

Изучение функционирования гликопротеина-р при беременности в эксперименте

Научный руководитель – Черных Иван Владимирович

Сеиджулиева Адамиана Аманмамедовна

Студент (специалист)

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,
Рязанская область, Россия
E-mail: *adamianych@gmail.com*

Введение. Гликопротеин-Р (Pgr, ABCB1-белок) - мембранный белок-транспортер, играющий ключевую роль в фармакокинетике широкого спектра лекарственных веществ. Субстратами данного транспортера является ряд препаратов (антибактериальные, антитретровирусные, гипотензивные), которые требуется назначать беременным женщинам длительными курсами, иногда на протяжении всего срока гестации.

Цель. Изучить активность белка-транспортера Pgr у самок-кроликов породы «Советская Шиншилла» во время беременности.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 29 кроликах-самках породы «Советская Шиншилла» массой 3000-3500 г. Животные были разделены на 4 серии. Первая серия (n=6) - кролики на 7 сутки беременности; вторая серия (n=5) - животные на 14 сутки беременности; третья серия (n=10) - кролики на 21 сутки беременности; четвертая серия (n=8) - кролики на 28 сутки. За 7 суток до начала исследования и в указанные сроки гестации проводили оценку функциональной активности Pgr по фармакокинетике маркерного субстрата Pgr - фексофенадина после его однократного перорального введения в дозе 67,5 мг/кг массы и определение сывороточных концентраций прогестерона, эстрадиола, тестостерона и пролактина радиоиммунным методом. Концентрацию фексофенадина определяли методом ВЭЖХ с УФ детектированием. В конце исследования животных выводили из эксперимента и определяли количество гликопротеина-Р в тощей кишке, печени, почках, плаценте, коре больших полушарий методом ИФА.

Результаты. Во все изучаемые сроки беременности сывороточная концентрация эстрадиола, тестостерона и пролактина у самок кроликов статистически значимо не отличалась от показателей до беременности, а уровень прогестерона в сыворотке крови значимо повышался по сравнению с уровнем нормы. На 7 сутки беременности фармакокинетические параметры фексофенадина достоверно не изменялись по сравнению с исходными значениями. На 14 сутки беременности отмечалось достоверное повышение C_{max} , AUC_{0-t} , $T_{1/2}$ фексофенадина по сравнению с параметрами до беременности, что свидетельствует о снижении функциональной активности Pgr на уровне целостного организма. На 21 сутки беременности оставалась повышенной C_{max} и AUC_{0-t} фексофенадина. Остальные фармакокинетические параметры достоверно не изменялись. На 28 сутки достоверных отличий от показателей нормы не наблюдалось.

Выявлено повышение количества Pgr по сравнению с небеременными самками в тощей кишке на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е сут беременности, в печени - на 7-е сут гестационного срока с тенденцией к повышению на 14-е сут, в почке и коре больших полушарий головного мозга - на 28-е сут беременности. По мере нарастания гестационного срока отмечалось уменьшение количества и функциональной активности белка-транспортера в гематоплацентарном

барьере, что подтверждается повышением проникновения через барьер маркерного субстрата Pgp фексофенадина.

Обсуждение результатов. Фексофенадин вводился беременным животным из расчета 67,5 мг/кг массы. При этом масса животных возрастала в основном за счет развития плодов. Плоды же, в свою очередь, защищены от проникновения фексофенадина гемато-плацентарным барьером. То есть введенная доза фексофенадина распределяется неравномерно, а концентрируется в плазме, что и приводит к повышению его концентрации в плазме крови. Однако при пересчете фармакокинетических параметров фексофенадина у беременных животных на количество введенного препарата (деления C_{max} , AUC_{0-t} и $T_{1/2}$ на дозу, введенного фексофенадина), статистическая значимость различий нивелировалась, что свидетельствует об отсутствии изменений активности гликопротеина-P. На клеточной линии L-MDR1 показано, что прогестерон ингибировал активность Pgp, при этом классические ингибиторы транспортера - верапамил и хинидин оказывали аналогичное действие. Таким образом, в ходе нашего исследования было показано, что синтез гликопротеина-P при беременности увеличивается, а его активность остается неизменной.

Вывод. Таким образом, установлено, что при беременности происходит увеличение синтеза гликопротеина-P в тощей кишке, печени, почках и коре больших полушарий головного мозга, однако, при этом его функциональная активность на уровне целостного организма остается неизменной, что может быть связано с нивелированием индукции прямым ингибированием.

Источники и литература

- 1) Шулькин А.В., Черных И.В., Якушева Е.Н., Попова Н.М., Мыльников П.Ю. Влияние прогестерона на функциональную активность гликопротеина-P в эксперименте // Хим.-фарм. журн. 2018. Т. 52. № 7. С. 3-8.
- 2) Якушева Е.Н., Сычев Д.А., Шулькин А.В., Черных И.В., Гацаного М.В. Оценка принадлежности лекарственных препаратов к ингибиторам и индукторам белка-транспортера гликопротеина-P в эксперименте *in vivo* //

- 3) Якушева Е.Н., Шулькин А.В., Попова Н.М., Черных И.В., Титов Д.С. Структура, функции гликопротеина-P и его значение для рациональной фармакотерапии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2014. Т. 12. № 2. С. 3-11.
- 4) Axiotis C.A., Guarch R., Merino M.J., Laporte N., Neumann R.D. P-glycoprotein expression is increased in human secretory and gestational endometrium / // J. of Technical Methods and Pathol. 1991. V. 65 (5) P. 577-581.