

УДК:575.224.22:616.33

ОСОБЕННОСТИ Р- ГЛИКОПРОТЕИНА КАК БЕЛКА ТРАНСПОРТЕРА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

¹*Очилова Гулрух Саидовна – PhD, доцент
кафедра фармакологии и клинической фармакологии,
Бухарский государственный медицинский институт
им. Абу Али ибн Сино, г.Бухара, Республика Узбекистан;
E-mail: gulrukh.ochilova.81@inbox.ru*

Резюме: Для прогнозирования фармакокинетического взаимодействия лекарственных препаратов в процессе всасывания, распределения и экскреции, также необходимо знать потенциальную возможность веществ, влияющих на транспортные системы организма, в том числе гликопротеин-Р (Pgp) и изменять его функциональную активность. Это позволит исключить неэффективность фармакотерапии и нежелательные реакции лекарственных средств, связанные с изменением их концентрации в плазме крови.

Ключевые слова: гликопротеин-Р, MDR-1, структура, функции, лекарственные вещества, фармакогенетика

Актуальность

В настоящее время недостаточная эффективность и безопасность применения лекарственных средств (ЛС) остается одной из важнейших проблем клинической фармакологии [3]. У 10-40% пациентов ЛС оказываются неэффективными. По данным Evans W.E. (2003) в США ежегодно умирает около 100000 человек и более 2 миллионов госпитализируются по поводу нежелательных лекарственных реакций. Чаще всего причинами подобных неблагоприятных фармакологических ответов являются межиндивидуальные особенности фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, которые зависят от пола, возраста, функционального состояния органов и систем (прежде всего, ЖКТ, печени, почек, крови), характера течения заболевания и его этиологии [1]. Однако главными причинами межиндивидуальных различий фармакологического ответа являются генетические особенности пациента и совместно применяемые ЛС. Особенно подвержены влиянию этих факторов фармакокинетические процессы. При этом, основными точками приложения для подобных воздействий являются ферменты биотрансформации и транспортеры ЛС [4,12]. И если генетический полиморфизм ферментов биотрансформации ЛС и взаимодействие ЛС на их уровне изучены хорошо, то исследований,

посвященных клиническому значению транспортеров ЛС, проведено недостаточно.

Благодаря достижениям молекулярной медицины последних лет, представления о системе биотрансформации и транспортёрах ЛС претерпели значительные изменения. На сегодняшний день общепринято считать, что цели функционирования системы биотрансформации и транспортёров ЛС это (Кукес В.Г., 2004):

- предотвращение проникновения ЛС в организм человека (в системный кровоток, органы и ткани);
- снижение биологической (фармакологической) активности ЛС;
- снижение липофильности и повышение гидрофильности ЛС для облегчения их выведения;
- выведение ЛС из организма [1,5].

Все эти процессы осуществляют специализированные белки - участники системы биотрансформации и транспортёров ЛС (рис. 1)

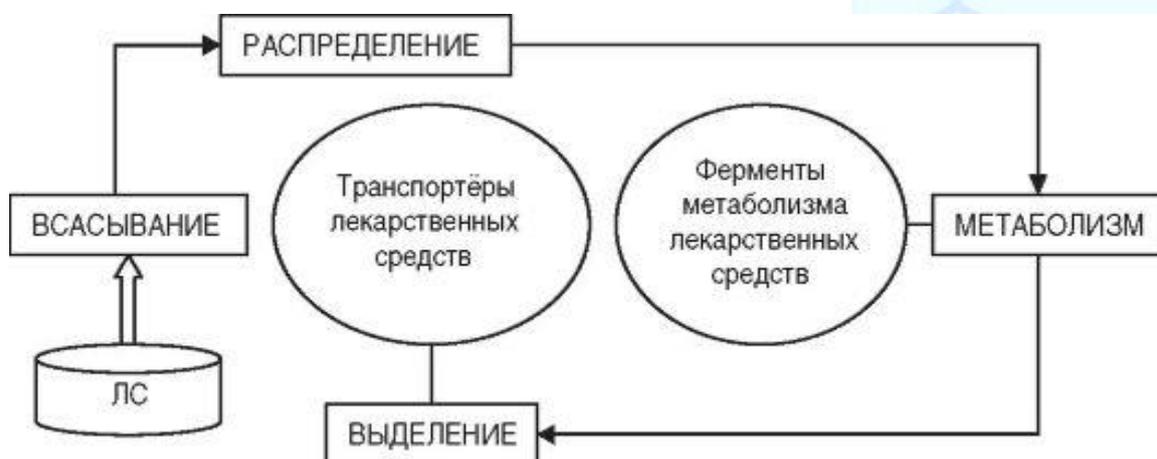


Рис. 1. Роль участников системы биотрансформации и транспортёров лекарственных средств в фармакокинетических процессах (по Кукесу В.Г. и Середенину С.Б.,2004).

Система биотрансформации и транспортёров ЛС представляет собой дублирующие друг друга взаимосвязанные механизмы, направленные на борьбу организма с ЛС [4,6].

В настоящее время выделяют следующие фазы детоксикации, или элиминации ксенобиотиков, и в том числе ЛС [8,15]:

- 0 фаза - препятствие всасыванию ксенобиотиков в кишечнике, осуществляемое гликопротеином-Р; гликопротеин-Р - важный компонент

гистогематических барьеров: гематоэнцефалического, гематоплацентарного, гематотестикулярного, гематотимического и т.д.

- I фаза представляет собой реакции I фазы биотрансформации, в процессе которых ксенобиотики, под действием, главным образом, изоферментов цитохрома P-450 переходят в более гидрофильные соединения благодаря присоединению или освобождению активных функциональных групп (например, -ОН, -NH₂, -SH);

- II фаза - это реакции II фазы биотрансформации или синтетические реакции - соединение (конъюгация) ксенобиотиков и/или их метаболитов с эндогенными веществами; в результате образуются гидрофильные конъюгаты;

- III фаза - активная секреция ксенобиотиков и/или их метаболитов в мочу или в желчь, осуществляемая гликопротеином-P, транспортёрами органических анионов и катионов [13].

Очевидно, что именно функционирование системы биотрансформации и транспортёров и определяет фармакокинетику ЛС. В свою очередь, изменение фармакокинетики ЛС, а значит эффективности и безопасности ЛС, зависит от факторов, воздействующих на активность участников этой системы (ферментов биотрансформации и транспортёров ЛС) [4]. К таким факторам относят:

- генетический фактор;
- влияние индукторов/ингибиторов, в том числе и ЛС;
- пол;
- возраст;
- заболевания и т.д.

Понимание механизмов влияния этих факторов на ферменты биотрансформации и транспортёры ЛС позволит «управлять судьбой ЛС» путём применения индивидуального режима дозирования ЛС, обеспечивая максимальную эффективность и безопасность фармакотерапии [7,16].

Как было указано выше, транспортёры играют существенную роль в фармакокинетических процессах, таких, как всасывание, распределение и выведение. Перечислим основные функции транспортёров в фармакокинетике ЛС.

- При их локализации в энтероцитах, осуществляют:
 - выброс или выкачивание ЛС в просвет кишечника [при участии гликопротеина-P (P-gp, кодируется геном MDR-1, белка резистентности рака молочной железы (BCRP), белка 2, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью (MRP2)];

- всасывание или вкачивание ЛС - транспортёр 1 олигопептидов (PEPT1), полипептид В, транспортирующий органические анионы (OATP-В или OATP2-В1).

- При локализации в гепатоцитах:

- захват ЛС из крови [полипептиды А, В и С, транспортирующие органические анионы (OATP-А или OATP1-В3, OATP-В или OATP2-В1, OATP-С или OATP1-В1); белки 1, 3 и 4, ассоциированные с множественной лекарственной устойчивостью (MRP1, MRP3, MRP4)];

- активная секреция ЛС в жёлчь (гликопротеин-Р; белок 2, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью; белок резистентности рака молочной железы).

- При локализации в эндотелиоцитах гематоэнцефалического барьера: выброс ЛС в просвет сосуда, не допуская их проникновение в ЦНС - гликопротеин-Р.

В фармакокинетике ЛС участвуют и другие транспортёры. Характеристика основных транспортёров ЛС представлена в приложениях 3 и 4.

Исходя из вышерассмотренного, очевидно, что полиморфизм генов, кодирующих транспортёры, может существенно влиять на фармакокинетику ЛС, изменяя фармакодинамику, а в итоге - эффективность и безопасность ЛС [3,4].

Гликопротеин-Р - продукт гена MDR-1 - представляет собой аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимый насос, локализованный на цитоплазматических мембранах различных клеток и осуществляющий выброс во внеклеточное пространство различных ксенобиотиков, в том числе и ЛС (рис. 2). Гликопротеин-Р изначально изучали в опухолевых клетках как белок, участвующий в формировании механизма резистентности опухолей к цитостатикам [1,3].

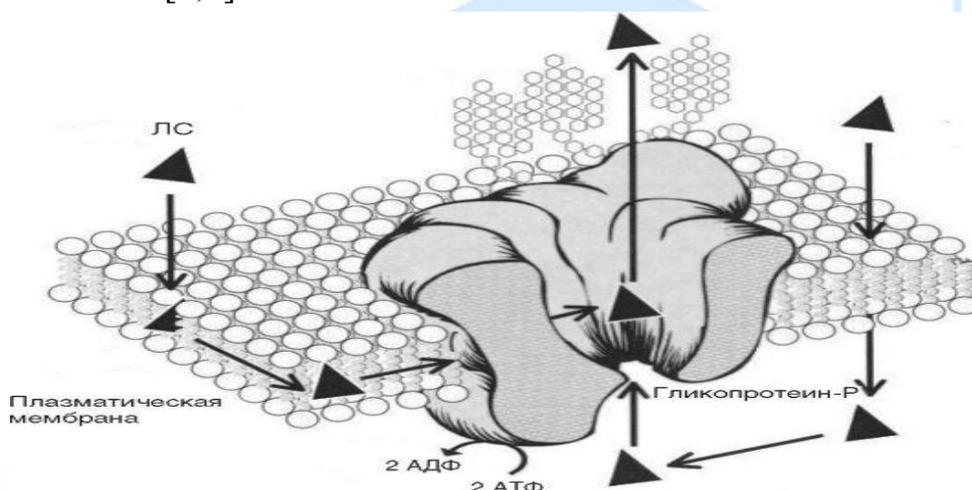


Рис. 2. Механизм функционирования гликопротеина-Р

Однако экспрессия гена гликопротеина-Р обнаружена и в нормальных клетках, и в тканях организма человека: в энтероцитах, гепатоцитах, в клетках проксимальных почечных канальцев и в эндотелиоцитах гистогематических барьеров (гематоэнцефалического, гематоовариального, гематотестикулярного и гематоплацентарного). В кишечнике гликопротеин-Р выполняет роль своеобразного насоса, выкачивающего ЛС из клетки в просвет кишечника. Располагаясь в гепатоцитах, гликопротеин-Р способствует выведению ксенобиотиков в жёлчь. Гликопротеин-Р эпителия почечных канальцев участвует в активной секреции ксенобиотиков в мочу, а в эндотелиоцитах гистогематических барьеров он препятствует проникновению ксенобиотиков в ЦНС, яичники, яички, через плаценту [2]. Таким образом, гликопротеин-Р - это адаптационный механизм, возникший в процессе эволюции для защиты организма человека от ксенобиотиков; основная его функция - препятствие всасыванию ксенобиотиков, а при их попадании в организм - скорейшее выведение (табл.).

Следует отметить, что уровень содержания гликопротеина-Р значительно варьирует у мужчин и женщин. Так, Shnetz и соавт. (1995) показали, что уровень экспрессии гена, кодирующего гликопротеин-Р, у мужчин в 2,4 раза превышает таковой у женщин. По мнению Cummins (2002), именно этот феномен лежит в основе половых различий в фармакокинетике ряда ЛС [5].

Таблица

Локализация и функция гликопротеина Р в организме человека

| Локализация | Функция |
|---|--|
| “Внешняя” мембрана энтероцитов | Выкачивание из энтероцитов в просвет кишечника липофильных ксенобиотиков |
| Базолатеральная мембрана гепатоцитов | Активная секреция липофильных ксенобиотиков в желчь |
| Базолатеральная мембрана клеток проксимальных почечных канальцев | Активная секреция липофильных ксенобиотиков в мочу |
| “Внешняя” мембрана эндотелиоцитов гематотестикулярного и гематоплацентарного барьеров | Выкачивание из эндотелиоцитов в просвет сосуда липофильных ксенобиотиков- предотвращение их проникновения в ЦНС, яичники, яички и через плаценту |

Субстраты гликопротеина-Р - ряд широко применяемых ЛС: сердечные гликозиды (дигоксин, дигитоксин), блокаторы медленных кальциевых каналов, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), блокаторы Н1-рецепторов гистамина, макролиды, некоторые цитостатики, противоретровирусные препараты и др. Следует отметить, что многие ЛС-субстраты гликопротеина-Р одновременно являются субстратами СУР3А4.

Роль гликопротеина-Р в фармакокинетике ЛС хорошо изучена на моделях животных, в качестве которых использовали мышей линии СF-1, нокаутных по гену гликопротеина-Р (MDR-1). Фармакокинетика ЛС-субстратов гликопротеина-Р (дигоксина, циклоспорина, вин-бластина) значительно изменена у нокаутных мышей и определяется в виде более полного всасывания, угнетения выведения в жёлчь и мочу, повышения проникновения ЛС через гистогематические барьеры [3,8].

В клинических исследованиях активность гликопротеина-Р оценивают по фармакокинетике его специфического (маркёрного) субстрата фексофенадина. Активность гликопротеина-Р зависит от множества факторов, основной из которых - полиморфизм гена MDR-1, кодирующего гликопротеин-Р. В настоящее время активно изучают клиническое значение четырёх полиморфных маркёров, представляющих собой замену в нуклеотидной последовательности ДНК одного нуклеотида на другой (так называемые однонуклеотидные полиморфизмы). Как показали исследования последних лет, наибольшее клиническое значение имеет полиморфный маркёр С3435Т, представляющий собой замену в нуклеотидной последовательности цитозинового нуклеотида на тимидиновый в положении 3435. Частота аллелей и генотипов по полиморфному маркёру С3435Т значительно варьирует в различных этнических группах. В исследованиях *in vitro* было показано, что у индивидуумов с генотипом ТТ отмечают снижение экспрессии гена MDR-1 в двенадцатиперстной кишке, в CD56⁺-лейкоцитах, в почках. Очевидно, что снижение экспрессии гена MDR-1 в кишечнике и почках должно приводить к снижению количества гликопротеина-Р в этих органах, а следовательно, к более полному всасыванию и замедленному выведению ЛС, а субстратов гликопротеина-Р [11,14]. В результате у индивидуумов с ТТ-генотипом обнаруживают высокие концентрации ЛС-субстратов гликопротеина-Р в плазме крови, в частности, СГ, иммуносупрессантов (циклоспорина, такролимуса). Кроме того, у лиц с ТТ-генотипом наблюдают усиление проникновения ЛС через гематоэнцефалический барьер, что может приводить не только к повышению риска развития нежелательных лекарственных реакций со стороны ЦНС, но и в случае, если мишени ЛС находятся в головном мозге, - к повышению эффективности терапии. Так, например, было продемонстрировано, что

эффективность терапии шизофрении при применении нейролептика бромперидола^Р выше у пациентов, имеющих генотип ТТ по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR-1, что, по-видимому, связано с более хорошим проникновением препарата через гематоэнцефалический барьер. Этим же феноменом, а не только изменениями фармакокинетики, объясняют большую эффективность противосудорожных и противорвотных ЛС у носителей ТТ-генотипа [9,10].

Выводы

Результаты, полученные при исследованиях по изучению влияния полиморфизма гена гликопротеина-Р (MDR-1) на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС, противоречивы. Выяснение значения полиморфизма гена MDR-1 для индивидуализации фармакотерапии возможно, только если будут продолжены клинические исследования по изучению влияния полиморфизма MDR-1 на фармакокинетику, фармакодинамику, а также на эффективность и безопасность ЛС-субстратов гликопротеина-Р. Кроме того, необходимы клинические исследования по изучению оптимальных режимов дозирования ЛС-субстратов гликопротеина-Р для пациентов, в зависимости от генотипа гликопротеина-Р.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Кулес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. - М.: Реафарм, 2004. - С. 113-120.
2. Кличова Ф.К., Очилова Г.С. Значение гена MDR-1 фармакотерапии. Сборник тезисов II Всероссийской научно- практической конференции с международным участием. Безопасность фармакотерапии: NOLI NOCERE! г.Казань, 16 мая 2019 г.
3. Мусаева Д.М., Очилова Г.С. «Значение гена MDR-1 в фармакотерапии при хронических гастритах» Проблемы биологии и медицины, 2019, № 4 (113)
4. Мусаева Д.М., Очилова Г.С. «Сурункали гастритни даволашда MDR-1 аллел вариантларининг ахамияти» Материалы международной научно-практической онлайн-конференции «Актуальные вопросы медицинской науки в XXI веке» г.Ташкент, 25.04.2019г.
5. С.В.Чубарова, А.Ю.Крапошина, Е.А.Собко, И.В.Демко, А.Б.Салмина. Физиологические и клинические аспекты Р-гликопротеина // Бюллетень. Вып.45. – 2012 г. 91-97 с.

6. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика./Под редакцией Кукеса В.Г., Бочкова Н.П. М.: Гэотар-Медиа, 2007. 248 с.
7. Мусаева Д. М., Очилов А. К., Очилова Г. С. Коррекция фармакометаболизующей функции печени антиоксидантами //Достижения науки и образования. – 2018. – №. 10 (32).
8. Kim R. Drugs as P-glycoprotein substrates, inhibitors, and inducers. Drug Metab. Rev., 2012, 34, 47-54.
9. Kuzuya T., Kobayashi T., Moriyama N., Nagasaka T., Yokoyama I., Uchida K., Nakao A., Nabeshima T. Amlodipine, but not MDR1 polymorphisms, alters the pharmacokinetics of cyclosporine A in Japanese kidney transplant recipients//Transplantation. 2003. Vol.76, №5.P. 865–868.
10. Zhou S.F. Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition//Xenobiotica. 2008, Jul. Vol.38, №7–8. P. 802–832.
11. Мусаева Д. М., Кличова Ф. К., Очилова Г. С. Влияние ГАМК-миметиков на фармакодинамику этаминала натрия при экспериментальном токсическом гепатите //Научный журнал. – 2018. – №. 8 (31).
12. Мусаева Д. М., Самадов Б. Ш., Очилова Г. С. Гепатопротекторное влияние фенобарбитала при экспериментальном токсическом гепатите. 341-344 с.
13. Schuetz E.G., Furuya K.N., Schuetz J.D. Interindividual variation in expression of P-glycoprotein in normal human liver and secondary hepatic neoplasms // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1995. - Vol. 275. - P. 1011-1018.
14. Очилов А.К., Мусаева Д.М. Особенности гена CYP2S19 для индивидуализации фармакотерапии. //Новый День в Медицине 1 (29) 2020. 65-68 с.
15. Очилова Г.С., Мусаева Д.М. Влияние полиморфизма гена MDR-1 на эффективность лечения хронического гастрита. //Новый День в Медицине 1 (29) 2020. 309-312 с.
16. Schuetz E.G., Furuya K.N., Schuetz J.D. Interindividual variation in expression of P-glycoprotein in normal human liver and secondary hepatic neoplasms // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1995. - Vol. 275. - P. 1011-1018.