первую очередь Р-гр, связаны с активным воспалением.

Уровень экспрессии гена Р-гр *ABCB1* регулируется множеством факторов, актуальных при ТБ легких. Провоспалительные цитокины, *M. tuberculosis*, гипоксия и длительное воздействие ПТП индуцируют экспрессию гена *ABCB1* и функциональную активность Р-гр [1, 3, 14]. Провоспалительные

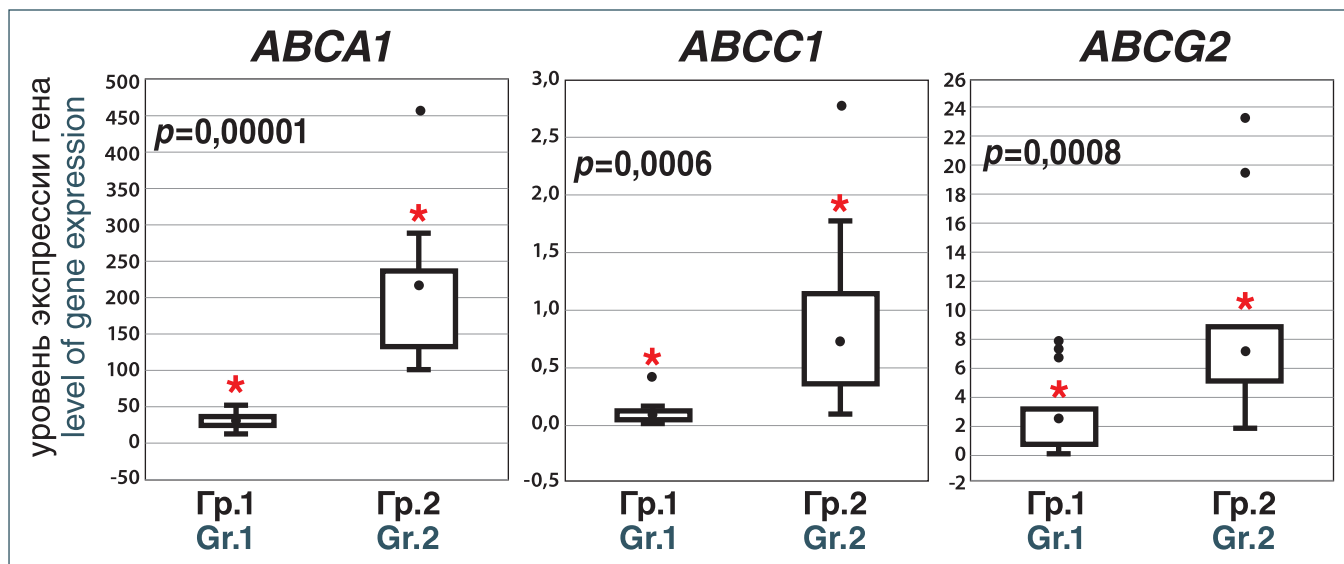


Рисунок 3. Гистограмма сравнения экспрессии генов *ABCB1*, *ABCC1*, *ABCG2* в перифокальной зоне (область капсулы и прилегающей ткани) туберкулем легкого с умеренной (группа 1) и высокой (группа 2) активностью туберкулезного воспаления

* отмечены статистически значимые различия при $p < 0,001$, U-критерий Манна-Уитни.

Figure 3. Histogram comparing the expression of *ABCB1*, *ABCC1*, *ABCG2* genes in the perifocal zone (capsule area and adjacent tissue) of pulmonary tuberculosis with moderate (group 1) and high (group 2) activity of tuberculous inflammation

* Statistically significant differences were noted at $p < 0.001$, Mann-Whitney U-test.

цитокины IFN- γ , TNF- α играют важную роль в формировании туберкулем [16] и индуцируют экспрессию гена *ABCB1* в клетках, опосредующих реакции врожденного и приобретенного иммунитета [13]. Индукция экспрессии гена *ABCB1* под воздействием *M. tuberculosis* продемонстрирована на клеточной линии промоноцитов U1 [11] и в модели экспериментального туберкулеза легких [2]. Также необходимо учесть, что группы 1 и 2 характеризуются разным клеточным составом: для высокой активности воспаления характерна инфильтрация капсулы и прилегающей к ней области иммунными клетками. Экспрессия генов *ABCB1* и *ABCC1* выявляется в гранулоцитах, лимфоцитах, моноцитах и макрофагах, в дендритных клетках [20], что может вносить свой вклад в возрастание уровня экспрессии этих генов в группе 2. Повышенная экспрессия *ABCB1* в легких больных ТБ может быть опосредована разными молекулярными сигнатурами и быть связана с активацией сигнального пути STAT3 или с высокими уровнями TNF- α и CD163 [14].

Заключение

В настоящее время не существует терапевтических стратегий, которые позволяют напрямую ингибировать функциональную активность белков-экспортеров группы МЛУ-СКМ. В этой связи ингибирование сигнальных путей активации экспрессии *ABCB1* может быть рассмотрено в качестве вспомогательной терапии при лечении ТБ [21]. Также в дальнейшем необходимо изучить и учесть активацию белков МЛУ-СКМ при использовании разных режимов химиотерапии, длительности заболевания и динамики излечения ТБ. Мы полагаем, что эти белки могут быть рассмотрены в качестве перспективных мишеней для разработки новых терапевтических подходов, направленных на регуляцию активности туберкулезного воспаления и повышение эффективности противотуберкулезной химиотерапии.

Литература

1. Ерохина М.В., Лепеха Л.Н. Участие белков МЛУ клеток легкого в снижении эффективности действия противотуберкулезных препаратов // Вестник ЦНИИТ. – 2020. – № 1. – С. 5-20.
2. Ерохина М.В., Лепеха Л.Н., Рыбалкина Е.Ю., Никоненко Б.Б., Бочарова И.А., Эргешов А.Э. Возрастание экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости *Mdr1a/b* в клетках легких мышей, инфицированных *M. tuberculosis* // Вестник ЦНИИТ. – 2019. – № 2. – С. 16-25.
3. Ерохина М.В., Лепеха Л.Н., Эргешов А.Э. Белки множественной лекарственной устойчивости клеток легких при туберкулезном воспалении // Науч. тр. к 80-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки, профессора, академика РАН В.И. Литвинова / под ред. Е.М. Богородской. – М.: Изд-во Сам полиграфист, 2021. – С. 542.
4. Ерохина М.В., Лепеха Л.Н., Эргешов А.Э. и др. Белки множественной лекарственной устойчивости соматических клеток легкого и особенности их экспрессии при фиброзно-кавернозном туберкулезе // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 9. – С. 53-58.
5. Ставровская А.А., Рыбалкина Е.Ю. Белки семейства ABC и воспаление // Биологические мембраны. – 2019. – Т. 36. – № 2. – С. 79-89.
6. Ahmed S., Raqib R., Guðmundsson G.H., Bergman P., Agerberth B., Rekha R.S. Host-directed therapy as a novel treatment strategy to overcome tuberculosis: targeting immune modulation // Antibiotics. – 2020. – Vol. 9, № 21. doi:10.3390/antibiotics9010021.
7. Cory T.J., He H., Winchester L.C., Kumar S., Fletcher C.V. Alterations in P-glycoprotein expression and function between macrophage subsets // Pharmaceut. Res. – 2016. – Vol. 33, № 11. – P. 2713-2721.
8. Chen Y.-L., Yang T.-Y., Chen K.-C., Wu C.-L., Hsu S.-L., Hsueh C.-M. Hypoxia can impair doxorubicin resistance of non-small cell lung cancer cells by inhibiting MRP1 and P-gp expression and boosting the chemosensitizing effects of MRP1 and P-gp blockers // Cell. Oncology (Dordrecht). – 2016. – Vol. 39, № 5. – P. 411-433.
9. Fletcher J.I., Williams R.T., Henderson M.J., Norris M.D., Haber M. ABC Transporters as mediators of drug resistance and contributors to cancer cell biology // Drug Resistance Updates. – 2016. – Vol. 26. – P. 1-9.
10. García-Carrasco M., Mendoza-Pinto C., Macías-Díaz S., Etchegaray-Morales I., Jiménez-Herrera E.A., Méndez-Martínez S., Soto-Santillán P., Pérez-Romano B., Ruiz-Argüelles A., Guzmán-Ruiz O. Clinical relevance of P-glycoprotein activity on peripheral blood mononuclear cells and polymorphonuclear neutrophils to methotrexate in systemic lupus erythematosus patients // Clin. Rheumatol. – 2017. – Vol. 36, № 10. – P. 2267-2272.
11. Gollapudi S., Reddy M., Gangadharam P., Tsuruo T., Gupta S. Mycobacterium tuberculosis induces expression of P-glycoprotein in promonocytic U1 cells chronically infected with HIV type 1 // Biochem. Biophys. Res. Communications. – 1994. – Vol. 199, № 3. – P. 1181-1187.
12. Leslie E.M., Deeley R.G., Cole S.P.C. Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2005. – Vol. 204. – P. 216-237.
13. Liu J., Zhou F., Chen Q., Kang A., Lu M., Liu W., Zang X., Wang G., Zhang J. Chronic inflammation up-regulates P-gp in peripheral mononuclear blood cells via the STAT3/Nf- κ b pathway in 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis mice // Scientific Reports. – 2015. – Vol. 5. – P. 13558.
14. Pavlova E.N., Lepelka L.N., Rybalkina E.Y. et al. High and low levels of *ABCB1* expression are associated with two distinct gene signatures in lung tissue of pulmonary TB patients with high inflammation activity // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24, № 19. – P. 14839.

15. Sanchez-Rodriguez E.N., Gutierrez-Ureña S.R., Cerpa-Cruz S., Aguilar-Chavez E.A., Cardona-Muñoz E.G. et al. Serum P-glycoprotein level: a potential biomarker of DMARD failure in patients with rheumatoid arthritis // *Inflammopharmacology*. – 2018. doi:10.1007/s10787-018-0529-2.
16. Silva Miranda M., Breiman A., Allain S., Deknuydt F., Altare F. The tuberculous granuloma: an unsuccessful host defence mechanism providing a safety shelter for the bacteria? // *Clin. Dev. Immunol.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 139127.
17. Stavrovskaya A.A., Shushanov S.S., Rybalkina E.Y. Problems of glioblastoma multiforme drug resistance // *Biochemistry (Mosc.)*. – 2016. – Vol. 81. – № 2. – P. 91-100.
18. Te Brake L.H.M., de Knecht G.J., de Steenwinkel J.E., van Dam T.J.P., Burger D.M., Russel F.G.M., van Crevel R., Koenderink J.B., Aarnoutse R.E. The role of efflux pumps in tuberculosis treatment and their promise as a target in drug development: unraveling the black box // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2018. – Vol. 58. – P. 271-291.
19. Tiwari D., Martineau A.R. Inflammation-mediated tissue damage in pulmonary tuberculosis and host-directed therapeutic strategies // *Seminars in Immunol.* – 2023. – Vol. 65. – P. 101672. doi:10.1016/j.smim.2022.101672.
20. Van de Ven R., Oerlemans R., van der Heijden J.W., Scheffer G.L., de Gruijil T.D., Jansen G., Scheper R.J. ABC drug transporters and immunity: novel therapeutic targets in autoimmunity and cancer // *J. Leukocyte Biol.* – 2009. – Vol. 86, № 5. – P. 1075-1087.
21. Wallis R.S., Ginindza S., Beattie T., Arjun N., Likoti M., Sebe M., Edward V.A., Rassool M., Ahmed K., Fielding K. et al. Lung and blood early biomarkers for host-directed tuberculosis therapies: secondary outcome measures from a randomized controlled trial // *PLoS One*. – 2022. – Vol. 17. – P. e0252097. doi:10.1371/journal.pone.0252097.

Об авторах

Ерохина Мария Владиславовна – доцент кафедры клеточной биологии и гистологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», заведующая лабораторией клеточной биологии отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», доктор биологических наук

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел. + 7 (495) 939-45-67

e-mail: masha.erokhina@gmail.com

Лепеха Лариса Николаевна – главный научный сотрудник отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», профессор, доктор биологических наук

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел. + 7 (499) 785-91-79

e-mail: lep3@yandex.ru

Рыбалкина Екатерина Юрьевна – старший научный сотрудник лаборатории клеточной биологии отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», кандидат биологических наук

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел. + 7 (926) 044-31-91

e-mail: kate_rybalkina@mail.ru

Тарасов Руслан Вячеславович – младший научный сотрудник, врач-хирург отдела хирургии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», кандидат медицинских наук

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел. + 7 (499) 785-91-79

e-mail: etavnai@yandex.ru

Тарасова Екатерина Константиновна – младший научный сотрудник лаборатории клеточной биологии отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», магистр биологических наук

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел. + 7 (499) 785-91-79

e-mail: shalioto6@gmail.com