

ВЛИЯНИЕ ГИДРОЛИЗАТА ПОЛИСАХАРИДНОГО КОМПЛЕКСА ЦВЕТКОВ ПИЖМЫ ОБЫКНОВЕННОЙ (*TANACETUM VULGARE*) НА АКТИВНОСТЬ АВСВ1-БЕЛКА *IN VIVO*

© И.В. Черных, А.В. Шулькин, Е.Н. Якушева, Е.Е. Кириченко, Н.М. Попова, А.С. Есенина, М.М. Градинарь

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

Актуальность. АВСВ1-белок – мембранный гликопротеин с АТФ-азной активностью, которая направлена на эффлюкс широкого перечня эндогенных и экзогенных веществ. Фармакологическое ингибирование функциональной активности или синтеза данного транспортера является перспективной целью для повышения эффективности фармакотерапии ряда заболеваний за счет преодоления феномена фармакорезистентности.

Цель. Изучение влияния гидролизата полисахаридного комплекса (ГПК) цветков пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare*) на функциональную активность АВСВ1-белка *in vivo*.

Материалы и методы. Гидролизат полисахаридного комплекса выделяли из воздушно-сухого сырья цветков пижмы обыкновенной («Фитофарм», Россия) по оригинальной методике с последующим кислотным гидролизом до средней молекулярной массы 3800 Да. Активность АВСВ1-белка оценивали по фармакокинетике его маркерного субстрата – фексофенадина. Для этого фексофенадин вводили 6 животным однократным внутрижелудочного (67,5 мг/кг массы) и забирали у них кровь в 11 временных точках для его последующего количественного анализа методом ВЭЖХ и расчета фармакокинетических параметров. Активность АВСВ1-белка оценивали у интактных кроликов (контроль), после однократного внутрижелудочного введения тем же кроликам ГПК в дозе 50 мг/кролик и однократного введения ГПК в дозе 150 мг/кролик.

Результаты. Установлено, что при введении кроликам ГПК в дозе 50 мг/кролик ни один из оцениваемых параметров фармакокинетики фексофенадина достоверно не отличался от контроля ($p > 0,05$). Однако ГПК в более высокой дозе (150 мг/кролик) вызывал достоверное возрастание AUC_{0-t} фексофенадина в 3,2 раза (90% ДИ 1,69-6,05, $p = 0,014$) по сравнению с контролем.

Заключение. Динамика фармакокинетических параметров фексофенадина свидетельствует о том, что ГПК в дозе 150 мг/кролик приводит к возрастанию всасывания из кишечника и содержания в плазме крови маркерного субстрата АВСВ1-белка, однако не влияет на интенсивность его экскреции, что характеризует прямое ингибирующее влияние протестированного вещества на функциональную активность АВСВ1-белка слизистой оболочки тонкого кишечника.

Ключевые слова: АВСВ1-белок; ингибиторы; полисахариды растительного происхождения; пижма обыкновенная; кролики-самцы породы Шиншилла.

INFLUENCE OF HYDROLYZATE OF POLYSACCHARIDE COMPLEX OF TANSY (*TANACETUM VULGARE*) FLOWERS ON ABCB1-PROTEIN ACTIVITY *IN VIVO*

I.V. Chernykh, A.V. Shchulkin, E.N. Yakusheva, E.E. Kirichenko, N.M. Popova, A.S. Esenina, M.M. Gradinar

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

ABCB1-protein is a membrane glycoprotein with ATP-ase activity directed at the efflux of a wide range of endogenous and exogenous substances. Pharmacological inhibition of functional activity or of synthesis of this transporter is a perspective aim to increase the effectiveness of pharmacotherapy of many diseases.

Aim. To study the effect of hydrolyzate of polysaccharide complex of tansy flowers on ABCB1 protein functional activity *in vivo*.

Materials and Methods. Hydrolyzate of the polysaccharide complex was isolated from the air-dried tansy flowers (Phytopharm, Russia) using the original method, with subsequent acid hydrolysis to the average molecular weight 3800 Da. The transporter activity was assessed by the pharmacokinetics of its marker substrate – fexofenadine. For this, fexofenadine was intragastrically (67.5 mg/kg b.w.) administered to 6 animals, with subsequent taking blood in 11 time points for quantitative analysis of fexofenadine by HPLC method, and for calculation of its pharmacokinetic parameters. The activity of ABCB1-protein was estimated in intact rabbits (control), after a single intragastric introduction of hydrolyzate of polysaccharide complex to the same rabbit at a dose of 50 mg/rabbit, and a single introduction of hydrolyzate of polysaccharide complex at a dose of 150 mg/rabbit.

Results. It was found that after introduction of hydrolyzate of polysaccharide complex of tansy flowers (50 mg/animal) to rabbits, not a single of the estimated parameters of fexofenadine pharmacokinetics reliably differed from control levels ($p > 0.05$). However, hydrolyzate of polysaccharide complex of tansy flowers introduced at a higher dose (150 mg/rabbit) led to reliable 3.2-fold increase in AUC_{0-t} of fexofenadine (90% CI 1.69-6.05, $p = 0.014$) in comparison with control.

Conclusion. This dynamics of fexofenadine pharmacokinetic parameters showed that hydrolyzate of polysaccharide complex of tansy flowers at a dose of 150 mg/rabbit led to increase in the intestinal absorption and in the plasma level of the marker substrate of ABCB1-protein, but did not influence the intensity of its excretion which evidences the direct inhibitory effect of hydrolyzate of polysaccharide complex of tansy flowers on the functional activity of ABCB1-protein in mucosa of the small intestine.

Keywords: *ABCB1-protein; inhibitors; polysaccharides of plant origin; common tansy; male Chinchilla rabbits.*

ABCB1-белок представляет собой мембранный гликопротеин с АТФ-азной активностью, которая направлена на эффлюкс широкого перечня эндогенных и экзогенных веществ. По современным данным спектр субстратов транспортера включает от 35 до 55% известных лекарственных средств [1]. Локализация ABCB1-

белка в слизистой оболочке тонкого кишечника, печени, почках и гистогематических барьерах свидетельствует о протекторной функции транспортера, которая реализуется путем предотвращения энтерального всасывания и проникновения в забарьерные органы, а также выведения с мочой и желчью потенциально опасных

для организма веществ [2]. Кроме того, транспортер выполняет ряд физиологических функций, регулируя транспорт через клеточные мембраны эндогенных веществ-субстратов (стероидные гормоны, билирубин, некоторые цитокины и пр.) [3].

Целенаправленное фармакологическое ингибирование функциональной активности или синтеза ABCB1-белка является перспективной целью для повышения эффективности фармакотерапии некоторых заболеваний, так как повышенная эффлюксная активность данного транспортера является одним из патогенетических звеньев формирования множественной лекарственной устойчивости опухолей [4], резистентной к лекарственной терапии эпилепсии и болезни Альцгеймера, а также возможной причиной неэффективности нейропротекторной коррекции последствий ишемического инсульта [5].

На сегодняшний день известно три поколения синтетических ингибиторов ABCB1-белка, не продемонстрировавших клинической эффективности и безопасности по различным причинам [6]. При этом, несмотря на ряд существенных преимуществ (низкая токсичность, доступность сырья), в качестве ингибитора транспортера не было предложено ни одного вещества растительного происхождения. Перспективными лекарственными средствами считаются полисахариды растительного происхождения, используемые в медицинской практике в основном в виде галеновых препаратов. Их дополнительным преимуществом является возможность химической модификации.

Целью исследования явилось изучение влияния гидролизата полисахаридного комплекса (ГПК) цветков пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare*) на функциональную активность ABCB1-белка *in vivo*.

Материалы и методы

Для выделения полисахаридного комплекса было использовано воздушно-сухое сырье цветков пижмы обыкновенной («Фитофарм», Россия), обработанное по ранее описанной методике [7]. Далее осуществляли кислотный гидролиз полу-

ченного вещества с применением 0,1 М раствора серной кислоты в течение 3 часов. Молекулярная масса гидролизованного полисахаридного комплекса составила 3800 Да. Стандартизация вещества осуществлялась по количеству свободных карбоксильных групп и содержанию восстанавливающих моносахаридов в пересчете на глюкозу.

Работа по оценке влияния ГПК на функциональную активность ABCB1-белка выполнена на 6 половозрелых кроликах-самцах породы Шиншилла массой 3900-4100 г. Животные получены из питомника ОАО «Касимов-Миакро», имели соответствующие ветеринарные свидетельства, 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).

Кроликам однократно внутрижелудочно вводился фексофенадин («Sanofy Aventis», Франция) – маркерный субстрат белка-транспортера в дозе 67,5 мг/кг массы [8] в форме суспензии на воде очищенной с последующим забором крови из ушной вены через 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 24 и 30 часов в гепаринизированные пробирки в объеме 5 мл. Образцы крови центрифугировали при 1750 g в течение 10 мин. Полученную плазму хранили при -29°C до последующего анализа. Через 7 дней (необходимые для восстановления животных) кроликам однократно *per os* вводили ГПК в дозе 50 мг/кролик массы в форме суспензии на воде очищенной, а через 30 мин – снова фексофенадин, и забирали у животных кровь в тех же 11 временных точках. Через 7 дней опыта животных подвергали аналогичным манипуляциям, но ГПК вводили в дозе 150 мг/кролик.

В качестве пробоподготовки к 1,5 мл плазмы крови прибавляли 4 мл ацетонитрила, встряхивали 10 мин на приборе Shaker, центрифугировали 10 мин при 1750 g и надсадочную жидкость упаривали до суха на роторно-вакуумном испарителе при 45°C. Сухой остаток растворяли в 200

мкл подвижной фазы, затем 100 мкл вносили в хроматографическую систему.

Концентрацию фексофенадина в плазме крови кроликов определяли методом ВЭЖХ с УФ детектированием по оригинальной методике при длине волны 220 нм. При анализе использовалась хроматографическая колонка *Phenomenex Synergi 4u Polar-RP 80A* (250x4,6) с зернением 4 мкм. Температура разделения – 45°C. Скорость потока – 1 мл/мин. Состав подвижной фазы: ацетонитрил (128 мл), вода деионизированная (267,4 мл), кислота уксусная ледяная (6,33 мл), триэтиламин до pH=6,7. Время удерживания фексофенадина в данных условиях составляло 12,8 мин.

Количественное определение проводилось методом абсолютной калибровки по площади пиков. Аналитический диапазон методики составлял 50-1000 нг/мл.

Для исключения возможного прямого физико-химического взаимодействия между ГПК и фексофенадином в желудочно-кишечном тракте, которое могло привести к изменению абсорбции маркерного субстрата ABCB1-белка, предварительно было проведено исследование *in vitro*. Оно заключалось в инкубировании при постоянном перемешивании в течение 30 мин и температуре 37°C, раствора на подвижной фазе, содержащего 80 мкг/мл стандарта фексофенадина, и раствора, содержащего 80 мкг/мл стандарта фексофенадина и 750 мкг/мл ГПК. После инкубирования растворы подвергались центрифугированию в течение 10 мин при 1750 g. В супернатанте определялось содержание фексофенадина методом ВЭЖХ. Количество повторений равнялось 3 (n=3).

Для статистической обработки данных применяли офисный пакет «Microsoft Office XP» и программу Statistica 7.0. В исследовании *in vitro* площади пиков фексофенадина в растворе маркерного субстрата и растворе, содержащем маркерный субстрат и ГПК, сравнивали с помощью критерия Стьюдента. В исследовании *in vivo* наличие достоверных различий между значениями T_{max} фексофенади-

на оценивали с помощью критерия Вилкоксона, а полученные результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Med, Iq, uq). Статистическую значимость различий между остальными фармакокинетическими параметрами оценивали с применением дисперсионного анализа повторных измерений (ANOVA) после их логарифмирования. Статистически значимыми принимали различия при значении $p < 0,05$. Дополнительно рассчитывали двусторонний 90%-й доверительный интервал (ДИ) отношения геометрических средних значений фармакокинетических параметров на фоне введения ГПК к параметрам интактных животных. Согласно рекомендациям *U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research* клинически значимыми считаются различия между фармакокинетическими параметрами, если двухсторонний 90%-й доверительный интервал их отношения находится вне диапазона 0,8-1,25 (80-125%) [9].

Результаты и их обсуждение

Исследование *in vitro* показало, что площади пиков фексофенадина в концентрации 80 мкг/мл составляли $1487 \pm 25,5$ мВ и достоверно не отличались от аналогичных параметров при добавлении в раствор ГПК ($1475 \pm 60,2$ мВ) ($p > 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии прямого физико-химического взаимодействия между маркерным субстратом ABCB1-белка и ГПК и адекватности применяемой нами в последующем методики *in vivo*.

Пероральное введение кроликам водной суспензии ГПК в дозе 50 и 150 мг/кг массы за 30 мин до внутрижелудочного введения фексофенадина приводило к динамике плазменных концентраций маркерного субстрата ABCB1-белка, представленной на рисунке 1.

Изменение фармакокинетических параметров фексофенадина у контрольных животных и на фоне введения ГПК в разных дозах отражено в таблице 1. В таблице 2 представлены результаты ста-

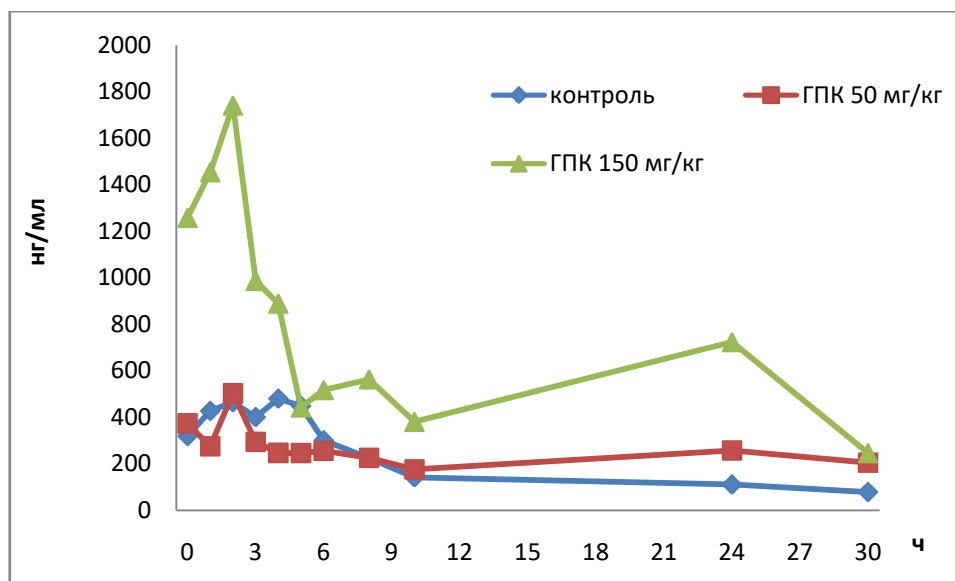


Рис. 1. Динамика плазменных концентраций фексофенадина у контрольных животных, а также на фоне перорального введения ГПК в дозе 50 и 150 мг/кг массы

статистической обработки полученных результатов – уровень значимости и 90%-й ДИ отношения геометрических средних

фармакокинетических параметров фексофенадина в сериях.

Таблица 1

Фармакокинетические параметры фексофенадина после введения ГПК в дозе 50 мг/кролик и 150 мг/кролик (среднее геометрическое и 95%-й доверительный интервал, T_{max} – медиана, верхний и нижний квартили)

Фармакокинетический параметр	Норма	ГПК 50 мг/кролик	ГПК 150 мг/кролик
C_{max}	1173,1 (735,1; 1863,1)	804,8 (350,7; 1844,6)	2579,9 (1096,6; 6002,9)
T_{max}	4,0 (0,9; 5,0)	2,0 (0,5; 5,0)	1,5 (0,5; 2,0)
AUC_{0-t}	6473,9 (3967,1; 10563,9)	7941,6 (5931,3; 10614,8)	20818,6 (13493,9; 31888,5)*
$T_{1/2}$	11,9 (7,2; 19,8)	16,6 (8,1; 33,8)	7,9 (3,3; 18,9)

Примечание: * – достоверные отличия от показателей нормы, $p < 0,05$.

Таблица 2

90%-й ДИ отношения геометрических средних фармакокинетических параметров фексофенадина и уровень значимости после введения ГПК к показателям контроля

Фармакокинетический параметр	ГПК 50 мг/кролик	ГПК 150 мг/кролик
C_{max}	0,38–1,23, $p=0,251$	0,86–5,62, $p=0,151$
T_{max}	$p=0,588$	$p=0,08$
AUC_{0-t}	0,7–2,14, $p=0,494$	1,69 – 6,05, $p=0,014$
$T_{1/2}$	0,86 – 2,22, $p=0,229$	0,23 – 1,87, $p=0,457$

В ходе работы установлено, что введение кроликам ГПК в дозе 50 мг/кролик не приводило к изменению параметров

фармакокинетики фексофенадина по сравнению с контролем ($p > 0,05$). Однако введение ГПК в более высокой дозе (150

мг/кролик) вызывало достоверное возрастание AUC_{0-t} фексофенадина в 3,2 раза (1,69-6,05, $p=0,014$) по сравнению с контролем. Причем указанные изменения имели клиническую значимость, т.к. 90%-й ДИ отношения средних геометрических данного параметра к контрольному значению лежал вне диапазона 0,8-1,25. Кроме того на уровне тенденции снижалось T_{max} фексофенадина в 2,67 раза ($p=0,08$). C_{max} и $T_{1/2}$ по сравнению с контролем оставались неизменными ($p>0,05$).

Перспективность использования полисахаридов растительного происхождения в качестве ингибиторов ABCB1-белка продиктована особенностями химического строения: в их молекулы входят функциональные группы, характерные для ингибиторов активности транспортера, такие как высокоэлектроотрицательные атомы кислорода, способные предоставить электронные пары на формирование как внутримолекулярных водородных связей, так и связей с белковой молекулой [10].

Ряд исследователей показал принадлежность поли- и олигосахаридов к числу субстратов ABCB1-белка. В связи с тем, что одним из механизмов изменения функциональной активности транспортера является взаимодействие вещества с частями его молекулы, субстраты транспортера считаются его потенциальными ингибиторами [11].

Установлено, что обработка культуры клеток, гиперэкспрессирующей ABCB1-белок, модифицированным циклодекстрином увеличивает проницаемость их мембран для субстратов транспортера в обоих направлениях, то есть уменьшает его активность, возможно, за счет нарушения микроокружения в мембране [12].

Также показано, что ряд смолистых гликозидов (гликолипиды, или липоолигосахариды) из семян ипомеи белой (*Ipomoea alba*) увеличивает восприимчивость культуры химиорезистентных клеток карциномы груди человека к винбластину – субстрату ABCB1-белка [4]. В эксперименте *in vitro* выявлено, что олигомеры гиалуриновой кислоты способствуют про-

никновению еще одного субстрата транспортера – доксорубина в опухолевые клетки периферических нервных оболочек, а также повышают цитотоксичность химиопрепарата *in vivo* [13].

Применение кроликов-самцов породы Шиншилла в качестве тест-системы для оценки влияния различных веществ на функциональную активность ABCB1-белка *in vivo* продиктовано рядом существенных преимуществ. Так, сходство аминокислотной последовательности транспортеров кролика и человека и аналогичный спектр веществ-модуляторов его активности повышает трансляционность результатов, полученных с применением данной тест-системы. Также размер животных позволяет производить многократный забор крови с построением полноценной фармакокинетической кривой фексофенадина у каждой особи [9].

В нашем исследовании обнаружено возрастание содержания в организме животных маркерного субстрата ABCB1-белка – фексофенадина на фоне предварительного введения ГПК в дозе 150 мг/кролик. В связи с тем, что фексофенадин не подвергается метаболизму в организме, а его фармакокинетика контролируется только ABCB1-белком [14], подобные результаты свидетельствуют о снижении функциональной активности белка-транспортера в слизистой оболочке тонкого кишечника. Отсутствие различий в значениях периода полувыведения фексофенадина – параметра, характеризующего интенсивность его экскреции, говорит о том, что подобное влияние является органоспецифичным, и ГПК не изменяет активность ABCB1-белка почек и печени – органов, ответственных за выведение вещества.

Следует обратить внимание, что используемая нами методика – однократное введение ГПК дает возможность выявить только прямые ингибиторы ABCB1-белка, то есть вещества, снижающие активность транспортера за счет взаимодействия с его молекулой. С этой целью ГПК должен находиться в организме животного одновременно с маркерным субстратом транс-

портера. В молекуле ABCB1-белка выявлено несколько сайтов связывания с субстратами, а также сайты, регулирующие функционирование транспортера [15].

В то же время, если вещество влияет на активность ABCB1-белка опосредовано (косвенно), например, изменяя гормональный фон человека или животного или модулируя его синтез путем контакта с различными транскрипционными факторами, данное воздействие можно обнаружить только с использованием предварительного курсового введения тестируемого вещества.

Таким образом, ГПК, вероятно, снижает функциональную активность транспортера непосредственно взаимодействуя с его молекулой.

Заключение

Гидролизат полисахаридного комплекса цветков пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare*) при однократном внутри-

желудочном введении кроликам-самцам породы Шиншилла в дозе 150 мг/кг оказывает прямое ингибирующее влияние на функциональную активность ABCB1-белка слизистой оболочки тонкого кишечника.

Дополнительная информация

Финансирование исследования. Работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований №18-315-00159 мол а, грантом УМНИК-18 (а) (Договор: код 0045111, заявка №50080).

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

Участие авторов:

Концепция, выполнение эксперимента, обработка данных, написание текста – Черных И.В., Щулькин А.В.

Концепция, редактирование – Якушева Е.Н., Попова Н.М.

Выполнение эксперимента – Кириченко Е.Е., Есенина А.С., Градинарь М.М.

Литература

- Spudich A., Kilic E., Xing H., et al. Inhibition of multidrug resistance transporter-1 facilitates neuroprotective therapies after focal cerebral ischemia // *Nature Neuroscience*. 2006. Vol. 9, №4. P. 487-488. doi:10.1038/nm1676
- Yamaguchi T. Structural and Pharmacological Studies of an ABC Multidrug Transporter // *Yakugaku Zasshi*. 2016. Vol. 136, №2. P. 197-202. doi:10.1248/yakushi.15-00229-5
- Sharom F.J. The P-glycoprotein multidrug transporter // *Essays in Biochemistry*. 2011. Vol. 50, №1. P. 161-178. doi:10.1042/bse0500161
- Cruz-Morales S., Castaneda-Gomez J., Rosas-Ramirez D., et al. Resin Glycosides from *Ipomoea alba* Seeds as Potential Chemosensitizers in Breast Carcinoma Cells // *Journal of Natural Products*. 2016. Vol. 79, №12. P. 3093-3104. doi:10.1021/acs.jnatprod.6b00782
- Черных И.В., Щулькин А.В., Якушева Е.Н., и др. Роль гликопротеина-P в неврологии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117, №1. С. 67-71. doi:10.17116/jnevro20171171167-71
- Amin M.L. P-glycoprotein Inhibition for Optimal Drug Delivery // *Drug Target Insights*. 2013. Vol. 7. P. 27-34. doi:10.4137/DTI.S12519
- Енгальчева Е.Е., Якушева Е.Н., Сычев И.А., и др. Изучение гепатопротекторной активности полисахаридного комплекса цветков пижмы обыкновенной // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2015. Т. 23, №2. С. 50-55.
- Гацаного М.В., Черных И.В., Щулькин А.В., и др. Можно ли оценивать принадлежность лекарственных веществ к субстратам гликопротеина-P на самках кроликов породы шиншилла // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2016. Т. 4, №3. С. 5-10.
- Якушева Е.Н., Сычев Д.А., Щулькин А.В., и др. Оценка принадлежности лекарственных препаратов к ингибиторам и индукторам белка транспортера гликопротеина-P в эксперименте *in vivo* // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2018. Т. 81, №1. С. 17-23. doi:10.30906/0869-2092-2018-81-1-17-23
- El Ela A.A., Härtter S., Schmitt U., et al. Identification of P-glycoprotein substrates and inhibitors among psychoactive compounds-implications for pharmacokinetics of selected substrates // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2004. Vol. 56, №8. P. 967-975. doi:10.1211/0022357043969
- Carrigos M., Mir L.M., Orłowski S. Competitive and non-competitive inhibition of the multidrug-resistance-associated P-glycoprotein ATPase // *European Journal of Biochemistry*. 1997. Vol. 244, №2. P. 664-673. doi:10.1111/j.1432-1033.1997.00664.x
- Fenivesi F., Fenivesi E., Szente L., et al. P-glycoprotein inhibition by membrane cholesterol modulation // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008. Vol. 34, №4-5. P. 236-242. doi:10.1016/j.ejps.2008.04.005

13. Slomiany M.G., Grass G.D., Robertson A.D., et al. Hyaluronan, CD44, and emmprin regulate lactate efflux and membrane localization of monocarboxylate transporters in human breast carcinoma cells // *Cancer Research*. 2009. Vol. 69, №4. P. 1293-1301. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-2491
14. Ohura K., Nakada Y., Kotani S., et al. Design of Fexofenadine Prodrugs Based on Tissue-Specific Esterase Activity and Their Dissimilar Recognition by P-Glycoprotein // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015. Vol. 104, №9. P. 3076-3083. doi:10.1002/jps.24467
15. Ferreira R.J., Ferreira M-J.U., dos Santos D.J.V.A. Molecular docking characterizes substrate-binding sites and efflux modulation mechanisms within P-glycoprotein // *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2013. Vol. 53, №7. P. 1747-1760. doi:10.1021/ci400195v
1. Spudich A, Kilic E, Xing H, et al. Inhibition of multidrug resistance transporter-1 facilitates neuroprotective therapies after focal cerebral ischemia. *Nature Neuroscience*. 2006;9(4):487-8. doi:10.1038/nn1676
2. Yamaguchi T. Structural and Pharmacological Studies of an ABC Multidrug Transporter. *Yakugaku Zasshi*. 2016;136(2):197-202. doi:10.1248/yakushi.15-00229-5
3. Sharom FJ. The P-glycoprotein multidrug transporter. *Essays in Biochemistry*. 2011;50(1):161-78. doi:10.1042/bse0500161
4. Cruz-Morales S, Castaneda-Gomez J, Rosas-Ramirez D, et al. Resin Glycosides from Ipomoea alba Seeds as Potential Chemosensitizers in Breast Carcinoma Cells. *Journal of Natural Products*. 2016;79(12):3093-104. doi:10.1021/acs.jnatprod.6b00782
5. Chernykh IV, Shchulkin AV, Yakusheva EN, et al. A role of P-glycoprotein in neurology. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017; 117(1):67-71. (In Russ). doi:10.17116/jnevro20171171167-71
6. Amin ML. P-glycoprotein Inhibition for Optimal Drug Delivery. *Drug Target Insights*. 2013;7:27-34. doi:10.4137/DTI.S12519
7. Engalycheva EE, Yakusheva EN, Sychov IA, et al. Study of hepatoprotective activity of flowers tansy polysaccharide complex. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2015;23(2):50-5. (In Russ).
8. Gatsanoga MV, Chernykh IV, Shchulkin AV, et al. The method of assessment of drugs belonging to the substrates of P-glycoprotein on female rabbits. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2016;4(3): 5-10. (In Russ).
9. Yakusheva EN, Sychev DA, Shchulkin AV, et al. *In vivo* assessment of drugs belonging to inhibitors and inductors of P-glycoprotein. *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*. 2018;81(1):17-23. (In Russ). doi:10.30906/0869-2092-2018-81-1-17-23
10. El Ela AA, Hartter S, Schmitt U, et al. Identification of P-glycoprotein substrates and inhibitors among psychoactive compounds-implications for pharmacokinetics of selected substrates. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2004;56(8):967-75. doi:10.1211/0022357043969
11. Carrigos M, Mir LM, Orlowski S. Competitive and non-competitive inhibition of the multidrug-resistance-associated P-glycoprotein ATPase. *European Journal of Biochemistry*. 1997;244(2): 664-73. doi:10.1111/j.1432-1033.1997.00664.x
12. Fenivesi F, Fenivesi E, Szenté L, et al. P-glycoprotein inhibition by membrane cholesterol modulation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008;34(4-5):236-42. doi:10.1016/j.ejps.2008.04.005
13. Slomiany MG, Grass GD, Robertson AD, et al. Hyaluronan, CD44, and emmprin regulate lactate efflux and membrane localization of monocarboxylate transporters in human breast carcinoma cells. *Cancer Research*. 2009;69(4):1293-301. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2491
14. Ohura K, Nakada Y, Kotani S, et al. Design of Fexofenadine Prodrugs Based on Tissue-Specific Esterase Activity and Their Dissimilar Recognition by P-Glycoprotein. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015;104(9):3076-83. doi:10.1002/jps.24467
15. Ferreira RJ, Ferreira M-JA, dos Santos DJMA. Molecular docking characterizes substrate-binding sites and efflux modulation mechanisms within P-glycoprotein. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2013;53(7):1747-60. doi:10.1021/ci400195v

References

Информация об авторах [Authors Info]

Черных Иван Владимирович – к.б.н., ассистент кафедры общей и фармацевтической химии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

SPIN: 5238-6165, ORCID ID: 0000-0002-5618-7607, Researcher ID: R-1389-2017.

Ivan V. Chernykh – PhD in Biological Sciences, Assistant of the Department of General and Pharmaceutical Chemistry, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

SPIN: 5238-6165, ORCID ID: 0000-0002-5618-7607, Researcher ID: R-1389-2017.

Щулькин Алексей Владимирович – к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

SPIN: 2754-1702, ORCID ID: 0000-0003-1688-0017, Researcher ID: N-9143-2016.

Aleksey V. Shchulkin – MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Pharmacology with Course of Pharmacy of Continuing Professional Education Faculty, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

SPIN: 2754-1702, ORCID ID: 0000-0003-1688-0017, Researcher ID: N-9143-2016.

Якушева Елена Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фармакологии с курсом фармации ФДПО, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

SPIN: 2865-3080, ORCID ID: 0000-0001-6887-4888, Researcher ID: T-6343-2017.

Elena N. Yakusheva – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pharmacology with Course of Pharmacy of Continuing Professional Education Faculty, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

SPIN: 2865-3080, ORCID ID: 0000-0001-6887-4888, Researcher ID: T-6343-2017.

Кириченко Екатерина Евгеньевна – к.б.н., доцент кафедры общей и фармацевтической химии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

SPIN: 1895-6145, ORCID ID: 0000-0002-5950-7952, Researcher ID: K-8040-2018.

Ekaterina E. Kirichenko – PhD in Biological Sciences, Assistant Professor of the Department of General and Pharmaceutical Chemistry, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

SPIN: 1895-6145, ORCID ID: 0000-0002-5950-7952, Researcher ID: K-8040-2018.

Попова Наталья Михайловна – к.м.н., старший преподаватель кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

SPIN: 7553-9852, ORCID ID: 0000-0002-5166-8372, Researcher ID: B-1130-2016. E-mail: p34-66@yandex.ru

Natalia M. Popova – MD, PhD, Senior Teacher of the Department of Pharmacology with Course of Pharmacy of Continuing Professional Education Faculty, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]

SPIN: 7553-9852, ORCID ID: 0000-0002-5166-8372, Researcher ID: B-1130-2016. E-mail: p34-66@yandex.ru

Есенина Анна Сергеевна – студент, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

ORCID ID: 0000-0002-3984-8979, Researcher ID: k-3849-2018.

Anna S. Esenina – Student, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

ORCID ID: 0000-0002-3984-8979, Researcher ID: k-3849-2018.

Градинарь Мария Михайловна – студент, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

ORCID ID: 0000-0002-2246-4127, Researcher ID: k-3854-2018.

Maria M. Gradinar – Student, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

ORCID ID: 0000-0002-2246-4127, Researcher ID: k-3854-2018.

Цитировать: Черных И.В., Щулькин А.В., Якушева Е.Н., Кириченко Е.Е., Попова Н.М., Есенина А.С., Градинарь М.М. Влияние гидролизата полисахаридного комплекса цветков пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare*) на активность ABCB1-белка *in vivo* // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, №3. С. 349-357. doi:10.23888/HMJ201973349-357

To cite this article: Chernykh IV, Shchulkin AV, Yakusheva EN, Kirichenko EE, Popova NM, Esenina AS, Gradinar MM. Influence of hydrolyzate of polysaccharide complex of tansy (*tanacetum vulgare*) flowers on ABCB1-protein activity *in vivo*. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(3):349-57. doi:10.23888/HMJ201973349-357

Поступила / Received: 05.03.2019
Принята в печать / Accepted: 20.09.2019