

# ТРАНСЛЯЦИОННАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ К СУБСТРАТАМ, ИНДУКТОРАМ И ИНГИБИТОРАМ БЕЛКА-ТРАНСПОРТЕРА ГЛИКОПРОТЕИНА-P В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А.В. ЩУЛЬКИН<sup>1</sup> ✉, И.В. ЧЕРНЫХ<sup>1</sup>, П.Ю. МЫЛЬНИКОВ<sup>1</sup>, М.В. ГАЦАНОГА<sup>1</sup>, Н.М. ПОПОВА<sup>1</sup>, Е.Н. ЯКУШЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет Минздрава России, Рязань, Россия

## TRANSLATION MODEL FOR ESTIMATING THE IDENTITY OF MEDICINAL SUBSTANCES AS SUBSTRATES, INDUCTORS AND INHIBITORS OF PROTEIN-TRANSPORTER P-GLYCOPROTEIN IN EXPERIMENT

A.V. SCHULKIN<sup>1</sup> ✉, I.V. CHERNYKH<sup>1</sup>, P.YU. MYLNIKOV<sup>1</sup>, M.V. GATSANOVA<sup>1</sup>, N.M. POPOVA<sup>1</sup>, E.N. YAKUSHEVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

Гликопротеин-P (Pgp, ABCB1, MDR1) – АТФ-зависимый белок-транспортер, участвующий в транспорте липофильных эндогенных и экзогенных веществ из клетки. Локализуясь в мембранах энтероцитов, эпителия проксимальных почечных канальцев, гепатоцитов, эндотелия гистогематических барьеров, Pgp играет важную роль в фармакокинетике лекарственных препаратов – его субстратов. Воздействие ряда лекарственных веществ может модулировать активность белка-транспортера и влиять на эффективность и безопасность фармакотерапии за счёт фармакокинетических межлекарственных взаимодействий. Учитывая широкую субстратную специфичность Pgp и его важную роль в фармакокинетике, FDA и ЕМА рекомендуют все новые лекарственные препараты тестировать на принадлежность к субстратам, индукторам и ингибиторам белка-транспортера.

Первоначально исследования проводят *in vitro*. В качестве тест-системы используют линию кле-

ток Сасо-2 или другие клеточные линии, гиперэкспрессирующие Pgp. Если в опытах *in vitro* устанавливают, что новый лекарственный препарат является субстратом или ингибитором Pgp, то в дальнейшем проводят опыты *in vivo*. При оценке принадлежности вещества к субстратам Pgp *in vivo* оценивается изменение его фармакокинетики при совместном введении с индуктором и ингибитором белка-транспортера. Для оценки принадлежности веществ к ингибиторам/индукторам Pgp оценивают фармакокинетику маркерного (не подвергается метаболизму, выводится преимущественно Pgp) субстрата белка-транспортера на фоне введения изучаемого вещества.

В наших исследованиях *in vivo* в качестве тест-системы используются кролики-самцы породы Шиншилла, в роли маркерного субстрата Pgp – фексофенадин (доза 66,7 мг/кг массы), индуктора Pgp – рифампицин (доза 20 мг/кг массы два раза в день), ингибитора Pgp – верапамил (20 мг/кг мас-

Цитирование: Щулькин А.В., Черных И.В., Мильников П.Ю., Гაცанова М.В., Попова Н.М., Якушева Е.Н. Трансляционная модель для оценки принадлежности лекарственных веществ к субстратам, индукторам и ингибиторам белка-транспортера гликопротеина-P в эксперименте. Russian Scientist. 2017. т.1 №2:32-33

Citing: Schulkin AV, Chernykh IV, Mylnikov PYu, Gatsanova MV, Popova NM, Yakusheva EN. Translation model for estimating the identity of medicinal substances as substrates, inductors and inhibitors of protein-transporter P-glycoprotein in experiment. Russian Scientist. 2017. v.1 №2: 32-33

✉ alekseyshulkin@rambler.ru

Материал прошёл одностороннее слепое рецензирование.

The manuscript took a single-blind peer review.

сы три раза в день). Данным методом *in vivo* мы протестировали оригинальные отечественные препараты – Мексидол, Ноопепт и Афобазол. Было показано, что Мексидол и Афобазол являются ингибиторами Pgp, а Ноопепт не влияет на активность белка-транспортера. Также было установлено, что Мексидол и Ноопепт не являются субстратами Pgp.

В качестве тест-системы для оценки принадлежности веществ к ингибиторам/индукторам Pgp

могут также использоваться крысы Вистар. Однако в данном случае маркерный субстрат – фексофенадин необходимо вводить внутривенно в дозе 10 мг/кг массы (при пероральном введении фексофенадина у крыс отмечается переменная фармакокинетика).

*Работа поддержана грантами РФФИ 16-44-620292 p\_a,  
16-04-00320 a*