

## 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  $\mu\text{M}$  in incubation with cells within 30 minutes did not show any reliable influence on the activity of Pgp, however, in concentration 100  $\mu\text{M}$  it reduced the activity of the transporter protein.

In incubation of Caco-2 cells with progesterone in concentrations 1, 10 and 100  $\mu\text{M}$  within 3 days the activity of Pgp remained unchanged. Progesterone in concentration 100  $\mu\text{M}$  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  $\mu\text{M}$ ) it produced no reliable effect.

**Conclusion.** In *in vitro* experiments on Caco-2 cells progesterone in concentration 100  $\mu\text{M}$  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-P (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 - Сасо-2, полученной из ФГБУН ИИЦ РАН, Санкт-Петербург.

Клеточную линию Сасо-2 культивировали при  $37^\circ\text{C}$  и 5% концентрацией  $\text{CO}_2$  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  $\mu\text{m}$  Pore Polycarbonate Membrane Insert, Sterile, Corning, США). При достижении трансэпителиального сопротивления выше 500 мОм\*см<sup>2</sup> 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

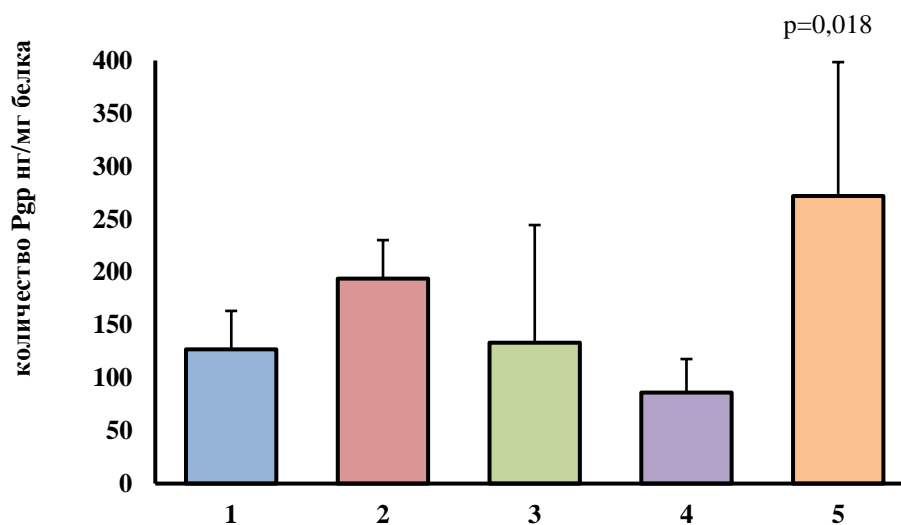
сравнению с показателями контроля, а в остальных концентрациях (1 и 10 мкМ) достоверного эффекта не оказал (рис. 1).

Таблица 1

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

	<b>Papp ba</b>	<b>Papp ab</b>	<b>Papp ba/ Papp ab</b>
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., Щулькин 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