

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ГЛИКОПРОТЕИНА-Р У КРОЛИКОВ ПОРОДЫ «СОВЕТСКАЯ ШИНШИЛЛА» ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

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

ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет  
им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия

Гликопротеин-Р (Pgr, ABCB1-белок) – мембранный белок-транспортер, играющий ключевую роль в фармакокинетике широкого спектра лекарственных веществ. Субстратами данного транспортера является ряд препаратов (антибактериальные, антиретровирусные, гипотензивные), которые требуется назначать беременным женщинам длительными курсами, иногда на протяжении всего срока гестации. **Цель.** Изучить активность белка-транспортера Pgr на уровне целостного организма у самок-кроликов породы «Советская Шиншилла» во время беременности. **Материалы и методы.** Исследование выполнено на 21 кролике-самке породы «Советская Шиншилла» массой 3000-3500 г. Животные были разделены на 3 серии. Первая серия (n=6) – кролики на 7 сут. беременности; вторая серия (n=5) – животные на 14 сут. беременности; третья серия (n=10) – кролики на 21 сут. беременности. За 7 сут. до начала исследования и в указанные сроки гестации проводили оценку функциональной активности Pgr по фармакокинетике маркерного субстрата транспортера – фексофенадина после его однократного перорального введения в дозе 67,5 мг/кг массы и определение сывороточных концентраций прогестерона, эстрадиола, тестостерона и пролактина радиоиммунным методом. **Результаты.** Во все изучаемые сроки беременности сывороточная концентрация эстрадиола, тестостерона и пролактина у самок кроликов статистически значимо не отличалась от показателей до беременности, а уровень прогестерона в сыворотке крови значимо повышался по сравнению с уровнем нормы. На 7 сут. беременности фармакокинетические параметры фексофенадина достоверно не изменялись по сравнению с исходными значениями. На 14 сут. беременности отмечалось достоверное повышение  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $T_{1/2}$  фексофенадина по сравнению с параметрами до беременности, что свидетельствует о снижении функциональной активности Pgr на уровне целостного организма. На 21 сут. беременности оставалась повышенной  $C_{max}$  фексофенадина. Остальные фармакокинетические параметры достоверно не изменялись. **Вывод.** Установлено снижение функциональной активности гликопротеина-Р, определяемой по фармакокинетике его маркерного субстрата – фексофенадина, у кроликов породы «Советская Шиншилла» на 14 и 21 сут. беременности на фоне значительного повышения уровня прогестерона.

**Ключевые слова:** гликопротеин-Р, ABCB1-белок, функциональная активность, беременность, прогестерон.



## P-GLYCOPROTEIN FUNCTIONAL ACTIVITY IN «SOVIET CHINCHILLA» RABBITS DURING PREGNANCY

*N.M. Popova, A.V. Shchulkin, I.V. Chernykh, A.S. Esenina,  
M.M. Gradinar, L.V. Nikiforova, A.N. Ryabkov, E.N. Yakusheva*

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

P-glycoprotein (Pgp, ABCB1-protein) is a membrane transporter protein that plays the key role in pharmacokinetics of drugs with a broad spectrum of action. Substrates of this transporter are some medical drugs (antibacterial, antiretroviral, hypotensive) that are prescribed to pregnant women for long-term intake, sometimes throughout the whole gestation period. **Aim** to study the activity of Pgp on the organism level in rabbits of Soviet Chinchilla breed in pregnancy. **Materials and Methods.** The study was performed on 21 Soviet Chinchilla female rabbits (3000-3500 g). The animals were divided into 3 series. The first series (n=6) included rabbits with 7 days of pregnancy; the second series (n=5) – animals with 14 days of pregnancy; the third series (n=10) – rabbits with 21 days of pregnancy. 7 Days before the study and in the indicated gestation periods, functional activity of Pgp was assessed by the pharmacokinetics of marker transporter substrate – fexofenadine, after its single oral introduction (67.5 mg/kg). Besides, serum concentrations of progesterone, estradiol, testosterone and prolactin were determined by radio immune method. **Results.** In all the studied gestational periods, serum concentrations of estradiol, testosterone and prolactin did not significantly differ from those before pregnancy, but the level of progesterone in blood serum was significantly elevated above the norm. On the 7<sup>th</sup> day of pregnancy pharmacokinetic parameters of fexofenadine did not show any reliable changes as compared to the initial values. On the 14<sup>th</sup> day of pregnancy a reliable increase in  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $T_{1/2}$  of fexofenadine was noted as compared to the parameters before pregnancy, which indicates a decrease in Pgp functional activity on the organism level. On the 21<sup>st</sup> day of pregnancy  $C_{max}$  of fexofenadine remained elevated. Other pharmacokinetic parameters of fexofenadine did not show reliable changes. **Conclusion.** Reduction in Pgp functional activity, determined by the pharmacokinetics of its marker substrate (fexofenadine), was noted in rabbits of Soviet Chinchilla breed on the 14<sup>th</sup> and 21<sup>st</sup> days of pregnancy with the underlying significant increase in progesterone level.

**Keywords:** *P-glycoprotein, ABCB1-protein, functional activity, pregnancy, progesterone.*

Одним из важнейших вопросов клинической фармакологии является фармакотерапия во время беременности. По данным международных исследований более 80% беременных женщин принимали хотя бы одно лекарственное средство [1].

Гликопротеин-P (Pgp, ABCB1-белок) – мембранный белок-транспортер, который играет важную роль в фармакокинетике широкого спектра лекарственных веществ, являющихся его субстратами, регулируя их всасывание в кишечнике, проникновение через гистогематические барьеры, в том числе плацентарный, и выведение пе-

чению и почками [2]. Следует отметить, что субстратами указанного транспортера являются препараты, которые назначаются беременным женщинам длительными курсами, а иногда на протяжении всего срока гестации. К субстратам Pgp, применяемым у беременных, относятся некоторые антибактериальные (эритромицин, азитромицин, цефазолин, цефоперазон), антиретровирусные (саквинавир, ритонавир, индинавир), гипотензивные (атенолол, нифедипин, амлодипин) средства [2].

Активность Pgp способна значительно изменяться под влиянием внешних и

внутренних факторов, в том числе под действием гормонов [3-5]. Известно, что в течение беременности в организме наблюдается выраженная гормональная перестройка, сопровождающаяся нарастанием сывороточных концентраций половых гормонов [6], что предполагает изменение функционирования Pgr в организме беременной.

В изученной нами литературе обнаружены лишь исследования активности транспортера и экспрессии гена *ABCBI* (*MDR1*), кодирующего Pgr, в гематоплацентарном барьере в различные сроки беременности. Функционирование транспортера в плаценте препятствует проникновению его субстратов от матери к плоду, поэтому его изучение является важным для оценки безопасности и эффективности применяемых лекарственных препаратов в отношении плода. Однако динамика активности Pgr в организме беременной в целом может стать причиной существенного изменения фармакокинетики назначаемых субстратов. Так снижение функциональной активности транспортера может привести к накоплению его субстратов в организме женщины и развитию нежелательных лекарственных реакций как у матери, так и у плода, а повышение – к уменьшению содержания лекарственных веществ и снижению эффективности проводимой фармакотерапии.

*Целью настоящего исследования* явилось изучение активности белка-транспортера Pgr на уровне целостного организма у самок-кроликов породы «Советская Шиншилла» во время беременности.

#### **Материалы и методы**

Исследование выполнено на 21 кролике-самке породы «Советская Шиншилла» массой 3000-3500 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).

Все животные были разделены на 3 серии. Первая серия (n=6) – животные на 7 сут. беременности; вторая серия (n=5) – кролики на 14 сут. беременности; третья серия (n=10) – животные на 21 сут. беременности.

За 7 сут. до начала исследования и в указанные сроки гестации у животных всех серий определяли функциональную активность Pgr и сывороточную концентрацию гормонов (прогестерона, эстрадиола, тестостерона и пролактина) радиоиммунным методом с использованием стандартной тест-системы «IMMUNOTECH» (Чехия). Полученные результаты обрабатывали на анализаторе «Иммунотест» (Россия).

Первым днем беременности считали первый день после спаривания с самцом. В окончательный анализ включали самок, беременность которых закончилась родами.

Функциональную активность Pgr оценивали по фармакокинетике фексофенадина («Аллегра», «Sanofy Aventis», Франция) после его однократного перорального введения в дозе 67,5 мг/кг массы в виде водной суспензии (5 мл/кролик) по методике, описанной нами ранее [7,8].

С использованием модельно независимого метода [9] рассчитывали следующие фармакокинетические параметры фексофенадина:  $C_{max}$  – максимальная концентрация (нг/мл);  $AUC_{0-t}$  – площадь под фармакокинетической кривой концентрация-время от нуля до времени последнего забора крови (нг\*ч/мл);  $T_{1/2}$  – период полувыведения, ч. Концентрацию гормонов (прогестерона, эстрадиола, тестостерона, пролактина) в сыворотке крови определяли в ЦНИЛ РязГМУ.

Полученные результаты обрабатывали с помощью программы «Stat Soft Statistica 7.0» (США). Статистическую значимость различий между показателями гормонального статуса животных оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Полученные результаты представлены в виде медианы (Med), нижнего (Iq) и верхнего (up) квартилей. Статистическую значимость различий между фармакокинетическими параметрами фексофенадина

оценивали исходя из представления о лог-нормальном распределении данных. Сравнение изучаемых фармакокинетических параметров проводили с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) после их логарифмирования. Полученные результаты (фармакокинетические параметры) представлены в таблицах в виде среднего геометрического и его 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Дополнительно рассчитывали двухсторонний 90% ДИ отношения средних геометрических фармакокинетических параметров фексофенадина в исследуемый срок беременности к параметрам интактных животных (до беременности). Согласно U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research значимыми считаются различия между фармакокинетическими параметрами, если двухсторонний 90% ДИ их отношения нахо-

дится за пределами диапазона 0,8-1,25 (80-125%), поскольку изменение фармакокинетических параметров только более чем на 25% может привести к изменению фармакодинамики препаратов.

### Результаты и их обсуждение

Во все изученные сроки беременности сывороточная концентрация эстрадиола, тестостерона и пролактина у самок кроликов породы «Советская Шиншилла» статистически значимо не отличалась от показателей до беременности.

В то же время уровень прогестерона в сыворотке крови повышался на 7 сут. беременности в 6,06 раз ( $p=0,017$ ), на 14 сут. – в 11,0 раз ( $p=0,001$ ), а на 21 сут. – в 18,8 раз ( $p=0,001$ ) по сравнению со значениями нормы (табл. 1).

На протяжении беременности отмечались изменения фармакокинетики маркерного субстрата Pgp – фексофенадина, представленные в таблице 2.

Таблица 1

### Сывороточные концентрации гормонов у самок кроликов в различные сроки беременности (Med, Iq, iq)

Параметры	Изучаемые сроки эксперимента					
	7 сут.		14 сут.		21 сут.	
	норма	n=6	норма	n=5	норма	n=10
Прогестерон, нг/мл	0,675 (0,383; 1,29)	4,09 (3,35; 5,09)*	0,79 (0,47; 1,96)	8,69 (8,19; 9,65)*	0,39 (0,17; 1,02)	7,33 (6,2; 8,55)*
Эстрадиол, пг/мл	256,0 (247,25; 434,0)	352,7 (312,9; 473,1)	295,9 (254,1; 483,1)	314,83 (247,2; 406,7)	253,46 (241,04; 335,93)	208,08 (183,13; 251,75)
Тестостерон, нмоль/л	0,8 (0,69; 1,74)	1,28 (0,99; 1,74)	0,78 (0,66; 1,74)	1,08 (0,95; 1,78)	0,76 (0,62; 0,8)	1,35 (0,62; 1,35)
Пролактин, мМЕ/мл	24,55 (17,88; 26,21)	20,91 (15,61; 22,43)	22,58 (16,5; 25,23)	19,1 (18,4; 23,4)	20,6 (15,15; 24,55)	19,7 (16,36; 24,54)

Примечание: \* – статистически значимые различия от исходных показателей (норма),  $p < 0,05$

Таблица 2

### Фармакокинетические параметры фексофенадина у самок кроликов в различные сроки беременности (среднее геометрическое и его 90% ДИ)

Параметры	Изучаемые сроки эксперимента					
	7 сут.		14 сут.		21 сут.	
	норма	n=6	норма	n=5	норма	n=10
$C_{max}$ , нг/мл	198,18 (121,89; 322,20)	233,32 (109,88; 495,44)	139,04 (89,13; 216,88)	329,13 (161,68; 670,02)*	216,58 (141,64; 331,15)	424,47 (247,02; 729,39)*
$AUC_{0-t}$ , нг/мл*ч	2054,97 (1127,67; 3744,82)	2085,94 (1230,51; 3536,06)	1107,11 (570,18; 2149,65)	2777,07 (840,69; 9173,43)*	1841,29 (1162,62; 2916,11)	2499,49 (1594,07; 3919,17)
$T_{1/2}$ , ч	9,17 (2,34; 35,89)	18,24 (5,28; 62,96)	8,45 (4,14; 17,24)	25,70 (10,62; 62,22)*	5,44 (2,48; 11,96)	9,72 (4,94; 19,12)

Примечание: \* – статистически значимые отличия от исходных показателей (норма),  $p < 0,05$

На 7 сут. беременности фармакокинетические параметры фексофенадина достоверно не изменялись по сравнению с исходными значениями.

На 14 сут. беременности  $C_{\max}$  фексофенадина увеличивалась в 2,37 раза (90% ДИ 1,38; 4,05,  $p=0,027$ ),  $AUC_{0-t}$  – в 2,51 раз (90% ДИ 1,48; 4,24,  $p=0,02$ ),  $T_{1/2}$  – в 3,04 раза (90% ДИ 1,56; 5,91,  $p=0,023$ ) по сравнению со значениями до беременности.

На 21 сут. беременности повышенной оставалась  $C_{\max}$  фексофенадина, которая превышала показатели до беременности в 1,96 раза (90% ДИ 1,22; 3,14,  $p=0,029$ ). Остальные фармакокинетические параметры достоверно не изменялись.

Поскольку беременность у кроликов длится 28-35 дней [10], исследование гормонального статуса и активности белка-транспортера Pgr проводилось на 7, 14 и 21 сут. гестации.

Фексофенадин является маркерным субстратом Pgr, поэтому его фармакокинетика определяется преимущественно функционированием данного белка-транспортера. Отсутствие изменений фармакокинетических параметров фексофенадина на 7 сут. гестации свидетельствует о сохранении исходной активности Pgr. Повышение  $C_{\max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $T_{1/2}$  фексофенадина на 14 день беременности и увеличение  $C_{\max}$  на 21 сут. свидетельствуют о повышении содержания препарата в организме кроликов и, следовательно, о снижении активности транспортера в данные сроки гестации.

Так как содержание эстрадиола, тестостерона, пролактина в сыворотке крови беременных кроликов достоверно не изменилось, ингибирование активности Pgr, вероятно, обусловлено значительным повышением концентрации прогестерона при беременности.

В ряде экспериментов *in vitro* прогестерон показал дозозависимое влияние на экспрессию гена *MDR1*, кодирующего Pgr, и активность транспортера: в высоких концентрациях он являлся ингибитором активности Pgr, а в низких – индуктором

экспрессии гена *MDR1* и активности транспортера [11-13].

В исследовании на кроликах нами было установлено, что введение прогестерона в дозе 2 мг/кролик при овариоэктомии приводило к повышению функциональной активности Pgr по сравнению с показателями животных, подвергнутых изолированной овариоэктомии, однако активность транспортера оставалась сниженной по сравнению с данными до операции. Применение прогестерона в дозе 15 мг/кролик на фоне овариоэктомии повышало функциональную активность Pgr по сравнению с результатами кастрированных кроликов, восстанавливая его активность до показателей интактных животных [5]. Индуцирующее влияние прогестерона на белок-транспортер в данном эксперименте обусловлено его низкими сывороточными концентрациями.

Однако, в настоящем исследовании уровень прогестерона у беременных самок кроликов значительно превышал показатели животных на фоне овариоэктомии при введении экзогенного прогестерона как в низкой, так и в высокой дозе, что, возможно, послужило причиной ингибирующего влияния стероида на Pgr. Следует отметить, что на фоне овариоэктомии животным замещали только содержание прогестерона, а уровень эстрадиола оставался низким, в то время как во время беременности влияние на транспортер оказывали как прогестерон в высокой концентрации, так и эстрадиол.

Функционирование Pgr может изменяться как вследствие непосредственного влияния на активность белка-транспортера, так и за счет модификации экспрессии гена *MDR1* [3].

В данном эксперименте не проводилось изучение экспрессии Pgr в органах и тканях беременных кроликов, что не дает возможности показать, за счет чего изменилось функционирование белка-транспортера (из-за модуляции экспрессии гена или собственной активности). Также необходимо уточнить в каком органе (кишеч-

ник, почки, печень, гематоплацентарный барьер) изменение активности Pgp привело к динамике фармакокинетических параметров фексофенадина.

Дальнейшие исследования белка-транспортера Pgp при беременности позволят установить органоспецифичные молекулярные механизмы модуляции его функционирования в различные сроки гестации.

## Вывод

Установлено снижение функциональной активности гликопротеина-P, определяемой по фармакокинетике его маркерного субстрата – фексофенадина, у кроликов породы «Советская Шиншилла» на 14 и 21 сутки беременности на фоне значительного повышения уровня прогестерона.

## Литература

1. Журавлева Е.О., Вельц Н.Ю., Затолочина К.Э., и др. Анализ спонтанных сообщений о нежелательных реакциях, развившихся при применении лекарственных средств во время беременности // Безопасность и риск фармакотерапии. 2017. Т. 5, №2. С. 61-69.
2. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., и др. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
3. Якушева Е.Н., Черных И.В., Бирюкова А.С. Характеристика гликопротеина-P как белка транспортера лекарственных веществ // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2011. №3. С. 142-148.
4. Шулькин А.В., Черных И.В., Якушева Е.Н., и др. Влияние эстрадиола на функционирование ABCB1-белка в эксперименте // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2017. Т. 14, №4. С. 427-434. doi:10.22138/2500-0918-2017-14-4-427-434
5. Шулькин А.В., Черных И.В., Якушева Е.Н., и др. Влияние прогестерона на функциональную активность гликопротеина-P в эксперименте // Химико-фармацевтический журнал. 2018. Т. 52, №7. С. 3-8. doi:10.30906/0023-1134-2018-52-7-3-8
6. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Стероидные гормоны: физиологическая роль и диагностическое значение в период беременности // Успехи физиологических наук. 2004. Т. 35, №3. С. 61-71.
7. Гацаного М.В., Черных И.В., Шулькин А.В., и др. Можно ли оценивать принадлежность лекарственных веществ к субстратам гликопротеина-P на самках кроликов породы шиншилла // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2016. №3. С. 5-10.
8. Якушева Е.Н., Черных И.В., Влияние финастерида на функциональную активность гликопротеина-P в эксперименте // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2012. №4. С. 46-50.
9. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева С.А., и др. Фармакокинетика. Ростов н/Д: Феникс; 2001.
10. Тинаев Н.И. Разведение кроликов. М.: Компания Дельта М; 2004.
11. Fröhlich M., Albermann N., Sauer A., et al. In vitro and ex vivo evidence for modulation of P-glycoprotein activity by progestins // Biochemical Pharmacology. 2004. Vol. 68, №12. P. 2409-2416. doi:10.1016/j.bcp.2004.08.026
12. Yang C.P., De Pinho S.G., Greenberger L.M., et al. Progesterone interacts with P-glycoprotein in multidrug-resistant cells and in the endometrium of gravid uterus // Journal of Biological Chemistry. 1989. Vol. 264, №2. P. 782-788.
13. Coles L.D., Lee I.J., Voulalas P.J., et al. Estradiol and Progesterone-Mediated Regulation of P-gp in P-gp Overexpressing Cells (NCI-ADR-RES) and Placental Cells (JAR) // Molecular Pharmaceutics. 2009. Vol. 6, №6. P. 1816-1825. doi:10.1021/mp900077q

## References

1. Zhuravleva EO, Velts NYu, Zatolochina KE., et al. Analysis of Spontaneous Reports of Adverse Reactions, Developed in the Use of Drugs During Pregnancy. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2017; 5(2):61-9. (In Russ).
2. Kukes VG, Grachev SV, Sychev DA, et al. *Metabolizm lekarstvennykh sredstv. Nauchnyye osnovy personalizovannoy meditsiny. Rukovodstvo dlya vrachey*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ).
3. Yakusheva EN, Chernykh IV, Birucova AS. Characteristic of P-glycoprotein as a drug peptide transporter. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2011;3:142-48. (In Russ).
4. Shchulkin AV, Chernykh IV, Yakusheva EN, et al. Estradiol influence on functioning of ABCB1-protein in experiment. *Vestnik Ural'skoi Meditsinskoi Akademicheskoi Nauki*. 2017;14(4):427-34. (In Russ). doi:10.22138/2500-0918-2017-14-4-427-434
5. Shchul'kin AV, Chernykh IV, Yakusheva EN, et al. Influence of Progesterone on P-Glycoprotein Functional Activity in Experiment. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018;52(7):3-8. (In Russ). doi:10.30906/0023-1134-2018-52-7-3-8
6. Shmagel' KV, Chereshevnev VA. Steroid Hormones. Their Physiological Role and Diagnostic Value During Pregnancy. *Uspekhi Fiziologicheskikh*

- Nauk.* 2004;35(3):61-71. (In Russ).
7. 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;3:5-10. (In Russ).
  8. Yakusheva EN, Chernykh IV. Finasteride influence on P-glycoprotein functional activity. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2012;4:46-50. (In Russ).
  9. Karkishchenko NN, Khoronko VV, Sergeeva SA, et al. *Farmakokinetika*. Rostov-na-Donu: Feniks; 2001. (In Russ).
  10. Tinayev N.I. *Razvedeniye krolikov*. Moscow: Kompaniya Del'ta M; 2004. (In Russ).
  11. Fröhlich M, Albermann N, Sauer A, et al. In vitro and ex vivo evidence for modulation of P-glycoprotein activity by progestins. *Biochemical Pharmacology*. 2004;68(12):2409-16. doi:10.1016/j.bcp.2004.08.026
  12. Yang CP, De Pinho SG, Greenberger LM, et al. Progesterone interacts with P-glycoprotein in multidrug-resistant cells and in the endometrium of gravid uterus. *Journal of Biological Chemistry*. 1989;264(2):782-8.
  13. Coles LD, Lee IJ, Voulalas PJ, et al. Estradiol and Progesterone-Mediated Regulation of P-gp in P-gp Overexpressing Cells (NCI-ADR-RES) and Placental Cells (JAR). *Molecular Pharmaceutics*. 2009; 6(6):1816-25. doi:10.1021/mp900077q

---

#### Дополнительная информация [Additional Info]

**Источник финансирования.** Работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований № А 18-015-00259. [Financing of study. The work is supported by the grant of the Russian Foundation for Basic Research № А 18-015-00259.]

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи. [Conflict of interests. The author declares no actual and potential conflict of interests which should be stated in connection with publication of the article.]

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность заведующему Центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России Никифорову А.А. за помощь в выполнении радиоиммунных исследований. [Acknowledgments. The authors express their gratitude to Nikiforov A.A., the Head of the Central Research Laboratory of Ryazan State Medical University, for helping in performing radioimmune research.]

**Участие авторов.** Попова Н.М., Шулькин А.В. – концепция, обработка данных, написание текста, Черных И.В. – выполнение эксперимента, обработка данных, Есенина А.С., Градинарь М.М., Рябков А.Н. - выполнение эксперимента, Никифорова Л.В. – выполнение радиоиммунных исследований, Якушева Е.Н. – концепция, написание текста, редактирование. [Participation of authors. N.M. Popova, A.V. Shchulkin – concept, data processing, writing the text, I.V. Chernykh – execution of the experiment, data processing, A.S. Yesenina, M.M. Gradinar, A.N. Ryabkov – execution of the experiment, L.V. Nikiforova – execution of the radioimmune analysis, E.N. Yakusheva – concept, writing the text, editing.]

---

#### Информация об авторах [Authors Info]

**Попова Наталья Михайловна** – к.м.н., старший преподаватель кафедры фармакологии с курсом фармации факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [Natalia M. Popova – MD, PhD, Senior Teacher of Pharmacology Department 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

**Шулькин Алексей Владимирович** – к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом фармации факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [Aleksy V. Shchulkin – MD, PhD, Assistant Professor of Pharmacology Department with Course of Pharmacy of Continuing Professional Education Faculty, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]  
SPIN: 2754-1702, ORCID ID: 0000-0003-1688-0017, Researcher ID: N-9143-2016.

**Черных Иван Владимирович** – к.б.н., ассистент кафедры общей и фармацевтической химии ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [Ivan V. Chernykh – PhD in Biological sciences, Assistant of the Department of General Chemistry and Pharmachemistry, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]  
SPIN: 5238-6165, ORCID ID: 0000-0002-5618-7607, Researcher ID: R-1389-2017.

**Есенина Анна Сергеевна** – студентка ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [Anna S. Esenina – Student, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]  
ORCID: 0000-0002-3984-8979, Researcher ID: k-3849-2018.

**Градинарь Мария Михайловна** – студентка ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [**Maria M. Gradinar** – Student Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]  
ORCID: 0000-0002-2246-4127, Researcher ID: k-3854-2018.

**Никифорова Лариса Владимировна** – старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФДПО ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [**Larisa V. Nikiforova** – MD, Senior Researcher of Central Research Laboratory, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]  
SPIN: 8735-8565, ORCID ID: 0000-0003-4369-0729, Researcher ID: X-6868-2018.

**Рябков Александр Николаевич** – д.м.н., доцент, доцент кафедры фармакологии с курсом фармации факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [**Alexander N. Ryabkov** – MD, PhD, Assistant Professor of Pharmacology Department with Course of Pharmacy of Continuing Professional Education Faculty, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]  
ORCID ID: 0000-0003-4705-747X, Researcher ID: S-1779-2016.

**Якушева Елена Николаевна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фармакологии с курсом фармации факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [**Elena N. Yakusheva** – MD, PhD, Professor, Head of Pharmacology Department with Course of Pharmacy of Continuing Professional Education Faculty, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]  
SPIN: 2865-3080, ORCID ID: 0000-0001-6887-4888, Researcher ID: T-6343-2017.

**Цитировать:** Попова Н.М., Шулькин А.В., Черных И.В., Есенина А.С., Градинарь М.М., Никифорова Л.В., Рябков А.Н., Якушева Е.Н. Функциональная активность гликопротеина-Р у кроликов породы «Советская шиншилла» при беременности // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2018. Т. 26, №4. С. 466-473. doi:10.23888/PAVLOVJ2018264466-473

**To cite this article:** Popova NM, Shchulkin AV, Chernykh IV, Esenina AS, Gradinar MM, Nikiforova LV, Ryabkov AN, Yakusheva EN. P-glycoprotein functional activity in «Soviet chinchilla» rabbits during pregnancy. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2018;26(4):466-73. doi:10.23888/PAVLOVJ2018264466-473

**Поступила/Received:** 29.09.2018  
**Принята в печать/Accepted:** 10.12.2018