

БЕЛКИ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ЛЕГКОГО И ОСОБЕННОСТИ ИХ ЭКСПРЕССИИ ПРИ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

М. В. ЕРОХИНА^{1,2}, Л. Н. ЛЕПЕХА¹, А. Э. ЭРГЕШОВ¹, Е. Ю. РЫБАЛКИНА^{1,3}, С. С. САДОВНИКОВА¹, К. А. СЫЧЕВСКАЯ²

¹ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва

²ФГБОУВО «МГУ им. М. В. Ломоносова», Москва

³ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, Москва

В формировании устойчивости к лекарственным препаратам могут принимать участие клетки макроорганизма, содержащие специальные белки-транспортёры, получившие название «белки множественной лекарственной устойчивости» (белки МЛУ).

Цель исследования: определить особенности экспрессии генов и распределения основных белков МЛУ (*MDR1/Pgp*, *MRP1*, *LRP*, *BCRP*) в клетках легкого при туберкулезном процессе.

Материалы и методы. Оценка экспрессии генов белков МЛУ проведена методом ОТ-ПЦР на мРНК, выделенной из операционного материала больных фиброзно-кавернозным туберкулезом. Оценка локализации белков МЛУ выполнена с помощью методов иммуногистохимического окрашивания и конфокальной лазерной микроскопии.

Результаты. Выраженность экспрессии генов белков МЛУ в разных зонах туберкулезного процесса варьирует: *MDR1* и *BCRP* характеризуются наиболее высоким уровнем и минимальным – ген *MRP1*. Уровень экспрессии гена *LRP* зависит от зоны воспаления и является максимальным в перифокальной зоне, где белок выявляется в клетках альвеолярного эпителия и макрофагах. Высокая экспрессия генов белков МЛУ в разных зонах туберкулезного процесса свидетельствует о потенциальной возможности участия данных белков в развитии лекарственной устойчивости к препаратам противотуберкулезной химиотерапии.

Ключевые слова: фиброзно-кавернозный туберкулез легких, лекарственная устойчивость, *Pgp*, *MRP1*, *BCRP*, *LRP*.

MULTIPLE DRUG RESISTANCE PROTEINS OF PULMONARY SOMATIC CELLS AND THEIR SPECIFIC EXPRESSION IN FIBROUS CAVERNOUS TUBERCULOSIS

M. V. EROKHINA^{1,2}, L. N. LEPEKHA¹, A. E. ERGESHOV¹, E. YU. RYBALKINA^{1,3}, S. S. SADOVNIKOVA¹, K. A. SYCHEVSKAYA²

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³Blokhin Russian Oncology Research Center, Moscow, Russia

Cells of the host containing special proteins-transporters, so-called proteins of multiple drug resistance (MDR proteins) can contribute to the drug resistance formation.

Goal of the study: to define specific expression of gene and distribution of main MDR proteins (*MDR1/Pgp*, *MRP1*, *LRP*, *BCRP*) in the pulmonary cells in case of active tuberculosis.

Materials and methods. Expression of MDR protein genes was evaluated by RT-PCR for mRNA isolated from the surgical specimen of fibrous cavernous tuberculosis patients. Localization of MDR proteins was performed by immunohistochemical staining and confocal laser microscopy.

Main results. Intensity of MDR protein genes expression varies in different zones of tuberculous lesions: *MDR1* and *BCRP* are characterized by the highest level and *MRP1* gene is characterized by the minimum level. The level of *LRP* gene expression depends on the inflammation zone and it is maximum in perifocal zone where protein is detected in the cells of alveolar epithelium and macrophages. High expression of MDR protein genes in various parts of tuberculous lesions witnesses about the potential involvement of these proteins in the development of drug resistance to anti-tuberculosis drugs.

Key words: fibrous cavernous pulmonary tuberculosis, drug resistance, *Pgp*, *MRP1*, *BCRP*, *LRP*.

В последнее десятилетие решение проблемы лекарственной устойчивости является одним из вызовов, стоящих перед современной фтизиатрией [15]. Формирование и активация механизмов устойчивости к препаратам антибактериальной терапии могут происходить на двух уровнях организации: на уровне микроорганизма (*M. tuberculosis*, МБТ) и на уровне клеток макроорганизма. Если механизмы и причины развития резистентности МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) активно изучают [3, 14, 16], то анализ активации механизмов

лекарственной устойчивости соматических клеток к этим препаратам только находится в стадии своего становления.

О проблеме устойчивости соматических клеток к проводимой химиотерапии впервые заговорили в связи с неудачами при лечении онкологических больных. В настоящее время сформировано научное направление, которое убедительно показало, что в результате воздействия на опухолевые клетки лекарственными препаратами запускаются механизмы, приводящие к развитию множественной лекар-

ственной устойчивости (МЛУ) опухолевых клеток разного гистогенеза [2, 12]. Механизмы МЛУ реализуются в первую очередь работой специальных транспортных белков, локализующихся преимущественно на плазматической мембране и функционирующих в качестве «насосов», использующих для своей активности энергию АТФ [1, 5, 17]. В результате работы таких белков происходит снижение внутриклеточного накопления препаратов за счет их выведения из цитоплазмы во внеклеточную среду. АТФ-связывающие белки-транспортеры являются важным элементом клеточной защиты и выполняют функцию своеобразных «привратников», регулирующих вход и выход различных веществ из клетки. Их физиологическая роль не всегда точно известна для нормальных клеток и тканей. В клетках легочной ткани к настоящему времени обнаружено присутствие четырех основных белков, ответственных за развитие МЛУ соматических клеток: *Pgp*, *MRP1*, *BCRP* и *LRP* [13, 19]. Каждый из перечисленных белков характеризуется своими структурными особенностями, локализацией и «предпочтениями» в связывании тех или иных химических компонентов, к которым относятся и лекарственные соединения разной природы [4, 7, 11, 18]. Предполагается, что в норме вышеперечисленные белки участвуют в ограничении проникновения через бронхоальвеолярный эпителий различных токсинов, содержащихся в воздухе [6, 10]. Характерной особенностью данных белков является их широкая субстратная специфичность: функциональная активность одного такого белка обеспечивает лекарственную устойчивость клеток к целому спектру лекарственных препаратов. При лечении туберкулезного воспаления прием ПТП идет в течение длительного периода и препараты способны накапливаться как в крови, так и в тканях органов: концентрация ПТП в легких превышает их концентрацию в крови в десятки раз [8]. В условиях развития патологического процесса на фоне длительного химиотерапевтического воздействия защитная функция белков МЛУ может расширяться за счет изменения их функциональной активности и аффинности к препаратам.

Цель исследования: определить особенности экспрессии генов и распределения основных белков МЛУ (*MDR1/Pgp*, *MRP1*, *LRP*, *BCRP*) в клетках легкого при туберкулезном процессе.

Материалы и методы

Клинический материал получен в ЦНИИТ от больных, оперированных по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза легких (ФКТ) на стадии умеренной активности, что подтверждено последующим патоморфологическим исследованием. Для сравнительного анализа забор материала из резецированных участков легкого производили из очагов некроза (ОН) и разных участков перифокальной зоны (ПЗ). Предварительный анализ методом

ОТ-ПЦР показал, что в ОН количество тотальной РНК сильно варьирует у разных больных, тогда как в ПЗ остается стабильно высоким. В связи с этим для дальнейшей обработки были отобраны образцы ткани из ОН и ПЗ 9 больных, характеризующиеся достаточно высоким количеством и качеством выделенной РНК. Среди 9 пациентов было 3 мужчин и 6 женщин в возрасте от 22 до 35 лет, на момент операции бактериовыделение отсутствовало.

Для проведения ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) генов белков МЛУ каждый образец ткани замораживали в жидком азоте и размельчали в керамической ступке, затем там же гомогенизировали в 1 мл Tri-Reagent (MRC Inc., USA). Выделение тотальной РНК проводили в соответствии с протоколом производителя Tri Reagent. РНК разводили деионизированной водой до конечной концентрации 0,5-1,0 мкг/мкл. Качество выделенной РНК проверяли с помощью электрофореза в 1%-ном агарозном геле. Образцы с ясно видимыми полосами 18S и 28S РНК использовали для дальнейшего анализа. Фотографировали гель при помощи видеосистемы DNA Analyzer. Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием Oligo(dT)₁₆ праймеров (Termo Scientific). Состав реакционной смеси для реакции обратной транскрипции: буфер для обратной транскрипции, смесь дезоксирибонуклеотид-трифосфатов (дНТФ) – 2,5 мМ каждого, Oligo(dT)₁₆ праймеры – 0,5 мкг на пробу, ингибитор РНКаз (Ribolock RNase Termo Scientific) – 20 ед. на пробу, обратная транскриптаза (RevertAid Reverse Termo Scientific) – 100 ед., тотальная РНК – 2 мкг. Далее пробирки с реакционной смесью помещали в программируемый термостат и инкубировали 50 мин при 42°C. Для выравнивания количества кДНК в разных образцах амплифицировали ген домашнего хозяйства (house-keeping gene) *GAPDH*. Для амплификации кДНК использовали специфические праймеры («СИНТОЛ»), приведенные в перечне.

Полимеразную цепную реакцию проводили на амплификаторе «Терцик» («ДНК-технология», Россия). Условия амплификации: 94°C 30 с, затем 25-40 циклов 94°C 10 с, 60°C 10 с, 72°C 10 с, затем 72°C 1 мин. Конечная концентрация фермента (Tag DNA Polymerase Termo Scientific) для полимеризации – 1 ед. на пробу. Число циклов подбирали таким образом, чтобы оказаться в экспоненциальной фазе образования продуктов реакции. Продукты амплификации (20 мкл реакционной смеси) разделяли электрофорезом в 2%-ном агарозном геле с бромистым этидием. Фотографировали гель при помощи видеосистемы DNA Analyzer.

Уровень экспрессии генов МЛУ оценивали по интенсивности свечения продуктов амплификации в геле. Для полуколичественного анализа фотографии геля обрабатывали с помощью программного обеспечения Image-ProPlus 6.0.0.260 (Media Cybernetics, Inc). Интенсивность свечения полосы ДНК определяли по яркости соответству-

Перечень специфических праймеров для амплификации кДНК.

The list of specific primers for cDNA amplification

Название гена	Последовательность	Длина фрагмента
<i>GAPDH</i>	Прямой: CCCTGGCCAAGGTCATCCATGACAAC TTT Обратный: GGCCATGAGGTCCACCACCCTGTTGCTGTA	513 пн
<i>LRP</i>	Прямой: CCCCCATACCACTATATCCATGTG Обратный: TCGAAAAGCCACTCATCTCCTG	405 пн
<i>BCRP</i>	Прямой: TGCCAGGACTCAATGCAACAG Обратный: ACAATTTCCAGGTAGGCAATTGTG	172 пн
<i>MDR1</i>	Прямой: CCCATCATTGCAATAGCAGG Обратный: GTTCAAACCTTCTGCTCCTGA	167 пн
<i>MRP1</i>	Прямой: ATCAAGACCGCTGTCATTGG Обратный: GAGCAAGGATGACTTGACAG	180 пн

ющих пикселей на цифровом изображении в диапазоне значений от 0 до 255 (8-битная система кодирования цвета). Нормирование проводили по гену *GAPDH*. Для каждого образца яркость полосы ДНК *GAPDH* принималась за 100, для продуктов амплификации остальных генов значения яркости рассчитывали относительно этого уровня. Числовые данные об интенсивности свечения ПРЦ-продуктов были разбиты на четыре группы и переведены в условные обозначения «в плюсах». Все расчеты производили на фотографиях геля в «нативном» виде (светлые полосы на черном фоне).

Для иммуногистохимического окрашивания образцы ткани фиксировали в свежеприготовленном 4%-ном параформальдегиде (Sigma) на PBS 30 мин, отмывали в 3 сменах PBS по 15 мин и пропитывали 30%-ном раствором сахарозы (2 ч) для криоконсервации. Для проведения дальнейшего анализа получали толстые срезы ткани толщиной 50 мкм на замораживающем микротоме (Leica, Германия). Для выявления в образцах ткани белка *LRP* использовали моноклональные антитела Anti-MVP/VAULT1 Antibody (clone MVP-37) (LS Bio). Выявление первичных антител проводили при помощи козьих антимышиных антител, конъюгированных с Alexa 532 (Molecular Probes). Препараты заключали в глицерин: PbS (2:1). Анализ препаратов проведен на лазерном сканирующем конфокальном микроскопе Leica TCS SPE (Германия).

Таблица. Оценка экспрессии белков МЛУ в клетках ткани легкого при умеренной активности туберкулезного воспаления при фиброзно-кавернозном туберкулезе

Table. Evaluation of MDR proteins expression in the lung tissue cells in case of moderate tuberculous inflammation in fibrous cavernous tuberculosis.

Локализация	<i>LRP</i>	<i>MDR1/Pgp</i>	<i>MRP1</i>	<i>BCRP</i>	<i>GAPDH</i>
Очаги некроза	+	+++	++	++++	+++++
Перифокальная зона	++/+++	+++	+//++	++++	+++++

Примечание: *GAPDH* – ген «домашнего хозяйства», высокоэкспрессирован в клетках легкого.**Результаты исследования****Оценка экспрессии генов *MDR1/Pgp*, *MRP1*, *LRP*, *BCRP* в легочной ткани при фиброзно-кавернозном туберкулезе**

Анализ результатов ОТ-ПЦР показал, что при данном варианте туберкулезного процесса сохраняется экспрессия генов *MDR1/Pgp*, *MRP1*, *BCRP* и *LRP* в выбранных областях анализа. Области ОН и ПЗ отличаются экспрессией гена *LRP* (табл., рис. 1): в ПЗ

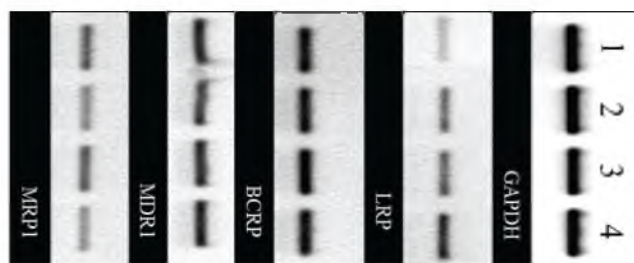


Рис. 1. Гель-электрофорез продуктов ОТ-ПЦР генов *MDR1/Pgp*, *MRP1*, *LRP*, *BCRP* в легочной ткани при умеренной активности туберкулезного воспаления: 1 – зона некроза; 2, 3, 4 – разные участки перифокальной области (в целях наглядности приведено изображение в инвертированном варианте)

Fig. 1. Gel electrophoresis of RT-PCR products of *MDR1/Pgp*, *MRP1*, *LRP*, *BCRP* genes in the lung tissue in case of moderate tuberculous inflammation: 1- zone of necrosis; 2,3,4 – various parts of perifocal area (for better illustration the image has been inverted)

экспрессия данного белка увеличена в 1,5-2,0 раза по сравнению с ОИ. Экспрессия белка *MRP1* характеризуется наиболее низким уровнем по сравнению с другими белками, но не различается в ОИ и ПЗ (табл. 2, рис. 1). Важным результатом является выявление экспрессии мРНК генов *MDR1* и *BCRP* во всех образцах на достаточно высоком уровне. Полученный результат может свидетельствовать в пользу того, что при туберкулезном процессе сохраняется активность генов ряда белков, относящихся к семейству белков МЛУ клеток макроорганизма, и прежде всего гена *MDR1* (белок *Pgp*), являющегося наиболее универсальным из белков МЛУ.

Иммуногистохимическое выявление белка *LRP* в клетках легкого при фиброзно-кавернозном туберкулезе

В связи с выявлением повышенной экспрессии гена белка *LRP* в ПЗ возникла необходимость определить топографические особенности данного белка в легочной ткани. Эта оценка проведена непосредственно в ОИ и ПЗ (рис. 2-3). Установлено, что в ОИ выявляется *LRP* в составе гомогенного, неструктурированного материала в виде слабого или умеренного равномерного свечения (рис. 2). В ПЗ, где имеются отдельные участки экссудативного воспаления, распределение этого белка имеет особенности: в виде слабого свечения в просветах альвеол, заполненных малоклеточным экссудатом и хорошо выраженном

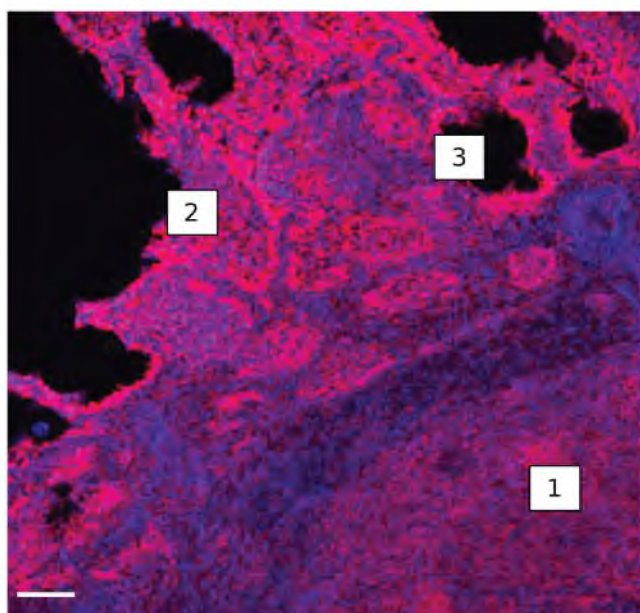


Рис. 2. Иммуногистохимическое выявление белка *LRP* в различных зонах туберкулезного процесса: зона некроза (1), перифокальная зона с участками экссудативных изменений (2) и гистологически нормальной альвеолярной ткани (3). Красный – белок *LRP*, синий – ядерный краситель *DAPI*. Масштабный отрезок 50 мкм

Fig. 2. Immunohistochemical detection of *LRP* protein in various parts of tuberculous lesions: necrotic zone (1), perifocal zone with some exudative changes (2) and histologically normal alveolar tissue (3). In red – *LRP* protein, in blue – *DAPI* nuclear stain. Part of 50 μ m.

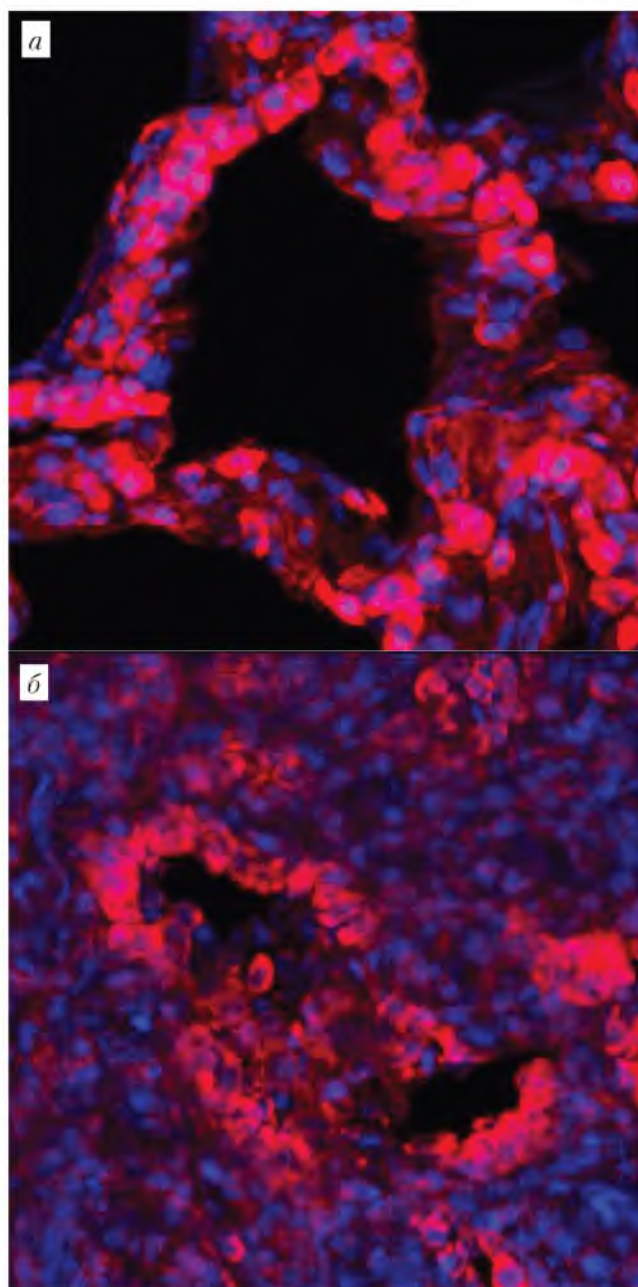


Рис. 3. Иммуногистохимическое выявление белка *LRP* в альвеолярном эпителии и макрофагах перифокальной зоны туберкулезного процесса: (а) – альвеола содержит экссудат; (б) – альвеола сохраняет воздух. Красный – белок *LRP*, синий – ядерный краситель *DAPI*. Масштабный отрезок 15 мкм

Fig. 3. Immunohistochemical detection of *LRP* protein in alveolar epithelium and macrophages of perifocal zone of tuberculous lesions: (a) – alveole contains exudate; (б) – alveolar contains air. In red – *LRP* protein, in blue – *DAPI* nuclear stain. Part of 15 μ m.

свечении непосредственно в межальвеолярных перегородках (рис. 2). В отдельных альвеолах также наблюдается интенсивное свечение в макрофагальных элементах. Более детальный анализ показал, что интенсивность иммунохимической реакции наиболее выражена в альвеолярном эпителии, что особенно характерно для альвеол, сохраняющих воздушную среду (рис. 3а, б). Данный белок локализуется пре-

имущественно в цитоплазме альвеолоцитов как 1-го, так и 2-го типов, где он равномерно распределен по цитоплазме. Полученные результаты иммунохимического анализа интенсивности распределения белка *LRP* согласуются с данными ПЦР-анализа. По-видимому, более высокий уровень экспрессии мРНК гена *LRP* в ПЗ связан прежде всего с функционально активными альвеолоцитами 1-го и 2-го типов.

Несмотря на различия в структуре и клеточном составе двух зон анализа, как в ОН, так и в ПЗ наблюдается сравнимая между собой экспрессия генов *MDR1/Pgp* и *BCRP*. Возможно, что экспрессия данных генов и распределение их белков менее зависят от клеточного состава по сравнению с *LRP* и являются характерными как для эпителиальных клеток, так и для клеток экссудата. Высокая экспрессия мРНК гена *MDR1/Pgp* указывает и на возможность высокой экспрессии белка *Pgp*. Имеются данные, что один из основных ПТП – рифампицин – является субстратом для белка *Pgp* [9].

Выводы

При умеренной активности длительно текущего туберкулезного процесса (ФКТ) наблюдается экспрессия генов всех основных белков МЛУ клеток легкого: *MDR1/Pgp*, *MRP1*, *BCRP*, *LRP*.

Выраженность экспрессии разных генов белков МЛУ варьирует: *MDR1* и *BCRP* характеризуются наиболее высоким уровнем экспрессии, ген *MRP1* – минимальным, что одинаково выражено в разных зонах туберкулезного процесса.

Выраженность экспрессии гена *LRP* зависит от зоны воспаления: она минимальна в очаге некроза и максимальна в перифокальной зоне, где иммуногистохимически определяется преимущественно в клетках альвеолярного эпителия и макрофагах.

Высокая экспрессия генов белков МЛУ в разных зонах туберкулезного воспаления при ФКТ свидетельствует о потенциальной возможности участия данных белков в развитии лекарственной устойчивости к ПТП. Усиление экспрессии гена *LRP* в перифокальной зоне может быть связано как с реализацией белком своих физиологических функций, так и с развитием туберкулезного процесса и проводимой химиотерапией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Borst P, Evers R, Kool M, Wijnholds J. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2000. – Vol. 92, № 16. – P. 1295-1302.
2. Borst P, Oude Elferink R. Mammalian ABC transporters in health and disease // *Ann. Rev Biochem.* – 2002. – Vol. 71. – P. 537-592.
3. Cegielski J.P., Dalton T., Yagui M. et al. Global Preserving Effective TB Treatment Study (PETTS) Investigators. Extensive drug resistance acquired during treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 59, № 8. – P. 1049-1063.
4. Erokhina M., Rybalkina E., Barsegyan G. et al. The toxicity of rifampicin poly(lactic acid) nanoparticles against *Mycobacterium Bovis* BCG and human macrophage THP-1 cell line, 2015 (98), IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering. 98 (2015) 1-8, 012017 doi:10.1088/1757-899X/98/1/012017

5. Fletcher J. I., Williams R. T., Henderson M. J. et al. ABC transporters as mediators of drug resistance and contributors to cancer cell biology // *Drug Resist Updat.* – 2016. – Vol. 26. – P. 1-9.
6. Florea B. I., van der Sandt I. C., Schrier S. M. et al. Evidence of P-glycoprotein mediated apical to basolateral transport of flunisolide in human broncho-tracheal epithelial cells (Calu-3) // *Br. J. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 134, № 7. – P. 1555-1563.
7. Fudin J., Fontenelle D. V., Fudin H. R. et al. Potential P-glycoprotein pharmacokinetic interaction of telaprevir with morphine or methadone // *J. Pain. Palliat. Care Pharmacother.* – 2013. – Vol. 27, № 3. – P. 261-267.
8. Furecz S. Chemical and biological properties of rifampicin // *Antibiot Chemother.* – 1970. – Vol. 16. – P. 316-351.
9. Garcia-Carrasco M., Mendoza-Pinto C., Macias Diaz S. et al. P-glycoprotein in autoimmune rheumatic diseases // *Autoimmunity Reviews.* – 2015. – Vol. 14. – P. 594-600.
10. Hamilton K. O., Backstrom G., Yazdani M. A. et al. P-glycoprotein efflux pump expression and activity in Calu-3 cells // *J. Pharm. Sci.* – 2001. – Vol. 90, № 5. – P. 647-658.
11. Hopfner K. P. Invited review: Architectures and mechanisms of ATP binding cassette proteins // *Biopolymers.* – 2016. – Vol. 105, № 8. – P. 492-504.
12. Khamisipour G., Jadidi-Niaragh F., Jahromi A. S. et al. Mechanisms of tumor cell resistance to the current targeted-therapy agents // *Tumour Biol.* – 2016. – May 7. Epub ahead of print.
13. Maliepaard M., Scheffer G., Faneyte I. et al. Subcellular localization and distribution of the breast cancer resistance protein transporter in normal human tissues // *Tumor biology.* – 2001. – Vol. 61. – P. 3458-3464.
14. Maslov D. A., Shur K. V., Bekker O. B. et al. Draft Genome Sequences of Two Pyrazinamide-Resistant Clinical Isolates, *Mycobacterium tuberculosis* 13-4152 and 13-2459 // *Genome Announc.* – 2015. – Vol. 3, № 4.
15. Mitnick C. D., Rodriguez C. A., Hatton M. L. et al. RESIST-TB (Research Excellence to Stop TB Resistance) and GDI (Global Drug Resistant TB Initiative). Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis: An Updated Research Agenda. *PLoS One.* 2016 May 25;11(5):e0155968. doi:0.1371/journal.pone.0155968.
16. Nusrath Unissa A., Hassan S., Indira Kumari V. et al. Insights into RpoB clinical mutants in mediating rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Mol. Graph Model.* – 2016. – Vol. 23. – P. 20-32.
17. Sheps J. A., Ling V. Preface: the concept and consequences of multidrug resistance // *Pflugers Arch.* – 2007. – Vol. 453, № 5. – P. 545-553.
18. Scheffer G. L., Wijngaard P. L. J., Flens M. J. et al. The drug resistance-related protein LRP is the human major vault protein // *Nature Med.* – 1995. – Vol. 1. – P. 578-582.
19. Scheffer G. L., Pijnenborg A. C. L. M., Smit E. F. et al. Multidrug resistance related molecules in human and murine lung // *J. Clin. Pathol.* – 2002. – Vol. 55. – P. 332-339.

REFERENCES

1. Borst P, Evers R, Kool M, Wijnholds J. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2000, vol. 92, no. 16, pp. 1295-1302.
2. Borst P, Oude Elferink R. Mammalian ABC transporters in health and disease. *Ann. Rev Biochem.*, 2002, vol. 71, pp. 537-592.
3. Cegielski J.P., Dalton T., Yagui M. et al. Global Preserving Effective TB Treatment Study (PETTS) Investigators. Extensive drug resistance acquired during treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.*, 2014, vol. 59, no. 8, pp. 1049-1063.
4. Erokhina M., Rybalkina E., Barsegyan G. et al. The toxicity of rifampicin poly(lactic acid) nanoparticles against *Mycobacterium Bovis* BCG and human macrophage THP-1 cell line, 2015 (98), IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering. 98 (2015) 1-8, 012017 doi:10.1088/1757-899X/98/1/012017
5. Fletcher J.I., Williams R.T., Henderson M.J. et al. ABC transporters as mediators of drug resistance and contributors to cancer cell biology. *Drug Resist Updat.*, 2016, vol. 26, pp. 1-9.
6. Florea B.I., van der Sandt I.C., Schrier S.M. et al. Evidence of P-glycoprotein mediated apical to basolateral transport of flunisolide in human broncho-tracheal epithelial cells (Calu-3). *Br. J. Pharmacol.*, 2001, vol. 134, no. 7, pp. 1555-1563.
7. Fudin J, Fontenelle D.V., Fudin H.R. et al. Potential P-glycoprotein pharmacokinetic interaction of telaprevir with morphine or methadone. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.*, 2013, vol. 27, no. 3, pp. 261-267.

8. Furecz S. Chemical and biological properties of rifampicin. *Antibiot Chemother.*, 1970, vol. 16, pp. 316-351.
9. Garcia-Carrasco M., Mendoza-Pinto C., Macias Diaz S. et al. P-glycoprotein in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews*, 2015, vol. 14, pp. 594-600.
10. Hamilton K.O., Backstrom G., Yazdani M.A. et al. P-glycoprotein efflux pump expression and activity in Calu-3 cells. *J. Pharm. Sci.*, 2001, vol. 90, no. 5, pp. 647-658.
11. Hopfner K.P. Invited review: Architectures and mechanisms of ATP binding cassette proteins. *Biopolymers*, 2016, vol. 105, no. 8, pp. 492-504.
12. Khamisipour G., Jadidi-Niaragh F., Jahromi A.S. et al. Mechanisms of tumor cell resistance to the current targeted-therapy agents. *Tumour Biol.*, 2016, May 7. Epub ahead of print.
13. Maliepaard M., Scheffer G., Faneyte I. et al. Subcellular localization and distribution of the breast cancer resistance protein transporter in normal human tissues. *Tumor biology*, 2001, vol. 61, pp. 3458-3464.
14. Maslov D.A., Shur K. V., Bekker O.B. et al. Draft Genome Sequences of Two Pyrazinamide-Resistant Clinical Isolates, *Mycobacterium tuberculosis* 13-4152 and 13-2459. *Genome Announc.*, 2015, vol. 3, no. 4.
15. Mitnick C.D., Rodriguez C.A., Hatton M.L. et al. RESIST-TB (Research Excellence to Stop TB Resistance) and GDI (Global Drug Resistant TB Initiative). Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis: An Updated Research Agenda. *PLoS One*, 2016 May 25;11(5):e0155968.doi:0.1371/journal.pone.0155968.
16. Nusrath Unissa A., Hassan S., Indira Kumari V. et al. Insights into RpoB clinical mutants in mediating rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Mol. Graph Model.*, 2016, vol. 23, pp. 20-32.
17. Sheps J.A., Ling V. Preface: the concept and consequences of multidrug resistance. *Pflugers Arch.*, 2007, vol. 453, no. 5, pp. 545-553.
18. Scheffer G.L., Wijngaard P.L.J., Flens M.J. et al. The drug resistance-related protein LRP is the human major vault protein. *Nature Med.*, 1995, vol. 1, pp. 578-582.
19. Scheffer G.L., Pijnenborg A.C.L.M., Smit E.F. et al. Multidrug resistance related molecules in human and murine lung. *J. Clin. Pathol.*, 2002, vol. 55, pp. 332-339.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

Ерохина Мария Владиславовна

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии.

Тел.: 8 (499) 785-91-79.

E-mail: erokhinam@bk.ru

Лепеха Лариса Николаевна

доктор биологических наук, профессор, руководитель отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии.

Тел.: 8 (499) 785-91-79.

E-mail: lep3@yandex.ru

Эргешов Атаджан Эргешович

доктор медицинских наук, профессор, директор.

E-mail: cniit@ramn.ru

Рыбалкина Екатерина Юрьевна

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии,

Тел.: 8 (499) 785-91-79.

E-mail: kate-rybalkina@mail.ru

Садовникова Светлана Сергеевна

доктор медицинских наук, заведующая 1-м отделением легочной хирургии.

Тел.: 8 (499) 748-30-14.

Сычевская Ксения Андреевна

МГУ им. М. В. Ломоносова, студентка факультета фундаментальной медицины.

E-mail: Sych@yandex.ru

Поступила 27.05.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564

Maria V. Erokhina

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of Department for Pathoanatomy, Cellular Biology and Biochemistry.

Phone: +7 (499) 785-91-79.

E-mail: erokhinam@bk.ru

Larisa N. Lepekha

Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of Department for Pathoanatomy, Cellular Biology and Biochemistry.

Phone: +7 (499) 785-91-79.

E-mail: lep3@yandex.ru

Atadzhan E. Ergeshov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.

E-mail: cniit@ramn.ru

Ekaterina Yu. Rybalkina

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of Department for Pathoanatomy, Cellular Biology and Biochemistry. +7 (499) 785-91-79.

E-mail: kate-rybalkina@mail.ru

Svetlana S. Sadovnikova

Doctor of Medical Sciences, Head of the 1st Pulmonary Surgery Department,

Phone: +7 (499) 748-30-14.

Ksenia A. Sychevskaya

Lomonosov Moscow State University, Student of Fundamental Medicine Department.

E-mail: Sych@yandex.ru

Submitted on 27.05.2016