

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРОГЕСТЕРОНА НА АКТИВНОСТЬ ГЛИКОПРОТЕИНА-P *IN VITRO*

© П.Д. Ерохина, Ю.В. Абаленихина, А.В. Шулькин, И.В. Черных,
Н.М. Попова, А.А. Слепнев, Е.Н. Якушева

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

Актуальность. Гликопротеин-P (Pgp, ABCB1) – белок-транспортер, участвующий в фармакокинетике лекарственных веществ, а также развитии резистентности опухолевых клеток к химиотерапии.

Цель. Изучить влияние прогестерона на активность Pgp *in vitro* на клеточной модели эпителия тонкого кишечника человека.

Материалы и методы. Исследования выполнены на линии клеток Caco-2. Активность Pgp оценивали по транспорту фексофенадина в специальной трансвелл-системе. Концентрацию фексофенадина анализировали методом ВЭЖХ. Количество Pgp определяли методом ИФА. Были выполнены четыре серии экспериментов: контроль – клетки, которые преинкубировали с чистой транспортной средой без добавления каких-либо веществ; влияние рифампицина на активность и синтез Pgp в концентрации 10 мкмоль/л при преинкубировании в течение 3 сут (контроль индукции); влияние прогестерона на активность Pgp в концентрациях 1, 10 и 100 мкмоль/л при преинкубировании в течение 30 мин; влияние прогестерона на активность и синтез Pgp в концентрациях 1, 10 и 100 мкмоль/л при преинкубировании в течение 3 сут.

Результаты. Прогестерон в концентрациях 1 и 10 мкМ при инкубации с клетками в течение 30 мин достоверно не влиял на активность Pgp, однако в концентрации 100 мкМ снижал активность белка-транспортера.

При инкубировании клеток линии Caco-2 с прогестероном в концентрациях 1, 10 и 100 мкМ в течение 3 сут активность Pgp не изменялась. Прогестерон в концентрации 100 мкМ при инкубировании в течение 3 сут значительно повышал синтез Pgp в энтероцитах на 114,3% по сравнению с показателями контроля, а в остальных используемых концентрациях (1 и 10 мкМ) достоверного эффекта не оказал.

Заключение. Прогестерон в эксперименте *in vitro* на клетках линии Caco-2 в концентрации 100 мкМ оказывает прямое ингибирующее действие на активность Pgp, однако при инкубации в течение 3 сут повышает синтез белка-транспортера, что нивелирует его ингибирующую активность.

Ключевые слова: гликопротеин-P; линия клеток Caco-2; прогестерон.

A STUDY OF INFLUENCE OF PROGESTERONE ON ACTIVITY OF GLYCOPROTEIN-P *IN VITRO*

P.D. Erokhina, Yu.V. Abalenikhina, A.V. Shchulkin, I.V. Chernykh,
N.M. Popova, A.A. Slepnev, E.N. Yakusheva

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Background. Glycoprotein-P (Pgp, ABCB1) is a transporter protein participating in pharmacokinetics of medical drugs, and also in development of resistance of tumor cells to chemotherapy.



Aim. To study the influence of progesterone on the activity of Pgp *in vitro* on a cell model of human small intestinal epithelium.

Materials and Methods. The work was conducted on Caco-2 cells. The activity of Pgp was evaluated by transport of fexofenadine in a special transwell-system. Concentration of fexofenadine was analyzed by HPLC method. The amount of Pgp was determined by EIA method. Four series of experiments were conducted: control – cells preincubated with clean transport medium without addition of any substances; influence of rifampicin on the activity and synthesis of Pgp in the concentration 10 $\mu\text{mol/l}$ in preincubation for 3 days (induction control); influence of progesterone on the activity of Pgp in concentrations 1, 10 and 100 $\mu\text{mol/l}$ in preincubation for 30 min; influence of progesterone on the activity and synthesis of Pgp in concentrations 1, 10 and 100 $\mu\text{mol/l}$ in preincubation for 3 days.

Results. Progesterone in the concentrations 1 and 10 μM in incubation with cells within 30 minutes did not show any reliable influence on the activity of Pgp, however, in concentration 100 μM it reduced the activity of the transporter protein.

In incubation of Caco-2 cells with progesterone in concentrations 1, 10 and 100 μM within 3 days the activity of Pgp remained unchanged. Progesterone in concentration 100 μM in incubation within 3 days significantly increased synthesis of Pgp in enterocytes by 114.3% as compared to control, and in other used concentrations (1 and 10 μM) it produced no reliable effect.

Conclusion. In *in vitro* experiments on Caco-2 cells progesterone in concentration 100 μM produces a direct inhibiting effect on the activity of Pgp; however, in incubation within 3 days it increases synthesis of the transporter protein, which cancels out its inhibitory activity.

Keywords: glycoprotein-P; Caco-2 cells; progesterone.

Гликопротеин-Р (Pgp, ABCB1) – белок-транспортер, экспрессирующийся в билипидной мембране клеток. Pgp обеспечивает защиту органов и тканей от ксенобиотиков, являющихся его субстратами, выводя их из клеток во внеклеточное пространство и биологические жидкости. Например, экспрессируясь в опухолевых клетках он формирует развитие их резистентности к химиотерапии, в энтероцитах кишечника препятствует всасыванию веществ, в гепатоцитах и эпителии почечных канальцев выводит вещества в желчь и мочу соответственно, в эндотелиальных клетках гематических барьеров препятствует проникновению веществ в забарьерные органы [1].

Показано, что некоторые вещества способны влиять на функционирование Pgp. Индукторы (рифампицин) повышают активность белка-транспортера, а ингибиторы (верапамил, хинидин) ее снижают [2].

Установлено регулирующее влияние половых гормонов на функционирование Pgp [3,4]. При изучении действия прогестерона на активность и синтез Pgp были получены противоречивые результаты.

На клеточной линии карциномы яичника человека (NCI-ADR-RES), содержащей значительное количество рецепторов к прогестерону, установлено, что экспрессия гена *MDR1*, увеличивалась после 8 ч инкубации с прогестероном в концентрации 10^{-7} М. Влияние прогестерона на клеточную линию карциномы плаценты человека (JAR) с низким уровнем прогестероновых рецепторов не привело к повышению экспрессии гена *MDR1*. При этом использование прогестерона в течение 24 и 72 ч дозозависимо (в концентрациях более 10^{-8} М) увеличивало экспрессию белка Pgp в клетках линии NCI-ADR-RES и JAR. Повышение экспрессии транспортера сопровождалось увеличением его активности, которую оценивали по накоплению клетками субстратов Pgp – саквинавира и паклитаксела [5].

На линии клеток L-MDR1, образованной трансфекцией линии эпителиоцитов почки свиньи LLC-PK1 геном *MDR1* человека, и доксорубицинорезистентной клеточной линии моноцитарной лейкемии мышей с повышенной экспрессией *mdr1a/1b* (P388/dx) выявлено, что прогестерон сни-

жал активность Pgp в концентрации $13,3 \pm 3,2$ мкМ на линии клеток L-MDR1 и в концентрации $30,2 \pm 9,8$ мкМ – на клеточной линии P388/dx [6].

Анализ литературы показал, что исследований на линиях клеток основных органов, отвечающих за фармакокинетику лекарственных веществ (кишечном и почечном эпителии, гепатоцитах, эндотелии гистогематических барьеров), практически не проводилось.

Ранее нами в экспериментах *in vivo* на кроликах было показано, что прогестерон повышает активность и синтез Pgp в энтероцитах кишечника [4].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния прогестерона на активность Pgp *in vitro* на клеточной модели эпителия тонкого кишечника человека.

Материалы и методы

Исследования *in vitro* выполнены на линии клеток карциномы ободочной кишки человека - Caco-2, полученной из ФГБУН ИИЦ РАН, Санкт-Петербург.

Клеточную линию Caco-2 культивировали при 37°C и 5% концентрацией CO_2 в Дульбекко модифицированной среде Игла (DMEM), содержащей глюкозу (4500 мг/л) («Sigma-Aldrich», Германия), L-глутамин (4 мМ) («Sigma-Aldrich», Германия), 15% бычьей сыворотки («Sigma-Aldrich», Германия), 100 ЕД/мл пенициллина («Sigma-Aldrich», Германия) и 100 мкг/мл стрептомицина. При достижении 70-90% конfluenceности клетки снимали с фласка за счет добавления раствора трипсин-ЭДТА (0,25% трипсина и 0,2% ЭДТА, «Sigma-Aldrich», Германия) и высевали в трансвелл-систему для оценки активности Pgp или в 6 луночные планшеты для определения влияния прогестерона на синтез белка-транспортера. Клетки культивировали в течение 21 сут, когда происходит их спонтанная дифференцировка в клетки, подобные кишечному эпителию [7].

Трансвелл-система представлена апикальной (a) и базолатеральной (b) камерами. Дном апикальной камеры является полупроницаемая мембрана, на которую высевали

клетки с плотностью $10^5/\text{см}^2$ (33 000 клеток/ячейка). В исследовании применяли 12-луночный планшет с полупроницаемой мембраной (12 mm Transwell® with 0.4 μm Pore Polycarbonate Membrane Insert, Sterile, Corning, США). При достижении трансэпителиального сопротивления выше 500 мОм*см² выполняли транспортные эксперименты. Интервал между транспортными экспериментами в одной и той же трансвелл-системе составлял не менее 7 дней.

Функционирование Pgp оценивали по транспорту его маркерного субстрата – фексофенадина («Sigma-Aldrich», Германия) в трансвелл-системе. Для этого питательную среду заменяли на транспортную – раствор Хэнкса («Sigma-Aldrich», Германия), забуференный 25 мМ Хепес при pH 7,4 («Sigma-Aldrich», Германия) с содержанием 1% диметилсульфоксида («ПанЭко», Россия). Далее в апикальную камеру добавляли фексофенадин в конечной концентрации 150 мкМ [7], а через 1, 2 и 3 ч осуществляли забор образцов транспортной среды (50 мкл) из базолатеральной камеры для определения содержания маркерного субстрата (a-b транспорт, за счет пассивной диффузии против функционирования Pgp).

Затем в других трансвелл-системах оценивали транспорт фексофенадина из базолатеральной камеры в апикальную (b-a транспорт за счет пассивной диффузии и белка-транспортера). Для этого фексофенадин в концентрации 150 мкМ добавляли в базолатеральную камеру, а через 1, 2 и 3 ч забирали образцы транспортной среды (50 мкл) из апикальной камеры для определения концентрации маркерного субстрата.

Транспорт фексофенадина из камеры a в камеру b и обратно оценивали по формуле [8]:

$$P_{app} = \frac{dQ}{dt} \times \frac{1}{(A \times C_0)}$$

где P_{app} – коэффициент кажущейся проницаемости (*apparent permeability coefficient*), dQ/dt – изменение концентрации субстрата в камере реципиенте за время инкубации, A – площадь полупроницаемой мембраны лунки в трансвелл-системе, на которой

культивировали клетки, S_0 – начальная концентрация субстрата в камере-доноре.

Далее определяли отношение коэффициентов кажущейся проницаемости: ba к ab .

Данный параметр, являясь интегральным, показывает общий вклад белка-транспортера Pgp в перенос маркерного субстрата фексофенадина через билипидную мембрану.

Содержание фексофенадина в транспортной среде определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ детектированием на хроматографе «Стайер» (Россия) по разработанной нами методике [2]. Полученную пробу транспортной среды (50 мкл), содержащую фексофенадин, разводили в 150 мкл подвижной фазы, и 100 мкл полученного раствора вводили в хроматограф.

Для оценки влияния прогестерона на активность Pgp *in vitro* его добавляли в обе камеры (апикальную и базолатеральную) вне зависимости от направления транспорта фексофенадина.

Для изучения влияния прогестерона на синтез Pgp клетки снимали с лунок 6 луночного планшета добавлением раствора трипсин-ЭДТА (0,25% трипсина и 0,2% ЭДТА, «Sigma-Aldrich», Германия). Полученные клетки лизировали трехкратным циклом замораживания-размораживания. В полученном лизате определяли содержание Pgp методом ИФА с помощью набора Human Permeability glycoprotein ELISA kit («Blue gene», Китай). Количество белка в пробах анализировали методом Бредфорда (Pierce Coomassie Plus (Bradford) Assay Kit, «ThermoFisher», США).

В ходе исследования были выполнены следующие серии экспериментов:

1) Контроль – клетки, которые преинкубировали с чистой транспортной средой без добавления каких-либо веществ;

2) Влияние рифампицина на активность и синтез Pgp в концентрации 10 мкмоль/л при преинкубировании в течение 3 сут – контроль индукции;

3) Влияние прогестерона на активность Pgp в концентрациях 1, 10 и 100 мкмоль/л при преинкубировании в течение 30 мин;

4) Влияние прогестерона на активность и синтез Pgp в концентрациях 1, 10 и 100 мкмоль/л при преинкубировании в течение 3 сут.

Полученные результаты обрабатывали с применением программы «Stat Soft Statistica 13.0» (США, лицензия JPZ811I52 1319AR25ACD-W) и Microsoft Excel for MAC ver. 16.24 (ID02984-001-000001). Для оценки статистической значимости различий использовали дисперсионный анализ (ANOVA), попарные сравнения выполняли с помощью критерия Ньюмена-Кейлса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Результаты эксперимента представлены в таблице 1 и на рисунке 1.

Культивирование клеток линии Caco-2 с 10 мкМ рифампицина в течение 3 сут приводило к повышению активности Pgp, что проявлялось в снижении $Papp_{ab}$ на 31,7% ($p < 0,05$) и повышении отношения $Papp_{ba}$ к $Papp_{ab}$ на 93,2% ($p < 0,05$).

Прогестерон в концентрациях 1 и 10 мкМ при инкубации с клетками Caco-2 в течение 30 мин достоверно не влиял на активность Pgp. В то же время в концентрации 100 мкМ снижал отношение $Papp_{ba}$ к $Papp_{ab}$ на 26,2% ($p < 0,05$), что свидетельствует о снижении активности белка-транспортера.

При инкубировании клеток линии Caco-2 с прогестероном в течение 3 сут в концентрациях 1, 10 и 100 мкМ изучаемые показатели $Papp_{ba}$, $Papp_{ab}$ и их отношение достоверно не изменялись по сравнению со значениями контроля.

В следующей серии экспериментов было изучено влияние прогестерона и рифампицина на синтез белка-транспортера Pgp в клетках линии Caco-2.

Рифампицин в концентрации 10 мкМ при инкубировании в течение 3 сут вызывал повышение количества Pgp в энтероцитах на 52,7% ($p < 0,05$), что подтверждает корректность эксперимента, т.к. рифампицин является классическим индуктором белка-транспортера, повышающим его активность за счет увеличения синтеза [2].

Прогестерон в концентрации 100 мкМ при инкубации в течение 3 сут повышал синтез Pgr в энтероцитах на 114,3% ($p=0,018$) по

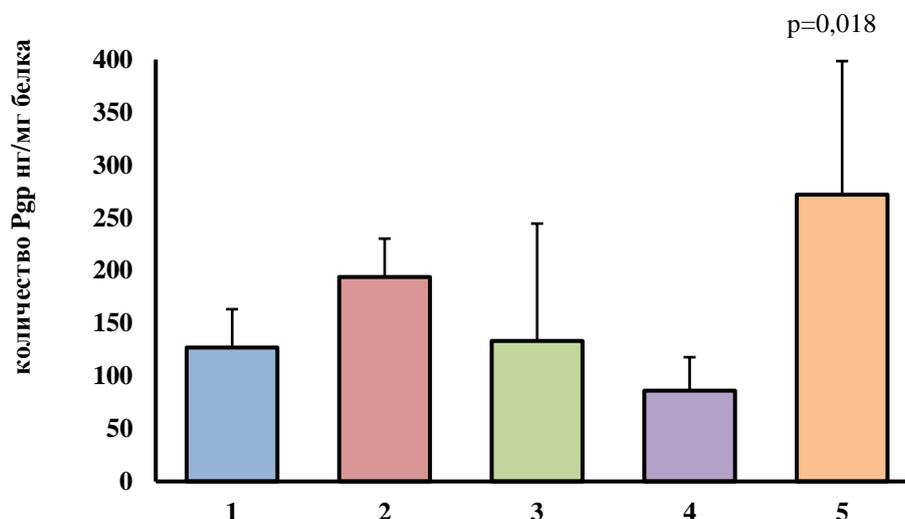
сравнению с показателями контроля, а в остальных концентрациях (1 и 10 мкМ) достоверного эффекта не оказал (рис. 1).

Таблица 1

Влияние прогестерона на транспорт фексофенадина через билипидную мембрану клеток линии Caco-2 ($M \pm SD$, $\times 10^{-6}$ см/сек)

	Papp ba	Papp ab	Papp ba/ Papp ab
Контроль, n=5	2,32±0,66	0,82±0,15	2,79±0,36
Рифампицин 10 мкМ 3 сут, n=3	2,9±0,31	0,56±0,09*	5,39±1,24*
Прогестерон 1 мкМ 30 мин, n=3	1,96±0,18	0,72±0,17	2,83±0,76
Прогестерон 10 мкМ 30 мин, n=3	2,4±0,24	0,89±0,25	2,93±1,23
Прогестерон 100 мкМ 30 мин, n=3	2,03±0,42	0,99±0,19	2,06±0,17*
Прогестерон 1 мкМ 3 сут, n=3	1,95±0,46	0,63±0,31	3,36±0,83
Прогестерон 10 мкМ 3 сут, n=3	2,13±0,18	0,71±0,15	3,1±0,71
Прогестерон 100 мкМ 3 сут, n=3	2,32±0,42	0,76±0,66	3,1±0,84

Примечание: * $p < 0,05$ – статистически значимые различия по сравнению с показателями контроля



Примечания: 1 – контроль (n=7), 2 – рифампицин 10 мкМ 3 сут (n=4), 3 – прогестерон 1 мкМ 3 сут (n=3), 4 – прогестерон 10 мкМ 3 сут (n=3), 5 – прогестерон 100 мкМ 3 сут (n=3)

Рис 1. Количество Pgr в клетках линии Caco-2 при воздействии прогестерона ($M \pm SD$, нг/мг белка)

Полученные результаты показывают, что прогестерон является прямым ингибитором Pgr, то есть способен подавлять его активность при непосредственном взаимо-

действии с его молекулой, что было установлено в опытах при инкубировании гормона в концентрации 100 мкМ с клетками Caco-2 в течение 30 мин.

В то же время, прогестерон при длительной инкубации (3 сут) повышает синтез белка-транспортера в культуре клеток. При этом активность Pgp достоверно от показателей контроля не отличается, что видимо связано с прямым ингибированием гормоном молекулы Pgp, которое, по-видимому, компенсаторно активирует синтез транспортера.

Прямое ингибирующее действие прогестерона на активность Pgp и при этом его способность повышать синтез белка-транспортера вероятно лежат в основе противоречивых результатов, описанных в литературе.

Механизмы повышения синтеза Pgp под действием прогестерона могут быть связаны с влиянием на экспрессию гена *MDR1*, кодирующего белок-транспортер, при взаимодействии со специфическими прогестероновыми рецепторами, или с транскрипцион-

ными факторами, например, прегнан-Х-рецептором (PXR) или конститутивным андростановым рецептором (CAR) [5,9].

Прогестероновые рецепторы в линии клеток Caco-2 не описаны, хотя их экспрессия обнаружена в кишечнике человека [10].

Таким образом, механизм активации синтеза Pgp под влиянием прогестерона требует дальнейшего изучения и уточнения.

Заключение

Прогестерон в эксперименте *in vitro* на клетках линии Caco-2 в концентрации 100 мкМ оказывает прямое ингибирующее действие на активность Pgp, однако при инкубировании в течение 3 сут повышает синтез белка-транспортера, что нивелирует его ингибирующую активность. Видимо, прямое ингибирующее действие прогестерона на активность Pgp в энтероцитах сопровождается компенсаторной активацией его синтеза.

Литература

1. Якушева Е.Н., Шулькин А.В., Попова Н.М., и др. Структура, функции гликопротеина-P и его значение для рациональной фармакотерапии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2014. №2. С. 3-11.
2. Якушева Е.Н., Черных И.В., Шулькин А.В., и др. Методика определения принадлежности лекарственных средств к числу субстратов гликопротеина-P // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2015. №3. С. 49-53.
3. Гацанова 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.
4. 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
5. 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
6. 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
7. Petri N., Tannergren C., Rungstad D., et al. Transport characteristics of fexofenadine in the Caco-2 cell model // Pharmaceutical Research. 2004. Vol. 21, №8. P. 1398-1404. doi:10.1023/b:pham.0000036913.90332.b1
8. Elsby R., Surry D.D., Smith V.N., et al. Validation and application of Caco-2 assays for the in vitro evaluation of development candidate drugs as substrates or inhibitors of P-glycoprotein to support regulatory submissions // Xenobiotica. 2008. Vol. 38(7-8). P. 1140-1164. doi:10.1080/00498250802050880
9. Kliewer S.A., Moore J.T., Wade L. An orphan nuclear receptor activated by pregnanes defines a novel steroid signaling pathway // Cell. 1998. Vol. 92, №1. P. 73-82. doi:10.1016/s0092-8674(00)80900-9
10. Watanabe K., Jinriki T., Sato J. Effects of progesterone and norethisterone on cephalixin transport and peptide transporter PEPT1 expression in human intestinal cell line Caco-2 // Biological & Pharmaceutical Bulletin. 2006. Vol. 29, №1. P. 90-95. doi:10.1248/bpb.29.90

References

1. Yakusheva EN, Shulkin AV, Popova NM, et al. Structure, functions, of P-glycoprotein and its role in rational pharmacotherapy. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2014;(2):3-11. (In Russ).
2. Yakusheva EN, Chernykh IV, Shulkin AV, et al. Methods of identification of drugs as P-glycoprotein substrates. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2015;(3):49-53. (In Russ).

3. 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).
4. Shchulkin AV, Chernykh IV, Yakusheva EN, et al. Influence of progesterone on P-glycoprotein functional activity in experiment. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2018;52(7):3-8. (In Russ). doi:10.30906/0023-1134-2018-52-7-3-8
5. Coles LD, Lee IJ, Voullas 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
6. 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
7. Petri N, Tannergren C, Rungstad D, et al. Transport characteristics of fexofenadine in the Caco-2 cell model. *Pharmaceutical Research*. 2004;21(8):1398-404. doi:10.1023/b:pham.0000036913.90332.b1
8. Elsby R, Surry DD., Smith VN, et al. Validation and application of Caco-2 assays for the in vitro evaluation of development candidate drugs as substrates or inhibitors of P-glycoprotein to support regulatory submissions. *Xenobiotica*. 2008;38(7-8):1140-64. doi:10.1080/00498250802050880
9. Kliewer SA, Moore JT, Wade L. An orphan nuclear receptor activated by pregnanes defines a novel steroid signaling pathway. *Cell*. 1998;92(1):73-82. doi:10.1016/s0092-8674(00)80900-9
10. Watanabe K, Jinriki T, Sato J Effects of progesterone and norethisterone on cephalixin transport and peptide transporter PEPT1 expression in human intestinal cell line Caco-2. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 2006;29(1):90-5. doi:10.1248/bpb.29.90

Дополнительная информация [Additional Info]

Информация о финансировании. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ 18-415-623001. [Financing of study. The work is supported by the grant of the Russian Foundation for Basic Research № 18-415-623001.]

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

Участие авторов. Ерохина П.Д., Абаленихина Ю.В., Попова Н.М. – культивирование клеток линии Caco-2, Ерохина П.Д., Черных И.В. – выполнение транспортных экспериментов, Щулькин А.В., Ерохина П.Д., Попова Н.М. – выполнение ИФА-анализа, написание статьи, Слепнев А.А. – статистическая обработка полученных результатов, Якушева Е.Н. – написание статьи, научное редактирование. [Participation of authors. P.D. Erokhina, Yu.V. Abalenikhina, N.M. Popova – Caco-2 cell cultivation, P.D. Erokhina, I.V. Chernykh – performance of transport experiments, A.V. Shchulkin, P.D. Erokhina, N.M. Popova – ELISA analysis, writing the text, A.A. Slepnev – statistical processing of the results, E.N. Yakusheva – writing the text, scientific editing.]

Информация об авторах [Authors Info]

Ерохина Пелагея Дмитриевна – студент, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [Pelageya D. Erokhina – Student, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]
ORCID ID: 0000-0003-4802-5656.

Абаленихина Юлия Владимировна – к.б.н., доцент кафедры биологической химии с курсом КЛД ФДПО, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [Yulia V. Abalenikhina – PhD in Biological Sciences, Assistant Professor of the Department of Biological Chemistry, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]
SPIN: 4496-9027, ORCID ID: 0000-0003-0427-0967, Researcher ID: L-8965-2018.

Щулькин Алексей Владимирович – к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [Alexey V. Shchulkin – MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Pharmacology with a 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., зав. кафедрой фармацевтической химии, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [Ivan V. Chernykh – PhD in Biological Sciences, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]
SPIN: 5238-6165, ORCID ID: 0000-0002-5618-7607, Researcher ID: R-1389-2017.

***Попова Наталья Михайловна** – к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [Natalia M. Popova – MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Pharmacology with a 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

Слепнев Александр Александрович – к.б.н., доцент кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [**Alexandr A. Slepnev** – PhD in Biological Sciences, Assistant Professor of the Department of Pharmacology with a Course of Pharmacy of Continuing Professional Education Faculty, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]
ORCID ID: 0000-0003-0696-6554.

Якушева Елена Николаевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии с курсом фармации ФДПО, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [**Elena N. Yakusheva** – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pharmacology with a 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: Ерохина П.Д., Абаленихина Ю.В., Шулькин А.В., Черных И.В., Попова Н.М., Слепнев А.А., Якушева Е.Н. Изучение влияния прогестерона на активность гликопротеина-Р *in vitro* // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2020. Т. 28, №2. С. 135-142. doi:10.23888/PAVLOVJ2020282135-142

To cite this article: Erokhina PD, Abalenikhina YuV, Shchulkin AV, Chernykh IV, Popova NM, Slepnev AA, Yakusheva EN. A study of influence of progesterone on activity of glycoprotein-P *in vitro*. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020;28(2):135-42. doi:10.23888/PAVLOVJ2020282135-142

Поступила/Received: 10.12.2019
Принята в печать/Accepted: 01.06.2020