

УДК 615.357.015.42

А.В. Шулькин, И.В. Черных, Е.Н. Якушева, А.А. Никифоров,  
Н.М. Попова, В.В. Давыдов

## ВЛИЯНИЕ ЭСТРАДИОЛА НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ABCB1-БЕЛКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,  
г. Рязань, Российская Федерация

A.V. Shchulkin, I.V. Chernykh, E.N. Yakusheva, A.A. Nikiforov,  
N.M. Popova, V.V. Davydov

## ESTRADIOL INFLUENCE ON FUNCTIONING OF ABCB1-PROTEIN IN EXPERIMENT

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

**Резюме.** *Цель* — исследование функционирования ABCB1-белка при овариоэктомии и последующем введении эстрадиола на кроликах породы шиншилла. *Материалы и методы:* эксперимент выполнен на 23 кроликах-самках породы шиншилла. Первой группе животных была проведена «ложная операция»; второй группе выполняли овариоэктомию; третьей и четвертой группе проводили овариоэктомию и с 15 сут после операции перорально вводили эстрадиол в дозах 0,5 мг/кролик и 2 мг/кролик соответственно. За 7 дней до начала исследования, на 14, 28 и 42 сут после оперативного вмешательства у кроликов всех групп определяли функциональную активность ABCB1-белка по анализу фармакокинетики фексофенадина методом ВЭЖХ и концентрацию половых гормонов (эстрадиола, прогестерона, тестостерона) в сыворотке крови. *Результаты.* Овариоэктомия приводила к снижению функциональной активности ABCB1-белка, что проявлялось изменением фармакокинетических параметров его маркерного субстрата — фексофенадина: увеличением  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  и уменьшением  $Cl$ . Применение эстрадиола в низкой дозе (0,5 мг/кролик) в течение 28 дней на фоне овариоэктомии повышало функциональную активность ABCB1-белка по сравнению с показателями серии овариоэктомии, однако его активность оставалась сниженной по сравнению с исходными данными. Введение эстрадиола в высокой дозе (2 мг/кролик) на фоне овариоэктомии повышало функциональную активность ABCB1-белка по сравнению с показателями серии овариоэктомии, и восстанавливало ее до показателей интактных животных.

**Ключевые слова:** ABCB1-белок, функциональная активность, фексофенадин, эстрадиол

**Abstract.** *The purpose was to study* the ABCB1-protein functioning during ovariectomy followed by estradiol administration on chinchilla rabbits. *Materials and methods:* the experiment was performed on 23 female chinchilla rabbits. The first group of animals was sham operated; the second group was ovariectomized; the third and the fourth group had ovariectomy followed by oral estradiol administration in doses 0.5 mg / rabbit and 2 mg / rabbit. 7 days prior to the study, on 14, 28 and 42 days after surgery in rabbits of all groups, the ABCB1-protein functional activity was determined by analyzing the fexofenadine pharmacokinetics by HPLC and the sex hormones concentration (estradiol, progesterone, testosterone) in serum. *Results.* Ovariectomy led to decrease of ABCB1-protein functional activity, which was manifested by a change of pharmacokinetic parameters of its marker substrate — fexofenadine: an increase of  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ , and a decrease of  $Cl$ . The use of low-dose estradiol (0.5 mg / rabbit) for 28 days against ovariectomy increased the ABCB1-protein functional activity compared to the ovariectomy series, but its activity remained reduced compared to baseline data. The introduction of high-dose estradiol (2 mg/rabbit) against ovariectomy increased the ABCB1-protein functional activity compared to the ovariectomy series and restored it to intact animals.

**Keywords:** ABCB1-protein, functional activity, fexofenadine, estradiol

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку: Шулькин Алексей Владимирович  
alekseyshulkin@rambler.ru

Contact information of the author responsible for correspondence: Aleksey V. Shchulkin  
alekseyshulkin@rambler.ru

Дата поступления 23.10. 2017

Received 23.10.2017

Образец цитирования:

Шулькин А.В., Черных И.В., Якушева Е.Н., Никифоров А.А., Попова Н.М., Давыдов В.В. Влияние эстрадиола на функционирование ABCB1-белка в эксперименте. Вестник уральской медицинской академической науки. 2017, Том 14, №4, с. 427–434, DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-4-427-434

For citation:

Shchulkin A.V., Chernykh I.V., Yakusheva E.N., Nikiforov A.A., Popova N.M., Davydov V.V. Estradiol influence on functioning of ABCB1-protein in experiment. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. Journal of Ural Medical Academic Science. 2017, Vol. 14, no. 4, pp. 427–434. DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-4-427-434 (In Russ)

## Введение

ABCB1-белок (гликопротеин-P, Pgp) — АТФ-зависимый мембранный эффлюксный транспортер, удаляющий из клетки вещества различной химической природы, в том числе многие лекарственные средства. Pgp локализован в кишечнике, печени, почках, эндотелиальных клетках капилляров гистогематических барьеров (в мозге, семенниках, плаценте и др. тканях). Белок-транспортер препятствует всасыванию, участвует в тканевом распределении и выведении с мочой и желчью веществ, являющихся его субстратами [1, 2]. Повышение экспрессии и функциональной активности Pgp в опухолевых клетках обуславливает развитие их множественной лекарственной устойчивости [1, 2]. Функциональная активность Pgp модулируется под влиянием различных факторов и веществ, в том числе гормональных препаратов [1, 2].

В экспериментах на клетках линий LS180 (human colon cell line), человеческой карциномы яичника (NCI-ADR-RES) и линии клеток человеческой карциномы плаценты (JAR) выявлено, что эстрогены в концентрациях 50 мкМ–0,1 нМ повышают активность и экспрессию ABCB1-белка [3, 4]. Однако на клетках рака молочной железы, трансдуцированных геном MDR1, кодирующим Pgp, установлено, что эстрадиол в концентрациях 10 пМ–10 нМ снижает уровень ABCB1-белка [5]. Работ по изучению влияния эстрогенов на функционирование Pgp на уровне целостного организма в научной литературе не обнаружено. Следует отметить, что эстрогены способны воздействовать на функционирование ABCB1-белка опосредованно, за счет изменения гормонального фона и метаболических процессов, поэтому актуальным является изучение их влияния на функционирование Pgp *in vivo*.

**Цель настоящего исследования** — изучить функционирование ABCB1-белка в эксперименте на кро-

ликах в условиях овариоэктомии и последующего введения эстрадиола.

## Материалы и методы

Работа выполнена на 23 половозрелых кроликах-самках породы шиншилла (4300–4700 г). Животные были получены из питомника ОАО «Касимов-Миакро», имели необходимые ветеринарные свидетельства и содержались в стандартных условиях вивария ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Работа с животными проводилась в соответствии с правилами лабораторной практики (приказ МЗ РФ №199н от 1 апреля 2016 г).

Все кролики были разделены на 4 группы. Первой, контрольной, группе кроликов выполнялась «ложная операция» (n=5) — вскрытие кожных покровов и подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки с последующим послойным ушиванием раны. Второй группе животных проводили овариоэктомию (n=6). Третьей группе кроликов выполняли овариоэктомию и с 15 сут после операции вводили перорально эстрадиол («Прогинова» «Bayer Pharma AG», Германия) в дозе 0,5 мг/кролик один раз в день в течение 4 недель (n=6) [6]. Четвертой группе животных проводили овариоэктомию и с 15 послеоперационных сут вводили эстрадиол по той же схеме в дозе 2 мг/кролик (n=6). Овариоэктомию и «ложную» операцию выполняли в операционной вивария РязГМУ под наркозом — в/м введение ксилазина гидрохлорида («Рометар», «СПОФА», Чехия) в дозе 4,0–6,0 мг/кг массы и золетила-50 («Virbac», Франция) в дозе 5–10 мг/кг массы.

В каждой группе у всех кроликов за 7 дней до начала исследования, на 14, 28 и 42 сут после оперативного вмешательства определяли функциональную активность ABCB1-белка (по фармакокинетике маркерного субстрата) и сывороточные концентрации половых гормонов (тестостерона, эстрадиола, прогестерона). Таким образом, на каждую временную точку (ис-

ходные значения, 14, 28, 42 сутки эксперимента) в первой группе приходилось 5 животных, в остальных группах – по 6 животных. В каждой группе у всех кроликов забирали кровь из вены уха во всех изучаемых временных точках, т.е. внутри группы сравнивали связанные выборки – показатели в динамике с исходными данными.

Функциональную активность ABCB1-белка оценивали по фармакокинетике его маркерного субстрата фексофенадина («Аллегра» «Sanofy Aventis», Франция) после однократного перорального введения препарата (67,5 мг/кг массы, в объеме 5 мл на кролика) в виде суспензии на воде очищенной [7, 8]. В каждой серии животных фексофенадин вводили 4 раза (интактным кроликам, на 14, 28, 42 сутки исследования) для оценки активности ABCB1-белка в динамике. Для определения концентрации фексофенадина кровь забирали в гепаринизированные пробирки через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12 и 24 ч после введения препарата. Образцы крови центрифугировали на центрифуге «Elmi CM 6M» (1000 g, 10 мин), полученную плазму хранили до анализа при  $-29^{\circ}\text{C}$  в течение месяца. Концентрацию фексофенадина в плазме крови кроликов определяли на высокоэффективном жидкостном хроматографе «Стайер» с УФ-спектрофотометрическим детектором UVV 104 (Россия), при длине волны 220 нм с использованием обращенно-фазовой хроматографической колонки Ultrasphere 4,6\*250 мм (зерно 5 мкм) фирмы «Beckman Coulter». Фексофенадин из плазмы крови экстрагировали с применением дихлорметана («ACROS ORGANICS»), этилацетата («ACROS ORGANICS») и диэтилового эфира («ХИММЕД»). Элюирование выполняли подвижной фазой следующего состава: 64 мл ацетонитрила, 133,7 мл бидистиллированной воды, содержащей 2,33 мл ледяной уксусной кислоты («ХИММЕД») и 0,936 мл триэтиламина («ACROS ORGANICS») на 200 мл [7, 8]. pH подвижной фазы доводили до 5,0 триэтиламином. Время удерживания пика фексофенадина составило 12,6 мин.

С использованием модельнонезависимого метода [9] рассчитывали следующие фармакокинетические параметры фексофенадина:  $C_{\max}$  — максимальная концентрация (нг/мл);  $AUC_{0-t}$  — площадь под фармакокинетической кривой концентрация-время от нуля до времени последнего забора крови (нг\*ч/мл); CI — общий клиренс (л/ч). Содержание половых гормонов определяли в ЦНИЛ РязГМУ радиоиммунным методом с использованием стандартной тест-системы производства «IMMUNOTECH» (Чехия) с дальнейшей обработкой полученных результатов на анализаторе «Иммунотест» (Россия).

Полученные результаты обрабатывали с применением программы «StatSoft Statistica 7.0» (США). Достоверность различий между показателями гормональ-

ного статуса животных оценивали с помощью критерия Фридмана. При наличии статистической значимости, парные сравнения выполняли по критерию Вилкоксона. Полученные результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей. Статистическую значимость различий между фармакокинетическими параметрами фексофенадина оценивали исходя из представления о лог-нормальном распределении данных. Сравнение изучаемых фармакокинетических параметров проводили с помощью дисперсионного анализа повторных измерений (ANOVA) после их логарифмирования. Различия с исходными показателями внутри групп и межгрупповые сравнения выполняли по критерию множественного сравнения Фишера. Полученные результаты (фармакокинетические параметры) представлены в таблицах в виде среднего геометрического и его 95% доверительного интервала. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Дополнительно рассчитывали двухсторонний 90% доверительный интервал (ДИ) отношения средних геометрических фармакокинетических параметров фексофенадина на фоне воздействия (овариоэктоми, введения эстрадиола) к параметрам интактных животных (внутри групп), а также 90% ДИ отношения средних геометрических фармакокинетических параметров фексофенадина на фоне воздействия (введения эстрадиола) к параметрам животных, подвергнутых овариоэктоми. Согласно U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research значимыми считаются различия между фармакокинетическими параметрами, если двухсторонний 90% ДИ их отношения находится за пределами диапазона 0,8–1,25 (80–125%), поскольку изменение фармакокинетических параметров только более чем на 25% может привести к изменению фармакодинамики препаратов.

### Результаты и обсуждение

Концентрации половых гормонов (тестостерона, прогестерона и эстрадиола) в сыворотке крови у кроликов разных групп до начала исследования достоверно не отличались.

При проведении «ложной» операции гормональный статус животных (содержание тестостерона, эстрадиола, прогестерона в сыворотке крови) существенно не изменялся на протяжении всего эксперимента.

У кроликов второй группы после овариоэктоми по сравнению с исходными параметрами отмечалось достоверное уменьшение уровня эстрадиола на 42 послеоперационные сут — на 29,7% ( $p < 0,05$ ) (рис. 1), снижение концентрации прогестерона на 14 сут эксперимента на 30,9% ( $p < 0,05$ ), на 28 сут — на 54,9% ( $p < 0,05$ ), на 42 сут — на 48,7% ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

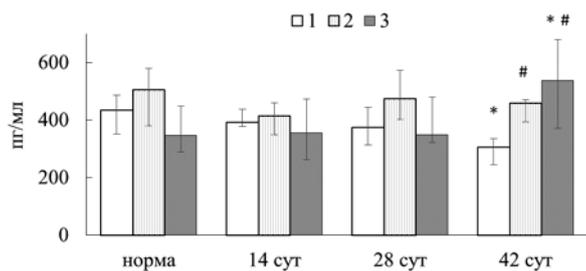


Рис. 1. Концентрация эстрадиола в сыворотке крови кроликов после овариэктомии и последующего введения эстрадиола. Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей.

Примечание: 1 — животные, подвергнутые овариэктомии, 2 — животные, получавшие эстрадиол в дозе 0,5 мг/кролик, 3 — животные, получавшие эстрадиол в дозе 2 мг/кролик. \* — достоверные отличия от показателей интактных животных (норма),  $p < 0,05$ , # — достоверные отличия от показателей животных, подвергнутых овариэктомии,  $p < 0,05$ .

Fig. 1. Estradiol concentration after ovariectomy and subsequent estradiol administration. The data are presented as median, upper and lower quartiles.

Note: 1 — animals subjected to ovariectomy, 2 — animals receiving estradiol at a dose 0.5 mg / rabbit, 3 — animals receiving estradiol at a dose 2 mg / rabbit. \* — significant differences from the indices of intact animals (normal),  $p < 0,05$ , # — significant differences from the indices of animals subjected to ovariectomy,  $p < 0,05$ .

У животных третьей группы (введение эстрадиола в дозе 0,5 мг/кролик при овариэктомии) на протяжении всего исследования содержание эстрадиола статистически значимо не отличалось от показателей кроликов до операции (рис. 1). В то же время уровень прогестерона по сравнению с параметрами интактных животных снижался на 14 сут на 36,9% ( $p < 0,05$ ), на 28 сут (14 сут введения эстрадиола) — на 67,1% ( $p < 0,05$ ), на 42 сут (28 сут введения эстрадиола) — на 46,6% ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

У кроликов четвертой группы (введение эстрадиола в дозе 2 мг/кролик при овариэктомии) на 14 и 28 сут эксперимента содержание эстрадиола достоверно не отличалось от показателей кроликов до оперативного вмешательства, а на 42 сут исследования (28 сут введения эстрадиола) превышала их на 55,2% ( $p < 0,05$ ) (рис. 1). Концентрация прогестерона уменьшалась на 14 сут эксперимента на 47,6% ( $p < 0,05$ ), на 28 сут (14 сут введения эстрадиола) — на 58,7% ( $p < 0,05$ ), на 42 сут (28 сут введения эстрадиола) — на 40,6% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с параметрами интактных кроликов (рис. 2).

На 28 сут эксперимента (14 сут введения эстрадиола) содержание эстрадиола и прогестерона в третьей и четвертой группах статистически значимо не отли-

чалось от показателей животных второй группы (серия овариэктомии). При этом на 42 сут исследования (28 сут введения эстрадиола) концентрация эстрадиола у кроликов, получавших препарат в дозе 0,5 мг/кролик (третья группа), превосходила значения серии овариэктомии (вторая группа) на 49,7% ( $p < 0,05$ ), а у животных, получавших эстрадиол в дозе 2 мг/кролик (четвертая группа), — на 76,2% ( $p < 0,05$ ). Содержание прогестерона на 42 сут эксперимента (28 сут введения эстрадиола) у кроликов, получавших эстрадиол в высокой дозе (четвертая группа), превосходил показатели животных серии овариэктомии (вторая группа) на 32,8% ( $p < 0,05$ ).

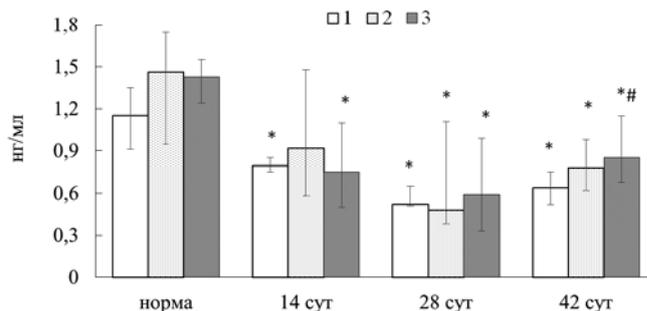


Рис. 2. Концентрация прогестерона в сыворотке крови кроликов после овариэктомии и последующего введения эстрадиола. Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей.

Примечание: 1 — животные, подвергнутые овариэктомии, 2 — животные, получавшие эстрадиол в дозе 0,5 мг/кролик, 3 — животные, получавшие эстрадиол в дозе 2 мг/кролик. \* — достоверные отличия от показателей интактных животных (норма),  $p < 0,05$ , # — достоверные отличия от показателей животных, подвергнутых овариэктомии,  $p < 0,05$ .

Fig. 2. Progesterone concentration after ovariectomy and subsequent estradiol administration. The data are presented in the form of a median, upper and lower quartiles.

Note: 1 — animals subjected to ovariectomy, 2 — animals receiving estradiol at a dose 0.5 mg / rabbit, 3 — animals receiving estradiol at a dose 2 mg / rabbit. \* — significant differences from the indices of intact animals (normal),  $p < 0,05$ , # — significant differences from indicators of animals subjected to ovariectomy,  $p < 0,05$ .

Уровень тестостерона у кроликов всех исследуемых групп на протяжении всего исследования статистически значимо не изменялся.

Функциональную активность ABCB1-белка оценивали по фармакокинетике его маркерного субстрата — фексофенадина. Фексофенадин не подвергается биотрансформации, удаляется из организма с помощью Pgp, поэтому его фармакокинетика зависит от данного белка-транспортера. При этом фармакокинетический параметр  $S_{max}$  характеризует скорость вса-

сывания фескофенадина, AUC0-t — степень всасывания препарата в кровь, а Cl — его выведение из организма [9]. Накопление фескофенадина в организме кроликов (повышение *Stax* и AUC0-t) и снижение его выведения (уменьшение Cl) свидетельствуют об ингибировании функциональной активности ABCB1-белка на уровне целостного организма, и наоборот.

Параметры фармакокинетики фескофенадина у кроликов разных групп до начала эксперимента достоверно не отличались (табл. 1).

В группе «ложнооперированных» животных фармакокинетические параметры фескофенадина статистически значимо не отличались от исходных показателей (до проведения «ложной операции») на протяжении всего исследования, что свидетельствует об отсутствии изменения функциональной активности ABCB1-белка на организменном уровне.

У кроликов второй группы (серия овариоэктомии) на 14 сут после операции отмечалось повышение *Stax* фескофенадина в 1,61 раза (90% ДИ 1,09; 2,38,  $p=0,039$ ), AUC0-t — в 1,56 раза (90% ДИ 1,08; 2,24,  $p=0,05$ ) и уменьшение Cl в 0,325 раза (90% ДИ 0,12; 0,95,  $p=0,036$ ) по сравнению с параметрами интактных животных. На 28 сут после операции отмечалось снижение Cl в 0,52 раза (90% ДИ 0,31; 0,87,  $p=0,07$ ) по сравнению с интактными животными. На 42 сут овариоэктомии выявлено повышение *Stax* фескофенадина в 2,43 раза (90% ДИ 1,87; 3,15,  $p=0,0008$ ), AUC0-t — в 2,24 раза (90% ДИ 1,53; 3,28,  $p=0,0017$ ) и уменьшение Cl в 0,37 раза (90% ДИ 0,17; 0,82,  $p=0,06$ ) по сравнению с исходными параметрами. Выявленные изменения фармакокинетики фескофенадина свидетельствуют о снижении функциональной активности ABCB1-белка. При этом максимальные и клинически значимые различия (90% ДИ отношения средних геометрических параметров фармакокинетики фескофенадина у кроликов, подвергнутых овариоэктомии, к параметрам интактных животных находится вне диапазона 0,8–1,25) были получены на 42 послеоперационные сут, когда наблюдались наиболее выраженные нарушения гормонального спектра.

У животных третьей группы (введение эстрадиола в дозе 0,5 мг/кролик при овариоэктомии) на 14 сут после операции происходило увеличение *Stax* фескофенадина в 1,6 раза (90% ДИ 0,87; 2,34,  $p=0,0638$ ), AUC0-t — в 1,47 раза (90% ДИ 0,99; 2,15,  $p=0,045$ ) и снижение Cl в 0,54 раза (90% ДИ 0,32; 0,89,  $p=0,024$ ) по сравнению с исходными значениями до операции. На 28 сут эксперимента (14 сут введения эстрадиола) *Stax* фескофенадина повышалась в 1,56 раза (90% ДИ 1,11; 2,19,  $p=0,024$ ), AUC0-t — в 1,58 раза (90% ДИ 1,03; 2,42,  $p=0,019$ ), Cl снижался в 0,59 раза (90% ДИ 0,30; 1,18  $p=0,056$ ) по сравнению с параметрами интактных кроликов. На 42 сут исследования (28 сут введения эстрадиола) выявлено увеличение *Stax*

в 1,43 раза (90% ДИ 0,93; 2,19  $p=0,065$ ), AUC0-t в — 1,46 раза (90% ДИ 0,88; 2,46,  $p=0,044$ ), Cl уменьшался в 0,6 раза (90% ДИ 0,31; 1,18  $p=0,059$ ) по сравнению с исходными показателями до овариоэктомии.

На 42 сут эксперимента *Stax* фескофенадина у кроликов третьей группы (введение эстрадиола в дозе 0,5 мг/кролик при овариоэктомии) была ниже аналогичного параметра кроликов второй группы (серия овариоэктомии) в 0,43 раза (90% ДИ 0,29; 0,65  $p=0,003$ ), AUC0-t — в 0,44 раза (90% ДИ 0,31; 0,64  $p=0,001$ ), Cl превышал показатель второй группы в 2,28 раза (90% ДИ 1,36; 3,85  $p=0,014$ ).

Таким образом, эстрадиол в низкой дозе (0,5 мг/кролик) стимулирует ABCB1-белок на организменном уровне, но недостаточно для восстановления его исходной активности. Возможно, для полного восстановления функциональной активности Pgp до исходного уровня необходимо дополнительно ввести прогестерон. Сниженный уровень прогестерона у кроликов третьей группы на протяжении всего исследования подтверждает данное предположение.

У животных четвертой группы (введение эстрадиола в дозе 2 мг/кролик при овариоэктомии) на 14 послеоперационные сут отмечалось увеличение AUC0-t в 1,19 раза (90% ДИ 1,07; 1,32,  $p=0,027$ ) и уменьшение Cl в 0,86 раза (90% ДИ 0,77; 0,96,  $p=0,044$ ) по сравнению с параметрами фармакокинетики фескофенадина у животных до операции. На 28 сут эксперимента (14 сут введения эстрадиола) AUC0-t фескофенадина повышался в 1,24 раза (90% ДИ 1,02; 1,5,  $p=0,007$ ) по сравнению с параметрами интактных кроликов. На 42 сут исследования фармакокинетические параметры фескофенадина статистически значимо не отличались от исходных значений до овариоэктомии.

У животных четвертой группы (введение эстрадиола в дозе 2 мг/кролик при овариоэктомии) на 42 сут опыта *Stax* фескофенадина была ниже аналогичного параметра кроликов второй группы (серия овариоэктомии) в 0,39 раза (90% ДИ 0,26; 0,59  $p=0,001$ ), AUC0-t в 0,43 раза (90% ДИ 0,30; 0,62  $p=0,001$ ), Cl превышал показатель второй группы в 2,39 раза (90% ДИ 1,42; 4,03  $p=0,01$ ). Cl был выше аналогичного показателя серии овариоэктомии также и на 28 сут эксперимента в 1,73 раза (90% ДИ 1,21; 2,47  $p=0,017$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при введении эстрадиола в высокой дозе (2 мг/кролик), активность ABCB1-белка повышается до исходного, дооперационного уровня даже без нормализации концентрации прогестерона.

#### Выводы:

1. Овариоэктомия у кроликов породы шиншилла приводит к снижению функциональной активности ABCB1-белка, что проявляется изменением фармакокинетики его маркерного субстрата — фескофенади-

на: повышением  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  и снижением  $Cl$ .

2. Применение эстрадиола в низкой дозе (0,5 мг/кролик) в течение 28 дней на фоне овариоэктомии увеличивает функциональную активность ABCB1-белка по сравнению с показателями серии овариоэктомии, однако его активность остается сниженной по сравнению с исходными данными.

3. Применение эстрадиола в высокой дозе (2 мг/кролик) на фоне овариоэктомии увеличивает функциональную активность ABCB1-белка по сравнению с показателями серии овариоэктомии и восстанавливает его до параметров интактных животных.

*Работа поддержана грантом РФФИ 16-04-00320 а*

Таблица 1  
Фармакокинетические параметры фексофенадина при овариоэктомии и введении эстрадиола  
Table 1

Pharmacokinetic parameters of fexofenadine in ovariectomy and estradiol administration

|                                 |   | Сроки эксперимента / Terms of the experiment |                             |                             |                              |
|---------------------------------|---|--|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
|                                 |   | Исходные значения / Initial values           | 14 сут / 14 days            | 28 сут / 28 days            | 42 сут / 28 days             |
| $C_{max}$ , нг/мл / ng/ml       | Овариоэктомия / Ovariectomy                         | 276,46 (175,03; 436,67)                      | 445,97 (322,8; 616,07)*     | 409,23 (222,85; 751,47)     | 671,55 (344,9; 1307,5)*      |
|                                 | Эстрадиол 0,5 мг/кролик / Estradiol 0.5 mg / rabbit | 203,4 (95,6; 432,7)                          | 290,53 (168,06; 502,22)*    | 318,09 (210,04; 481,75)*    | 290,05 (216,47; 388,65)*#    |
|                                 | Эстрадиол 2 мг/кролик / Estradiol 2 mg / rabbit     | 240,02 (172,47; 334,03)                      | 285,26 (217,04; 374,93)     | 288,72 (225,9; 368,95)      | 260,84 (222,30; 306,06)#     |
| $AUC_{0-t}$ , нг*ч/мл / ng*h/ml | Овариоэктомия / Ovariectomy                         | 3198,09 (1883,65; 5429,77)                   | 4977,98 (3338,49; 7422,59)* | 3852,71 (2451,45; 6054,95)  | 7169,97 (3840,12; 13387,2)*  |
|                                 | Эстрадиол 0,5 мг/кролик / Estradiol 0.5 mg / rabbit | 2165,38 (1045,79; 4483,59)                   | 3174,4 (2304,85; 4372,06)*  | 3423,54 (2127,7; 5508,69)*  | 3181,82 (2820,19; 3589,82)*# |
|                                 | Эстрадиол 2 мг/кролик / Estradiol 2 mg / rabbit     | 2813,2 (2247,47; 3521,34)                    | 3340,49 (2704,98; 4125,29)* | 3491,85 (2882,27; 4230,36)* | 3087,69 (2668,4; 3572,81)#   |
| $Cl$ , л/ч / l/h                | Овариоэктомия / Ovariectomy                         | 16,17 (9,25; 28,27)                          | 5,26 (1,59; 17,41)*         | 8,42 (5,75; 12,33)*         | 6,04 (2,49; 14,62)*          |
|                                 | Эстрадиол 0,5 мг/кролик / Estradiol 0.5 mg / rabbit | 22,89 (9,99; 52,46)                          | 12,32 (9,64; 15,75)*        | 13,69 (8,45; 22,19)*        | 13,79 (11,09; 17,17)*#       |
|                                 | Эстрадиол 2 мг/кролик / Estradiol 2 mg / rabbit     | 16,14 (12,51; 20,81)                         | 13,91 (11,45; 16,89)*       | 14,55 (12,20; 17,34)#       | 14,44 (11,63; 17,92)#        |

Примечания: \* — достоверные отличия от исходных показателей,  $p < 0,05$ , # — достоверные отличия от показателей животных, подвергнутых овариоэктомии (вторая серия),  $p < 0,05$ . Параметры представлены в виде среднего геометрического и его 90%-ного доверительного интервала.

Notes: \* — significant differences from baseline,  $p < 0.05$ , # — significant differences from indices of animals subjected to isolated ovariectomy (second series),  $p < 0.05$ . The parameters are represented as the geometric mean and its 90% confidence interval.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей / В.Г. Кукес, С.В. Грачев, Д.А. Сычев, Г.В. Раменская // М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 304 с.
2. Черных И.В. Роль гликопротеина-P в неврологии /И.В. Черных, А.В. Щулькин, Е.Н. Якушева, Н.М. Попова //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2017. Т. 117 (1). - С. 67-71.
3. Kim, W.Y. P-glycoprotein (P-gp/MDR1)-Mediated Efflux of Sex-Steroid Hormones and Modulation of P-gp Expression In Vitro. / W.Y. Kim, L.Z. Benet // Pharmac. Res. 2004. - 21(7): 1284-93.
4. Coles, L.D. Estradiol and progesterone-mediated regulation of P-gp in P-gp overexpressing cells (NCI-ADR-RES) and placental cells (JAR) / L.D. Coles, I.J. Lee, P.J. Voulalas, N.D. Eddington // Mol. Pharm. 2009. - 6 (6): 1816-25.
5. Mutoh, K. Estrogen-mediated post transcriptional down-regulation of P-glycoprotein in MDR1-transduced human breast cancer cells / K. Mutoh, S. Tsukahara, J. Mitsuhashi, K. Katayama, Y. Sugimoto // Cancer Sci. 2006. - 97(11): 1198-204.
6. Haines, C. Comparison between phytoestrogens and estradiol in the prevention of atheroma in ovariectomized cholesterol-fed rabbits / C. Haines, A. James, D. Sahota, Z.Y. Chen, N. Panesar, B. Tomlinson et al. // Climacteric. 2006. - 9: 430–6.
7. Якушева, Е.Н. Методика определения принадлежности лекарственных средств к числу субстратов гликопротеина-P / Е.Н. Якушева, И.В. Черных, А.В. Щулькин, М.В. Гацаного //Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. - 2015. № 3. - С. 49-53.
8. Гацаного М.В. Можно ли оценивать принадлежность лекарственных веществ к субстратам гликопротеина-P на самках кроликов породы шиншилла /М.В. Гацаного, И.В. Черных, А.В. Щулькин, Е.Н. Якушева, Н.М. Попова //Наука молодых - Eruditio Juvenium. - 2016. № 3. - С. 5-10.
9. Каркищенко Н.Н. Фармакокинетика / Н.Н. Каркищенко, В.В. Хоронько, С.А. Сергеева, В.Н. Каркищенко // Ростов-на-Дону: Феникс; 2001. 384 с.

## REFERENCES

1. Kukes, V.G. Metabolizm lekarstvennykh sredstv. Nauchnyye osnovy personalizirovannoy meditsiny: rukovodstvo dlya vrachev. V.G. Kukes, S.V. Grachev, D.A. Sychev, G.V. Ramenskaya. M.: GEOTAR-Media; 2008. 304 p. [in Russ.]
2. Chernykh, I.V. A role of P-glycoprotein in neurology.I.V. Chernykh, A.V. Shchulkin, E.N. Yakusheva, N.M. Popova. Neuroscience and Behavioral Physiology. 2017, 117 (1), pp. 67-71. [in Russ.]
3. Kim, W.Y. P-glycoprotein (P-gp/MDR1)-Mediated Efflux of Sex-Steroid Hormones and Modulation of P-gp Expression In Vitro. W.Y. Kim, L.Z. Benet. Pharmac. Res. 2004, 21(7), pp. 1284-93.
4. Coles, L.D. Estradiol and progesterone-mediated regulation of P-gp in P-gp overexpressing cells (NCI-ADR-RES) and placental cells (JAR). L.D. Coles, I.J. Lee, P.J. Voulalas, N.D. Eddington. Mol. Pharm. 2009, 6 (6), pp. 1816-25.
5. Mutoh, K. Estrogen-mediated post transcriptional down-regulation of P-glycoprotein in MDR1-transduced human breast cancer cells. K. Mutoh, S. Tsukahara, J. Mitsuhashi, K. Katayama, Y. Sugimoto. Cancer Sci. 2006, 97(11), pp. 1198-204.
6. Haines C. Comparison between phytoestrogens and estradiol in the prevention of atheroma in ovariectomized cholesterol-fed rabbits. C. Haines, A. James, D. Sahota, Z.Y. Chen, N. Panesar, B. Tomlinson et al. Climacteric. 2006, 9, pp. 430–6.
7. Yakusheva E.N. Methods of identification of drugs as P-glycoprotein substrates. E.N. Yakusheva, I.V. Chernykh, A.V. Shchulkin, M.V. Gatsanoga. Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova. 2015, 3, pp. 49-53. [in Russ.]
8. Gatsanoga M.V. The method of assessment of drugs belonging to the substrates of P-glycoprotein on female rabbits. M.V. Gatsanoga, I.V. Chernykh, A.V. Shchulkin, E.N. Yakusheva, N.M. Popova. Nauka molodyh (Eruditio juvenium). 2016, 3, pp. 5-10. [in Russ.]
9. Karkishchenko N.N. Pharmacokinetics. N.N. Karkishchenko, V.V. Horon'ko, S.A. Sergeeva, V.N. Karkishchenko. Rostov-na-Donu: Feniks, 2001. [in Russ.]

## Авторы

Щулькин Алексей Владимирович  
К.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом фар-  
мации  
alekseyshulkin@rambler.ru

Черных Иван Владимирович  
К.б.н., ассистент кафедры общей и фармацевтической  
химии  
ivchernykh88@mail.ru

Якушева Елена Николаевна  
Д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фармаколо-  
гии с курсом фармации e.yakusheva@rzgmu.ru

Никифоров Александр Алексеевич  
К.м.н., доцент, доцент кафедры фармакологии с кур-  
сом фармации  
alnik003@yandex.ru

Попова Наталья Михайловна  
К.м.н., старший преподаватель кафедры фармаколо-  
гии с курсом фармации  
p34-66@yandex.ru

Давыдов Виктор Викторович  
Д.м.н., профессор, профессор кафедры патофизиоло-  
гии

ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский  
университет имени академика И.П. Павлова Мини-  
стерства здравоохранения Российской Федерации  
Российская Федерация, 390026, г. Рязань, ул. Высоко-  
вольная, д.9

## Authors

Aleksey V. Shchulkin  
Cand.Sci.(Med.), Associate Professor of the Department  
of Pharmacology with a course in Pharmacy  
alekseyshulkin@rambler.ru

Ivan V. Chernykh  
Cand.Sci. (Bio.), Assistant of the Department of General  
and Pharmaceutical Chemistry  
ivchernykh88@mail.ru

Elena N. Yakusheva  
Dr.Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of  
Pharmacology with a course in Pharmacy  
e.yakusheva@rzgmu.ru

Alexander A. Nikiforov  
Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department  
of Pharmacology with a course in Pharmacy  
alnik003@yandex.ru

Natalya M. Popova  
Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the department of  
Pharmacology with a course in Pharmacy  
p34-66@yandex.ru

Viktor V. Davydov  
Dr.Sci. (Med.), Professor, Professor of the  
Pathophysiology Department

Ryazan State Medical University  
Russian Federation, 390026, Ryazan, ul. Vysokovolnaya 9