

Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на функциональную активность транспортёра гликопротеина-P в гематоэнцефалическом барьере крыс в норме и при гипоксической гипоксии

Мыльников П. Ю., Шулькин А. В., Черных И. В., Якушева Е. Н.

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, Россия

Аннотация. *Актуальность.* Этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) – референтный отечественный лекарственный препарат, обладающий выраженной антиоксидантной и антигипоксической активностью. Гликопротеин-P (Pgp) – АТФ-зависимый белок-транспортёр, локализующийся в тканевых барьерах и осуществляющий защиту клеток и органов от воздействия ксенобиотиков. Экспрессируясь в гематоэнцефалическом барьере (ГЭБ), Pgp ограничивает проникновение лекарственных и токсических веществ в ткань мозга. *Цель* – оценить влияние ЭМГПС на функциональную активность Pgp в ГЭБ крыс в норме и при острой гипоксической гипоксии в эксперименте. *Методы исследования.* Исследования выполнены на крысах-самцах Wistar, массой 200–250 г, которые были разделены на 4 группы: 1-я группа (контроль, $n = 30$) – интактные крысы; 2-я группа (контроль гипоксии, $n = 30$) – крысы, которым моделировали гипоксию и перед этим однократно в/в вводили воду для инъекций; 3-я группа ($n = 30$) – интактные животные, которым в/в однократно вводили ЭМГПС в дозе 50 мг/кг массы; 4-я группа ($n = 30$) – крысы, которым перед моделированием гипоксии в/в однократно вводили ЭМГПС в дозе 50 мг/кг массы. Через 30 минут после инъекции у животных 2- и 4-й групп моделировали острую гипоксическую гипоксию в течение 30 минут путём их подъёма на высоту 8000 м со скоростью подъёма и спуска 50 м/с. Через 3 ч после спуска у животных 2- и 4-й групп и через 30 мин после в/в инъекции у животных 1- и 3-й групп оценивали функциональную активность Pgp в ГЭБ по проникновению в ткань мозга фексофенадина – маркерного субстрата Pgp. Для этого крысам в хвостовую вену вводили фексофенадин в дозе 10 мг/кг массы. Через 5, 10, 15, 30, 45, 60 мин после введения их подвергали эвтаназии, забирали не менее 4 мл крови из брюшной аорты в гепаринизированные пробирки и кору лобных долей головного мозга. Концентрацию фексофенадина в биообразцах анализировали методом ВЭЖХ-УФ по оригинальным методикам. *Результаты.* В ходе исследования было показано, что внутривенное однократное введение ЭМГПС в дозе 50 мг/кг массы вызывает повышение содержания фексофенадина в коре больших полушарий головного мозга крыс, что свидетельствует о снижении активности белка-транспортёра Pgp. Моделирование острой гипоксической гипоксии также сопровождалось повышением проницаемости субстрата белка-транспортёра в ткань мозга. При этом профилактическое введение ЭМГПС перед гипоксическим воздействием существенно не влияло на проницаемость ГЭБ, которая оставалась существенно выше контроля и не отличалась от проницаемости при изолированном гипоксическом воздействии. *Выводы.* ЭМГПС при однократном внутривенном введении в дозе 50 мг/кг массы снижает активность Pgp в ГЭБ в норме и не оказывает существенного влияния на проникновение в ткань мозга субстрата транспортёра – фексофенадина при острой гипоксической гипоксии.

Ключевые слова: гликопротеин-P; гематоэнцефалический барьер; этилметилгидроксипиридина сукцинат; гипоксия

Для цитирования:

Мыльников П. Ю., Шулькин А. В., Черных И. В., Якушева Е. Н. Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на функциональную активность транспортёра гликопротеина-P в гематоэнцефалическом барьере крыс в норме и при гипоксической гипоксии. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2021;(2):25–30. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-2-25-30>

Поступила: 18 июля 2021 г. **Принята:** 13 августа 2021 г. **Опубликована:** 10 ноября 2021 г.

Effect of ethylmethylhydroxypyridine succinate on the functional activity of the transporter P-glycoprotein in the blood-brain barrier of rats under normal conditions and under hypoxic hypoxia

Mylnikov PYu, Shchulkin AV, Chernykh IV, Yakusheva EN
Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Abstract. *Relevance.* Ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS) is a reference domestic drug with pronounced antioxidant and antihypoxic activity. P-Glycoprotein (Pgp) is an ATP-dependent transport protein localized in tissue barriers and protecting cells and organs from the effects of xenobiotics. Being expressed in the blood-brain barrier (BBB), Pgp limits the penetration of drugs and toxic substances into the brain tissue. Aim – to evaluate the effect of EMHPS on the functional activity of Pgp in the BBB of rats in normal conditions and in acute hypoxic hypobaric hypoxia in the experiment. *Methods.* The studies were carried out on male Wistar rats weighing 200–250 g, which were divided into 4 groups: group 1 (control, $n = 30$) – intact rats; Group 2 (control of hypoxia, $n = 30$) – rats, which were simulated hypoxia and before that they were once injected with water for injection; Group 3 ($n = 30$) – intact animals, which were injected intravenously with EMHPS at a dose of 50 mg / kg body weight; Group 4 ($n = 30$) – rats, which were injected intravenously with EMHPS at a dose of 50 mg/kg body weight before modeling hypoxia. 30 minutes after injection, animals of groups 2 and 4 were simulated acute hypoxic hypoxia for 30 minutes by ascending to an altitude of 8000 m with an ascent and descent speed of 50 m/s. 3 h after descent animals of groups 2 and 4 and 30 min after intravenous injection in animals of groups 1 and 3, the functional activity of Pgp in the BBB was assessed by the penetration of fexofenadine, a marker substrate of Pgp, into the brain tissue. For this, fexofenadine was injected into the tail vein of rats at a dose of 10 mg/kg of body weight. After 5, 10, 15, 30, 45, 60 minutes after administration, they were euthanized, at least 4 ml of blood was taken from the abdominal aorta into heparinized tubes and the cortex of the frontal lobes of the brain. The concentration of fexofenadine in biosamples was analyzed by HPLC-UV according to original methods. *Results.* In the course of the study, it was shown that a single intravenous injection of EMHPS at a dose of 50 mg/kg of body weight causes an increase in the content of fexofenadine in the cerebral cortex of rats, which indicates a decrease in the activity of the Pgp transporter protein. Simulation of acute hypoxic hypoxia was also accompanied by an increase in the permeability of the transport protein substrate into the brain tissue. At the same time, the prophylactic administration of EMHPS before hypoxic exposure did not significantly affect the BBB permeability, which remained significantly higher than the control and did not differ from the permeability during isolated hypoxic exposure. *Conclusions:* EMHPS with a single intravenous injection at a dose of 50 mg/kg body weight reduces the activity of Pgp in the BBB in normal conditions and does not significantly affect the penetration of the transporter substrate – fexofenadine into the brain tissue in acute hypoxic hypoxia

Keywords: P-glycoprotein; blood-brain barrier; ethylmethylhydroxypyridine succinate; hypoxia

For citations:

Mylnikov PYu, Shchulkin AV, Chernykh IV, Yakusheva EN. Effect of ethylmethylhydroxypyridine succinate on the functional activity of the transporter P-glycoprotein in the blood-brain barrier of rats under normal conditions and under hypoxic hypoxia. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2021;(2):25–30. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-2-25-30>

Received: July 18, 2021. **Accepted:** August 13, 2021. **Published:** November 10, 2021

Введение / Introduction

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) – референтный отечественный лекарственный препарат, обладающий выраженной антиоксидантной и антигипоксической активностью. Многочисленными исследованиями доказана его эффективность при широком спектре неврологических заболеваний [1].

Гликопротеин-P (Pgp, ABCB1-белок, MDR1-белок) – АТФ-зависимый мембранный белок-транспортёр, локализующийся в тканевых барьерах, обеспечивающий выведение субстратов из клеток в межклеточное пространство и биологические жидкости. Экспрессируясь в гематоэнцефалическом барьере (ГЭБ), Pgp ограничивает проникновение лекарственных и токсических веществ в ткань мозга, участвуя в фармакокинетическом процессе распределения и выполняя таким образом свою протекторную функцию [2].

Ранее нами было показано, что ЭМГПС в опытах *in vivo* на кроликах породы шиншилла подавляет активность Pgp на уровне целостного организма, оцененную по фармакокинетике маркерного субстрата белка-транспортёра – фексофенадина [3].

Однако влияние ЭМГПС на активность Pgp локально в ГЭБ на данный момент не изучено.

Цель настоящего исследования – оценить влияние ЭМГПС на функциональную активность Pgp в ГЭБ крыс в норме и при острой гипоксической гипобарической гипоксии в эксперименте.

Материалы и методы / Materials and methods

Исследования выполнены на крысах-самцах Wistar, массой 200–250 г, полученных из питомника ООО «КролИнфо» (Московская область, Орехово-Зуевский район, деревня Новая). Исследование одобрено Комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных, протокол № 2 от 8 ноября 2017 г.

Животные содержались в условиях конвенционального вивария ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, с системой «чистого» и «грязного» коридоров и автоматической сменой дневного и ночного периода (08:00–20:00 – «день», 20:00–08:00 – «ночь»). В комнате, где содержались животные, поддерживалась температура 21–24 °С и влажность 55–65 %, при как минимум 12-кратной смене воздушного объёма в час.

Все животные были разделены на 4 группы: 1-я группа (контроль, $n = 30$) – интактные крысы; 2-я группа (контроль гипоксии, $n = 30$) – крысы, которым моделировали гипоксию и перед этим однократно в/в вводили воду для инъекций; 3-я группа ($n = 30$) – интактные животные, которым в/в однократно вводили ЭМГПС в дозе 50 мг/кг массы; 4-я группа ($n = 30$) – крысы, которым перед моделированием гипоксии в/в однократно вводили ЭМГПС в дозе 50 мг/кг массы.

Через 30 минут после инъекции у животных 2- и 4-й групп моделировали острую гипоксическую гипоксию в течение 30 минут путём их подъёма на высоту 8000 м со скоростью подъёма и спуска 50 м/с [4]. Через 3 ч после спуска у животных 2- и 4-й групп и через 30 мин после в/в инъекции у животных 1- и 3-й групп оценивали функциональную активность Pgp в ГЭБ по проникновению в ткань мозга фексофенадина – маркерного субстрата Pgp. Для этого крысам в хвостовую вену вводили фексофенадин («Sanofy», Франция) в дозе 10 мг/кг массы. Через 5, 10, 15, 30, 45, 60 мин после введения их подвергали эвтаназии, забирали не менее 4 мл крови из брюшной аорты в гепаринизированные пробирки и кору лобных долей головного мозга.

Для экстракции фексофенадина из плазмы крови к 1,5 мл плазмы прибавляли 4 мл ацетонитрила («ACROS ORGANICS», Бельгия) категории «Для ВЭЖХ», встряхивали на приборе Vortex в течение 15 мин и центрифугировали 15 мин при 3500 об/мин.

Экстракцию фексофенадина из ткани коры больших полушарий головного мозга крыс выполняли следующим образом. Образцы мозга массой 500 мг гомогенизировали в 500 мкл воды деионизированной в течение 1 мин, после чего экстрагировали фексофенадин добавлением 4 мл ацетонитрила («ACROS ORGANICS», Бельгия) и встряхиванием на приборе Vortex в течение 15 мин с последующим центрифугированием 15 мин при 3500 об/мин.

Количественное определение фексофенадина в плазме крови крыс и в гомогенате головного мозга производили методом ВЭЖХ на хроматографической системе «Stayer» с УФ-спектрофотометрическим детектированием с колонкой Phenomenex Synergi 4u Polar-RP 80A (250×4,6) с зернением 4 мкм и термостатированием при 35 °С при длине волны 220 нм. Состав подвижной фазы: 128 мл ацетонитрила («ACROS ORGANICS», Бельгия, «Для ВЭЖХ»), 267,4 мл воды деионизированной, 7,0 мл триэтиламина («ACROS ORGANICS», Бельгия, «Для ВЭЖХ»), 4,66 мл кислоты уксусной ледяной («ХИММЕД», Россия), pH = 6,0. Скорость потока – 1 мл/мин. Время удерживания фексофенадина составило $14,91 \pm 0,25$ мин. Коэффициенты экстракции фексофенадина из плазмы крови крыс и гомогената коры головного мозга составили 83,57 и 81,25 %, соответственно. Пределы количественного определения и предел обнаружения фексофенадина в гомогенате мозга и плазме крови составили 43,70 и 35,27 нг/г и 14,49 и 11,68 нг/мл, соответственно.

Суммарное количество фексофенадина, попавшее в системный кровоток и в кору больших полушарий, оценивали по площади под кривой «концентрация фексофенадина (в плазме крови или ткани коры больших полушарий головного мозга)–время» ($AUC_{0-t(плазма)}$ или $AUC_{0-t(мозг)}$), которые рассчитывали по методу трапеции [5].

Полученные результаты обрабатывали с помощью программы «StatSoft Statistica 13.0» и LibreOffice Calc.

Характер распределения данных, полученных в ходе исследований, оценивали по критерию Шапиро–Уилка. В случае, если распределение данных было нормальным, использовался дисперсионный анализ (ANOVA); попарные сравнения выполняли по критерию Ньюмана–Кейлса. При распределении данных, отличном от нормального, был использован критерий Крускала–Уоллиса при несвязанных выборках. Попарные сравнения выполняли по критерию Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Полученные результаты заносились в таблицы и графики в виде среднего арифметического и стандартного отклонения при нормальном распределении данных либо в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей в случае отличного от нормального распределения данных.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Средняя концентрация фексофенадина в плазме крови крыс через 5 мин после его внутривенного введения в дозе 10 мг/кг массы составила $16,6 \pm 5,8$ мкг/мл, затем постепенно снижалась и достигала значения $1,0 \pm 0,4$ мкг/мл к 60 мин исследования (рис. 1). Медиана концентрации фексофенадина в коре больших полушарий головного мозга крыс через 5 мин после его внутривенного введения в дозе 10 мг/кг массы составила 264,00 (198,98; 471,35) нг/г ткани, достигала через 15 мин своего максимума – 344,77 (245,99; 432,36) нг/г и постепенно снижалась к 60 мин исследования до 172,16 (147,5; 192,28) нг/г (табл. 1).

Введение ЭМГПС существенно не влияло на концентрации фексофенадина в плазме крови крыс

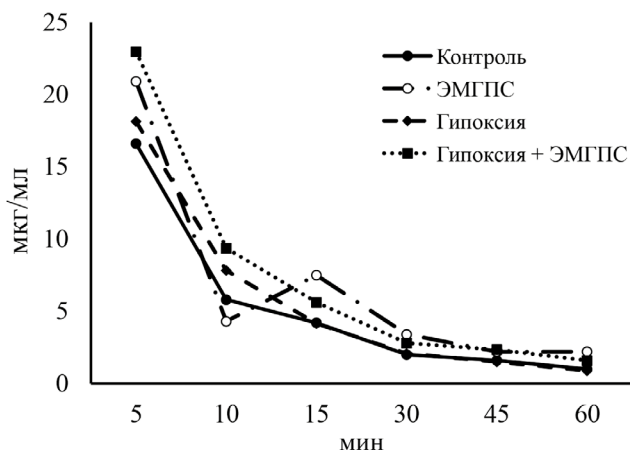


Рис. 1. Усреднённые фармакокинетические кривые фексофенадина в плазме крови крыс после его внутривенного введения в дозе 10 мг/кг массы на фоне внутривенного введения ЭМГПС в дозе 50 мг/кг массы, гипоксической гипоксии и их сочетания

Figure 1. Average pharmacokinetic curves of fexofenadine in the rats blood plasma after its intravenous administration at a dose of 10 mg/kg body weight after intravenous administration of EMHPS at a dose of 50 mg/kg body weight, hypoxic hypoxia and their combination

после его внутривенного введения во все временные точки и площадь под фармакокинетической кривой концентрация–время $AUC_{0-t(плазма)}$. Данные показатели статистически значимо не отличались от значений контрольных животных (см. рис. 1).

При этом введение тестируемого вещества вызывало повышение концентрации фексофенадина в коре больших полушарий через 45 мин после введения последнего на 109,4 % ($p = 0,07$) по сравнению с показателями контрольных крыс (см. табл. 1), а также

Таблица 1

Концентрация фексофенадина в гомогенате коры больших полушарий головного мозга крыс после его внутривенного введения в дозе 10 мг/кг массы на фоне внутривенного введения ЭМГПС в дозе 50 мг/кг массы, гипоксической гипоксии и их сочетания (медиана, верхний и нижний квартили, $n = 5$ на каждую временную точку)

Table 1

The concentration of fexofenadine in the rats cerebral cortex homogenate after its intravenous administration at a dose of 10 mg/kg body weight after intravenous administration of EMHPS at a dose of 50 mg/kg body weight, hypoxic hypoxia and their combination (median, upper and lower quartiles, $n = 5$ for each time point)

Группы эксперимента	Концентрация фексофенадина /Сроки эксперимента					
	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
Контроль	264,00 (198,98; 471,35)	288,27 (202,98; 754,8)	344,77 (245,99; 432,36)	301,68 (120,85; 638,02)	242,91 (201,78; 385,01)	172,16 (147,5; 192,28)
ЭМГПС	799,3 (299,5; 1627,3)	849,4 (617,9; 928,9)	908,9 (264,5; 1236,4)	356,6 (201,9; 647,1)	508,7 (320,4; 1839,7)* $p = 0,07$	280,9 (146,9; 524,9)
Гипоксия	914,68 (834,97; 997,26)*	710,80 (614,81; 761,43)	690,76 (484,61; 799,71)	261,14 (246,97; 347,19)	698,89 (578,04; 778,46)*	380,3 (341,76; 434,64)*
Гипоксия + ЭМГПС	795,64 (723,61; 844,91)*	750,43 (628,07; 802,72)	633,95 (603,66; 699,49)*	780,72 (697,99; 825,93)* #	626,87 (492,29; 695,28)*	413,49 (322,32; 436,69)*

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически значимые различия с показателями животных группы контроля.

Note: * – $p < 0,05$ – statistically significant differences with the indicators of the animals control group

увеличивало $AUC_{0-t(\text{мозг})}$ фексофенадина на 125,0 % ($p < 0,05$) и отношения $AUC_{0-t(\text{мозг})} / AUC_{0-t(\text{плазма})}$ на 24,2 % ($p = 0,06$) (табл. 2).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ЭМГПС ингибирует активность белка-транспортёра Pgp в ГЭБ. Учитывая тот факт, что ингибирование выявлено при однократном введении препарата, снижение активности белка-транспортёра, скорее всего связано с непосредственным взаимодействием ЭМГПС с молекулой Pgp.

Ранее нами было показано, что ЭМГПС не является субстратом гликопротеина-P, что позволяет признать гипотезу о субстратном ингибировании активности белка-транспортёра маловероятной [3]. С другой стороны, для лекарственных веществ дигидропиридинового ряда – никардипина, нимодипина, нитрендипина и нифедипина [6] было описано аллостерическое ингибирование Pgp. Поэтому логично предположить, что ингибирование Pgp под действием ЭМГПС осуществляется по аллостерическому типу.

Моделирование острой гипоксической гипобарической гипоксии приводило к следующим изменениям фармакокинетики маркерного субстрата Pgp – фексофенадина. Средняя концентрация фексофенадина в плазме крови крыс после его внутривенного введения в дозе 10 мг/кг массы на фоне гипоксического воздействия достоверно не отличалась от показателей контрольных животных во всех исследуемых временных точках ($p > 0,05$) (см. рис. 1).

В то же время концентрация фексофенадина в гомогенате коры мозга после гипоксического воздействия превосходила показатели контрольных животных через 5, 15, 45 и 60 мин после внутривенного введения на 246,5 % ($p = 0,008$); 100,4 % ($p = 0,063$); 187,7 %

($p = 0,01$) и 120,9 % ($p = 0,04$), соответственно (см. табл. 1). $AUC_{0-t(\text{мозг})}$ и отношение $AUC_{0-t(\text{мозг})} / AUC_{0-t(\text{плазма})}$ фексофенадина после гипоксического воздействия также превосходили значения группы контроля на 105,1 % ($p = 0,003$) и 47,1 % ($p = 0,027$), соответственно (см. табл. 2). Полученные результаты свидетельствуют о повышении проникновения фексофенадина в кору головного мозга крыс после моделирования острой гипоксической гипобарической гипоксии, что согласуется с данными литературы [7].

Превентивное внутривенное введение ЭМГПС перед гипоксическим воздействием приводило к следующим изменениям. Концентрация фексофенадина в плазме крови после его внутривенного введения на фоне гипоксии и тестируемого вещества превосходила значение контрольных животных только на 60 мин (на 59,0 %, $p = 0,018$), а в остальные сроки эксперимента достоверных различий между группами выявлено не было. При этом $AUC_{0-t(\text{плазма})}$ фексофенадина после введения этилметилгидроксипиридина сукцината перед гипоксическим воздействием превышала аналогичный показатель контрольных животных на 60,8 % ($p = 0,011$) (см. табл. 2).

Концентрация фексофенадина в гомогенате коры мозга после гипоксического воздействия и введения ЭМГПС превосходила показатели контрольных животных через 5 мин на 201,4 % ($p = 0,008$), через 15 мин – на 83,9 % ($p = 0,016$), через 30 мин – на 158,8 % ($p = 0,01$), через 45 мин – на 158,1 % ($p = 0,01$), через 60 мин – на 140,2 % ($p = 0,004$). $AUC_{0-t(\text{мозг})}$ фексофенадина после комбинированного воздействия также превосходила значения серии контроля на 127,6 % ($p = 0,003$), а отношение $AUC_{0-t(\text{мозг})} / AUC_{0-t(\text{плазма})}$ – на 41,5 % ($p = 0,032$).

Таблица 2

Площадь под кривой «концентрация фексофенадина–время» $AUC_{0-t(\text{плазма})}$, $AUC_{0-t(\text{мозг})}$ и их отношение после внутривенного введения фексофенадина в дозе 10 мг/кг массы на фоне внутривенного введения ЭМГПС в дозе 50 мг/кг массы, гипоксической гипоксии и их сочетания (медиана, верхний и нижний квартили)

Table 2

The area under the curve «concentration of fexofenadine-time» $AUC_{0-t(\text{plasma})}$, $AUC_{0-t(\text{brain})}$ and their ratio after intravenous administration of fexofenadine at a dose of 10 mg/kg body weight after intravenous administration of EMHPS at a dose of 50 mg/kg body weight, hypoxic hypoxia and their combinations (median, upper and lower quartiles)

Группы эксперимента	$AUC_{0-t(\text{плазма})}$	$AUC_{0-t(\text{мозг})}$	Отношение $AUC_{0-t(\text{мозг})} / AUC_{0-t(\text{плазма})}$
Контроль	173,7 (142,5; 266,2)	16,4 (15,5; 19,2)	0,09 (0,07; 0,11)
ЭМГПС	315,8 (201,6; 399,6)	36,9 (24,4; 51,8)*	0,11 (0,12; 0,13)*
Гипоксия	241,9 (234,9; 251,9)	33,6 (27,2; 36,4)*	0,14 (0,11; 0,15)*
Гипоксия + ЭМГПС	279,3 (264,4; 369,7)*	37,3 (35,2; 38,4)*	0,13 (0,1; 0,13)*

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически значимые различия с показателями животных группы контроля; ЭМГПС – этилметилгидроксипиридина сукцинат.

Note: * – $p < 0,05$ – statistically significant differences with the indicators of the animals control group; EMHPS – ethylmethylhydroxypyridine succinate.

Полученные результаты свидетельствуют о повышении проникновения фексофенадина в кору головного мозга крыс после моделирования острой гипоксической гипобарической гипоксии и введения ЭМГПС.

При сравнении фармакокинетики фексофенадина у крыс, подвергнутых острой гипоксической гипобарической гипоксии, и крыс, получавших ЭМГПС перед гипоксическим воздействием, были получены следующие результаты. Концентрация фексофенадина в плазме крови экспериментальных животных во все временные точки достоверно между данными группами не различалась, только на 60 мин концентрация маркерного субстрата Pgp на фоне введения ЭМГПС превышала показатели крыс, подвергнутых изолированной гипоксии, на 78,7 % ($p = 0,016$). Не было выявлено достоверных различий и в значениях $AUC_{0-t(плазма)}$.

Концентрация фексофенадина в гомогенате коры головного мозга крыс после введения ЭМГПС и моделирования гипоксии превосходила значения серии изолированной гипоксии на 30 мин эксперимента на 198,9 % ($p = 0,008$), в остальные сроки эксперимента достоверно от них не отличалась. Также не было выявлено статистически значимых различий в значениях $AUC_{0-t(мозг)}$ и $AUC_{0-t(мозг)} / AUC_{0-t(плазма)}$ данных экспериментальных групп. Полученные результаты свидетельствуют о том, что однократное внутривенное профилактическое введение ЭМГПС перед гипоксическим воздействием существенно не влияет на проницаемость субстрата белка-транспортёра (она остаётся существенно выше контроля и не отличается от проницаемости ГЭБ при изолированном гипоксическом воздействии).

Заключение / Conclusion

Таким образом, в ходе исследования было показано, однократное внутривенное введение ЭМГПС в дозе 50 мг/кг массы вызывает снижение активности белка-транспортёра Pgp в ГЭБ коры больших полушарий головного мозга крыс. Моделирование острой гипоксической гипоксии сопровождается повышением проницаемости субстрата белка-транспортёра в ткань мозга. Однократное профилактическое введение ЭМГПС в дозе 50 мг/кг массы перед гипоксическим воздействием существенно не влияет на проницаемость субстрата белка-транспортёра – фексофенадина, которая остаётся существенно выше контроля и не отличается от проницаемости ГЭБ при изолированном гипоксическом воздействии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Участие авторов. Мыльников П.Ю. – выполнение хроматографических исследований, работа с лабораторными животными; Черных И.В. – работа с лабораторными животными; Шулькин А.В. – анализ полученных данных, написание статьи; Якушева Е.Н. – планирование работы, общее руководство работой, корректировка статьи.

Participation of authors. Mylnikov PYu – performing of chromatographic studies, working with laboratory animals; Chernykh IV – working with laboratory animals; Shchulkin AV – data analysis, article writing; Yakusheva EN – work planning, general management of the work, correction of the article.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мыльников Павел Юрьевич

e-mail: dukeviperlr@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7829-2494>

SPIN-код: 8503-3082

ассистент кафедры фармакологии с курсом фармации факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия

Черных Иван Владимирович

e-mail: ivchernykh88@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5618-7607>

SPIN-код: 5238-6165

к.б.н., заведующий кафедрой фармацевтической химии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия

Mylnikov Pavel Yu.

e-mail: dukeviperlr@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7829-2494>

SPIN code: 8503-3082

assistant of the Department of Pharmacology with the course of Pharmacy of the Faculty of Additional Professional Education, RязSMU, Rязan, Russia

Chernykh Ivan V.

e-mail: ivchernykh88@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5618-7607>

SPIN code: 5238-6165

PhD in Biology, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry RязSMU, Rязan, Russia

Шулькин Алексей Владимирович**Автор, ответственный за переписку**

e-mail: alekseyshulkin@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>

SPIN-код: 2754-1702

д. м. н., доцент, профессор кафедры фармакологии с курсом фармации факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия

Якушева Елена Николаевна

e-mail: e.yakusheva@rzgmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6887-4888>

SPIN-код: 2865-3080

д. м. н., профессор, зав. кафедрой фармакологии с курсом фармации факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия

Shchulkin Aleksey V.**Corresponding author**

e-mail: alekseyshulkin@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>

SPIN code: 2754-1702

D. Sci. in Medicine, Associate Professor, Professor of the Department of Pharmacology with the course of Pharmacy of the Faculty of Additional Professional Education RyazSMU, Ryazan, Russia

Yakusheva Elena N.

e-mail: e.yakusheva@rzgmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6887-4888>

SPIN code: 2865-3080

D. Sci. in Medicine, Professor, Head of the Department of Pharmacology with the course of Pharmacy of the Faculty of Additional Professional Education RyazSMU, Ryazan, Russia

Литература / References

1. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2012;112(12):86–90. [Voronina TA. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2012;112(12): 86–90. (In Russ).].

2. 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;12(2):3–11. [Yakusheva EN, Shulkin AV, Popova NM, Chernyh IV, Titov DS. Structure, functions of P-glycoprotein and its role in rational pharmacotherapy. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2014;12(2):3–11. (In Russ).].

3. Якушева Е.Н., Шулькин А.В., Черных И.В. Оценка принадлежности мексидола к субстратам, ингибиторам или индукторам гликопротеина-P. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015;78(5):19–23. [Yakusheva EN, Shchul'kin AV, Chernykh IV. Assessment of the attribution of mexidol to P-glycoprotein substrates, inhibitors, or inductors. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2015;78(5):19–23. (In Russ).]. DOI: 10.30906/0869-2092-2015-78-5-19-23.

4. Бобков Ю.Г., Иванова И.А. Методологические подходы к поиску фармакологических средств, эффективных при гипоксии и ишемии мозга. *Пат. физиол. и эксперим. терапия*. 1987;(6):13–19. [Bobkov YuG, Ivanova IA. Metodologicheskie podkhody k poisku farmakologicheskikh sredstv, effektivnykh pri gipoksii i ishemii mozga. *Pat. fiziol. i eksperim. terapiya*. 1987;(6):13–19. (In Russ).].

5. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева С.А., Каркищенко В.Н. Фармакокинетика. – Ростов-на-Дону: Феникс; 2001. [Karkishchenko NN, Khoron'ko VV, Sergeeva SA, Karkishchenko VN. Farmakokinetika. Rostov-na-Donu: Feniks; 2001. (In Russ).].

6. Ferry DR, Russell MA, Cullen MH. P-glycoprotein possesses a 1,4-dihydropyridine selective drug acceptor site which is allosterically coupled to a vinca alkaloid selective binding site. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992;188(1):440–445. DOI: 10.1016/0006-291x(92)92404-1.

7. Witt KA, Mark KS, Hom S, Davis TP. Effects of hypoxia-reoxygenation on rat blood-brain barrier permeability and tight junctional protein expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285(6):H2820–31. DOI: 10.1152/ajpheart.00589.2003