

КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛЬНОГО БЕЛКА YB-1, ЦИТОКИНОВ ВОСПАЛЕНИЯ И БЕЛКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ P-gp В ОПЕРАЦИОННОМ МАТЕРИАЛЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Ерохина М.В.^{1,2}, Павлова Е.Н.¹, Щербакова Е.А.¹, Рыбалкина Е.Ю.¹,
Лепеха Л.Н.¹, Тарасов Р.В.¹, Тарасова Е.К.¹

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

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Резюме. YB-1 — мультифункциональный белок, фактор транскрипции, участвующий в регуляции многочисленных клеточных процессов. YB-1 является важным участником молекулярных каскадов, через которые регулируются реакции организма на присутствие возбудителя, активность воспаления, эффективность заживления и излечения. Эти функции YB-1 являются актуальными и при таком социально значимом заболевании, как туберкулез легких, при котором выявление транскрипционной активности *YBX1* и роли YB-1 в патогенезе ранее не проводилось. В связи с этим была поставлена цель исследования — определить у больных туберкулезом легких (туберкулемами) наиболее значимые корреляции между экспрессией гена белка YB-1, генами ключевых цитокинов, участвующих в регуляции воспаления при ТБ (IL-6, IL-10, IFN γ , TGF- β , TNF α , IL-1 β), фактором гипоксии HIF1 α и геном белка P-gp *ABCB1*. Уровни экспрессии генов определяли с помощью количественной ПЦР в образцах перифокальной области гранулем, полученных от 35 пациентов в ходе плановой операции. На основе результатов ПЦР был проведен корреляционный и иерархический кластерный анализ. Статистическую обработку проводили с помощью статистического пакета GraphPad Prism Version 7.04. Корреляцию между переменными оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Иерархический кластерный анализ и тепловые карты выполняли с использованием инструмента ClustVis 2.0. Обнаружена положительная корреляция между экспрессией генов *YBX1*, *TGFB1* и *ABCB1*. Корреляция между экспрессией генов *YBX1* и *ABCB1* умеренная, при этом экспрессия гена *ABCB1* имеет сильную положительную корреляцию с генами *HIF1A* и *IL6*. Наиболее сильная корреляция выявлена

Адрес для переписки:

Ерохина Мария Владиславовна
ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский
институт туберкулеза»
107564, Россия, Москва, Яузская аллея, 2.
Тел.: 8 (499) 785-91-79.
E-mail: masha.erokhina@gmail.com

Address for correspondence:

Maria V. Erokhina
Central Tuberculosis Research Institute
2 Yauzskaya Alley
Moscow
107564 Russian Federation
Phone: +7 (499) 785-91-79.
E-mail: masha.erokhina@gmail.com

Образец цитирования:

М.В. Ерохина, Е.Н. Павлова, Е.А. Щербакова,
Е.Ю. Рыбалкина, Л.Н. Лепеха, Р.В. Тарасов,
Е.К. Тарасова «Корреляционный анализ экспрессии
генов мультифункционального белка YB-1, цитокинов
воспаления и белка лекарственной устойчивости P-gp
в операционном материале больных туберкулезом
легких» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 2.
С. 429-436. doi: 10.15789/1563-0625-CBE-3077

© Ерохина М.В. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

M.V. Erokhina, E.N. Pavlova, E.A. Scherbakova,
E.Yu. Rybalkina, L.N. Lepekha, R.V. Tarasov, E.K. Tarasova
“Correlations between expression levels of genes encoding
multifunctional YB-1 protein, inflammatory cytokines and
multidrug resistance P-gp protein in surgical material from
patients with lung tuberculosis”, *Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2025, Vol. 27, no. 2,
pp. 429-436.
doi: 10.15789/1563-0625-CBE-3077

© Erokhina M.V. et al., 2025

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-CBE-3077

между *YBX1* и *TGFB1* ($r = 0,62$). Корреляция *YBX1* с генами других цитокинов отсутствует. При этом *TGFB1* имеет умеренную корреляцию с *TNF* ($r = 0,56$). Взаимосвязь *YBX1* с *TGFB1* также подтвердил иерархический кластерный анализ, который демонстрирует формирование единого кластера генов *YBX1*, *TGFB1*, *TNF*. Мы предполагаем, что выявленный в нашей работе кластер генов *YBX1*, *TGFB1*, *TNF* образует регуляторную систему, играющую важную роль в развитии туберкулезного воспаления. Наша работа расширяет данные о молекулярно-генетической характеристике одной из форм туберкулезом легких — туберкулемах. Мы предполагаем, что белок YB-1 потенциально может выполнять при туберкулезе легких разные функции: выступать в качестве одного из участников туберкулезного воспаления через влияние на экспрессию генов ключевых цитокинов, а также модулировать активность белка-транспортера P-gp и изменять фармакокинетику противотуберкулезных препаратов, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: туберкулез, YB-1, P-gp, цитокины, воспаление, ПЦР

CORRELATIONS BETWEEN EXPRESSION LEVELS OF GENES ENCODING MULTIFUNCTIONAL YB-1 PROTEIN, INFLAMMATORY CYTOKINES AND MULTIDRUG RESISTANCE P-gp PROTEIN IN SURGICAL MATERIAL FROM PATIENTS WITH LUNG TUBERCULOSIS

Erokhina M.V.^{a,b}, Pavlova E.N.^a, Scherbakova E.A.^a, Rybalkina E.Yu.^a, Lepekha L.N.^a, Tarasov R.V.^a, Tarasova E.K.^a

^a Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russian Federation

^b Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Abstract. YB-1 is a multifunctional protein, being a transcription factor involved in the regulation of numerous cellular processes. YB-1 is an important factor in molecular cascades that regulate the response to the pathogen invasion, inflammatory activity, as well as efficient curation and healing. We suggest that YB-1 may also play an important role in pulmonary tuberculosis. However, the *YBX1* transcriptional activity and the role of the YB-1 protein in pathogenesis of this disease have not yet been determined. The aim of our study was to identify the most significant correlations between expression rates of YB-1 gene with expression of some key cytokine genes involved in the regulation of tuberculous inflammation (IL-6, IL-10, IFN γ , TGF- β , TNF α , IL-1 β), hypoxia factor-1 (HIF1 α) gene, and P-gp protein gene *ABCB1* in the patients with pulmonary tuberculosis. Gene expression was determined by quantitative PCR in the samples obtained at surgery from 35 patients. Correlation and cluster analysis were performed based on the PCR results. A positive correlation was found between the expression of *YBX1*, *TGFB1*, and *ABCB1* genes. Correlation between the expression of *YBX1* and *ABCB1* genes were moderate, whereas *ABCB1* gene expression exhibited a strong positive correlation with *HIF1A* and *IL6* genes. The strongest correlation was found between *YBX1* and *TGFB1* gene expression ($r = 0.62$). There is no correlation found between *YBX1* and the genes encoding other cytokines. *TGFB1* showed a moderate correlation with *TNF* ($r = 0.56$). The relationship of *YBX1* with *TGFB1* was confirmed by cluster analysis, thus demonstrating a single cluster of *YBX1*, *TGFB1*, *TNF*. We assume that the *YBX1*, *TGFB1*, *TNF* gene cluster forms a regulatory system that plays an important role in development of tuberculous inflammation. Our work expands the knowledge on the molecular genetic features in tuberculoma, a clinical form of pulmonary tuberculosis. We suggest that the YB-1 protein can potentially have different functions: (1) being a participant in tuberculous inflammation *via* the cytokine expression; (2) modulating the P-gp activity and changing the pharmacokinetics of anti-tuberculosis drugs, thus requiring future studies.

Keywords: tuberculosis, YB-1, P-gp, cytokines, inflammation, PCR

Введение

YB-1 (Y-box binding protein-1, кодируется геном *YBX1*) — мультифункциональный белок, фактор транскрипции, который участвует в регуляции многочисленных клеточных процессов. Его роль особенно важна в условиях быстрого изменения программы экспрессии генов и переключения молекулярных каскадов, в том числе в ответ на инфицирование возбудителем. Пр продемонстрировано, что бактериальные липополисахариды выступают в роли триггера, вызывающего значительное возрастание уровня белка YB-1 при развитии острой фазы воспаления у мышей. При воспалении YB-1 активирует фактор гипоксии HIF1 α , транскрипцию генов цитокинов и хемокинов, влияет на их секрецию [17]. Нокаут гена *YBX1* приводит к отсутствию выраженной воспалительной реакции [10] и снижению активности фиброобразования [4], что позволило подтвердить ключевую роль YB-1 в этих процессах. При хроническом воспалении (эндометриозе) у больных также выявлено возрастание экспрессии гена *YBX1* [19]. Отдельно хотелось бы подчеркнуть участие YB-1 в регуляции экспрессии гена *ABCB1* белка-транспортера Р-гр, опосредующего снижение эффективности химиотерапии, что является актуальным при многих заболеваниях [5]. Таким образом, белок YB-1 является важным участником молекулярных каскадов, через которые регулируются реакции организма на присутствие возбудителя, активность воспаления, эффективность заживления и излечения. Мы предполагаем, что эти функции YB-1 являются актуальными и при таком социально значимом заболевании, как туберкулез (ТБ) легких, при котором выявление транскрипционной активности *YBX1* и роли YB-1 в патогенезе ранее не проводилось. В связи с этим в данном исследовании была поставлена цель: определить в операционном материале больных ТБ легких (туберкулемами) наиболее значимые корреляции между экспрессией гена белка YB-1, генами ключевых цитокинов, участвующих в регуляции воспаления при ТБ (IL-6, IL-10, IFN γ , TGF- β , TNF α , IL-1 β), фактором гипоксии HIF1 α и геном белка Р-гр *ABCB1*.

Материалы и методы

Операционный материал

Образцы (25–50 мг) были получены из перифокальной области туберкулем легкого от 38 пациентов в ходе плановых операций. Образцы хранили при температуре -80°C. Все исследования были одобрены этическим комитетом ЦНИИТ (Протокол № 1 от 15 января 2017 г.) и проводились в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации. От каждого пациента, участвовавшего в этом исследовании,

было получено письменное информированное согласие. Настоящее исследование выполнено на базе Центрального научно-исследовательского института туберкулеза (Москва) с частичным использованием приборной базы Биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва), согласно Договору о некоммерческом сотрудничестве от 25 мая 2022 г. № НС-2022/1.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени

Экстракцию РНК проводили с использованием TRI Reagent (MRC, США) согласно инструкции производителя. Концентрацию РНК измеряли с помощью спектрофотометра NanoDrop 8000 (Thermo Fisher Scientific, США). Целостность РНК оценивали методом гель-электрофореза, для анализа брали образцы с видимыми полосами 5S и 18S РНК. После проверки качества и сохранности РНК в анализ были взяты 35 образцов. 1 мкг тотальной РНК обрабатывали с помощью ДНКазы I (Thermo Fisher Scientific, США) согласно протоколу производителя. Обратную транскрипцию проводили с использованием набора MMLV RT (ЗАО «Евроген», Россия) с использованием случайных гексамерных праймеров в соответствии с предоставленными инструкциями. Полученную кДНК использовали для количественного ПЦР-анализа. Для ПЦР в реальном времени использовали коммерческую смесь qPCRmix-HS SYBR Low-Rox (ЗАО «Евроген», Россия), содержащую полимеразу, буфер и смесь нуклеотидов согласно инструкции производителя. В реакцию брали 250 нг синтезированной кДНК с последующим добавлением прямого и обратного праймеров в конечной концентрации 1 мкМ. ПЦР в реальном времени проводили с использованием системы QuantStudio 12K Flex (Applied Biosystems, США) с использованием последовательностей праймеров, которые приведены в таблице 1.

Каждый образец амплифицировали в двух технических повторах, используя следующий профиль циклов ПЦР: 95 °C в течение 3 мин, затем 40 циклов при 95 °C в течение 15 с и 60 °C в течение 60 с. Относительные уровни экспрессии определяли количественно с использованием метода ΔCt , а условные единицы (у. е.) рассчитывали как $2^{-\Delta\text{Ct}} \times 10^4$, где ΔCt — разница между пороговыми циклами целевого гена и гена домашнего хозяйства *B2M*.

Обработка данных и статистический анализ

Статистическую обработку проводили с помощью статистического пакета GraphPad Prism Version 7.04 (GraphPad Software, США). Корреляцию между переменными оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Иерархический кластерный анализ и тепловые карты вы-

ТАБЛИЦА 1. ПАРЫ ПРАЙМЕРОВ, ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ДЛЯ ПЦР В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ

TABLE 1. PRIMER PAIRS USED FOR REAL-TIME PCR

Ген Gene	Прямой праймер Forward primer	Обратный праймер Reverse primer
B2M	GGGTTTCATCCATCCGACATTG	ACACGGCAGGCATACTCATCTTTT
ABCB1	TTGCTGCTTACATTGAGTTTCA	AGCCTATCTCCTGTCGCATTA
HIF1A	CTGAACGTGCGAAAAGAAAAGTC	AAATCACCAGCATCCAGAAGT
IL1B	TTACAGTGGCAATGAGGATGAC	TGTAGTGGTGGTCGGAGATTC
IL6	ACTCACCTCTTCAGAACGAATTG	CCATCTTTGGAAGGTTTCAGGTTG
IL10	CGCTGTCATCGATTTCTTCCC	AGAGTCGCCACCCTGATGTC
TNF	TCAGCAAGGACAGCAGAGGA	GTCAGTATGTGAGAGGAAGAGAACC
IFNG	TCGGTAACTGACTTGAATGTCCA	TCGCTTCCCTGTTTTAGCTGC
TGFB1	AACAATTCCTGGCGATACCTCA	AAGCCCTCAATTTCCCCTCC
YBX1	CCCCAGGAAGTACCTTCGC	AGCGTCTATAATGGTTACGGTCT

полняли с использованием инструмента ClustVis 2.0 (<https://biit.cs.ut.ee/clustvis>).

Результаты и обсуждение

Для исследования связи между экспрессией *YBX1*, генами ключевых цитокинов, участвующих в регуляции воспаления при ТБ, фактором гипоксии *HIF1a* и геном белка Р-гр был проведен корреляционный анализ. Данные представлены в таблице 2, в которой корреляция считается умеренной при значениях коэффициента корреляции (r) 0,40-0,59 и сильной — при значениях 0,6-0,8 (0,2-0,39 — слабая корреляция и в таблице ее значения не приводятся).

Мы обнаружили, что *YBX1* имеет сильную корреляцию с *TGFB1* ($r = 0,62$) и умеренную кор-

реляцию с геном *ABCB1* ($r = 0,4$). *TGFB1* имеет умеренную корреляцию с *TNF* ($r = 0,56$). Экспрессия гена *HIF1A* сильно коррелирует с генами: *IL10* ($r = 0,69$), *IL6* ($r = 0,9$) и *ABCB1* ($r = 0,65$). *ABCB1* имеет сильную корреляцию с *IL6* ($r = 0,65$) (табл. 2).

Взаимосвязь *YBX1* с *TGFB1* также подтвердил иерархический кластерный анализ, который демонстрирует формирование единого кластера генов *YBX1*, *TGFB1*, *TNF* (рис. 1, см. 3-ю стр. обложки). Таким образом, взаимосвязь между генами *YBX1* и *TGFB1* подтверждена корреляционным и кластерным методами анализа.

Полученные результаты расширяют имеющиеся данные о развитии туберкулезного воспаления и задействованных в нем молекулярных механизмов при одной из форм ТБ легких — ту-

ТАБЛИЦА 2. МАТРИЦА ЗНАЧИМЫХ КОЭФФИЦИЕНТОВ КОРРЕЛЯЦИИ СПИРМЕНА (r) МЕЖДУ ОТНОСИТЕЛЬНЫМИ УРОВНЯМИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В ОБРАЗЦАХ ЛЕГКИХ БОЛЬНЫХ ТБ

TABLE 2. MATRIX OF SIGNIFICANT SPEARMAN CORRELATION COEFFICIENTS (r) BETWEEN RELATIVE LEVELS OF GENE EXPRESSION IN THE LUNGS OF TB PATIENTS

	YBX1	ABCB1	HIF1A	IL1B	IL6	IL10	IFNG	TNF	TGFB1
YBX1	—	< 0,05							< 0,001
ABCB1	0,4	—	< 0,001		< 0,001		< 0,01		
HIF1A		0,65	—	< 0,01	< 0,001	< 0,001			
IL1B			0,46	—	< 0,01	< 0,001			
IL6		0,65	0,9	0,46	—	< 0,001			
IL10			0,69	0,63	0,59	—			
IFNG		-0,54					—	< 0,01	
TNF							0,49	—	< 0,01
TGFB1	0,65							0,56	—

Примечание. * — коэффициент Спирмена (r) — белый фон, статистическая значимость (p) — серый фон.

Note. *, Spearman's coefficient (r), white background; statistical significance (p), gray background.

беркулемах, доля которых составляет в настоящее время не менее 18,8% [9]. Туберкулемы состоят из центрального казеозного слоя, окружающей его капсулы, образованной грануляционным и фиброзным слоями, степень выраженности которых может варьировать и является маркером активности воспаления. Для анализа мы брали материал из прилегающей к капсуле перифокальной области. Предполагается, что анализ микроокружения может лежать в основе прогноза заживления или прогрессирования заболевания у больных ТБ легких. Основным результатом нашей работы — это выявление в операционном материале больных ТБ легких наибольшей взаимосвязи экспрессии гена *YBX1* с геном *TGFB1*.

Согласно современным данным, цитокин TGF- β играет определяющую роль в формировании иммуносупрессивной среды в туберкулезных гранулемах за счет ограничения экспансии CD4⁺T-клеток и уменьшения выработки ими IFN γ . Селективная блокада TGF- β , наоборот, приводит к накоплению терминально дифференцированных эффекторных CD4⁺T-клеток в гранулемах, возрастанию уровня IFN γ и уменьшению бактериальной нагрузки [8]. Экспрессия гена *TGFB1* регистрируется в миелоидных клетках в центральной части гранулемы и на периферии — преимущественно в регуляторных Т-клетках (Treg). TGF- β стимулирует активность и пролиферацию Treg, которые, в свою очередь, препятствуют активации эффекторных Т-клеток, что способствует выживанию возбудителя *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tb*) [14].

В настоящее время совместное действие YB-1 и TGF- β рассматривается в качестве ключевого тандема, регулирующего формирование фиброза и постулируется, что YB-1 необходим для синтеза TGF- β . Как было показано, повышенные уровни TGF- β в сыворотке крови и бронхоальвеолярном лаваже коррелируют с увеличением площади фибротических изменений в легких через 6 месяцев с начала лечения ТБ [1]. На клетках человека НК-2 выявлено, что YB-1 повышает экспрессию гена *TGFB1* через связывание с 5'-нетранслируемой областью мРНК. В свою очередь подавление экспрессии гена *YBX1* с помощью миРНК предотвращает синтез TGF- β *de novo* [12]. На модели фиброза почки у мышей продемонстрировано, что YB-1 стимулирует экспрессию гена коллагена 1-го типа *Colla1* через индукцию синтеза TGF- β , воздействует на сигнальный путь Smad7. TGF- β также индуцирует дифференцировку фибробластов в коллаген-продуцирующие миофибробласты. YB-1 отвечает за метилирование β -глюкуронидазы (Klotho). В норме Klotho блокирует сигналы TGF- β , но ее метилирование под действием YB-1 приводит к возрастанию экс-

прессии генов *Colla1*, *Tgfb1* и, соответственно, индукции процессов фиброза в эксперименте [4].

Другой важный защитный цитокин при ТБ — IFN γ — вызывает транслокацию YB-1 в ядро, где он взаимодействует с областью промотора гена коллагена 1-го типа *Colla2*, ингибируя его транскрипцию [11]. В ответ на инфицирование *M. tb* происходит образование высоких уровней IFN γ , который, по-видимому, предотвращает фибротический эффект YB-1. В противодействии TGF- β , IFN γ также подавляет опосредованный TGF- β синтез проколлагена и коллагена в миофибробластах. Таким образом, про- или противофиброзный эффект YB-1 зависит от его взаимодействия с ключевыми цитокинами туберкулезного воспаления и их баланса.

В нашей работе также была обнаружена умеренная корреляция между *TGFB1* и *TNF* и присутствие их в одном кластере генов. TNF α — цитокин, обладающий плеiotропными функциями и продуцируемый различными иммунными клетками. Он способствует борьбе фагоцитов с *M. tb*, рекрутированию иммунных клеток и формированию гранулемы. Тогда как при ингибировании TNF α адалимумабом наблюдается индукция экспрессии гена *TGFB1* и увеличение бактериальной нагрузки [2]. Это указывает на роль TNF α в подавлении действия TGF- β . В свою очередь YB-1 необходим для экспрессии TRAF2 — центрального компонента комплекса рецептора TNF α , который играет важную роль в транслокации в ядро транскрипционного фактора NF- κ B под действием TNF α [18]. NF- κ B является одним из ключевых медиаторов воспалительных реакций, участвует в регуляции разных аспектов активации врожденного и адаптивного иммунитета и через действие на TNF YB-1 влияет на эффекты NF- κ B и воспалительный процесс.

Таким образом, TGF- β и TNF α являются противоположными по своему действию цитокинами, вовлечены в формирование гранулемы и находятся под регуляцией YB-1. Мы предполагаем, что выявленный в нашей работе кластер генов *YBX1*, *TGFB1*, *TNF* образует регуляторную систему, играющую важную роль в развитии туберкулезного воспаления. Следует отметить, что YB-1, TGF- β и TNF α являются объектами разработок таргетной терапии [2, 7, 20], что может быть актуально и при ТБ легких.

Нами также обнаружена умеренная корреляция между экспрессией генов *YBX1* и *ABCB1*: взаимодействию этих генов посвящены работы, изучающие их в контексте развития лекарственной устойчивости опухолевых клеток. Известно, что *ABCB1* содержит в своем промоторе Y-box, который необходим для базовой экспрессии гена *ABCB1*. Показано, что в родительских клетках

аденокарциномы молочной железы MCF-7 экспрессия *ABCB1* отсутствует и YB-1 локализуется в цитоплазме. В то же время устойчивые клетки MCF-7 экспрессируют *ABCB1*, и в них YB-1 локализован как в цитоплазме, так и в ядре: ядерная локализация YB-1 совпадала с возрастанием экспрессии *ABCB1*. Это позволило предположить, что YB-1 является индуктором экспрессии *ABCB1* [17], что было подтверждено на клетках аденокарциномы молочной железы линии HBL100. Эти клетки имеют ген *ABCB1*, но не экспрессируют его: трансфекция этих клеток *YBX1* привела к гиперэкспрессии *ABCB1* и приобретению клетками лекарственно-устойчивого фенотипа [3]. Противотуберкулезные препараты также могут являться субстратами для P-гр, а полиморфизм гена *ABCB1* влияет на их фармакокинетику [16]. Экспрессия гена *ABCB1* характеризуется более высокими уровнями в группе туберкулем с высокой активностью, по сравнению с группой туберкулем с умеренной активностью и связана с разными молекулярно-генетическими сигналами [15]. Экспрессия гена *ABCB1* имеет силь-

ную положительную корреляцию с геном *HIF1A*. Известно, что фактор гипоксии HIF1 α , так же как и YB-1, является индуктором экспрессии гена *ABCB1*, но его роль при ТБ неоднозначна. HIF1 α способствует активации макрофагов против *M. tb*, но нарушает дифференцировку CD4⁺T-клеток, что имеет иммуносупрессивный эффект и способствует выживанию *M. tb*. В свою очередь, YB-1 регулирует трансляцию мРНК HIF1 α и обеспечивает поддержания его высоких уровней в условиях гипоксии [6].

Заключение

Таким образом, белок YB-1 потенциально может выполнять при ТБ легких разные функции: выступать в качестве одного из участников туберкулезного воспаления через влияние на экспрессию генов ключевых цитокинов, а также модулировать активность белка-транспортера P-гр и изменять фармакокинетику противотуберкулезных препаратов, что является важным при ТБ и требует дальнейшего изучения.

Список литературы / References

1. Ameglio F., Casarini M., Capoluongo E., Mattia P., Puglisi G., Giosuè S. Post-treatment changes of six cytokines in active pulmonary tuberculosis: differences between patients with stable or increased fibrosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2005, Vol. 9, no. 1, pp. 98-104.
2. Arbués A., Brees D., Chibout S.D., Fox T., Kammüller M., Portevin D. TNF- α antagonists differentially induce TGF- β 1-dependent resuscitation of dormant-like Mycobacterium tuberculosis. *PLoS Pathog.*, 2020, Vol. 16, no. 2, e1008312. doi: 10.1371/journal.ppat.1008312.
3. Bargou R.C., Jürchott K., Wagener C., Bergmann S., Metzner S., Bommert K., Mapara M.Y., Winzer K.J., Dietel M., Dörken B., Royer H.D. Nuclear localization and increased levels of transcription factor YB-1 in primary human breast cancers are associated with intrinsic MDR1 gene expression. *Nat. Med.*, 1997, Vol. 3, no. 4, pp. 447-450.
4. Brandt S., Bernhardt A., Häberer S., Wolters K., Gehringer F., Reichardt C., Krause A., Geffers R., Kahlfuß S., Jeron A., Bruder D., Lindquist J.A., Isermann B., Mertens P.R. Comparative analysis of acute kidney injury models and related fibrogenic responses: convergence on methylation patterns regulated by cold shock protein. *Cells*, 2024, Vol. 13, no. 5, 367. doi: 10.3390/cells13050367.
5. Dong J., Yuan L., Hu C., Cheng X., Qin J.J. Strategies to overcome cancer multidrug resistance (MDR) through targeting P-glycoprotein (ABCB1): An updated review. *Pharmacol. Ther.*, 2023, Vol. 249, 108488. doi: 10.1016/j.pharmthera.2023.108488.
6. El-Naggar A.M., Veinotte C.J., Cheng H., Grunewald T.G., Negri G.L., Somasekharan S.P., Corkery D.P., Tirode F., Mathers J., Khan D., Kyle A.H., Baker J.H., LePard N.E., McKinney S., Hajee S., Bosiljic M., Leprivier G., Tognon C.E., Minchinton A.I., Bennewith K.L., Delattre O., Wang Y., Dellaire G., Berman J.N., Sorensen P.H. Translational activation of HIF1 α by YB-1 promotes sarcoma metastasis. *Cancer Cell*, 2015, Vol. 27, no. 5, pp. 682-697.
7. Gautam U.S., Foreman T.W., Bucsan A.N., Veatch A.V., Alvarez X., Adekambi T., Golden N.A., Gentry K.M., Doyle-Meyers L.A., Russell-Lodrigue K.E., Didier P.J., Blanchard J.L., Kousoulas K.G., Lackner A.A., Kalman D., Rengarajan J., Khader S.A., Kaushal D., Mehra S. In vivo inhibition of tryptophan catabolism reorganizes the tuberculoma and augments immune-mediated control of *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2018, Vol. 115, no. 1, pp. E62-E71.
8. Gern B.H., Adams K.N., Plumlee C.R., Stoltzfus C.R., Shehata L., Moguche A.O., Busman-Sahay K., Hansen S.G., Axthelm M.K., Picker L.J., Estes J.D., Urdahl K.B., Gerner M.Y. TGF β restricts expansion, survival, and function of T cells within the tuberculous granuloma. *Cell Host Microbe*, 2021, Vol. 29, no. 4, pp. 594-606.e6.

9. Giller D.B., Giller B.D., Giller G.V., Shcherbakova G.V., Bizhanov A.B., Enilenis I.I., Glotov A.A. Treatment of pulmonary tuberculosis: past and present. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2017, Vol. 53, no. 5, pp. 967-972.
10. Hanssen L., Alidousty C., Djudjaj S., Frye B.C., Rauen T., Boor P., Mertens P.R., van Roeyen C.R., Tacke F., Heymann F., Tittel A.P., Koch A., Floege J., Ostendorf T., Raffetseder U. YB-1 is an early and central mediator of bacterial and sterile inflammation in vivo. *J. Immunol.*, 2013, Vol. 191, no. 5, pp. 2604-2613.
11. Higashi K., Inagaki Y., Fujimori K., Nakao A., Kaneko H., Nakatsuka I. Interferon-gamma interferes with transforming growth factor-beta signaling through direct interaction of YB-1 with Smad3. *J. Biol. Chem.*, 2003, Vol. 278, no. 44, pp. 43470-43479.
12. Jenkins R.H., Bennagi R., Martin J., Phillips A.O., Redman J.E., Fraser D.J. A conserved stem loop motif in the 5'untranslated region regulates transforming growth factor- β 1 translation. *PloS One*, 2010, Vol. 5, no. 8, e12283. doi: 10.1371/journal.pone.0012283.
13. Lindquist J.A., Mertens P.R. Cold shock proteins: from cellular mechanisms to pathophysiology and disease. *Cell Commun. Signal.*, 2018, Vol. 16, no. 1, 63. doi: 10.1186/s12964-018-0274-6.
14. McCaffrey E.F., Donato M., Keren L., Chen Z., Delmastro A., Fitzpatrick M.B., Gupta S., Greenwald N.F., Baranski A., Graf W., Kumar R., Bosse M., Fullaway C.C., Ramdial P.K., Forgó E., Jojic V., van Valen D., Mehra S., Khader S.A., Bendall S.C., van de Rijn M., Kalman D., Kaushal D., Hunter R.L., Banaei N., Steyn A.J.C., Khatri P., Angelo M. The immunoregulatory landscape of human tuberculosis granulomas. *Nat. Immunol.*, 2022, Vol. 23, no. 2, pp. 318-329.
15. Pavlova E.N., Lepekha L.N., Rybalkina E.Y., Tarasov R.V., Sychevskaya K.A., Voronezhskaya E.E., Masyutin A.G., Ergeshov A.E., Erokhina M.V. 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, no. 19, 14839. doi: 10.3390/ijms241914839.
16. Pontual Y., Pacheco V.S.S., Monteiro S.P., Quintana M.S.B., Costa M.J.M., Rolla V.C., de Castro L. ABCB1 gene polymorphism associated with clinical factors can predict drug-resistant tuberculosis. *Clin. Sci. (Lond.)*, 2017, Vol. 131, no. 15, pp. 1831-1840.
17. Rybalkina E.Yu., Moiseeva N.I. Role of YB-1 protein in inflammation. *Biochemistry*, 2022, Vol. 87, no. S1, pp. S94-S102.
18. Shah A., Plaza-Sirvent C., Weinert S., Buchbinder J.H., Lavrik I.N., Mertens P.R., Schmitz I., Lindquist J.A. YB-1 Mediates TNF-induced pro-survival signaling by regulating NF- κ B activation. *Cancers*, 2020, Vol. 12, no. 8, 2188. doi: 10.3390/cancers12082188.
19. Silveira C.G., Krampe J., Ruhland B., Diedrich K., Hornung D., Agic A. Cold-shock domain family member YB-1 expression in endometrium and endometriosis. *Hum. Reprod.*, 2012, Vol. 27, no. 1, pp. 173-182.
20. Yin Q., Zheng M., Luo Q., Jiang D., Zhang H., Chen C. YB-1 as an oncoprotein: functions, regulation, post-translational modifications, and targeted therapy. *Cells*, 2022, Vol. 11, no. 7, 1217. doi: 10.3390/cells11071217.

Авторы:

Ерохина М.В. — д.б.н., заведующая лабораторией клеточной биологии, отдел патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия; доцент кафедры клеточной биологии и гистологии, биологический факультет ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Павлова Е.Н. — к.б.н., научный сотрудник лаборатории клеточной биологии, отдел патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Щербаклова Е.А. — младший научный сотрудник лаборатории клеточной биологии, отдел патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Authors:

Erokhina M.V., PhD, MD (Biology), Head, Laboratory of Cell Biology, Department of Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry, Central Tuberculosis Research Institute; Associate Professor, Department of Cell Biology and Histology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Pavlova E.N., PhD (Biology), Research Associate, Laboratory of Cell Biology, Department of Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russian Federation

Scherbakova E.A., Junior Research Associate, Laboratory of Cell Biology, Department of Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russian Federation

Рыбалкина Е.Ю. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной биологии, отдел патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Лепеха Л.Н. — д.б.н., профессор, главный научный сотрудник отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Тарасов Р.В. — к.м.н., врач-хирург, младший научный сотрудник, отдел хирургии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Тарасова Е.К. — младший научный сотрудник лаборатории клеточной биологии, отдел патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Rybalkina E.Yu., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Cell Biology, Department of Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russian Federation

Lepekha L.N., PhD, MD (Biology), Professor, Chief Research Associate, Department of the Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russian Federation

Tarasov R.V., PhD (Medicine), Surgeon, Junior Research Associate, Department of Surgery, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russian Federation

Tarasova E.K., Junior Research Associate, Laboratory of Cell Biology, Department of Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russian Federation

Поступила 24.07.2024
Принята к печати 30.08.2024

Received 24.07.2024
Accepted 30.08.2024