

ТРАНСПОРТЕР ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ГЛІКОПРОТЕЇН-Р: КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Хайтович М.В.

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
nik3061@gmail.com*

Рецензенти: чл.-кор. Чекман І.С., проф. Курченко А.І.

Резюме. Глікопротеїн-Р, продукт гена MDR1 (ABCB1), є АТФ-залежним насосом, що експресується шляхом поляризації у плазматичній мембрані клітин бар'єрів та органів виділення, де здійснює протекторну та елімінаційну функції, забезпечуючи «викид» у позаклітинний простір різних ксенобіотиків, у тому числі – лікарських засобів.

Субстрати глікопротеїну-Р (антидепресанти, серцеві глікозиди, статини, цитостатики, протиретровірусні препарати, тощо) можуть добре всмоктуватись у травному тракті; проте, проникнувши в ентероцити, одразу «викидаються» глікопротеїном-Р назад у просвіт кишечника. У гепатоцитах глікопротеїн-Р активно секретує лікарські засоби у жовч; у ендотеліоцитах кровоносних судин гематоенцефалічного бар'єру – «викидає» лікарські засоби у просвіт судини, перешкоджаючи проникненню у ЦНС; у проксимальних ниркових каналцях секретує лікарські засоби в сечу. Частина лікарських засобів – субстратів глікопротеїну-Р – є також субстратами СYP3A4, і ці дві системи (транспорту та метаболізму лікарських засобів) працюють узгоджено. Все це обумовлює зниження концентрації лікарських засобів в крові.

На активність глікопротеїну-Р можуть впливати наступні фактори: інші лікарські засоби, фітопрепарати та продукти харчування, що відносяться до його індукторів або інгібіторів; генетичний поліморфізм гена MDR1. Останні дослідження показали надмірну експресію глікопротеїну-Р в гематоенцефалічному бар'єрі при резистентній до терапії депресії та епілепсії. Гіперекспресія глікопротеїну-Р в лімфоцитах асоціюється із активністю ревматоїдного артриту. Перспективним є застосування коктейлів з субстратів та інгібіторів глікопротеїну-Р в низьких дозах, зокрема, при лікуванні пацієнтів із резистентною до антидепресантів депресією.

Висновок. Глікопротеїн-Р може вважатись перспективною мішенню для подолання резистентності до лікарських засобів.

Ключові слова: глікопротеїн-Р; MDR1; резистентність до лікарських засобів.

В наш час відомо багато різних факторів, які визначають міжіндивідуальні відмінності фармакологічної відповіді пацієнта: стать та вік, функціональний стан органів та систем (насамперед, шлунково-кишкового тракту, печінки, нирок, крові), характер перебігу захворювання та його етіологія, супутня терапія (у тому числі і лікарські засоби) тощо. Серед найважливіх з них – генетичні фактори та фармакокінетична взаємодія з іншими лікарськими засобами (ЛЗ).

Фармакокінетику ЛЗ, а отже і концентрацію ЛЗ у крові та у біогазі, у великій мірі визначає функціонування систем, направлених на боротьбу організму з ксенобіотиками (біотрансформація ЛЗ і транспортери ЛЗ), серед останніх центральну роль відіграє глікопротеїн-Р [5].

Вперше глікопротеїн-Р був виділений із ракових клітин із множинною лікарською стійкістю (*multidrug resistense* – MDR). Глікопротеїн-Р, продукт гена MDR1 (ABCB1), транспортував хіміотерапевтичні агенти із клітин, тобто відповідав за формування механізму резистентності пухлин до цитостатиків [13].

У подальшому експресія гена глікопротеїну-Р була виявлена і в нормальних клітинах, а також в

тканинах організму людини: в ентероцитах, гепатоцитах, в клітинах проксимальних ниркових каналців і в ендотеліоцитах гістогематичних бар'єрів (гематоенцефалічного, гематооваріального, гематотестикулярного і гематоплацентарного) [1].

На даний час відомо, що глікопротеїн-Р є аденозинтрифосфат (АТФ) - залежним насосом, експресується шляхом поляризації в плазматичній мембрані клітин бар'єрів та органів виділення, де здійснює протекторну та елімінаційну функції, забезпечує «викид» у позаклітинний простір (насос відтоку) різних ксенобіотиків, у т.ч. – ЛЗ [23, 28].

Субстратами глікопротеїну-Р є антидепресанти, серцеві глікозиди, блокатори повільних кальцієвих каналів, інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статини), блокатори H₁-гістамінових рецепторів, макроліди, деякі цитостатики, протиретровірусні препарати тощо (табл. 1) [1].

Роль глікопротеїну-Р у фармакокінетиці ЛЗ вивчена на мишах лінії CF-1, нокаутних за геном MDR1. Доведено, що фармакокінетика субстратів глікопротеїну-Р у нокаутних мишей характеризується більш повним всмоктуванням, пригніченням виведення у жовч і сечу, підвищеним проникненням ЛЗ через ГЕБ [17].

Відповідно сучасних уявлень, роль глікопротеїну-Р можна пояснити так. Ліпофільні ЛЗ зазвичай добре всмоктуються, проте, проникнувши в еритроцити, вони можуть знову «викидатися» глікопротеїном-Р у просвіт кишечника. Механізм даного процесу зображено на рисунку 1. Глікопротеїн-Р у своїй субстрат-зв'язуючій конформації складається із двох направлених всередину пучків із шести трансмембранних спіралей, містить велику внутрішню порожнину, відкриту як у цитоплазму, так і у внутрішній листок фосfolіпідного бішару. Це велика порожнина (~ 6000 Å³), або субстрат-зв'язуюча кишеня (*substrate-binding pocket* – SBP), включає в себе в основному гідрофобні і ароматичні залишки. Жиророзчинні молекули субстрату глікопротеїну-Р із внутрішнього листка фосfolіпідного бішару проходять через один з двох порталів, утворених спіралями 4/6 і 10/12, щоб увійти в SBP глікопротеїну Р. Взаємодія субстрату із глікопротеїном-Р призводить до зв'язування двох молекул АТФ з нуклеотид-зв'язуючим доменом (*nucleotide-binding domain* – NBD), що викликає його димеризацію. Це призводить до зміни конформації, в результаті утворюється звернена назовні конфігурація, що полегшує випуск субстратів у позаклітинне середовище або зовнішній листок фосfolіпідного бішару, і просторово запобігає надходженню субстрату у внутрішньоклітинний простір. Таким чином, глікопротеїн Р діє як насос односпрямованого відтоку.

Перебуваючи у гепатоцитах, ліпофільні ЛЗ, які ще не встигли метаболізуватись, також за допомогою глікопротеїну-Р можуть активно секретуватися у жовч. Минаючи описані процеси, ліпофільні ЛЗ можуть досягти системного кровотоку, проте їх

проникнення у тканини утруднено функціонуванням глікопротеїну-Р ендотеліоцитів кровеносних судин: ЛЗ, потрапивши в ендотеліоцит, знову «викидається» у просвіт судини. В ендотеліоцитах гістогематичних бар'єрів глікопротеїн-Р перешкоджає проникненню ксенобіотиків у ЦНС, яєчники, яєчка, через плаценту. Ще неметаболізовані ліпофільні ЛЗ здатні активно секретуватися глікопротеїном-Р у проксимальних ниркових канальцях у сечу.

Експресія глікопротеїну-Р у корі наднирників впливає на транспорт і гомеостаз гормонів і резистентність до глюкокортикоїдів [9].

В лімфоцитах і інших імунокомпетентних клітинах глікопротеїн-Р регулює процеси вірусної резистентності та утворення цитокінів [22].

Глікопротеїн-Р також значимо впливає на обмін стероїдів і ліпідний гомеостаз у периферичній і центральній нервовій системі [7].

Внутрішньоклітинний глікопротеїн-Р визначається у ендоплазматичному ретикулумі, везикулах, оболонці ядра [19]. Його функція поки що не відома.

Більшість субстратів і модуляторів глікопротеїну-Р (табл. 1) підвищують його базальну АТФ-азну активність, деякі її інгібують [12].

Результат цієї інгібіції або індукції залежить від розташування ураженого глікопротеїну-Р. Наприклад, лоперамід не впливає на ЦНС, так як видаляється із мозку за допомогою Р-глікопротеїну, але при поєднанні прийому лоперамідом із вживанням антиаритмічного засобу хінідину, який інгібує цей відтік, у деяких пацієнтів можуть розвиватися несприятливі «морфіноподібні» ефекти з боку ЦНС в результаті збільшення впливу лоперамідом [1].

Подібні ж зміни фармакокінетики ЛЗ, субстратів глікопротеїну-Р, спостерігаються в організмі люди-

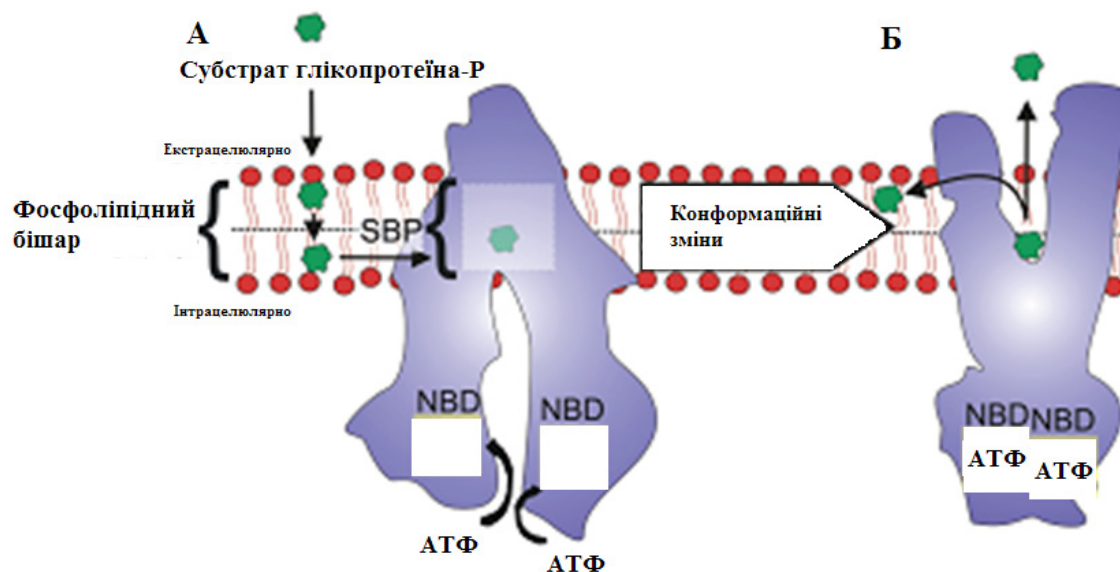


Рис. 1. Механізм «виштовхування» лікарського засобу субстрату глікопротеїном-Р [8]:

А) взаємодія субстрату із глікопротеїном-Р;

Б) «виштовхування» субстратів в позаклітинне середовище або зовнішній листок фосfolіпідного бішару.

ни при їх спільному застосуванні із верапамілом, кетоконазолом, спіронолактоном, карведилолом тощо. При цьому відмічається збільшення концентрації в крові ЛЗ-субстратів (за рахунок більш повного всмоктування і уповільнення виведення), а, отже, збільшується і ризик розвитку небажаних побічних реакцій. Так, антагоніст кальцієвих каналів верапаміл підвищує концентрацію у крові дигоксину, оскільки пригнічує його транспорт [27]. При одночасному застосуванні антикоагулянта едоксабану (інгібітор фактора Ха) із інгібіторами глікопротеїну-Р є потреба удвічі зменшувати дозу едоксабану [10].

Індуктори глікопротеїну-Р підвищують його активність, при цьому відмічається зниження концентрації ЛЗ-субстратів глікопротеїну-Р в плазмі крові (за рахунок пригнічення всмоктування і прискорення виведення), а отже, і недостатня ефективність ЛЗ. Так, спільне застосування препаратів звіробою (один із компонентів звіробою гіперфрин є потужними індуктором глікопротеїну-Р) із ЛЗ-субстратами глікопротеїну-Р призводить до зниження концентрації останніх в плазмі крові, що зменшує ефективність фармакотерапії.

За результатами експериментальних та клінічних досліджень доведено, що двотижневе застосування верапамілу призводить до інгібування глікопротеїну-Р, що проявляється в статистично значущому збільшенні AUC і концентрації фексофенадину; тоді як двотижневе застосування екстракту звіробою призводить до індукування глікопротеїну-Р, що проявляється в статистично значущому зниженні концентрації фексофенадину ($p < 0,01$, $p < 0,01$, відповідно) [2].

Оскільки метотрексат є субстратом глікопротеїну-Р [16], деякі пацієнти, хворі на ревматоїдний артрит, не відповідають на терапію. Встановлено, що ряд цитокінів, наприклад, TNF- α , активують лімфоцити і індукують експресію глікопротеїну-Р на лімфоцитах, що асоціюється із активністю ревматоїдного артриту. Суттєва кореляція між рівнем експресії глікопротеїну-Р із активністю ревматоїдного артриту пояснюється із активним «відтоком» ЛЗ із цитоплазми лімфоцитів і з резистентністю до ЛЗ. Тому експресія глікопротеїну-Р на лімфоцитах розглядається як маркер резистентності до ЛЗ, а отже і як відповідна терапевтична мішень для запобігання лікарської стійкості у пацієнтів із активним ревматоїдним артритом [26]. Застосування біологічних агентів, що зменшують експресію глікопротеїну-Р, а також антагоністів глікопротеїну-Р (наприклад, циклоспорину) суттєво зменшує вихід кортикостероїдів із лімфоцитів (доведено *in vitro*), тому обидва типи препаратів можуть бути використані для подолання резистентності до ЛЗ і поліпшення клінічного результату.

Глікопротеїн-Р відіграє важливу роль у функції

Таблиця 1
Субстрати, інгібітори та індуктори глікопротеїну-Р [1]

ЛЗ	Субстрат	Інгібітор	Індуктор
Аміодарон		V	
Амітриптилін	V		
Аторвастатин	V	V	
Бромокриптин		V	
Верапаміл	V	V	
Дексаметазон	V		V
Дигоксин	V		
Дилтіазем	V		
Дипіридомол		V	
Домперидон	V		
Інтраконазол	V	V	
Еритроміцин	V	V	
Звіробій продирявлений (гіперфорин)			V
Карведилол		V	
Кетоконазол		V	
Кларитроміцин		V	
Кортизол	V		
Левофлоксацин	V		
Лозартан	V		
Ловастатин	V		
Лоперамід	V		
Метадон		V	
Метилпреднізолон	V		
Морфін	V		V
Нікардипін		V	
Ондансетрон	V		
Пароксетин	V		
Пентазоцин		V	
Прогестерон		V	
Пропафенон		V	
Ранітидин	V		
Резерпін		V	
Ретиноева кислота			V
Рифампін	V		V
Сертралін		V	
Спарфлоксацин	V		
Спіронолактон		V	
Такролімус	V	V	
Талінолол	V		
Телмісартан	V		
Терфенадин	V		
Тетрациклін	V		
Фескофенадін	V		
Фенітоїн	V		
Фенобарбітал	V		
Фенотіазин			V
Флуоксетин		V	
Хлорпромазин		V	
Хінідин	V	V	
Целіпролол	V		
Циклоспорин	V	V	
Циметидин	V		

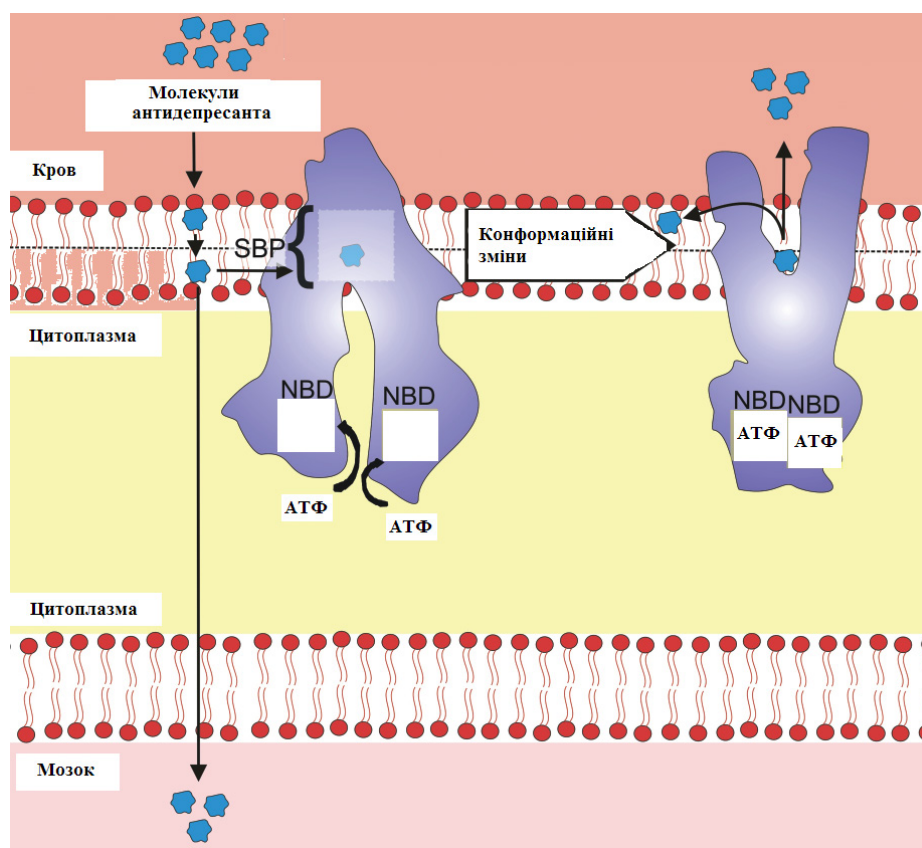


Рис. 2. Антидепресанти, як субстрати глікопротеїну-Р в гематоенцефалічному бар'єрі (ГЕБ) [8]. Глікопротеїн-Р експресований на апікальній поверхні ендотеліальних клітин ГЕБ. Витіснення за допомогою глікопротеїну-Р молекули антидепресанта із апікальної мембрани обмежує концентрацію препарату в їх місці дії в ЦНС. Внаслідок цього у деяких випадках в мозку не досягаються клінічно ефективні концентрації, що може відігравати значну роль в резистентності до антидепресантів. Тим більше, що функціональна активність глікопротеїну-Р може бути підвищена, якщо пацієнт вже лікувався антидепресантом.

гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) шляхом вибіркового витіснення певних ендогенних і екзогенних молекул, тим самим обмежуючи їх здатність поступати в мозок (рис. 2). Виявлено потенційний зв'язок між функцією глікопротеїну-Р і резистентністю депресії до лікування (*treatment-resistant depression* – TRD). Зокрема, глікопротеїн-Р обмежує надходження деяких антидепресантів в ЦНС, сприяючи тим самим зменшенню ефективності терапії депресії. Чутливі до «ефлюксу» в ГЕБ такі нові антидепресанти, як левомілнаципрам, вілазодон і есциталопрам [21]. Спільне введення інгібіторів глікопротеїну-Р із антидепресантами пацієнтам, які резистентні до терапії, є новим терапевтичним підходом в управлінні TRD. Крім того, деякі антидепресанти інгібують глікопротеїн-Р *in vitro*, і вважається, що саме гальмування глікопротеїну-Р забезпечує їх терапевтичний ефект [15].

У формуванні епілептичного фенотипу доведено роль високої експресії гена MDR1 в ендотеліоцитах ГЕБ, астроцитах та нейронах [20].

Наслідком глікопротеїн-Р-обумовленої лікарської резистентності може бути і рефрактерність до про-тепілептичних ЛЗ [14].

Багато препаратів – субстратів глікопротеїну-Р, також є субстратами CYP3A4. Існує доказ того, що ці дві системи працюють узгоджено, взаємодія між ними, отже, буде впливати на загальний результат будь-якої взаємодії ЛЗ. Так, у 2011 р. розроблені нові протівірусні препарати прямої дії (зокрема, телапревір). Доведено, що телапревір є субстратом глікопротеїну-Р і цитохрому Р-450 3A4 [6], що важливо враховувати при його вживанні спільно із іншими ЛЗ, індукторами чи інгібіторами ферментів метаболізму та транспортерів ЛЗ.

Виходячи із цього виділяють декілька фаз детоксикації ксенобіотиків [3, 4]:

- 0 фаза – глікопротеїн-Р перешкоджає всмоктуванню ксенобіотиків у кишечнику;
- I фаза – це реакції I фази біотрансформації, в процесі яких ксенобіотики під дією, переважно, ізоферментів цитохрому Р-450 переходять у більш гідрофільні сполуки завдяки приєднанню або звільненню активних функціональних груп (наприклад, -ОН, -NH₂, -SH);
- II фаза – це реакції II фази біотрансформації, або синтетичні реакції – з'єднання (кон'югації) ксенобіотиків та / або їх метаболітів з

ендогенними речовинами; в результаті утворюються гідрофільні кон'югати;

- III фаза – активна секреція ксенобіотиків та / або їх метаболітів в сечу або жовч, що здійснюється глікопротеїном-Р, транспортерами органічних аніонів і катіонів.

Враховуючи вказані особливості метаболізму та транспорту ЛЗ, розробляються нові напрями лікарської терапії із використанням коктейлів ЛЗ [11], які включають, крім невисоких доз субстратів, також інгібітори цитохрому Р-450 3А4 та глікопротеїну-Р.

На даний час також активно вивчають клінічне значення чотирьох поліморфних маркерів гена MDR1: двох структурних (G2677T і G2677A) у 21-у екзоні, а також поліморфізмів C1236T у 12 екзоні і C3435T у 26 екзоні, які локалізовані у промоторній зоні гена MDR1 і викликають зміну його експресії. Найбільше клінічне значення має поліморфний маркер C3435T, що представляє собою заміну нуклеотидної послідовності цитозинового нуклеотиду на тимідиновий у положенні 3435. У дослідженнях *in vitro* було показано, що у індивідуумів з генотипом ТТ знижена експресія гена MDR1 у дванадцятипалій кишці, у нирках, що призводить до зниження кількості глікопротеїну-Р, а отже, до більш повного всмоктування і сповільненого виведення ЛЗ-субстратів глікопротеїну-Р [1]. Також в осіб з ТТ-генотипом спостерігають посилення проникнення ЛЗ через ГЕБ [17]. Необхідно враховувати ці дані, адже у випадку, якщо мішені ЛЗ знаходяться у головному мозку, це підвищує ефективність медикamentозної терапії.

Оскільки у індивідуумів з ТТ-генотипом виявляють більш високі концентрації ЛЗ-субстратів глікопротеїну-Р в плазмі крові, це пояснює їх схильність до небажаних побічних реакцій, зокрема при прийомі серцевих глікозидів, імуносупресантів.

Хоча загальні результати мета-аналізу кавказької та японської популяцій не довели суттєвого впливу поліморфізму C3435T гена MDR1 на рівень дигоксину, за даними площі під фармакокінетичною кривою через 4 і 24 години, максимальна концентрація дигоксину у пацієнтів із СС-генотипом була достовірно нижчою, ніж у пацієнтів із ТТ-генотипом. Біодоступність дигоксину при оральному застосуванні у суб'єктів кавказької популяції з СС-генотипом також була достовірно меншою, ніж у суб'єктів японської популяції [18].

У добровольців із генотипом ТТ за поліморфним маркером C3435T гена MDR1 частіше спостерігалася сонливість при одноразовому прийомі фексофенадину в дозі 180 мг, порівняно із особами із генотипом СС і СТ ($p = 0,037$) [2].

У ТТ-гомозигот за генами G2677T/A і C3435T ефективні більш високі дози такролімусу [25], який є як субстратом, так і інгібітором глікопротеїну-Р.

Частота алелей і генотипів за поліморфними маркерами C3435T значно варіює у різних етнічних групах, у європейців становить близько 30 % (табл. 2) [24].

Враховуючи вищесказане, вважається доцільним пацієнтам, носіям ТТ генотипу гена MDR1, зменшувати дозу ЛЗ – субстратів глікопротеїну-Р із низьким терапевтичним індексом (дигоксину, циклоспорину, такролімусу), а також не варто застосовувати субстрати глікопротеїну-Р, побічні ефекти яких пов'язані із проникненням через ГЕБ (фексофенадин, лоперамід) [1].

Таблиця 2

Поширеність генотипів алейного варіанту C3435T гена глікопротеїну-Р (MDR1) у різних етнічних групах

Національність	Генотип, %		
	СС	СТ	ТТ
Англіїці	24	48	28
Німці	28	48	24
Кенійці	70	26	4
Афроамериканці	68	31	1
Суданці	52	43	6
Португальці	22	42	36
Китайці	32	42	26
Філіппінці	38	42	20
Японці	35	53	12

Отже, глікопротеїн-Р є важливою складовою адаптаційного механізму, що виник у процесі еволюції для захисту організму від ксенобіотиків: він перешкоджає їх всмоктуванню і сприяє швидкому виведенню. На активність глікопротеїну-Р можуть впливати наступні фактори: застосування ЛЗ, вживання фітопрепаратів та продуктів харчування, що відносяться до його індукторів або інгібіторів; генетичний поліморфізм гена MDR1. Тому важливо, щоб всі нові ЛЗ, в тому числі і рослинного походження, вивчалися в плані їх індукуючого або інгібуючого впливу на глікопротеїн-Р.

Призначення лікарських засобів – субстратів глікопротеїну-Р – із низьким терапевтичним індексом повинно розглядатись з особливою обережністю, зокрема щодо можливої взаємодії із індукторами та інгібіторами даного транспортеру.

Глікопротеїн-Р може вважатись перспективною мішенню для подолання резистентності до лікарських засобів.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Значение полиморфизма гена MDR1, кодирующего гликопротеин-P, для индивидуализации фармакотерапии [Electronic resource] / Д.А. Сычев, И.В. Игнатъев, Г.В. Раменская [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – Т. 14, No. 5. – P. 92-96. Режим доступа: <http://farmsgmu.narod.ru/statyi/1.pdf>
2. Колхир П.В. Клиническое значение изучения активности транспортера лекарственных средств гликопротеина-P для оптимизации фармакотерапии: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд.: спец. 14.00.25 «Фармакология, клиническая фармакология» [Текст] / П.В. Колхир. – Москва, 2007. – 23 с.
3. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты [Текст] / В. Г. Кукес. – Москва: Реафарм, 2004. – 144 с.
4. Кукес В.Г. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство [Electronic resource] / В.Г. Кукес, Д.А. Сычев. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 432 с. Режим доступа: www.studmedlib.ru/documents/ISBN9785970409725-A003.html
5. Ташенова А.И. Транспортная система гликопротеина-P и фармакокинетика лекарственных средств [Electronic resource] / А.И. Ташенова // Биомедицина. 2010. – Т. 1, No. 4. – P. 24-32. Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/>
6. ABCB11 and ABCB1 gene polymorphisms impact on telaprevir pharmacokinetic at one month of therapy [Electronic resource] / J. Cusato, S. Allegra, A. De Nicolò [et al.] // Biomed Pharmacother. – 2015. – Vol. 69. – P. 63-69. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
7. Association of ABCB1 gene polymorphisms with plasma lipid and apolipoprotein concentrations in the STANISLAS cohort [Electronic resource] / E. Jeanesson, G. Siest, B Bastien [et al.] // Clin Chim Acta. – 2009. – Vol. 403. – P. 198-202. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
8. Chronic stress and antidepressant treatment have opposite effects on P-glycoprotein at the blood-brain barrier: an experimental PET study in rats [Electronic resource] / O.L. de Klerk, F.J. Bosker, A.T. Willemsen [et al.] // J Psychopharmacol. – 2010. – Vol. 24. – P. 1237-1242. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
9. Cell- and tissue-specific effects of corticosteroids in relation to glucocorticoid resistance: examples from the brain [Electronic resource] / O.C. Meijer, A.M. Karssen, E.R. de Kloet // J Endocrinol. – 2003. – Vol. 178. – P.13-18. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
10. Clinical Pharmacology and Role of Edoxaban in Contemporary Antithrombotic Therapy [Electronic resource] / M.P. Switzer, P. Wani, S. Gosavi, D.Mukherjee // Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. - 2015. – Vol. 13, No. 2. – P. 98-104. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
11. Design optimisation for pharmacokinetic modeling of a cocktail of phenotyping drugs [Electronic resource] / T.T. Nguyen, H. Bénech, M. Delaforge, N. Lenuzza // Pharm Stat. – 2015. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
12. Drug-protein hydrogen bonds govern the inhibition of the ATP hydrolysis of the multidrug transporter P-glycoprotein [Electronic resource] / E.E. Chufan, K. Kapoor, S.V. Ambudkar // Biochem Pharmacol. – 2015. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
13. Inhibition of ABCB1 (MDR1) and ABCB4 (MDR3) expression by small interfering RNA and reversal of paclitaxel resistance in human ovarian cancer cells [Electronic resource] / Z. Duan, K.A. Brakora, M.V.Seiden // Mol Cancer Ther. – 2004. – Vol. 3, No7. – P. 833-838. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
14. Inhibition of p38 MAP kinase signaling reduces multidrug transporter activity and anti-epileptic drug resistance in refractory epileptic rats [Electronic resource] / Y. Shao, C. Wang, Z. Hong, Y. Chen // J Neurochem. – 2015. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
15. Interactions between antidepressants and P-glycoprotein at the blood-brain barrier: clinical significance of in vitro and in vivo findings [Electronic resource] / F.E. O'Brien, T.G. Dinan, B.T. Griffind, J.F. Cryan // British Journal of Pharmacology. – 2012. – Vol. 165. – P. 289-312. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
16. MDR-1 and MRP-1 activity in peripheral blood leukocytes of rheumatoid arthritis patients [Electronic resource] / T. Micsik, A. Lőrincz, J. Gál [et al.] // Diagn Pathol. – 2015. – Vol. 10, No. 1. – P. 216. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
17. MDR1, the blood-brain barrier transporter, is associated with Parkinson's disease in ethnic Chinese [Electronic resource] / C.G. L. Lee, K. Tang, Y.B. Cheung [et al.] // J Med Genet. – 2004. – Vol. 41:e60. Mode of access: www.jmedgenet.com/cgi/content/full/41/5/e60

18. Meta-analysis of the influence of MDR1 C3435T polymorphism on digoxin pharmacokinetics and MDR1 gene expression [Electronic resource] / B.Chowbay, H.Li, M. David [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2005. – Vol. 60, No. 2. – P. 159-171. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
19. Modulation of P-glycoprotein at the blood-brain barrier: opportunities to improve central nervous system pharmacotherapy [Electronic resource] / D.S. Miller, B. Bauer, A.M. Hartz // *Pharmacol Rev*. – 2008. – Vol. 60. – P. 196-209. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
20. Oby E. The Blood–Brain Barrier and Epilepsy [Electronic resource] / E. Oby, D. Janigro // *Epilepsia*. – 2006. – Vol. 47, No. 11. – P.1761-1774. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
21. P-glycoprotein differentially affects escitalopram, levomilnacipran, vilazodone and vortioxetine transport at the mouse blood-brain barrier in vivo [Electronic resource] / C. Bundgaard, E. Eneberg, C. Sánchez // *Neuropharmacology*. – 2015. – Vol. 103. – P. 104-111. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
22. P-glycoprotein-overexpressing multidrug-resistant cells are resistant to infection by enveloped viruses that enter via the plasma membrane [Electronic resource] / Y. Raviv, A. Puri, R. Blumenthal // *FASEB J*. – 2000. – No14. – P. 511-515. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
23. P-glycoprotein: why is it significant? [Electronic resource] / Stockley editorial team // *The Pharmaceutical Journal*. – 2011. Mode of access: www.pharmaceutical-journal.com/
24. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population [Electronic resource] / E.A. Gaikovitch, I. Cascorbi, P.M. Mrozikiewicz [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2003. – Vol. 59, No. 4. – P. 303-312. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
25. The importance of MDR1 gene polymorphisms for tacrolimus dosage [Electronic resource] / M. Kravljaca, V. Perovic, V. Pravica [et al] // *Eur J Pharm Sci*. – 2015. – Vol. 83. – P. 109-113. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
26. Tsujimura S. Disease control by regulation of P-glycoprotein on lymphocytes in patients with rheumatoid arthritis [Electronic resource] / S. Tsujimura, Y. Tanaka // *World J Exp Med*. – 2015. – Vol. 5, No. 4. – P. 225-231. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
27. Unraveling the Complex Drug-drug Interactions of the Cardiovascular Drugs, Verapamil and Digoxin, with P-glycoprotein [Electronic resource] / K.V. Ledwitch, R.W. Barnes, A.G. Roberts // *Biosci Rep*. – 2016. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
28. Very important pharmacogene summary: ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein) [Electronic resource] / L.M. Hodgesa, S.M. Markovac, L.W. Chinnc [et al.] // *Pharmacogenet Genomics*. – 2011. – Vol. 21, No3. – P. 152-161. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

Отримано 07.03.2016

ТРАНСПОРТЕР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ГЛИКОПРОТЕИН-Р: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Хайтович Н.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Гликопротеин-Р, продукт гена MDR1 (ABCB1), является АТФ-зависимым насосом, который экспрессируется путем поляризации в плазматической мембране клеток барьеров и органов выделения, где осуществляет протективную и элиминационную функции, обеспечивая «выброс» во внеклеточное пространство различных ксенобиотиков, в т.ч. лекарственных средств.

Субстраты гликопротеина-Р (антидепрессанты, сердечные гликозиды, статины, цитостатики, противоретровирусные препараты и т.д.) могут хорошо всасываться в пищеварительном тракте, однако, проникнув в энтероциты, сразу «выбрасываются» гликопротеином-Р назад в просвет кишечника. В гепатоцитах гликопротеин-Р активно секретирует лекарственные средства в желчь; в эндотелиоцитах кровеносных сосудов гематоэнцефалического барьера «выбрасывает» лекарственные средства в просвет сосуда, препятствуя проникновению в ЦНС; в проксимальных почечных канальцах секретирует лекарственные средства в мочу. Часть лекарственных средств – субстратов гликопротеина-Р являются также субстратами CYP3A4, и эти две системы (транспорта и метаболизма лекарственных средств) работают согласованно. Все это обуславливает снижение концентрации лекарственных средств – субстрата в крови.

На активность гликопротеина-Р могут влиять следующие факторы: другие лекарственные средства, фитопрепараты и продукты питания, относящиеся к его индукторам или ингибиторам; генетический полиморфизм гена MDR1. Последние исследования показали чрезмерную экспрессию гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере при резистентной к терапии депрессии и эпилепсии. Гиперэкспрессия гликопротеина-Р на лимфоцитах ассоциируется с активностью ревматоидного артрита. Перспективным является применение коктейлей из субстратов и ингибиторов гликопротеина-Р в низких дозах, в частности, при лечении пациентов с резистентной к антидепрессантам депрессией.

Вывод. Гликопротеин-Р может считаться перспективной мишенью для преодоления резистентности к лекарственным средствам.

Ключевые слова: гликопротеин-Р; MDR1; резистентность к лекарственным средствам.

DRUG TRANSPORTER GLYCOPROTEIN-P: CLINICAL RELEVANCE

Khaitovych M.V.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. Glycoprotein-P, the product of the MDR1 (ABCB1) gene, is an ATP-sensitive pump, that is expressed by polarization in plasmatic membrane of barrier cells and excretion organs, where it performs the function of protection and excretion, providing «ejection» into the extracellular space of various xenobiotics, including drugs.

Substrates of glycoprotein-P (antidepressants, cardiac glycosides, statins, cytostatics, antiretroviral drugs, etc.) may favorably be absorbed by the gastrointestinal tract, however, penetrating into the enterocytes they are immediately “ejected” by glycoprotein-P back to the intestinal lumen. In the hepatocytes glycoprotein-P actively secretes drugs into the bile; in the endotheliocytes of blood vessels of blood-brain barrier (BBB) –“ejects” drugs to the vessel lumen, preventing diffusion to the CNS; in the proximal renal tubules - secretes drugs in the urine. Some proportion of drugs – substrates of glycoprotein-P also represents with CYP3A4 substrates, and these two systems (transport and metabolism of drugs) act coordinately. All these factors provide for decreased concentration of drugs- substrates in the blood.

The glycoprotein-P activity may be influenced by such factors: other drugs, herbal medicines and food products which are its inducers and inhibitors; genetic polymorphism of MDR1 gene. The latest researches have been shown overexpression of glycoprotein-P in BBB in case of depression and epilepsy resistant to therapy. Hyperexpression of glycoprotein-P in the lymphocytes is associated with activity of rheumatoid arthritis.

Conclusion. Glycoprotein-P may be considered as a perspective target for drug resistance management.

Key words: glycoprotein-P; MDR1; drug resistance.